

ザビセフタ配合点滴静注用
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式 2)

ザビセフタ配合点滴静注用
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ザビセフタ配合点滴静注用	有効成分	アビバクタムナトリウム／セフタジ ジム水和物
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	876139
提出年月日		令和 7 年 1 月 27 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】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	なし	敗血症患者への投与時の安全性
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎		腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下）への投与時の安全性
重篤な腎障害		
汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血		
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）		
間質性肺炎、PIE 症候群		
重篤な肝障害		
精神神経症状		
1.2. 有効性に関する検討事項		
薬剤耐性		

↓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
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
特定使用成績調査（C359I038）「敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査」
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（C359N000）（薬剤感受性調査）

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

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：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年6月24日	薬効分類	876139
再審査期間	8年	承認番号	30600AMX00154000
国際誕生日	2015年2月25日		
販売名	ザビセフタ配合点滴静注用		
有効成分	アビバクタムナトリウム／セフトジジム水和物		
含量及び剤形	1バイアル中、アビバクタムナトリウム 543.5mg（アビバクタムとして500mg）および日局 セフトジジム水和物 2329.7mg（セフトジジムとして2000mg）を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人には1回2.5g（アビバクタムとして0.5g／セフトジジムとして2g）を1日3回2時間かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。		
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、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌 〈適応症〉 敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 2024 年 11 月 15 日
変更内容の概要： 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕」の「実施状況」：「計画中」を「実施中」に変更（軽微な変更） 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕」の「節目となる予定の時期」，「報告書の作成予定日」：「再審査申請時」をそれぞれ「最終報告書作成時」，「調査終了時」に変更（軽微な変更） 「特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕」の実施計画書等の変更（軽微な変更）
変更理由： - 特定使用成績調査を開始したため 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕）」の【節目となる予定の時期及びその根拠】と記載を合わせたため 「特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕」の実施計画書等を以下のとおり改訂したため - 実施計画書，実施要綱：Ver. 1.1 作成日 2024 年 11 月 19 日（誤記修正） - 調査票：Ver. 1.1 作成日 2024 年 9 月 3 日（レイアウトの変更），Ver. 1.2 作成日 2024 年 9 月 20 日（誤記修正，レイアウトの変更）

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	
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： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*において，本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な過敏症関連の有害事象は，咳嗽 1.5%（30/2024 例），低血圧 1.3%（26/2024 例），発疹 1.0%（20/2024 例）および呼吸困難 1.0%（20/2024 例）であり，このうち本剤との関連ありと判断されたのは発疹 0.1%（2/2024 例）および呼吸困難<0.1%（1/2024 例）であった。 日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕における本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な過敏症関連の有害事象は，そう痒症 2.8%（3/106 例），紅斑 1.9%（2/106 例），発疹 1.9%（2/106 例），咳嗽 1.9%（2/106 例），蕁麻疹 1.9%（2/106 例）であり，そのうち本剤との関連ありと判断された有害事象はなかった。 また，本剤の配合成分であるセフトラジジム水和物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。 以上より，重要な特定されたリスクとした。 * 第 2/3 相国際共同試験の併合解析の対象試験；複雑性腹腔内感染症（cIAI）を対象とした第 2 相試験（NXL104/2002 試験）および第 3 相試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験），複雑性尿路感染症（cUTI）を対象とした第 2 相試験（NXL104/2001 試験）および第 3 相試験（RECAPTURE 試験），院内肺炎を対象とした第 3 相試験（REPROVE 試験）ならびにセフトラジジム耐性グラム陰性菌を原因菌とする cIAI および cUTI の患者を対象とした第 3 相試験（REPRISE 試験）
	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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し，製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。
	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで，医療機関に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。

クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*において、本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主なクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する有害事象は、下痢 7.4%（150/2024 例）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 0.2%（5/2024 例）、クロストリジウム・ディフィシレ感染 0.1%（2/2024 例）であった。そのうち本剤との関連ありと判断されたのはそれぞれ 2.2%（44/2024 例）、0.1%（3/2024 例）および<0.1%（1/2024 例）であった。 日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕における本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主なクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する有害事象は、下痢 11.3%（12/106 例）であり、そのうち本剤との関連ありと判断されたのは 7.5%（8/106 例）であった。 また、本剤の配合成分であるセフトラジジム水和物の国内電子添文において、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が「重大な副作用」として記載されている。 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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。
	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
重篤な腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*において、本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な腎障害関連の有害事象は、急性腎障害 0.6%（12/2024 例）、蛋白尿 0.2%（5/2024 例）、乏尿 0.2%（5/2024 例）および腎不全 0.2%（4/2024 例）であり、そのうち本剤との関連ありと判断されたのは急性腎障害<0.1%（1/2024 例）のみであった。 日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕での腎障害関連の有害事象は本剤群（メトロニダゾール併用を含む）で 1.9%（2/106 例、尿量減少、腎機能障害 各 1 例）であり、本剤との関連ありと判断された事象はなかった。 しかしながら、本剤の配合成分であるセフトラジジム水和物の国内電子添文において、急性腎障害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。 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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。
	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，溶血性貧血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*において、本剤群（メトロニダゾール併用を含む）で血小板数減少，血小板減少症および血球減少症がそれぞれ 0.4%（8/2024 例），0.3%（6/2024 例）および<0.1%（1/2024 例）に認められたが，そのうち本剤との関連ありと判断されたのは血小板数減少<0.1%（1/2024 例）のみであった。また，第 2/3 相国際共同試験の併合解析*では，無顆粒球症および溶血性貧血は認められなかった。 日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕では血小板数減少が 0.9%（1/106 例）で認められたが，本剤との関連なしと判断された。日本人集団では，汎血球減少症，無顆粒球症および溶血性貧血は認められなかった。 しかしながら，本剤の配合成分であるセフタジジム水和物の国内電子添文において，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，溶血性貧血が「重大な副作用」として記載されている。 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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し，製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。 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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで，医療機関に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。

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： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*および日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕において，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）および皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は認められなかった。 しかしながら，本剤の配合成分であるセフトジジム水和物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。 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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し，製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。
	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで，医療機関に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。
間質性肺炎，PIE 症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*および日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕において，間質性肺炎および PIE 症候群は認められなかった。 しかしながら，本剤の配合成分であるセフトジジム水和物の国内電子添文において，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。 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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し，製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。

	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
重篤な肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*において、本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な肝障害関連の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 1.8%（37/2024 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 1.7%（35/2024 例），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.3%（6/2024 例），トランスアミナーゼ増加 0.2%（5/2024 例）および胆汁うっ滞 0.2%（5/2024 例）であり、そのうち本剤との関連ありと判断されたのはそれぞれ 0.9%（19/2024 例），0.8%（17/2024 例），0.1%（2/2024 例），0.1%（3/2024 例）および 0.1%（2/2024 例）であった。 日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕において本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な肝障害関連の有害事象は、AST 増加および ALT 増加で発現頻度はいずれも 1.9%（2/106 例）であり、そのうち本剤との関連ありと判断されたのはいずれも 0.9%（1/106 例）であった。 肝酵素値の異常変動（上昇）が本剤の臨床試験で報告されていることに加え、本剤の配合成分であるセフタジジム水和物の国内電子添文において、肝炎、肝機能障害、黄疸が「重大な副作用」として記載されている。 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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。
	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

精神神経症状	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*において，本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な精神神経症状関連の有害事象は，錯乱状態 0.4%（9/2024 例），譫妄 0.4%（8/2024 例），振戦 0.2%（5/2024 例）およびてんかん 0.1%（3/2024 例）であり，そのうち本剤との関連ありと判断されたのはてんかん<0.1%（1/2024 例）のみであった。 日本人集団〔国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例〕での精神神経症状関連の有害事象は本剤群（メトロニダゾール併用を含む）で 1.9%（2/106 例，いずれも譫妄）に認められたが，そのうち本剤との関連ありと判断された事象はなかった。 しかしながら，本剤の配合成分であるセフタジジム水和物の国内電子添文において，脳症，昏睡，意識障害，痙攣，振戦，ミオクロヌス等の精神神経症状が「重大な副作用」として記載されている。 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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し，製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討するため。
	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「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで，医療機関に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報	
敗血症患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： cIAI 患者を対象とした国内第 3 相試験（C3591036 試験）では、本剤+メトロニダゾールを投与した治験参加者のうち、敗血症患者集団**は 2 例、敗血症評価可能患者集団***は 1 例であった。 国際共同第 3 相試験 5 試験 [RECLAIM 試験（cIAI）, RECLAIM3 試験（cIAI）, REPRISE 試験（cUTI, cIAI）, RECAPTURE 試験（cUTI）および REPROVE 試験（NP）] の本剤群（メトロニダゾール併用を含む）では、敗血症患者集団**は 7 例、敗血症評価可能患者集団***は 43 例であった。 第 2/3 相国際共同試験の併合解析*と比べて、敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団での安全性プロファイルに違いはなく、当該患者集団において特段の安全性上の問題は認められていないものの、敗血症患者での本剤の投与経験は限られており、厳密な評価は困難である。 以上より、重要な不足情報とした。 ** 治癒判定時（TOC）の extended-microbiologically evaluable（eME）集団で、以下の臨床基準および微生物学的基準をいずれも満たす。 臨床基準：ICU 患者では Sequential Organ Failure Assessment（SOFA）の合計スコアが 2 以上。非 ICU 患者では quick Sequential Organ Failure Assessment（qSOFA）の 2 項目以上に該当。 微生物学的基準：ベースライン時に腸内細菌目細菌またはそれ以外の好気性グラム陰性菌が血液から分離される。 *** TOC の eME 集団で、以下の臨床基準および微生物学的基準をいずれも満たす。 臨床基準：ベースライン時に以下の基準を 1 つ以上満たす。1) 体温が 38℃以上または 36℃未満、2) 白血球数が 12,000 cells/mm³ 超もしくは 4000 cells/mm³ 未満、または未熟好中球が 10%超、3) 心拍数が 90 bpm 超、4) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満、5) CRP が 20 mg/dL 以上 微生物学的基準：ベースライン時に腸内細菌目細菌またはそれ以外の好気性グラム陰性菌が血液から分離される。 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、以下を実施する。 ・ 特定使用成績調査（C3591038） 【選択理由】 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、敗血症患者への投与時の安全性を把握するため特定使用成績調査を実施する。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。 【選択理由】 特定の安全性上の問題は確認されていないため、電子添文での注意喚起は行わない。新たな情報が得られた場合には、リスク最小化活動の必要性を検討する。
腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下）への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤はほとんどが腎排泄によって消失し、腎機能の低下に伴い曝露量が増加するため、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下の腎機能障害のある患者では、用量調節が必要である。 電子添文で規定した用量調節方法に基づき実施された海外臨床試験は REPROVE 試験（NP）のみで、本剤群にクレアチニンクリアランスが 31 mL/min 以上 50 mL/min 以下の 20 例および 16 mL/min 以上 30 mL/min 以下の 4 例が組み入れられ、当該用法・用量で本剤が投与された。なお、クレアチニンクリアランスが 16 mL/min 未満の患者は試験から除外された。 cIAI 患者を対象とした国内第 3 相試験（C3591036 試験）では、電子添文で規定した用量調節方法に基づき実施されたが、規定された基準に該当して用量が調節された患者はいなかった。また、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下の腎機能障害のある患者は試験から除外された。 電子添文に規定した方法で用量を調節し投与された腎機能障害のある患者での安全性プロファイルは、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 超の患者と比べ大きな差異は認められなかったものの、一般的に薬剤の全身曝露量の増加に伴い副作用が増加する可能性がある。クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下の腎機能障害のある患者での当該用法・用量の使用経験は限られ、末期腎不全患者については当該用法・用量での投与経験がない。以上より、重要な不足情報とした。 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 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、以下を実施する。 ・ 特定使用成績調査（C3591038） 【選択理由】 通常 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、腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下）への投与時の安全性を把握するため特定使用成績調査を実施する。

	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「7.用法及び用量に関連する注意」，「8.重要な基本的注意」，「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に記載することで，医療機関に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。
--	---

1.2. 有効性に関する検討事項

薬剤耐性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験において薬剤耐性の有害事象は報告されていないが、ベースラインで分離された肺炎桿菌が本剤に感受性で臨床的に治癒した 1 例において、本剤による 14 日間の治療後に耐性化した肺炎桿菌が分離された。また、海外での製造販売後において、薬剤耐性に関する報告がある。 以上より、薬剤耐性を有効性に関する検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（C359N000）（薬剤感受性調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：本剤の適応菌種について、国内臨床分離株を用いて本剤の最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、本剤に対する耐性化状況を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕	
	【安全性検討事項】 敗血症患者への投与時の安全性 腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）への投与時の安全性 【目的】 敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）への本剤投与時の安全性および有効性を把握する。 【実施計画】 実施予定期間：2024 年 12 月～2028 年 11 月（登録予定期間：2024 年 12 月～2028 年 10 月） 目標症例数：敗血症患者として 25 例，腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）として 28 例〔敗血症患者で腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）を含む〕 実施方法：中央登録方式 観察期間：本剤投与開始日から 28 日後まで，投与中止の場合，中止日から 14 日後まで 【実施計画の根拠】 承認時までには得られた本剤の敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）の臨床試験データは限られているため，本剤が日常診療下でこれらの患者に投与された際の安全性および有効性を監視することを目的に，本調査を実施する。本剤の敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）への使用は非常に限られることが予想される。一方，本調査結果を速やかに医療現場に情報提供を行うことが重要と考えることから，実施可能性の観点から販売開始後 4 年間で登録可能な症例数を目標症例数として設定した。年間の登録可能症例数は敗血症患者が 2～11 例，腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）が 3～13 例と想定し販売開始後 4 年間で登録可能な症例数としてそれぞれ 25 例，28 例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時および調査終了時に安全性の検討および報告を行う。 【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】 新たな安全性に関わる懸念等が確認された場合または安全性に関する検討事項に対するリスクが明らかになった場合は，本調査の結果を踏まえ，本調査の実施計画の変更要否の検討，追加の医薬品安全監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討し，医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（C359N000）（薬剤感受性調査）

【有効性に関する検討事項】

薬剤耐性

【目的】

本剤の適応菌種について，国内臨床分離株を用いて本剤の最小発育阻止濃度（MIC）を測定し，本剤に対する耐性化状況を検討する。

【実施計画】

実施期間：2025 年 10 月～2028 年 5 月

調査スケジュール（予定）

	菌株収集期間*	薬剤感受性測定期間
第 1 回	2025 年 10 月～2026 年 2 月	2026 年 3 月～5 月
第 2 回	2027 年 10 月～2028 年 2 月	2028 年 3 月～5 月

* この期間中の分離菌株が対象

収集予定菌株数：測定 1 回あたり，

Escherichia coli 100 株

Citrobacter spp. 20 株

Klebsiella pneumoniae 50 株

Klebsiella oxytoca 20 株

Enterobacter cloacae 20 株

Serratia marcescens 20 株

Proteus mirabilis 20 株

Morganella morganii 20 株

Haemophilus influenzae 20 株

Pseudomonas aeruginosa 50 株

実施方法：対象菌種の臨床分離株（調査対象細菌感染症患者由来）の MIC を測定する。MIC 測定は，時期を変えて 2 回実施する。

【実施計画の根拠】

一般的に抗菌薬投与と抗菌薬耐性には因果関係があることを示唆するエビデンスがある。本剤上市後，本剤に対する薬剤耐性が発現するかを経時的に確認するため，本剤の適応菌種（臨床分離株）の薬剤感受性調査を実施する。収集予定菌株数は，本剤の適応菌種，その臨床的重要性および臨床分離株の入手可能性を考慮して設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時および再審査申請時に有効性の検討および報告を行う。

【当該調査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】

新たな有効性に関わる懸念等が確認された場合または有効性に関する検討事項に対するリスクが明らかになった場合は，本調査の結果を踏まえ，本調査の実実施計画の変更要否の検討，追加の医薬品安全監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討し，医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

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				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
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
特定使用成績調査（C3591038）〔敗血症患者および腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）に対する調査〕	敗血症患者として 25 例，腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）として 28 例〔敗血症患者で腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）を含む〕	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時および調査終了時
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	実施中	販売開始から 8 ヶ月以内

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
特定使用成績調査（C359N000）（薬剤感受性調査）	収集予定菌株数：測定 1 回あたり， <i>Escherichia coli</i> 100 株， <i>Citrobacter</i> spp. 20 株， <i>Klebsiella pneumoniae</i> 50 株， <i>Klebsiella oxytoca</i> 20 株， <i>Enterobacter cloacae</i> 20 株， <i>Serratia marcescens</i> 20 株， <i>Proteus mirabilis</i> 20 株， <i>Morganella morganii</i> 20 株， <i>Haemophilus influenzae</i> 20 株，	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	計画中	安全性定期報告時および再審査申請時

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 50 株			
--	---------------------------------------	--	--	--

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 ヶ月後	実施中