

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

日本薬局方

注射用シベレスタットナトリウム

好中球エラスターゼ阻害剤

**シベレスタットNa点滴静注用 100mg「テバ」**

Sivelestat Na for I.V. Infusion 100mg “TEVA”

剤形	注射剤（凍結乾燥）
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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：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
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本 IF は 2016 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

#### [IF の作成]

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

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	13
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	14
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	14
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	14
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	14
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	15
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	15
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	16
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	16
3. 注射剤の調製法	4	2. 毒性試験	16
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	17
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	17
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	3. 貯法・保存条件	17
8. 生物学的試験法	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	5. 承認条件等	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	6. 包装	17
11. 力価	7	7. 容器の材質	17
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 同一成分・同効薬	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	9. 国際誕生年月日	17
14. その他	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	17
V. 治療に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	17
1. 効能又は効果	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	17
2. 用法及び用量	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
3. 臨床成績	8	14. 再審査期間	18
VI. 薬効薬理に関する項目	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	18
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	18
VII. 薬物動態に関する項目	11	XI. 文献	19
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 引用文献	19
2. 薬物速度論的パラメータ	11	2. その他の参考文献	19
3. 吸収	11	XII. 参考資料	20
4. 分布	12	1. 主な外国での発売状況	20
5. 代謝	12	2. 海外における臨床支援情報	20
6. 排泄	12	XIII. 備考	21
7. トランスポーターに関する情報	12	その他の関連資料	21
8. 透析等による除去率	12		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

シベレスタットナトリウム水和物は、好中球エラスターゼの活性を選択的に阻害して急性肺障害を改善する、好中球エラスターゼ阻害剤である<sup>1)</sup>。

弊社は、後発医薬品としてシベレスタット Na 点滴静注用 100mg「テバ」の開発を企画し、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 月に承認を取得、2014 年 12 月に発売に至った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善に適応を有している。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

2. 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないのでいずれも頻度は不明であるが、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）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

シベレスタット Na 点滴静注用 100mg 「テバ」

#### (2) 洋名

Sivelestat Na for I.V. Infusion 100mg “TEVA”

#### (3) 名称の由来

主成分「シベレスタットナトリウム水和物」より命名

### 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）

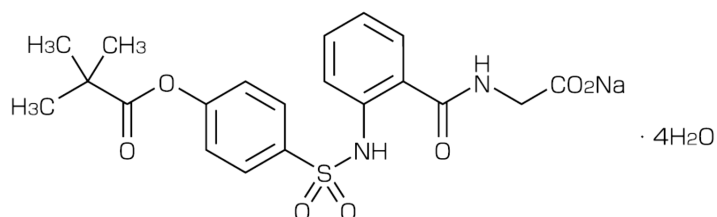
Sivelestat Sodium Hydrate（JAN）

#### (3) ステム

-stat：酵素阻害薬

-elestat：エラスターゼ阻害薬

### 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）

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 7. CAS 登録番号

201677-61-4

### 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

日局「シベレスタットナトリウム水和物」の確認試験法による

- 1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）
- 3) ナトリウム塩の定性反応

#### 4. 有効成分の定量法

日局「シベレスタットナトリウム水和物」の定量法による  
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、外観及び性状

販売名	剤形の区別	性状
シベレスタット Na 点滴静注用 100mg「テバ」	凍結乾燥注射剤	白色の塊又は粉末である

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH	浸透圧比
7.5～8.5	約 0.6 (日局生理食塩液に対する比)

※水(10mL)に溶かした液

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 バイアル中：シベレスタットナトリウム水和物を 100mg 含有

#### (2) 添加物

D-マンニトール…………… 200mg

pH 調節剤

#### (3) 電解質の濃度

Na : 0.189mEq (理論値)

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

特になし

### 3. 注射剤の調製法

- ・通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1 日量 (シベレスタットナトリウム水和物として 4.8mg/kg) を 250～500mL の輸液で希釈する。

(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

- ・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。

(「VIII-14. 適用上の注意」の項参照)



4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

<加速試験> <sup>2)</sup>

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40°C・75%RH・遮光	ガラスバイアル

試験結果

試験項目		規格	開始時	6ヵ月
性状		白色の塊又は粉末	適合	適合
確認試験	紫外可視 吸収スペクトル	波長 311~315nm に 吸収の極大を示す	適合	適合
	薄層クロマトグラフィー	試料溶液（主スポット）と標 準溶液のスポットのR <sub>f</sub> 値は 等しい	適合	適合
pH *1		7.5~8.5	7.8±0.0	7.8±0.0
純度試験*1 (%)		3.0 以下	0.43±0.03	0.76±0.02
エンドトキシン (EU/mg)		25 未満	<0.75	<0.75
製剤均一性		判定値が 15.0%を超えない	適合	適合
不溶性異物		澄明で、明らかに認められる 不溶性異物を含まない	適合	適合
不溶性微粒子 (個/容器)		(≥10µm) 6000 以下	2~25	0~2
		(≥25µm) 600 以下	0	0
無菌		微生物の増殖が観察されない	適合	適合
定量 *1 (%)		95.0~105.0	98.5±0.4	99.0±0.6

\*1 平均値±S.D.

[3ロット、n=3/ロット]

<長期保存試験> <sup>3)</sup>

通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

試験条件

保存条件	包装形態
25°C・遮光	ガラスバイアル

試験結果

試験項目	規格	開始時	36ヵ月
性状	白色の塊又は粉末	適合	適合
確認試験	—		適合
pH *1	7.5~8.5	7.8±0.0	7.8±0.0
純度試験	—		適合

エンドトキシン	—	適合	適合
製剤均一性	判定値が 15.0%を超えない	適合	適合
不溶性異物	澄明で、明らかに認められる異物を含まない	適合	適合
不溶性微粒子	—	適合	適合
無菌	微生物の増殖が観察されない	適合	適合
定量 *1 (%)	95.0~105.0		98.6±0.3

\*1 平均値±S.D.

[3ロット、n=3/ロット]

#### <光安定性試験> 4)

ラベルなしのバイアルにおいて、色調変化が認められた。

#### 試験条件

保存条件	保存容器
1000 lx (25℃、白色蛍光ランプ)、15 日	無色ガラスバイアル (ラベルあり・ラベルなし)

#### 試験結果

試験項目	規格	開始時	1000 lx、15 日	
			ラベルあり	ラベルなし
性状	白色の塊又は粉末	適合	適合	微黄白色の塊及び粉末 *2
定量 *1 (%)	95.0~105.0	97.2±0.3	96.8±0.3	96.0±0.1

\*1 平均値±S.D.

[n=3]

\*2 色調変化は 13 日後から認められた

## 6. 溶解後の安定性

#### <溶解後の安定性試験> 5)

#### 試験条件

溶解方法	保存条件	保存容器
1 バイアル (100mg) を溶解液 10mL で溶解した。	室温・24 時間	ガラスバイアル

#### 試験結果

溶解液	試験項目	保存期間		
		0 時間	6 時間	24 時間
生理食塩液	性状 *1	無色澄明	○	○
	pH	7.6	7.6	7.6
	含量 *2 (%)	100	100	98
5%ブドウ糖注射液	性状 *1	無色澄明	○	○
	pH	7.7	7.8	7.8
	含量 *2 (%)	100	99	94
注射用水	性状 *1	無色澄明	○	○
	pH	7.7	7.8	7.8
	含量 *2 (%)	100	99	98

\*1 ○ : 0 時間と比べて変化なし \*2 保存 0 時間を 100 とした残存率

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>6)</sup>

＜配合変化試験＞

「XIII. 備考」の項参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「注射用シベレスタットナトリウム」の確認試験法による

1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「注射用シベレスタットナトリウム」の定量法による

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報<sup>7)</sup>

輸液器具（ニプロ輸液セット ISA-100 及びニプロフィルターセット FG-20AY (0.2 μm)）への吸着は認められなかった。

14. その他

特になし

## 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

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は下記の 1) 及び 2) の両基準を満たす患者に投与すること。
- 1) 全身性炎症反応症候群に関しては、以下の項目のうち、2 つ以上を満たすものとする。
    - ① 体温  $>38^{\circ}\text{C}$  または  $<36^{\circ}\text{C}$ 、
    - ② 心拍数  $>90$  回/分、
    - ③ 呼吸数  $>20$  回/分または  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 、
    - ④ 白血球数  $>12,000/\mu\text{L}$ 、 $<4,000/\mu\text{L}$   
または桿状球  $>10\%$
  - 2) 急性肺障害に関しては、以下の全項目を満たすものとする。
    - ① 肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 300\text{mmHg}$  以下）が認められる。
    - ② 胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
    - ③ 肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧  $\leq 18\text{mmHg}$ 、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。
- (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、シベスタットナトリウム製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]
- (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。

### 2. 用法及び用量

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1 日量（シベ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。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与は肺障害発症後 72 時間以内に開始することが望ましい。
- (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。
- (3) 調製時：アミノ酸輸液との混注は避けること。  
また、カルシウムを含む輸液を用いる場合（本剤の濃度が  $2\text{mg/mL}$  以上）や輸液で希釈することにより pH が 6.0 以下となる場合は沈殿が生じることがあるので注意すること。（「適用上の注意」の項参照）

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

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

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

特になし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

シベレスタットナトリウム水和物は、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善に用いるが、この疾患における重要な障害因子として注目されているのがタンパク分解酵素の一つである好中球エラスターゼであり、シベレスタットナトリウム水和物は、この酵素を選択的に阻害する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>1)</sup>

(健康成人に1時間当たり0.5mg/kgで2時間静脈内投与したとき)

血漿中濃度 : 11.678  $\mu$ g/mL

AUC : 61.113  $\mu$ g $\cdot$ hr/mL

血漿中半減期 : 2  $\rightarrow$  6hr で131.4分、6  $\rightarrow$  10hr で199.9分

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率<sup>1)</sup>

ヒト血清に対するタンパク結合率は99.6%である。

### 3. 吸収

該当資料なし

#### 4. 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

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

##### (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

#### 5. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>1)</sup>

肝臓が本薬の主代謝臓器であり、エステラーゼにより加水分解され、更にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合を受ける。

##### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

##### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

#### 6. 排泄

##### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

##### (2) 排泄率<sup>1)</sup>

(健康成人に1時間当たり0.5mg/kgで2時間静脈内投与したとき)

投与24時間後までに81.0%、投与48時間後までに84.5%が尿中に排泄される。

##### (3) 排泄速度

該当資料なし

#### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

#### 8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【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使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

**重大な副作用（頻度不明）**

- 1) **呼吸困難** 呼吸困難があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **白血球減少、血小板減少** 白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **肝機能障害、黄疸** AST (GOT)・ALT (GPT) の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

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

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

VIII-8. (3) その他の副作用：過敏症

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]  
(2) 投与中は授乳を避けること。[動物実験において乳汁中への移行が認められている]

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

調製時：カルシウムを含む輸液を用いるときは、本剤の濃度を 1mg/mL 以下として使用すること。（本剤の濃度が 2mg/mL 以上では沈殿が生じることがある）また、輸液で希釈することにより pH が 6.0 以下となる場合には、沈殿が生じることがあるので注意すること。アミノ酸輸液を用いると分解が生じることがあるので、アミノ酸輸液との混注は避けること。  
なお、本剤との配合試験の結果、配合不可の輸液は、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。

15. その他の注意  
該当資料なし

16. その他  
該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

該当資料なし

- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

- (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

- (4) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

10バイアル

### 7. 容器の材質

バイアル：無色ガラス  
ゴム栓：ブチルゴム  
キャップ：アルミニウム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：注射用エラスポール100  
同 効 薬：特になし

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
シベレスタットNa点滴静注用100mg「テバ」	2014年8月15日	22600AMX00978000

### 11. 薬価基準収載年月日

2014年12月12日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
シベレスタット Na 点滴静注用 100mg 「テバ」	123946102	3999422D1046	622394601

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (長期保存試験)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (光安定性試験)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶解後の安定性試験)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (配合変化試験・溶解性試験)
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料 (吸着試験)

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 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  
該当資料なし



### XIII. 備考

#### その他の関連資料

< 配合変化試験・溶解性試験 > <sup>6)</sup>

#### 【配合変化試験】

○試験方法

保存条件	室温、室内散乱光下 (約 500 lx)	
配合方法	本剤 3 バイアル (300mg) を生理食塩液 30mL で溶解し、	
	I	輸液と配合した。
	II	生理食塩液 300mL と混合した配合薬剤と配合した。
III	生理食塩液で一旦溶解後、生理食塩液 300mL と混合した配合薬剤と配合した。	

#### 【溶解性試験】

○試験方法

試験条件	室温・室内散乱光下
試験方法	本剤 1 バイアル (100mg) に輸液 10mL を加え、ときどき振り混ぜながら 10 分後に外観を目視で確認した。溶解しない場合は更に 10mL を加え、同様の操作を行った。

○試験結果

※残存率は、保存期間 0hr を 100 とした。

※配合後の外観は、○ (変化なし) で示した。

輸液		配合後の安定性						溶解性 1V 溶解に必要な 液量	
		輸液 配合量 (mL)	配合 方法	試験項目	保存期間 (hr)				
					0	6	24		48
糖 類 剤	大塚糖液 5% 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明	/	○	○	10 mL
				pH	7.7		7.7	7.6	
				残存率 (%)	100		95	93	
		250		外観	無色澄明	○	○		
				pH	7.7	7.7	7.6		
				残存率 (%)	100	94	92		
たん 白 ア ミノ 酸 製 剤	アミゼット B 輸液 【テルモ】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	10 mL
				pH	6.5	6.5	6.5	6.5	
				残存率 (%)	100	46	4	0	
		250		外観	無色澄明	○	○	○	
				pH	6.5	6.5	6.5	6.5	
				残存率 (%)	100	47	6	0	
	アミノレバン点滴静注 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	10 mL
				pH	6.0	6.0	5.9	5.9	
				残存率 (%)	100	91	66	46	
		250		外観	無色澄明	○	○	○	
				pH	6.1	6.0	6.0	6.0	
				残存率 (%)	100	89	65	47	

輸液		配合後の安定性						溶解性	
		輸液 配合量 (mL)	配合 方法	試験項目	保存期間 (hr)				1V 溶解に 必要な 液量
					0	6	24	48	
たんぱく アミノ 酸製剤	アミパレン輸液 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	10 mL
				pH	6.9	6.9	6.9	6.9	
				残存率 (%)	100	19	0	0	
		250		外観	無色澄明	○	○	○	
				pH	6.9	6.9	6.9	6.8	
				残存率 (%)	100	23	0	0	
	ビーフリード輸液 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	> 20 mL
				pH	6.8	6.7	6.7	6.7	
				残存率 (%)	100	91	69	49	
		250		外観	無色澄明	○	○	○	
				pH	6.8	6.8	6.8	6.8	
				残存率 (%)	100	91	69	50	
	フルカリック 2 号輸液 【テルモ】	500	I	外観	黄色澄明	○	結晶析出	> 20 mL	
				pH	5.3	5.3	5.3		
				残存率 (%)	100	98			
		250		外観	黄色澄明	結晶析出 <sup>2)</sup>			
				pH	5.4	5.4			
				残存率 (%)	100				
	モリアミン S 注 【エイワイファーマ】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	10 mL
				pH	6.1	6.0	6.0	6.0	
				残存率 (%)	100	84	50	28	
		250		外観	無色澄明	○	○	○	
				pH	6.1	6.1	6.0	6.0	
				残存率 (%)	100	83	51	30	
モリブロン F 輸液 【エイワイファーマ】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	10 mL	
			pH	6.0	6.0	6.0	6.0		
			残存率 (%)	100	74	30	10		
	250		外観	無色澄明	○	○	○		
			pH	6.0	6.0	6.0	6.0		
			残存率 (%)	100	74	32	13		
血液代用剤	500	I	外観	無色澄明		○	○	> 20 mL	
			pH	5.5		5.6	5.5		
			残存率 (%)	100		99	98		
	250		外観	無色澄明		○	結晶析出 <sup>3)</sup>		
			pH	5.7		5.7	5.7		
			残存率 (%)	100		99			

輸液		配合後の安定性							溶解性
		輸液 配合量 (mL)	配合 方法	試験項目	保存期間 (hr)				1V 溶解に 必要な 液量
					0	6	24	48	
血液代用剤	ヴィーン 3G 輸液 【興和】	500	I	外観	無色澄明	○	○	○	> 20 mL
				pH	5.5	5.5	5.5	5.5	
				残存率 (%)	100	100	101	99	
		250		外観	無色澄明	○	結晶析出		
				pH	5.7	5.7	5.7		
				残存率 (%)	100	100			
	ヴィーン F 輸液 【興和】	500	I	外観	無色澄明		○	○	20mL
				pH	7.4		7.4	7.4	
				残存率 (%)	100		97	100	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	7.5		7.4	7.4	
				残存率 (%)	100		98	100	
	大塚生食注 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明		○	○	10 mL
				pH	7.5		7.5	7.5	
				残存率 (%)	100		96	96	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	7.5		7.5	7.5	
				残存率 (%)	100		98	100	
	ソリタ-T1 号輸液 【エイワイファーマ】	500	I	外観	無色澄明		○	○	10 mL
				pH	7.1		7.1	7.1	
				残存率 (%)	100		98	97	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	7.3		7.3	7.3	
				残存率 (%)	100		98	95	
ソリタ-T3 号輸液 【エイワイファーマ】	500	I	外観	無色澄明		○	○	10 mL	
			pH	7.1		7.1	7.1		
			残存率 (%)	100		98	96		
	250		外観	無色澄明		○	○		
			pH	7.3		7.3	7.3		
			残存率 (%)	100		97	95		
ソリタックス-H 輸液 【エイワイファーマ】	500	I	外観	無色澄明		○	○	> 20 mL	
			pH	6.0		6.0	6.0		
			残存率 (%)	100		99	98		
	250		外観	無色澄明		○	○		
			pH	6.2		6.2	6.2		
			残存率 (%)	100		99	98		

輸液		配合後の安定性						溶解性	
		輸液 配合量 (mL)	配合 方法	試験項目	保存期間 (hr)				1V 溶解に 必要な 液量
					0	6	24	48	
血液代用剤	ソルデム 1 輸液 【テルモ】	500	I	外観	無色澄明	/	○	○	10mL
				pH	7.5		7.4	7.4	
				残存率 (%)	100		98	97	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	7.5		7.5	7.5	
				残存率 (%)	100		95	96	
	ソルデム 3A 輸液 【テルモ】	500	I	外観	無色澄明	/	○	○	10 mL
				pH	7.4		7.4	7.4	
				残存率 (%)	100		96	95	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	7.5		7.5	7.5	
				残存率 (%)	100		95	94	
	ピカーボン輸液 【エイワイファーマ】	500	I	外観	無色澄明	/	○	○	10 mL
				pH	7.2		7.2	7.3	
				残存率 (%)	100		100	101	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	7.3		7.4	7.5	
				残存率 (%)	100		97	100	
	フィジオ 140 輸液 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明	/	○	○	20 mL
				pH	6.5		6.5	6.5	
				残存率 (%)	100		98	102	
		250		外観	無色澄明		○	○	
				pH	6.9		6.9	6.9	
				残存率 (%)	100		98	100	
ラクテック注 【大塚工場】	500	I	外観	無色澄明	/	○	○	10 mL	
			pH	7.5		7.4	7.4		
			残存率 (%)	100		100	100		
	250		外観	無色澄明		○	○		
			pH	7.5		7.5	7.5		
			残存率 (%)	100		96	99		

配合薬剤		配合量	配合方法	試験項目	保存期間 (hr)			
					0	6	24	48
中枢神経系用薬	アタラックス-P 注射液 (25mg/ml) 【ファイザー】	100mg	II	外観	無色澄明	ごくわずかに 白濁 *1	/	/
				pH	7.2	7.3 *1		
				残存率 (%)	100			
	ドルミカム注射液 10mg 【アステラス】	40mg	II	外観	無色澄明	/	○	○
				pH	7.1		7.1	7.1
				残存率 (%)	100		98	101
末梢神経系用薬	静注用キシロカイン 2% 【アストラゼネカ】	300mg (15mL)	II	外観	無色澄明	/	○	○
				pH	7.2		7.2	7.2
				残存率 (%)	100		97	98
利尿剤	ラシックス注 100mg 【サノフィ】	1000mg	II	外観	無色澄明	/	○	○
				pH	8.1		8.0	7.9
				残存率 (%)	100		94	94
血圧降下剤	ベルジピン注射液 25mg 【アステラス】	25mg	II	外観	白濁	/	/	/
				pH	7.3			
				残存率 (%)				
血管拡張剤	ハンプ注射用 1000 【第一三共】	7000 μg / Sal. 35mL	III	外観	無色澄明	○	○	わずかに 析出
				pH	7.4	7.4	7.4	7.4
				残存率 (%)	100	99	98	/
消化器官用薬	ガスター注射液 20mg 【アステラス】	40mg	II	外観	無色澄明	/	○	○
				pH	7.3		7.3	7.3
				残存率 (%)	100		97	100
ホルモン剤	ノルアドリナリン注 1mg 【第一三共】	1mg	II	外観	無色澄明	/	○	○
				pH	7.5		7.5	7.5
				残存率 (%)	100		97	99
	ビューマリン R 注 100 単位/mL 【リリー】	100 単位	II	外観	無色澄明	/	○	○
				pH	7.5		7.5	7.5
				残存率 (%)	100		97	99
ボスミン注 1mg 【第一三共】	1mg	II	外観	無色澄明	○	○	淡い だいたい色 澄明 *2	
			pH	7.4	7.4	7.4	7.4	
			残存率 (%)	100	100	98	95	

Sal. : 生理食塩液. \*1 保存期間 1.5 hr \*2 保存期間 30 hr

配合薬剤		配合量	配合方法	試験項目	保存期間 (hr)			
					0	6	24	48
ビタミン剤	ケイツーN 静注 10mg 【エーザイ】	20mg	II	外観	淡黄色 半透明		○	○
				pH	7.5		7.5	7.4
				残存率 (%)	100		97	97
	ピタメジン 静注用 【第一三共】	1V / Sal. 20mL	III	外観	淡赤色澄明		○	○
				pH	6.0		6.0	6.1
				残存率 (%)	100		99	98
滋養強壯薬	K. C. L. 点滴液 15% 【丸石】	0.9g (6mL)	II	外観	黄色澄明		○	○
				pH	7.5		7.4	7.3
				残存率 (%)	100		95	92
血液・体液用薬	トランサミン注 10% 【第一三共】	2500mg (25mL)	II	外観	無色澄明		○	○
				pH	7.5		7.4	7.4
				残存率 (%)	100		91	92
	ノボ・ヘパリン注 1万単位/10mL 【持田】	3万単位	II	外観	無色澄明		○	○
				pH	7.5		7.5	7.5
				残存率 (%)	100		97	100

Sal. : 生理食塩液

(製品名は2015年8月現在)