

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：バイアル及び外装に表示の使用期限内に使用すること。
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)

承認番号	22600AMX00978000
薬価収載	2014年12月
販売開始	2014年12月

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「TEVA」

Sivelestat Na for I.V. Infusion 100mg 「TEVA」

【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

【組成・性状】

組 成	1バイアル中： シベレスタットナトリウム水和物 ……100mg (添加物) D-マンニトール ……200mg pH調節剤
性 状	白色の塊又は粉末である
pH	7.5～8.5*
浸透圧比	約0.6*(日局生理食塩液に対する比)

*水(10mL)に溶かした液

【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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
 - 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 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ 、
 - 心拍数 >90 回/分、
 - 呼吸数 >20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 、
 - 白血球数 $>12,000/\mu\text{L}$ 、 $<4,000/\mu\text{L}$
または桿状球 $>10\%$
 - 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。
- 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、シベレ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]
- 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。

【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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

【使用上の注意】

1. 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。

2. 副作用

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。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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。
- 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。
- 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。

(2) 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)、 γ -GTP、アルカリホスファターゼの上昇、ウロビリノーゲン陽性、LDH上昇
血液	好酸球増加、血小板減少、血小板増多、貧血、出血傾向
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、多尿、尿蛋白増加
その他	高カリウム血症、総蛋白減少、注射部静脈炎

3. 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。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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]
- 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]

5. 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)。

6. 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、アミノレパン、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。

【薬効薬理】¹⁾

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、この酵素を選択的に阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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

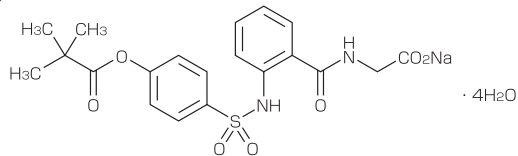
分子式：C₂₀H₂₁N₂NaO₇S · 4H₂O

分子量：528.51

融点：約190℃(分解、ただし60℃で2時間減圧乾燥後)

性状：シベレスタットナトリウム水和物は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。

構造式：



【取扱い上の注意】²⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、シベレスタットNa点滴静注用100mg「テバ」は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。

【包装】

シベレスタットNa点滴静注用100mg「テバ」
(1バイアル中100mg)
10バイアル

【主要文献】

- 1) 第十六改正日本薬局方第二追補解説書
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料(安定性試験)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。
武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

※販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

※製造販売元

武田テバファーマ株式会社
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号