

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：3年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

承認番号	21400AMZ00462
薬価収載	2002年6月
販売開始	2018年12月
再審査結果	2014年12月
国際誕生	2002年4月

## 好中球エラスターゼ阻害剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>注射用エラスポール<sup>®</sup>100ELASPOL<sup>®</sup> 100 for Injection

©登録商標

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 日本薬局方 注射用シベレスタットナトリウム

## 【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】

販売名	注射用エラスポール 100
成分・含量 (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 (1バイアル中)	D-マンニトール 200mg pH調整剤
剤形	注射剤(バイアル)
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)
性状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品

## 【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 $>38^{\circ}\text{C}$ 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 $>10\%$
  - 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、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。] (「臨床成績」の項3.参照)
- 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。(「臨床成績」の項2.(2)参照)

## 【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。(「臨床成績」の項1.(3)参照)
- 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。(「臨床成績」の項1.(4)参照)
- 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。(「6.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

承認時の臨床試験において580例中93例(16.0%)に229件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常49例(8.4%)、アルカリホスファターゼの上昇36例(6.2%)、ビリルビンの上昇11例(1.9%)、白血球減少9例(1.6%)、好酸球増加7例(1.2%)であった。(承認時)

市販後の特別調査及び市販後臨床試験において1,030例中114例(11.1%)に266件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常75例(7.3%)、アルカリホスファターゼの上昇32例(3.1%)、ビリルビンの上昇18例(1.7%)、LDH上昇12例(1.2%)であった。(再審査終了時)

### (1) 重大な副作用

- 呼吸困難：呼吸困難(0.2%)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(0.2%)、血小板減少(0.2%)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(0.2%)、黄疸(頻度不明\*)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

	1～10%未満	1%未満
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

※：頻度不明は自発報告による。

## 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ため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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

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、2時間後の血漿中濃度は11.678 $\mu$ g/mLを示し、AUCは61.113 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、血漿中半減期は2→6hrで131.4分、6→10hrで199.9分である。<sup>1)</sup>

AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (2→6hr) (min)	T <sub>1/2</sub> (6→10hr) (min)	C <sub>2hr</sub> ( $\mu$ g/mL)
61.113 $\pm$ 5.365	131.4 $\pm$ 11.5	199.9 $\pm$ 22.3	11.678 $\pm$ 1.318

平均値 $\pm$ 標準偏差

(注)本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

### 2. 代謝

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。

### 3. 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で2時間静脈内投与した場合、投与24時間後までに81.0%が、投与48時間後までに84.5%が尿中に排泄される。<sup>1)</sup>  
(注)本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

### 4. 蛋白結合率

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

## 【臨床成績】

### 1. 承認時までの国内臨床試験

- 二重盲検比較試験<sup>3)</sup>及び国際的な試験方法であるARDS Networkの基準に準拠した臨床試験<sup>4)</sup>において(いずれも投与前の臓器障害数が肺を含め3臓器以下の患者に本剤を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

- 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)である。
- 二重盲検比較試験<sup>3)</sup>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)である。
- 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る。

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。

- (5) 後期第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、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)である。(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。)
- (6) 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例において、VFD(平均±標準偏差)は、14.3±8.6日である。また、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、比較対照群10.7±10.8日、本剤投与群13.1±10.9日である。<sup>4)</sup>

## 2. 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市販後臨床試験\* (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。<sup>6)</sup>

※：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。

- (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市販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。<sup>6)</sup>

## 3. 外国臨床試験

(参考：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例を対象に、ARDS Networkの基準に準拠して、プラセボを比較対照に設定した第Ⅱ相臨床試験(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、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)である。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。<sup>7)\*</sup>

※：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。<sup>8)</sup>

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

好中球エラスターゼは蛋白分解酵素の一つであり、肺に集積した好中球から遊離される。好中球エラスターゼは肺結合組織を分解し、肺血管透過性を亢進させ、急性肺障害を誘発させる。また、好中球遊走因子の産生を促進し、炎症反応を増幅させ、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害における重要な障害因子として注目されている。本剤は、好中球エラスターゼの選択的な阻害剤である。

### 2. 薬理作用

#### (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る。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に選択的な阻害剤である(*in vitro*)。<sup>9)</sup>

- 2) 生体内のエラスターゼ阻害因子である $\alpha_1$ アンチトリプシン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い(*in vitro*)。<sup>9)</sup>

#### (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、その抑制効果に相関した肺傷害抑制効果を示す。<sup>9)</sup>
- 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す。<sup>10,11)</sup>

#### (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す。<sup>12)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

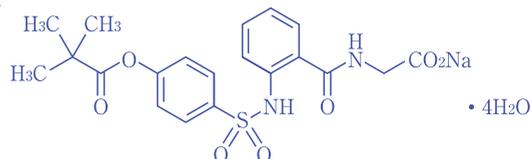
一般名：シベレスタットナトリウム水和物(Sivelestat Sodium Hydrate)

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

分子式：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

構造式：



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。

融点：約190℃(分解、ただし60℃で2時間減圧乾燥後)

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)

## 【包装】

注射用エラスポール100(100mg)：10バイアル

## 【主要文献】

- 1) 中島光好他：臨床医薬，14：195，1998
- 2) 藤本博昭他：薬物動態，12：576，1997
- 3) 玉熊正悦他：臨床医薬，14：289，1998
- 4) 玉熊正悦他：Pulmonary Pharmacol. Ther., 17：271，2004
- 5) 玉熊正悦他：臨床医薬，14：263，1998
- 6) 相川直樹他：Pulmonary Pharmacol. Ther., 24：549，2011
- 7) Zeiher B. G. et al.：Crit. Care Med., 32：1695，2004
- 8) 丸石製薬：外国第Ⅱ相臨床試験結果の概要(社内資料)
- 9) 中尾進太郎他：基礎と臨床，31：3347，1997
- 10) 萩尾哲也他：Eur. J. Pharmacol., 426：131，2001
- 11) 川瀬和一十他：Am. J. Respir. Crit. Care Med., 161：2013，2000
- 12) 萩尾哲也他：Eur. J. Pharmacol., 488：173，2004

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

製造販売元

**丸石製薬株式会社**

大阪市鶴見区今津中2-4-2