

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>好中球エラスターゼ阻害剤 日本薬局方 注射用シベレスタットナトリウム <b>シベレスタットナトリウム点滴静注用100mg[F]</b> SIVELESTAT SODIUM intravenous for drip use</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 日局 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売 開始年月日	製造販売承認年月日：2014年8月15日 薬価基準収載年月日：2014年12月12日 発売年月日：2014年12月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～ 17:00、土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuji-pharma.jp/">https://www.fuji-pharma.jp/</a>

本 IF は、2023 年 11 月改訂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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
1. 開発の経緯	1	5. 重要な基本的注意とその理由	16
2. 製品の治療学的特性	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
3. 製品の製剤学的特性	1	7. 相互作用	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	8. 副作用	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
6. RMP の概要	1	10. 過量投与	18
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	11. 適用上の注意	18
1. 販売名	2	12. その他の注意	18
2. 一般名	2	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>19</b>
3. 構造式又は示性式	2	1. 薬理試験	19
4. 分子式及び分子量	2	2. 毒性試験	19
5. 化学名（命名法）又は本質	2	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>20</b>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 規制区分	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	2. 有効期間	20
1. 物理化学的性質	3	3. 包装状態での貯法	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 取扱い上の注意	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	5. 患者向け資材	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	6. 同一成分・同効薬	20
1. 剤形	4	7. 国際誕生年月日	20
2. 製剤の組成	4	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	9. 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	20
4. 力価	4	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	11. 再審査期間	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	12. 投薬期間制限に関する情報	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	13. 各種コード	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	14. 保険給付上の注意	21
9. 溶出性	6	<b>X I. 文献</b> .....	<b>22</b>
10. 容器・包装	6	1. 引用文献	22
11. 別途提供される資材類	7	2. その他の参考文献	22
12. その他	7	<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>23</b>
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	1. 主な外国での発売状況	23
1. 効能又は効果	8	2. 海外における臨床支援情報	23
2. 効能又は効果に関連する注意	8	<b>X III. 備考</b> .....	<b>24</b>
3. 用法及び用量	8	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	24
4. 用法及び用量に関連する注意	8	<b>別紙：配合変化表</b> .....	<b>25</b>
5. 臨床成績	9		
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12		
2. 薬理作用	12		
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>13</b>		
1. 血中濃度の推移	13		
2. 薬物速度論的パラメータ	13		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13		
4. 吸収	14		
5. 分布	14		
6. 代謝	14		
7. 排泄	15		
8. トランスポーターに関する情報	15		
9. 透析等による除去率	15		
10. 特定の背景を有する患者	15		
11. その他	15		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>16</b>		
1. 警告内容とその理由	16		
2. 禁忌内容とその理由	16		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

小野薬品工業(株)は1985年にエラスターゼ阻害剤に関する研究に着手し、1989年に好中球好エラスターゼを選択的に阻害する注射用シベレスタットナトリウムを創製した。

本薬はヒト及び各種動物に由来したタンパク質分解酵素の一つである好中球エラスターゼの活性を選択的に阻害し、急性肺障害を改善する。

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して急性肺障害を誘発する重要因子である<sup>1)</sup>。

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、2014年8月に製造販売承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

●タンパク質分解酵素の一つである好中球エラスターゼの活性を選択的に阻害し、急性肺障害を改善する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

●重大な副作用として呼吸困難、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(「VIII.8 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

●用時貼付ラベルを採用している。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年11月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

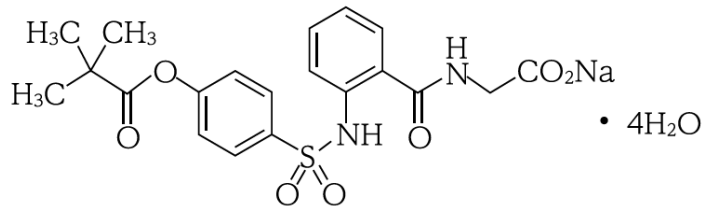
### 1. 販売名

- (1) 和名 : シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg 「F」
- (2) 洋名 : SIVELESTAT SODIUM intravenous for drip use
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名 + 剤型 + 含量 + 会社名 (屋号) に基づく。  
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

### 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 (stem) : エラスターゼ阻害剤 -elestat

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色の結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性：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。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (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：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

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<sup>1)</sup>。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）
- (3) アンモニア試液によるナトリウム塩の定性反応

<定量法>

日局「シベレスタットナトリウム水和物」の定量法による<sup>1)</sup>。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg 「F」
剤形	注射剤 (バイアル)

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg 「F」
性状	白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

アンプル内：窒素置換

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg 「F」
有効成分	1 バイアル中 日局 シベレスタットナトリウム水和物 100mg
添加剤	D-マンニトール 200mg 乾燥炭酸ナトリウム 適量

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当資料なし

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### 加速試験<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

経過月数	0 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の粉末であった。			
確認試験①	適合	—	—	適合
確認試験②	適合	—	—	適合
浸透圧比	0.59	0.59	0.60	0.59
pH	7.98	7.98	8.01	8.02
純度試験（類縁物質%）	0.53	1.12	1.51	1.73
エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
製剤均一性	適合	—	—	適合
不溶性異物試験	適合	—	—	適合
不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
定量値（%）	100.14	99.64	99.15	98.72

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### (1) 少量の輸液で溶解した場合の溶解性と安定性

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」1 バイアルを各輸液 10mL で溶解した。溶解後は室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率の測定を行った。

輸液名	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.88	7.90	7.80
	残存率(%)	100	99	96
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.04	8.07	7.99
	残存率(%)	100	98	91
注射用水	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.06	8.07	7.98
	残存率(%)	100	99	97

### (2) 少量の輸液で溶解した場合の温度による影響

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」1 バイアルを各輸液 5mL 及び 10mL で溶解したものを、5℃、15℃及び 25℃に設定したインキュベーター内にて保存し、外観変化の観察を行った。

輸液名	輸液量	5℃	15℃	25℃
生理食塩液	5mL	2 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
5%ブドウ糖液	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
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

(3) 72 時間までの安定性

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」3 バイアルを生理食塩液 30mL で溶解した後、各輸液に配合した。配合後は室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率の測定を行った。

輸液名	輸液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後
生理食塩液	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.82	7.79	7.78	7.72	7.69
		残存率(%)	100	100	98	95	93
	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.80	7.77	7.75	7.68	7.66
		残存率(%)	100	100	98	95	93
5%ブドウ糖液	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.97	7.95	7.94	7.87	7.85
		残存率(%)	100	98	93	86	81
	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.95	7.91	7.90	7.83	7.80
		残存率(%)	100	99	93	87	82

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) pH 変動試験<sup>4)</sup>

単位/容量	pH 規格	試料 pH	0.1 mol/L 塩酸添加 (A)	最終 pH	変動指数	変化所見
			0.1 mol/L 水酸化ナトリウム添加 (B)			
100mg/10mL DW	7.5~8.5	8.00	(A) 2.2mL	6.88	1.12	析出
			(B) 10.0mL	12.39	4.39	変化無し

(2) 配合変化試験

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、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。

配合変化表<sup>5)</sup>は巻末を参照。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装

10 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外箱：紙

バイアル：無色ガラス

キャップ：プラスチック、アルミニウム

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能及び効果  
全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

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  $>38^{\circ}\text{C}$  又は  $<36^{\circ}\text{C}$ 、
- ・心拍数  $>90$  回/分、
- ・呼吸数  $>20$  回/分 又は  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 、
- ・白血球数  $>12,000/\mu\text{L}$ 、 $<4,000/\mu\text{L}$  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  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 300\text{mmHg}$  以下）が認められる。
- ・胸部 X 線所見で両側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  $\leq 18\text{mmHg}$ 、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。  
[17.1.6 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]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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  $4.8\text{mg/kg}$ ）を  $250\sim 500\text{mL}$  の輸液で希釈し、24 時間（1 時間当たり  $0.2\text{mg/kg}$ ）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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関する注意

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。 [17.1.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ  
該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験  
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験  
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験：

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（二重盲検比較試験及び ARDS Network の基準に準拠した臨床試験）	
二重盲検比較試験 <sup>6)</sup> 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 <sup>7)</sup> において（いずれも投与前の臓器障害数が肺を含め 3 臓器以下の患者にシベレスタットナトリウム水和物を 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シベレスタットナトリウム水和物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>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
17.1.2 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>6), 8)</sup> 。[7.1 参照]	
17.1.3 国内第Ⅲ相試験（ARDS Network の基準に準拠した臨床試験）	
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した ARDS Network の基準に準拠した臨床試験（20 例、1 時間あたり 0.2mg/kg を 14 日間静脈内に持続投与）において、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]（平均±標準偏差）は、14.3±8.6 日であった。副作用発現率は 25.0% (5/20 例) であり、主な副作用は、 $\gamma$ -GTP 上昇 25.0% (5/20 例)、AST 上昇、ALT 上昇及び ALP 上昇がそれぞれ 15.0% (3/20 例) であった <sup>7), 9)</sup> 。	
なお、国内第Ⅲ相試験（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、対照群（61 例、0.004mg/kg）では 10.7±10.8 日、至適用量群（46 例、0.2mg/kg）では 13.1±10.9 日であった <sup>7), 9)</sup> 。	

#### 17.1.4 国内第Ⅱ相試験

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者 57 例を対象に、1 時間あたり 0.2mg/kg を盲検下で 5 日間静脈内に持続投与した。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) であった (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)。副作用発現率は 7.3% (4/55 例) であり、主な副作用は肝機能障害 7.3% (4/55 例) であった。また、関連性が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 14.8% (8/54 例) であり、 $\gamma$ -GTP 上昇 13.9% (5/36 例)、ALP 上昇 11.4% (5/44 例)、LDH 上昇 8.9% (4/45 例) であった<sup>10)</sup>、<sup>11)</sup>。

#### 17.1.5 国内臨床試験 (全般改善度の評価)

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) であった<sup>12)</sup>。

#### 17.1.6 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 の投与速度注) 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>13)</sup>。[5.2 参照]

注) 本剤の承認された用量は、1 時間あたり 0.2mg/kg である。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

**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±標準誤差）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。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、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>14)</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>15)</sup>。[5.3 参照]

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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

##### 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>16)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 好中球エラスターゼ阻害作用

18.2.1 シベレスタットナトリウム水和物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った。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を選択的に阻害した (*in vitro*)<sup>17)</sup>。

18.2.2 生体内のエラスターゼ阻害因子である $\alpha 1$ プロテアーゼインヒビター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、シベレスタットナトリウム水和物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かった (*in vitro*)<sup>17)</sup>。

##### 18.3 急性肺傷害モデルにおける効果

18.3.1 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た<sup>17)</sup>。

18.3.2 コブラ毒あるいはエンドトキシン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 관련된肺傷害抑制効果を示した<sup>18), 19)</sup>。

##### 18.4 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した<sup>20)</sup>。

#### (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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

<b>16. 薬物動態</b>			
<b>16.1 血中濃度</b>			
健康成人 5 例に、シベレスタットナトリウム水和物を 1 時間当たり 0.5mg/kg <sup>注)</sup> で 2 時間静脈内投与した場合、2 時間後の血漿中濃度は 11.678 $\mu$ g/mL を示し、AUC は 61.113 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、血漿中半減期は 2 $\rightarrow$ 6hr で 131.4 分、6 $\rightarrow$ 10hr で 199.9 分である <sup>2)</sup> 。			
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (2 $\rightarrow$ 6hr) (min)	T <sub>1/2</sub> (6 $\rightarrow$ 10hr) (min)	C <sub>2hr</sub> ( $\mu$ g/mL)
61.113 $\pm$ 5.365	131.4 $\pm$ 11.5	199.9 $\pm$ 22.3	11.678 $\pm$ 1.318
平均値 $\pm$ 標準偏差			
注) 本剤の承認された用量は、1 時間当たり 0.2mg/kg である。			

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

#### 4. 吸収

該当しない

#### 5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし

- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし

- (3) 乳汁への移行性  
該当資料なし

- (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

- (6) 血漿蛋白結合率

##### 16.3 分布

ヒト血清に対する蛋白結合率は 99.6%である (*in vitro*、限外ろ過法)<sup>22)</sup>。

#### 6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路

##### 16.4 代謝

シベレスタットナトリウム水和物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。肝臓がシベレスタットナトリウム水和物の主代謝臓器であり、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。また、シベレスタットナトリウム水和物の代謝にはチトクローム P-450 代謝酵素の関与はないと推察される<sup>23)</sup>。

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率  
該当資料なし

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし

- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
該当資料なし

## 7. 排泄

### 16.5 排泄

主排泄経路は尿中であり、健康成人 5 例にシベレスタットナトリウム水和物を 1 時間当たり 0.5mg/kg<sup>注)</sup> で 2 時間静脈内投与した場合、尿中には代謝物のみ認められ、投与 24 時間後までに 81.0%が、投与 48 時間後までに 84.5%が尿中に排泄される<sup>21)</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。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2 効能及び効果に関連する注意」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往症等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

#### 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。

#### (6) 授乳婦

#### 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。

#### (7) 小児等

#### 9.7 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

一般に生理機能が低下している。

**7. 相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない

(2) 併用注意とその理由  
設定されていない

**8. 副作用**

**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。

(1) 重大な副作用と初期症状

**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。

(2) その他の副作用

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、 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		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	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## **Ⅸ. 非臨床試験に関する項目**

### **1. 薬理試験**

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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：該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験：該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験：該当資料なし

(4) がん原性試験：該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし

(6) 局所刺激性試験：該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

先発薬：注射用エラスポール 100（丸石製薬）

### 7. 国際誕生年月日

2002 年 4 月 11 日（国内開発）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シベレスタット ナトリウム点滴 静注用 100mg 「F」	2014 年 8 月 15 日	22600AMX01269000	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日

### 9. 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

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない



11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
シベレスタットナト リウム点滴静注用 100mg「F」	3999422D1070	3999422D1070	123939301	622393901

14. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 C-95-101. (廣川書店)
- 2) 社内資料 (加速試験)
- 3) 社内資料 (溶解後の安定性試験)
- 4) 社内資料 (pH変動試験)
- 5) 社内資料 (配合変化試験)
- 6) 玉熊正悦他 : 臨床医薬, 1998 ; 14 (2) : 289-318
- 7) 玉熊正悦他 : Pulm. Pharmacol. Ther., 2004 ; 17 (5) : 271-279
- 8) 申請資料概要 (注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト 1. 4) (1) )
- 9) 申請資料概要 (注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト 1. 4) (2) )
- 10) 玉熊正悦他 : 臨床医薬, 1998 ; 14 (2) : 263-288
- 11) 申請資料概要 (注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト 1. 3) )
- 12) 申請資料概要 (注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ト 2. 2)
- 13) Zeiher B. G. et al. : Crit. Care Med., 2004 ; 32 (8) : 1695-1702
- 14) 相川直樹他 : Pulm. Pharmacol. Ther., 2011 ; 24 (5) : 549-554
- 15) 審査報告書 (注射用エラスポール100 : 2002年4月11日承認)
- 16) 申請資料概要 (注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ホ 1. 2) (5) )
- 17) 中尾進太郎他 : 基礎と臨床, 1997 ; 31 (12) : 3347-3356
- 18) 萩尾哲也他 : Eur. J. Pharmacol., 2001 ; 426 (1-2) : 131-138
- 19) 川澗和一十他 : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000 ; 161 (6) : 2013-2018
- 20) 萩尾哲也他 : Eur. J. Pharmacol., 2004 ; 488 (1-3) : 173-18024
- 21) 中島光好他 : 臨床医薬, 1998 ; 14 (2) : 195-218
- 22) 藤本博昭他 : 薬物動態, 1997 ; 12 (6) : 576-588
- 23) 申請資料概要 (注射用エラスポール100 2002年4月11日承認 申請資料概要 ヘ 2. 3) )

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

### **XⅢ. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報  
該当しない


問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 くすり相談室

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

製造販売元  
 **富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

## 別紙：配合変化表

### シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」配合変化試験

#### ◆少量の輸液で溶解した場合の溶解性と安定性

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」1 バイアルを各輸液 10mL で溶解した。溶解後は室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率の測定を行った。

輸液名	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.88	7.90	7.80
	残存率 (%)	100	99	96
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.04	8.07	7.99
	残存率 (%)	100	98	91
注射用水	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.06	8.07	7.98
	残存率 (%)	100	99	97

#### ◆少量の輸液で溶解した場合の温度による影響

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」1 バイアルを各輸液 5mL 及び 10mL で溶解したものを、5℃、15℃及び 25℃に設定したインキュベーター内にて保存し、外観変化の観察を行った。

輸液名	輸液量	5℃	15℃	25℃
生理食塩液	5mL	2 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
5%ブドウ糖液	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
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

#### ◆72 時間までの安定性

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」3 バイアルを生理食塩液 30mL で溶解した後、各輸液に配合した。配合後は、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率の測定を行った。

輸液名	輸液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後
生理食塩液	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.82	7.79	7.78	7.72	7.69
		残存率 (%)	100	100	98	95	93
	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.80	7.77	7.75	7.68	7.66
		残存率 (%)	100	100	98	95	93
5%ブドウ糖液	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.97	7.95	7.94	7.87	7.85
		残存率 (%)	100	98	93	86	81
	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.95	7.91	7.90	7.83	7.80
		残存率 (%)	100	99	93	87	82

◆輸液との配合変化

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」 3 バイアルを生理食塩液 30mL で溶解した後、各種輸液 250mL 及び 500mL に配合した。配合後は室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率(%)の測定を行った。

※配合薬剤の商品名は試験当時の名称を記載

	配合薬剤 (規格 pH)	配合量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
輸	生理食塩液 (4.5~8.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.82	7.87	7.73
			残存率(%)	100.0	98.8	97.9
	5%ブドウ糖液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.04	8.04	8.02
			残存率(%)	100.0	97.3	92.7
	10%ブドウ糖液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.76	7.84	7.62
			残存率(%)	100.0	97.6	92.5
	20%ブドウ糖液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.74	7.70	7.45
			残存率(%)	100.0	93.1	84.2
50%ブドウ糖液 (3.5~6.5)	500mL	外観	結晶析出	—	—	
		pH	—	—	—	
		残存率(%)	—	—	—	
70%ブドウ糖液 (3.5~6.5)	500mL	外観	白濁	—	—	
		pH	—	—	—	
		残存率(%)	—	—	—	
液	アクチット注 (4.3~6.3)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.55	5.59	5.67
			残存率(%)	100.0	101.7	99.7
	イントラリポス輸液 20% (6.5~8.5)	500mL	外観	白色乳濁液	白色乳濁液	白色乳濁液
			pH	8.11	8.16	8.07
			残存率(%)	100.0	99.0	97.0
	ヴィーン 3G 注 (4.3~6.3)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.57	5.59	5.66
			残存率(%)	100.0	101.2	99.6
	キリット注 5% (4.5~7.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.02	8.03	7.92
			残存率(%)	100.0	103.1	99.9
グリセオール注 (3.0~6.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.40	7.49	7.52	
		残存率(%)	100.0	98.1	97.6	
KN1 号輸液 (4.0~7.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.81	7.75	7.86	
		残存率(%)	100.0	99.4	96.9	
KN3 号輸液 (4.0~7.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.12	7.21	7.22	
		残存率(%)	100.0	99.3	97.8	
KNMG3 号輸液 (3.5~7.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	結晶析出	
		pH	5.37	5.38	—	
		残存率(%)	100.0	100.6	—	
ソリタ-T1 号輸液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.37	7.46	7.32	
		残存率(%)	100.0	102.9	101.4	

	配合薬剤 (規格 pH)	配合量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
輸 液	ソリタ-T2 号輸液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.36	5.32	5.32
			残存率(%)	100.0	100.2	100.4
	ソリタ-T3 号輸液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.29	7.44	7.28
			残存率(%)	100.0	99.4	98.0
	ソルデム 1 輸液 (4.5~7.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.68	7.61	7.68
			残存率(%)	100.0	99.2	96.3
	ソルデム 3A 輸液 (5.0~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.66	7.80	7.60
			残存率(%)	100.0	99.8	97.1
	低分子デキストラン糖注 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.98	7.96	7.97
			残存率(%)	100.0	97.3	92.1
フィジオゾール・3 号 (4.0~5.2)	500mL	外観	無色澄明	結晶析出	—	
		pH	4.85	—	—	
		残存率(%)	100.0	—	—	
マルトス輸液 10% (4.0~6.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		pH	7.93	8.05	7.87	
		残存率(%)	100.0	98.0	92.8	
アミノ 酸輸液	アミゼット B 輸液 (6.1~7.1)	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.82	6.78	6.58
			残存率(%)	100.0	51.1	10.6
	アミノレバン点滴静注 (5.5~6.5)	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.25	6.22	6.10
			残存率(%)	100.0	89.4	69.1
	アミパレン輸液 (6.5~7.5)	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.19	7.07	7.00
			残存率(%)	100.0	25.1	0.9
	モリアミン S 注 (5.5~7.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.20	6.19	6.14
			残存率(%)	100.0	85.0	56.8
	モリプロン F 輸液 (5.5~6.5)	250mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.37	6.25	6.04
			残存率(%)	100.0	77.9	44.3
カルシウムを含む輸液	ラクテック注 (6.0~8.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.75	7.83	7.69
			残存率(%)	100.0	100.3	100.0
	ラクテック D 輸液 (3.5~6.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	結晶析出
			pH	5.22	5.26	—
			残存率(%)	100.0	98.3	—
	ラクテック G 輸液 (6.0~8.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.77	7.80	7.81
			残存率(%)	100.0	99.1	96.3
	リンゲル液 (5.0~7.5)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.73	7.74	7.69
			残存率(%)	100.0	98.3	97.1

	配合薬剤 (規格 pH)	配合量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
環器 官用薬 その他 の循	20%マンニトール注射液 (4.5~7.0)	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.04	8.12	8.02
			残存率(%)	100.0	98.4	91.7

:pH6.0 以下(沈澱が生じる可能性がある)  
 :残存率 90%未満

:変色  
 :混濁



◆併用が想定される他剤との配合変化

シベレスタットナトリウム点滴静注用 100mg「F」3バイアルを生理食塩液 30mL で溶解し、他剤はそのまま、もしくは生理食塩液で溶解した後、両剤を生理食塩液と配合した。配合後は室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率(%)の測定を行った。

※配合薬剤の商品名は試験当時の名称を記載

	配合薬剤 (一般名)	配合量	生理食 塩液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
全身麻酔剤	1%ディプリバン注 (プロポフォール)	360mg	300mL	外観	白色乳濁液	白色乳濁液	白色乳濁液
				pH	7.87	7.90	7.71
				残存率(%)	100.0	99.6	97.8
	ラボナール注射用 0.5g (チオペンタールナトリウム)	0.5g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	9.63	9.25	8.85
				残存率(%)	100.0	85.7	72.0
		1g	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	10.02	9.63	9.19
				残存率(%)	100.0	74.2	53.1
催眠鎮静剤・抗不安剤	ミダゾラム注 10mg「サンド」 (ミダゾラム)	20mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.78	7.76	7.58
				残存率(%)	100.0	100.0	99.3
		40mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.57	7.70	7.40
				残存率(%)	100.0	100.3	96.0
		80mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.29	7.34	7.05
				残存率(%)	100.0	99.9	99.1
		200mg	300mL	外観	結晶析出	—	—
				pH	—	—	—
				残存率(%)	—	—	—
経精神剤	アトラックス-P 注射液 (ヒドロキシジン塩酸塩)	100mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.56	7.54	7.37
				残存率(%)	100.0	99.2	98.5
局所麻酔剤	静注用キシロカイン 2% (リドカイン塩酸塩)	300mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.42	7.53	7.35
				残存率(%)	100.0	98.4	99.7
弛骨緩筋剤	マスキュレート静注用 10mg (ベクロニウム臭化物)	100mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.21	7.32	6.98
				残存率(%)	100.0	100.0	99.6
強心剤	イノバン注 (ドパミン塩酸塩)	200mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.76	7.63	7.35
				残存率(%)	100.0	95.6	85.3
		400mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.64	7.46	7.21
				残存率(%)	100.0	94.6	80.6
		600mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.53	7.28	7.17
				残存率(%)	100.0	93.0	77.0
		1000mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	結晶析出
				pH	7.32	7.12	—
				残存率(%)	100.0	89.9	—

	配合薬剤 (一般名)	配合量	生理食 塩液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
強 心 剤	カコージン D 注 0.1% (ドパミン塩酸塩)	200mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	結晶析出
				pH	7.26	7.15	—
				残存率 (%)	100.0	95.8	—
	カコージン D 注 0.3% (ドパミン塩酸塩)	600mg	300mL	外観	無色澄明	結晶析出	—
				pH	7.25	—	—
				残存率 (%)	100.0	—	—
	カタボン Hi 注 (ドパミン塩酸塩)	600mg	300mL	外観	僅かに白濁	—	—
				pH	—	—	—
				残存率 (%)	—	—	—
	カタボン Low 注 (ドパミン塩酸塩)	200mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.14	7.13	7.01
				残存率 (%)	100.0	96.3	87.7
	コアテック注 (オルプリノン塩酸塩水和物)	5mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.90	7.93	7.66
				残存率 (%)	100.0	98.9	98.5
		30mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.42	7.47	7.29
				残存率 (%)	100.0	100.2	100.4
	ジギラノゲン注 (デスラノシド)	0.4mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	8.07	8.07	7.97
				残存率 (%)	100.0	99.9	98.9
ジゴシン注 0.25mg (ジゴキシン)	0.5mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.85	8.05	7.72	
			残存率 (%)	100.0	99.0	97.4	
ドブトレックス注射液 100mg (ドブタミン塩酸塩)	200mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.61	7.63	7.35	
			残存率 (%)	100.0	96.2	88.7	
	400mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.44	7.45	7.12	
			残存率 (%)	100.0	96.3	85.5	
ネオフィリン注 (アミノフィリン水和物)	500mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	9.02	8.98	8.95	
			残存率 (%)	100.0	93.4	78.1	
プレドパ注 200 (ドパミン塩酸塩)	200mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.13	7.23	6.96	
			残存率 (%)	100.0	96.4	86.8	
プレドパ注 600 (ドパミン塩酸塩)	600mg	300mL	外観	結晶析出	—	—	
			pH	—	—	—	
			残存率 (%)	—	—	—	
ミルリーラ注射液 10mg (ミルリノン)	10mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.55	7.53	7.57	
			残存率 (%)	100.0	99.7	99.3	
	60mg	300mL	外観	無色澄明	結晶析出	—	
			pH	5.28	—	—	
			残存率 (%)	100.0	—	—	

	配合薬剤 (一般名)	配合量	生理食 塩液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
利尿剤	ラシックス注 100mg (フロセミド)	1000mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	8.70	8.71	8.33
				残存率(%)	100.0	97.6	94.7
副腎ホル モン剤	注射用ソル・メルコート 1000 (メチルプレドニゾンコハク酸エ ステルナトリウム)	2000mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.70	7.82	7.44
				残存率(%)	100.0	99.8	98.8
血液凝固 阻止剤	ノボ・ヘパリン注 (ヘパリンナトリウム)	3 万単 位	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.90	7.93	7.88
				残存率(%)	100.0	99.4	98.2
主としてグラム陽性菌に作用するもの	注射用タゴシッド (テイコブラニン)	800mg	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	8.07	8.10	7.84
				残存率(%)	100.0	98.1	93.8
	ハベカシン注射液 (アルベカシン硫酸塩)	200mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.32	7.33	7.43
				残存率(%)	100.0	100.1	97.9
	塩酸バンコマイシン点滴静注用 (バンコマイシン塩酸塩)	2g	300mL	外観	無色澄明	白濁	—
				pH	6.96	—	—
				残存率(%)	100.0	—	—
	リントシン注射液 (クリンダマイシンリン酸エステル)	2400mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.89	6.87	6.80
				残存率(%)	100.0	100.3	100.3
主としてグラ ム陰性菌に作 用するもの	アミカシン硫酸塩注射用 (アミカシン硫酸塩)	400mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.06	7.10	7.10
				残存率(%)	100.0	99.5	97.7
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	オメガシン点滴用 (ビアペネム)	1.2g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.77	7.46	6.96
				残存率(%)	100.0	99.1	98.8
	カルベニン点滴用 (パニペネム・ベタミプロン)	2g	300mL	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	黄色澄明
				pH	7.67	7.39	6.78
				残存率(%)	100.0	100.0	97.2
	クラフォラン注射用 (セフォタキシムナトリウム)	4g	300mL	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	7.38	7.14	6.45
				残存率(%)	100.0	99.1	98.0
	ゲンタシン注 (ゲンタマイシン硫酸塩)	120mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	6.97	7.13	7.15
				残存率(%)	100.0	99.2	97.8
	スルペラゾン静注用 (スルバクタムナトリウム・ セフォペラゾンナトリウム)	4g	300mL	外観	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	7.62	7.45	7.25
				残存率(%)	100.0	98.7	96.9
	セファメジン α 注射用 (セファゾリンナトリウム水和物)	3g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.76	7.59	7.31
				残存率(%)	100.0	99.4	97.7
セフメタゾン静注用 (セフメタゾールナトリウム)	4g	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
			pH	7.49	6.92	6.40	
			残存率(%)	100.0	98.4	98.1	

	配合薬剤 (一般名)	配合量	生理食 塩液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	チエナム点滴静注用 (イミペネム水和物・ シラスタチンナトリウム)	2g	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	7.77	7.41	6.96
				残存率 (%)	100.0	96.2	90.1
	パンスポリン静注用 (セフォチアム塩酸塩)	4g	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	6.63	6.58	6.50
				残存率 (%)	100.0	100.0	98.4
	ファーストシン静注用 (セフォゾプラン塩酸塩)	4g	300mL	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	8.04	7.87	7.65
				残存率 (%)	100.0	104.7	97.8
	フィニバックス点滴用 (ドリペネム水和物)	1.5g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.11	7.00	6.84
				残存率 (%)	100.0	100.3	99.4
フルマリン静注用 (フロモキセフナトリウム)	4g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.68	6.94	6.42	
			残存率 (%)	100.0	96.2	95.4	
ペントシリン注射用 (ピペラシリンナトリウム)	8g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.71	7.30	6.86	
			残存率 (%)	100.0	92.6	91.9	
ホスミシン S 静注用 (ホスホマイシンナトリウム)	4g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.60	7.60	7.55	
			残存率 (%)	100.0	96.5	95.6	
注射用マキシピーム (セフェピム塩酸塩水和物)	4g	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明	
			pH	6.98	6.99	6.80	
			残存率 (%)	100.0	97.6	96.5	
メロペン点滴用バイアル (メロペネム水和物)	2g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	7.97	8.09	7.86	
			残存率 (%)	100.0	98.0	97.3	
ユナシン-S 静注用 (スルバクタムナトリウム・アン ピシリンナトリウム)	6g	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	9.16	8.89	8.45	
			残存率 (%)	100.0	97.5	89.8	
ロセフィン静注用 (セフトリアキソンナトリウム水和物)	4g	300mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	淡黄色澄明	
			pH	7.80	7.75	7.59	
			残存率 (%)	100.0	96.3	94.8	
その他抗生物質製剤	エリスロシン点滴静注用 500mg (エリスロマイシン・ラクトビオン酸塩)	1500mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	7.75	7.78	7.59
				残存率 (%)	100.0	99.3	98.1
主としてカ ビに作用す るもの	ファンガード点滴用 (ミカファンギンナトリウム)	300mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				pH	8.02	7.94	7.77
				残存率 (%)	100.0	98.0	96.5
抗 菌 剤 合 成	シプロキサシ注 (シプロフロキサシン)	300mg	100mL	外観	無色澄明	結晶析出	—
				pH	6.07	—	—
				残存率 (%)	100.0	—	—

	配合薬剤 (一般名)	配合量	生理食 塩液量	試験項目	配合直後	6 時間後	24 時間後
抗 菌 合 成 剤	パシル点滴静注液 (バズフロキサシンメシル酸塩)	1000mg	300mL	外観	無色澄明	無色澄明	結晶析出
				pH	5.06	4.97	—
				残存率(%)	100.0	100.3	—
抗 菌 血 液 製 剤	献血アルブミン 5%静注 (人血清アルブミン)	12.5g	300mL	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
				pH	6.95	7.14	6.71
				残存率(%)	100.0	93.7	83.2

:pH6.0 以下(沈澱が生じる可能性がある)  
 :残存率 90%未満

:変色  
 :混濁