

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

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

注射用エラスポール[®]100
ELASPOL[®] 100 for Injection

®登録商標

剤形	凍結乾燥注射剤（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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2002年6月17日
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2023年7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。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211350113

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(<http://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を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、I F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

I F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。I F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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I F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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26
VII. 薬物動態に関する項目	32
1. 血中濃度の推移	32
2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
4. 吸収	33
5. 分布	33
6. 代謝	35
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	35
9. 透析等による除去率	35
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	36

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
7. 相互作用	37
8. 副作用	37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	43
IX. 非臨床試験に関する項目	43
1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	45
X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
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	48
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	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49
X I. 文献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50
X II. 参考資料	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
X III. 備考	50
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	50
2. その他の関連資料	50

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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、重症肺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」の効能又は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。

なお、2018 年 12 月 1 日付で丸石製薬株式会社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*）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. 本剤は肺血管透過性亢進を抑制する。（ハムスター）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. 本剤は急性肺傷害を改善する。（ハムスター）（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
4. 二重盲検比較試験及び国際的な試験方法である ARDSNetwork の基準に準拠した臨床試験において（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）、SIRS に伴う肺障害に対する本剤の有用性が確認されている。（「V. 5. (4) 検証的試験、(7) 〈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）〉」の項参照）
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。（「V. 5. (6) 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」の項参照）
6. 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、黄疸が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、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材	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

(2024 年 4 月 30 日時点)

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

(参考)

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

- (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 (RMP策定対象外の事例)

II. 名称に関する項目

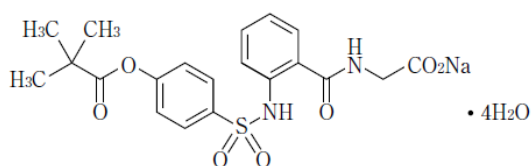
1. 販売名

- (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)、sivelestat (INN)
- (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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名: シベレスタットナトリウム水和物 開発記号: ONO-5046·Na

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
25°C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°C（分解、ただし 60°C 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

0.2（pH8.0、n-オクタノール/緩衝液）

12.0（pH5.4、n-オクタノール/緩衝液）

(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

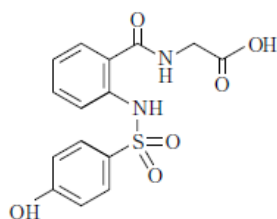
(1) 各種条件下における安定性

項目 \ 条件	開始時	25°C ガラス瓶 密栓 遮光	60°C ガラス瓶 密栓 遮光	40°C 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 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	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°C、40°C 75%RH 及び曝光（白色蛍光灯 照度：1000 lx、温度：25°C）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、定量法

確認試験法

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

[日局「シベレスタットナトリウム水和物」の確認試験による]

定量法

液体クロマトグラフィー

[日局「シベレスタットナトリウム水和物」の定量法による]

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	注射用エラスポール 100
性状	白色の塊又は粉末
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) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：有（窒素）

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	注射用エラスポール 100
有効成分	1 バイアル中 シベレスタットナトリウム水和物 100mg
添加剤	1 バイアル中 D-マンニトール 200mg、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

1 バイアル中 Na：約 0.3mEq

(3) 熱量

該当資料なし

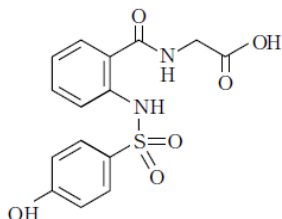
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



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

他、3 化合物

6. 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 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
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 室内光	外観	白色の塊	変化なし	変化なし
	定量 (%)	100	100.5	99.8
1000 lx 白色蛍光灯	外観	白色の塊	変化なし	変化なし
	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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。

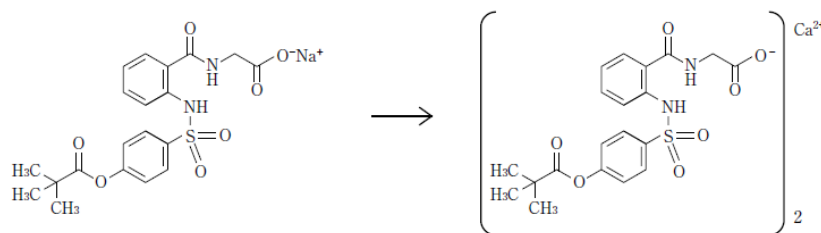
「VIII. 11. 適応上の注意」の項参照

(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。

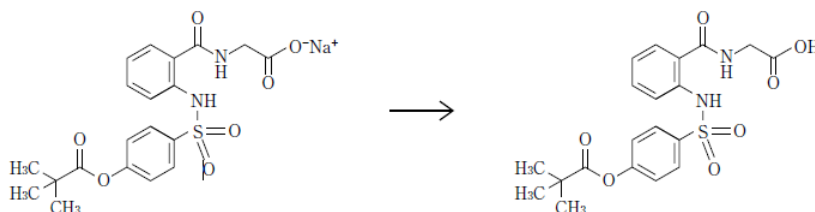
(Caを含む輸液と配合した場合)



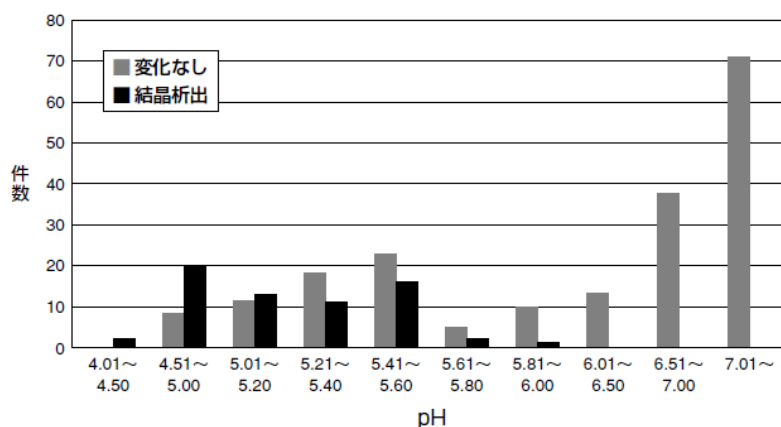
②酸性下での結晶析出

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。

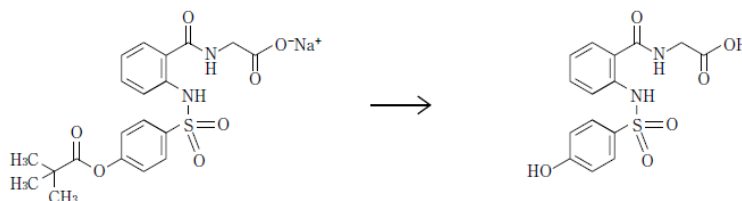


③ アミノ酸による分解及びアルカリ性下での分解

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 (NaHSO₃) を含む輸液と配合すると経時的に分解される。これは NaHSO₃ 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)



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

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(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	
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	

※1：28 時間後結晶析出

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	
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			
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	

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(%)				
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(%)				

輸液 規格 pH	輸液中の安定性					直接溶解 ^{注)}
	輸液量	項目		輸液量	項目	
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
		pH	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
		pH	5.06			
		定量(%)	100			
	250mL	外観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		
		pH	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
		pH	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	
		pH	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
		pH	5.02			
		定量(%)	100			
	250mL	外観	無色澄明	1.5 時間後 結晶析出		
		pH	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
		pH	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	
		pH	7.30	7.23	7.18	
		定量(%)	100	100	97	
リングル液 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
		pH	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	
		pH	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。

※製造販売承認承継時（2018 年 12 月）に入手した情報であり、配合薬品の販売名は試験当時の名称を記載している（販売名変更や販売中止になっていることがある）。

その他、他剤との配合変化については、「丸石製薬株式会社医療関係者向けウェブサイト <https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs>」をご参照いただくか、表紙の問い合わせ窓口までご連絡ください。

(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、ポアサイズ 0.2 μ m

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

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

該当資料なし

(2) 包装

10 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

無色透明のガラス

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

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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 300\text{mmHg}$ 以下）が認められる。
- ・ 胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
- ・ 肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧 $\leq 18\text{mmHg}$ 、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的に有

意に高かったとの報告がある。[17.1.7 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]

(解説)

5.1 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。

5.1.1 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。

5.1.2 各項目は肺の障害の有無を判断するための項目であり、「肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で PaO₂/FIO₂300mmHg 以下）が認められる。」と「胸部 X 線所見で両側に浸潤陰影が認められる。」の両方を満たすことが急性肺障害の診断基準で、「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。」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。

5.2 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（「V. 5. (7) その他〈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)〉」の項参照）

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（「V. 5. (6) ②対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験」の項参照）

5.3 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。（「V. 5. (7) ARDS Network の基準に準拠して実施した国内市販後臨床試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 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. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は肺障害発症後 72時間以内に開始することが望ましい。[17.1.2 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。[17.1.6 参照]

(解説)

7.1 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。（「V. 5. (7) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）」の項参照）

7.2 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「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。(「V. 5. (7) 国内臨床試験 (肺機能改善度の推移)」の項参照)

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

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²⁾。

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²⁾。

(注) 本剤の用法及び用量は、「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。

(3) 用量反応探索試験

試験名	前期第Ⅱ相試験 ³⁾
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 <ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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	<p>〔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。</p> <p>〔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。</p>
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。

(注) 本剤の効能又は効果は、「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、本剤の用法及び用量は、「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。

試験名	後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ⁴⁾																																																																																																
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験																																																																																																
対象	SIRSに伴う肺障害患者																																																																																																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> 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PaCO₂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																																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>観察項目</th> <th>スコア</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PEEP(cmH₂O)</td> <td></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(PaO₂/F_iO₂)</td> <td></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></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 H₂O)</td> <td></td> <td>≥80</td> <td>60～79</td> <td>40～59</td> <td>20～39</td> <td>≤19</td> </tr> </tbody> </table>	観察項目	スコア	0	1	2	3	4	PEEP(cmH ₂ O)		0	1～5	6～8	9～11	≥12	低酸素血症(PaO ₂ /F _i O ₂)		≥300	225～299	175～224	100～174	<100	胸部X線所見		異常陰影を認めない	4分割中1分割に異常陰影を認める	4分割中2分割に異常陰影を認める	4分割中3分割に異常陰影を認める	4分割すべてに異常陰影を認める	肺コンプライアンス ¹⁾ (mL/cm H ₂ O)		≥80	60～79	40～59	20～39	≤19																																																													
	観察項目	スコア	0	1	2	3	4																																																																																										
PEEP(cmH ₂ O)		0	1～5	6～8	9～11	≥12																																																																																											
低酸素血症(PaO ₂ /F _i O ₂)		≥300	225～299	175～224	100～174	<100																																																																																											
胸部X線所見		異常陰影を認めない	4分割中1分割に異常陰影を認める	4分割中2分割に異常陰影を認める	4分割中3分割に異常陰影を認める	4分割すべてに異常陰影を認める																																																																																											
肺コンプライアンス ¹⁾ (mL/cm H ₂ O)		≥80	60～79	40～59	20～39	≤19																																																																																											
<p>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)</p>																																																																																																	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 																																																																																																
試験方法	<p>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。</p>																																																																																																
目的	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。																																																																																																
評価項目	・全般改善度、等																																																																																																
結果	<p>[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。</p> <p>〈全般改善度〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>中等度改善以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>7</td> <td>57</td> <td>42.1</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>58</td> <td>46.6</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>16</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>53</td> <td>54.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈肺機能改善度〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>中等度改善以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>57</td> <td>42.1</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>7</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>58</td> <td>43.1</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>17</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>53</td> <td>47.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈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〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>中等度改善以上 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>L群</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>39</td> <td>38.5</td> </tr> <tr> <td>M群</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>36</td> <td>44.4</td> </tr> <tr> <td>H群</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>38</td> <td>63.2</td> </tr> </tbody> </table>		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		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		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
		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																																																																																										
	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																																																																																										
	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 時間当たり 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。

- (注) 本剤の用法及び用量は、「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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

試験名	第Ⅲ相二重盲検比較試験 ¹⁾																																			
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験																																			
対象	SIRSに伴う肺障害患者																																			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> 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 PaCO₂ 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 																																			
	<p style="text-align: center;">肺障害スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>観察項目</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PEEP(cmH₂O)</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(PaO₂/F_IO₂)</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 H₂O)</td> <td>≥80</td> <td>60～79</td> <td>40～59</td> <td>20～39</td> <td>≤19</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</p>	スコア	0	1	2	3	4	観察項目						PEEP(cmH ₂ O)	0	1～5	6～8	9～11	≥12	低酸素血症(PaO ₂ /F _I O ₂)	≥300	225～299	175～224	100～174	<100	胸部 X 線所見	異常陰影を認めない	4 分割中 1 分割に異常陰影を認める	4 分割中 2 分割に異常陰影を認める	4 分割中 3 分割に異常陰影を認める	4 分割すべてに異常陰影を認める	肺コンプライアンス ¹⁾ (mL/cm H ₂ O)	≥80	60～79	40～59	20～39
スコア	0	1	2	3	4																															
観察項目																																				
PEEP(cmH ₂ O)	0	1～5	6～8	9～11	≥12																															
低酸素血症(PaO ₂ /F _I O ₂)	≥300	225～299	175～224	100～174	<100																															
胸部 X 線所見	異常陰影を認めない	4 分割中 1 分割に異常陰影を認める	4 分割中 2 分割に異常陰影を認める	4 分割中 3 分割に異常陰影を認める	4 分割すべてに異常陰影を認める																															
肺コンプライアンス ¹⁾ (mL/cm H ₂ O)	≥80	60～79	40～59	20～39	≤19																															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 																																			
	<p style="text-align: center;">肺以外の臓器障害の診断基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>障害臓器</th> <th>診断基準</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	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																					
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																																			
試験方法	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。																																			
目的	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																																			
評価項目	・全般改善度 ・肺機能改善度 ・概括安全度、等																																			
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。

試験名	第Ⅲ相試験 ⁵⁾																																														
試験デザイン	ARDS Network の試験方法に準拠、多施設共同、オープン試験																																														
対象	SIRS に伴う肺障害患者																																														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 PaO₂/FiO₂ ≤ 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 																																														
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>肺以外の臓器障害の診断基準</caption> <thead> <tr> <th>障害臓器</th> <th>診断基準</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・ 熱傷、外傷患者 ・ 高度な脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、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 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>Glasgow Coma Scale (GCS)</caption> <thead> <tr> <th>観察</th> <th>スコア</th> <th>6</th> <th>5</th> <th>4</th> <th>3</th> <th>2</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開眼 (Eye Open)</td> <td></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></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></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> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	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	観察	スコア	6	5	4	3	2	1	開眼 (Eye Open)				自発的に開眼する	呼びかけにより開眼する	痛み刺激により開眼する	全く開眼しない	言語 (Best Verbal Response)			見当識良好	混乱した会話	不適切な言葉	理解不能な応答	反応なし	運動 (Best Motor Response)		命令に従う	疼痛に適切に反応	屈曲逃避	異常屈曲反応	伸展反応 (除脳姿勢)	反応なし
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																																														
観察	スコア	6	5	4	3	2	1																																								
開眼 (Eye Open)				自発的に開眼する	呼びかけにより開眼する	痛み刺激により開眼する	全く開眼しない																																								
言語 (Best Verbal Response)			見当識良好	混乱した会話	不適切な言葉	理解不能な応答	反応なし																																								
運動 (Best Motor Response)		命令に従う	疼痛に適切に反応	屈曲逃避	異常屈曲反応	伸展反応 (除脳姿勢)	反応なし																																								
試験方法	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。																																														

目 的	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。																					
評価項目	・ Ventilator Free Days、等																					
結 果	<p>〔有効性〕</p> <p>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。</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th 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> </thead> <tbody> <tr> <td>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> </tbody> </table>			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
	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																						
<p>〔安全性〕</p> <p>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。</p>																						

2) 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。

(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

○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（「Ⅷ. 8. ◆副作用頻度一覧表等 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2」の項参照）。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⁶⁾。

○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、「V. 5. (6) 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調査・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^{7,8)}

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⁸⁾

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）

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験、製造販売後調査等（電子添文 17.臨床成績、17.1 有効性及び安全性に関する試験、17.2 製造販売後調査等）

〈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⁵⁾ 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

〈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、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) であった。副作用発現率は 18.6% (21/113 例) であり、主な副作用は γ -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^{1,9)}。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.1）」の項参照）

〈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、 γ -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^{5,10}。

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^{5,10}。

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
	比較対照群	61	10.7±10.8

*：「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

〈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、 γ -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^{4,11}。

〈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¹²。

〈国内臨床試験（肺機能改善度の推移）〉

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」以上は次のとおりであった。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意（7.2）」の項参照）

投与 5 日後を基準とした肺機能改善度の推移

5 日後 肺機能改善度	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。

〈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、本剤投与群 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、本剤を 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、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）であった。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¹³⁾※。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意（5.2）」の項参照

	症例数	VFD（日） （平均±標準偏差）	28 日死亡率	180 日死亡率
プラセボ群	246	11.9±10.1	26.0% （64/246 例）	31.3% （77/246 例）
本剤投与群	241	11.4±10.3	26.6% （64/241 例）	40.2% （97/241 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¹⁴⁾。

注）本剤の承認された用量は、1 時間当たり 0.2mg/kg である。

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

〈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、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^{7,8)}。

※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）
本剤非投与群	12.1±1.0 (n=157)	77.0% (n=168)	56.3% (n=172)
本剤投与群	15.7±0.5 (n=351)	88.6% (n=374)	71.8% (n=384)

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、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⁸⁾。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意（5.3）」の項参照）

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

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害において、本剤は、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。



(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*)¹⁵⁾。

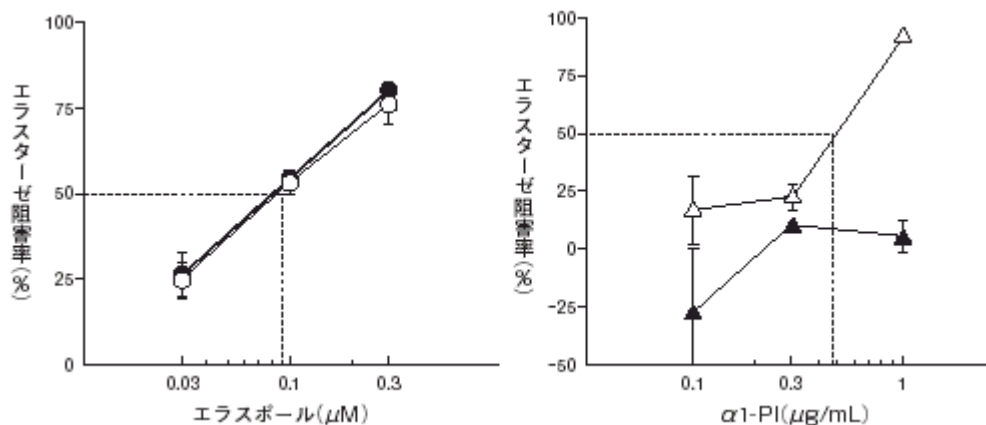
酵素	Ki 値
	エラスポール (nM)
ヒト 好中球エラスターゼ	46±2
マウス 好中球エラスターゼ	29±3
ハムスター好中球エラスターゼ	34±6
ラット 好中球エラスターゼ	32±1
モルモット好中球エラスターゼ	12±1
ウサギ 好中球エラスターゼ	8±2
イヌ 好中球エラスターゼ	125±13

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。

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

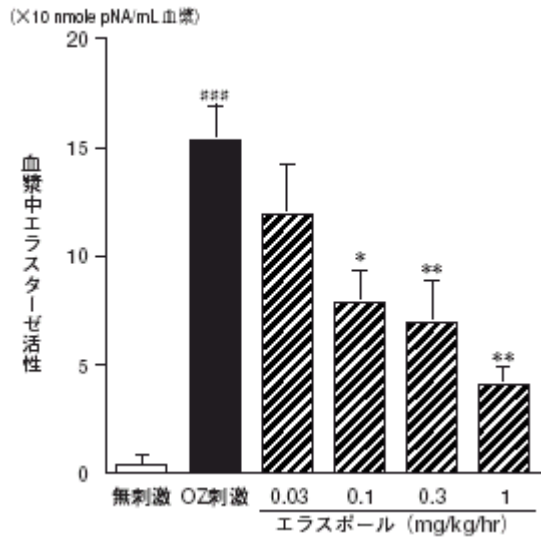
NI : 500 μ M でも阻害活性なし

- ②生体内のエラスターゼ阻害因子である α_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、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かった (*in vitro*)¹⁵⁾。



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。(α_1 -PI : α_1 アンチトリプシン、HOCl : 活性酸素種の一つ)

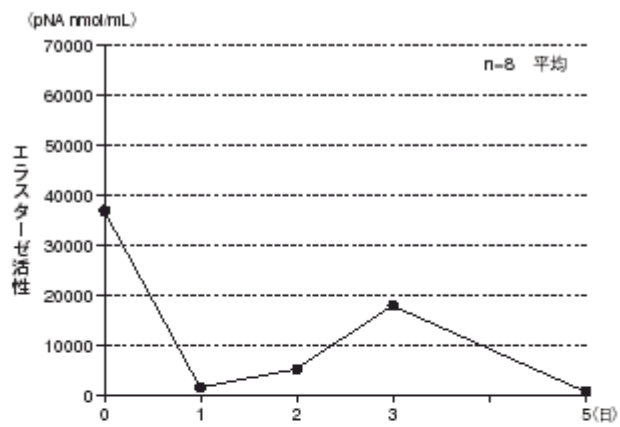


OZ 刺激により上昇するハムスター血漿中のエラスターゼ活性に及ぼす阻害作用 (ex vivo)
 結果は各群 7~8 例の動物の平均値±標準誤差を示す。

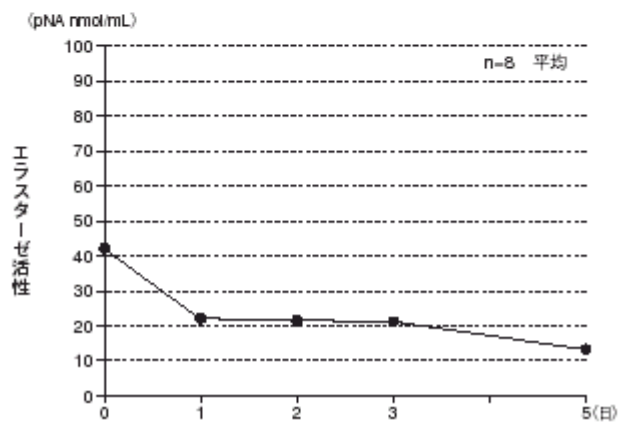
* p<0.05、** p<0.01 : OZ (オプソニン化ザイモザン) 刺激群に対する Dunnett の多重比較
 ### p<0.001 : 無刺激群に対する Student t 検定。

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¹⁶⁾。

●気管支肺胞洗浄液中



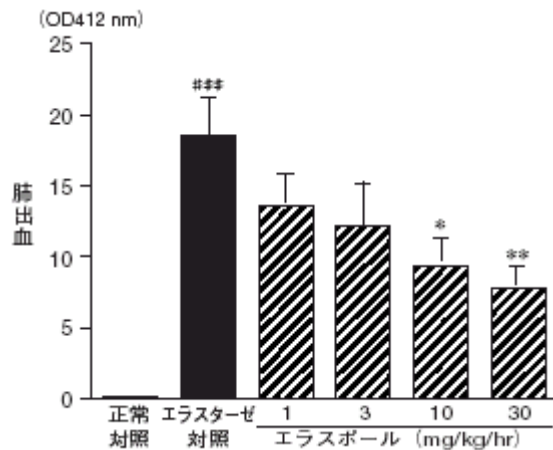
●血漿中



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た¹⁵⁾。



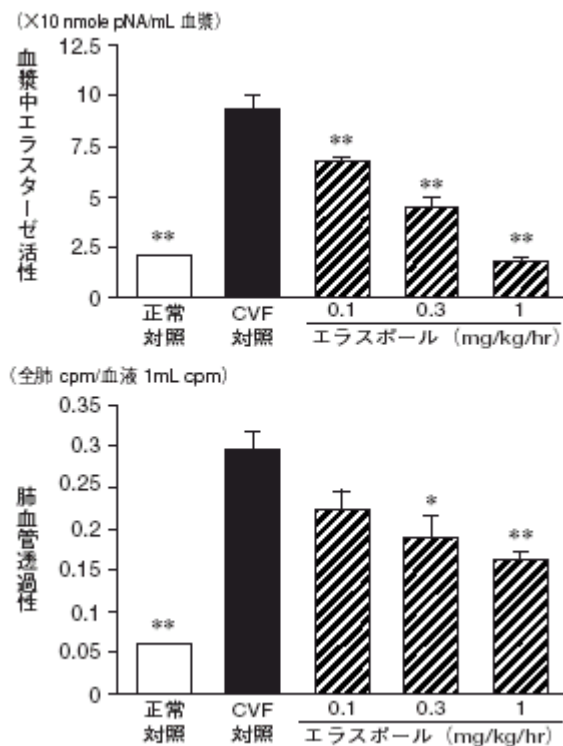
エラスターゼ惹起肺傷害に対する効果 (ハムスター)

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。

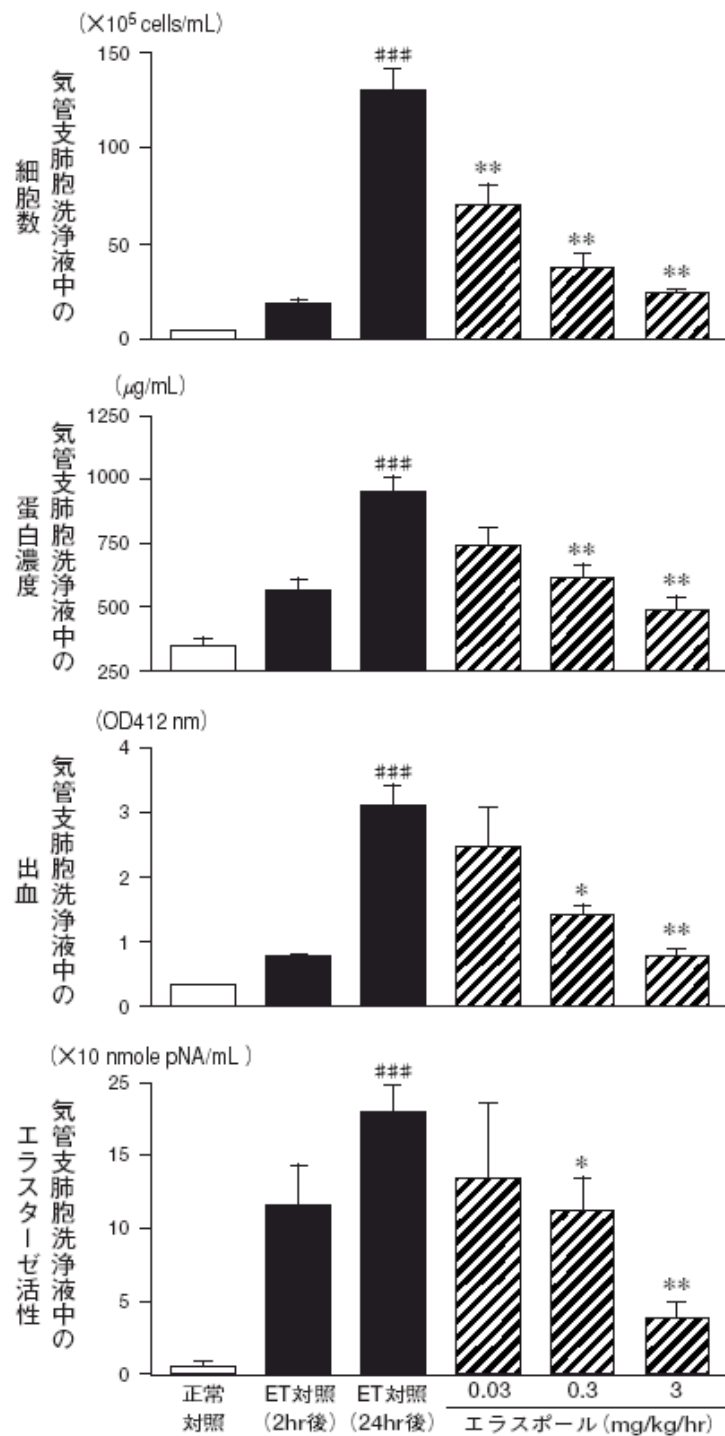
②コブラ毒あるいはエンドトキシンにより惹起したハムスター急性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により血漿中あるいは気管支肺胞洗浄液中のエラスターゼ活性の上昇を用量依存的に抑制し、その抑制効果に相関した肺傷害抑制効果を示した^{17,18)}。



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)¹⁷⁾

結果は各群 5~9 例の動物の平均値±標準誤差を示す。

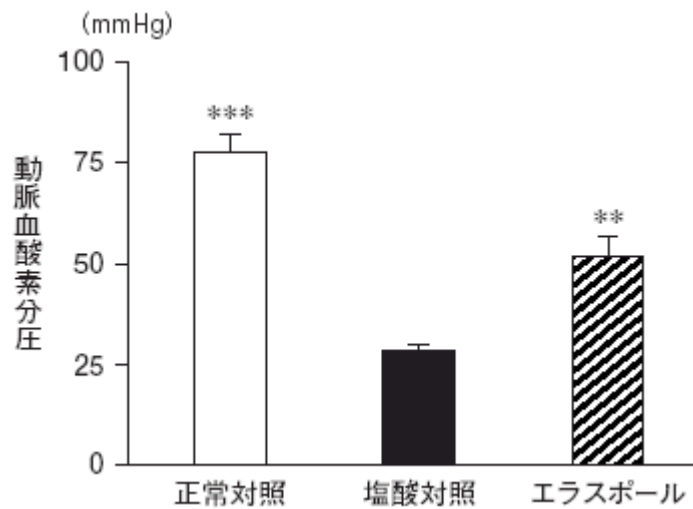
* p<0.05、** p<0.01 : CVF 対照群に対する Dunnett の多重比較。



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) ¹⁸⁾
 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

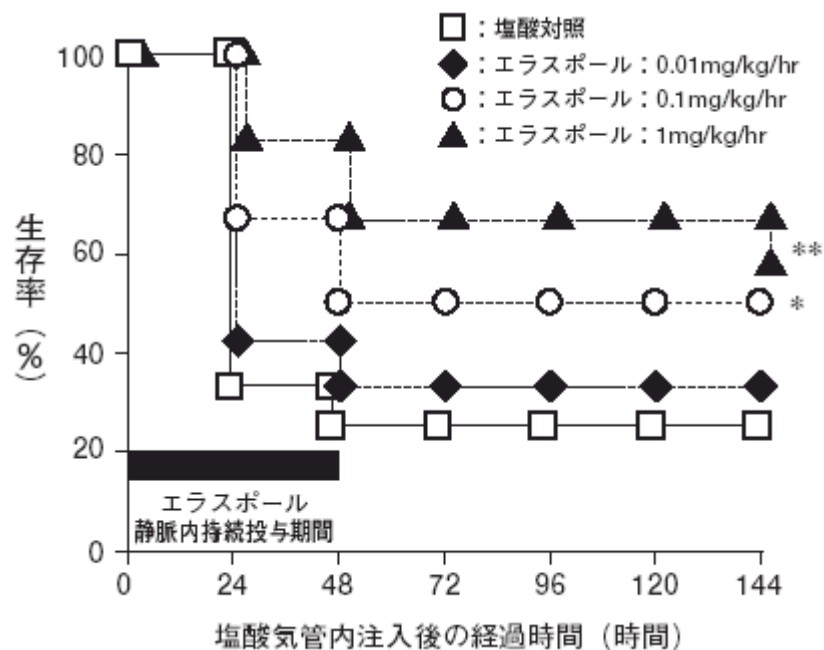
塩酸により惹起したハムスター誤嚥性肺傷害モデルにおいて、静脈内持続投与により肺機能（動脈血酸素分圧）の低下を抑制し、生存率の改善効果を示した¹⁹⁾。



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

(1) 治療上有効な血中濃度

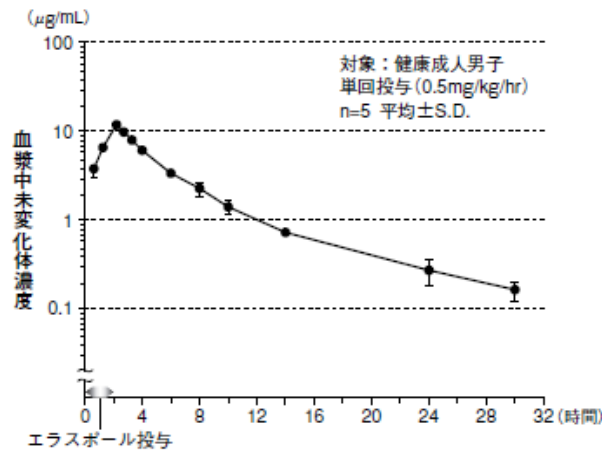
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 5 例に、本剤を 1 時間当たり 0.5mg/kg ^{注)} で 2 時間静脈内投与した場合、2 時間後の血漿中濃度は $11.678\ \mu\text{g/mL}$ を示し、AUC は $61.113\ \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、血漿中半減期は 2→6hr で 131.4 分、6→10hr で 199.9 分である ²⁾。

AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2}(2\rightarrow 6\text{hr})$ (min)	$T_{1/2}(6\rightarrow 10\text{hr})$ (min)	$C_{2\text{hr}}$ ($\mu\text{g/mL}$)
61.113 ± 5.365	131.4 ± 11.5	199.9 ± 22.3	11.678 ± 1.318

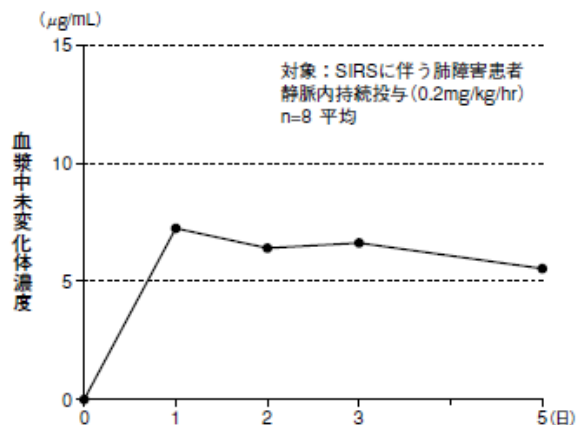
平均値±標準偏差



注) 本剤の用法及び用量は、「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。

〈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 C_{ss} (定常濃度) は $12.9\ \mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間: $10.9\ \mu\text{g/mL}\sim 14.9\ \mu\text{g/mL}$)、 $C_{ss}95\%\text{Time}$ (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 $10.463\sim 11.985\ \mu\text{g/mL}$ であった ³⁾。
注) 本剤の効能又は効果は、「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 $5.555\sim 7.234\ \mu\text{g/mL}$ であった ¹⁶⁾。



- (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
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
該当資料なし
- (3) 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²⁾。
- (4) 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²⁾。
- (5) 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²⁾。
- (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
〈動物データ〉
雄ラットに ¹⁴C-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²⁰⁾。
- (2) 血液－胎盤関門通過性
〈動物データ〉
妊娠ラットに ¹⁴C-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れなかった。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²¹⁾。

	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

(動物データ)

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²¹⁾。

	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

(動物データ)

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、精囊、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²⁰⁾。

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 囊	108.58± 8.74	6.56± 5.83	N.D.	N.D.

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
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 巢	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

(6) 血漿蛋白結合率

10 μg/mL~20 μg/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。60 μg/mL 以上では蛋白結合は低下し、200 μg/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 ¹⁴C-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²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。肝臓が本剤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、本剤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²³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(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活性比、存在比率

(*in vitro*)

本剤の代謝物 M-1 の *in vitro* ヒトエステラーゼ阻害作用は未変化体に比べ 1/850 以下であり²⁴⁾、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。

7. 排泄

主排泄経路は尿中であり、健康成人 5 例に本剤を 1 時間当たり 0.5mg/kg^{注)} 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²⁾。

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

〈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²⁵⁾。

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

平均値 \pm 標準偏差

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

(解説)

2. 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。

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

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。

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。

(解説)

8. 本剤を使用するにあたり基本的な注意を喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

9.5 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、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。

- (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。

(解説)

9.6 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から注意を喚起した。

- (7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

- (8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 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。

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。

(解説)

11.1.1 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。

11.1.2

- ・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

11.1.3 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週間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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	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	

◆副作用頻度一覧表等

(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。
(再審査終了時の集計)

	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)
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ゼ増加	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)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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)
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ן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)

	承認時	市販後調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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)

1) 市販後臨床試験(「V. 5. (6) 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」の項参照)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^{7,8)}。

		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 _i O ₂	≤200 mmHg	245	34(13.9%)	41	5(12.2%)
	>200 mmHg	139	29(20.9%)	19	2(10.5%)
APACHE II * スコア	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%)

*APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II) : 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。APACHE II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⁶⁾。

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

N.S. : 有意差なし

3) 承認時の調査 501 例（重症感染症を含む。I I P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 間 期	6 日以下	229	19(8.3%)		膝 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
	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 エラスターゼ (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%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

(解説)

14. 「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

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

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

1) 一般症状、中枢神経系に対する作用²⁷⁾

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²⁷⁾

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)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	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)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	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)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	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²⁷⁾

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²⁷⁾

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)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし	
アドレナリンの 陽性変力、変時作用			$1 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	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²⁷⁾

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²⁷⁾

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²⁷⁾

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)	$1 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	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			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)	1×10^{-7} ~ 9.5×10^{-4} mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
溶血作用 (洗浄赤血球)	ヒト赤血球 (男、3)	$1 \times 10^{-5} \sim 10^{-2}$ mol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし

8) 好中球機能に対する作用²⁸⁾

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果
貪食能	ラット好中球 (雄、5) ヒト好中球 (男、3)	1、10、100 μ g/mL (<i>in vitro</i>)	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

(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

急性毒性試験²⁹⁾

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 ³⁰⁾ (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 ³¹⁾ (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 ³²⁾ (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

2) 慢性毒性試験

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 ²⁶⁾ (雌雄、各90)	6カ月間	18.75、 37.5、 75mg/kg (静脈内)	異常は認められなかった	75mg/kg
イヌ ³³⁾ (雌雄、各18)	6カ月間	7.5、15、30 mg/kg (静脈内)	一過性の歩行異常*： 15mg/kg以上(雌)、30mg/kg(雄) 耳介の紅潮、呼吸促迫*：30mg/kg(雌)	30mg/kg

*：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30mg/kgと推察された。

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

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 μg/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) 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 ³⁵⁾ (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 ³⁶⁾ (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 ³⁷⁾ (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 ³⁸⁾ (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

(6) 局所刺激性試験³⁹⁾

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。

(7) 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、100 μg/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

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 該当しない

2. 有効期間

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。

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シベレスタットナトリウム点滴静注用

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2002年4月11日：日本

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

履歴	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
注射用エラスポール 100	2002年4月11日	21400AMZ00462	2002年6月7日	2002年6月17日
製造販売承認 承継	2018年12月1日			2018年12月1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

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（承認拒否事由）イからハマまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2002年4月11日～2010年4月10日（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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
注射用エラスポール 100	3999422D1020	3999422D1020	114611002	640462009

14. 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) : 289-318 [ELA0980044]
- 2) 中島 光好 他：臨床医薬, 1998 ; 14 (2) : 195-218 [ELA0980030]
- 3) 玉熊 正悦 他：臨床医薬, 1998 ; 14(2) : 241-261[ELA0980019]
- 4) 玉熊 正悦 他：臨床医薬, 1998 ; 14 (2) : 263-288 [ELA0980045]
- 5) 玉熊 正悦 他：Pulm. Pharmacol. Ther., 2004 ; 17 (5) : 271-279 [ELA2040158]
- 6) 社内資料：特別調査の概要（結果報告）
- 7) 相川 直樹 他：Pulm. Pharmacol. Ther., 2011 ; 24 (5) : 549-554 [ELA2110079]
- 8) 社内資料：国内市販後臨床試験結果の概要
- 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）
(1)
- 10) 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)
- 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 [ELA2040096] (PMID : 15286546)
- 14) 社内資料：外国第Ⅱ相臨床試験結果の概要
- 15) 中尾 進太郎 他：基礎と臨床, 1997 ; 31 (12) : 3347-3356 [ELA0970027]
- 16) 三浦 政直 他：臨床医薬, 1998 ; 14(2) : 379. [ELA05A0006A]
- 17) 萩尾 哲也 他：Eur. J. Pharmacol., 2001 ; 426 (1-2) : 131-138 [ELA2010008]
- 18) 川澁 和一十 他：Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000 ; 161 (6) : 2013-2018 [ELA2000014]
- 19) 萩尾 哲也 他：Eur. J. Pharmacol., 2004 ; 488 (1-3) : 173-180 [ELA2040055]
- 20) 藤本 博昭 他：薬物動態, 1997 ; 12(6) : 551-565[ELA0970015]
- 21) 藤本 博昭 他：薬物動態, 1997 ; 12(6) : 589-595[ELA0970017]
- 22) 藤本 博昭 他：薬物動態, 1997 ; 12 (6) : 576-588 [ELA0970036]
- 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）
- 24) 社内資料：代謝物の薬理活性
- 25) 平澤 博之 他：臨床医薬, 1998 ; 14(2) : 349-361[ELA0980042]
- 26) 山口 康二郎 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 457-482[ELA0980003]
- 27) 中嶋 英美 他：応用薬理, 1997 ; 54(5) : 267-277[ELA0970026]
- 28) 亀本 晃 他：薬理と治療, 2003 ; 31(1) : 85-91[ELA2030084]
- 29) 柳 浩由紀 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 409-413[ELA0980018]
- 30) 柳 浩由紀 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 415-434[ELA0980001]
- 31) 山口 康二郎 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 435-455[ELA0980002]
- 32) 社内資料：イヌ 4週間反復投与毒性試験
- 33) 岡本 正己 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 483-501[ELA0980004]
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験
- 35) 千原 昇 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 503-514[ELA0980020]
- 36) 社内資料：生殖発生毒性試験：ラット胎児器官形成期
- 37) 西村 達也 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 531-538[ELA0980006]
- 38) 西村 達也 他：J.Toxicol. Sci, 1998 ; 23(Suppl.3) : 515-529[ELA0980005]
- 39) 社内資料：局所刺激性試験
- 40) 社内資料：抗原性試験

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
該当資料なし

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
- (1) 粉碎
該当しない
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない
2. その他の関連資料
該当資料なし

