

シベレスタットNa点滴静注用100mg「VTRS」

SIVELESTAT Na for Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX01109
販売開始	2014年12月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シベレスタットNa点滴静注用100mg「VTRS」
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 pH調節剤 適量

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	6.8～7.8 [100mg/10mL注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.5～0.7 [100mg/10mL注射用水]

4. 効能又は効果

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

- ・体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 300mmHg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]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験において乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸困難（0.3%）

11.1.2 白血球減少（0.7%）、血小板減少（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害（1.0%）、黄疸（頻度不明）

AST・ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹等	
肝臓	ビリルビン、AST、ALT、 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	

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人5例に、注射用シベレスタットナトリウムを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¹⁾。

AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (2→6hr) (min)	T _{1/2} (6→10hr) (min)	C _{2hr} (μg/mL)
61.113±5.365	131.4±11.5	199.9±22.3	11.678±1.318

平均値±標準偏差

16.3 分布

ヒト血清に対する蛋白結合率は99.6%である²⁾ (*in vitro*、限外ろ過法)。

16.4 代謝

シベレスタットナトリウム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³⁾。

16.5 排泄

主排泄経路は尿中であり、健康成人5例に注射用シベレスタットナトリウムを1時間当たり0.5mg/kg³⁾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¹⁾。

注) 本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

17. 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⁴⁾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^{5,6)}において (いずれも投与前の臓器障害数が肺を含め3臓器以下の患者に注射用シベレスタットナトリウムを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注射用シベレスタットナトリウム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	循環血流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、注射用シベレスタットナトリウム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^{4,7)}。[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、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^{5,6)}。

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^{5,6)}。

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、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^{8,9)}。

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「改善」以上は70.5% (165/234例)であった¹⁰⁾。

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、注射用シベレスタットナトリウム投与群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、注射用シベレスタットナトリウムを0.16mg/kg/hrの投与速度¹¹⁾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、注射用シベレスタットナトリウム投与群11.4±10.3日であり、28日死亡率は、プラセボ群26.0% (64/246例)、注射用シベレスタットナトリウム投与群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)、注射用シベレスタットナトリウム投与群40.2% (97/241例)であり、プラセボ群と比較して注射用シベレスタットナトリウム投与群で180日死亡率は統計学的に有意に高かった^{11,12)}。[5.2参照]

※なお、国内臨床試験の組み入れ基準に合致した患者 (投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外)で、かつ肺障害の重症度が国内二重盲検比較試験と同程度の患者100例での事後のサブグループ解析では、VFD (平均±標準偏差)は、プラセボ群12.0±10.3日、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¹²⁾。

注) 本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

17.2 製造販売後調査

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

(1) 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者556例を対象に、ARDS Networkの基準に準拠して実施した製造販売後臨床試験* (投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外して実施)において、VFD (調整平均±標準偏差)は、注射用シベレスタットナトリウム非投与群12.1±1.0日、注射用シベレスタットナトリウム投与群15.7±0.5日であり、注射用シベレスタットナトリウム投与群でVFDは長かった。28日生存率 (Kaplan-Meier法)は、注射用シベレスタットナトリウム非投与群77.0%、注射用シベレスタットナトリウム投与群88.6%であり、注射用シベレスタットナトリウム投与群で28日生存率は高かった。180日生存率 (Kaplan-Meier法)は、注射用シベレスタットナトリウム非投与群56.3%、注射用シベレスタットナトリウム投与群71.8%であり、注射用シベレスタットナトリウム投与群で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^{13,14)}。

※独立した2つの多施設共同試験から注射用シベレスタットナトリウム投与群384例と注射用シベレスタットナトリウム非投与群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、注射用シベレスタットナトリウムの使用経験は9例と少なく、有効性及び安全性は確立されていない¹⁴⁾。[5.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害において、シベレスタットナトリウムは、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壊を抑制し、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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾ (*in vitro*)。

18.2.2 生体内のエラスターゼ阻害因子であるα1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¹⁶⁾ (*in vitro*)。

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¹⁶⁾。

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、その抑制効果に相関した肺傷害抑制効果を示した^{17,18)}。

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¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シベレスタットナトリウム水和物（Sivelestat Sodium Hydrate）

化学名：Monosodium *N*-[2-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)

phenylsulfonylamino]benzoyl] aminoacetate tetrahydrate

分子式：C₂₀H₂₁N₂NaO₇S · 4H₂O

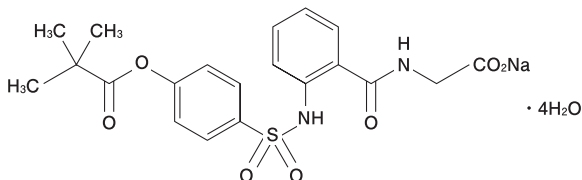
分子量：528.51

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式：



融点：約190℃（分解、ただし60℃で2時間減圧乾燥後）

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

10バイアル

23. 主要文献

- 1) 中島光好ほか：臨床医薬．1998；14（2）：195-218
- 2) 藤本博昭ほか：薬物動態．1997；12（6）：576-588
- 3) 代謝経路（注射用エラスポール：2002.4.11承認、申請資料概要へ.2.3）
- 4) 玉熊正悦ほか：臨床医薬．1998；14（2）：289-318
- 5) 玉熊正悦ほか：Pulm Pharmacol Ther．2004；17（5）：271-279
- 6) ARDS Networkの試験方法に準拠した試験（注射用エラスポール：2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.4）(2)
- 7) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）（注射用エラスポール：2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.4）(1)
- 8) 玉熊正悦ほか：臨床医薬．1998；14（2）：263-288
- 9) 後期第Ⅱ相試験（注射用エラスポール：2002.4.11承認、申請資料概要ト.1.3）
- 10) 臨床試験成績のまとめ（注射用エラスポール：2002.4.11承認、申請資料概要ト.2.2）
- 11) Zeiher BG, et al. : Crit Care Med. 2004；32（8）：1695-1702
- 12) 海外臨床試験（注射用エラスポール：2014.12.18、再審査報告書）
- 13) 相川直樹ほか：Pulm Pharmacol Ther．2011；24（5）：549-554
- 14) 製造販売後臨床試験（注射用エラスポール：2014.11.18、再審査報告書）
- 15) 効力を裏付ける薬理試験（注射用エラスポール：2002.4.11承認、申請資料概要ホ.）
- 16) 中尾進太郎ほか：基礎と臨床．1997；31（12）：3347-3356
- 17) 萩尾哲也ほか：Eur J Pharmacol. 2001；426（1-2）：131-138
- 18) 川澁和一十ほか：Am J Respir Crit Care Med. 2000；161（6）：2013-2018
- 19) 萩尾哲也ほか：Eur J Pharmacol. 2004；488（1-3）：173-180

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

* 26.2 販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号