

レカルブリオ<sup>®</sup>配合点滴静注用  
に係る医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

レカルブリオ®配合点滴静注用に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用	有効成分	レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876129
提出年月日		令和5年11月17日	

1.1. 安全性検討事項	
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】
<a href="#">中枢神経症状</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>	<b>【重要な不足情報】</b>
<a href="#">中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">重篤な肝障害</a>	
<a href="#">気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群</a>	
<a href="#">重篤な血液障害</a>	
<a href="#">重篤な腎障害</a>	
<a href="#">偽膜性大腸炎</a>	
<a href="#">血栓性静脈炎</a>	
1.2. 有効性に関する検討事項	
<a href="#">日本人患者における有効性</a>	
<a href="#">薬剤耐性</a>	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">一般使用成績調査 (全例調査)</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">一般使用成績調査 (全例調査)</a>
<a href="#">特定使用成績調査 (各種細菌の耐性化状況の確認)</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">なし</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年6月23日	薬効分類	876129
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00296000
国際誕生日	2019年7月16日		
販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用		
有効成分	レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム		
含量及び剤形	1バイアル中にレレバクタム水和物263 mg (レレバクタムとして250 mg) /イミペネム水和物530 mg (イミペネムとして500 mg) /シラスタチンナトリウム531 mg (シラスタチンとして500 mg) を含有する。		
用法及び用量	通常、成人には1回1.25 g (レレバクタムとして250 mg /イミペネムとして500 mg /シラスタチンとして500 mg) を1日4回30分かけて点滴静注する。		
効能又は効果	〈適応菌種〉 本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る 〈適応症〉 各種感染症		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

## 変更の履歴

### 前回提出日

令和4年9月1日

### 変更内容の概要：

1. 一般使用成績調査（全例調査）の実施計画書：
  - 業務委託先の追加
  - 製造販売後調査等の組織体制の改訂  
（いずれも軽微な変更）

### 変更理由：

1. 一般使用成績調査（全例調査）の実施計画書の改訂

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
中枢神経症状	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>レバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、承認用法・用量では、本剤との因果関係があると判断された中枢神経症状に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、痙攣、呼吸停止、意識障害、意識喪失、呼吸抑制、錯乱、不穏等の「中枢神経症状」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、痙攣に関連する事象が18件、意識障害が2件認められた。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>

ショック、アナフィラキシー

**重要な特定されたリスクとした理由：**

レレバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断されたショック、アナフィラキシーに関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、「ショック、アナフィラキシー」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、アナフィラキシーショックが1件認められた。

本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。  
以上より重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

**【選択理由】**

日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

**重要な特定されたリスクとした理由：**

レレバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘

膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、これらの事象は認められなかったが、国内外の製造販売後の自発報告において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。

本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。  
以上より重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

**【選択理由】**

日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

**重篤な肝障害**

**重要な特定されたリスクとした理由：**

レバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された重篤な肝障害に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、劇症肝炎、肝炎、肝不全、黄疸等の「重篤な肝障害」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993

<p>例において、黄疸が2件認められた。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</p>
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>

気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群

<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>レバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、「気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、これらの事象は認められなかったが、国内外の製造販売後の自発報告において、気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群が報告されている。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>重篤な血液障害</p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>レレバクタム250 mg とイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された重篤な血液障害に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、汎血球減少症、骨髄抑制、無顆粒球症、溶血性貧血等の「重篤な血液障害」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、骨髄抑制が2件、汎血球減少症が1件認められた。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</p>

	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>
<p>重篤な腎障害</p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>レレバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された重篤な腎障害に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、急性腎障害、尿崩症等の「重篤な腎障害」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、腎不全が2件認められた。</p> <p>本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。</p>

## 偽膜性大腸炎

### 重要な特定されたリスクとした理由：

レレバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された偽膜性大腸炎に関連する有害事象として、軽度の抗生物質関連大腸炎が1件（0.2%）及び軽度のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が1件（0.2%）認められた。また、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、「偽膜性大腸炎」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、偽膜性大腸炎が6件認められた。

本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

#### 【選択理由】

日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

## 血栓性静脈炎

### 重要な特定されたリスクとした理由：

レレバクタム250 mg とイミペネム500 mg / シラスタチン500 mg を用いた海外第Ⅱ相臨床試験（003、004試験）並びに本剤を用いた国内第Ⅲ相臨床試験（017試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（013、014試験）の安全性解析対象597例において、本剤との因果関係があると判断された血栓性静脈炎に関連する有害事象は認められなかった。しかしな

がら、本剤の配合成分を含む注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの国内電子添文において、「血栓性静脈炎」が「重大な副作用」として記載されている。注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）の安全性解析対象11,993例において、血栓性静脈炎が1件認められた。

本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、まれに重大な転帰に至る可能性がある。

以上より重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

**【選択理由】**

日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。

**【選択理由】**

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

重要な潜在的リスク
-----------

該当なし
------

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

日本人患者における有効性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 日本でのカルバペネム耐性菌感染症の罹患率は低く、日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の有効性データは限られていることから、検討事項とした。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 一般使用成績調査（全例調査）
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 製造販売後の使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集する。
薬剤耐性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 本剤は国内の日常診療における使用実態下での薬剤耐性に関する情報は得られていないことから、検討事項とした。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 本剤適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により経時的に確認する。

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（全例調査）	
	<p><b>【安全性検討事項、有効性に関する検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>重要な特定されたリスク：「中枢神経症状」、「ショック、アナフィラキシー」、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」、「重篤な肝障害」、「気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群」、「重篤な血液障害」、「重篤な腎障害」、「偽膜性大腸炎」及び「血栓性静脈炎」</li><li>日本人患者における有効性</li></ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>日常診療下の日本人患者での本剤の安全性及び有効性について検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：販売開始日から4.5年間 登録見込み症例数：80例 実施方法：全例調査方式により実施する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの使用成績調査（実施期間：1987年6月～1993年6月）（再審査終了時）において、副作用は4.1%（486/11,993例）に認められた。本剤の製造販売後における有害事象の発現割合が、注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムと同等であると仮定したとき、4.1%以上で発現する有害事象を95%の信頼度で1例以上検出するために必要な症例数は72例である。</p> <p>本剤は希少疾病用医薬品に指定されており患者数が限られていること、国内臨床試験における本剤の使用経験が限られていることから、可能な限り早期に医療機関へ安全性情報を提供することが重要と考える。製造販売後の本剤の使用予測等を鑑み、調査実施期間を4.5年とし、除外症例を考慮した登録見込み症例数を80例とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p>

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li><li>• 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。</li></ul>
--	--

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査（全例調査）	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照
特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）	
	<p><b>【有効性に関する検討事項】</b>  薬剤耐性</p> <p><b>【目的】</b>  本剤における適応菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により経時的に確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b>  実施期間：  1回目 2022年8月～2024年3月（菌株収集期間：2022年11月～2023年10月）  2回目 2024年8月～2026年3月（菌株収集期間：2024年11月～2025年10月）  収集予定菌株数：調査単位期間（1年間）あたり、  大腸菌 100株  シトロバクター属 20株  クレブシエラ属  <i>Klebsiella</i> spp. (<i>Klebsiella pneumoniae</i> 以外) 20株  <i>Klebsiella pneumoniae</i> 80株  エンテロバクター属 20株  セラチア属 20株  緑膿菌 50株  アシネトバクター属 20株  実施方法：調査単位期間中に全国の医療機関において分離された本剤適応菌種（臨床分離株）を収集し、MICを測定する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>  本剤は国内の日常診療における使用実態下での薬剤耐性に関する情報は得られていないことから、本剤適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する耐性化状況をMICの測定により経時的に確認する。収集予定菌株数は、菌種の臨床的重要性及び臨床分離株の入手可能性を考慮して設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>  安全性定期報告時</p> <p><b>【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置】</b></p>

	<p>及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>
--	---

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年6月 提出)
一般使用成績調査(全例調査)	80例	・ 安全性定期 報告時 ・ 再審査申請 時	実施中	調査終了後 の安全性定期 報告時

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
一般使用成績調査(全例調査)	80例	・ 安全性定期報告時 ・ 再審査申請時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時
特定使用成績調査(各種細菌の耐性化状況の確認)	調査単位期間(1年間)あたり、 大腸菌 100株 シトロバクター属 20株 クレブシエラ属 <i>Klebsiella</i> spp. ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> 以外) 20株 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 80株 エンテロバクター属 20株 セラチア属 20株 緑膿菌 50株 アシネトバクター属 20株	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了