2022年6月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号　873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

好中球エラスターゼ阻害剤

注射用エラスポール®100

ELASPOL®100 for Injection

日本薬局方

注射用シベレスタットナトリウム

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中　シベレスタットナトリウム水和物　100mg
一般名	和名：シベレスタットナトリウム水和物（JAN） 洋名：Sivelestat Sodium Hydrate（JAN） sivelestat（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2002年　4月11日 薬価基準収載年月日：2002年　6月　7日 発売年月日：2018年12月　1日（製造販売承認承継による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社　学術情報部 TEL 0120-014-561　FAX　06-6965-0900 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2018年12月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目……1
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的・製剤学的特性……1
Ⅱ．名称に関する項目……2
1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2
7．CAS 登録番号……2
Ⅲ．有効成分に関する項目……2
1．物理化学的性質……2
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法……4
4．有効成分の定量法……4
Ⅳ．製剤に関する項目……5
1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．注射剤の調製法……5
4．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……7
5．製剤の各種条件下における安定性……7
6．溶解後の安定性……8
7．他剤との配合変化（物理化学的変化）……8
8．生物学的試験法……14
9．製剤中の有効成分の確認試験法……14
10．製剤中の有効成分の定量法……14
11．力価……14
12．混入する可能性のある夾雑物……15
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……15
14．その他……15
Ⅴ．治療に関する項目……16
1．効能又は効果……16
2．用法及び用量……16
3．臨床成績……18
Ⅵ．薬効薬理に関する項目……30
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……30
2．薬理作用……30
Ⅶ．薬物動態に関する項目……36
1．血中濃度の推移・測定法……36
2．薬物速度論的パラメータ……37
3．吸収……38
4．分布……38
5．代謝……41
6．排泄……42
7．トランスポーターに関する情報……42
8．透析等による除去率……42
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……43
1．警告内容とその理由……43
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……43
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……43
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……43
5．慎重投与内容とその理由……43
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法……43

7. 相互作用 …… 44
8. 副作用 …… 44
9. 高齢者への投与 …… 49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 50
11. 小児等への投与 …… 50
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 50
13. 過量投与 …… 50
14. 適用上の注意 …… 50
15. その他の注意 …… 50
16. その他 …… 50
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 51
1. 薬理試験 …… 51
2. 毒性試験 …… 53
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 56
1. 規制区分 …… 56
2. 有効期間又は使用期限 …… 56
3. 貯法・保存条件 …… 56
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 56
5. 承認条件等 …… 56
6. 包装 …… 56
7. 容器の材質 …… 56
8. 同一成分・同効薬 …… 56
9. 国際誕生年月日 …… 56
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 56
11. 薬価基準収載年月日 …… 56
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 57
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 57
14. 再審査期間 …… 57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 57
16. 各種コード …… 57
17. 保険給付上の注意 …… 57
Ⅺ. 文献 …… 58
1. 引用文献 …… 58
2. その他の参考文献 …… 58
Ⅻ. 参考資料 …… 59
1. 主な外国での発売状況 …… 59
2. 海外における臨床支援情報 …… 59
ⅩⅢ. 備考 …… 59
その他の関連資料 …… 59

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

注射用エラスポール 100（一般名：シベレスタットナトリウム水和物）は、小野薬品工業株式会社が開発した世界初の好中球エラスターゼ阻害剤である。重症感染症や手術、外傷、熱傷、重症膵炎等の侵襲によって全身的に引き起こされる炎症反応を全身性炎症反応症候群（Systemic Inflammatory Response Syndrome；以下、SIRS と略す）と総称し、患者の SIRS 状態を早期に把握し、急性肺障害やその他の臓器障害の発現に対して適切な治療を行うことが、1992 年米国胸部医学会と米国集中治療医学会により提唱された。SIRS に伴う臓器障害のうち、もっとも頻度が高く、生命予後を左右するものとして肺障害がある。SIRS に伴う急性肺障害の病態は、肺血管透過性の亢進に伴う肺水腫であり、好中球の肺への集積と好中球から遊離される蛋白分解酵素や活性酸素等がその原因と考えられ、特に好中球エラスターゼの役割が注目されていた。

小野薬品工業株式会社は 1985 年からエラスターゼ阻害剤に関する研究を開始し、1989 年に世界に先駆け好中球エラスターゼを選択的に阻害するシベレスタットナトリウム水和物の合成に成功した。本剤は基礎実験において肺傷害を抑制し、肺機能を改善することが明らかにされ、さらに、臨床試験で SIRS に伴う急性肺障害を有する患者において、肺機能所見の改善、人工呼吸器の早期離脱、集中治療室の滞在期間及び SIRS 状態の期間の短縮効果が認められた。本剤は SIRS に伴う急性肺障害に対する新しい治療剤として位置付けられるものであり、2002 年 4 月 11 日「全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善」の効能・効果で製造承認を得た。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2014 年 12 月 18 日に再審査を終了した。

2018 年 12 月 1 日付で丸石製薬が製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は好中球エラスターゼを選択的に阻害する。（ *in vitro* ）（P.31～32 参照）

(2) 本剤は肺血管透過性亢進を抑制する。（ハムスター）（P.33 参照）

(3) 本剤は急性肺傷害を改善する。（ハムスター）（P.33～34 参照）

(4) 臨床試験成績において、本剤は SIRS に伴う急性肺障害患者の肺機能所見（PEEP、F_IO_2、A-aDO_2、胸部 X 線所見）を改善し、集中治療室からの早期退出及び SIRS 状態の早期寛解をもたらした。（P.19～21 参照）

(5) 臨床試験成績において、本剤は SIRS に伴う急性肺障害患者の肺機能を改善し、早期に人工呼吸器を離脱し得た。（P.21 参照）

(6) 承認時の臨床試験及び市販後調査（特別調査及び市販後臨床試験）において副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は 12.9%（207 例/1,610 例、495 件）で、主な副作用は AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常 124 例（7.7%）、アルカリホスファターゼの上昇 68 例（4.2%）、ビリルビンの上昇 29 例（1.8%）、LDH 上昇 16 例（0.99%）等である。（再審査終了時）
なお、重大な副作用として、1）**呼吸困難**、2）**白血球減少、血小板減少**、3）**肝機能障害、黄疸**が報告されている。（P.44～45 参照）

Ⅱ．名称に関する項目

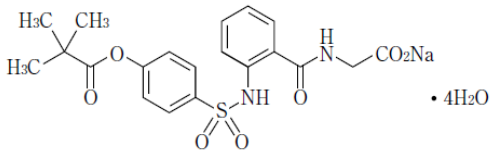
1．販売名

（1）和　　名　注射用エラスポール 100
（2）洋　　名　ELASPOL　100 for Injection
（3）名称の由来　肺(PULMONARY)でエラスターゼ(ELASTASE)を阻害することより、ELAS + PUL で発音しやすいように「ELASPOL」とした。

2．一般名

（1）和名（命名法）シベレスタットナトリウム水和物（JAN）
（2）洋名（命名法）Sivelestat Sodium Hydrate（JAN）
（3）ステム　　酵素阻害薬：-stat
　　エラスターゼ阻害薬：-elestat

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{21}N_2NaO_7S \cdot 4H_2O$
分子量：528.51

5．化学名（命名法）

Monosodium N-{2-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)phenylsulfonylamino] benzoyl}-aminoacetate tetrahydrate（日局）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-5046･Na

7．CAS 登録番号

127373-66-4（sivelestat）
150374-95-1（sivelestat sodium）
201677-61-4（Sivelestat Sodium Hydrate）

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

（2）溶解性

1）各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶　　媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	194	溶けやすい
エタノール(99.5)	3.8	溶けにくい
アセトニトリル	＜0.1	ほとんど溶けない
水	＜0.1	ほとんど溶けない

2）各種 pH 緩衝液に対する溶解度（25℃）

pH	溶解度（mg/mL）
4.4（酢酸 緩衝液）	0.016
5.4（酢酸 緩衝液）	0.13
6.4（リン酸 緩衝液）	2.95
6.8（リン酸 緩衝液）	11.2
7.2（リン酸 緩衝液）	16.0
7.5（炭酸 緩衝液）	19.6
8.0（炭酸 緩衝液）	36.0

アルカリ性側になるに従って溶解度は増加した。

（3）吸湿性

25℃で各湿度条件での吸湿性を検討した結果、33～93%RH の範囲の相対湿度において質量変化はほとんど認められなかったが、12%RH では質量が減少し、結晶水の脱離が示唆された。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 190℃（分解、ただし 60℃で 2 時間減圧乾燥後）

（5）酸塩基解離定数

pKa：5.3（カルボン酸部分）
　　：8.2（スルフォニルアミド部分）

（6）分配係数

本化合物の n-オクタノールと各 pH の緩衝液の分配係数を求めた。本化合物は分配係数が酸性側になるに従って大きくなった。

pH	5.4	6.1	6.9	8.0	9.4
分配係数 (n-オクタノール／緩衝液)	12.0	3.7	1.1	0.2	0.01

（7）その他の主な示性値

紫外線吸収スペクトル：311～315 nm〔pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液溶液（1→10000)〕に吸収の極大を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

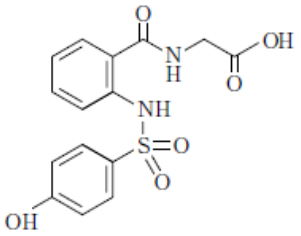
（1） 各種条件下における安定性

条件／項目	開始時	25℃ ガラス瓶 密栓 遮光	60℃ ガラス瓶 密栓 遮光	40℃ 75%RH ガラス瓶 開栓 遮光	1000 lx 白色蛍光灯 無色透明ガラス瓶 密栓
期　間		36 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	50 日間
外　観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量（%）	100	99.4	99.8	99.8	100.5

定量値は開始時の量を 100%として表した。

（2）強制分解による生成物

粉末を 60℃、40℃ 75%RH 及び曝光（白色蛍光灯　照度：1000 lx、温度：25℃）条件下に保存し、HPLC 及び TLC で認められた本化合物の分解生成物は以下のものであった。



N-[2-(4-Hydroxyphenylsulfonylamino)benzoyl]-aminoacetic acid

3. 有効成分の確認試験法

第十七改正 日局 「シベレスタットナトリウム水和物」の確認試験法による

(1) 本品の pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液溶液（1→40000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品 50mg に水 5mL を加え、アンモニア試液 1 滴を加えて溶かした液は、ナトリウム塩の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

第十七改正 日局 「シベレスタットナトリウム水和物」の定量法による

本品約 50mg を精密に量り、水/アセトニトリル混液（1：1）に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加える。この液 4mL にアセトニトリル 7mL 及び水 9mL を加え、試料溶液とする。別にシベレスタット標準品を 60℃で 2 時間減圧乾燥し、その約 40mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加える。この液 2mL にアセトニトリル 3mL 及び水 5mL を加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシベレスタットのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

シベレスタットナトリウム（$C_{20}H_{21}N_2NaO_7S$）の量（mg）$= M_S \times Q_T / Q_S \times 1.051$

M_S：シベレスタット標準品の秤取量（mg）

内標準溶液　パラオキシ安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液（1→2500）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：240 nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 5.44g を水に溶かし、1000mL とした後、リン酸を加えて pH3.5 に調整する。この液 5 容量にアセトニトリル 4 容量を加える。

流　量：シベレスタットの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、シベレスタットの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するシベレスタットのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0%以下である。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の 95.0～105.0%に対応するシベレスタットナトリウム水和物を含む。

販 売 名	注射用エラスポール 100
成分・含量 （1バイアル中）	シベレスタットナトリウム水和物 100mg
添加物 （1バイアル中）	D-マンニトール　　200mg pH 調節剤
剤　　形	注射剤（バイアル）
性　　状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH	7.5～8.5 （本品 1 バイアルを注射用水 10mL に溶かした液）
浸透圧比	約 0.6 （本品 1 バイアルを注射用水 10mL に溶かした液）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中　日局シベレスタットナトリウム水和物　100mg 含有

(2) 添加物

日局　D-マンニトール　　200mg

(3) 電解質の濃度

1 バイアル中　　Na：約 0.3mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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 の輸液で希釈する。

調製時の注意点

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。）

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。

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。なお、本剤との配合試験の結果、配合不可の輸液は、モリアミン S、アミゼット B、アミパレン、アミノレバン、モリプロン F であった。また、生理食塩液、ブドウ糖注射液 5%は配合可能であった。

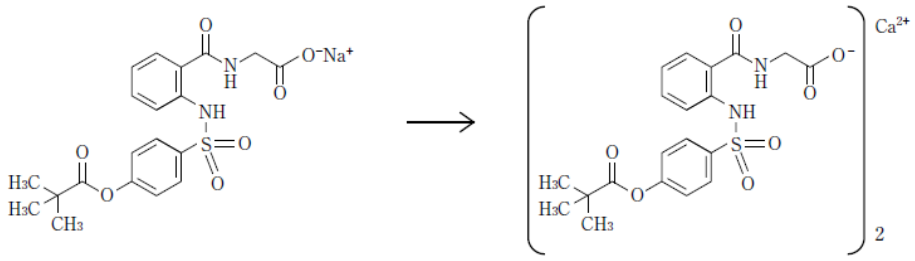
（解説）配合変化の起こるメカニズム

① カルシウムイオンによる沈殿の析出

本剤は、水溶液中でカルシウムイオンと塩交換を起こし、新たに生成されたカルシウム塩の溶

解性が低いため沈殿が生じることがある。カルシウムを含む輸液を使用する場合は、本剤をその輸液で直接溶解せず、あらかじめ生理食塩液又は注射用水で溶解した後、本剤の濃度を1mg/mL以下として配合すること。

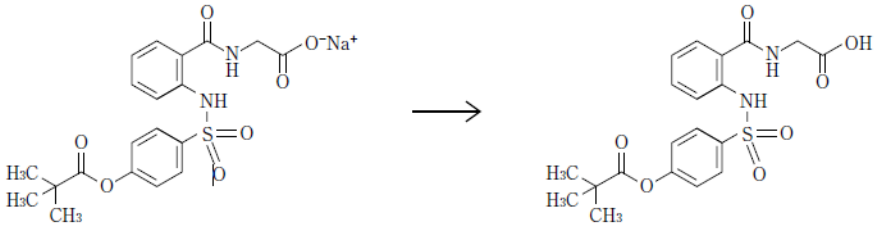
（Caを含む輸液と配合した場合）



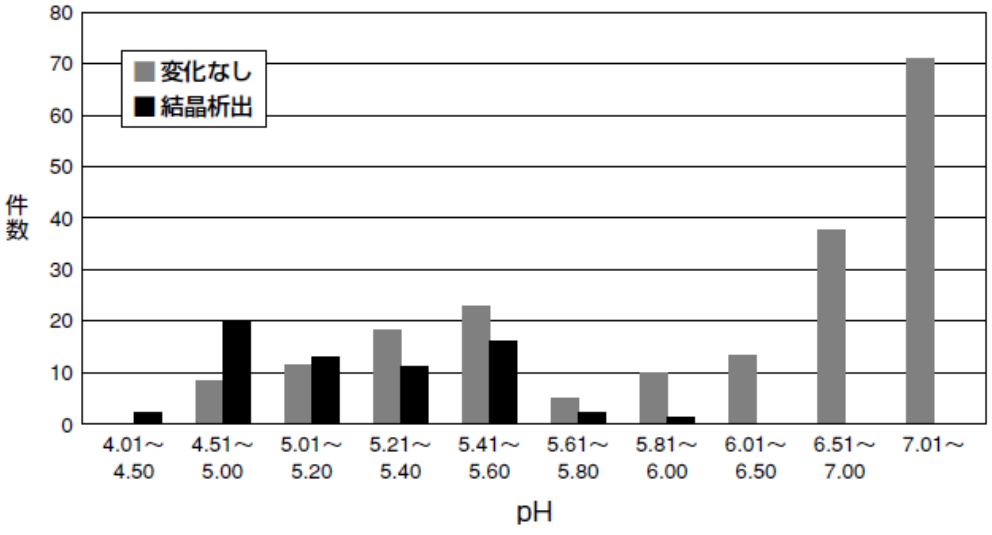
② 酸性下での結晶析出

水溶液中での本剤は、pHが酸性側ではナトリウムが解離し、溶解性の低いフリー体となって沈殿が生じる。

（酸性下）



本剤と各種輸液を配合した際のpHが6.0以下の酸性の場合、溶解性が不安定な状態にあり、pHの少しの変動や温度低下、他剤の微量混入等によって沈殿が生じることがある。

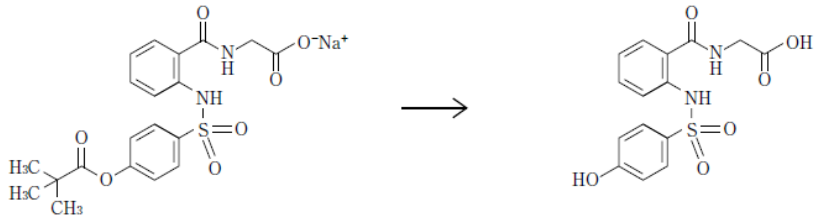


③アミノ酸による分解及びアルカリ性下での分解

本剤はアミノ酸輸液と配合すると、経時的に分解される。分解の原因はL-システイン、L-リジン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、アミノ酢酸が関与しており、特にL-システインによる影響が大きいことが確認されている。また、配合したときのpHが高いほど分解は促進される傾向にある。

なお、pH8.0 以上のアルカリ性では、アミノ酸輸液との配合でなくても経時的に加水分解が促進される。また、添加物に亜硫酸水素ナトリウム（$NaHSO_3$）を含む輸液と配合すると経時的に分解される。これは $NaHSO_3$ の量が多い場合、pH が高いほど促進される。

（アミノ酸輸液と配合した場合及びアルカリ性下）



4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) **長期保存試験:** 25℃、ガラスバイアル、遮光

期　間	開始時	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
外観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量（%）	100	99.9	100.2	100.0	100.0	100.3	100.8

(2) **加速試験**　40℃、75%RH、ガラスバイアル、遮光

期　間	開始時	2 ヵ月	4 ヵ月	6 ヵ月
外　観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし
定量（%）	100	99.4	99.8	100.1

(3) **温度安定性**　60℃、ガラスバイアル、遮光

期　間	開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
外　観	白色の塊	変化なし	変化なし	変化なし
定量（%）	100	98.3	97.3	96.9

(4) **光安定性**　25℃、ガラスバイアル（紙ラベル貼付）

条件	項目	期間		
		開始時	5 日	15 日
500 lx	外　観	白色の塊	変化なし	変化なし
室内光	定量（%）	100	100.5	99.8
1000 lx	外　観	白色の塊	変化なし	変化なし
白色蛍光灯	定量（%）	100	99.7	99.6

＊紙ラベル無しのガラスバイアルでは、1000 lx 白色蛍光灯で 11 日目に微黄白色への色調変化が認められたが、定量値に変化は認められなかった。

定量値は開始時の量を 100%として表した。

6. 溶解後の安定性

(1) 本剤 100mg を各輸液 10mL で溶解し、室温・室内光下で外観観察、pH 測定及び定量を行った。

輸　　液	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後
生理食塩液	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.32	7.34	7.31
	定量(%)	100	99	99
5%ブドウ糖液	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.57	7.59	7.56
	定量(%)	100	99	95
注射用水	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	7.55	7.58	7.54
	定量(%)	100	99	97

（定量値は開始時の量を 100%として表した。）

(2) 本剤 1 バイアルを各輸液 5mL 及び 10mL で溶解し、室内光下で、各温度での外観変化を観察した。

輸　　液	輸液量	5℃	15℃	25℃
生理食塩液	5mL	1 時間後-**結晶析出**	1 時間後-**結晶析出**	24 時間-無色澄明
	10mL	5 時間後-**結晶析出**	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明
5%ブドウ糖液	5mL	24 時間後-**結晶析出**	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明
	10mL	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明
注射用水	5mL	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明
	10mL	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明	24 時間-無色澄明

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) **輸液中の安定性**：本剤 300mg を生理食塩液 30mL で溶解し、各輸液 250mL 及び 500mL に配合する。室温・室内光下で、外観観察、pH 測定及び定量を行った。
（定量値は開始時の量を 100%として表した。）

(2) **各輸液での直接溶解**：室温・室内光下で、本剤 100mg に各輸液を直接加え、何 mL で溶解するかを検討した。

注）：溶解後の安定性は測定しておらず、速やかに適量の輸液で希釈することが望ましい。

輸　　液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
生理食塩液 pH4.5～8.0	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.24	7.22	7.24	
		定量(%)	100	99	98	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.20	7.23	7.19	
		定量(%)	100	99	99	
5%ブドウ糖液 pH3.5 ～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.48	7.42	7.43	
		定量(%)	100	98	96	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.61	7.60	7.53	
		定量(%)	100	98	95	
アクチット輸液 pH4.3～6.3	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL でも 溶解しない
		pH	5.45	5.46	5.41	
		定量(%)	100	98	101	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし※1	
		pH	5.48	5.58	5.57	
		定量(%)	100	101	100	

※1：28 時間後結晶析

輸液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
ヴィーン 3G 輸液 pH4.3～6.3	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	6～24 時間後 結晶析出	20mL でも 溶解しない
		pH	5.38	5.37		
		定量(%)	100	100		
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	6～24 時間後 結晶析出	
		pH	5.48	5.48		
		定量(%)	100	100		
キリット注 5% pH4.5～7.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.56	7.47	7.45	
		定量(%)	100	99	98	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.49	7.46	7.42	
		定量(%)	100	99	98	
グリセオール注 pH3.0～6.0	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	6.66	6.57	6.55	
		定量(%)	100	99	100	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.02	6.99	6.93	
		定量(%)	100	98	97	
KN1 号輸液 pH4.0～7.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.30	7.25	7.15	
		定量(%)	100	98	98	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.30	7.30	7.24	
		定量(%)	100	99	96	
KN3 号輸液 pH4.0～7.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	6.30	6.28	6.25	
		定量(%)	100	98	99	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	6.96	6.97	6.91	
		定量(%)	100	100	99	
KNMG3 号輸液 pH3.5～7.0	500mL	外　観	無色澄明	10 分後 結晶析出		10mL で溶解
		pH	5.06			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	2 時間後 結晶析出		
		pH	5.44			
		定量(%)	100			
ソリタ-T1 号輸液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	5.55	5.54	5.62	
		定量(%)	100	99	99	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	6.40	6.35	6.34	
		定量(%)	100	99	98	
ソリタ-T2 号輸液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	3 時間後 結晶析出		10mL で溶解
		pH	5.10			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	1 時間後 結晶析出		
		pH	5.31			
		定量(%)	100			

輸　液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
ソリタ-T3 号輸液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	5.72	5.74	5.74	
		定量(%)	100	99	99	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	6.51	6.48	6.46	
		定量(%)	100	100	99	
ソルデム 1 輸液 pH4.5～7.0	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.52	7.51	7.50	
		定量(%)	100	98	95	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.58	7.56	7.53	
		定量(%)	100	100	97	
ソルデム 3A 輸液 pH5.0～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.12	7.08	7.03	
		定量(%)	100	98	96	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.27	7.22	7.18	
		定量(%)	100	99	97	
低分子デキストラン 糖注 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.48	7.52	7.48	
		定量(%)	100	98	94	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.53	7.54	7.48	
		定量値(%)	100	96	91	
フィジオゾール 3 号輸液 pH4.0～5.2	500mL	外　観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		20mL でも 溶解しない
		pH	4.92			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	2 時間後 結晶析出		
		pH	5.21			
		定量(%)	100			
10%ブドウ糖液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.34	7.33	7.29	
		定量(%)	100	97	93	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.42	7.39	7.34	
		定量値(%)	100	97	91	
20%ブドウ糖液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		pH	7.63	7.61	7.55	
		定量(%)	100	95	82	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.65	7.67	7.62	
		定量値(%)	100	95	80	
50%ブドウ糖液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	直後 結晶析出			10mL で溶解
		pH				
		定量(%)				
	250mL	外　観	直後 結晶析出			
		pH				
		定量(%)				

輸　液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
70%ブドウ糖液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	直後白濁			10mL で溶解
		pH				
		定量(%)				
	250mL	外　観	直後白濁			
		pH				
		定量(%)				
マルトス輸液 10% pH4.0～6.0	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	10mL で溶解
		p H	7.42	7.30	7.27	
		定量(%)	100	98	96	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.41	7.39	7.36	
		定量(%)	100	99	95	
20%マンニットール 注射液「YD」 pH4.5～7.0	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL でも 溶解しない
		pH	7.52	7.44	7.41	
		定量(%)	100	98	95	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.49	7.48	7.41	
		定量(%)	100	99	95	

・　　：定量値が90%未満のもの

〈参考：カルシウムを含む輸液〉

注）：溶解後の安定性は測定しておらず、速やかに適量の輸液で希釈することが望ましい。

輸　液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
ヴィーン D 輸液 pH4.0～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL でも 溶解しない
		pH	5.32	5.32	5.26	
		定量(%)	100	101	101	
	250mL	外　観	無色澄明	45 分後 結晶析出		
		pH	5.42			
		定量(%)	100			
ヴィーン F 輸液 pH6.5～7.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL で溶解
		pH	7.21	7.22	7.21	
		定量(%)	100	99	99	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.30	7.28	7.29	
		定量(%)	100	99	98	
ソリタックス-H 輸液 pH5.7～6.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL でも 溶解しない
		pH	5.92	5.92	5.90	
		定量(%)	100	98	101	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	6.06	6.09	6.07	
		定量(%)	100	100	99	
トリパレン 1 号輸液 pH4.0～5.0	500mL	外　観	直後 結晶析出			20mL でも 溶解しない
		pH				
		定量(%)				
	250mL	外　観	直後 結晶析出			
		pH				
		定量(%)				

輸　液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
トリフリード輸液 pH4.5～5.5	500mL	外　観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		20mL でも 溶解しない
		pH	4.87			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	1 時間後 結晶析出		
		pH	5.04			
		定量(%)	100			
ハイカリック RF 輸液 pH4.0～5.0	500mL	外　観	直後 結晶析出			20mL でも 溶解しない
		pH				
		定量(%)				
	250mL	外　観	直後 結晶析出			
		pH				
		定量(%)				
ハイカリック液-2 号 pH3.5～4.5	500mL	外　観	直後 結晶析出			20mL でも 溶解しない
		pH				
		定量(%)				
	250mL	外　観	直後白濁			
		pH				
		定量(%)				
ハルトマン液 pH：8-「NP」 pH7.8～8.2	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL で溶解
		pH	7.76	7.70	7.63	
		定量(%)	100	97	96	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.70	7.61	7.56	
		定量(%)	100	99	98	
ビカーボン輸液 pH6.8～7.8	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL で溶解
		pH	7.04	7.14	7.35	
		定量(%)	100	100	100	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	7.20	7.30	7.40	
		定量(%)	100	101	100	
フィジオ 35 輸液 pH4.7～5.3	500mL	外　観	無色澄明	3.5 時間後 結晶析出		20mL でも 溶解しない
		pH	5.01			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	1 時間後 結晶析出		
		pH	5.07			
		定量(%)	100			
フィジオ 70 輸液 pH4.7～5.3	500mL	外　観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		20mL でも 溶解しない
		pH	5.01			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	1 時間後 結晶析出		
		pH	5.07			
		定量(%)	100			

輸　液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解[注)]
	輸液量	項　目	開始時	6 時間後	24 時間後	
フィジオ 140 輸液 pH5.9～6.2	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL で溶解
		pH	6.23	6.24	6.20	
		定量(%)	100	100	99	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		pH	6.60	6.56	6.50	
		定量(%)	100	99	99	
ポタコール R 輸液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	5 時間後 結晶析出		20mL でも 溶解しない
		ｐ H	5.06			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		
		ｐ H	5.26			
		定量(%)	100			
ラクテック注 pH6.0～8.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL で溶解
		ｐ H	7.23	7.22	7.18	
		定量(%)	100	99	99	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		ｐ H	7.30	7.30	7.24	
		定量(%)	100	97	99	
ラクテック D 輸液 pH3.5～6.5	500mL	外　観	無色澄明	45 分後 結晶析出		20mL でも 溶解しない
		ｐ H	5.02			
		定量(%)	100			
	250mL	外　観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		
		ｐ H	5.24			
		定量(%)	100			
ラクテック G 輸液 pH6.0～8.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL で溶解
		ｐ H	7.20	7.17	7.07	
		定量(%)	100	99	98	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		ｐ H	7.30	7.23	7.18	
		定量(%)	100	100	97	
リンゲル液 pH5.0～7.5	500mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	20mL でも 溶解しない
		ｐ H	7.21	7.16	7.16	
		定量(%)	100	99	98	
	250mL	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	
		ｐ H	7.29	7.30	7.24	
		定量(%)	100	98	99	

「**輸液中の安定性**」は室温での結果であり、低温による溶解度の低下、又は他剤の微量混入により結晶が析出することがある。特に、本剤溶解後の pH が 6.0 以下で 24 時間後まで外観変化の認められない輸液（アクチット注、ソリタ-T1 号輸液、ソリタ-T3 号輸液等）は注意が必要である。

(3) **フィルター通過性試験**

本剤 300mg を生理食塩液 500mL で溶解し、室温・室内光下に輸液セットで滴下し、通過液の外観観察及び定量を行った。(定量値は開始時の量を 100%として表した。)

輸液セット　　：ニプロ輸液セット・ISA100A

輸液フィルター：ニプロフィルターセット・FG-20AY、ポリエーテルスルホン製、ポアーサイズ 0.2μm

項　目	開始時	フィルター通過後		
		10 分	6 時間	24 時間
外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
定量(%)	100	100	100	99

8. 生物学的試験法

無菌試験：日局一般試験法（メンブランフィルター法）により試験を行うと、これに適合する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 本品の「シベレスタットナトリウム水和物」0.1g に対応する量をとり、水 10mL に溶かす。この液 1mL に pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて 100mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 311～315nm に吸収の極大を示す。

(2) 本品の「シベレスタットナトリウム水和物」0.1g に対応する量をとり、メタノール 10mL を加えて振り混ぜる。上澄液 1mL にメタノールを加えて 10mL とし、試料溶液とする。別にシベレスタットナトリウム水和物 10mg をメタノール 10mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/酢酸（100）混液（20：1）を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

第十七改正 日局「注射用シベレスタットナトリウム」の定量法による

本品につき，シベレスタットナトリウム水和物（$C_{20}H_{21}N_2NaO_7S \cdot 4H_2O$）約 1g に対応する個数をとり、それぞれの内容物を水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリル 5mL を加える。この液 2mL をとり、水/アセトニトリル混液（1：1）3mL を加え、試料溶液とする。以下「シベレスタットナトリウム水和物」の定量法を準用する。

シベレスタットナトリウム水和物（$C_{20}H_{21}N_2NaO_7S \cdot 4H_2O$）の量(mg)

$= M_S \times Q_T / Q_S \times 20 \times 1.216$

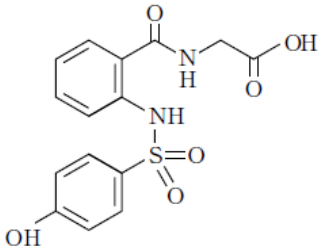
M_S：シベレスタット標準品の秤取量（mg）

内標準溶液　パラオキシ安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液（1→2500）

11. 力価

本剤 1 バイアル中の含量（100mg）は、化学物質全体（シベレスタットナトリウム水和物）の量で表示している。

12. 混入する可能性のある夾雑物



他、3 化合物

N-[2-(4-Hydroxyphenylsulfonylamino)benzoyl]-
aminoacetic acid

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1．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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1．本剤は下記の(1)および(2)の両基準を満たす患者に投与すること。
(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。
①体温＞38℃または＜36℃、
②心拍数＞90 回/分、
③呼吸数＞20 回/分または $PaCO_2$＜32mmHg、
④白血球数＞12,000/μL、＜4,000/μL または桿状球＞10%
(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。
①肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で $PaO_2/F_IO_2$300mmHg 以下）が認められる。
②胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
③肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧≦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。
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 日間での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。（「臨床成績」の項 3）参照）〕
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。（「臨床成績」の項 2）②参照）

（解説）
1．全身性炎症反応症候群と急性肺障害の診断基準を参考に、対象疾患を明確にするために設定した。
(1) 各項目は侵襲に対する全身性炎症反応が起こっているかを確認するための項目であり、4 項目のうち、2 項目以上を満たすことが全身性炎症反応症候群(SIRS)の診断基準である。
(2) 各項目は肺の障害の有無を判断するための項目であり、①と②の両方を満たすことが急性肺障害の診断基準で、③については心原性肺水腫、すなわち循環器系疾患に起因する急性肺障害患者を鑑別・除外することを目的として設定された基準である。
2．外国第Ⅱ相臨床試験において、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し、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集団での層別解析では、本剤投与群は VFD、28 日死亡率及び 180 日死亡率は良好な傾向を示したが、全体の成績では、プラセボ群と比較して VFD 及び 28 日死亡率で差は認められず、180 日死亡率では有意に高い結果であった（「3. 臨床成績」(2)臨床効果の項 3) (P.22)参照）。また、対象疾患の適切性を確認するための国内市販後臨床試験（試験 C）においても、これらの患者には使用経験が少なく有効性及び安全性は確立されていないことより、本剤の対象患者をより明確にするため設定した（「3．臨床成績」(6)治療的使用の項 2）②(P.29)参照）。
3．高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者は、外国第Ⅱ相臨床試験では除外され、対象疾患の適切性を確認するための国内市販後臨床試験（試験 C）では使用経験が 9 例と少なく、有効性及び安全性は確立されていないことより設定した（「3．臨床成績」(6)治療的使用の項 2）②(P.29)参照）。

2．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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。(「臨床成績」の項 1)③参照)
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。(「臨床成績」の項 1)④参照)
３．調製時：アミノ酸輸液との混注は避けること。また、カルシウムを含む輸液を用いる場合（本剤の濃度が 2mg/mL 以上）や輸液で希釈することにより pH が 6.0 以下となる場合は沈殿が生じることがあるので注意すること。(「適用上の注意」の項参照)

（解説）

１．国内での二重盲検比較試験 1)において、肺機能改善度の「中等度改善」以上は、本剤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）と、72 時間以内に投与することによってより高い有効率が得られていることより設定した（「3. 臨床成績」(2)臨床効果の項 1）③(P.20)参照)。
２．国内での二重盲検比較試験 1)の 0.2mg/kg/hr 用量群の肺機能改善度の改善率（「中等度改善」以上）は投与 10 日～14 日後でほぼ一定であったこと、国内での ARDS Network の基準に準拠した臨床試験 2)において肺機能改善度の改善率（「中等度改善」以上）は投与 5 日後で 35.0%、10 日後、14 日後はそれぞれ 70.0%、85.0%であったことから、本剤の投与期間としては、10 日～14 日間が妥当と判断した。ただし、 5 日以内に人工呼吸器から離脱する症例があること、また投与 5 日後に肺機能改善度が悪化であった症例はその後も「軽度改善」以上には改善しなかったことから、一律に投与期間を設定することより、患者の症状・病態に合わせて柔軟に設定することが必要かつ適切な使用方法であると判断し設定した（「３．臨床成績」(2)臨床効果の項 1）④(P.20)参照)。
３．**Ⅳ．製剤に関する項目**「３．注射剤の調製法」(P.6)、「6. 溶解後の安定性」(P.9)、「7. 他剤との配合変化」(P.9～14）の項参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1) 承認時までの国内臨床試験

①二重盲検比較試験[1]及び国際的な試験方法である ARDS Network の基準に準拠した臨床試験[2]において（いずれも投与前の臓器障害数が肺を含め 3 臓器以下の患者に本剤を 14 日間投与した）、全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する本剤の有用性が確認されている。

肺以外の臓器障害の診断基準

障害臓器	診断基準
心臓	循環血液量が適正で通常量の inotropic agents に反応しない 血圧低下（SBP＜100mmHg）
肝臓	血清ビリルビン＞5mg/dL 又は s-ALT(GPT)＞200IU/L
腎臓	BUN＞50mg/dL 又は血清クレアチニン＞3mg/dL
消化管出血	輸血を要する消化管出血
中枢神経系	3,3,9 度方式による意識レベルで 2 桁以上
血液凝固系	厚生省 DIC 基準に基づく DIC

②二重盲検比較試験を含む臨床試験 234 例において、全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に効果がみられ、全般改善度の「中等度改善」以上は 70.5%（165/234 例）である。

〈臨床試験別全般改善度〉

	総症例数	中等度 改善以上	改善率（%）
*後期第Ⅱ相試験[3]	53	29	54.7
第Ⅲ相二重盲検比較試験[1]	113	81	71.7
ARDS Network の基準に準拠した臨床試験[2]	20	17	85.0
第Ⅲ相一般臨床試験①[4]	44	35	79.5
第Ⅲ相一般臨床試験②[5]	4	3	75.0
合　　計	234	165	70.5

＊：後期第Ⅱ相試験は、5 日間の静脈内持続投与であり、障害臓器数が肺を含め 4 臓器以上の患者も含んでいる。

〈全般改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	中等度改善以上（%）
114	51	16	29	23	1	234	70.5 (165/234 例)

〈肺機能改善度〉

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	中等度改善以上（%）
116	43	19	30	26	0	234	67.9 (159/234 例)

③二重盲検比較試験において、肺機能改善度の「中等度改善」以上は、本剤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）である[1)]。

〈全般改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	中等度改善以上（%）
全症例	60	21	4	14	13	1	113	71.7 (81/113 例)
72 時間以内の患者	54	15	2	9	10	1	91	75.8 (69/91 例)
72 時間を超えた患者	6	6	2	5	3	0	22	54.5 (12/22 例)

〈肺機能改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	中等度改善以上（%）
全症例	60	18	7	13	15	0	113	69.0 (78/113 例)
72 時間以内の患者	54	12	5	8	12	0	91	72.5 (66/91 例)
72 時間を超えた患者	6	6	2	5	3	0	22	54.5 (12/22 例)

④二重盲検比較試験を含む 14 日間投与で実施した臨床試験において、投与 5 日後の肺機能改善度を基準とした投与 10 日後、投与 14 日後の「中等度改善」以上は次の通りである。

投与 5 日後を基準とした肺機能改善度の推移

	10 日後 肺機能改善度 （中等度改善以上）	14 日後 肺機能改善度 （中等度改善以上）
著明改善	100.0% （56/56例）	100.0% （56/56例）
中等度改善	90.0% （36/40例）	90.0% （36/40例）
軽度改善	64.5% （20/31例）	80.6% （25/31例）
不変	27.8% （10/36例）	34.3% （12/35例）
悪化	0.0% （0/12例）	0.0% （0/12例）
計	69.7% （122/175例）	74.1% （129/174例）

5 日後不変の 1 例は副作用のため中止され、14 日後は欠測となった。

⑤後期第Ⅱ相試験において、全般改善度の「中等度改善」以上は、投与前の臓器障害数が肺を含め 3 臓器以下の患者で 63.2%(24/38 例)、4 臓器以上の患者で 33.3%(5/15 例）である[3]。（なお、本試験では肺以外の臓器障害の診断基準を定めていない。）

〈全般改善度〉

臓器障害数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上（%）
全症例	16	13	11	9	4	53	54.7 (29/53 例)
3 臓器以下	15	9	5	7	2	38	63.2 (24/38 例)
4 臓器以上	1	4	6	2	2	15	33.3 (5/15 例)

注：後期第Ⅱ相試験は、投与期間が 5 日間である。

⑥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した ARDS Network の基準に準拠した臨床試験 20 例において、VFD（平均±標準偏差）は、14.3±8.6 日である。また、二重盲検比較試験に組み入れられた患者のうち、上記 ARDS Network の基準に準拠した臨床試験の選択基準に合致した患者 107 例でのサブグループ解析において、VFD（平均±標準偏差）は、比較対照群 10.7±10.8 日、本剤投与群 13.1±10.9 日である[2]。

試験名		症例数	VFD（日）	
			平均±標準偏差	中央値
ARDS Network の基準に準拠した臨床試験		20	14.3± 8.6	19.0
第Ⅲ相二重盲検比較試験（サブグループ解析*）	本剤投与群	46	13.1±10.9	18.5
	比較対照群	61	10.7±10.8	8.0

＊：「ARDS Network の基準に準拠した臨床試験」の選択基準に合致した患者集団

2) 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市販後臨床試験※（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±標準誤差）は、本剤非投与群 12.1±1.0 日、本剤投与群 15.7±0.5 日であり、本剤投与群で VFD は長かった。28 日生存率（Kaplan-Meier 法）は、本剤非投与群 77.0%、本剤投与群 88.6%であり、本剤投与群で 28 日生存率は高かった。180 日生存率（Kaplan-Meier 法）は、本剤非投与群 56.3%、本剤投与群 71.8%であり、本剤投与群で 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[6,7]。

※：独立した 2 つの多施設共同試験から本剤投与群 384 例と本剤非投与群 172 例を集積し、成績は両群間の患者背景の偏りを調整。

	VFD（日）（調整平均±標準誤差）	28 日生存率（Kaplan-Meier 法）	180 日生存率（Kaplan-Meier 法）
本剤投与群	15.7±0.5（n=351）	88.6%（n=374）	71.8%（n=384）
本剤非投与群	12.1±1.0（n=157）	77.0%（n=168）	56.3%（n=172）

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市販後臨床試験において、本剤の使用経験は 9 例と少なく、有効性及び安全性は確立されていない（「(6) 治療的使用」の項 2）②(P.29)参照）[7]。

3）外国臨床試験（参考：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 例を対象に、ARDS Network の基準に準拠して、プラセボを比較対照に設定した第Ⅱ相臨床試験（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、VFD（平均±標準偏差）は、プラセボ群 11.9±10.1 日、本剤投与群 11.4±10.3 日であり、28 日死亡率は、プラセボ群 26.0%（64/246 例）、本剤投与群 26.6%（64/241 例）である。180 日死亡率は、プラセボ群 31.3%（77/246 例）、本剤投与群 40.2%（97/241 例）であり、プラセボ群と比較して本剤投与群で 180 日死亡率は統計学的に有意に高かった[8)]※。

	症例数	VFD（日） （平均±標準偏差）	28 日死亡率	180 日死亡率
本剤投与群	241	11.4±10.3	26.6% （64/241 例）	40.2% （97/241 例）
プラセボ群	246	11.9±10.1	26.0% （64/246 例）	31.3% （77/246 例）

※：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（Murray's Lung Injury Score 2.5 点以下の集団）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、本剤投与群 15.9±10.4 日、28 日死亡率は、プラセボ群 34.0%（18/53 例）、本剤投与群 12.8%（6/47 例）、180 日死亡率は、プラセボ群 45.3%（24/53 例）、本剤投与群 34.0%（16/47 例）であった[9)]。

	症例数	VFD（日） （平均±標準偏差）	28 日死亡率	180 日死亡率
本剤投与群	47	15.9±10.4	12.8% （ 6/47 例）	34.0% （16/47 例）
プラセボ群	53	12.0±10.3	34.0% （18/53 例）	45.3% （24/53 例）

（3）臨床薬理試験

1）単回投与試験

健康成人男子を対象に、6 例に 1 時間当たり 0.5 及び 1.0mg/kg を 2 時間静脈内持続投与した。1.0mg/kg 投与において投与終了 7～8 時間後に「軽度な頭痛」が 6 例中 2 例に見られたが、翌日には消失し発現時期及び問診から本剤との関連性は否定された。その他の自覚症状、他覚所見、心電図、眼底所見及び臨床検査には影響を認めず、安全性に問題となるものは認めなかった[10)]。

中島　光好　他：臨床医薬，1998；14(2)：195.

2）反復投与試験

健康成人男子を対象に、6 例に 1 回 1 時間当たり 0.5mg/kg を 2 時間かけて、12 時間毎に 3 日間計 5 回静脈内持続投与した。自覚症状、他覚所見、心電図、眼底所見及び臨床検査への影響を認めず、安全性に問題となるものは認めなかった[10)]。

中島　光好　他：臨床医薬，1998；14(2)；195.

（注）本剤の用法・用量は、「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。」である。

（4）探索的試験

試 験 名	前期第Ⅱ相試験 [11)]
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対　　象	重症感染症に伴う肺障害患者
主な登録基準	重症感染症の患者のうち、下記のすべてを満たしたもの ・16 歳以上 ・体温 38℃以上の発熱 ・白血球数 15000/μL 以上 ・血液ガス分析又は胸部 X 線所見にて肺機能障害を認める ・感染病巣を臨床的に確認できる
主な除外基準	・複数の高度臓器障害を有し、生命の切迫状態にある患者 ・妊婦、授乳婦及び妊娠の疑いのある患者 ・感染病巣に対し有効な処置のできない患者、等
試験方法	A 群：1 時間当たり 0.1mg/kg の投与速度で 3 日間静脈内持続投与する。 B 群：1 時間当たり 0.2mg/kg の投与速度で 3 日間静脈内持続投与する。 C 群：0.5mg/kg を 5 分間かけて 1 日 2 回 3 日間静脈内間欠投与する。 D 群：1 時間当たり 0.2mg/kg の投与速度で 7 日間静脈内持続投与する。
目　　的	重症感染症に伴う肺障害に対する本剤の有効性及び安全性について検討する。
評価項目	・全般改善度、等
結　　果	**〔有効性〕** 全般改善度の「改善」以上の症例は 13 例中 9 例で、A 群 4 例中 3 例、B 群 3 例中 1 例及び D 群 6 例中 5 例であった。 **〔安全性〕** 副作用は D 群の 1 例で投与 6 日目に軽度な代謝性アシドーシス 1 例を認めたが、特に処置することなく当日中に消失した。この他、臨床上特に問題となる副作用を認められなかった。
まとめ 血漿中薬物濃度より、各群ともこれらの投与量で肺機能に対する有効性が示唆された（P.36 参照）。	

玉熊正悦　他：臨床医薬，1998；14(2)：241.

（注）　本剤の効能・効果は、「全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善」である。
また、本剤の用法・用量は、「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。」である。

（5）検証的試験

1） 無作為化並行用量反応試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 3)</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>SIRS に伴う肺障害患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・16 歳～75 歳（性別：不問）の入院患者
・SIRS：下記の①～④のうち 2 項目以上を満たす患者
①体温 38℃以上又は 36℃以下　②心拍数毎分 90 回以上
③呼吸数毎分 20 回以上の頻呼吸又は $PaCO_2$ が 32mmHg 以下の過換気
④白血球数が 12000/μL 以上、4000/μL 以下又は桿状球 10%以上
・下記の肺障害スコアー4 項目の合計が 6 点以上（ただし、肺コンプライアンス未測定の場合には 3 項目の合計が 4 点以上）の肺機能障害を有し、人工呼吸管理下にある患者

肺障害スコアー
<table><tr><th>スコアー
観察項目</th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr><tr><td>PEEP(cmH_2O)</td><td>0</td><td>1～5</td><td>6～8</td><td>9～11</td><td>≧12</td></tr><tr><td>低酸素血症(PaO_2/F_IO_2)</td><td>≧300</td><td>225～299</td><td>175～224</td><td>100～174</td><td>＜100</td></tr><tr><td>胸部 X 線所見</td><td>異常陰影を認めない</td><td>4 分割中 1 分割に異常陰影を認める</td><td>4 分割中 2 分割に異常陰影を認める</td><td>4 分割中 3 分割に異常陰影を認める</td><td>4 分割すべてに異常陰影を認める</td></tr><tr><td>肺コンプライアンス 1)
(mL/cm H_2O)</td><td>≧80</td><td>60～79</td><td>40～59</td><td>20～39</td><td>≦19</td></tr></table>1）肺コンプライアンスは次式に従って計算する。
肺コンプライアンス＝1 回換気量／（最高気道内圧－PEEP 圧）</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊婦、授乳婦及び妊娠の疑いのある患者
・原疾患に対する有効な処置の出来ない患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>L 群：1 時間当たり 0.01mg/kg の投与速度で 5 日間静脈内持続投与する。
M 群：1 時間当たり 0.05mg/kg の投与速度で 5 日間静脈内持続投与する。
H 群：1 時間当たり 0.20mg/kg の投与速度で 5 日間静脈内持続投与する。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>SIRS に伴う肺障害に対する本剤の有効性、安全性ならびに至適投与量について検討する。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・全般改善度、等</td></tr>
</table>

結　　果

〔有効性〕
投与前の障害臓器数が肺を含め 3 臓器以下の症例や投与前のエラスターゼ値が高値の症例において、用量に依存した肺機能の改善効果が見られた。

〈全般改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上（%）
L 群	13	11	13	13	7	57	42.1
M 群	14	13	6	14	11	58	46.6
H 群	16	13	11	9	4	53	54.7

〈肺機能改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上（%）
L 群	13	11	12	11	10	57	42.1
M 群	14	11	7	14	12	58	43.1
H 群	17	8	11	12	5	53	47.2

〈投与前の障害臓器数が肺を含め 3 臓器以下の症例の全般改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上（%）
L 群	8	7	9	10	5	39	38.5
M 群	7	9	4	11	5	36	44.4
H 群	15	9	5	7	2	38	63.2

〈投与前のエラスターゼ値が高値（＞601ng/mL）の症例の全般改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上（%）
L 群	5	5	4	7	5	26	38.5
M 群	5	5	2	8	8	28	35.7
H 群	7	5	2	3	1	18	66.7

〔安全性〕
副作用は肝機能異常が L 群で 2 例 2 件、M 群で 2 例 2 件、H 群で 4 例 5 件であった。他の副作用は L 群で好酸球増加 1 例 1 件と M 群で貧血 1 例 1 件であった。重篤な副作用はなかった。

まとめ
以上より本剤の投与量は 1 時間当り 0.2mg/kg が至適と考えられ、安全に使用されうる薬剤であると結論した。

玉熊正悦　他：臨床医薬，1998；14(2)：263.

（注）本剤の用法・用量は、「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。」である。
後期第Ⅱ相試験は、投与期間が 5 日間であり、障害臓器数が肺を含め 4 臓器以上の患者も含んでいる。

2） 比較試験

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>第Ⅲ相二重盲検比較試験 1)</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>SIRS に伴う肺障害患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・16 歳～75 歳（性別：不問）の入院患者
・SIRS：下記の①～④のうち 2 項目以上を満たす患者
①体温 38℃以上又は 36℃以下　②心拍数毎分 90 回以上
③呼吸数毎分 20 回以上の頻呼吸又は $PaCO_2$ が 32mmHg 以下の過換気
④白血球数が 12000/μL 以上、4000/μL 以下又は桿状球 10%以上
・下記の肺障害スコアー4 項目の合計が 6 点以上（ただし、肺コンプライアンス未測定の場合には 3 項目の合計が 4 点以上）の肺機能障害を有し、人工呼吸管理下にある患者
肺障害スコアー
<table>
<tr><th>観察項目＼スコアー</th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>PEEP(cmH_2O)</td><td>0</td><td>1～5</td><td>6～8</td><td>9～11</td><td>≧12</td></tr>
<tr><td>低酸素血症(PaO_2/FiO_2)</td><td>≧300</td><td>225～299</td><td>175～224</td><td>100～174</td><td>＜100</td></tr>
<tr><td>胸部 X 線所見</td><td>異常陰影を認めない</td><td>4 分割中 1 分割に異常陰影を認める</td><td>4 分割中 2 分割に異常陰影を認める</td><td>4 分割中 3 分割に異常陰影を認める</td><td>4 分割すべてに異常陰影を認める</td></tr>
<tr><td>肺コンプライアンス 1)
(mL/cm H_2O)</td><td>≧80</td><td>60～79</td><td>40～59</td><td>20～39</td><td>≦19</td></tr>
</table>
1）肺コンプライアンスは次式に従って計算する。
肺コンプライアンス＝1 回換気量／（最高気道内圧－PEEP 圧）</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・肺を含め 4 臓器以上の障害を有する多臓器障害の患者
なお、臓器障害の対象は肺、心臓、肝臓、腎臓、消化管出血、中枢神経系、血液凝固系とし、肺以外の各臓器の障害の有無は下記の表に従う
・妊婦、授乳婦及び妊娠の疑いのある患者
・原疾患に対する有効な処置の出来ない患者、等
肺以外の臓器障害の診断基準
<table>
<tr><th>障害臓器</th><th>診断基準</th></tr>
<tr><td>心臓</td><td>循環血液量が適正で通常量の inotropic agents に反応しない血圧低下（SBP＜100mmHg）</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>血清ビリルビン＞5mg/dL 又は s-ALT(GPT)＞200IU/L</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>BUN＞50mg/dL 又は血清クレアチニン＞3mg/dL</td></tr>
<tr><td>消化管出血</td><td>輸血を要する消化管出血</td></tr>
<tr><td>中枢神経系</td><td>3,3,9 度方式による意識レベルで 2 桁以上</td></tr>
<tr><td>血液凝固系</td><td>厚生省 DIC 基準に基づく DIC</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤投与群：1 時間当たり 0.2mg/kg の投与速度で 14 日間静脈内持続投与する。
比較対照群：1 時間当たり 0.004mg/kg の投与速度で 14 日間静脈内持続投与する。</td></tr>
<tr><td>目　　的</td><td>SIRS に伴う肺障害に対する本剤の有効性、安全性を低用量群を対照とする二重盲検比較試験により検討する</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・全般改善度　・肺機能改善度　・概括安全度、等</td></tr>
</table>

結　果

〔有効性〕
肺機能の改善効果は本剤投与群において有意に優れていた。集中治療室の滞在期間及びSIRS 状態の期間も本剤投与群において有意に短かった。また、肺障害スコアー4 項目の合計が 6 点以上の肺機能障害点数を 0 点に改善し、正常域に回復させた患者の割合が多かった。

〈全般改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	中等度改善以上(%)	Wilcoxon順位和検定
本剤投与群	60	21	4	14	13	1	113	71.7	＊＊
比較対照群	35	25	18	14	16	0	108	55.6	

〈肺機能改善度〉

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	中等度改善以上(%)	Wilcoxon順位和検定
本剤投与群	60	18	7	13	15	0	113	69.0	＊
比較対照群	41	24	11	15	17	0	108	60.2	

〈概括安全度〉

	安全である	ほぼ安全である	安全性に疑問あり	安全でない	判定不能	計	安全である(%)	Wilcoxon順位和検定
本剤投与群	94	17	2	0	0	113	83.2	N.S.
比較対照群	79	27	2	0	1	109	72.5	

	人工呼吸器の離脱		集中治療室からの退出		SIRS 状態の寛解	
	症例数	50%離脱日	症例数	50%退出日	症例数	50%寛解日
本剤投与群	113	12 日	112	17.5 日	113	16 日
比較対照群	108	20 日	108	30 日	108	28 日

＊＊：$p<0.01$　＊：$p<0.05$　N.S.：Not significant

〔安全性〕
副作用発現率は本剤投与群 18.6%（21/113 例）、比較対照群 31.2%（34/109 例）であった。

まとめ
以上のことから、本剤は新規の急性肺障害の治療薬になることが示された。

玉熊正悦　他：臨床医薬，1998；14(2)：289.

3） **安全性試験**
本剤は、臨床的に長期投与されることはないので、長期投与試験は実施しなかった。

4） 患者・病態別試験 (第Ⅲ相試験)

<table>
<tr><td>試 験 名</td><td>第Ⅲ相試験 2)</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>ARDS Network の試験方法に準拠、多施設共同、オープン試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>SIRS に伴う肺障害患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・18 歳～75 歳（性別：不問）の入院患者
・SIRS：下記の①～④のうち 2 項目以上を満たす患者
①体温＞38.0℃、又は＜36.0℃
②心拍数＞90 回/分
③呼吸数＞20 回/分の頻呼吸、又は PaCO2＜32mmHg の過換気
④白血球数＞12000/mm³、＜4000/mm³、又は桿状球＞10%
・肺障害の基準：下記の①～③の全てを満たした後、72 時間以内
①機械的人工呼吸管理下で PaO_2/F_IO_2≦300mmHg
②胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる
③肺動脈楔入圧≦18mmHg、測定されない場合は左房圧上昇の臨床所見を認めない</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・肺を含め 4 臓器以上の障害を有する多臓器障害の患者
なお、臓器障害の対象は肺、心臓、肝臓、腎臓、消化管出血、中枢神経系、血液凝固系とし、肺以外の各臓器の障害の有無は下記の表に従う

肺以外の臓器障害の診断基準
<table><tr><th>障害臓器</th><th>診断基準</th></tr><tr><td>心臓</td><td>循環血液量が適正で通常量の inotropic agents に反応しない血圧低下（SBP＜100mmHg）</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>血清ビリルビン＞5mg/dL 又は s-ALT(GPT)＞200IU/L</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN＞50mg/dL 又は血清クレアチニン＞3mg/Dl</td></tr><tr><td>消化管出血</td><td>輸血を要する消化管出血</td></tr><tr><td>中枢神経系</td><td>3,3,9 度方式による意識レベルで 2 桁以上</td></tr><tr><td>血液凝固系</td><td>厚生省 DIC 基準に基づく DIC</td></tr></table>
・熱傷、外傷患者
・高度な脊髄損傷、筋委縮性側索硬化症、重症筋無力症等の自発呼吸能力が障害された患者
・高度な慢性呼吸器疾患を有する患者
なお、高度な慢性呼吸器疾患とは FEV1.0 が体重 1kg 当たり 20mL 未満と推察される慢性閉塞性肺疾患や肺線維症の患者とする
・悪性の疾患、他の不可逆的な疾患、又は 6 カ月後の死亡率が 50%以上と予想される疾患を有する患者
・高度な中枢神経系障害を有する患者（GCS≦8、頭蓋内出血、脳挫傷、脳浮腫）なお、GCS については下記の表に従う

Glasgow Coma Scale（GCS）
<table><tr><th>スコアー
観察</th><th>6</th><th>5</th><th>4</th><th>3</th><th>2</th><th>1</th></tr><tr><td>開眼
(Eye Open)</td><td></td><td></td><td>自発的に開眼する</td><td>呼びかけにより開眼する</td><td>痛み刺激により開眼する</td><td>全く開眼しない</td></tr><tr><td>言語
(Best Verbal Response)</td><td></td><td>見当識良好</td><td>混乱した会話</td><td>不適切な言葉</td><td>理解不能な応答</td><td>反応なし</td></tr><tr><td>運動
(Best Motor Response)</td><td>命令に従う</td><td>疼痛に適切に反応</td><td>屈曲逃避</td><td>異常屈曲反応</td><td>伸展反応
(除脳姿勢)</td><td>反応なし</td></tr></table>
・骨髄移植患者
・肺移植患者
・好中球数＜1000/mm³ の好中球減少症患者
・高度な慢性肝臓疾患を有する患者（総ビリルビン＞3mg/dL かつアルブミン＜2.8g/dL）
・妊婦及び妊娠の疑いのある患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>1 時間当たり 0.20mg/kg の投与速度で 14 日間静脈内持続投与する。ただし、5 日間以上投与された症例で投与中に人工呼吸器を離脱することができた症例は改善中止として、中止してもかまわない。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>SIRS に伴う肺障害患者に対する本剤の有効性を検討する。その際 ARDS Network が最近実施した臨床試験に準拠した試験方法で行うこととする。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・Ventilator Free Days、等</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔有効性〕
先に実施した第Ⅲ相二重盲検試験で有用性が示された至適用量（1 時間当たり 0.2mg/kg）で 14 日間静脈内持続投与にて実施した。本試験は小規模であったが人工呼吸器を装着しなかった日数（VFD : Ventilator Free Days）を評価項目としたことで、SIRS に伴う肺障害に対し薬剤効果を確実に評価ができる質の高い試験となった。また、その改善効果は第Ⅲ相比較臨床試験の結果と比較考察したところ同程度であった。
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">試　験　名</th><th rowspan="2">症例数</th><th colspan="2">VFD（日）</th></tr>
<tr><th>平均±標準偏差</th><th>中央値</th></tr>
<tr><td colspan="2">ARDS Network の基準に準拠した臨床試験</td><td>20</td><td>14.3± 8.6</td><td>19.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">第Ⅲ相二重盲検比較試験
（サブグループ解析*）</td><td>本剤投与群</td><td>46</td><td>13.1±10.9</td><td>18.5</td></tr>
<tr><td>比較対照群</td><td>61</td><td>10.7±10.8</td><td>8.0</td></tr>
</table>
＊：「ARDS Network の基準に準拠した臨床試験」の選択基準に合致した患者集団

〔安全性〕
副作用発現率は 25.0%（5/20 例）であった。その内訳はいずれも臨床検査値の異常変動であり、γ-GTP 上昇が 5 件、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇が各 3 件、総ビリルビン上昇が 2 件の計 16 件であった。</td></tr>
</table>

玉熊正悦　他：Pulmonary Pharmacol.Ther.，2004；17(5)：271.

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

○特別調査

プロスペクティブな連続調査方式による特別調査で、全国の医療機関 177 施設より 613 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 405 例における改善率は 68.4%（277/405 例）であり、患者背景及び本剤使用状況別に検討した結果、本剤使用前の「肺を含めた臓器障害数」及び「高度な慢性呼吸器疾患の有無」が改善率に影響を及ぼすことが示唆された。本剤の「使用前」の肺障害スコアは 2.57±0.48 であったが、「観察終了時点」では 1.77±0.89 に低下し有意に改善した。VFD は 13.06±10.09 日であり、集中治療室からの「50%（中央値）退出日数」は 15 日であった。

一方、安全性解析対象症例 586 例中 44 例 86 件に副作用が認められ、副作用発現率は 7.5%であった。患者背景及び本剤使用状況別の検討からは、特に新たな問題点は見出されなかった(P.49 参照)。28 日時点の死亡率は 28.50%であり、患者背景要因別の検討から、本剤使用前の「肺を含めた臓器障害数」、「高度な慢性呼吸器疾患の有無」及び「肺障害スコア」が死亡率に影響を及ぼすことが示唆された。SIRS 発症から本剤使用開始までの日数が短いほど、死亡率は低い傾向にあり、改善度が高かった症例は長期間延命する傾向を示した[12)]。

○市販後臨床試験

承認条件として、生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を、次頁「2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の要領で実施した。

●再審査結果

2010 年 7 月に再審査申請を行った結果、2014 年 12 月に『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

2） 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

①生存率に対する影響を明確にし、投与期間の適切性を確認するための市販後臨床試験 [6,7]

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、ARDS Network の基準に準拠して、SIRS に伴う急性肺障害患者を対象に、本剤投与群 384 例（試験 A）と本剤非投与群 172 例（試験 B）をそれぞれ独立した 2 つの多施設共同試験として集積し、成績は両群間の患者背景の偏りを調整して比較した。

ⅰ）生存率に対する影響については、本剤非投与群に比較して本剤投与群で VFD は長く、28 日生存率、180 日生存率ともに高く、いずれも統計学的有意差が認められた。以上より本剤は、長期予後に悪影響を及ぼすことなく、人工呼吸器からの早期離脱効果をもたらし、臨床的に有用な薬剤であることが確認された。

	VFD（日） （調整平均±標準誤差）	28 日生存率 （Kaplan-Meier 法）	180 日生存率 （Kaplan-Meier 法）
本剤投与群	15.7±0.5（n=351）	88.6%（n=374）	71.8%（n=384）
本剤非投与群	12.1±1.0（n=157）	77.0%（n=168）	56.3%（n=172）

ⅱ）投与期間の適切性については、試験開始 5 日後時点で人工呼吸器から離脱していない症例において、本剤投与を継続することで更なる人工呼吸器からの離脱効果を検討した。

・27 日後までの人工呼吸器離脱率は、本剤非投与群 44.8%、本剤投与群 63.5%であり、本剤治療群が高く推移した。

・VFD（平均±標準偏差）は、本剤非投与群 8.0±8.5 日（n=108）、本剤投与群 10.9±8.4 日（n=204）であり、本剤投与群で VFD は長かった。

以上より本剤は、患者の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必要があるものの、人工呼吸器非離脱例に対して投与を継続することで、更なる改善が得られる場合もあると考えられた。

②対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験 [7]

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対象に、使用経験を積む目的で本剤を投与する試験（試験 C）を実施したが、いずれの疾患についても解析対象となった症例数は限られており、本剤の有効性及び安全性を評価するまでには至らなかった。

	VFD（日） （平均±標準偏差）	28 日生存率 （Kaplan-Meier 法）	180 日生存率 （Kaplan-Meier 法）
4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者	6.6±9.9（n=18）	50.0%（n=18）	36.8%（n=19）
熱傷に伴う急性肺障害患者	0.0（n=2）	0.0%（n=2）	0.0%（n=2）
外傷に伴う急性肺障害患者	12.4±8.9（n=28）	82.8%（n=29）	76.7%（n=30）
高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者	7.6±9.6（n=9）	66.7%（n= 9）	44.4%（n= 9）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

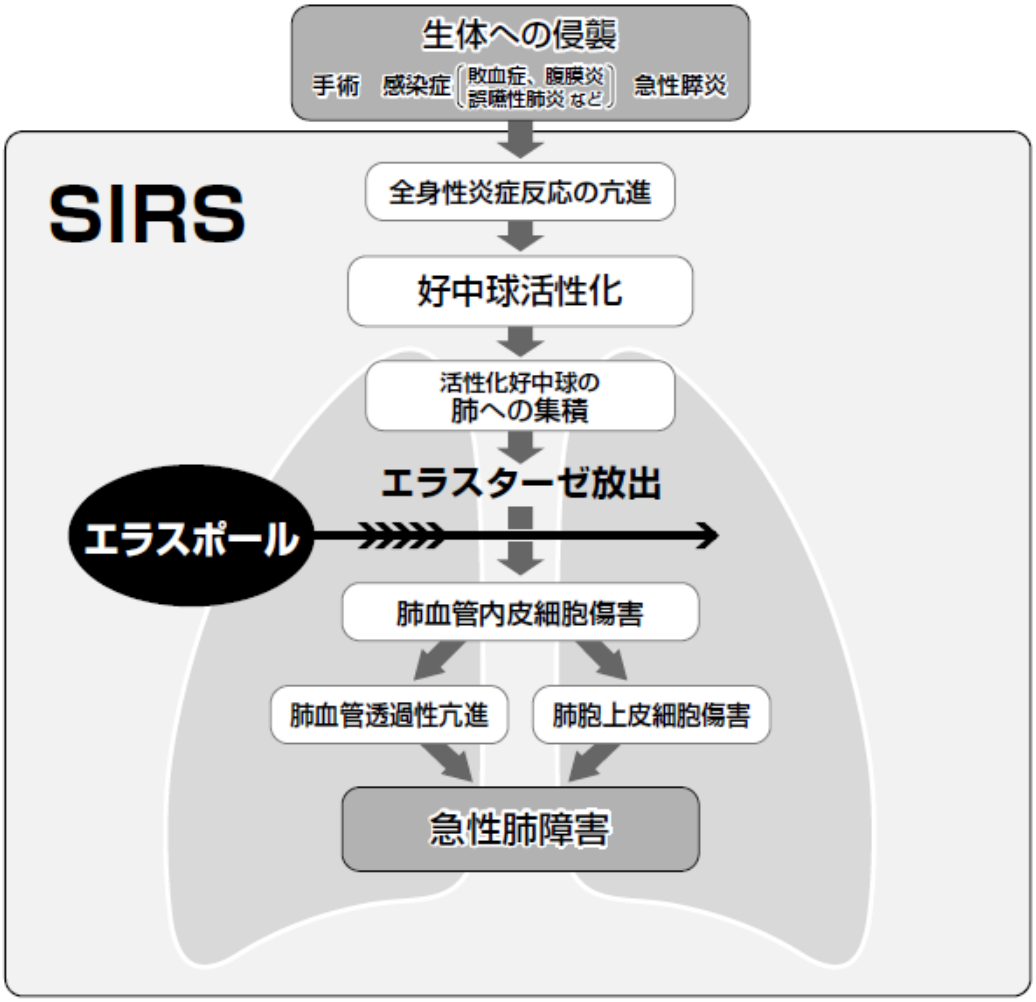
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

好中球エラスターゼは蛋白分解酵素の一つであり、肺に集積した好中球から遊離される。好中球エラスターゼは肺結合組織を分解し、肺血管透過性を亢進させ、急性肺障害を誘発させる。また、好中球遊走因子の産生を促進し、炎症反応を増幅させ、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害における重要な障害因子として注目されている。本剤は、好中球エラスターゼの選択的な阻害剤である。



（2）薬効を裏付ける試験成績

1）好中球エラスターゼ阻害作用

①本剤はヒト及び各種動物由来の好中球エラスターゼ活性を強力に阻害し、その阻害様式は拮抗型阻害である（*in vitro*）[13]。

酵素	Ki 値 エラスポール（nM）
ヒ　ト　　好中球エラスターゼ	46±2
マウス　　好中球エラスターゼ	29±3
ハムスター好中球エラスターゼ	34±6
ラット　　好中球エラスターゼ	32±1
モルモット好中球エラスターゼ	12±1
ウサギ　　好中球エラスターゼ	8±2
イ　ヌ　　好中球エラスターゼ	125±13

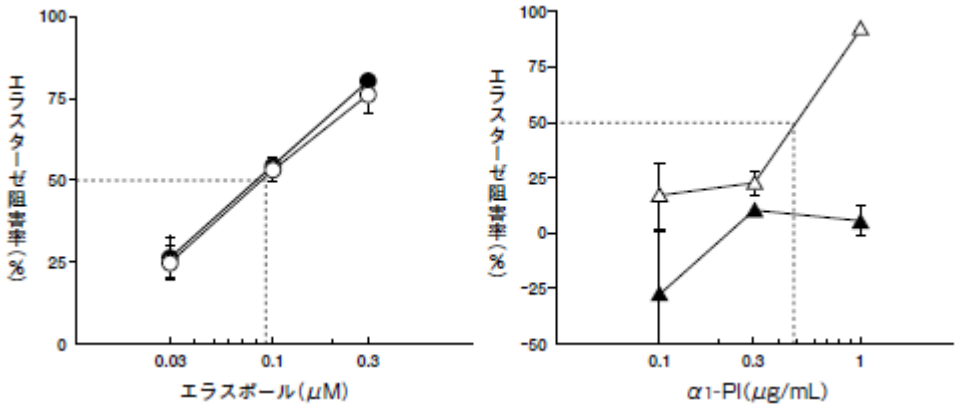
合成基質 Meo-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA を用いた吸光光度法により被験薬の阻害活性を測定した。

また、他のセリンプロテアーゼやシステインプロテアーゼ、メタロプロテアーゼにほとんど阻害作用を示さず、好中球エラスターゼに選択的な阻害剤である（*in vitro*）[13]。

酵素	Ki 値 エラスポール（nM）
ブタ　膵エラスターゼ	3,800±400
ヒト　血漿プラスミン	NI
ヒト　血漿トロンビン	NI
ヒト　膵カリクレイン	NI
ヒト　血漿カリクレイン	NI
ヒト　胎盤カテプシンB	NI
ヒト　線維芽細胞Ⅰ型コラゲナーゼ	NI
緑膿菌エラスターゼ	NI

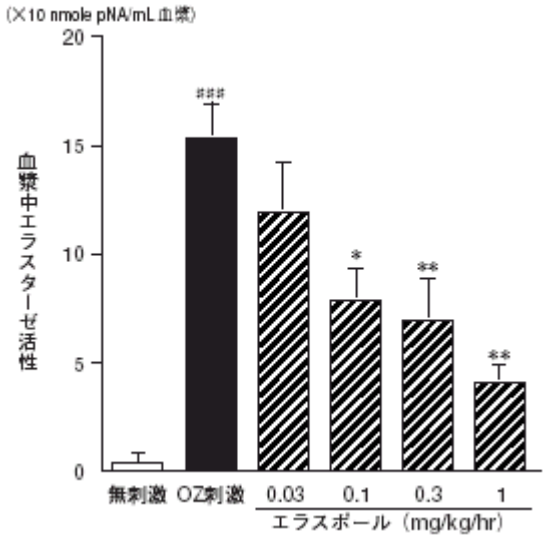
NI：500μM でも阻害活性なし

②生体内のエラスターゼ阻害因子であるα1 アンチトリプシンは好中球より産生される活性酸素種により容易にエラスターゼ阻害作用を失うが、本剤のエラスターゼ阻害作用は活性酸素種による影響を受けない（*in vitro*）[13]。



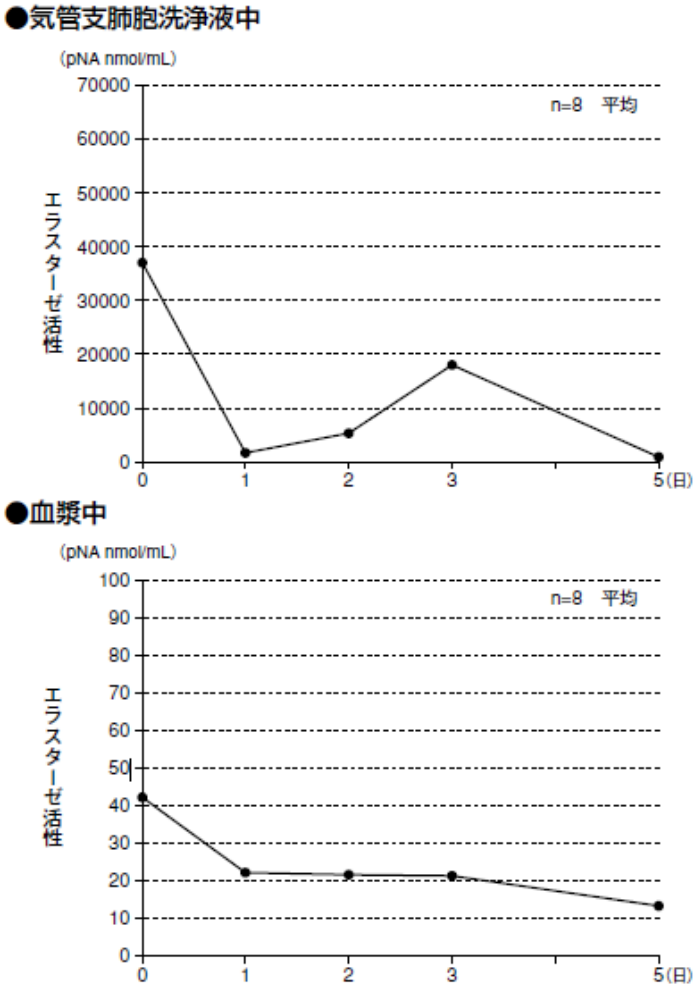
各種プロテアーゼ阻害剤の HOCl に対する安定性（*in vitro*）

各点はそれぞれ､HOCl 非存在下（○、△）及び HOCl 存在下（●、▲）における実験の平均値±標準誤差を示す。（α1-PI：α1 アンチトリプシン、HOCl：活性酸素種の一つ）



OZ 刺激により上昇するハムスター血漿中のエラスターゼ活性に及ぼす阻害作用（*ex vivo*）
結果は各群 7～8 例の動物の平均値±標準誤差を示す。
＊p<0.05、＊＊p<0.01：OZ（オプソニン化ザイモザン）刺激群に対する Dunnett の多重比較
###p<0.001：無刺激群に対する Student *t* 検定。

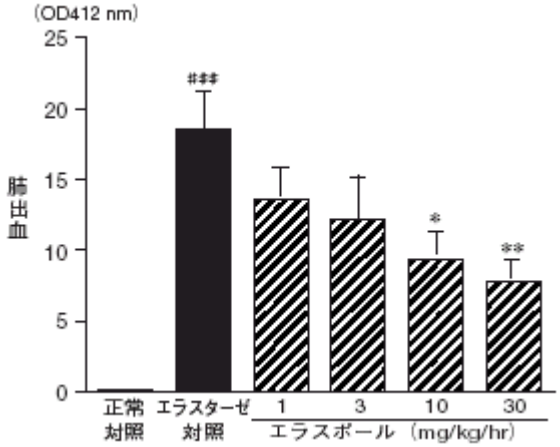
③SIRS に伴う肺障害患者の気管支肺胞洗浄液中の好中球エラスターゼ活性は、血漿中の約 1,000 倍の高値を示したが、本剤の投与により血漿中及び気管支肺胞洗浄液中の好中球エラスターゼ活性は低下した[14]。



SIRS に伴う肺障害患者の血漿中及び気管支肺胞洗浄液中のエラスターゼ活性に及ぼす阻害作用

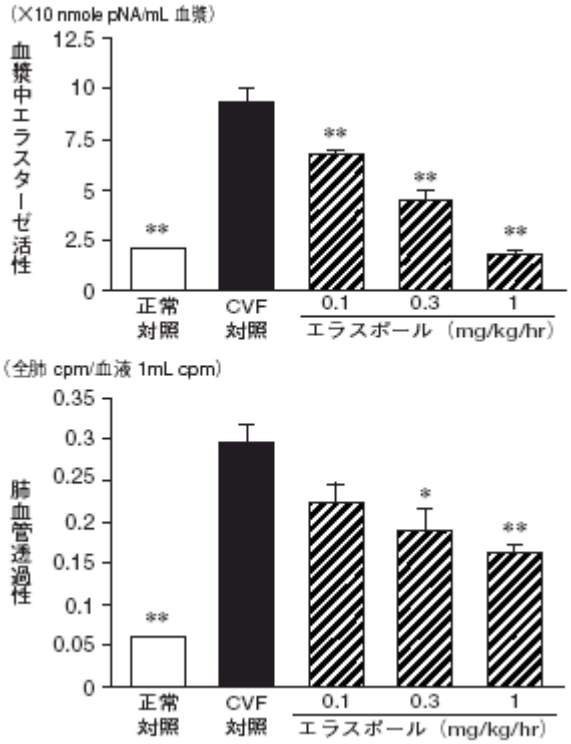
2) 急性肺傷害モデルにおける効果

①ヒト好中球エラスターゼにより惹起したハムスター急性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により気管支肺胞洗浄液中への出血を用量依存的に抑制し、その抑制効果に相関した肺傷害抑制効果を示す[13]。

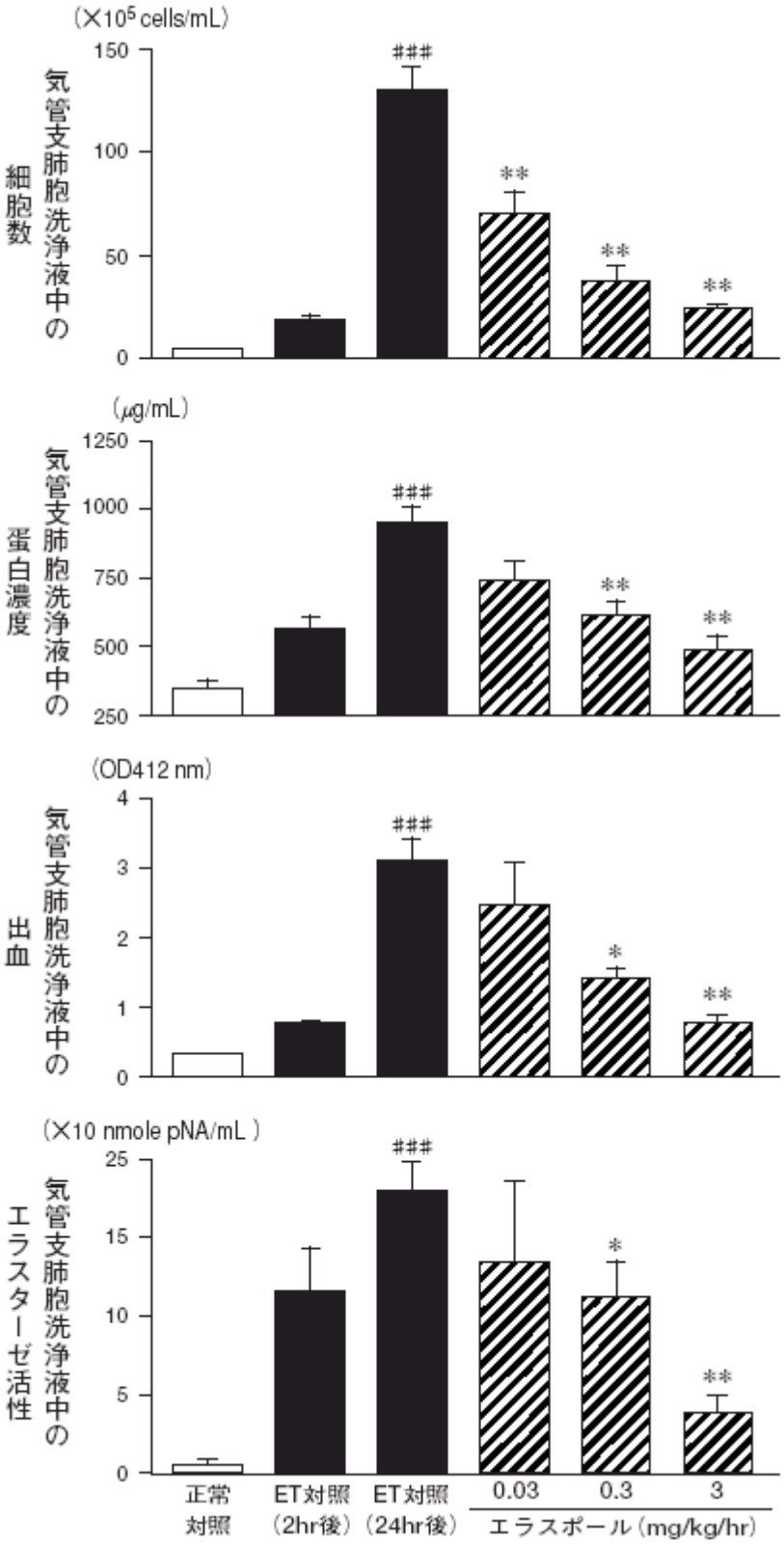


エラスターゼ惹起肺傷害に対する効果（ハムスター）
結果は各群 8～9 例の動物の平均値±標準誤差を示す。
＊p<0.05、＊＊p< 0.01：エラスターゼ対照群に対する Dunnett の多重比較
###p<0.001：正常対照群に対する Student t 検定。

②コブラ毒（CVF）あるいはエンドトキシン（ET）により惹起したハムスター急性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により血漿中あるいは気管支肺胞洗浄液中のエラスターゼ活性の上昇を用量依存的に抑制し、その抑制効果に相関した肺傷害抑制効果を示す[15,16]。



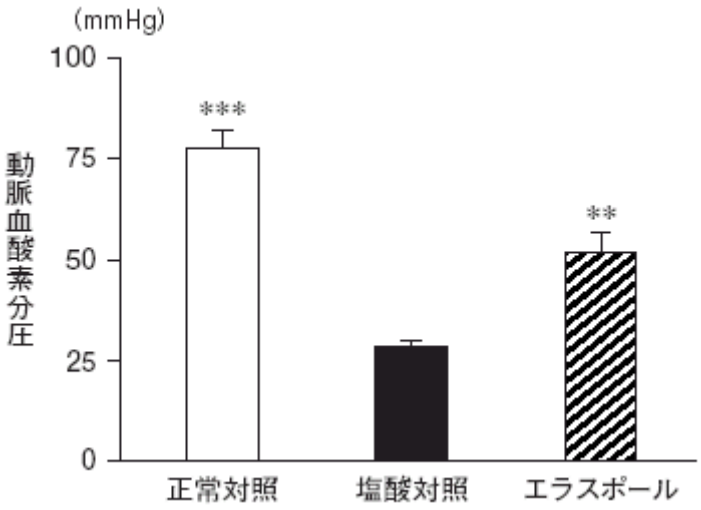
CVF 静脈内投与惹起急性肺傷害における血漿中エラスターゼ活性上昇及び肺血管透過性亢進に対する効果（ハムスター）[15]
結果は各群 5～9 例の動物の平均値±標準誤差を示す。
＊p<0.05、＊＊p<0.01：CVF 対照群に対する Dunnett の多重比較。



ET 吸入肺傷害におけるエラスポール後投与の作用（ハムスター）[16)]
結果は各群 11～12 例の動物の平均値±標準誤差を示す。
＊ $p < 0.05$、＊＊ $p < 0.01$：ET 対照群（24hr 後）に対する Dunnett の多重比較。
$p < 0.001$：正常対照群に対する Student t 検定

3) 肺機能の改善作用

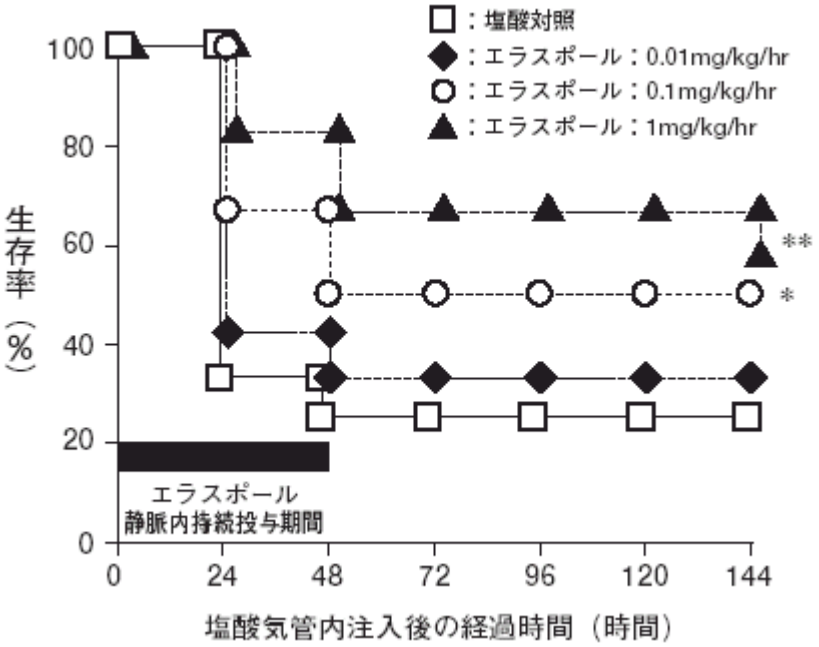
塩酸により惹起したハムスター誤嚥性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により肺機能（動脈血酸素分圧）の低下を抑制し、生存率の改善効果を示す[17]。



塩酸気管内投与惹起誤嚥性肺傷害における呼吸機能低下に対する効果（ハムスター）

結果は 7～9 例の動物の平均値±標準誤差を示す。

＊＊ $p < 0.01$、＊＊＊ $p < 0.001$：塩酸対照群に対する Dunnett t 検定。



塩酸気管内投与惹起誤嚥性肺傷害における延命効果（ハムスター）

結果は各群 12 例の動物の結果を示す。

＊p<0.05、＊＊p<0.01：塩酸対照群に対する logrank 検定。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人男子に本剤を静脈内持続投与し、本剤の未変化体及び代謝物の血漿中濃度を HPLC 法で測定した[10]。

(1) 治療上有効な血中濃度

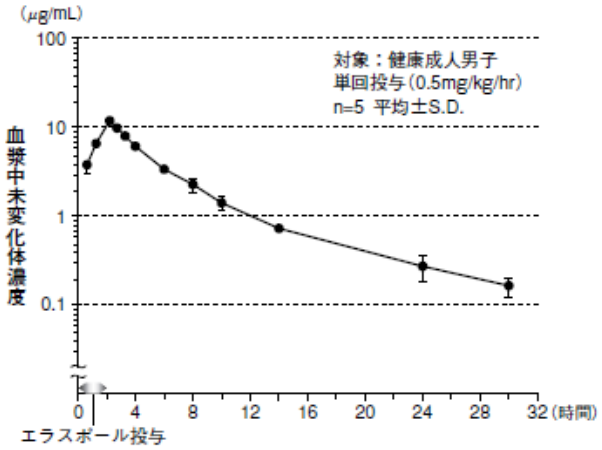
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 5 例に、本剤を 1 時間当たり 0.5mg/kg で 2 時間静脈内投与した場合、2 時間後の血漿中濃度は 11.678μg/mL を示し、AUC は 61.113μg･hr/mL、血漿中半減期は 2→6hr で 131.4 分、6→10hr で 199.9 分である[10]。



AUC (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$(2→6hr) (min)	$T_{1/2}$(6→10hr) (min)	C_{2hr} (μg/mL)
61.113±5.365	131.4±11.5	199.9±22.3	11.678±1.318

平均値±標準偏差

注）本剤の用法・用量は、「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 0.2 mg/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。」である。

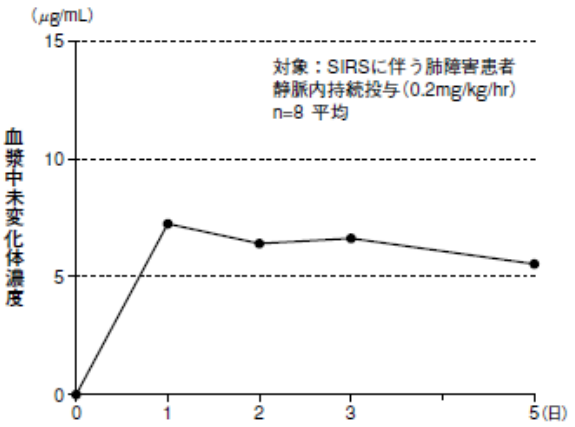
〈参考〉

①第 I 相試験の結果より 2-コンパートメントモデルを用いて長時間持続投与時の血漿中濃度推移を予測した。その結果、本剤を 0.2mg/kg/hr で長時間持続投与した時の Css（定常濃度）は 12.9μg/mL（95%信頼区間：10.9μg/mL～14.9μg/mL）、Css95%Time（定常濃度の 95%に到達する時間）は約 18 時間と予測された。

②重症感染症に伴う肺障害患者に 0.2mg/kg/hr で 7 日間静脈内持続投与したときの投与開始 24 時間後、3 日後、5 日後、7 日後の血漿中未変化体濃度は 10.463～11.985μg/mL であった[11]。

注）本剤の効能・効果は、「全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善」である。

③SIRS に伴う肺障害患者に 0.2mg/kg/hr で 14 日間静脈内持続投与したときの投与開始 24 時間後、2 日後、3 日後、5 日後の血漿中未変化体濃度は 5.555～7.234μg/mL であった[14]。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析を行った。

(2) 吸収速度定数
該当資料しない

(3) バイオアベイラビリティ
該当資料しない

(4) 消失速度定数
健康成人 5 例に 1 時間当たり 0.5mg/kg で 2 時間静脈内投与した場合の血中半減期は 2→6hr で 131.4 分、6→10hr で 199.9 分であった [10]。

(5) クリアランス
健康成人 5 例に、本剤を 1 時間当たり 0.5mg/kg で 2 時間静脈内投与した場合の全身クリアランスは 13.5mL/hr/kg であった [10]。

(6) 分布容積
健康成人 5 例に、本剤を 1 時間当たり 0.5mg/kg で 2 時間静脈内投与した場合の定常状態分布容積は 84.0mL/kg であった [10]。

(7) 血漿蛋白結合率
1) 血清蛋白結合率
10μg/mL～20μg/mL におけるヒト血清蛋白結合率（限外濾過法）は 99.6%である。60μg/mL 以上では蛋白結合は低下し、200μg/mL では 96.7%となり、血清蛋白結合の飽和が認　められる。またラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウムを 1mg/kg の用量で急速静脈内投与 5 及び 30 分後における *in vivo* 血清蛋白結合率はそれぞれ 99.8 及び 99.1%であり、*in vitro* 実験と同様に高い値であった [18]。

2) 蛋白結合部位の推定
ヒト血清アルブミンを用い Kragh-Hansen 等の方法に従い、本剤の結合部位を検討したところ、bilirubin 結合部位について親和性を示す薬物である phenol red とのみ競合的にヒト血清アルブミンとの結合を阻害したことから、本剤の結合サイトは bilirubin 結合部位であると推定された [19]。

3) 蛋白結合に基づく相互作用の検討
本剤はヒト血清蛋白との結合率が高く、血清蛋白からの追い出し効果による薬物相互作用が生じることが懸念されたため、臨床上併用される可能性が高い薬剤としてアンピシリンナトリウム、トラネキサム酸、メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート及びセフピラミドナトリウムを選択し、これらの薬剤との相互作用の可能性について検討を行なった。その結果、前 4 薬剤は臨床用量での点滴静注時の最高血漿中濃度で共存しても、本剤の蛋白結合率に影響を及ぼさず、これらの薬剤との蛋白結合に基づく薬物相互作用は生じないと考えられた。一方、セフピラミドナトリウムを共存させると本剤の蛋白結合率は低下し、臨床において推定されるお互いの最高血漿中濃度（本剤 : 20μg/mL、セフピラミドナトリウム : 200μg/mL）で共存した場合、セフピラミドナトリウムの蛋白非結合型薬物の割合（fp）は単独時と比較して 1.4 倍上昇するのみであったのに対し、本剤の fp は単独時と比較して 4.3 倍に上昇し、本剤の方がより蛋白結合の追い出し効果を受けることが示唆された [20]。
しかし、*in vivo* においては薬物のクリアランスを考慮する必要がある。本剤は低クリアランス薬物に分類されるが、一般に低クリアランス薬物のクリアランスは fp に比例すると言われており、本剤の fp がセフピラミドナトリウムとの併用により 4.3 倍になると、それに伴い本剤のクリアランスは増加し、定常状態における総薬物濃度（Css）は 1/4.3 倍に低下する。定常状態における蛋白非結合型未変化体濃度は fp と Css の積であり、本剤の薬理作用が蛋白非

結合型未変化体濃度に依存していることを考慮すると、有効性あるいは安全性に影響が認められることはないと推察される。

4) 臨床におけるセフピラミドナトリウムとの相互作用の検討
重症感染症に伴う肺障害患者を対象として行った前期第Ⅱ相試験において、本剤を0.2mg/kg/hr で投与した時の未変化体及び代謝物 M-1 の血漿中定常濃度を、セフピラミドナトリウム併用例（1～2g/日）と非併用例とで比較した。本剤は投与開始 24 時間以降には定常濃度に達していると考えられるので、投与開始後 24 時間以降投与終了までの血漿中薬物濃度の平均値をそれぞれの患者の定常濃度として評価した。その結果、併用例と非併用例で未変化体及び代謝物 M-1 濃度に差は認められず、少なくとも本剤 0.2mg/kg/hr 及びセフピラミドナトリウム 1～2g/日の用量までは、併用る相互作用はみられないことが示唆された[11]。

	未変化体濃度（μg/mL）	代謝物 M-1 濃度（μg/mL）
セフピラミド Na 併用例	8.197±4.815（5 例）	0.650±0.475（5 例）
セフピラミド Na 非併用例	9.584±2.993（7 例）	0.558±0.304（7 例）

平均値±標準偏差

3. 吸収
該当しない

4. 分布
（1）血液－脳関門通過性
該当資料なし
〈参考〉
雄ラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウムを 1mg/kg の用量で静脈内急速投与した全身オートラジオグラフィーによる体内分布の検討では、脳中には放射能は認められず、同様に投与した臓器・組織内放射能濃度では、大脳、小脳、延髄及び脊髄への放射能の分布は血漿中濃度に対して 0.03 倍以下と低かった（P.40 参照）[21]。

（2）血液－胎盤関門通過性
当資料なし
〈参考〉
妊娠ラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウムを 1mg/kg の用量で静脈内急速投与した全身オートラジオグラフィーによる体内分布の検討では、胎盤への放射能の分布は認められたが、胎児への移行は認めらなかった。臓器・組織内放射能濃度では、卵巣、子宮、胎盤、羊膜、羊水及び胎児中放射能濃度は血漿中濃度より低く、特に胎児では 0.004 倍と低かった[22]。

	臓器･組織内濃度（ng eq./mL or g）			
	30 分後	4 時間後	24 時間後	72 時間後
血　漿	3789.40±381.55	93.15±11.58	1.78±1.63	N.D.
血　液	2075.36±169.44	59.80± 5.68	1.98±1.74	0.75±1.30*
胎　盤	764.79±130.30	103.36±48.62	N.D.	N.D.
羊　膜	296.98±224.92	129.13±64.36	6.04±3.95	N.D.
羊　水	92.53± 15.64	31.45±24.98	1.68±1.47	N.D.
胎　児	13.47± 0.85	N.D.	N.D.	N.D.
胎児肝臓	26.20± 21.22	1.31± 2.26*	N.D.	N.D.

平均値±標準偏差（n＝3）、＊：3 例中 2 例が検出限界以下、N.D.：検出限界以下

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳ラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウムを 1mg/kg の用量で静脈内急速投与した時、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に 327.48ng eq./mL となり、その濃度は血漿中濃度の約 50%であった。最高乳汁中濃度は 349.95ng eq./mL（投与 2 時間後）であり、投与 4 時間後でも 320.72ng eq./mL と放射能の消失は緩やかであった [22]。

	血漿・乳汁中放射能濃度（ng eq./mL）			
	15 分後	1 時間後	4 時間後	24 時間後
血　漿	4609.18±770.02	654.49±149.19	75.02± 33.07	N.D.
乳汁中	102.62± 21.81	327.48± 86.00	320.72±155.89	51.67±26.23

平均値±標準偏差（n＝3）、N.D.：検出限界以下

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

雄ラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウムを 1mg/kg の用量で静脈内急速投与した全身オートラジオグラフィーによる体内分布の検討において、投与 30 分後で、腎臓、肝臓及び消化管内容物に高濃度の放射能の分布が、また、心臓、肺臓、包皮腺及び皮膚に放射能の分布が見られた。投与 24 時間後では消化管下部の内容物のみに放射能が観察され、投与 72 時間後では放射能は観察されなかった。また、同様に投与した臓器・組織内放射能濃度では、投与 30 分後で血漿中放射能濃度より高かった組織は消化管及びその内容物を除くと腎臓であり、精嚢、前立腺、精巣上体及び精巣等の生殖器は血漿中放射能濃度の約 0.1 倍であった。投与 4 時間後でも同様に腎臓において血漿中より高い放射能濃度を示したが、消化管下部内容物の放射能濃度が高くなり、24 時間後においては盲腸内容物及び大腸内容物に高濃度に認められるのみで、投与 72 時間後では放射能のほとんどが体内から消失していた [21]。

雄ラット静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度

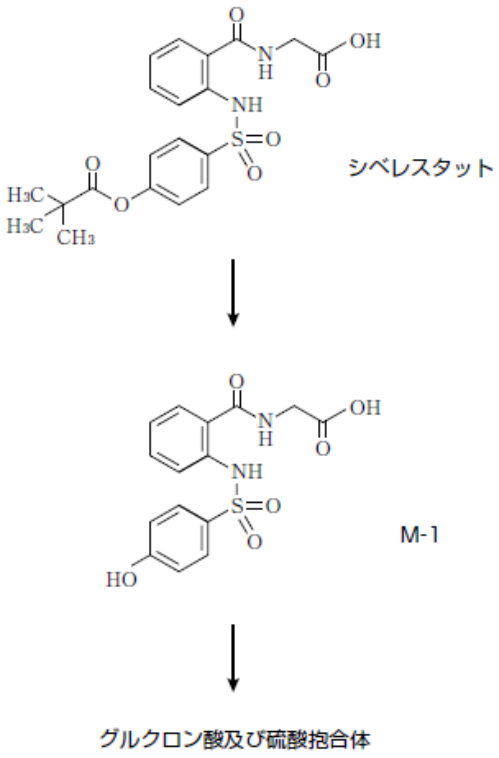
組　織	臓器･組織内濃度（ng eq./mL or g）			
	30 分後	4 時間後	24 時間後	72 時間後
血　漿	2479.00±661.21	70.11±10.17	1.07±1.85*	N.D.
血　液	1303.82±277.57	40.08± 2.75	1.54±1.44	N.D.
大　脳	38.46± 7.18	N.D.	N.D.	N.D.
小　脳	44.38± 5.64	1.37± 0.08	N.D.	N.D.
延　髄	48.33± 9.64	2.30± 1.17	N.D.	N.D.
脊　髄	70.58±14.18	7.91± 3.72	N.D.	N.D.
脳下垂体	555.82±333.77	N.D.	N.D.	N.D.
眼　球	106.81±22.92	9.41± 1.62	N.D.	N.D.
ハーダー氏腺	371.34± 6.02	N.D.	N.D.	N.D.
唾液腺	423.17±81.64	18.20± 4.73	N.D.	N.D.
甲状腺	884.51±541.50	18.43±16.47	N.D.	N.D.
気　管	685.82±316.02	25.75± 3.36	N.D.	0.60±1.05*
食　道	442.60± 85.08	26.93±10.42	N.D.	2.01±3.49*
胸　腺	200.91± 15.89	N.D.	N.D.	N.D.
心　臓	605.92±115.83	20.69± 9.01	N.D.	N.D.
肺　臓	831.69±337.46	36.53±15.35	4.32±7.47*	N.D.
肝　臓	1393.74±224.74	36.26± 5.65	2.34±0.07	1.44±1.37
膵　臓	262.88± 20.67	7.14± 6.57	N.D.	N.D.
脾　臓	207.70± 34.34	3.92± 6.78*	N.D.	N.D.
腎　臓	4510.96±961.64	117.97±38.29	7.52±6.08	1.37±2.38*
副　腎	429.97± 62.95	10.57± 4.96	N.D.	N.D.
腸間膜リンパ節	271.52± 53.77	7.53±13.04*	N.D.	N.D.
膀　胱	887.71±322.75	62.22± 6.53	1.10±1.90*	N.D.
精　嚢	108.58± 8.74	6.56± 5.83	N.D.	N.D.
前立腺	272.97± 25.77	7.10± 2.14	0.37±0.64*	0.23±0.40*
精巣上体	289.59± 35.80	34.06± 2.16	N.D.	N.D.
精　巣	190.46± 33.51	23.03±10.06	N.D.	N.D.
筋　肉	176.98± 54.41	10.18±10.98	N.D.	N.D.
白色脂肪	122.58± 18.71	4.36± 7.54*	N.D.	N.D.
褐色脂肪	402.60± 53.97	N.D.	N.D.	N.D.
皮　膚	457.46± 57.39	23.47±13.11	2.23±2.09	1.07±1.86*
胃	217.23± 51.63	12.52± 4.14	N.D.	N.D.
胃内容物	11.92± 10.51	29.78±22.09	N.D.	N.D.
十二指腸	3023.89±1029.51	38.10± 7.39	3.06±5.29*	N.D.
十二指腸内容物	21826.22±7983.10	258.37±89.54	10.49±9.63	N.D.
小　腸	1544.51±452.62	223.44±122.49	3.70±3.26	N.D.
小腸内容物	7563.69±1983.02	2243.55±1482.37	19.31±23.41	2.61±4.52*
盲　腸	368.57±62.73	1552.36±48.08	99.38±140.49	6.60±6.99
盲腸内容物	23.66± 9.13	10384.96±1863.37	260.57±311.41	11.50±17.08
大　腸	335.83±34.98	210.71±91.60	42.90±62.82	4.14±3.80
大腸内容物	32.70± 4.94	2406.35±1839.74	530.59±616.32	16.07±17.13
屍　骸	235.09±35.36	27.48±11.85	3.10±5.36*	4.39±3.81

平均値±標準偏差（n＝3）、＊：3 例中 2 例が検出限界以下、N.D.：検出限界以下

5. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

剤はラット、イヌ、及びヒト血漿中では安定であり、一方、ラット、ハムスターの肝臓ホモジネート中では速やかに加水分解されたことより、肝臓が主代謝臓器であると推定された。また、本剤はエステラーゼにより加水分解され、さらにグルクロン酸抱合及び硫酸抱合を受ける[18,23]。



（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤はヒト肝ミクロソーム中に存在するエステラーゼによって M-1 に代謝されるのみであり、M-1 は全く代謝されなかったことより、M-1 以外の代謝産物の生成の可能性は低く、本剤の代謝には CYP 450 代謝酵素の関与はないと推察された。また、この代謝に関与するエステラーゼの種類について、ヒト肝ホモジネートと各種エステラーゼの阻害剤を用いて検討した結果、本剤は主にカルボキシエステラーゼで加水分解されるものと推定された[24]。

〈参考〉

肝薬物代謝酵素系に対する作用

①ヒト P450 発現系ミクロソームを用いて、本剤の 100、300 及び 1,000 μmol/L の濃度と、本剤の代謝物 M-1 の 30 μmol/L の濃度で各種 P450 分子種への阻害作用を検討したところ、本剤の代謝物 M-1 はいずれの分子種にもほとんど影響しなかった。本剤は CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性には影響しなかったが、CYP2C9 及び CYP2C19 に阻害を示した。しかし、その IC_{50} は各々856 及び 755 μmol/L（臨床での血漿中濃度の 70 倍以上高い濃度）であり、本剤の臨床用量では CYP2C9 又は CYP2C19 で代謝される薬剤と併用された場合でも影響しないと予想された[25]。

②雄ラットにシベレスタットナトリウムを 1、10 及び 30mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与し、最終回投与後 24 時間の肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P-450、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素、NADPH チトクローム C 還元酵素及び NADH フェリシアニド還元酵素活性を測定したところ、いずれの投与量においても変化は認められなかった[26]。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（4）代謝物の活性の有無及び比率

本剤の代謝物 M-1 の *in vitro* ヒトエラスターゼ阻害作用は未変化体に比べ 1/850 以下であり[27]、本剤の臨床投与時（第 I 相試験）における M-1 の血中濃度は未変化体の約 1/40 であることから、代謝物は薬効に寄与しないと考えられた。

（5）活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主排泄経路は尿中である[10]。

(2) 排泄率

投与 24 時間後までに代謝物M-1 として投与量の 81.0%が、投与 48 時間後までに 84.5%が尿中に排泄された[10]。

(3) 排泄速度

主排泄経路は尿中であり、健康成人男子 5 例に本剤を 1 時間当たり 0.5mg/kg で 2 時間静脈内投与した場合、未変化体は検出限界以下であり、代謝物 M-1 として投与 24 時間後までに投与量の 81.0%が、投与 48 時間後までに 84.5%が尿中に排泄された[10]。

注）本剤の用法・用量は、「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。」である。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

〈参考〉

SIRS に伴う肺障害を有し、血液浄化法を必要とする患者 5 例を対象に本剤 0.2mg/kg/hr を 14 日間静脈内持続投与し、血漿中薬物濃度が定常となると考えられる投与開始 1 日以降の投与中に、CHDF（continuous hemodiafiltration：持続的血液濾過透析）施行時と非施行時の血漿中薬物濃度を測定した。

その結果､同一症例で CHDF 施行時と非施行時の血漿中薬物濃度を測定された 3 例で比較すると、下表のように血漿中薬物濃度にほとんど差がなかった[5]。

CHDF	血漿中未変化体濃度（μg/mL）	血漿中代謝物 M-1 濃度（μg/mL）	非蛋白質結合型未変化体（ng/mL）
施行時	8.649±1.176（測定回数 4 回）	2.366±0.617（測定回数 4 回）	9.6±2.3（測定回数 4 回）
非施行時	7.394±2.986（測定回数 8 回）	4.006±2.940（測定回数 8 回）	8.5±6.8（測定回数 8 回）

平均値±標準偏差

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

薬剤を使用する上での一般的な注意として、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

1．本剤は下記の(1)および(2)の両基準を満たす患者に投与すること。

(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。
①体温＞38℃または＜36℃、
②心拍数＞90 回/分、
③呼吸数＞20 回/分または $PaCO_2$＜32mmHg、
④白血球数＞12,000/μL、＜4,000/μL または桿状球＞10%

(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。
①肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で $PaO_2/F_IO_2$300mmHg 以下）が認められる。
②胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
③肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧≦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。

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 日間での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。（「臨床成績」の項 3）参照）〕

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。（「臨床成績」の項 2）②参照）

（解説）

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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。（「臨床成績」の項 1）③参照）

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。（「臨床成績」の項 1）④参照）

3．調製時：アミノ酸輸液との混注は避けること。また、カルシウムを含む輸液を用いる場合（本剤の濃度が 2mg/mL 以上）や輸液で希釈することにより pH が 6.0 以下となる場合は沈殿が生じることがあるので注意すること。（「適用上の注意」の項参照）

（解説）

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

（解説）

本剤を使用するにあたり基本的な注意を喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時の臨床試験において 580 例中 93 例（16.0%）に 229 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)の上昇等の肝機能異常 49 例(8.4%)、アルカリホスファターゼの上昇 36 例(6.2%)、ビリルビンの上昇 11 例(1.9%)、白血球減少 9 例（1.6%)、好酸球増加 7 例（1.2%）であった。(承認時)
市販後の特別調査及び市販後臨床試験において 1,030 例中 114 例（11.1%）に 266 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)の上昇等の肝機能異常 75 例（7.3%)、アルカリホスファターゼの上昇 32 例（3.1%)、ビリルビンの上昇 18 例（1.7%)、LDH 上昇 12 例（1.2%）であった。(再審査終了時)

(解説)
承認時の臨床試験及び市販後調査において発現した副作用及び臨床検査値の異常変動を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **呼吸困難**
呼吸困難（0.2%）があらわれることがあるので、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。

2) **白血球減少、血小板減少**
白血球減少（0.2%)、血小板減少（0.2%）があらわれることがあるので、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。

3) 肝機能障害、黄疸
AST（GOT)・ALT（GPT）の著しい上昇等を伴う肝機能障害（0.2%)、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。
※：頻度不明は自発報告による。

(解説)

1) 呼吸困難
臨床試験及び市販後において、重篤な呼吸困難が報告されている。臨床試験時の症例は、原疾患である特発性間質性肺炎（IIP）の急性増悪であった。臨床試験及び市販後の症例とも本剤の投与開始後、早期に呼吸状態の悪化が認められた。本剤投与後、呼吸数の増加、血液ガスの急激な悪化が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の一般薬理試験で呼吸器系への影響は認められておらず、発症機序は不明である。

2) 白血球減少、血小板減少
・臨床試験及び市販後において、重篤な白血球減少が報告されている。発現までの日数は、多くが投与開始 1 週間以内である。ほとんどの症例で本剤の投与中止により回復・軽快している。本剤投与後、白血球数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験（4 週間・6 カ月間反復静脈内投与）において白血球減少は認められておらず、発症機序は不明である。
・市販後において、重篤な血小板減少が報告されている。検査により判明した症例が多いが、症状として、皮下出血、血尿・消化管の滲みだし出血・気管支出血が認められた症例もある。発現までの日数は多くが投与開始 1 週間以内である。ほとんどの症例で本剤の投与中止により回復・軽快している。本剤投与後、皮下出血等の随伴症状や血小板数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験（4 週間・6 カ月間反復静脈内投与）において血小板減少は認められておらず、発症機序は不明である。

3) 肝機能障害、黄疸

市販後において、重篤な肝機能障害、黄疸が報告されている。検査により判明した症例が多いが、初発症状として黄疸が認められた症例もある。肝障害の病型としては肝細胞障害型が半数近くを占めるが、胆汁うっ滞型、混合型も報告されている。一般的に薬剤性肝障害の発現は投与開始1～4週後が多いとされているが、本剤で報告された症例での発現は比較的早く、多くの症例で投与開始数日以内に発現している。ほとんどの症例で本剤の投与中止により回復・軽快している。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験（4週間・6カ月間反復静脈内投与）において肝機能異常は認められておらず、発症機序は不明である。

（3）その他の副作用

	1～10%未満	1%未満
過敏症		発疹等
肝　臓	ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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		BUN上昇、クレアチニン上昇、多尿、尿蛋白増加
その他		高カリウム血症、総蛋白減少、注射部静脈炎

（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

（注）MedDRA/J（ICH国際医薬用語集日本語版）Ver.12.1で作成。各副作用名はPT（基本語）で示した。

	承認時	市販後調査	合　　計
調査症例数	580例	1030例	1610例
副作用発現症例数（%）	93例(16.03)	114例(11.07)	207例(12.86)
副作用発現件数	229件	266件	495件
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
血液及びリンパ系障害	2例（0.34）	1例（0.10）	3例（0.19）
血小板増加症	1件（0.17）	――	1件（0.06）
血小板減少症	――	1件（0.10）	1件（0.06）
貧　血	1件（0.17）	――	1件（0.06）
心臓障害	2例（0.34）	2例（0.19）	4例（0.25）
上室性期外収縮	――	1件（0.10）	1件（0.06）
心室性期外収縮	1件（0.17）	――	1件（0.06）
心室細動	1件（0.17）	――	1件（0.06）
心室性頻脈	1件（0.17）	――	1件（0.06）
心房細動	――	1件（0.10）	1件（0.06）
不整脈	――	1件（0.10）	1件（0.06）
胃腸障害	4例（0.69）	1例（0.10）	5例（0.31）
出血性胃潰瘍	1件（0.17）	――	1件（0.06）
胃腸出血	――	1件（0.10）	1件（0.06）
腹腔内出血	1件（0.17）	――	1件（0.06）
メレナ	1件（0.17）	――	1件（0.06）
下　痢	1件（0.17）	――	1件（0.06）
急性膵炎	1件（0.17）	――	1件（0.06）

	承認時	市販後調査	合　　計
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
全身障害及び投与局所様態	1例（0.17）	──	1例（0.06）
注入部位静脈炎	1件（0.17）	──	1件（0.06）
肝胆道系障害	8例（1.38）	18例（1.75）	26例（1.61）
肝障害	1件（0.17）	4件（0.39）	5件（0.31）
肝細胞損傷	──	1件（0.10）	1件（0.06）
肝機能異常	5件（0.86）	10件（0.97）	15件（0.93）
黄　疸	──	1件（0.10）	1件（0.06）
高ビリルビン血症	2件（0.34）	──	2件（0.12）
胆嚢炎	──	1件（0.10）	1件（0.06）
胆管炎	──	1件（0.10）	1件（0.06）
感染症及び寄生虫症	──	3例（0.29）	3例（0.19）
肺　炎	──	1件（0.10）	1件（0.06）
敗血症	──	1件（0.10）	1件（0.06）
皮膚カンジダ	──	1件（0.10）	1件（0.06）
傷害、中毒及び処置合併症	──	1例（0.10）	1例（0.06）
縫合断裂	──	1件（0.10）	1件（0.06）
臨床検査	76例（13.10）	90例（8.74）	166例(10.31）
AST(GOT)増加	20件（3.45）	29件（2.82）	49件（3.04）
ALT(GPT)増加	25件（4.31）	36件（3.50）	61件（3.79）
γ-GTP 増加	37件（6.38）	58件（5.63）	95件（5.90）
トランスアミナーゼ上昇	1件（0.17）	──	1件（0.06）
血中ビリルビン増加	9件（1.55）	17件（1.65）	26件（1.61）
抱合ビリルビン増加	──	1件（0.10）	1件（0.06）
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	36件（6.21）	32件（3.11）	68件（4.22）
血中乳酸脱水素酵素増加	4件（0.69）	12件（1.17）	16件（0.99）
総蛋白減少	2件（0.34）	1件（0.10）	3件（0.19）
血中アルブミン減少	1件（0.17）	1件（0.10）	2件（0.12）
血中コレステロール増加	1件（0.17）	──	1件（0.06）
血中コレステロール減少	2件（0.34）	──	2件（0.12）
赤血球数減少	3件（0.52）	──	3件（0.19）
ヘマトクリット減少	1件（0.17）	──	1件（0.06）
ヘモグロビン減少	2件（0.34）	──	2件（0.12）
血小板数増加	3件（0.52）	2件（0.19）	5件（0.31）
血小板数減少	4件（0.69）	4件（0.39）	8件（0.50）
プロトロンビン時間延長	1件（0.17）	──	1件（0.06）
APTT 延長	1件（0.17）	──	1件（0.06）
血中フィブリノゲン増加	1件（0.17）	──	1件（0.06）
血中フィブリノゲン減少	1件（0.17）	──	1件（0.06）
フィブリン分解産物増加	2件（0.34）	1件（0.10）	3件（0.19）
血中 CPK 増加	──	1件（0.10）	1件（0.06）
血中アミラーゼ増加	──	1件（0.10）	1件（0.06）
C-反応性蛋白増加	2件（0.34）	──	2件（0.12）
白血球数増加	1件（0.17）	4件（0.39）	5件（0.31）
好酸球数増加	7件（1.21）	──	7件（0.43）
好塩基球数増加	2件（0.34）	──	2件（0.12）
好中球数増加	1件（0.17）	──	1件（0.06）
単球数増加	1件（0.17）	──	1件（0.06）
単球百分率数異常	1件（0.17）	──	1件（0.06）
白血球数減少	4件（0.69）	──	4件（0.25）
好中球数減少	1件（0.17）	──	1件（0.06）
杆状核好中球数減少	1件（0.17）	──	1件（0.06）

	承認時	市販後調査	合　　計
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
リンパ球数減少	5件（0.86）	―	5件（0.31）
単球数減少	1件（0.17）	―	1件（0.06）
血中カリウム増加	1件（0.17）	3件（0.29）	4件（0.25）
血中ナトリウム減少	1件（0.17）	―	1件（0.06）
血中クレアチニン増加	―	5件（0.49）	5件（0.31）
血中免疫グロブリンG減少	―	1件（0.10）	1件（0.06）
血中尿素増加	3件（0.52）	8件（0.78）	11件（0.68）
血中尿素減少	1件（0.17）	―	1件（0.06）
尿中血陽性	1件（0.17）	1件（0.10）	2件（0.12）
尿中蛋白陽性	2件（0.34）	1件（0.10）	3件（0.19）
尿中ウロビリン陽性	3件（0.52）	4件（0.39）	7件（0.43）
尿量減少	―	1件（0.10）	1件（0.06）
代謝及び栄養障害	3例（0.52）	―	3例（0.19）
高クロール血症	1件（0.17）	―	1件（0.06）
高ナトリウム血症	1件（0.17）	―	1件（0.06）
代謝性アシドーシス	1件（0.17）	―	1件（0.06）
食欲減退	1件（0.17）	―	1件（0.06）
神経系障害	―	2例（0.19）	2例（0.12）
肝性昏睡	―	1件（0.10）	1件（0.06）
痙　攣	―	1件（0.10）	1件（0.06）
精神障害	―	1例（0.10）	1例（0.06）
譫　妄	―	1件（0.10）	1件（0.06）
腎及び尿路障害	2例（0.34）	2例（0.19）	4例（0.25）
多　尿	2件（0.34）	―	2件（0.12）
腎障害	―	1件（0.10）	1件（0.06）
急性腎不全	―	1件（0.10）	1件（0.06）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2例（0.34）	5例（0.49）	7例（0.43）
急性呼吸不全	―	1件（0.10）	1件（0.06）
喘　息	―	1件（0.10）	1件（0.06）
無気肺	―	1件（0.10）	1件（0.06）
呼吸困難	2件（0.34）	1件（0.10）	3件（0.19）
間質性肺疾患	―	1件（0.10）	1件（0.06）
肺線維症	―	1件（0.10）	1件（0.06）
皮膚及び皮下組織障害	5例（0.86）	4例（0.39）	9例（0.56）
脱毛症	1件（0.17）	―	1件（0.06）
発　疹	―	1件（0.10）	1件（0.06）
薬　疹	―	2件（0.19）	2件（0.12）
剥奪性皮膚炎	1件（0.17）	―	1件（0.06）
中毒性皮疹	―	1件（0.10）	1件（0.06）
紅斑性皮疹	1件（0.17）	―	1件（0.06）
そう痒性皮疹	1件（0.17）	―	1件（0.06）
蕁麻疹	1件（0.17）	―	1件（0.06）
血管障害	1例（0.17）	―	1例（0.06）
血圧変動	1件（0.17）	―	1件（0.06）

（再審査終了時の集計）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 市販後臨床試験(P.29 参照)での本剤投与群（試験 A：384 例、試験 C：60 例）における背景別副作用発現率は次の通りである[6,7]。

		試験 A		試験 C	
		調査症例数	副作用発現症例数	調査症例数	副作用発現症例数
総計		384	63(16.4%)	60	7(11.7%)
年齢	65 歳未満	133	26(19.5%)	24	3(12.5%)
	65～75 歳未満	139	22(15.8%)	20	2(10.0%)
	75 歳以上	112	15(13.4%)	16	2(12.5%)
肺障害発現から試験開始までの期間	13時間未満	291	49(16.8%)	41	6(14.6%)
	13～25時間未満	52	9(17.3%)	10	0(0.0%)
	25～49時間未	32	4(12.5%)	9	1(11.1%)
	49時間以上	9	1(11.1%)	0	－
臓器障害数	肺のみ	233	39(16.7%)	21	3(14.3%)
	肺＋1 臓器	99	17(17.2%)	12	2(16.7%)
	肺＋2 臓器	51	7(13.7%)	8	1(12.5%)
	肺＋3 臓器	1	0(0.0%)	13	1(7.7%)
	肺＋4 臓器	0	－	4	0(0.0%)
	肺＋5 臓器	0	－	2	0(0.0%)
PaO_2/F_IO_2	≦200 mmHg	245	34(13.9%)	41	5(12.2%)
	＞200 mmHg	139	29(20.9%)	19	2(10.5%)
APACHEⅡ＊スコアー	0～20 未満	164	22(13.4%)	22	2(9.1%)
	20～30 未満	168	30(17.9%)	24	5(20.8%)
	30 以上	52	11(21.2%)	14	0(0.0%)

＊APACHEⅡ（acute physiology and chronic health evaluationⅡ）：ICU 入室患者の重症度を客観的に評価し、院内死亡率の予測を行う目的でつくられた指標。APACHEⅡスコアは 0～71 点の値をとり、20 点の患者の予測院内死亡率は 30～40%と報告されている。

2) 市販後の特別調査 586 例における背景別副作用発現率は次の通りである[12]。

		調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現率	χ^2検定
総計		586	44	7.5%	－
性別	男	407	33	8.1%	N.S.
	女	179	11	6.1%	
年齢	0～15 歳未満	5	0	0.0%	N.S.
	15～65 歳未満	199	16	8.0%	
	65～96 歳	382	28	7.3%	
肺を含めた臓器障害数	0	8	0	0.0%	N.S.
	1	243	17	7.0%	
	2	160	17	10.6%	
	3	80	4	5.0%	
	4	58	3	5.2%	
	5	26	2	7.7%	
	6	10	1	10.0%	
	7	1	0	0.0%	
臓器障害(重複あり)	心臓	138	10	7.2%	－
	肝臓	86	2	2.3%	
	腎臓	114	9	7.9%	
	消化管出血	38	3	7.9%	
	中枢神経系	136	12	8.8%	
	血液凝固系	142	11	7.7%	

合 併 症	無 有	157 429	9 35	5.7% 8.2%	N.S.
体重あたりの1日平均使用量(mg/kg/日)	0.65～3.6 未満 3.6～4.0 未満 4.0～4.4 未満 4.4～4.8 未満 4.8～5.2 未満 5.20～16.34	207 83 121 92 29 54	8 9 13 7 2 5	3.9% 10.8% 10.7% 7.6% 6.9% 9.3%	N.S.

N.S.：有意差なし

3) 承認時の調査 501 例（重症感染症を含む。ＩＩＰを除く。）における背景別副作用発現率は次の通りである。

		調 査 症例数	副作用発現 症例数			調 査 症例数	副作用発現 症例数
性 別	男	373	62(16.6%)	SIRS 発症の原因	感染症	290	50(17.2%)
	女	128	20(15.6%)		熱 傷	34	6(17.6%)
年 齢	64 歳以下	290	55(19.0%)		手術侵襲	52	7(13.5%)
	65 歳以上	211	27(12.8%)		外 傷	34	11(32.4%)
投 与 期 間	6 日以下	229	19(8.3%)		膵 炎	10	1(10.0%)
	7～14 日	128	30(23.4%)		その他	64	6(9.4%)
	15 日以上	144	33(22.9%)		不 明	17	1(5.9%)
投与量 (mg/kg/hr)	0.004	109	34(31.2%)	障害臓器の数	肺のみ	177	42(23.7%)
	0.01～0.05	125	4(3.2%)		肺+1	159	22(13.8%)
	0.2	257	41(16.0%)		肺+2	101	18(17.8%)
	0.3	10	3(30.0%)		肺+3 以上	59	0(0.0%)
SIRS 発症～投与開始	3 日以下	295	57(19.3%)	投与前ｴﾗｽﾀｰｾﾞ(ng/mL)	600 以下	242	46(19.0%)
	4 日以上	182	22(12.1%)		600.1 以上	168	24(14.3%)
	不明	24	3(12.5%)		不明	91	12(13.2%)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

(解説)
本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、紅斑性発疹、紅皮症、蕁麻疹、皮疹等アレルギー様症状の副作用報告があるため、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。
また、十分な問診と救急処置のとれる準備を行い、過去に本剤に対する過敏症歴を有する患者には絶対に投与しないこと。

9. 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。

(解説)
高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから注意を喚起した。

10. 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た場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
(2)投与中は授乳を避けること。〔動物実験において乳汁中への移行が認められている。〕

(解説)
(1)妊娠ラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウム 1mg/kg を静脈内急速投与したとき胎児への移行性は低く（P.38 参照)、また、ラットとウサギの生殖発生毒性試験においても催奇形性を含む胎児への危険性は認められなかった（P.55 参照）が、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験がなく、安全性が確立されていないことを注意喚起した。

(2)授乳ラットに ^{14}C-シベレスタットナトリウムを 1mg/kg の用量で静脈内急速投与した場合、乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後で最高となり、乳汁中への移行が認められていること（P.39 参照）から注意を喚起した。

11. 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（使用経験がない)。

(解説)
開発段階において 16 歳未満の患者は投与対象から除外されており、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（15 歳未満）での使用経験がなく、安全性が確立されていないことを注意喚起した。なお、市販後の特別調査において、小児への本剤投与例が 5 例あり、特に問題点は認めなかった（副作用発現症例なし、有効性解析症例 4 例中 3 例改善)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

調製時：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。）また、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。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。
なお、本剤との配合試験の結果、配合不可の輸液は、強力モリアミン S、アミゼット B、アミパレン、アミノレバン、モリプロン F であった。また、生理食塩液、ブドウ糖注射液 5%は配合可能であった。

(解説)
Ⅳ．製剤に関する項目「3．注射剤の調製法」（P.6～8)、「6．溶解後の安定性」（P.9)、「7．他剤との配合変化」（P.9～14）の項、及び別途作成の「配合試験成績」参照

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」（P.30～35）参照）

1) 好中球エラスターゼ阻害作用
2) 急性肺傷害モデルにおける効果
3) 肺機能の改善作用

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 [34)]

1) 一般症状、中枢神経系に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
一般症状 (多次元観察)	マウス (雄、3)	30、100、300 mg/kg（静脈内）	影響なし
自発運動量 (Animex 法)	マウス (雄、20)		影響なし
睡眠時間 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス (雄、10)		300mg/kg で軽度な睡眠時間の延長
痙攣作用			
電撃痙攣	マウス (雄、10)	30、100、300 mg/kg（静脈内）	影響なし
PTZ 痙攣			影響なし
鎮痛作用			
酢酸 writhing 法	マウス (雄、10)	30、100、300 mg/kg（静脈内）	影響なし
Haffner 法			影響なし
体温（正常体温）	ラット (雄、10)	30、100、300 mg/kg（静脈内）	影響なし

PTZ：ペンチレンテトラゾール

2) 自律神経系及び平滑筋に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
摘出回腸			
単独作用	モルモット (雄、5～6)	1×10^{-7}～10^{-4} mol/L (*in vitro*)	影響なし
アセチルコリン収縮			影響なし
ヒスタミン収縮			影響なし
$BaCl_2$ 収縮			影響なし
摘出血管（胸部大動脈）			
単独作用	モルモット (雄、3～4)	1×10^{-7}～10^{-4} mol/L (*in vitro*)	影響なし
ノルアドレナリン収縮			影響なし
摘出気管筋			
単独作用	モルモット (雄、5)	1×10^{-7}～10^{-4} mol/L (*in vitro*)	1×10^{-4}mol/L で軽度に弛緩
ヒスタミン収縮			影響なし

3) 体性神経系に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
坐骨神経－腓腹筋収縮	ラット (雄、6)	10、30、100 mg/kg (静脈内)	影響なし

4) 呼吸・循環器系に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
呼吸、血圧、心拍数、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量、心電図	麻酔イヌ (雌雄、3)	0.1、0.3、1、3、10mg/kg (静脈内)	呼吸数：10mg/kg で増加 血圧：3mg/kg 以上で用量依存的に低下 心拍数：3mg/kg 以上で増加 総頸動脈血流量：3mg/kg 以上で用量依存的に減少 大腿動脈血流量：3mg/kg 以上で用量依存的に減少 心電図：10mg/kg で軽度な PR 時間の短縮
血圧、腸間膜動脈血流量	麻酔イヌ (雄、3)		血圧：3mg/kg 以上で用量依存的に低下 腸間膜動脈血流量：3mg/kg 以上で用量依存的に増加
呼吸、血圧、心拍数、総頸動脈血流量、大腿動脈血流量、心電図	麻酔イヌ (雌雄、4～5)	6、18、36、60 mg/kg/hr (静脈内 30 分持続)	呼吸数：60mg/kg/hr で増加 血圧：60mg/kg/hr で低下 心拍数：60mg/kg/hr で増加 総頸動脈血流量：60mg/kg/hr で減少 大腿動脈血流量：36mg/kg/hr 以上で用量依存的に減少 心電図：影響なし
血圧下降作用	麻酔イヌ (雌雄、3)	10mg/kg (静脈内)	アトロピン、プロプラノロール、ピリラミンの前処置で影響なし
摘出心房			
単独作用	モルモット (雄、5)	1×10^{-7}～10^{-4} mol/L(*in vitro*)	影響なし
アドレナリンの陽性変力、変時作用		1×10^{-5}～10^{-4} mol/L(*in vitro*)	影響なし
アセチルコリンの陰性変力作用			影響なし

本剤は血圧低下作用を有し、循環器への影響が認められたが、一過性で速やかに回復する変化であり、臨床上問題となる程の作用ではないと判断された。

5) 消化器系に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
腸管輸送能 (炭末法)	マウス (雄、10)	30、100、300 mg/kg（静脈内）	影響なし

6) 水及び電解質代謝に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
尿量及び尿中電解質排泄（Na、K、Cl）	マウス (雄、10)	30、100、300 mg/kg（静脈内）	影響なし

7）血液凝固及び線溶系に対する作用 [28)]

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
血液凝固系			
血漿 Ca 再加時間	ラット （雄、5）	1×10^{-7}～10^{-3} mol/L(*in vitro*)	10^{-3}mol/L で軽度な延長
活性化部分トロンボプラスチン時間		1×10^{-7}～9.5×10^{-4} mol/L(*in vitro*)	影響なし
プロトロンビン時間			影響なし
血液線溶系 （総プラスミン活性）	ラット （雄、5）		影響なし
溶血作用 （洗浄赤血球）	ヒト赤血球 （男、3）	1×10-5～10-2 mol/L(*in vitro*)	影響なし

8）好中球機能に対する作用 [29)]

試験項目	動物種 （性、動物数）	投与量 （投与経路）	試験結果
貪食能	ラット好中球（雄、5）	1、10、100 μg/mL (*in vitro*)	影響なし
	ヒト好中球（男、3）		影響なし
活性酸素産生能	ヒト好中球（男、3）		影響なし
殺菌能	ラット好中球（雄、5）		影響なし
	ヒト好中球（男、3）		影響なし

（4）その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
（1）単回投与毒性試験
急性毒性試験 [30)]

動物種	性　別（動物数）	投与経路	概略の致死量
ラット	雌雄（各18）	静脈内	450mg/kg
イヌ	雄（4）	静脈内	＞150mg/kg

（2）反復投与毒性試験
1）亜急性毒性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[31)] (雌雄、各80)	4週間	18.75、37.5、75、150mg/kg （静脈内）	異常は認められなかった	150mg/kg
イヌ[32)] (雌雄、各18)	4週間	7.5、15、30 mg/kg（静脈内）	一過性の活動性低下及び歩行異常*1： 15mg/kg以上(雌)、30mg/kg(雄) 粘膜蒼白、呼吸促迫*1：30mg/kg(雄) 赤血球数、Hb、Htの減少*2： 30mg/kg(雌雄) 肺重量の増加：30mg/kg(雄)	15mg/kg
イヌ[33)] (雌雄、各9)	4週間	3、10、30 mg/kg/hr （静脈内持続）	異常は認められなかった	30mg/kg/hr

＊1：これらの所見は、本剤の薬理作用である血圧降下作用によるものと考えられ、投与毎に発現するものではなく、また、その発生頻度は低いことから、毒性変化ではないと判断し、無毒性量は雌雄ともに15mg/kgと推察された。
＊2：いずれも休薬により回復

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[36] (雌雄、各75)	18.75、37.5、 75mg/kg (静脈内)	親動物 腎臓重量の増加*：37.5mg/kg以上 (雄) 受胎・授胎能：影響なし 胎児(F_1)：影響なし	親動物：75mg/kg 胎児(F_1)：75mg/kg

＊：これらの所見は、ラットを用いた亜急性及び慢性毒性試験においては認められない変化であることから、安全性上重大な意義はないと判断し、無毒性量は75mg/kgと推察された。

2) 器官形成期投与試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[37] (66)	18.75、37.5、 75mg/kg (静脈内)	母動物：影響なし 胎児 (F_1)：影響なし	親動物：75mg/kg 胎児(F_1)：75mg/kg
ウサギ[38] (60)	7.5、15、30 mg/kg (静脈内)	母動物 体重増加抑制：15mg/kg以上 平均摂餌量低下：30mg/kg 腎臓重量の増加：30mg/kg 胎児 (F_1)：影響なし	母動物：7.5mg/kg 胎児(F_1)：30mg/kg

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量
ラット[39] (75)	18.75、37.5、 75mg/kg (静脈内)	母動物：影響なし 出生児(F_1)：影響なし 胎児(F_2)：影響なし	母動物：75mg/kg 出生児(F_1)：75mg/kg 胎児(F_2)：75mg/kg

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

一般薬理試験及び一般毒性試験の結果から薬物依存性はないことが推察されたので実施しなかった。

2) 抗原性試験 [40]

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験法	試験結果
マウス (雄、6)	10、100μg/回 (腹腔内)	異種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応	陰性
モルモット (雄、12)	3、15mg/kg/回 (皮下)	同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応	陰性
		全身アナフィラキシー（ASA）反応	陰性

3) 遺伝毒性試験 [41)]

試験名	細胞等	試験法	処置濃度・投与量	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	直接法	20、50、100、200、 500、1000、2000、 5000 μ g/plate	陰性
		代謝活性化法		
染色体異常試験	CHL/IU	直接法	0.213、0.425、 0.850、1.7mg/mL	陽性*
		代謝活性化法	0.438、0.875、 1.75、3.5mg/mL	陽性*
小核試験	BDF_1系マウス	腹腔内投与	62.5、125、250、 500mg/kg	陰性

＊：染色体構造異常の発現率が増加したが、50%細胞増殖抑制を示す用量での変化であり、倍数体の出現頻度に変化がみられないことや他の遺伝毒性試験に陽性反応が認められないことから、染色体異常試験の結果については安全性上重大な意義はないものと考えられた。

4) がん原性試験

本剤は、臨床的に長期投与されることはなく、また反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績からがん原性が予測される所見が認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。

5) 局所刺激性試験 [42)]

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験法	試験結果
ウサギ (雄、27)	1、3、10mg/mL （点眼）	眼粘膜一次刺激性試験	陰性
ウサギ (雄、24)	1、3、10mg/mL （筋肉内）	筋肉刺激性試験	10mg/mL：陽性* ＜3mg/mL：陰性
ウサギ (雄、15)	1、3、10mg/mL （塗布）	皮膚一次刺激性試験	陰性

＊：10mg/mLの刺激性は、0.75 %酢酸の刺激性に比べて若干強かったが、6%酢酸よりもはるかに弱かった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：注射用エラスポール 100　　処方箋医薬品[注)]

注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：シベレスタットナトリウム水和物

2．有効期間又は使用期限

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）

3．貯法・保存条件

遮光、室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目「14．適用上の注意」の項（P.51）参照

5．承認条件等

承認時（2002 年 4 月）

1．生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。

2．海外で実施中の ARDS Network に準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。

↓

「承認条件 1 及び 2 について、それぞれ満たされたものと判断した。」との再審査結果により 2015 年 4 月に削除

6．包装

注射用エラスポール 100（100mg）　：　10 バイアル

7．容器の材質

無色透明のガラス

8．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：なし

9．国際誕生年月日

2002 年 4 月 11 日「国内開発」

10．製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2002 年 4 月 11 日

承認番号：21400AMZ00462

11．薬価基準収載年月日

注射用エラスポール 100：2002 年 6 月 7 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2014 年 12 月 18 日

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

14. 再審査期間

8 年：2002 年 4 月 11 日～2010 年 4 月 10 日（再審査終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
注射用エラスポール100	114611002	3999422D1020	640462009

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1）玉熊　正悦　他：臨床医薬, 1998；14(2)：289.［ELA05A0003A］
2）玉熊　正悦　他：Pulmonary Pharmacol.Ther,　2004；17(5)：271.【ELA05A0235B】
3）玉熊　正悦　他：臨床医薬, 1998；14(2)：263.［ELA05A0002A
4）遠藤　重厚　他：臨床医薬, 1998；14(2)：319.［ELA05A0004A］
5）平澤　博之　他：臨床医薬, 1998；14(2)：349.［ELA05A0009A］
6）相川直樹　他：Pulmonary Pharmacol.Ther, 2011；24(5)：549.［05I0185B］
7）エラスポール 100　国内市販後臨床試験結果の概要 2008 年 11 月：丸石製薬（株）社内資料
8）Zeiher B.G.et al.：Crit.Care Med, 2004；32(8)：1695.［ELA 05Y0001B］
9）エラスポール 100　外国第Ⅱ相臨床試験結果の概要 2008 年 11 月：丸石製薬（株）社内資料
10）中島　光好　他：臨床医薬, 1998；14(2)：195.［ELA08Z0001A］
11）玉熊　正悦　他：臨床医薬, 1998；14(2)：241.［ELA05A0001A］
12）エラスポール 100　特別調査の概要（結果報告）2006 年 3 月：丸石製薬（株）社内資料
13）中尾　進太郎他：基礎と臨床, 1997；31(12)：3347.［ELA03A0003A］
14）三浦　政直　他：臨床医薬, 1998；14(2)：379.　［ELA05A0006A］
15）萩尾　哲也　他：Eur J Pharmacol, 2001；426(1-2)：131.［ELA03Z0002B］
16）川澌　和一十他：Am J Respir Crit Care Med, 2000；161：2013.［ELA03Z0001B］
17）萩尾　哲也　他：Eur J Pharmacol., 2004；488(1-3)：173.［ELA03R0030B］
18）藤本　博昭　他：薬物動態, 1997；12(6)：576.［ELA04Z0003A］
19）丸石製薬（株）社内資料（蛋白結合部位）
20）丸石製薬（株）社内資料（蛋白結合に基づく相互作用の検討）
21）藤本　博昭　他：薬物動態, 1997；12(6)：551.［ELA04Z0001A］
22）藤本　博昭　他：薬物動態, 1997；12(6)：589.［ELA04Z0004A］
23）丸石製薬（株）社内資料（代謝部位及び代謝経路）
24）丸石製薬（株）社内資料（代謝に関する酵素）
25）丸石製薬（株）社内資料（CYP 分子種への影響）
26）藤本　博昭　他：薬物動態, 1997；12(6)：566.［ELA04Z0002A］
27）丸石製薬（株）社内資料（代謝物の薬理活性）
28）中嶋　英美　他：応用薬理, 1997；54(5)：267.［ELA03Z0043A］
29）穐本　　晃　他：薬理と治療, 2003；31(1)：85.［ELA03Z0055A］
30）柳　浩由紀　他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：409.［ELA02A0001A］
31）柳　浩由紀　他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：415.［ELA02B0001A］
32）山口　康二郎他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：435.［ELA02B0002A］
33）丸石製薬（株）社内資料（イヌ 4 週間反復投与毒性試験）
34）山口　康二郎他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：457.［ELA02C0001A］
35）岡本　正己　他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：483.［ELA02C0002A］
36）千原　　昇　他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：503.［ELA02D0001A］
37）丸石製薬（株）社内資料（生殖発生毒性試験：ラット胎児器官形成期）
38）西村　達也　他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：531.［ELA02D0003A］
39）西村　達也　他：J.Toxicol. Sci, 1998；23(Suppl.3)：515.［ELA02D0002A］
40）丸石製薬（株）社内資料（抗原性試験）
41）丸石製薬（株）社内資料（遺伝毒性試験）
42）丸石製薬（株）社内資料（局所刺激性試験）

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	大韓民国（韓国）
会社名	東亜（Dong-A）製薬
販売名	ELASPOL
剤形・規格	注射剤（バイアル）／1 バイアル中　100mg 含有
発売年月	2006 年 12 月
効能効果	全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善（2005 年 1 月 17 日　承認）
用法用量	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。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

ELP-A1