

レカルブリオ配合点滴静注用 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 品質試験の概要.....	5
1.5.2.2 非臨床試験の概要.....	6
1.5.2.2.1 薬理試験.....	6
1.5.2.2.2 薬物動態試験.....	7
1.5.2.2.3 毒性試験.....	7
1.5.2.3 臨床試験の概要.....	7
1.5.2.3.1 第I相試験.....	7
1.5.2.3.2 第II相試験.....	8
1.5.2.3.3 第III相試験.....	9

表一覧

	頁
表 1.5-1 MK-7655A の開発の経緯図.....	11

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義
%fT>MIC	Percentage of time unbound concentration is above the minimum inhibitory concentration 遊離形濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation —
CDC	Centers for Disease Control and Prevention 疾病管理予防センター
CI	Confidence interval 信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection 複雑性腹腔内感染症
CMS	Colistimethate sodium コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
CRE	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae カルバペネム耐性 Enterobacteriaceae
cUTI	Complicated urinary tract infection 複雑性尿路感染症
DCIV	Discontinuation of IV study therapy 治療終了時
ESBL	Extended spectrum β -lactamases 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
EU	European Union 欧州連合
$fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$	Unbound area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours normalized by the minimum inhibitory concentration 最小発育阻止濃度に対する遊離形の投与開始後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積の比
GLP	Good laboratory practice 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HABP	Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia 細菌性の院内肺炎
HAP	Hospital-acquired pneumonia 院内肺炎
ICH	International Conference for Harmonisation 医薬品規制調和国際会議
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase <i>Klebsiella pneumoniae</i> カルバペネマーゼ
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
IV	Intravenous (ly) 静脈内投与
ME	Microbiologically-evaluable 細菌学的評価可能
MITT	Modified intention-to-treat —
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat 細菌学的 Modified intention-to-treat
PD	Pharmacodynamic 薬力学
PK	Pharmacokinetic 薬物動態
QTc	Corrected QT 補正した QT
REL	Relebactam hydrate レレバクタム水和物
REL + IMI	Co-administration of relebactam hydrate and imipenem hydrate/cilastatin sodium レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用
REL/IMI	Relebactam hydrate/imipenem hydrate/cilastatin sodium (MK-7655A) 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
SMART	Study Monitoring Antimicrobial Resistance Trends —
TAZ/PIPC	Tazobactam/piperacillin hydrate タゾバクタム／ピペラシリン水和物
VABP	Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia 細菌性の人工呼吸器関連肺炎
VAP	Ventilator associated pneumonia 人工呼吸器関連肺炎
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

MK-7655A (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、REL/IMI) は、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム (IMI) と新規の非 β -ラクタム系のジアザビシクロオクタン系 β -ラクタマーゼ阻害剤であるレレバクタム水和物 (REL) を配合したカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する抗菌薬である。

当初は IMI と併用する β -ラクタマーゼとして、架橋型モノバクタム系 β -ラクタマーゼ阻害剤を開発候補品としたが、その化合物は AmpC を含む Ambler クラス C の β -ラクタマーゼの阻害効果は強いが KPC を含むクラス A の β -ラクタマーゼに対する阻害効果は示さなかった。そこで、Ambler クラス A 及びクラス C の両方を阻害する β -ラクタマーゼを開発することとした。レレバクタムは、Ambler クラス A 及びクラス C の両方の β -ラクタマーゼを阻害し、*Pseudomonas aeruginosa* や Enterobacteriaceae のカルバペネム低感受性化に関与する Ambler クラス C の β -ラクタマーゼである AmpC に対し μM オーダー以下の濃度で効力を示す。また、一部の Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp. 等) に存在する外来性の β -ラクタム系薬耐性因子である *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 等の多くの Ambler クラス A の β -ラクタマーゼに対しても強い活性を示す。

IMI は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) において開発されたカルバペネム系抗生物質イミペネムに、dehydropeptidase-I 阻害剤であるシラスタチンを 1 : 1 の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。イミペネムは *Streptomyces cattleya* より産生されるチエナマイシンの誘導体で、グラム陽性、グラム陰性の好気性菌及び嫌気性菌に強い抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である。イミペネムは腎の酵素 dehydropeptidase-I により代謝を受け、不活化される。この不活化を抑制するためにシラスタチンナトリウムが配合された。シラスタチンナトリウムには抗菌活性が認められず、イミペネムの抗菌活性にも影響を与えない。IMI は海外及び日本で最初に承認されたカルバペネム系抗菌薬であり、日本を含む米国外での商品名をチエナム®／TIENAM®、米国での商品名を PRIMAXIN®として、30年間以上臨床で使用されている。イミペネムの抗菌スペクトルは広域であり、IMI は様々な感染症（敗血症・感染性心内膜炎、皮膚軟部組織、整形外科領域、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内、産婦人科領域、眼科領域）に対する承認を日本で取得している[1.13.1 項]。

REL/IMI は Ambler クラス A 及びクラス C の β -ラクタマーゼに対するレレバクタムの阻害活性により、これらの β -ラクタマーゼによる耐性菌に対してイミペネムの抗菌活性を維持する。

1.5.2 開発の経緯

グラム陰性菌は敗血症、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内等の様々な領域での感染症の原因菌となり、薬剤耐性菌の出現が問題となっている。特にカルバペネム耐性 Enterobacteriaceae (CRE) 及びカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* などのカルバペネム耐性グラム陰性菌の動向が注目されている。近年では WHO が「新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌リスト (WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics)」の緊急性が最も高い「Priority 1: CRITICAL」に Enterobacteriaceae

(carbapenem-resistant, ESBL-producing)、*P. aeruginosa* (carbapenem-resistant) を含め[資料5.4: 001]、CDC も「Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019」において、最も脅威レベルの高い「Urgent Threat」として、CRE を指定している[資料5.4: 002]。本邦においても CRE 感染症及び多剤耐性 *P. aeruginosa* (イミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンの3剤に耐性を示す *P. aeruginosa*) 感染症はそれぞれ五類感染症の全数把握対象疾患及び基幹定点医療機関からの届出対象疾患に指定されている。しかしながら、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対し *in vitro* 活性を維持する抗菌薬はほとんどない[資料5.4: 003]。一般的に CRE やカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* による重篤な感染症は予後不良である。そのため、カルバペネム耐性菌感染症に対抗する高い有効性及び安全性を有する新たな抗菌薬の開発が、世界と同様に本邦においても急務となっている。

レレバクタムは上述の CRE やカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* のカルバペネム耐性機序である Ambler クラス C の AmpC や、Enterobacteriaceae のカルバペネム耐性機序である Ambler クラス A のカルバペネマーゼ (KPC) に対して強い活性を示す。レレバクタム自体は抗菌活性をもたないため、抗菌活性を有する薬剤との併用を必要とする。カルバペネム系抗菌薬のうち、IMI は30年以上前に海外及び日本で最初に承認されたカルバペネム系抗菌薬であり、IMI の安全性及び有効性は IMI の臨床試験及び製造販売後データから確立されており、使用経験豊富な薬剤といえる。そのため、IMI と REL を組み合わせた配合剤として、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)が開発を開始し、20[]年[]月より臨床試験を開始した。

海外では米国食品医薬品局や欧州医薬品庁の規制当局と緊密に議論を行いながら、“Streamlined development”を進めた。米国では、REL/IMI は2013年9月に認定感染症医薬品 (Qualified Infectious Disease Product) に指定された。また同時に Fast Track にも指定され、2019年7月に治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない、本剤に感性のグラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (cUTI) (腎盂腎炎を含む) 及び複雑性腹腔内感染症 (cIAI) の治療薬として18歳以上の成人患者に対する適応を取得した。2019年12月には第Ⅲ相国際共同試験 (014試験) の結果に基づき一部変更承認申請を行い、2020年6月に院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎 (HABP/VABP) の治療薬として18歳以上の成人患者に対する適応を取得した。

EU では、2018年11月に第Ⅲ相国際共同試験 (013試験) に基づく承認申請を行い、2020年2月に治療の選択肢が限られる成人患者に対する好気性グラム陰性菌による感染症治療薬として承認を取得した。また、2020年3月に014試験の結果に基づく承認申請を行い、2020年11月に人工呼吸器関連肺炎 (VAP) を含む院内肺炎 (HAP)、並びに VAP 又は HAP に関連する若しくは関連が疑われる菌血症治療薬として、成人患者に対する適応を取得した。

本邦では、MSD 株式会社が本薬の開発を担当し、本邦における臨床開発計画は医薬品医療機器総合機構との議論に基づき、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する治療薬として開発を進めた。

本剤における品質、非臨床及び臨床試験の概要を以下に示す。また、本剤の開発の経緯を[表1.5-1]に示す。

1.5.2.1 品質試験の概要

MK-7655A は、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）及びシラスタチンナトリウム531 mg（シラスタチンとして500 mg）を含有する静脈内投与用粉末製剤である。

原薬であるレレバクタム水和物の安定性試験として、長期保存試験（25°C/60%RH）36ヵ月間及び加速試験（40°C/75%RH）6ヵ月間の結果が得られている。これまでに得られた安定性試験の結果に基づき、レレバクタム水和物のリテスト期間を■ヵ月に設定した[2.3.S.7 項_REL]。原薬であるイミペネム水和物及びシラスタチンナトリウムの安定性試験はチエナム®の製造販売承認申請時に実施しており、安定性試験の結果に基づきリテスト期間をそれぞれ■ヵ月及び■ヵ月に設定している。

製剤の安定性試験は、長期保存試験（30°C/75%RH）36ヵ月間及び加速試験（40°C/75%RH）6ヵ月間の結果が得られている。これまでに得られた結果を踏まえ、本剤の有効期間を36ヵ月と設定した[2.3.P.8 項]。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

1.5.2.2.1 薬理試験

薬効薬理試験として、一連の *in vitro/in vivo* 試験を実施し、レレバクタム単独及びレレバクタムとイミペネムを併用した際の薬理活性を検討した。15種類のクラス A～D β -ラクタマーゼを用いてレレバクタムの β -ラクタマーゼ阻害活性を評価したところ、レレバクタムは AmpC 及び KPC を含むクラス A 及び C β -ラクタマーゼを強力に阻害した。Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* の分離株を用いた *in vitro* 耐性菌選択試験により、イミペネム／レレバクタムに対する耐性菌の出現頻度は非常に低いと予想された。国際的なサーベイランス（SMART）において150,000を超える臨床分離株（2011～2018年）に対して、固定濃度のレレバクタム（4 μ g/mL）を用いてイミペネム／レレバクタムの感受性試験を実施した。これらの感受性試験には、日本で採取された1,500を超える臨床分離株も含まれていた。そのほか、20■～20■年に国内で分離された100の臨床分離株、主に20■年に国内で分離された約1,900の臨床分離株、及び国内で分離された耐性因子が既知の約30の臨床分離株を用いて3つの感受性試験を実施した。これらの試験において、イミペネム／レレバクタムは優れた効果を示し、その抗菌スペクトルは国内外で概ね同様であった。また、様々なマウス感染モデルを用いて、IMI／レレバクタムの *in vivo* における有効性を評価した。この有効性データと PK データの比較及び *in vitro* Hollow fiber 試験の結果から PK/PD ターゲット値を推定し、2- $\log_{10}$ kill を達成するのに必要なレレバクタムのターゲット値を $fAUC_{0-24\text{hr}}/MIC = 8.0$ と設定した。イミペネムのターゲット値は文献情報から30% $fT > MIC$ とした。

副次的薬理試験として、レレバクタムの標的外分子（約160種類の受容体／酵素パネル）に対する活性を評価した結果、レレバクタムはオフターゲット作用を有さないことが示された。

レレバクタムの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を、医薬品規制調和国際会議（ICH）S7A 及び S7B ガイドラインに従い、確立された *in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬

理試験において評価した。すべての重要な安全性薬理試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。レレバクタムは、臨床推奨用量での臨床曝露量と同程度の曝露量において、懸念となる影響を示さなかった。IMI の心血管系、神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を評価するための薬理試験は、PRIMAXIN®（米国、1985年承認）又はチエナム®／TIENAM®（米国以外、1984年以降に承認）の製造販売承認申請時まで完了した[1.13.1のホ項]。また、IMI の臨床安全性は30年を超える臨床使用により評価されている。したがって、IMI の単独又はレレバクタムとの併用による追加の安全性薬理試験は実施していない。これは、ICH M3 (R2)ガイドラインにおいて、個々の薬剤が現行の基準に従って評価されている場合は、製造販売承認を支持するための配合剤の安全性薬理試験は通常推奨されないと記載されていることと一致している。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

IMI は既承認であり、その非臨床薬物動態も既に評価されていることから、REL と IMI を併用投与したサル毒性試験を除いて、非臨床薬物動態試験は REL 単独で実施した。レレバクタムの分布、代謝及び排泄を複数の動物種で検討した。また、代謝、排泄、血漿蛋白結合率及び血液／血漿分配比の種間比較も実施した。レレバクタムが種々の代謝酵素及びトランスポーターの基質、阻害剤又は誘導剤となる可能性についても、評価を行った。

1.5.2.2.3 毒性試験

レレバクタムの非臨床安全性は、in vitro 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる in vitro 染色体異常試験）並びに in vivo 遺伝毒性試験（小核試験）、ラット及びサルを用いた最長3ヵ月間の反復 IV 投与毒性試験並びに一連の生殖発生毒性試験（雌又は雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びに幼若ラットを用いた試験）を含む包括的な毒性試験プログラムにおいて評価した。さらに、サルを用いた IMI とレレバクタムとの併用による1ヵ月間反復投与毒性試験も実施した。その結果、IMI とレレバクタムを組み合わせた配合剤の使用において安全性に問題はないと考えられた。すべての重要な毒性試験は、GLP を遵守して実施した。本申請のための IMI 単独の投与による非臨床毒性試験は実施しなかった。IMI は本製造販売承認申請者により開発され、様々な感染症の治療目的で承認されている [米国：PRIMAXIN®（1985年承認）、米国以外：チエナム®／TIENAM®（1984年以降に承認）]。

1.5.2.3 臨床試験の概要

本剤の臨床データパッケージは[2.5.1.7 項]に示し、以下にそれぞれの臨床試験の概要を要約する。

1.5.2.3.1 第Ⅰ相試験

2011年より国内外で第Ⅰ相試験7試験を実施し、健康被験者（日本人を含む）及び腎機能障害者を対象に、REL 及び IMI を単独又は併用で投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。これらの試験では、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態学的特性（単回及び反復投与）、並びにレレバクタム及びイミペネムの内因性要因（年齢、性別、腎機能障害及び人種）の影響、外因性要因（プロベネシドとの薬物相互作用）の影響及び組織分布（肺移行性）を検討した。また、レレバクタムの薬力学（QTc 間隔）を検討した。

健康被験者及び腎機能障害者を対象に、REL（25～1150 mg）及び IMI（250～500 mg）を単独又は併用で単回若しくは最長14日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。また、レレバクタム及びイミペネムの薬物動態は、いずれも日本人と非日本人で明らかな違いは認められなかった。

1.5.2.3.2 第Ⅱ相試験

2つの第Ⅱ相試験（cUTI 患者を対象とした海外後期第Ⅱ相003試験及び cIAI 患者を対象とした海外後期第Ⅱ相004試験）では proof of concept を確立し、REL/IMI の臨床推奨用量を選択した。いずれの試験においても REL（125 mg 又は250 mg）と IMI の併用 [REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI] 投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI と REL のプラセボとの併用（IMI 単独投与）と比較した。

003試験

主要な有効性解析対象集団である細菌学的評価可能集団（ME 集団）において、主要評価項目である治療終了時（DCIV）時点の REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の細菌学的効果の有効率は IMI 単独投与と同程度であった [REL（250 mg）+ IMI 群：95.5%（64/67例）、REL（125 mg）+ IMI 群：98.6%（70/71例）、プラセボ+ IMI 群：98.7%（74/75例）]。ME 集団における DCIV 時点での細菌学的効果の有効率の群間差[REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群－プラセボ+ IMI 群]の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）+ IMI 群で-3.1%（-11.2, 3.2）及び REL（125 mg）+ IMI 群で-0.1%（-6.4, 5.9）であり、いずれも95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%を上回ったことから、DCIV 時点の細菌学的効果では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。

全般的に、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の忍容性は概して良好であった。有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、3群 [REL（250 mg）+ IMI 群、REL（125 mg）+ IMI 群及びプラセボ+ IMI 群] で同程度であった。

004試験

主要な有効性解析対象集団である ME 集団において、主要評価項目である DCIV 時点の REL

(125 mg 又は250 mg) + IMI の臨床効果の有効率は IMI 単独投与と同程度であった [REL (250 mg) + IMI 群 : 96.3% (78/81例)、REL (125 mg) + IMI 群 : 98.8% (85/86例)、プラセボ+IMI 群 : 95.2% (79/83例)]。ME 集団における DCIV 時点の臨床効果の有効率の群間差 [REL (125 mg 又は250 mg) + IMI 群－プラセボ+IMI 群] の推定値 (95%CI) は、REL (250 mg) + IMI 群で1.1% (-6.2, 8.6)、REL (125 mg) + IMI 群で3.7% (-2.0, 10.8) であった。いずれも95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%を上回ったことから、DCIV 時点の臨床効果の有効率では、REL (125 mg 又は250 mg) + IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。

全般的に、REL (125 mg 又は250 mg) + IMI の忍容性は概して良好であった。有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、3群 [REL (250 mg) + IMI 群、REL (125 mg) + IMI 群及びプラセボ+IMI 群] で同程度であった。

1.5.2.3.3 第Ⅲ相試験

3つの第Ⅲ相試験 (イミペネム耐性菌感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相013試験、HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相014試験及び日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相017試験) では、REL (250 mg) と IMI (500 mg) の配合比を1:2とした配合剤 (REL/IMI) を用いた。

013試験

イミペネム耐性、かつ、コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性菌感染症 (HABP/VABP、cIAI 及び cUTI) 患者を対象とし、REL/IMI の有効性及び安全性を、コリスチン (CMS として) と IMI の併用 (CMS + IMI) と比較した。イミペネム耐性菌感染症被験者 (コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性) を REL/IMI + プラセボ群又は CMS + IMI 群に2:1の比で無作為に割り付けた。また、イミペネム及びコリスチン耐性、かつ、イミペネム／レレバクタム感性の細菌感染症被験者を第3の非盲検非無作為化群に組み入れ、REL/IMI を投与した。

主要な有効性解析対象集団である Microbiological modified intention-to-treat (mMITT) 集団において、主要評価項目である総合効果の有効率は両群で同程度であり [REL/IMI+プラセボ群 : 71.4% (15/21例)、CMS + IMI 群 : 70.0% (7/10例)、差の90%CI : (-27.5, 21.4)、以下同順]、重要な副次評価項目である Day 28までの全死亡率は低かった [9.5% (2/21例)、30.0% (3/10例)、差の90%CI : (-46.4, 6.7)]。

REL/IMI は異なる基礎病態を含む様々な感染症 (HABP/VABP、cIAI 及び cUTI) 患者に対し全般的に良好な忍容性を示し、CMS + IMI よりも良好な安全性プロファイルを示した。特に、REL/IMI + プラセボ群で治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合は CMS + IMI 群と比べて低く、REL/IMI は CMS + IMI と比べて腎臓の安全性プロファイルが良好であることが示された。

014試験

18歳以上の HABP/VABP 患者を対象とし、REL/IMI の有効性、安全性及び忍容性をタゾバクタ

ム／ピペラシリン水和物（TAZ/PIPC）と比較した。被験者を REL/IMI 群又は TAZ/PIPC 群に1：1の比で無作為に割り付けた。無作為割付けは肺炎の種類（人工呼吸器を装着していない HABP、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP）及びベースラインの APACHE II スコア（15未満、15以上）に基づき層別した。

主要な有効性解析対象集団である MITT 集団において、Day 28までの全死亡率は、REL/IMI 群で15.9% (42/264例)、TAZ/PIPC 群で21.3% (57/267例) [群間差 (REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群) (95%CI) は-5.3% (-11.9, 1.2)] であり、早期フォローアップ来院（治療終了7～14日後）時点の臨床効果の有効率は、REL/IMI 群で61.0% (161/264例)、TAZ/PIPC 群で55.8% (149/267例) [群間差 (REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群) (95%CI) は5.0% (-3.2, 13.2)] であった。いずれの評価項目においても REL/IMI 群の TAZ/PIPC 群に対する非劣性が示された。

014試験では一般的に重症度が高いと考えられる VABP を含む HABP 患者を対象としたが、REL/IMI の忍容性は概して良好で、TAZ/PIPC と同程度の安全性プロファイルが示された。

017試験

日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象とし、REL/IMI (250 mg/500 mg) の安全性及び有効性を評価した。

主要な有効性解析対象集団である ME 集団において、主要評価項目である cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果 [85.7% (24/28例)] 及び cUTI 被験者における細菌学的効果 [100% (39/39例)] は、ほとんどの被験者で有効であった。

REL/IMI の忍容性は概して良好で、日本人 cIAI 又は cUTI 被験者における安全性プロファイルは良好であることが示された。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-1 MK-7655A の開発の経緯図

		試験名
安定性試験	レレバクタム水和物	長期保存試験 (25°C/60%RH)
		加速試験 (40°C/75%RH)
	MK-7655A	長期保存試験 (30°C/75%RH)
		加速試験 (40°C/75%RH)
薬理試験	薬効薬理	
	副次的薬理	
	安全性薬理	
薬物動態試験		
毒性試験	反復	
	遺伝	
	生殖	
臨床試験	第Ⅰ相 (評価資料)	009試験 (海外試験)
		012試験 (国内試験)
	第Ⅰ相 (参考資料)	001試験 (海外試験)
		002試験 (海外試験)
		005試験 (海外試験)
		007試験 (海外試験)
		019試験 (海外試験)
	第Ⅱ相 (評価資料)	003試験 (海外試験)
		004試験 (海外試験)
	第Ⅲ相 (評価資料)	013試験 (国際共同試験)
		014試験 (国際共同試験)
		017試験 (国内試験)

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	5
1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）.....	5
1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）.....	5
1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）.....	18

表一覧

	頁
表 1.6-1 効能又は効果別の承認状況	4

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2020年12月現在、以下に示す本邦で予定している適応症（案）と同様に耐性菌に限定した治療薬としての位置づけで本剤が承認されている国又は地域はない。

適応菌種（案）

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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す又は耐性が強く考えられる菌株に限る

適応症（案）

各種感染症

一方、米国及び EU では以下の適応症に対する治療薬として承認されている。

米国：

- 1) 18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Serratia marcescens*）による院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）
- 2) 治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa*）による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）
- 3) 治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（*Bacteroides caccae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides stercoris*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides vulgatus*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Fusobacterium nucleatum*、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Parabacteroides distasonis* 及び *Pseudomonas aeruginosa*）による複雑性腹腔内感染症（cIAI）

EU：

- 1) 成人患者における人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（HAP）
- 2) 成人患者における HAP 又は VAP に関連する若しくは関連が疑われる菌血症
- 3) 治療の選択肢が限られる成人患者に対する好気性グラム陰性菌による感染症

外国における使用状況等の詳細は以下のとおり。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

- ・ 申請する薬剤が最初に承認された年月：2019年7月（米国、適応症は上記参照）
- ・ 申請する薬剤の欧米等6ヵ国（米国・英国・ドイツ・フランス・カナダ・オーストラリア）の申請及び承認状況：[REDACTED]、[REDACTED] 以外は承認取得済み。
- ・ 効能又は効果別の承認状況：[表 1.6-1]

表 1.6-1 効能又は効果別の承認状況

適応症	承認されている国又は地域の数
1. 18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex、<i>Enterobacter cloacae</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Haemophilus influenzae</i>、<i>Klebsiella aerogenes</i>、<i>Klebsiella oxytoca</i>、<i>Klebsiella pneumoniae</i>、<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 及び <i>Serratia marcescens</i>）による院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP） 2. 治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（<i>Enterobacter cloacae</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Klebsiella aerogenes</i>、<i>Klebsiella pneumoniae</i> 及び <i>Pseudomonas aeruginosa</i>）による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI） 3. 治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（<i>Bacteroides caccae</i>、<i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Bacteroides ovatus</i>、<i>Bacteroides stercoris</i>、<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>、<i>Bacteroides uniformis</i>、<i>Bacteroides vulgatus</i>、<i>Citrobacter freundii</i>、<i>Enterobacter cloacae</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Fusobacterium nucleatum</i>、<i>Klebsiella aerogenes</i>、<i>Klebsiella oxytoca</i>、<i>Klebsiella pneumoniae</i>、<i>Parabacteroides distasonis</i> 及び <i>Pseudomonas aeruginosa</i>）による複雑性腹腔内感染症（cIAI）	1の国又は地域
1. 成人患者における人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（HAP） 2. 成人患者における HAP 又は VAP に関連する若しくは関連が疑われる菌血症 3. 治療の選択肢が限られる成人患者に対する好気性グラム陰性菌による感染症	30以上の国又は地域

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

RECARBRIO™／Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)

剤型・含量

RECARBRIO（イミペネム、シラスタチン及びレレバクタム）注射用1.25 gは、白色～淡黄色の無菌粉末で、単回投与用のガラス製バイアルで供給される注射剤であり、1バイアル中にイミペネム500 mg（イミペネム水和物として530 mg）、シラスタチン500 mg（シラスタチンナトリウムとして531 mg）及びレレバクタム250 mg（レレバクタム水和物として263 mg）を含有する。

効能・効果

1. 院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）

18歳以上の患者における本剤に感性のグラム陰性菌（*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Serratia marcescens*）による院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎の治療を適応とする。

2. 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）

RECARBRIO™は、本剤に感性のグラム陰性菌（*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa*）による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）の治療において、治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない18歳以上の患者の治療を適応とする。

この適応症は、RECARBRIO の限定された臨床的安全性及び有効性データに基づいて承認された [臨床試験（原文14項）参照]。

3. 複雑性腹腔内感染症（cIAI）

RECARBRIO は、本剤に感性のグラム陰性菌（*Bacteroides caccae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides stercoris*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides vulgatus*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Fusobacterium nucleatum*、*Klebsiella aerogenes*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Parabacteroides distasonis* 及び *Pseudomonas aeruginosa*）による複雑性腹腔内感染症（cIAI）の治療において、治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない18歳以上の患者の治療を適応とする。

この適応症は、RECARBRIO の限定された臨床的安全性及び有効性データに基づいて承認された [臨床試験（原文14項）参照]。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意

薬剤耐性菌の発現を抑制し、RECARBRIO 及び他の抗菌薬の有効性を維持するため、RECARBRIO は本剤に感性の細菌によると判明又は強く考えられる感染症の治療、あるいは経験的な使用に留めるべきである。培養や感受性の検査データが得られている場合は、抗菌薬の選択又は変更の際にそれらの結果を考慮すること。検査データがない場合は、地域での疫学的特性や感受性のパターンが、経験的な治療選択時の参考となる可能性がある。

用法・用量

1. 成人に対する推奨用量

18歳以上でクレアチニンクリアランス（CLcr）が90 mL/min 以上の患者における RECARBRIO の推奨用量は1.25 g（イミペネム500 mg、シラスタチン500 mg 及びレレバクタム250 mg）であり、30分かけて6時間間隔で点滴静注する。CLcr が90 mL/min 未満の患者に対しては減量を推奨する（表 1）〔用法・用量（原文2.2項）参照〕。投与期間は、感染症の重症度、感染部位及び臨床効果に基づき判断すること。RECARBRIO の推奨投与期間は4～14日間である。

2. 腎機能障害患者に対する用量調製

腎機能障害患者に対しては本剤の用量調節を推奨する。CLcr が90 mL/min 未満の患者に対しては RECARBRIO を減量する（表 1）。腎機能の変動がみられる患者に対しては、CLcr を観察すること。

表 1：成人腎機能障害患者における RECARBRIO の投与量

推定 CLcr (mL/min) ^a	RECARBRIO の推奨用量 (イミペネム、シラスタチン及びレレバクタム) (mg) ^b	投与間隔
60～89	1 g (イミペネム400 mg、シラスタチン400 mg 及び レレバクタム200 mg)	6時間ごと
30～59	0.75 g (イミペネム300 mg、シラスタチン300 mg 及び レレバクタム150 mg)	6時間ごと
15～29	0.5 g (イミペネム200 mg、シラスタチン200 mg 及び レレバクタム100 mg)	6時間ごと
血液透析中の末期腎不全 患者 ^c	0.5 g (イミペネム200 mg、シラスタチン200 mg 及び レレバクタム100 mg)	6時間ごと
^a Cockcroft-Gault 式により推定した CLcr ^b いずれの用量も30分かけて点滴静注する。 ^c 血液透析後に投与すること。 RECARBRIO は用量比固定配合剤として1つの単回投与用バイアルで提供される。そのため、薬剤調製時に各成分の用量は同じように調製される〔用法・用量（原文2.4項）参照〕。		

CLcr が15 mL/min 未満の患者に対しては、48時間以内に血液透析を開始しない場合は、RECARBRIO を投与しないこと。腹膜透析中の患者に対する RECARBRIO の推奨使用法に関する適切な情報は得られていない。

イミペネム、シラスタチン及びレレバクタムは血液透析により除去される。血液透析中の患者

には、血液透析終了後に RECARBRIO を投与し、血液透析終了時から測定した投与間隔とすること。

3. 点滴静注用の RECARBRIO 溶液の調製

RECARBRIO は単回投与用バイアルで供給される凍結乾燥粉末であり、点滴静注前に適切な無菌操作により調製し、更に希釈しなければならない。溶液の調製は、以下の手順に従ってバイアル内を適切な溶解用液で充填すること。適切な溶解用液の一覧を以下に示す。

- 0.9%注射用生理食塩液（米国薬局方）
- 5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）
- 5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）＋0.9%注射用生理食塩液（米国薬局方）
- 5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）＋0.45%注射用生理食塩液（米国薬局方）
- 5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）＋0.225%注射用生理食塩液（米国薬局方）

RECARBRIO は水への溶解度が低い。RECARBRIO を完全に溶解させるため、以下の手順に従うこと。

- 1) 100 mL の点滴バッグに溶解用液が充填されている場合は、手順2へ進む。100 mL の点滴バッグに溶解用液が充填されていない場合は、適切な溶解用液100 mL を無菌的に抜き取り、空の点滴バッグに移し、手順2へ進む。
- 2) 適切な点滴バッグから溶解用液として20 mL（注射筒2本にそれぞれ10 mL）を抜き取り、このうち1本目の溶解用液10 mL をバイアルに加える。この溶解液は、適切な輸液で希釈後にのみ点滴静注に使用すること。
- 3) 添加後、バイアルをよく振り混ぜ、得られた溶解液を残量80 mL の点滴バッグに注入する。
- 4) 同じバイアルに2本目の溶解用液10 mL を加え、バイアルの内容物を完全に点滴バッグに移すためよく振り混ぜ、再度得られた溶解液を投与前に点滴バッグに注入し、希釈液が澄明となるまで振り混ぜる。

調製後の RECARBRIO 溶液は、無色～黄色である。色調の変化がこの範囲内であれば、本剤の力価に影響はない。

非経口剤は、溶液及び容器により可能な場合は、投与前に目視で粒子状物質及び変色がないか確認すること。変色や目に見える粒子状物質が認められた場合は、廃棄すること。

対象患者の腎機能に関わらず、すべての患者に対して上記の手順に従って点滴静注用の RECARBRIO 溶液を調製すること。調製した RECARBRIO 溶液の投与量は、患者の腎機能に基づき決定する [用法・用量（原文2.4項）参照]。

4. 腎機能障害患者における点滴静注用の RECARBRIO 溶液の調製

腎機能障害患者には、RECARBRIO の減量した用量（1 g、0.75 g 又は0.5 g）[用法・用量（原文2.2項）参照] を調製すること。前項（原文2.3項）に記載したとおり1.25 g を含有する100 mL の溶液を調製し、その後、表2に従い余剰液を抜き取り、廃棄すること。

表 2：腎機能障害患者における点滴静注用 RECARBRIO の減量した用量の調製

CLcr (mL/min)	RECARBRIO の投与量 (イミペネム／シラスタチン／ レレバクタム)	上述の手順で調製後、以下に示す用量を調製後の 100 mL のバッグから抜き 取り廃棄する	指示に従い減量した 投与量を示す最終的 な用量
60～89	1 g (イミペネム400 mg、 シラスタチン400 mg 及び レレバクタム200 mg)	20 mL	80 mL
30～59	0.75 g (イミペネム300 mg、 シラスタチン300 mg 及び レレバクタム150 mg)	40 mL	60 mL
15～29又は血液 透析中の末期腎 不全患者	0.5 g (イミペネム200 mg、 シラスタチン200 mg 及び レレバクタム100 mg)	60 mL	40 mL

5. 調製した溶液の保存

RECARBRIO は、単回投与用のガラス製バイアルで供給され、適切な溶解用液で調製し、更に点滴バッグ内で希釈した状態で、室温保存（30℃まで）で最低2時間又は2℃～8℃（36°F～46°F）の冷蔵保存で最低24時間良好な力価が維持される。RECARBRIO 溶液は凍結させないこと。

6. 適合する注射剤

一般的に使用される2種類の希釈液を用いて RECARBRIO と特定の注射剤との適合性を評価した。適合性が確認された希釈液〔5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）又は0.9%生理食塩液（米国薬局方）〕及び注射剤を下記に示す。下記の一覧以外の薬剤は適合性のデータがないため RECARBRIO と同じ静脈投与ライン（又はカニューレ）で投与してはならない。同時併用投与における適合性を確認するために各薬剤の処方情報を参照すること。

5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）又は0.9%生理食塩液（米国薬局方）で希釈した場合に適合する注射剤の一覧

- ・ デクスメデトミジン
- ・ ドパミン
- ・ エピネフリン
- ・ フェンタニル
- ・ ヘパリン
- ・ ミダゾラム
- ・ ノルエピネフリン
- ・ フェニレフリン

7. 適合しない注射剤

点滴静注用の RECARBRIO は、5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）又は0.9%生理食塩液（米国薬局方）で希釈した場合に適合する。

局方) のプロポフォルと物理的に適合しない。

禁忌

RECARBRIO の成分に対する重度の過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者への使用は禁忌である。

警告及び使用上の注意

1. 過敏反応

β-ラクタム系抗菌薬を投与した患者では、重篤な、時に致死的な過敏反応（アナフィラキシー）が報告されている。RECARBRIO の投与開始前に、カルバペネム、ペニシリン、セファロsporin、その他の β-ラクタム系抗菌薬、及び他のアレルゲンに対するこれまでの過敏反応の有無を注意深く確認すること。RECARBRIO に対する過敏反応が現れた場合は、直ちに治療を中止すること。

RECARBRIO の成分に対する重度の過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者への使用は禁忌である [禁忌 (原文4項) 参照]。

2. 痙攣などの中枢神経系（CNS）副作用

RECARBRIO の成分であるイミペネム／シラスタチンによる治療中、特にイミペネムが推奨用量を超えて使用された際に、痙攣、錯乱状態、ミオクローヌス等の中枢神経系の副作用が報告されている。これらの反応は、中枢神経障害（脳病変、痙攣の既往歴等）や腎機能障害のある患者で多く報告されている。

痙攣性疾患を有することが認められている患者に対しては、抗てんかん薬の使用を継続すること。痙攣等の中枢神経系の副作用が発現した場合は、RECARBRIO の投与を中止するべきかどうかを判断するための神経学的評価を実施すること。

3. バルプロ酸との相互作用による痙攣の可能性の増大

RECARBRIO とバルプロ酸又は divalproex sodium を併用した場合、治療中の痙攣の再発リスクが高まる可能性がある。RECARBRIO とバルプロ酸又は divalproex sodium との併用を避けるか、若しくは、カルバペネム系以外の抗菌薬の使用を考慮すること [薬物相互作用 (原文7.2項) 参照]。

4. *Clostridioides difficile* 関連下痢症（CDAD）

RECARBRIO を含め、ほぼすべての抗菌薬の使用で *C. difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されており、その程度は軽度の下痢から致死性の大腸炎まで様々である。抗菌薬の治療により腸内細菌叢が変化し、*C. difficile* が異常増殖する。

C. difficile は、CDAD の発症につながるトキシン A 及びトキシン B を産生する。*C. difficile* の高毒素産生株は、抗菌薬による治療抵抗性があり、結腸切除術が必要となる場合があり、罹患率及び死亡率の上昇をもたらす。抗菌薬投与後に下痢の認められた全患者について、CDAD を考慮す

る必要がある。CDAD は抗菌薬の投与後2ヵ月以上経過してから発生した例も報告されていることから、慎重な病歴確認が必要である。

CDAD が疑われる場合、又は確定した場合、*C. difficile* を標的としない抗菌薬の使用は、場合によっては中止する必要がある。臨床的に必要な場合は、体液及び電解質の管理、蛋白質補給、抗菌薬による *C. difficile* の治療並びに外科的な評価を実施すること。

5. 薬剤耐性化

本剤に感性の細菌によると判明又は強く考えられる感染症の場合、あるいは経験的な使用の場合を除き、RECARBRIO の投与による患者へのベネフィットは考えにくく、薬剤耐性菌が生じるリスクを増加させる。

有害事象

以下の重篤な副作用は、「警告及び使用上の注意」の項に詳細を記載する。

- 過敏反応 [警告及び使用上の注意 (原文5.1項) 参照]
- 痙攣などの中枢神経系 (CNS) 副作用 [警告及び使用上の注意 (原文5.2項) 参照]
- バルプロ酸との相互作用による痙攣の可能性の増大 [警告及び使用上の注意 (原文5.3項) 参照]
- *Clostridioides difficile* 関連下痢症 (CDAD) [警告及び使用上の注意 (原文5.4項) 参照]

1. 臨床試験での使用経験

臨床試験は、多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験での有害事象発現頻度と他の薬剤の臨床試験における有害事象発現頻度とを直接比較できない。また、臨床試験での有害事象発現頻度は、実際の診療において認められる有害事象発現頻度を反映しない可能性がある。

RECARBRIO の安全性評価の概要

安全性は、HABP/VABP、cUTI 及び cIAI について主に3つの実薬対照、二重盲検、用量設定試験 (Trial 1、2及び3) で評価した。

HABP/VABP (Trial 1) では患者に RECARBRIO 又はタゾバクタム／ピペラシリン (4.5 g) を投与した。

cUTI 試験 (Trial 2) 及び cIAI 試験 (Trial 3) において、本剤群の患者はイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg とレレバクタム250 mg、又はイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg とレレバクタム125 mg (承認用量ではない) のいずれかの投与を受け、対照群の患者はイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg とプラセボ (点滴静注用生理食塩水) の投与を受けた。Trial 2及び3でイミペネム／シラスタチン+レレバクタム250 mg の投与を受けた患者の平均投与期間は約7日間であった。

HABP/VABP 患者を対象とした臨床試験での使用経験

Trial 1では RECARBRIO の投与を受けた成人患者266例及びタゾバクタム／ピペラシリン(4.5 g)の投与を受けた269例が含まれ、いずれも6時間ごとに30分かけて点滴静注した。平均年齢は60歳、65歳以上の患者の割合は43%、女性の割合は31%、複数菌感染の割合は22%であった。Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコアの平均は15であり、APACHE II スコアが15以上の患者は全体の48%であった。試験全体で260例(49%)の患者が組入れ時点で人工呼吸器を装着しており、このうち194例(36%)の患者が VABP、66例(12%)の患者が HABP であった。

腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした臨床試験での使用経験

Trial 2では、イミペネム／シラスタチン及びレレバクタムの投与を受けた成人患者198例(イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム125 mg 又は250 mg 各99例)及びイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg の投与を受けた患者100例が含まれ、いずれも6時間ごとに30分かけて点滴静注した。最短投与期間である4日間の投与後、患者は合計(静脈内投与+経口投与)で4～14日間の治療を完了するため、治験担当医師の判断でシプロフロキサシンの経口投与に切り替えることができた。平均年齢は56歳、65歳以上の患者の割合は40%、75歳以上の患者の割合は16%、女性の割合は50%、中等度から重度の腎機能障害患者の割合は約18%であった。

cIAI 患者を対象とした臨床試験での使用経験

Trial 3では、イミペネム／シラスタチン及びレレバクタムの投与を受けた成人患者233例(イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム125 mg が116例及びイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム250 mg が117例)及びイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg の投与を受けた114例が含まれ、いずれも治験担当医師の判断で4～14日間、6時間ごとに30分かけて点滴静注した。平均年齢は49歳、65歳以上の患者の割合は23%、75歳以上の患者の割合は9.8%、女性の割合は42%であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

Trial 1でみられた重篤な有害事象の発現割合は、RECARBRIO の投与を受けた患者で27%(71/266例)、タゾバクタム／ピペラシリンの投与を受けた患者で32%(86/269例)であった。死亡に至った有害事象は、RECARBRIO の投与を受けた患者の15%(40/266例)、タゾバクタム／ピペラシリンの投与を受けた患者の21%(57/269例)で報告された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、RECARBRIO の投与を受けた患者の5.6%(15/266例)、タゾバクタム／ピペラシリンの投与を受けた患者の8.2%(22/269例)で報告された。

Trial 2及び3でみられた重篤な有害事象の発現割合は、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム250 mg の投与を受けた患者で3.2%(7/216例)、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg の投与を受けた患者で5.1%(11/214例)であった。イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム250 mg の投与を受けた患者又はイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg の単独投与を受けた患者で死亡の報告はなかった。死亡は、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レ

レバクタム125 mgの投与を受けた患者の1.4% (3/215例) で報告された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム250 mgの投与を受けた患者で1.9% (4/216例)、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mgの投与を受けた患者で2.3% (5/214例) であった。

主な有害事象

Trial 1で治験実施計画書で規定した追跡調査期間である治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までにみられた有害事象の発現割合は、RECARBRIOの投与を受けた患者で85% (226/266例)、タゾバクタム／ピペラシリンの投与を受けた患者で87% (233/269例) であった。Trial 1でイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg +レレバクタム250 mg又はタゾバクタム／ピペラシリンの投与を受けた患者で発現割合4%以上の有害事象を表3に示す。

表3：Trial 1で RECARBRIO 又はタゾバクタム／ピペラシリンの投与を受けた患者で
発現割合 4%以上の有害事象

	RECARBRIO ^a (N=266) N (%)	タゾバクタム／ピペラシリン ^b (N=269) N (%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	28 (10.5%)	27 (10.0%)
胃腸障害		
便秘	11 (4.1%)	3 (1.1%)
下痢	21 (7.9%)	30 (11.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	11 (4.1%)	20 (7.4%)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (9.8%)	19 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (11.7%)	20 (7.4%)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症 ^c	21 (7.9%)	26 (9.7%)
低ナトリウム血症 ^d	17 (6.4%)	3 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ^e	11 (4.1%)	5 (1.9%)
^a RECARBRIOを6時間ごとに静脈内投与 ^b タゾバクタム500 mg／ピペラシリン4000 mg (4.5 g) を6時間ごとに静脈内投与 ^c 低カリウム血症及び血中カリウム減少を含む。 ^d 低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少を含む。 ^e 発疹、紅斑性皮疹及び全身性皮疹を含む。		

Trial 1で報告された発現割合が低い有害事象

RECARBRIOの投与を受けた患者で発現割合が4%未満の特定の有害事象は以下のとおりである。

血液およびリンパ系障害：血小板減少症

Trial 2及び3で、治験実施計画書で規定した追跡調査期間である治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までにみられた有害事象の発現割合は、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg＋レレバクタム250 mg の投与を受けた患者で39%（85/216例）、イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg の投与を受けた患者で36%（77/214例）であった。Trial 1及び2でイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg＋レレバクタム250 mg 又はイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg の投与を受けた患者で発現割合1%以上の有害事象を表4に示す。

表4：Trial 2及び3でイミペネム／シラスタチン＋レレバクタム 250 mg 又はイミペネム／シラスタチンの投与を受けた患者で発現割合 1%以上の有害事象

	イミペネム／シラスタチン＋ レレバクタム250 mg ^a (N=216) N (%)	イミペネム／シラスタチン＋ プラセボ ^b (N=214) N (%)
血液およびリンパ系障害		
貧血 ^c	2 (1%)	4 (2%)
胃腸障害		
下痢	12 (6%)	9 (4%)
悪心	12 (6%)	12 (6%)
嘔吐	7 (3%)	4 (2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
静脈炎／注入部位反応 ^d	5 (2%)	3 (1%)
発熱	5 (2%)	3 (1%)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3%)	4 (2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3%)	3 (1%)
リパーゼ増加	3 (1%)	4 (2%)
血中クレアチニン増加	1 (<1%)	3 (1%)
神経系障害		
頭痛	9 (4%)	5 (2%)
中枢神経系の有害事象 ^e	2 (1%)	5 (2%)
血管障害		
高血圧 ^f	4 (2%)	6 (3%)

^a イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg＋レレバクタム250 mg を6時間ごとに静脈内投与
^b イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg＋プラセボを6時間ごとに静脈内投与
^c 貧血及びヘモグロビン減少を含む。
^d 注入部位静脈炎、注入部位紅斑及び注入部位疼痛を含む。
^e 激越、無感情、錯乱状態、譫妄、失見当識、言語緩慢及び傾眠を含む。
^f 高血圧及び血圧上昇を含む。

イミペネム／シラスタチンと関連のあるその他の有害事象

イミペネム／シラスタチン（RECARBRIO の構成成分）の臨床試験又は市販後の使用経験で報

告された有害事象を以下に示す。これらの有害事象は、上記の記載（Trial 1で RECARBRIO の投与を受けた患者並びに Trial 2及び3でイミペネム500 mg／シラスタチン500 mg＋レレバクタム250 mgの投与を受けた患者における有害事象）では示されていない。

血液およびリンパ系障害：無顆粒球症、好酸球増加、溶血性貧血

神経系障害：痙攣発作

肝胆道系障害：肝不全、黄疸

皮膚および皮下組織障害：発疹

臨床検査：血中乳酸脱水素酵素増加、クームス試験陽性、好酸球数増加

薬物相互作用

1. ガンシクロビル

RECARBRIO の有効成分であるイミペネム／シラスタチンとガンシクロビルの併用投与を受けた患者で全身性痙攣が報告されている。治療上の有益性が危険性を上回らない場合は、ガンシクロビルと RECARBRIO を併用投与しないこと。

2. バルプロ酸

イミペネム／シラスタチン（RECARBRIO の有効成分）を含むカルバペネム系抗菌薬とバルプロ酸又は divalproex sodium の併用投与を受けた患者の文献による症例報告で、バルプロ酸の血中濃度が低下し、治療中の痙攣の再発リスクが高まる可能性がある〔警告及び使用上の注意（原文 5.3項）参照〕。薬物相互作用の機序は不明であるが、in vitro 及び動物試験の結果から、バルプロ酸のグルクロニド代謝物（VPA-g）の加水分解によってバルプロ酸に戻る過程をカルバペネマーゼが阻害し、バルプロ酸の血漿中濃度が低下する可能性が示唆されている。RECARBRIO とバルプロ酸又は divalproex sodium の併用は禁忌である。バルプロ酸又は divalproex sodium で痙攣発作がコントロールされている患者に感染症の治療を行う場合は、カルバペネム系抗菌薬以外の抗菌薬を検討すること。

特殊集団への投与

1. 妊娠

リスクの概要

イミペネム／シラスタチンを投与したサルで胚損失が認められ、レレバクタムを投与したマウスで胎児の異常が認められた。したがって、妊婦に投与する際は、妊娠及び胎児への潜在的リスクについて説明すること。RECARBRIO、イミペネム、シラスタチン又はレレバクタムの妊婦への投与に関するデータは限られており、主要な出生異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰等の薬剤関連のリスクは確立されていない。

マウス、ラット、ウサギ及びサルの器官形成期にイミペネム及びシラスタチン（単剤又は併用）を最大臨床推奨用量（MRHD；イミペネム500 mg／シラスタチン500 mgを6時間ごとに投与で1日あたりの総投与量イミペネム2000 mg／シラスタチン2000 mg）の1～5倍の用量（体表面積の比較

に基づく）で非経口投与した発生毒性試験では薬剤に起因する胎児の奇形はみられなかった。カニクイザルにイミペネム／シラスタチンを MRHD（体表面積の比較に基づく）と同様の用量で投与した胚・胎児発生毒性試験では胚損失の増加がみられた。胚・胎児発生毒性試験において、妊娠マウスの器官形成期にレレバクタムを非経口投与した結果、レレバクタムの血漿中曝露量が MRHD（250 mg を6時間ごとに投与で1日用量1000 mg）での臨床曝露量に相当する曝露量で投与に関連した口蓋裂の発現率が増加したものの用量依存性は認められず、MRHD における臨床曝露量の約6倍に相当する曝露量で投与に関連した骨格奇形全体の発現率が増加した。妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期にレレバクタムを MRHD における臨床曝露量のそれぞれ最大7倍及び24倍の血漿中曝露量で非経口投与した生殖発生毒性試験では、妊娠又は胚・胎児発生に有害な影響はみられなかった。ラットの妊娠期から授乳期にレレバクタムを投与した結果、MRHD における臨床曝露量の8倍に相当する血漿中曝露量では、投与に関連した第一世代児の胎児毒性、発育遅延又は生殖障害はみられなかった（データ参照）。

対象集団における主要な出生異常及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊婦は、出生異常、胚・胎児死亡又はその他の有害転帰の背景リスクを有する。米国の一般集団で臨床的に確認された妊娠で推定される背景リスクは、主要な出生異常が2%～4%、流産の背景リスクが15%～20%である。

データ

動物データ

イミペネム及びシラスタチン

マウス、ラット及びウサギにイミペネム及びシラスタチン（単剤又は併用）を非経口投与した生殖発生毒性試験では、胚・胎児（マウス、ラット及びウサギ）又は出生前／出生後（ラット）の発生に影響を及ぼす所見はみられなかった。イミペネムは、ラット（妊娠7～17日）及びウサギ（妊娠6～18日）に MRHD のそれぞれ約4倍及び0.6倍（体表面積の比較に基づく）に相当する900及び60 mg/kg/day までの用量を静脈内投与した。シラスタチンは、ラット（妊娠6～17日）に MRHD の約5倍（体表面積の比較に基づく）に相当する1000 mg/kg/day までの用量を皮下投与し、ウサギ（妊娠6～18日）に MRHD の約3倍（体表面積の比較に基づく）に相当する300 mg/kg/day までの用量を静脈内投与した。イミペネム／シラスタチンは、マウス（妊娠6～15日）に MRHD とほぼ同等（体表面積の比較に基づく）の320 mg/kg/day までの用量を静脈内投与し、ラット（妊娠6～17日）に80 mg/kg/day までの用量を静脈内投与及び320 mg/kg/day を皮下投与した。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、ラット（妊娠15日～出生後21日）にイミペネム／シラスタチンを320 mg/kg/day の用量まで皮下投与した。このラットに皮下投与した320 mg/kg/day は、体表面積の比較に基づく MRHD の約2倍に相当する。

妊娠カニクイザルの器官形成期にイミペネム／シラスタチンの MRHD（体表面積の比較に基づく）に相当する100 mg/kg/day をヒトでの臨床使用における注入速度で静脈内投与した結果、投与に関連した胎児の奇形は認められなかったが、対照群と比べて胚損失の増加がみられた。イミペネム／シラスタチンを妊娠カニクイザルの器官形成期に40 mg/kg/day で急速静注した結果、死亡

及び胚・胎児の損失を含む重度の母動物毒性が認められた。

レレバクタム

妊娠マウスの器官形成期（妊娠6～17日）にレレバクタムの80、200及び450 mg/kg/day を皮下投与した胚・胎児発生試験では、450 mg/kg/day までの用量で母動物毒性はみられなかった。しかしながら、高用量群において個々の骨格奇形がそれぞれ1例でのみ認められた一方で、骨格奇形（頭蓋骨及び脊椎骨）を合計した場合の1腹あたりの発現割合は、同時対照群（1腹あたりの発現割合5.3%）と比べて高用量群（1腹あたりの発現割合21%）で増加した。骨格奇形の増加を伴った高用量でのレレバクタムの血漿中曝露量は、AUC の比較に基づくと、MRHD における臨床曝露量の約6倍以上であった。また、最低用量のレレバクタム80 mg/kg/day を投与したマウスでは、口蓋裂（マウスの奇形としてはまれ）の1腹あたりの発現割合（1腹あたりの発現割合15%）が同時対照群の値（1腹あたりの発現割合0%）及び背景対照値（1腹あたりの発現割合最大11%）と比べて高かった。中用量群及び高用量群の1腹あたりの発現割合はそれぞれ0%及び5.3%であり、用量依存的な増加ではなかった。口蓋裂の増加を伴ったレレバクタムの低用量での血漿中 AUC は、MRHD でのヒト血漿中 AUC とほぼ同等であった。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験では、レレバクタムをラットでは50、150及び450 mg/kg/day、ウサギでは35、275及び450 mg/kg/day で静脈内投与した。これらの試験において、器官形成期の妊娠ラット（妊娠6～20日）及び妊娠ウサギ（妊娠7～20日）にレレバクタムを投与した結果、MRHD におけるヒト血漿中 AUC のそれぞれ約7倍及び24倍に相当する450 mg/kg/day までの用量で投与に関連した母動物又は胚・胎児毒性はみられなかった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ラットにレレバクタム65、200及び450 mg/kg/day を妊娠6日から授乳20日まで静脈内投与した結果、血漿中 AUC が MRHD におけるヒト血漿中 AUC の約8倍に相当する450 mg/kg/day までの用量で母動物に毒性は認められず、第一世代児の身体発育、行動発達又は生殖能に影響はみられなかった。

妊娠ラット及び妊娠ウサギの試験では、レレバクタムは胎盤を通過して胎児へ移行することが示され、妊娠20日の胎児の血漿中濃度は母体の血漿中濃度の最大5%～6%であった。

2. 授乳

リスクの概要

イミペネム／シラスタチン及びレレバクタムのヒト乳汁中への移行に関する十分な情報はなく、また、授乳された児への影響又は乳汁産出への影響に関する情報はない。レレバクタムは授乳中のラットで乳汁中への移行が認められている（データ参照）。

発育上及び健康上の母乳栄養の有益性を、母親の臨床上的 RECARBRIO の必要性、並びに RECARBRIO 又は母親の基礎疾患による哺乳児に対する潜在的な有害作用とあわせて考慮すること。

データ

授乳中のラットにレレバクタムを450 mg/kg/day（妊娠6日～授乳14日）にて静脈内投与したところ、レレバクタムは乳汁中へ移行し、その濃度は母動物の血漿中濃度の約5%であった。

4. 小児への投与

18歳未満の小児患者に対する RECARBRIO の安全性及び有効性は確立されていない。

5. 高齢者への投与

Trial 1で RECARBRIO の投与を受けた266例のうち65歳以上の患者は113例（42.5%）であり、75歳以上の患者が55例（20.7%）含まれた。Trial 2及び3でイミペネム／シラスタチン+レレバクタム 250 mg の投与を受けた216例のうち、65歳以上の患者は67例（31.0%）であり、75歳以上の患者が25例（11.6%）含まれた。これらの患者と若年患者で安全性及び有効性に全般的に差はみられず、他の臨床報告でも高齢及び若年患者における反応の差は特定されていないが、一部の高齢者において感受性が亢進していることは否定できない。

RECARBRIO は主に腎排泄されることが知られており、腎機能障害患者では本剤による有害事象のリスクが高まる可能性がある。高齢患者では腎機能が低下している傾向があるため、慎重に用量を選択すべきであり、腎機能の観察が有用と考えられる。年齢に応じた用量調製の必要はない。高齢患者では腎機能に応じて用量調製すること [用法・用量 (原文2.2項) 及び臨床薬理 (原文12.3項) 参照]。

6. 腎機能障害

CLcr が90 mL/min 未満の患者では RECARBRIO の用量を減量すること [用法・用量 (原文2.2項) 及び臨床薬理 (原文12.3項) 参照]。

過量投与

過量投与時には、RECARBRIO の投与を中止し、対症療法を行い、一般的な支持療法を開始すること。イミペネム、シラスタチン及びレレバクタムは血液透析により除去することができる [臨床薬理 (原文12.3項) 参照]。過量投与の処置として血液透析を使用した臨床情報は得られていない。

1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Recarbrio／Merck Sharp & Dohme B.V.

含量

1バイアル中に、イミペネム500 mgに相当するイミペネム水和物、シラスタチン500 mgに相当するシラスタチンナトリウム及びレレバクタム250 mgに相当するレレバクタム水和物を含有する。

添加剤

1バイアル中に、ナトリウム37.5 mg (1.6 mmol) を含有する。

添加剤の一覧は原文6.1項を参照のこと。

剤型

点滴用粉末

白色～淡黄色の粉末

効能・効果

Recarbrio は、以下の適応を有する。

- 成人患者における人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（HAP）（原文4.4項及び5.1項参照）の治療
- 成人患者における HAP 又は VAP に関連する若しくは関連が疑われる菌血症の治療
- 治療の選択肢が限られる成人患者に対する好気性グラム陰性菌による感染症の治療（原文4.2項、4.4項及び5.1項参照）。

抗菌薬の適正使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。

用法・用量及び投与方法

Recarbrio は、治療の選択肢が限られる成人患者に対する好気性グラム陰性菌による感染症の治療として、感染症の管理に適切な経験を有する医師へのコンサルテーション後に使用することが望ましい。

用法・用量

クレアチニンクリアランス（CrCl）が90 mL/min 以上の患者における推奨用量を表1に示す（原文4.4項及び5.1項参照）。

表 1：クレアチニンクリアランス（CrCl）が 90 mL/min 以上^{1,2}の患者における
推奨用量

感染症の種類	Recarbrio の用量 (イミペネム／シラスタチン／レレバクタム)	投与間隔	投与時間	投与期間
人工呼吸器関連肺炎を含む 院内肺炎 ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	6時間ごと	30分	7～14日
治療の選択肢が限られる患 者に対する好気性グラム陰 性菌による感染症 ²	500 mg/500 mg/250 mg	6時間ごと	30分	感染部位に 基づく期間 ⁴

¹ Cockcroft-Gault 式により推定した CrCl
² CrCl が 250 mL/min 超の HAP 又は VAP の患者、並びに CrCl が 150 mL/min 超の複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）患者は、Recarbrio の推奨用量が十分ではない可能性がある（原文 4.4 項参照）
³ HAP 又は VAP に関連する若しくは関連が疑われる菌血症を含む
⁴ cIAI 及び cUTI に対する推奨治療期間は 5～10 日間であり、最長 14 日間まで継続可能である

特別な患者集団

腎機能障害

CrCl が 90 mL/min 未満の患者には、表 2 に示すとおり Recarbrio を減量する。腎機能の変動がみられる患者に対しては、CrCl を観察すること。

表 2：CrCl が 90 mL/min 未満の患者における推奨用量

推定 CrCl (mL/min) *	Recarbrio の推奨用量 (イミペネム／シラスタチン／レレバクタム) (mg) †
60 以上 90 未満	400/400/200
30 以上 60 未満	300/300/150
15 以上 30 未満	200/200/100
血液透析中の末期腎不全（ESRD）‡	200/200/100

* Cockcroft-Gault 式により推定した CrCl
† 6 時間ごとに 30 分かけて点滴静注する。
‡ 血液透析後に投与すること。イミペネム、シラスタチン及びレレバクタムは、血液透析により除去される。Recarbrio は用量比固定配合剤として 1 つの単回投与用バイアルで提供される。そのため、薬剤調製時に各成分の用量は同じように調製される（原文 6.6 項参照）。

CrCl が 15 mL/min 未満の患者に対しては、48 時間以内に血液透析を開始しない場合は Recarbrio を投与しないこと。腹膜透析中の患者に対する Recarbrio の推奨使用法に関する適切な情報は得られていない。

肝機能障害

肝機能障害患者に対する用量調整の必要はない（原文 5.2 項参照）。

高齢者

高齢患者に対する用量調整の必要はない（原文5.2項参照）。

小児

小児及び18歳未満の未成年者におけるイミペネム／シラスタチン／レレバクタムの安全性及び有効性は確立されておらず、データは得られていない。

投与方法

静脈内投与

Recarbrio は30分かけて点滴静注する。

Recarbrio は点滴静注前に調製しなければならない（原文6.2項、6.3項及び6.6項参照）。

禁忌

有効成分又は原文6.1項に示す添加剤に対する過敏症

他のカルバペネム系抗菌薬に対する過敏症

他の β-ラクタム系抗菌薬（ペニシリン系、セファロスポリン系又はモノバクタム系）に対する重度の過敏症（アナフィラキシー性反応、重度の皮膚反応等）（原文4.4項参照）

警告及び使用上の注意

過敏反応

β-ラクタム系抗菌薬を投与した患者では、重篤な、時に致死的な過敏反応（アナフィラキシー）が報告されている（原文4.3項及び4.8項参照）。

これらの反応は、複数のアレルゲンに対する過敏症の既往歴を有する患者で多く報告されている。Recarbrio の投与開始前に、カルバペネム、ペニシリン、セファロスポリン、その他の β-ラクタム系抗菌薬、及び他のアレルゲンに対するこれまでの過敏反応の有無を注意深く確認すること。

Recarbrio に対する過敏反応が現れた場合は、直ちに Recarbrio による治療を中止すること。重篤なアナフィラキシー性反応が現れた場合は直ちに緊急治療が必要である。

肝機能

肝毒性（トランスアミナーゼ上昇、肝不全及び劇症肝炎）のリスクがあるため、Recarbrio による治療中は肝機能を注意深く観察すること（原文4.8項参照）。

肝疾患を有する患者における使用：肝疾患を併発している患者に Recarbrio を投与している間は肝機能を観察すること。用量調整の必要はない（原文4.2項参照）。

中枢神経系（CNS）

Recarbrio の成分であるイミペネム／シラスタチンによる治療中、特にイミペネムが推奨用量を

超えて使用された際に、痙攣、錯乱状態、ミオクローヌス等の中枢神経系の副作用が報告されている。これらの反応は、中枢神経障害（脳病変、痙攣の既往歴等）や腎機能障害のある患者で多く報告されている。

バルプロ酸との相互作用による痙攣の可能性の増大

Recarbrio とバルプロ酸又は divalproex sodium との併用は推奨していない。バルプロ酸又は divalproex sodium で痙攣がコントロールされている患者における感染症の治療は、カルバペネム系以外の抗菌薬を考慮すること。Recarbrio の投与が必要な場合は補助的な抗痙攣療法を考慮すること（原文4.5項参照）。

Clostridioides difficile 関連下痢症（CDAD）

Recarbrio の使用で *Clostridioides difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されている。CDAD の程度は軽度の下痢から致死性の大腸炎まで様々である。Recarbrio の投与中又は投与後に下痢の認められた全患者について、CDAD を考慮する必要がある（原文4.8項参照）。CDAD は抗菌薬の投与後2ヵ月以上経過してから発生した例も報告されていることから、慎重な病歴確認が必要である。

CDAD が疑われる場合、又は確定した場合、Recarbrio の投与を中止し、*C. difficile* に対する適切な治療を考慮すること。蠕動を抑制する医薬品を投与しないこと。

CrCl が150 mL/min 以上の患者

薬物動態／薬力学解析により、CrCl が90 mL/min 以上の患者における Recarbrio の推奨用量は、CrCl が250 mL/min 超の HAP 又は VAP の患者、並びに CrCl が150 mL/min 超の cIAI 又は cUTI 患者の治療には十分でない可能性がある。これらの患者の治療には代替療法を考慮すること。

腎機能障害

腎機能障害患者においては用量調整を推奨する（原文4.2項参照）。腹膜透析中の患者に対する Recarbrio の推奨使用法に関する適切な情報は得られていない。

限定的な臨床データ

好中球減少症患者を含む免疫不全の患者は臨床試験から除外された。

人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎

人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎の患者を対象とした1試験において、治験薬を投与された被験者の6.2%（33/535例）がベースライン時に菌血症を有していた。

治療選択肢の限られた患者

治療選択肢が限られた好気性グラム陰性菌による感染症患者における Recarbrio の使用は、イミペネム／シラスタチンの使用経験、イミペネム／シラスタチン／レレバクタムの薬物動態／薬力

学解析、並びに、イミペネム非感性菌による感染症患者を対象に Recarbrio を投与した21例及びコリスチン+イミペネム／シラスタチンを投与した10例で評価した無作為化臨床試験から得られた限定的なデータに基づく。

抗菌活性スペクトルの制限

イミペネムは、メシチリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 及び *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)、又は *Enterococcus faecium* に対する活性はない。これらの菌によるものと判断される又は疑われる感染症に対しては、代替抗菌薬の投与又は抗菌薬の追加投与を行うこと。

レレバクタムは、クラス A の β -ラクタマーゼ (ESBL、KPC 等) 及びクラス C の β -ラクタマーゼ (PDC 等) に対して抗菌スペクトルを有する。レレバクタムは、OXA-48等のクラス D のカルバペネマーゼ又は NDM、VIM 等のクラス B のメタロ β -ラクタマーゼは阻害しない (原文5.1項参照)。

非感性菌

イミペネム／シラスタチン／レレバクタムの使用により非感性菌が異常増殖し、治療の中断や他の適切な処置を要する場合がある。

抗グロブリン試験 (クームス試験) セロコンバージョン

イミペネム／シラスタチン／レレバクタムの投与中は、直接又は間接クームス試験陽性を呈することがある (原文4.8項参照)。

ナトリウム制限食

1バイアル中のナトリウム含有量は37.5 mg (1.6 mmol) であり、WHO (World Health Organization) が推奨する成人におけるナトリウムの一日最大摂取量2 g のうちの1.9%に相当する。食事によるナトリウム制限を行っている患者に Recarbrio を投与する際は、この点を考慮すること。

薬物相互作用

ガンシクロビル

Recarbrio の有効成分であるイミペネム／シラスタチンとガンシクロビルの併用投与を受けた患者で全身性痙攣が報告されている。治療上の有益性が危険性を上回らない場合は、ガンシクロビルと Recarbrio を併用投与しないこと。

バルプロ酸

イミペネム／シラスタチン (Recarbrio の有効成分) を含むカルバペネム系抗菌薬とバルプロ酸又は divalproex sodium の併用投与を受けた患者の文献による症例報告で、バルプロ酸の血中濃度の低下が報告されている。この相互作用によりバルプロ酸の血中濃度が治療域を下回り、痙攣の再発リスクが高まる可能性がある。薬物相互作用の機序は不明であるが、in vitro 及び動物試験の

結果から、バルプロ酸のグルクロニド代謝物（VPA-g）の加水分解によってバルプロ酸に戻る過程をカルバペネマーゼが阻害し、バルプロ酸の血漿中濃度が低下する可能性が示唆されている。Recarbrio とバルプロ酸又は divalproex sodium の併用は推奨しない（原文4.4項参照）。

経口抗凝固薬

抗菌薬とワルファリンの同時投与はワルファリンの抗凝固作用を増強させる可能性がある。抗菌薬と経口抗凝固薬の併用投与中及び投与直後は INR を適切に観察すること。

臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験において、OAT の典型阻害剤であるプロベネシドと Recarbrio を併用投与した際、イミペネム及びレレバクタムの曝露量に臨床的に意味のある増加は認められず、臨床的に意味のある OAT を介した薬物相互作用は生じないことが示された。イミペネム／シラスタチンとプロベネシドの併用下でシラスタチンの血漿中濃度の上昇及び半減期の延長が認められたが、臨床的に意味のある程度ではなかった。したがって、Recarbrio は OAT 阻害剤と併用投与可能である。

受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊娠女性を対象にイミペネム、シラスタチン又はレレバクタムの使用を検討した臨床試験はない。

イミペネム／シラスタチンを用いた動物試験では、サルで生殖毒性が認められた（原文5.3項参照）。ヒトでの潜在的な危険性は不明である。レレバクタムを用いた動物試験では、直接的又は間接的に生殖毒性に及ぼす有害な影響は示されていない（原文5.3項参照）。

妊娠中は、潜在的な治療の有益性が胎児に及ぼす潜在的な危険性を上回る場合にのみ Recarbrio を使用すること。

授乳婦

イミペネム及びシラスタチンは乳汁中へ移行することがある。

レレバクタムがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。動物試験で得られたデータでは、レレバクタムはラットの乳汁中へ移行することが認められている（詳細は原文5.3項参照）。

哺乳中の新生児／幼児に対するリスクは除外できない。哺乳児の母乳栄養の有益性及び母親の治療上の有益性を考慮し、授乳の中止又は Recarbrio の投与中止を判断すること。

受胎能

男性又は女性の受胎能に対するイミペネム／シラスタチン又はレレバクタムの潜在的な影響に関するヒトでのデータは得られてない。動物試験では、イミペネム／シラスタチン又はレレバクタムの受胎能に対する有害な影響は認められていない（原文5.3項参照）。

運転及び機械作業への影響

Recarbrio は運転及び機械作業に影響を及ぼす可能性がある。Recarbrio の成分であるイミペネム／シラスタチンによる治療中、特にイミペネムが推奨用量を超えて使用された際に、痙攣、錯乱状態、ミオクロヌス等の中樞神経系の副作用が報告されている（原文4.4項参照）。したがって、運転又は機械作業の際は注意すること。

副作用

安全性プロファイルの要約

複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）の患者にイミペネム／シラスタチン+レレバクタムを投与した第Ⅱ相併合試験（431例）において、2%以上の患者にみられた副作用は下痢であった。HAP 又は VAP の患者に Recarbrio を投与した第Ⅲ相試験（266例）において、2%以上の患者にみられた副作用は下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

副作用の要約表

第Ⅱ相（イミペネム／シラスタチン+レレバクタムを投与した431例）の臨床試験及びイミペネム／シラスタチンの臨床試験、又はイミペネム／シラスタチンの市販後の使用経験で報告された副作用を以下に示す（表3参照）。

副作用は MedDRA 器官別大分類及び発現頻度で分類した。発現頻度は、非常によくみられる（1/10以上）、よくみられる（1/100以上1/10未満）、あまりみられない（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）、非常にまれ（1/10,000未満）及び不明（得られたデータから推定不可）で分類した。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 3 器官別大分類別の副作用発現頻度

器官別大分類	よくみられる	あまりみられない	まれ	非常にまれ	不明
感染症および寄生虫症			偽膜性大腸炎* カンジダ症*	胃腸炎*	
血液およびリンパ系障害	好酸球増加症*	汎血球減少症* 好中球減少症* 白血球減少症* 血小板減少症* 血小板増加症*	無顆粒球症*	溶血性貧血* 骨髄抑制*	
免疫系障害			アナフィラキシー反応*		
神経系障害		痙攣発作* 幻覚* 錯乱状態* ミオクロヌス* 浮動性めまい* 傾眠*	脳症* 錯感覚* 焦点性振戦* 味覚倒錯*	重症筋無力症の憎悪* 頭痛*	激越* ジスキネジア*
耳および迷路障害			難聴*	回転性めまい* 耳鳴*	
心臓障害				チアノーゼ* 頻脈* 動悸*	
血管障害	血栓性静脈炎*	低血圧*		潮紅*	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				呼吸困難* 過換気* 咽頭痛*	
胃腸障害	下痢†* 悪心†* 嘔吐†*		歯及び／又は舌の着色*	出血性大腸炎* 腹痛* 胸やけ* 舌炎* 舌乳頭肥大* 唾液分泌亢進*	
肝胆道系障害	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加†* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加†*		肝不全* 肝炎*	劇症肝炎*	黄疸*
皮膚および皮下組織障害	発疹*	蕁麻疹* そう痒症*	中毒性表皮壊死融解症* 血管浮腫* スティーヴンス・ジョンソン症候群* 多形紅斑* 剥脱性皮膚炎*	多汗症* 肌のきめの変化*	
筋骨格系および結合組織障害				多発性関節痛* 胸椎の疼痛*	
腎および尿路障害		血清クレアチニン上昇*	急性腎不全* 乏尿／無尿* 多尿* 尿変色（無害で		

1.6 外国における使用状況等に関する資料

			あり、血尿と混同すべきではない) *		
生殖系および乳房障害				外陰部そう痒症*	
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱* 注射部位の局所疼痛及び硬結*		胸部不快感* 無力症／脱力*	
臨床検査	血清アルカリホスファターゼ増加*	クームス試験陽性* プロトロンビン時間延長* ヘモグロビン減少* 血清ビリルビン増加* 血中尿素窒素上昇*			血中乳酸脱水素酵素増加*
* イミペネム／シラスタチンの臨床試験又はイミペネム／シラスタチンの市販後の使用経験で報告された副作用 † イミペネム／シラスタチン+レレバクタムの第Ⅱ相試験（431例）及び第Ⅲ相試験（266例）で報告された副作用					

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これにより本剤のベネフィット／リスクのバランスを継続的に観察することが可能となる。医療従事者は、**Appendix V**に示す各国の報告システムを通じて、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

過量投与

過量投与時には、Recarbrio の投与を中止し、対症療法を行い、一般的な支持療法を開始すること。イミペネム、シラスタチン及びレレバクタムは血液透析により除去することができる。過量投与の処置として血液透析を使用した臨床情報は得られていない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RECARBRIO safely and effectively. See full prescribing information for RECARBRIO.

RECARBRIO™ (imipenem, cilastatin, and relebactam) for injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2019

-----RECENT MAJOR CHANGES-----

Indications and Usage, Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP) (1.1)- 6/2020
Dosage and Administration, Compatible Injectable
Drug Products (2.6) 6/2020

-----INDICATIONS AND USAGE-----

RECARBRIO is a combination of imipenem, a penem antibacterial, cilastatin, a renal dehydropeptidase inhibitor, and relebactam, a beta-lactamase inhibitor, indicated in patients 18 years of age and older for the treatment of the following infections caused by susceptible gram-negative microorganisms:

- Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP) (1.1)
- Complicated urinary tract infections, including pyelonephritis (cUTI) in patients who have limited or no alternative treatment options. (1.2)
- Complicated intra-abdominal infections (cIAI) in patients who have limited or no alternative treatment options (1.3)

Approval of the cUTI and cIAI indications is based on limited clinical safety and efficacy data for RECARBRIO. (1.2, 1.3, 14)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of RECARBRIO and other antibacterial drugs, RECARBRIO should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. (1.3)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- Administer RECARBRIO 1.25 grams (imipenem 500 mg, cilastatin 500 mg, relebactam 250 mg) by intravenous (IV) infusion over 30 minutes every 6 hours in patients 18 years of age and older with creatinine clearance (CLCr) 90 mL/min or greater. (2.1)
- Dosage adjustment in patients with renal impairment. (2.2)

Estimated Creatinine Clearance (mL/min)*	Recommended Dose of RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) administered by IV infusion over 30 minutes every 6 hours
60 to 89	1 gram (imipenem 400 mg, cilastatin 400 mg, and relebactam 200 mg)
30 to 59	0.75 grams (imipenem 300 mg, cilastatin 300 mg, and relebactam 150 mg)
15 to 29	0.5 grams (imipenem 200 mg, cilastatin 200 mg, and relebactam 100 mg)
End Stage Renal Disease on Hemodialysis	0.5 grams (imipenem 200 mg, cilastatin 200 mg, and relebactam 100 mg)
*CLCr calculated using the Cockcroft-Gault formula.	

- Patients with CLCr less than 15 mL/min should not receive RECARBRIO unless hemodialysis is instituted within 48 hours. (2.2)
- See Full Prescribing Information for instructions for constituting supplied dry powder and subsequent required dilution. (2.3, 2.4)
- See Full Prescribing Information for drug compatibilities and incompatibilities. (2.6, 2.7)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

RECARBRIO 1.25 grams for injection is supplied as sterile powder for constitution in a single-dose vial containing imipenem 500 mg (anhydrate equivalent), cilastatin 500 mg (free acid equivalent), and relebactam 250 mg (anhydrate equivalent). (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

RECARBRIO is contraindicated in patients with a history of known severe hypersensitivity to any component of RECARBRIO. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Hypersensitivity Reactions: Hypersensitivity reactions have been reported in patients receiving beta lactam drugs. Discontinue RECARBRIO immediately if a hypersensitivity reaction occurs. (5.1)
- Seizures and Central Nervous System Adverse Reactions: CNS adverse reactions such as seizures have been reported with imipenem/cilastatin, a component of RECARBRIO. If focal tremors, myoclonus, or seizures occur, evaluate patients, to determine whether RECARBRIO should be discontinued. (5.2)
- Increased Seizure Potential Due to Interaction with Valproic Acid: Concomitant use of RECARBRIO with valproic acid or divalproex sodium may reduce the serum concentration of valproic acid which may increase the risk of breakthrough seizures. Avoid concomitant use or consider alternative antibacterial drugs other than carbapenems. (5.3, 7.2)
- *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea (CDAD): Has been reported with RECARBRIO. Evaluate if diarrhea occurs. (5.4)

-----ADVERSE REACTIONS-----

- HABP/VABP Patients: The most frequently reported adverse reactions occurring in greater than or equal to 5 % of patients treated with RECARBRIO were alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, anemia, diarrhea, hypokalemia, and hyponatremia. (6)
- cUTI and cIAI Patients: The most frequently reported adverse reactions occurring in greater than or equal to 2 % of patients treated with imipenem/cilastatin plus relebactam 250 mg, the components of RECARBRIO, were diarrhea, nausea, headache, vomiting, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, phlebitis/infusion site reactions, pyrexia, and hypertension. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

- Ganciclovir: Avoid concomitant use. (7.1)
- Valproic Acid or Divalproex Sodium: Avoid concomitant use. (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 6/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP)
- 1.2 Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), including Pyelonephritis
- 1.3 Complicated Intra-abdominal Infections (cIAI)
- 1.4 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage in Adults
- 2.2 Dosage Adjustments in Patients with Renal Impairment
- 2.3 Preparation of RECARBRIO Solution for Intravenous Administration
- 2.4 Preparation of RECARBRIO Solution for Intravenous Administration in Patients with Renal Impairment
- 2.5 Storage of Constituted Solution
- 2.6 Compatible Injectable Drug Products
- 2.7 Incompatible Injectable Drug Products

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Seizures and Other Central Nervous System (CNS) Adverse Reactions
- 5.3 Increased Seizure Potential Due to Interaction with Valproic Acid
- 5.4 *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea (CDAD)
- 5.5 Development of Drug-Resistant Bacteria

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Ganciclovir
- 7.2 Valproic Acid

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia
- 14.2 Complicated urinary tract infections, including Pyelonephritis and Complicated intra-abdominal infections

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP)

RECARBRIO™ is indicated for the treatment of patients 18 years of age and older with hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia, caused by the following susceptible gram-negative microorganisms: *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Serratia marcescens*.

1.2 Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), including Pyelonephritis

RECARBRIO is indicated in patients 18 years of age and older who have limited or no alternative treatment options, for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis, caused by the following susceptible gram-negative microorganisms: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data for RECARBRIO [see *Clinical Studies* (14)].

1.3 Complicated Intra-abdominal Infections (cIAI)

RECARBRIO is indicated in patients 18 years of age and older who have limited or no alternative treatment options for the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) caused by the following susceptible gram-negative microorganisms: *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Parabacteroides distasonis*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data for RECARBRIO [see *Clinical Studies* (14)].

1.4 Usage

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of RECARBRIO and other antibacterial drugs, RECARBRIO should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage in Adults

The recommended dosage of RECARBRIO is 1.25 grams (imipenem 500 mg, cilastatin 500 mg, and relebactam 250 mg) administered by intravenous (IV) infusion over 30 minutes every 6 hours in patients 18 years of age and older with creatinine clearance (CLcr) of 90 mL/min or greater. A dose reduction is recommended for patients with CLcr less than 90 mL/min (Table 1) [see *Dosage and Administration* (2.2)]. The severity and location of infection, as well as clinical response should guide the duration of therapy. The recommended duration of treatment with RECARBRIO is 4 days to 14 days.

2.2 Dosage Adjustments in Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is recommended in patients with renal impairment. Patients who have a CLcr less than 90 mL/min require dosage reduction of RECARBRIO (Table 1). For patients with fluctuating renal function, CLcr should be monitored.

Table 1: Dosage of RECARBRIO for Adult Patients with Renal Impairment

Estimated CLcr (mL/min) ^a	Recommended Dosage of RECARBRIO (imipenem/cilastatin and relebactam) (mg) ^b	Dosing Interval
60 to 89	1 gram (imipenem 400 mg, cilastatin 400 mg, and relebactam 200 mg)	Every 6 hours
30 to 59	0.75 grams (imipenem 300 mg, cilastatin 300 mg, and relebactam 150 mg)	Every 6 hours
15 to 29	0.5 grams (imipenem 200 mg, cilastatin 200 mg, and relebactam 100 mg)	Every 6 hours
End Stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis ^c	0.5 grams (imipenem 200 mg, cilastatin 200 mg, and relebactam 100 mg)	Every 6 hours
^a CLcr calculated using the Cockcroft-Gault formula ^b Administer by IV over 30 minutes. ^c Administration should be timed to follow hemodialysis. RECARBRIO is provided as a single vial in a fixed-dose combination; the dose for each component will be adjusted equally during preparation [see Dosage and Administration (2.4)].		

Patients with CLcr less than 15 mL/min should not receive RECARBRIO unless hemodialysis is instituted within 48 hours. There is inadequate information to recommend usage of RECARBRIO for patients undergoing peritoneal dialysis.

Imipenem, cilastatin, and relebactam are cleared from the circulation during hemodialysis. For patients maintained on hemodialysis, administer RECARBRIO after hemodialysis and at intervals timed from the end of that hemodialysis session.

2.3 Preparation of RECARBRIO Solution for Intravenous Administration

RECARBRIO is supplied as a dry powder in a single-dose vial that must be constituted and further diluted using aseptic technique prior to intravenous infusion. To prepare the infusion solution, contents of the vial must be constituted with the appropriate diluent as instructed below. A list of appropriate diluents is as follows:

- 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP
- 5 % Dextrose Injection, USP
- 5 % Dextrose Injection, USP + 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP
- 5 % Dextrose Injection, USP + 0.45 % Sodium Chloride Injection, USP
- 5 % Dextrose Injection, USP + 0.225 % Sodium Chloride Injection, USP

RECARBRIO has low aqueous solubility. To ensure complete dissolution of RECARBRIO it is important to adhere to the following instructions:

Step 1) For diluents available in 100 mL prefilled infusion bags, proceed to step 2. For diluents not available in 100 mL prefilled infusion bags, aseptically withdraw 100 mL of the desired diluent and transfer it to an empty infusion bag, then proceed to step 2.

Step 2) Withdraw 20 mL (as two 10 mL aliquots) of diluent from the appropriate infusion bag and constitute the vial with one 10 mL aliquot of the diluent. The constituted suspension is for intravenous infusion only after dilution in an appropriate infusion solution.

Step 3) After constitution, shake vial well and transfer resulting suspension into the remaining 80 mL of the infusion bag.

Step 4) Add the second 10 mL aliquot of infusion diluent to the vial and shake well to ensure complete transfer of vial contents; repeat transfer of the resulting suspension to the infusion solution before administering. Agitate the resulting mixture until clear.

Constituted solutions of RECARBRIO range from colorless to yellow. Variations of color within this range do not affect the potency of the product.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard if discoloration or visible particles are observed.

The above instructions for preparation of RECARBRIO solution for intravenous administration must be followed for all patients, irrespective of the intended patient's renal function. The volume of this prepared RECARBRIO solution to be administered to patients is determined based on renal function [see *Dosage and Administration* (2.4)].

2.4 Preparation of RECARBRIO Solution for Intravenous Administration in Patients with Renal Impairment

For patients with renal impairment, prepare a reduced dose of RECARBRIO (1 gram, 0.75 grams, or 0.5 grams) [see *Dosage and Administration* (2.2)] by preparing a 100 mL solution containing 1.25 grams (as described above in Section 2.3) then withdrawing and discarding the excess according to Table 2.

Table 2: Preparation of Reduced RECARBRIO Doses for Intravenous Administration in Patients with Renal Impairment

Creatinine Clearance (mL/min)	Dosage of RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebactam)	After preparation as instructed above, remove from the 100 mL prepared bag the volume indicated below and discard	Resulting volume that provides the indicated reduced dose
60 to 89	1 gram (imipenem 400 mg, cilastatin 400 mg, and relebactam 200 mg)	20 mL	80 mL
30 to 59	0.75 grams (imipenem 300 mg, cilastatin 300 mg, and relebactam 150 mg)	40 mL	60 mL
15 to 29 or ESRD on hemodialysis	0.5 grams (imipenem 200 mg, cilastatin 200 mg, and relebactam 100 mg)	60 mL	40 mL

2.5 Storage of Constituted Solution

RECARBRIO, as supplied in single-dose glass vials upon constitution with the appropriate diluent and following further dilution in the infusion bag, maintains satisfactory potency for at least 2 hours at room temperature (up to 30 °C) or for at least 24 hours under refrigeration at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F). Do not freeze solutions of RECARBRIO.

2.6 Compatible Injectable Drug Products

Compatible Drug Products

The physical compatibility of RECARBRIO with selected injectable drug products was evaluated in two commonly available diluents. Compatible drugs with the corresponding compatible diluent (i.e., 5 % Dextrose Injection, USP or 0.9 % Sodium Chloride Injection, USP) are listed below. RECARBRIO should not be co-administered through the same intravenous line (or cannula), with other drug products not listed below, as no compatibility data are available. Refer to the respective prescribing information of the co-administered drug(s) to confirm compatibility of simultaneous co-administration.

List of Compatible Injectable Drugs for use with 5 % Dextrose USP or 0.9 % Sodium Chloride USP Injection as Diluents

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinephrine
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinephrine
- phenylephrine

2.7 Incompatible Injectable Drug Products

RECARBRIO for injection for intravenous infusion is physically incompatible with propofol in 5 % Dextrose USP or 0.9 % Sodium Chloride USP.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RECARBRIO (imipenem, cilastatin, and relebactam) for injection, 1.25 grams is supplied as a white to light yellow sterile powder for constitution in a single-dose glass vial containing imipenem 500 mg (equivalent to 530 mg imipenem monohydrate), cilastatin 500 mg (equivalent to 531 mg cilastatin sodium), and relebactam 250 mg (equivalent to 263 mg relebactam monohydrate).

4 CONTRAINDICATIONS

RECARBRIO is contraindicated in patients with a history of known severe hypersensitivity (severe systemic allergic reaction such as anaphylaxis) to any component of RECARBRIO.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving therapy with beta lactams. Before initiating therapy with RECARBRIO, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to carbapenems, penicillins, cephalosporins, other beta lactams, and other allergens. If a hypersensitivity reaction to RECARBRIO occurs, discontinue the therapy immediately.

RECARBRIO is contraindicated in patients with a history of severe hypersensitivity to any component of RECARBRIO [see *Contraindications* (4)].

5.2 Seizures and Other Central Nervous System (CNS) Adverse Reactions

CNS adverse reactions, such as seizures, confusional states, and myoclonic activity, have been reported during treatment with imipenem/cilastatin, a component of RECARBRIO, especially when recommended dosages of imipenem were exceeded. These have been reported most commonly in patients with CNS disorders (e.g., brain lesions or history of seizures) and/or compromised renal function.

Anticonvulsant therapy should be continued in patients with known seizure disorders. If CNS adverse reactions including seizures occur, patients should undergo a neurological evaluation to determine whether RECARBRIO should be discontinued.

5.3 Increased Seizure Potential Due to Interaction with Valproic Acid

Concomitant use of RECARBRIO, with valproic acid or divalproex sodium may increase the risk of breakthrough seizures. Avoid concomitant use of RECARBRIO with valproic acid or divalproex sodium or consider alternative antibacterial drugs other than carbapenems [See *Drug Interactions* (7.2)].

5.4 *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea (CDAD)

Clostridioides difficile-associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including RECARBRIO, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibacterial drug use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibacterial drug use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibacterial drug treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

5.5 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing RECARBRIO in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described in greater detail in the Warnings and Precautions section.

- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Seizures and Other Central Nervous System Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Increased Seizure Potential Due to Interaction with Valproic Acid [see Warnings and Precautions (5.3)]
- *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea (CDAD) [see Warnings and Precautions (5.4)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Overview of the Safety Evaluation of RECARBRIO

Safety was primarily evaluated in three active-controlled, double-blind trials in HABP/VABP, cUTI, and cIAI (Trials 1, 2, and 3 respectively).

In the HABP/VABP trial (Trial 1), patients were treated with either RECARBRIO or piperacillin and tazobactam (4.5 grams).

In the cUTI trial (Trial 2) and cIAI trial (Trial 3), patients in the treatment arms were treated with either imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg and relebactam 250 mg or imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg and relebactam 125 mg (not an approved dose), and patients in the control arm were treated with imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus placebo (IV normal saline). Across Trials 2 and 3, the mean duration of IV therapy in patients treated with imipenem/cilastatin plus relebactam 250 mg was approximately 7 days.

Clinical Trial Experience in Patients with HABP/VABP

Trial 1 included 266 adult patients treated with RECARBRIO and 269 patients treated with piperacillin and tazobactam (4.5 grams) administered intravenously over 30 minutes every 6 hours. The mean age was 60 years, 43 % of patients were 65 years of age and older, 31 % were female and 22 % had polymicrobial infection. The mean Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score was 15 and 48 % of patients had an APACHE II score greater than or equal to 15 at baseline. Overall, 260 (49 %) patients were ventilated at enrollment, including 194 (36 %) patients with VABP and 66 (12 %) patients with ventilated HABP.

Clinical Trial Experience in Patients with cUTI including Pyelonephritis

Trial 2 included 198 adult patients treated with imipenem/cilastatin and relebactam (99 patients each with imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 125 mg or relebactam 250 mg) and 100 patients treated with imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg, administered intravenously over 30 minutes every 6 hours. After a minimum of 4 days of IV therapy, patients could be switched to oral ciprofloxacin (500 mg daily every 12 hours) to complete the treatment course of 4 to 14 days total (IV plus oral), at the discretion of the investigator. The mean age was 56 years, 40 % of patients were 65 years of age and older, 16 % were 75 years of age and older, 50 % were female, and approximately 18 % had moderate to severe renal impairment.

Clinical Trial Experience in Patients with cIAI

Trial 3 included 233 adult patients treated with imipenem/cilastatin plus relebactam (116 subjects with imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg and relebactam 125 mg and 117 subjects with imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg), and 114 patients treated with imipenem

500 mg/cilastatin 500 mg, administered intravenously over 30 minutes every 6 hours for 4 to 14 days, at the discretion of the investigator. The mean age was 49 years, 23 % of the patients were 65 years of age and older, 9.8 % were 75 years of age and older, and 42 % were female.

Serious Adverse Reactions and Adverse Reactions Leading to Discontinuation

In Trial 1, serious adverse reactions occurred in 27 % (71/266) of patients receiving RECARBRIO and 32 % (86/269) of patients receiving piperacillin and tazobactam. Adverse reactions leading to death were reported in 15 % (40/266) of patients receiving RECARBRIO and 21 % (57/269) of patients receiving piperacillin and tazobactam.

Adverse reactions leading to discontinuation occurred in 5.6 % (15/266) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg/ relebactam 250 mg and 8.2 % (22/269) of patients receiving piperacillin and tazobactam.

In Trials 2 and 3, serious adverse reactions occurred in 3.2 % (7/216) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg and 5.1 % (11/214) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg. There were no deaths reported in patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg or imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg alone. Deaths were reported in 1.4 % (3/215) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 125 mg (not an approved dose).

Adverse reactions leading to discontinuation occurred in 1.9 % (4/216) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg and 2.3 % (5/214) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg.

Common Adverse Reactions

In Trial 1, adverse reactions occurred during the protocol-specified follow-up period, which was IV therapy plus 14 days following completion of therapy, in 85 % (226/266) of patients receiving RECARBRIO and 87 % (233/269) of patients receiving piperacillin and tazobactam. Table 3 lists the most common adverse reactions occurring in ≥ 4 % of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg/relebactam 250 mg or piperacillin and tazobactam in Trial 1.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 4 % of HABP/VABP Patients Receiving RECARBIO in Trial 1

Adverse Reaction	RECARBIO ^a (N=266) N (%)	Piperacillin/Tazobactam ^b (N=269) N (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia	28 (10.5%)	27 (10.0%)
Gastrointestinal disorders		
Constipation	11 (4.1%)	3 (1.1%)
Diarrhea	21 (7.9%)	30 (11.2%)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	11 (4.1%)	20 (7.4%)
Laboratory investigations		
Alanine aminotransferase increased	26 (9.8%)	19 (7.1%)
Aspartate aminotransferase increased	31 (11.7%)	20 (7.4%)
Metabolism and nutrition disorders		
Hypokalemia ^c	21 (7.9%)	26 (9.7%)
Hyponatremia ^d	17 (6.4%)	3 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash ^e	11 (4.1%)	5 (1.9%)
^a RECARBIO, IV every 6 hours. ^b Piperacillin 4000 mg and Tazobactam 500 mg (4.5 grams), IV every 6 hours. ^c Hypokalemia includes hypokalemia and blood potassium decreased. ^d Hyponatremia includes hyponatremia and blood sodium decreased. ^e Rash includes rash, rash erythematous, and rash generalized.		

Less Common Adverse Reactions Reported in Trial 1

The following selected adverse reaction was reported in RECARBIO-treated subjects at a rate of less than 4 %:

Blood and lymphatic system disorders: thrombocytopenia

In Trials 2 and 3, adverse reactions occurred during the protocol-specified follow-up period, which was IV therapy plus 14 days following completion of therapy, in 39 % (85/216) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg and 36 % (77/214) of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg. Table 4 lists the most common adverse reactions occurring in ≥ 1 % of patients receiving imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg or imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg in Trials 2 and 3.

Table 4: Adverse Reactions Occurring in Greater Than or Equal to 1 % of cUTI and cIAI Patients Receiving Imipenem/Cilastatin plus Relebactam 250 mg or Imipenem/Cilastatin in Trials 2 and 3

Adverse Reaction	Imipenem/Cilastatin and Relebactam 250 mg ^a (N=216) N (%)	IMI + Placebo ^b (N=214) N (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia ^c	2 (1%)	4 (2%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	12 (6%)	9 (4%)
Nausea	12 (6%)	12 (6%)
Vomiting	7 (3%)	4 (2%)
General disorders and administration site conditions		
Phlebitis/Infusion site reactions ^d	5 (2%)	3 (1%)
Pyrexia	5 (2%)	3 (1%)
Laboratory Investigations		
Alanine aminotransferase increased	7 (3%)	4 (2%)
Aspartate aminotransferase increased	6 (3%)	3 (1%)
Lipase increased	3 (1%)	4 (2%)
Blood creatinine increased	1 (<1%)	3 (1%)
Nervous system disorders		
Headache	9 (4%)	5 (2%)
Central nervous system adverse reactions ^e	2 (1%)	5 (2%)
Vascular disorders		
Hypertension ^f	4 (2%)	6 (3%)
^a Imipenem/Cilastatin (500 mg/500 mg) + Relebactam (250 mg), IV every 6 hours. ^b Imipenem/Cilastatin (500 mg/500 mg) + Placebo, IV every 6 hours. ^c Anemia includes anemia and hemoglobin decreased. ^d Infusion site reactions include infusion site phlebitis, infusion site erythema, and infusion site pain. ^e Central nervous system adverse reactions include agitation, apathy, confusional states, delirium, disorientation, slow speech, and somnolence. ^f Hypertension includes hypertension and blood pressure increased.		

Other Adverse Reactions Associated with Imipenem/Cilastatin

Adverse reactions reported with imipenem/cilastatin (a component of RECARBRIO) in clinical studies or during post-marketing experience are listed below. These adverse reactions are not listed above for patients treated with RECARBRIO in Trial 1 or imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg plus relebactam 250 mg in Trials 2 and 3.

Blood and Lymphatic System Disorders: agranulocytosis, increased eosinophils, hemolytic anemia

Nervous System Disorders: seizure

Hepatobiliary Disorders: hepatic failure, jaundice

Laboratory Investigations: blood lactate dehydrogenase increased, coombs test positive, eosinophil count increased

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Ganciclovir

Generalized seizures have been reported in patients who received ganciclovir concomitantly with imipenem/cilastatin, a component of RECARBRIO. Ganciclovir should not be used concomitantly with RECARBRIO unless the potential benefits outweigh the risks.

7.2 Valproic Acid

Based on case reports in the literature concomitant use of carbapenems, including imipenem/cilastatin (components of RECARBRIO) with valproic acid or divalproex sodium may decrease valproic acid concentrations which may increase the risk of breakthrough seizures [see *Warnings and Precautions (5.3)*]. Although the mechanism of this interaction is unknown, data from *in vitro* and animal studies suggest that carbapenems may inhibit the hydrolysis of valproic acid's glucuronide metabolite (VPA-g) back to valproic acid, thus decreasing the serum concentrations of valproic acid. Avoid concomitant use of RECARBRIO

with valproic acid or divalproex sodium. Consider alternative antibacterials other than carbapenems to treat infections in patients whose seizures are well controlled on valproic acid or divalproex sodium.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Embryonic loss was observed in monkeys treated with imipenem/cilastatin, and fetal abnormalities were observed in relebactam-treated mice; therefore, advise pregnant women of the potential risks to pregnancy and the fetus. There are insufficient human data to establish whether there is a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes with RECARBRIO, imipenem, cilastatin, or relebactam in pregnant women.

Developmental toxicity studies with imipenem and cilastatin (alone or in combination) administered parenterally during organogenesis to mice, rats, rabbits, and monkeys at doses 1 to 5 times the maximum recommended human dose (MRHD of imipenem 500 mg/ cilastatin 500 mg every 6 hours for total daily doses of imipenem 2000 mg/cilastatin 2000 mg) based on body surface area comparison, showed no drug-induced fetal malformations. Embryofetal development studies with imipenem/cilastatin administered to cynomolgus monkeys at doses similar to the MRHD (based on body surface area comparison) showed an increase in embryonic loss. In an embryofetal study, parental administration of relebactam to pregnant mice during the period of organogenesis was associated with a non-dose responsive increase in the litter incidence of cleft palate at a plasma relebactam exposure approximately equal to the human exposure at the MRHD (250 mg every 6 hours for a daily dose of 1000 mg) and an increased percent litter incidence of total skeletal malformations at a plasma exposure approximately 6 times the human exposure at the MRHD. Reproductive studies with relebactam administered parenterally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at plasma exposures up to 7 and 24 times, respectively, the plasma exposure in humans at the MRHD showed no adverse effects on pregnancy or embryofetal development. Relebactam administered to rats during gestation through lactation was not associated with fetal toxicity, developmental delays, or impaired reproduction in first generation offspring at plasma exposures equivalent to 8 times the human exposure at the MRHD (see *Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects is 2 to 4 % and miscarriage is 15 to 20 % of clinically recognized pregnancies within the U.S. general population.

Data

Animal Data

Imipenem and Cilastatin

Reproductive toxicity studies with imipenem and cilastatin (alone or in combination) administered parenterally to mice, rats, and rabbits showed no evidence of effects on embryofetal (mice, rats, and rabbits) or pre/postnatal (rats) development. In embryofetal development studies, imipenem was administered intravenously to rats (gestation days (GD) 7 to 17), and rabbits (GD 6 to 18), at doses up to 900 and 60 mg/kg/day, respectively, approximately 4 and 0.6 times the MRHD (based on body surface area comparison). Cilastatin was administered subcutaneously to rats (GD 6 to 17) and intravenously to rabbits (GD 6 to 18) at doses up to 1000 and 300 mg/kg/day, respectively, approximately 5 and 3 times the MRHD (based on body surface area comparison). Imipenem/cilastatin was administered intravenously to mice at doses up to 320 mg/kg/day (GD 6 to 15) which is approximately equivalent to the MRHD based on body surface area comparison, and to rats at intravenous doses up to 80 mg/kg/day and a subcutaneous dose of 320 mg/kg/day (GD 6 to 17). In a separate pre-postnatal development study, rats were administered subcutaneous imipenem/cilastatin at doses up to 320 mg/kg/day (GD 15 to day 21 postpartum). The subcutaneous dose of 320 mg/kg/day in rats is approximately double the MRHD based on body surface area comparison.

Imipenem/cilastatin administered intravenously to pregnant cynomolgus monkeys during organogenesis (GD 21 to 50) at 100 mg/kg/day, a dose approximately equivalent to the MRHD (based on body surface

area comparison), at an infusion rate mimicking human clinical use was not associated with fetal malformations, but there was an increase in embryonic loss relative to controls. Imipenem/cilastatin administered to pregnant cynomolgus monkeys during organogenesis at 40 mg/kg/day by bolus intravenous injection caused significant maternal toxicity including death and embryofetal loss.

Relebactam

In an embryofetal development study in pregnant mice, relebactam administered subcutaneously in doses of 80, 200, and 450 mg/kg/day during the period of organogenesis (GD 6 to 17) was not associated with maternal toxicity at doses up to 450 mg/kg/day. However, although individual skeletal malformations appeared only as single occurrences in the high dose group, the percent litter incidence of total skeletal malformations (skull and vertebral) was increased in the high-dose group (21 % litter incidence) compared to the concurrent control value (5.3 % litter incidence). The plasma relebactam exposure for the high dose associated with increased skeletal malformations was approximately 6 times greater than the human plasma exposure at the MRHD based on AUC comparison. Also, mice receiving the lowest administered dose of relebactam, 80 mg/kg/day, exhibited a higher percent litter incidence (15 % litter incidence) of cleft palate (a rare malformation in mice) compared to the concurrent control value (0 % litter incidence) and historical control values (up to 11 % litter incidence). This finding did not increase in a dose-dependent manner with percent litter incidences of 0 % and 5.3 % in the mid- and high-dose groups respectively. The plasma AUC exposure for the low dose of relebactam associated with increased cleft palate was approximately equivalent to the human plasma AUC at the MRHD. In embryofetal development studies in rats and rabbits, intravenous relebactam was administered to rats in doses of 50, 150, and 450 mg/kg/day and rabbits in doses of 35, 275, and 450 mg/kg/day. In these studies, relebactam administered during the period of organogenesis to pregnant rats (GD 6 to 20) and rabbits (GD 7 to 20) was not associated with maternal or embryofetal toxicity at doses up to 450 mg/kg/day corresponding to plasma AUC exposures of approximately 7 and 24 times, respectively, the human plasma AUC at the MRHD.

In a pre-postnatal development study, relebactam administered intravenously in doses of 65, 200, and 450 mg/kg/day to rats from GD 6 to lactation day (LD) 20 produced no maternal toxicity and did not impair the physical and behavioral development or reproduction in first generation offspring at doses up to 450 mg/kg/day corresponding to a plasma AUC exposure of approximately 8 times the plasma AUC exposure in humans at the MRHD.

Studies in pregnant rats and rabbits showed that relebactam is transferred to the fetus through the placenta, with fetal plasma concentrations up to 5 % to 6 % of maternal concentrations observed on GD 20.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are insufficient data on the presence of imipenem/cilastatin and relebactam in human milk, and no data on the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Relebactam is present in the milk of lactating rats (see *Data*).

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RECARBRIO and any potential adverse effects on the breastfed child from RECARBRIO or from the underlying maternal condition.

Data

Relebactam administered intravenously to lactating rats at a dose of 450 mg/kg/day (GD 6 to LD 14), was excreted into the milk with concentrations of approximately 5 % that of maternal plasma concentrations.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of RECARBRIO in patients younger than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 266 patients treated with RECARBRIO in Trial 1, 113 (42.5 %) were 65 years of age or older, including 55 (20.7 %) patients 75 years of age and older. Of the 216 patients treated with

imipenem/cilastatin plus relebactam 250 mg in Trials 2 and 3, 67 (31.0 %) were 65 years of age or older, including 25 (11.6 %) patients 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

RECARBRIO is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function. No dosage adjustment is required based on age. Dosage adjustment for elderly patients should be based on renal function [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Renal Impairment

Reduce RECARBRIO dosage in patients with a CL_{cr} less than 90 mL/min [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

In the event of overdose, discontinue RECARBRIO, treat symptomatically, and institute general supportive treatment. Imipenem, cilastatin, and relebactam can be removed by hemodialysis [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. No clinical information is available on the use of hemodialysis to treat overdose.

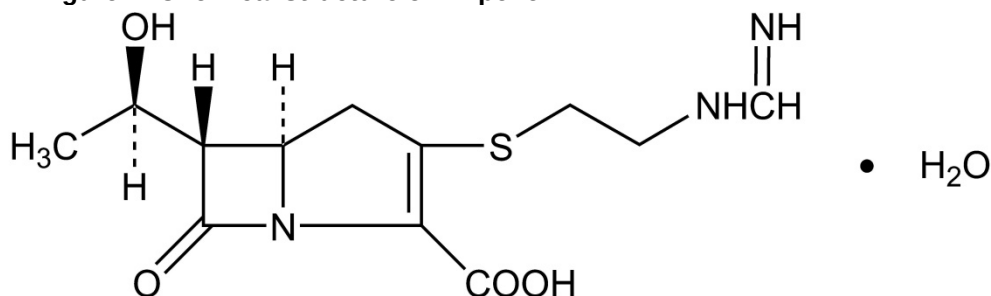
11 DESCRIPTION

RECARBRIO (imipenem, cilastatin, and relebactam) for injection is an antibacterial combination product consisting of imipenem, a carbapenem antibacterial drug, cilastatin, a renal dehydropeptidase inhibitor, and relebactam, a diazabicyclooctane beta-lactamase inhibitor, for intravenous administration.

Imipenem

Imipenem is a beta lactam antibacterial drug. Imipenem (N-formimidoylthienamycin monohydrate) is a crystalline derivative of thienamycin, which is produced by *Streptomyces cattleya*. The chemical name is (5*R*,6*S*)-3-[[2-(formimidoylamino)ethyl]thio]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate. It is an off-white, nonhygroscopic crystalline compound, sparingly soluble in water. The empirical formula is C₁₂H₁₇N₃O₄S·H₂O and the molecular weight is 317.37.

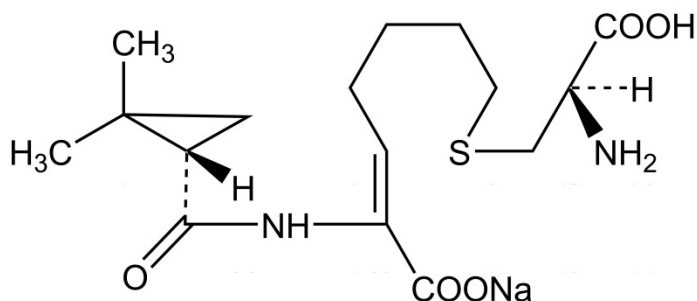
Figure 1: Chemical structure of imipenem



Cilastatin

Cilastatin sodium is the sodium salt of a derivatized heptenoic acid. The chemical name is sodium (Z)-7-[[[(*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[(*S*)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxamido]-2-heptenoate. It is an off-white to white, hygroscopic, amorphous compound, very soluble in water. The empirical formula is C₁₆H₂₅N₂NaO₅S and the molecular weight is 380.44.

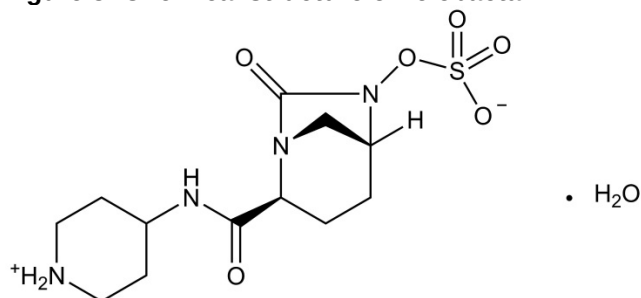
Figure 2: Chemical structure of cilastatin sodium



Relebactam

Relebactam is a beta-lactamase inhibitor. It is a crystalline monohydrate. The chemical name is (1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-2-(piperidin-1-ium-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate hydrate. It is a white to off-white powder, soluble in water. The empirical formula is $C_{12}H_{20}N_4O_6S \cdot H_2O$ and the molecular weight is 366.39.

Figure 3: Chemical structure of relebactam



RECARBRIO is supplied as a white to light yellow sterile powder for constitution in a single-dose vial containing 500 mg imipenem (equivalent to 530 mg imipenem monohydrate), 500 mg cilastatin (equivalent to 531 mg cilastatin sodium), and 250 mg relebactam (equivalent to 263 mg relebactam monohydrate). Each vial of RECARBRIO is buffered with 20 mg sodium bicarbonate to provide solutions in the pH range of 6.5 to 7.6. The total sodium content of the mixture in the vial is 37.5 mg (1.6 mEq). Solutions of RECARBRIO range from colorless to yellow. Variations of color within this range do not affect the potency of the product.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

RECARBRIO is an antibacterial drug [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

For imipenem, the % time of dosing interval that unbound plasma concentrations of imipenem exceed the imipenem/relebactam minimum inhibitory concentration (MIC) (% *fT* > MIC) against the infecting organism best correlates with antibacterial activity in animal and *in vitro* models of infection. For relebactam the ratio of the 24-hour unbound plasma relebactam AUC to imipenem/relebactam MIC (*fAUC*_{0–24 hr}/MIC) best predicts the activity of relebactam in animal and *in vitro* models of infection.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 4.6 times the recommended dose, relebactam does not prolong the QTc interval to a clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The steady-state pharmacokinetic parameters of imipenem and relebactam in patients with active bacterial infection with CLcr 90 mL/min or greater following administration of the recommended dosage are summarized in Table 5.

Table 5: Population Pharmacokinetic Model-Based Steady State Mean ($\pm$ SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Imipenem and Relebactam After Multiple 30 Minute Intravenous Infusions^a of Imipenem 500 mg/Cilastatin 500 mg and Relebactam 250 mg Every 6 Hours in Patients with CL_{cr} 90 mL/min or Greater

	PK Parameters	cUTI/cIAI Patients	HABP/VABP Patients
Imipenem	AUC _{0-24hr} (μ M-hr)	570.6 (253.3)	771 (342.3)
	C _{max} (μ M)	116.1 (52.4)	122.7 (56.8)
	CL (L/hr)	14 (6.1)	10.4 (4.5)
Relebactam	AUC _{0-24hr} (μ M-hr)	415.8 (212.6)	692.9 (354.3)
	C _{max} (μ M)	62.1 (24.7)	80 (33.3)
	CL (L/hr)	8.7 (4.5)	5.2 (2.7)
^a Imipenem/cilastatin and relebactam were administered either as separate infusions given concurrently or as the fixed dose combination (RECARBRIO). AUC _{0-24hr} =area under the concentration time curve from 0 to 24 hours C _{max} =maximum concentration CL=plasma clearance			

Distribution

The binding of imipenem and cilastatin to human plasma proteins is approximately 20 % and 40 %, respectively. The binding of relebactam to human plasma proteins is approximately 22 % and is independent of concentration at a range of 5 to 50 μ M.

The penetration of imipenem and relebactam into pulmonary epithelial lining fluid is similar, with concentrations around 55% and 54% of unbound plasma concentrations of imipenem and relebactam, respectively.

The steady-state volume of distribution of imipenem, cilastatin, and relebactam is 24.3 L, 13.8 L, and 19.0 L, respectively, in subjects following multiple doses infused over 30 minutes every 6 hours.

Elimination

Imipenem and relebactam are eliminated from the body by the kidneys with a mean ($\pm$ SD) half-life of 1 ($\pm$ 0.5) hour and 1.2 ($\pm$ 0.7) hours, respectively.

Metabolism

Imipenem, when administered alone, is metabolized in the kidneys by dehydropeptidase, resulting in low levels of imipenem recovered in human urine. Cilastatin, an inhibitor of this enzyme, effectively prevents renal metabolism so that when imipenem and cilastatin are given concomitantly, adequate concentrations of imipenem are achieved in the urine to enable antibacterial activity.

Relebactam is minimally metabolized. Unchanged relebactam was the only drug-related component detected in human plasma.

Excretion

Imipenem, cilastatin, and relebactam are mainly excreted by the kidneys.

Following multiple-dose administration of imipenem 500 mg, cilastatin 500 mg, and relebactam 250 mg to healthy male subjects, approximately 63 % of the administered imipenem dose, and 77 % of the administered cilastatin dose are recovered as unchanged parent drugs in the urine. The renal excretion of imipenem and cilastatin involves both glomerular filtration and active tubular secretion. Greater than 90 % of the administered relebactam dose was excreted unchanged in human urine. The unbound renal clearance of relebactam is greater than the glomerular filtration rate, suggesting that in addition to glomerular filtration, active tubular secretion is involved in the renal elimination, accounting for ~ 30 % of the total clearance.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of imipenem, cilastatin, or relebactam were observed based on age, gender, or race/ethnicity.

Patients with Renal Impairment

In a single-dose trial evaluating the effect of renal impairment on the PK of relebactam 125 mg co-infused with imipenem/cilastatin 250 mg (half the recommended dose in patients with normal renal function), mean AUC was higher in subjects with CLCr 60-89, 30-59, and 15-29 mL/min, respectively, compared to healthy subjects with CLCr 90 mL/min or greater (Table 6). In subjects with end stage renal disease (ESRD) on hemodialysis, imipenem, cilastatin, and relebactam are removed by hemodialysis, with extraction coefficients of 66 % to 87 % for imipenem, 46 % to 56 % for cilastatin and 67 % to 87 % for relebactam.

Table 6: Mean AUC Increase in Subjects with Renal Impairment Compared to Subjects with CLCr 90 mL/min or Greater

Estimated CLCr (mL/min)	Imipenem	Cilastatin	Relebactam
60 to 89	1.1-fold	1.2-fold	1.2-fold
30 to 59	1.7-fold	2.0-fold	2.2-fold
15 to 29	2.6-fold	5.5-fold	4.7-fold

To maintain systemic exposures similar to patients with normal renal function, dose adjustment is recommended for patients with renal impairment [see *Dosage and Administration (2.2)*]. ESRD patients on hemodialysis should receive RECARBRIO after hemodialysis session [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Patients with Hepatic Impairment

Imipenem, cilastatin, and relebactam are primarily cleared renally; therefore, hepatic impairment is not likely to have any effect on RECARBRIO exposures.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

No drug-drug interaction was observed among imipenem, cilastatin, and relebactam in a clinical study in healthy subjects.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of imipenem or relebactam were observed when RECARBRIO was used concomitantly with probenecid (Organic Anion Transporter 3 (OAT3) inhibitor).

In Vitro Studies

CYP Enzymes

Relebactam does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 or induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 in human hepatocytes.

Transporter Systems

Relebactam does not inhibit OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K, or BSEP.

Relebactam is not a substrate of OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2, or MRP4 transporters, but is a substrate of OAT3, OAT4, MATE1, and MATE2K transporters.

The following antibacterial and antifungal drugs (piperacillin/tazobactam, ciprofloxacin, fluconazole, ampicillin, levofloxacin, metronidazole, vancomycin, linezolid, daptomycin, and cefazolin) did not significantly inhibit OAT3-mediated relebactam uptake.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

RECARBRIO is a combination of imipenem/cilastatin and relebactam. Imipenem is a penem antibacterial drug, cilastatin sodium is a renal dehydropeptidase inhibitor, and relebactam is a beta-lactamase inhibitor. Cilastatin limits the renal metabolism of imipenem and does not have antibacterial activity. The bactericidal

activity of imipenem results from binding to PBP 2 and PBP 1B in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* and the subsequent inhibition of penicillin binding proteins (PBPs). Inhibition of PBPs leads to the disruption of bacterial cell wall synthesis. Imipenem is stable in the presence of some beta-lactamases. Relebactam has no intrinsic antibacterial activity. Relebactam protects imipenem from degradation by certain serine beta-lactamases such as Sulfhydryl Variable (SHV), Temoneira (TEM), Cefotaximase-Munich (CTX-M), *Enterobacter cloacae* P99 (P99), *Pseudomonas*-derived cephalosporinase (PDC, AmpC-type), and *Klebsiella-pneumoniae* carbapenemase (KPC).

Resistance

Clinical isolates may produce multiple beta-lactamases, express varying levels of beta-lactamases, have amino acid sequence variations, or have other resistance mechanisms that have not yet been identified. Culture and susceptibility information and local epidemiology should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy.

Mechanisms of beta lactam resistance in gram-negative organisms include the production of beta-lactamases, up-regulation of efflux pumps, and loss of outer membrane porins. Imipenem/relebactam retains activity in the presence of the tested efflux pumps. Imipenem/relebactam has shown activity against some isolates of *P. aeruginosa* and Enterobacteriaceae that produce relebactam-susceptible beta-lactamases concomitant with loss of entry porins. Imipenem/relebactam is not active against most isolates containing metallo-beta-lactamases (MBLs), some oxacillinases with carbapenemase activity, as well as certain alleles of GES.

Imipenem/relebactam demonstrated *in vitro* activity against some Enterobacteriaceae isolates genotypically characterized for some beta-lactamases and extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) of the following groups: KPC, TEM, SHV, CTX-M, CMY, DHA, and ACT/MIR. Many of the Enterobacteriaceae isolates that were not susceptible to imipenem-relebactam were genotypically characterized and the genes encoding MBLs or certain oxacillinases were present.

Imipenem/relebactam demonstrated *in vitro* activity against genotypically characterized *P. aeruginosa* isolates containing certain known resistance factors: some chromosomal PDC alleles with ESBLs, and some with loss of outer membrane porin (OprD) with or without co-expression of up-regulated efflux pumps (MexAB, MexCD, MexJK, and MexXY). Genotypically characterized *P. aeruginosa* isolates that were not susceptible to imipenem/relebactam encoded some MBL, KPC, PER, GES, VEB, and PDC alleles.

Methicillin-resistant staphylococci should be considered resistant to imipenem. Imipenem is inactive *in vitro* against *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and some isolates of *Burkholderia cepacia*.

No cross-resistance with other classes of antimicrobials has been identified. Some isolates resistant to carbapenems (including imipenem) and to cephalosporins may be susceptible to RECARBRIO.

Interaction with Other Antimicrobials

In vitro studies have demonstrated no antagonism between imipenem/relebactam and amikacin, azithromycin, aztreonam, colistin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, tigecycline, tobramycin, or vancomycin.

Activity against Imipenem-Nonsusceptible Bacteria in Animal Infection Models

Relebactam restored activity of imipenem/cilastatin in animal models of infection (e.g., mouse disseminated infection, mouse thigh infection, and mouse pulmonary infection) caused by imipenem-nonsusceptible KPC-producing Enterobacteriaceae and imipenem-nonsusceptible *P. aeruginosa* (imipenem-nonsusceptible due to production of chromosomal PDC and loss of OprD porin).

Antimicrobial Activity

RECARBRIO has been shown to be active against most isolates of the following bacteria, both *in vitro* and in clinical infections [see *Indications and Usage* (1.1) and (1.2)].

Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP)

Aerobic Bacteria

Gram-negative Bacteria

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Complicated Urinary Tract Infections (cUTI)

Aerobic Bacteria

Gram-negative Bacteria

- *Klebsiella aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Complicated Intra-abdominal Infections (cIAI)

Aerobic Bacteria

Gram-negative Bacteria

- *Citrobacter freundii*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Anaerobic Bacteria

Gram-negative Bacteria

- *Bacteroides caccae*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides ovatus*
- *Bacteroides stercoris*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Bacteroides uniformis*
- *Bacteroides vulgatus*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Parabacteroides distasonis*

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown. At least 90 percent of the following bacteria exhibit an *in vitro* (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoint for RECARBRIO against isolates of similar genus or organism group. However, the efficacy of RECARBRIO in treating clinical infections due to these bacteria has not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Aerobic Bacteria

Gram-positive Bacteria

- *Enterococcus faecalis*
- Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus constellatus*
- *Streptococcus pneumoniae*

Gram-negative Bacteria

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter asburiae*

Anaerobic Bacteria

Gram-positive Bacteria

- *Eggerthella lenta*
- *Parvimonas micra*
- *Peptoniphilus harei*
- *Peptostreptococcus anaerobius*

Gram-negative Bacteria

- *Fusobacterium necrophorum*
- *Fusobacterium varium*
- *Parabacteroides goldsteinii*
- *Parabacteroides merdae*
- *Prevotella bivia*
- *Veillonella parvula*

Susceptibility Test Methods

For specific information regarding susceptibility testing methods, interpretive criteria, and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for RECARBRIO, please see: <https://www.fda.gov/STIC>.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies with imipenem/cilastatin or relebactam have not been conducted.

Mutagenesis

Genotoxicity studies were performed in a variety of bacterial and mammalian tests *in vivo* and *in vitro*. None of these tests showed any evidence of genetic damage.

The tests conducted with imipenem, cilastatin, or imipenem/cilastatin included: V79 mammalian cell mutagenesis assay (imipenem, cilastatin), Ames test (imipenem, cilastatin), unscheduled DNA synthesis assay (imipenem/cilastatin), and *in vivo* mouse cytogenetics test (imipenem/cilastatin).

The tests conducted with relebactam included: Ames test, *in vitro* chromosomal aberration in Chinese Hamsters Ovary (CHO) cells, and *in vivo* rat micronucleus test.

Impairment of Fertility

No adverse effects on fertility, reproductive performance, fetal viability, growth or postnatal development were observed in male and female rats given imipenem/cilastatin at intravenous doses up to 80 mg/kg/day and at a subcutaneous dose of 320 mg/kg/day. In rats, a dose of 320 mg/kg was approximately double the MRHD based on body surface area. Slight decreases in live fetal body weight were restricted to the highest dosage level.

In fertility studies, relebactam was administered in intravenous doses of 50, 150, and 450 mg/kg/day to male rats beginning 15 days before mating, through mating, and for an additional 3 weeks and to female rats beginning 15 days before mating, through mating, and until gestation day (GD) 7. Relebactam did not impair fertility, reproductive performance or spermatogenesis in males or fertility, reproductive performance,

or early embryonic development in females at doses up to 450 mg/kg/day corresponding to plasma AUC exposures of approximately 8 times in males and 7 times in females the plasma AUC exposure in humans at the MRHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Relebactam given as a single entity caused renal tubular degeneration in monkeys at AUC exposure 7-fold the human AUC exposure at the MRHD. Renal tubular degeneration was shown to be reversible after dose discontinuation. There was no evidence of nephrotoxicity at AUC exposures less than or equal to 3-fold the human AUC exposure at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia

A total of 535 hospitalized adults with HABP/VABP were randomized and received trial medications in a multinational, double-blind trial (Trial 1, NCT02493764) comparing RECARBRIO 1.25 grams (imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg/relebactam 250 mg) intravenously every 6 hours to piperacillin and tazobactam (4.5 grams) for 7 to 14 days of therapy.

The modified intent-to-treat (MITT) population, which included all randomized patients who received at least one dose of trial treatment and did not have only gram-positive cocci on Gram stain of the baseline lower respiratory tract (LRT) specimen included 531 patients; the mean age was 60 and 43 % were 65 years of age or older. The majority of patients were men (69 %), white (78 %), and from Europe (61 %). The mean APACHE II score was 15 and 47 % of the population had an APACHE II score of ≥ 15 . At randomization, 66 % of patients were admitted to the ICU, 77 % had been in the hospital for ≥ 5 days, and 48 % had a creatinine clearance of < 90 mL/min. Concurrent bacteremia was present at baseline in 5.8 % of patients.

Table 7 presents the incidence of all-cause mortality through Day 28 and clinical response at the early follow-up (EFU) visit (7 to 14 days after the end of therapy) in the MITT population. Overall results are presented along with subgroup results by pneumonia diagnosis.

Table 7: Day 28 All-Cause Mortality and Clinical Response Rates at EFU from Trial 1 of Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP) (MITT Population)

	RECARBRIO		Piperacillin/Tazobactam		Treatment Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	% ^a	(95% CI) ^a
All-Cause Mortality Through Day 28^{b,d}	42/264	(15.9)	57/267	(21.3)	-5.3	(-11.9, 1.2)
Non-ventilated HABP	18/142	(12.7)	15/131	(11.5)	1.2	(-6.8, 9.1)
Ventilated HABP/VABP	24/122	(19.7)	42/136	(30.9)	-11.2	(-21.6, -0.5)
Clinical Response at EFU^c	161/264	(61.0)	149/267	(55.8)	5.0	(-3.2, 13.2)
Non-ventilated HABP	95/142	(66.9)	87/131	(66.4)	0.5	(-10.7, 11.7)
Ventilated HABP/VABP	66/122	(54.1)	62/136	(45.6)	8.5	(-3.7, 20.5)
^a Treatment differences and 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method. ^b n/m = number of subjects with survival status of death or unknown / number of modified intent-to-treat subjects. ^c n/m = number of subjects with a favorable clinical response / number of modified intent-to-treat subjects. ^d One subject in the RECARBRIO arm had unknown mortality status at Day 28 which was counted as a death. EFU = early follow up.						

In the MITT population, in patients with an APACHE II score < 15 , Day 28 all-cause mortality rates were 17/139 (12.2 %) for RECARBRIO-treated patients and 12/140 (8.6 %) for piperacillin/tazobactam-treated patients, clinical cure rates were 90/139 (64.7 %) and 98/140 (70 %), respectively. In patients with an APACHE II score ≥ 15 , Day 28 all-cause mortality rates were 25/125 (20 %) for RECARBRIO-treated

patients and 45/127 (35.4 %) for piperacillin/tazobactam-treated patients, clinical cure rates were 71/125 (56.8 %) and 51/127 (40.2 %), respectively.

Per pathogen favorable clinical response at EFU and Day 28 all-cause mortality were assessed in a microbiological modified intention to treat (mMITT) population, which consisted of all randomized MITT subjects who had at least one baseline LRT pathogen that was susceptible to both study treatments (Table 8).

Table 8: Day 28 All-Cause Mortality and Favorable Clinical Response at EFU by Baseline LRT Pathogen from Trial 1 of Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP) (mMITT Population)

Baseline LRT Pathogen	Day 28 All-Cause Mortality		Clinical Response at EFU	
	RECARBRIO n/m ^a (%)	Piperacillin/Tazobactam n/m ^a (%)	RECARBRIO n/m ^b (%)	Piperacillin/Tazobactam n/m ^b (%)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	0/5 ^c (0.0)	1/10 (10.0)	4/5 ^c (80.0)	6/10 (60.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/7 ^c (14.3)	3/16 (18.8)	6/7 ^c (85.7)	12/16 (75.0)
<i>Escherichia coli</i>	5/27 (18.5)	8/33 (24.2)	16/27 (59.3)	19/33 (57.6)
<i>Haemophilus influenzae</i> ^d	2/13 (15.4)	3/12 (25.0)	9/13 (69.2)	8/12 (66.7)
<i>Klebsiella</i> spp. ^e	6/42 (14.3)	8/41 (19.5)	25/42 (59.5)	28/41 (68.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7/26 (26.9)	5/35 (14.3)	12/26 (46.2)	20/35 (57.1)
<i>Serratia marcescens</i>	2/10 (20.0)	1/4 (25.0)	7/10 (70.0)	3/4 (75.0)
LRT = lower respiratory tract EFU = early follow-up ^a n/m = the number of subjects with survival status of death or unknown within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture. ^b n/m = the number of subjects with a favorable clinical response within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture. ^c Supportive evidence was derived from the imipenem and cilastatin prescribing information. ^d All <i>H. influenzae</i> isolates were susceptible to imipenem. The susceptible MIC breakpoint for PIP/TAZ is ≤ 1/4 mcg/mL. At the lowest concentration of PIP/TAZ tested (2/4 mcg/mL) there was no visible growth. ^e Includes <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> .				

14.2 Complicated Urinary Tract Infections, including Pyelonephritis and Complicated Intra-Abdominal Infections

The determination of efficacy and safety of RECARBRIO was supported in part by the previous findings of the efficacy and safety of imipenem/cilastatin for the treatment of cIAI and cUTI. The contribution of relebactam to RECARBRIO was primarily established *in vitro* and in animal models of infection [see *Microbiology* (12.4)]. Imipenem/cilastatin plus relebactam was studied in cUTI including pyelonephritis (Trial 2, NCT01505634) and cIAI (Trial 3, NCT01506271) in randomized, blinded, active-controlled, multicenter trials. These trials provided only limited efficacy and safety information.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RECARBRIO (imipenem, cilastatin, and relebactam) for injection, 1.25 grams is supplied as a white to light yellow sterile powder for constitution in a single-dose glass vial containing imipenem 500 mg (equivalent to 530 mg imipenem monohydrate), cilastatin 500 mg (equivalent to 531 mg cilastatin sodium), and relebactam 250 mg (equivalent to 263 mg relebactam monohydrate).

The vials are supplied as a single-dose glass vial (NDC 0006-3856-01) and in cartons containing 25 vials (NDC 0006-3856-02).

Store RECARBRIO vials at 20 °C to 25 °C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15 °C to 30 °C (between 59 °F to 86 °F) [See USP Controlled Room Temperature]. Keep vials in the carton.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Serious Allergic Reactions

Advise patients, their families, or caregivers that allergic reactions, including serious allergic reactions, could occur that require immediate treatment. Ask them about any previous hypersensitivity reactions to RECARBRIO (imipenem, cilastatin, and relebactam), carbapenems, penicillins, cephalosporins, other beta lactams, or other allergens [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Seizures and Central Nervous System Reactions

Counsel patients, their families, or caregivers to inform a healthcare provider if they have central nervous system disorders, such as stroke or history of seizures. Seizures have been reported during treatment with imipenem, a component of RECARBRIO, especially when recommended dosages were exceeded and with closely related antibacterial drugs [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Drug Interaction with Valproic Acid

Counsel patients, their families, or caregivers to inform a healthcare provider if they are taking valproic acid or divalproex sodium. If treatment with RECARBRIO is necessary, supplemental anti-convulsant medication to prevent and/or treat seizures may be needed [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Potentially Serious Diarrhea

Advise patients, their families, or caregivers that diarrhea is a common problem caused by antibacterial drugs, including RECARBRIO and usually resolves when the drug is discontinued. Sometimes, frequent watery or bloody diarrhea may occur and may be a sign of a more serious intestinal infection that may require treatment. If severe watery or bloody diarrhea develops, tell the patient to contact his or her healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Antibacterial Resistance

Patients should be counseled that antibacterial drugs, including RECARBRIO, should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When RECARBRIO is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by RECARBRIO or other antibacterial drugs in the future [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2019-2020 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk7655a-iv-2006r001

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains imipenem monohydrate equivalent to 500 mg imipenem, cilastatin sodium equivalent to 500 mg cilastatin, and relebactam monohydrate equivalent to 250 mg relebactam.

Excipient(s) with known effect

The total amount of sodium in each vial is 37.5 mg (1.6 mmol).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.

A white to light yellow powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Recarbrio is indicated for:

- Treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator associated pneumonia (VAP), in adults (see sections 4.4 and 5.1).
- Treatment of bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with HAP or VAP, in adults.
- Treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4, and 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

It is recommended that Recarbrio should be used to treat infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with limited treatment options only after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases.

Posology

Table 1 shows the recommended intravenous dose for patients with a creatinine clearance (CrCl) ≥ 90 mL/min (see sections 4.4 and 5.1).

Table 1: Recommended intravenous dose for patients with a creatinine clearance (CrCl) $\geq$ 90 mL/min^{1,2}

Type of infection	Dose of Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam)	Frequency	Infusion time	Duration of treatment
Hospital-acquired pneumonia, including ventilator associated pneumonia ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Every 6 hours	30 mins	7 to 14 days
Infections due to aerobic Gram-negative organisms in patients with limited treatment options ²	500 mg/500 mg/250 mg	Every 6 hours	30 mins	Duration in accordance with the site of infection ⁴

¹As calculated using the Cockcroft-Gault formula.

²For HAP or VAP patients with CrCl $>$ 250 mL/min, and for patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI) or complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis with CrCl $>$ 150 mL/min, the recommended dose of Recarbrio may not be sufficient (see section 4.4).

³Includes bacteraemia, in association with, or suspected to be associated with, HAP or VAP.

⁴e.g., for cIAI and cUTI the recommended treatment duration is 5 to 10 days; treatment may continue up to 14 days.

Special populations

Renal impairment

Patients who have a CrCl less than 90 mL/min require dosage reduction of Recarbrio as indicated in Table 2. For patients with fluctuating renal function, CrCl should be monitored.

Table 2: Recommended intravenous doses for patients with a CrCl $<$ 90 mL/min

Estimated Creatinine Clearance (mL/min)*	Recommended dosage of Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) [†]
Less than 90 to greater than or equal to 60	400/400/200
Less than 60 to greater than or equal to 30	300/300/150
Less than 30 to greater than or equal to 15	200/200/100
End stage renal disease (ESRD) on haemodialysis [‡]	200/200/100

*CrCl calculated using the Cockcroft-Gault formula.
[†]Administer intravenously over 30 minutes every 6 hours.
[‡]Administration should be timed to follow haemodialysis. Imipenem, cilastatin, and relebactam are cleared from the circulation during haemodialysis. Recarbrio is provided as a single vial in a fixed-dose combination; the dose for each component will be adjusted equally during preparation (see section 6.6).

Patients with CrCl less than 15 mL/min should not receive Recarbrio unless haemodialysis is instituted within 48 hours. There is inadequate information to recommend usage of Recarbrio for patients undergoing peritoneal dialysis.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with impaired hepatic function (see section 5.2).

Elderly population

No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of imipenem/cilastatin/relebactam in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Intravenous use.

Recarbrio is administered by intravenous infusion over 30 minutes.

Recarbrio must be reconstituted (see sections 6.2, 6.3, and 6.6) prior to intravenous infusion.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to any other carbapenem antibacterial agent.

Severe hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of beta-lactam antibacterial agent (e.g., penicillins, cephalosporins or monobactams) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving therapy with beta-lactams (see sections 4.3 and 4.8).

These reactions are more likely to occur in individuals with a history of sensitivity to multiple allergens. Before initiating therapy with Recarbrio, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to carbapenems, penicillins, cephalosporins, other beta-lactams, and other allergens.

If an allergic reaction to Recarbrio occurs, treatment with Recarbrio must be discontinued immediately. Serious anaphylactic reactions require immediate emergency treatment.

Hepatic function

Hepatic function should be closely monitored during treatment with Recarbrio due to the risk of hepatic toxicity (such as increase in transaminases, hepatic failure, and fulminant hepatitis) (see section 4.8).

Use in patients with liver disease: patients with pre-existing liver disorders should have liver function monitored during treatment with Recarbrio. There is no dose adjustment necessary (see section 4.2).

Central nervous system (CNS)

CNS adverse reactions, such as seizures, confusional states, and myoclonic activity have been reported during treatment with imipenem/cilastatin, components of Recarbrio, especially when recommended dosages of imipenem were exceeded. These reactions have been reported most commonly in patients with CNS disorders (e.g., brain lesions or history of seizures) and/or compromised renal function.

Increased seizure potential due to interaction with valproic acid

The concomitant use of Recarbrio and valproic acid/divalproex sodium is not recommended. Antibacterials other than carbapenems should be considered to treat infections in patients whose seizures are well-controlled on valproic acid or divalproex sodium. If administration of Recarbrio is necessary, supplemental anti-convulsant therapy should be considered (see section 4.5).

Clostridioides difficile-Associated Diarrhoea (CDAD)

Clostridioides difficile-associated diarrhoea (CDAD) has been reported with Recarbrio. CDAD may range in severity from mild diarrhoea to fatal colitis. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhoea during or following the administration of Recarbrio (see section 4.8). Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, discontinuation of therapy with Recarbrio, and the administration of specific treatment for *C. difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Patients with CrCl $\geq$ 150 mL/min

Based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses, the dose of Recarbrio that is recommended for patients with CrCl of $\geq$ 90 mL/min may not be sufficient to treat patients with HAP or VAP and CrCl $>$ 250 mL/min, or patients with cIAI or cUTI and CrCl $>$ 150 mL/min. Consideration should be given to using alternative therapies for these patients.

Renal impairment

Dose adjustment is recommended in patients with renal impairment (see section 4.2). There is inadequate information to recommend usage of Recarbrio for patients undergoing peritoneal dialysis.

Limitations of the clinical data

Patients who were immunocompromised, including those with neutropenia, were excluded from clinical trials.

Hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia

In a single study of hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, 6.2 % (33/535) of patients had bacteraemia at baseline.

Patients with limited treatment options

The use of Recarbrio to treat patients with infections due to aerobic Gram-negative organisms who have limited treatment options is based on experience with imipenem/cilastatin, pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for imipenem/cilastatin/relebactam, and on limited data from a randomised clinical study in which 21 evaluable patients were treated with Recarbrio and 10 evaluable patients were treated with colistin and imipenem/cilastatin for infections caused by imipenem-non-susceptible organisms.

Limitations of the spectrum of antibacterial activity

Imipenem does not have activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) or against *Enterococcus faecium*. Alternative or additional antibacterial agents should be used when these pathogens are known or suspected to be contributing to the infectious process.

The inhibitory spectrum of relebactam includes class A beta-lactamases (such as ESBLs and KPC) and Class C beta-lactamases including PDC. Relebactam does not inhibit class D carbapenemases such as OXA-48 or class B metallo-beta-lactamases such as NDM and VIM (see section 5.1).

Non-susceptible organisms

The use of imipenem/cilastatin/relebactam may result in the overgrowth of non-susceptible organisms, which may require interruption of treatment or other appropriate measures.

Antiglobulin test (Coombs test) seroconversion

A positive direct or indirect Coombs test may develop during treatment with imipenem/cilastatin/relebactam (see section 4.8).

Controlled sodium diet

Each vial contains a total of 37.5 mg of sodium (1.6 mmol), equivalent to 1.9 % of the WHO (World Health Organization) recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. This should be considered when administering Recarbrio to patients who are on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ganciclovir

Generalised seizures have been reported in patients who received ganciclovir concomitantly with imipenem/cilastatin, components of Recarbrio. Ganciclovir should not be used concomitantly with Recarbrio unless the potential benefits outweigh the risks.

Valproic acid

Case reports in the literature have shown that co-administration of carbapenems, including imipenem/cilastatin (components of Recarbrio), to patients receiving valproic acid or divalproex sodium results in a reduction in valproic acid concentrations. The valproic acid concentrations may drop below the therapeutic range as a result of this interaction, therefore increasing the risk of breakthrough seizures. Although the mechanism of this interaction is unknown, data from *in vitro* and animal studies suggest that carbapenems may inhibit the hydrolysis of valproic acid's glucuronide metabolite (VPA-g) back to valproic acid, thus decreasing the serum concentrations of valproic acid. The concomitant use of Recarbrio and valproic acid/divalproex sodium is not recommended (see section 4.4).

Oral anti-coagulants

Simultaneous administration of antibacterial agents with warfarin may augment its anticoagulant effects. It is recommended that the INR should be monitored as appropriate during and shortly after co-administration of antibiotics with oral anti-coagulant medicinal products.

Clinical drug interaction studies

A clinical drug-drug interaction study demonstrated that imipenem and relebactam exposures do not increase by a clinically significant extent when Recarbrio is co-administered with the prototypical OAT-inhibitor probenecid, indicating a lack of clinically meaningful OAT-mediated drug-drug interactions. Concomitant administration of imipenem/cilastatin and probenecid increased the plasma level and half-life of cilastatin, though not to a clinically meaningful extent. Therefore, Recarbrio may be administered concomitantly with OAT inhibitors.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies for the use of imipenem, cilastatin, or relebactam in pregnant women.

Animal studies with imipenem/cilastatin have shown reproductive toxicity in monkeys (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Animal studies with relebactam do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Recarbrio should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breastfeeding

Imipenem and cilastatin are excreted into the mother's milk in small quantities.

It is unknown whether relebactam is excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of relebactam in the milk of rats (for details see section 5.3).

A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue Recarbrio therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no human data available regarding potential effects of imipenem/cilastatin or relebactam treatment on male or female fertility. Animal studies do not indicate harmful effects of imipenem/cilastatin or relebactam on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Recarbrio has moderate influence on the ability to drive and use machines. CNS adverse reactions, such as seizures, confusional states, and myoclonic activity, have been reported during treatment with imipenem/cilastatin, components of Recarbrio, especially when recommended dosages of imipenem were exceeded (see section 4.4). Therefore, caution should be exercised when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently occurring adverse reaction ($\geq 2\%$) in patients receiving imipenem/cilastatin plus relebactam in pooled Phase 2 trials of complicated intra-abdominal infections (cIAI) and complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis (N = 431) was diarrhoea. The most frequently occurring adverse reactions ($\geq 2\%$) in patients receiving Recarbrio in a Phase 3 trial of HAP or VAP (N = 266) were diarrhoea, alanine aminotransferase increased, and aspartate aminotransferase increased.

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions have been reported during Phase 2 (imipenem/cilastatin plus relebactam including 431 patients) and Phase 3 (Recarbrio including 266 patients) clinical trials and with imipenem/cilastatin in clinical studies or during post-marketing experience with imipenem/cilastatin (see Table 3).

Adverse reactions are classified according to MedDRA System Organ Class and frequency. Frequency categories are derived according to the following conventions: Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Frequency of adverse reactions by system organ class

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Unknown
--------------------	--------	----------	------	-----------	---------

Infections and infestations			Pseudomembranous colitis* Candidiasis*	Gastro-enteritis*	
Blood and lymphatic system disorders	Eosinophilia*	Pancytopenia* Neutropenia* Leukopenia* Thrombocytopenia* Thrombocytosis*	Agranulocytosis*	Haemolytic anaemia* Bone marrow depression*	
Immune system disorders			Anaphylactic reactions*		
Nervous system disorders		Seizures* Hallucinations* Confusional states* Myoclonic activity* Dizziness* Somnolence*	Encephalopathy* Paraesthesia* Focal tremor* Taste perversion*	Aggravation of myasthenia gravis* Headache*	Agitation* Dyskinesia*
Ear and labyrinth disorders			Hearing loss*	Vertigo* Tinnitus*	
Cardiac disorders				Cyanosis* Tachycardia* Palpitations*	
Vascular disorders	Thrombophlebitis*	Hypotension*		Flushing*	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				Dyspnoea* Hyper-ventilation* Pharyngeal pain*	

Gastrointestinal disorders	Diarrhoea ^{†*} Nausea ^{†*} Vomiting ^{†*}		Staining of teeth and/or tongue*	Haemorrhagic colitis* Abdominal pain* Heartburn* Glossitis* Tongue papilla hypertrophy* Increased salivation*	
Hepatobiliary disorders	Alanine aminotransferase increased ^{†*} Aspartate aminotransferase increased ^{†*}		Hepatic failure* Hepatitis*	Fulminant hepatitis*	Jaundice*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash (e.g., exanthematous)*	Urticaria* Pruritus*	Toxic epidermal necrolysis* Angioedema* Stevens-Johnson syndrome* Erythema multiforme* Exfoliative dermatitis*	Hyperhidrosis* Skin texture changes*	
Musculoskeletal and connective tissue disorders				Polyarthralgia* Thoracic spine pain*	
Renal and urinary disorders		Elevations in serum creatinine*	Acute renal failure* Oliguria/anuria* Polyuria* Urine discoloration (harmless and should not be confused with haematuria)*		
Reproductive system and breast disorders				Pruritus vulvae*	
General disorders and administration site conditions		Fever* Local pain and induration at the injection site*		Chest discomfort* Asthenia/weakness*	

Investigations	Increases in serum alkaline phosphatase*	Coombs test positive* Prolonged prothrombin time* Decreased haemoglobin* Increases in serum bilirubin* Elevations in blood urea nitrogen*			Blood lactate dehydrogenase increased*
*reported with imipenem/cilastatin in clinical studies or during post-marketing experience with imipenem/cilastatin					
†reported with imipenem/cilastatin plus relebactam in Phase 2 (N = 431) and in Phase 3 (N = 266) studies					

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, discontinue Recarbrio, treat based on symptoms, and institute general supportive treatment. Imipenem, cilastatin, and relebactam can be removed by haemodialysis. No clinical information is available on the use of haemodialysis to treat overdosage.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, carbapenems, ATC code: J01DH56

Mechanism of action

The bactericidal activity of imipenem results from the inhibition of penicillin binding proteins (PBPs) leading to inhibition of peptidoglycan cell wall synthesis.

Cilastatin limits the renal metabolism of imipenem and does not have antibacterial activity.

Relebactam is a non-beta lactam inhibitor of Ambler class A and class C beta-lactamases, including class A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), and class C (AmpC-type) beta-lactamases including *Pseudomonas*-Derived Cephalosporinase (PDC). Relebactam does not inhibit class B enzymes (metallo-beta-lactamases) or class D carbapenemases. Relebactam has no antibacterial activity.

Resistance

Mechanisms of resistance in Gram-negative bacteria that are known to affect imipenem/relebactam include the production of metallo-beta-lactamases or oxacillinases with carbapenemase activity.

Expression of certain alleles of the class A beta-lactamase Guiana extended-spectrum beta-lactamase (GES) and overexpression of PDC coupled with loss of imipenem entry porin OprD may confer resistance to imipenem/relebactam in *P. aeruginosa*. The expression of efflux pumps in *P. aeruginosa*

does not affect activity of either imipenem or relebactam. Mechanisms of bacterial resistance that could decrease the antibacterial activity of imipenem/relebactam in Enterobacterales include porin mutations affecting outer membrane permeability.

Antibacterial activity in combination with other antibacterial agents

In vitro studies have demonstrated no antagonism between imipenem/relebactam and amikacin, azithromycin, aztreonam, colistin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, tigecycline, tobramycin, or vancomycin.

Susceptibility testing breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are as follows:

Organism group	Minimum Inhibitory Concentrations (mg/L)	
	Susceptible ≤	Resistant >
Enterobacterales (except Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Viridans group streptococci	2	2
Anaerobes, Gram-positive	2	2
Anaerobes, Gram-negative	2	2

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

Time that unbound plasma concentrations of imipenem exceed the imipenem/relebactam minimum inhibitory concentration (%fT > MIC) has been shown to best correlate with efficacy. The ratio of the 24 - hour unbound plasma relebactam AUC to imipenem/relebactam MIC (fAUC / MIC) has been determined to be the index that best predicts activity of relebactam.

Clinical efficacy against specific pathogens

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the pathogens listed under each indication that were susceptible to imipenem and relebactam *in vitro*:

Hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia

Gram-negative micro-organisms

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

In vitro studies suggest that the following pathogens would be susceptible to imipenem and relebactam in the absence of acquired mechanisms of resistance:

Gram-negative aerobic micro-organisms

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex
- *Citrobacter* spp. (including *C. freundii* and *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (including *E. asburiae* and *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (including *K. aerogenes*, *K. oxytoca* and *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gram-negative anaerobic micro-organisms

- *Bacteroides* spp. (including *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (including *F. nucleatum* and *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (including *P. melaninogenica*, *P. bivia*, and *P. buccae*)

Gram-positive aerobic micro-organisms

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (methicillin susceptible isolates only)
- Viridans group streptococci (including *S. anginosus* and *S. constellatus*)

In vitro studies indicate that the following species are not susceptible to imipenem and relebactam:

Gram-negative aerobic micro-organisms

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Recarbrio in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of Gram-negative bacterial infections (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

General introduction

The steady-state pharmacokinetic parameters of imipenem, cilastatin, and relebactam in healthy adults with normal renal function (CrCl 90 mL/min or greater), after multiple 30-minute intravenous infusions of 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam administered every 6 hours are summarised in Table 4. The steady-state pharmacokinetic parameters of imipenem and relebactam in patients with cIAI or cUTI and HAP or VAP with normal renal function (90 mL/min $\leq$ CrCl < 150 mL/min) after multiple 30-minute intravenous infusions of 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam administered every 6 hours are summarised in Tables 5 and 6, respectively. Pharmacokinetic parameters were similar for single- and multiple-dose administration due to minimal accumulation.

The $C_{\max}$ and AUC of imipenem, cilastatin, and relebactam increase in proportion to dose. The elimination half-lives ($t_{1/2}$) of imipenem, cilastatin, and relebactam are independent of dose.

Table 4: Steady-state geometric mean (% geometric co-efficient of variation) plasma pharmacokinetic parameters of imipenem, cilastatin, and relebactam after multiple intravenous 30-minute infusions of 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam every 6 hours in healthy adults

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6 hr} (μM-hr)	138.0 (17.8)	98.0 (17.0)	81.6 (17.8)
C _{max} (μM)	106.0 (26.8)	96.4 (21.8)	48.3 (24.9)
CL (L/hr)	12.0 (17.8)	14.2 (17.0)	8.8 (17.8)
t _{1/2} (hr)*	1.1 (±0.1)	1.0 (±0.1)	1.7 (±0.2)
*Arithmetic mean (standard deviation) reported for t _{1/2} AUC _{0-6 hr} = area under the concentration time curve from 0 to 6 hours; C _{max} = maximum concentration; CL = plasma clearance; t _{1/2} = elimination half-life			

Table 5: Population pharmacokinetic model based steady-state geometric mean (% geometric co-efficient of variation) plasma pharmacokinetic parameters of imipenem and relebactam after multiple intravenous 30-minute infusions of Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebactam) every 6 hours in cIAI or cUTI patients with CrCl 90 mL/min or greater

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 hr} (μM-hr)	500.0 (56.3)	390.5 (44.5)
C _{max} (μM)	88.9 (62.1)	58.5 (44.9)
CL (L/hr)	13.4 (56.3)	7.4 (44.5)
t _{1/2} (hr)*	1.0 (±0.5)	1.2 (±0.7)
*Arithmetic mean (standard deviation) reported for t _{1/2} AUC _{0-24 hr} = area under the concentration time curve from 0 to 24 hours; C _{max} = maximum concentration; CL = plasma clearance; t _{1/2} = elimination half-life		

Table 6: Population pharmacokinetic model based steady-state geometric mean (% geometric co-efficient of variation) plasma pharmacokinetic parameters of imipenem and relebactam after multiple intravenous 30-minute infusions of Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam) every 6 hours in HAP or VAP patients with CrCl 90 mL/min or greater

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24hr} (μM-hr)	812.2 (59.4)	655.2 (47.9)
C _{max} (μM)	159.1 (62.3)	87.6 (43.8)
CL (L/hr)	8.2 (59.4)	4.4 (47.9)
AUC _{0-24hr} =area under the concentration time curve from 0 to 24 hours; C _{max} =maximum concentration; CL=plasma clearance		

Distribution

The binding of imipenem and cilastatin to human plasma proteins is approximately 20 % and 40 %, respectively. The binding of relebactam to human plasma proteins is approximately 22 % and is independent of concentration.

The steady-state volume of distribution of imipenem, cilastatin, and relebactam is 24.3 L, 13.8 L, and 19.0 L, respectively, in subjects following multiple doses infused over 30 minutes every 6 hours.

The penetration into pulmonary epithelial lining fluid (ELF) expressed as the total ELF-to-unbound plasma exposure ratio was 55 % and 54 % for imipenem and relebactam, respectively.

Biotransformation

Imipenem, when administered alone, is metabolised in the kidneys by dehydropeptidase-I, resulting in low levels of imipenem (average of 15-20 % of the dose) recovered in human urine. Cilastatin, an inhibitor of this enzyme, effectively prevents renal metabolism so that when imipenem and cilastatin are given concomitantly, adequate levels of imipenem (approximately 70 % of the dose) are achieved in the urine to enable antibacterial activity.

Cilastatin is mainly eliminated in the urine as unchanged parent drug (approximately 70 - 80 % of the dose), with 10 % of the dose recovered as an N-acetyl metabolite, which has inhibitory activity against dehydropeptidase-I comparable to the parent medicinal product.

Relebactam is cleared primarily via renal excretion as unchanged parent drug (greater than 90 % of the dose) and is minimally metabolised. Unchanged relebactam was the only drug-related component detected in human plasma.

Elimination

Imipenem, cilastatin, and relebactam are mainly excreted by the kidneys.

Following multiple-dose administration of 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin, and 250 mg relebactam to healthy male subjects, approximately 63 % of the administered imipenem dose, and 77 % of the administered cilastatin dose are recovered as unchanged parent in the urine. The renal excretion of imipenem and cilastatin involves both glomerular filtration and active tubular secretion. Greater than 90 % of the administered relebactam dose was excreted unchanged in human urine. The mean renal clearance for relebactam is 135 mL/min, close to the plasma clearance (148 mL/min), indicating nearly complete elimination of relebactam by the renal route. The unbound renal clearance of relebactam is greater than the glomerular filtration rate, suggesting that in addition to glomerular filtration, active tubular secretion is involved in the renal elimination, accounting for ~ 30 % of the total clearance.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of relebactam are linear across the 25 mg to 1150 mg dose range studied for a single intravenous administration, and 50 mg to 625 mg dose range studied for multiple intravenous administration every 6 hours up to 7 days. Minimal accumulation of imipenem, cilastatin or relebactam was observed following multiple 30-minute intravenous infusions of relebactam (50 to 625 mg) co-administered with 500 mg imipenem/500 mg cilastatin every 6 hours up to 7 days in healthy adult males with normal renal function.

Drug metabolizing enzymes

Studies evaluating the potential for imipenem or cilastatin to interact with CYP450 enzymes have not been conducted.

Relebactam at clinically relevant concentrations does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 *in vitro* in human liver microsomes. Relebactam showed no potential for *in vitro* induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in human hepatocytes. Thus, relebactam is unlikely to cause clinical drug-drug interactions via CYP-mediated pathways.

Imipenem, cilastatin, and relebactam are all cleared primarily via renal excretion unchanged, with metabolism as a minor elimination route. Thus, Recarbrio is unlikely to be subject to drug-drug interactions when co-administered with CYP inhibitors or inducers.

Membrane transporters

Relebactam does not inhibit the following hepatic and renal transporters *in vitro* at clinically relevant concentrations: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K, or BSEP.

Relebactam is actively secreted into the urine. It is not a substrate of OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2, or MRP4 transporters, but is a substrate of OAT3, OAT4, MATE1 and MATE2K transporters. The active tubular secretion accounts for only approximately 30 % of the total clearance of relebactam, thus, the extent of drug-drug interaction due to inhibition of the tubular transporters is expected to be of minimal clinical significance, which was confirmed with a clinical drug-drug interaction study with probenecid and Recarbrio (see section 4.5).

Special populations

Renal impairment

In a clinical pharmacokinetic study and population pharmacokinetic analysis, clinically relevant differences in exposure (AUC) were observed for imipenem, cilastatin, and relebactam based on the

extent of renal impairment.

In the clinical study, imipenem geometric mean AUCs were up to 1.4 - fold, 1.5 - fold, and 2.5 - fold higher in patients with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to healthy subjects with normal renal function. The respective cilastatin geometric mean AUCs were up to 1.6 - fold, 1.9 - fold, and 5.6 - fold higher. Relebactam geometric mean AUCs were up to 1.6 - fold, 2.2 - fold, and 4.9 - fold higher in patients with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to healthy subjects with normal renal function. In patients with End Stage Renal Disease (ESRD) on haemodialysis, imipenem, cilastatin, and relebactam are efficiently removed by haemodialysis.

To maintain systemic exposures similar to patients with normal renal function, dose adjustment is recommended for patients with renal impairment. ESRD patients on haemodialysis should receive Recarbrio after haemodialysis session (see section 4.2).

Hepatic impairment

Imipenem, cilastatin, and relebactam are primarily cleared renally; therefore, hepatic impairment is not likely to have any effect on Recarbrio exposures (see section 4.2).

Elderly/gender

In a geriatric/gender study and population pharmacokinetic analysis no clinically relevant differences in exposure (AUC) were observed for imipenem, cilastatin, and relebactam based on age or gender, apart from the effect of renal function (see section 4.2).

Race

Only a limited number of non-white patients were included in the clinical studies, but no major effect of race on imipenem, cilastatin, and relebactam pharmacokinetics is expected.

5.3 Preclinical safety data

Imipenem/cilastatin

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, and genotoxicity studies.

Animal studies showed that the toxicity produced by imipenem, as a single entity, was limited to the kidney. Co-administration of cilastatin with imipenem in a 1:1 ratio prevented the nephrotoxic effects of imipenem in rabbits and monkeys. Available evidence suggests that cilastatin prevents the nephrotoxicity by preventing entry of imipenem into the tubular cells.

A teratology study in pregnant cynomolgus monkeys given imipenem/cilastatin sodium at doses of 40/40 mg/kg/day (bolus intravenous injection) resulted in maternal toxicity including emesis, inappetence, body weight loss, diarrhoea, abortion, and death in some cases. When doses of imipenem/cilastatin sodium (approximately 100/100 mg/kg/day or approximately 3 times the recommended daily human intravenous dose) were administered to pregnant cynomolgus monkeys at an intravenous infusion rate which mimics human clinical use, there was minimal maternal intolerance (occasional emesis), no maternal deaths, no evidence of teratogenicity, but an increase in embryonic loss relative to control groups (see section 4.6).

Long term studies in animals have not been performed to evaluate carcinogenic potential of imipenem/cilastatin.

Relebactam

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, reproduction toxicity, or genotoxicity. Carcinogenicity studies have not been conducted with relebactam.

Relebactam administered intravenously to lactating rats at a dose of 450 mg/kg/day (GD 6 to LD 14), was excreted into the milk with concentration of approximately 5 % that of maternal plasma concentrations.

Animal studies show that relebactam given as a single entity caused renal tubular degeneration in monkeys at AUC exposure 7-fold the human AUC exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Renal tubular degeneration was shown to be reversible after dose discontinuation. There was no evidence of nephrotoxicity at AUC exposures less than or equal to 3-fold the human AUC exposure at the MRHD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium hydrogen carbonate

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Dry powder

30 months.

After constitution and dilution

Diluted solutions should be used immediately. The time interval between the beginning of reconstitution and the end of intravenous infusion should not exceed two hours.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Keep vials in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after constitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

20 mL glass vial, with 20 mm rubber stopper and aluminium crimp cap seal.

This medicinal product is supplied in packs of 25 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Recarbrio is supplied as a dry powder in a single-dose vial that must be constituted and further diluted using aseptic technique prior to intravenous infusion as outlined below:

- To prepare the infusion solution, contents of the vial must be transferred to 100 mL of an appropriate infusion solution (see sections 6.2 and 6.3): 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride. In exceptional circumstances where 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride cannot be used for clinical reasons 5 % glucose may be used instead.
- Withdraw 20 mL (10 mL times 2) of diluent from the appropriate infusion bag and constitute the vial with 10 mL of the diluent. The constituted suspension must not be administered by direct intravenous infusion.
- After constitution, shake vial well and transfer resulting suspension into the remaining 80 mL of the infusion bag.
- Add the additional 10 mL of infusion diluent to the vial and shake well to ensure complete transfer of vial contents; repeat transfer of the resulting suspension to the infusion solution before administering. Agitate the resulting mixture until clear.
- Constituted solutions of Recarbrio range from colorless to yellow. Variations of color within this range do not affect the potency of the product.
- For patients with renal insufficiency, a reduced dose of Recarbrio will be administered according to the patient's CrCl, as determined from Table 7. Prepare 100 mL of infusion solution as directed above. Select the volume (mL) of the final infusion solution needed for the appropriate dose of Recarbrio as shown in Table 7.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard if discoloration or visible particles are observed.

Table 7: Preparation of Recarbrio doses

Creatinine Clearance (mL/min)	Dosage of Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg)	Volume (mL) of Solution to be Removed and Discarded from Preparation	Volume (mL) of Final Infusion Solution Needed for Dosage
Greater than or equal to 90	500/500/250	N/A	100
Less than 90 to greater than or equal to 60	400/400/200	20	80
Less than 60 to greater than or equal to 30	300/300/150	40	60
Less than 30 to greater than or equal to 15 or ESRD on haemodialysis	200/200/100	60	40

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Compatible medicinal products

The physical compatibility of Recarbrio with selected injectable medicinal products was evaluated in two commonly available diluents at a Y-infusion site. Compatible medicinal products with the corresponding compatible diluent (i.e., 5 % Dextrose Injection or 0.9 % Sodium chloride Injection) are listed below. Recarbrio should not be co-administered through the same intravenous line (or cannula), with other medicinal products not listed below, as no compatibility data are available. Refer to the respective prescribing information of the co-administered medicinal product(s) to confirm

compatibility of simultaneous co-administration. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned below.

List of Compatible Injectable Medicinal Products for use with 5 % Dextrose or 0.9 % Sodium chloride Injection as Diluents

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinephrine
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinephrine
- phenylephrine

Compatible intravenous bags and infusion set materials

Recarbrio is compatible with the following intravenous container bags and infusion set materials. Any intravenous bags or infusion set materials not listed below should not be used.

Intravenous Container Bag Materials

Polyvinyl chloride (PVC) and polyolefin (polypropylene and polyethylene)

Intravenous Infusion Set Materials (with tubing)

PVC + Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and polyethylene (PE)-lined PVC

Incompatible medicinal products

Recarbrio for solution for infusion is physically incompatible with propofol in 5 % Dextrose (also named Glucose) or 0.9 % Sodium chloride.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1420/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 February 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk management plan (RMP)

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Outer carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg powder for solution for infusion
imipenem/cilastatin/relebactam

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains imipenem monohydrate equivalent to 500 mg of imipenem, cilastatin sodium equivalent to 500 mg of cilastatin and relebactam monohydrate equivalent to 250 mg of relebactam.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium hydrogen carbonate.
See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for infusion
25 vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use after dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
Read the leaflet for the shelf life of the reconstituted product

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Keep vials in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/19/1420/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg powder for solution for infusion
imipenem/cilastatin/relebactam
IV use after dilution
Intravenous use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

6. OTHER

MSD

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg powder for solution for infusion imipenem/cilastatin/relebactam

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Recarbrio is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Recarbrio
3. How you are given Recarbrio
4. Possible side effects
5. How to store Recarbrio
6. Contents of the pack and other information

1. What Recarbrio is and what it is used for

Recarbrio is an antibiotic. It contains the active substances imipenem, cilastatin, and relebactam.

Recarbrio is used in adults to treat:

- certain bacterial infections of the lungs (pneumonia)
- infections of the blood associated with the infections of the lung mentioned above
- infections caused by bacteria that other antibiotics may not be able to kill

Recarbrio is used in patients 18 years or older.

2. What you need to know before you are given Recarbrio

You should not be given Recarbrio if:

- you are allergic to imipenem, cilastatin, relebactam or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- you are allergic to carbapenem antibiotics
- you ever had a severe allergic reaction to penicillin antibiotics or cephalosporin antibiotics

You should not be given Recarbrio if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before being given Recarbrio.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before being given Recarbrio if:

- you are allergic to any medicines - especially antibiotics
- you have ever had convulsions (seizures or fits)
- you have ever had confusion or muscle twitches with a medicine
- you are taking a medicine containing valproic acid
- you have had diarrhoea while taking antibiotics in the past
- you have kidney problems – your doctor may lower your dose

Tell your doctor right away if you have an allergic reaction, convulsions (seizures or fits), diarrhoea, or develop kidney problems while receiving Recarbrio (see section 3).

Children and adolescents

Recarbrio should not be used in children or adolescents who are under 18 years of age. This is because it is not known if the medicine is safe to use in these patients.

Other medicines and Recarbrio

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Tell your doctor about all the medicines you take, especially if you take:

- medicines that contain ganciclovir, used for treating some viral infections
- medicines that contain valproic acid or divalproex sodium, usually used for treating epilepsy, bipolar disorder, or migraine
- medicines to control blood clotting, such as warfarin

Pregnancy and breastfeeding

If you are pregnant or breastfeeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before being given this medicine.

Driving and using machines

Recarbrio may make you feel dizzy, shaky, or cause convulsions or seizures. This may affect your ability to drive or use machines.

Recarbrio contains sodium

This medicine contains approximately 37.5 mg of sodium (main component of cooking/ table salt) in each vial. This is equivalent to about 2 % of the adult recommended maximum amount of sodium you should take daily, and needs to be taken into account if you are on a low-salt diet.

3. How you are given Recarbrio

The usual dose is one vial (containing 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin, and 250 mg relebactam) every 6 hours. If you have kidney problems, your doctor may lower your dose.

It is given as a drip directly into a vein ('intravenous infusion'). The infusion will last 30 minutes.

The course of treatment usually lasts from 5 up to 14 days, depending on the type of infection you have and how you respond to treatment.

If you are given more Recarbrio than you should

Recarbrio will be given to you by a doctor or a nurse, so it is unlikely you will be given the wrong dose. If you think you have been given too much Recarbrio, tell your doctor or nurse right away.

If you miss a dose of Recarbrio

Tell your doctor or nurse right away if you think you were not given your dose of Recarbrio.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Tell your doctor right away if you notice any of the following serious side effects - the medicine must be stopped:

- allergic reactions – the signs may include hives, swelling of the face, lips, tongue or throat, difficulty in breathing or swallowing
- severe skin reactions (e.g., severe rash, skin peeling or blistering)

Other side effects

Common: (may affect up to 1 in 10 people)

- nausea, being sick (vomiting), diarrhoea
- blood test results that may show changes in the liver
- blood test results that may show an increase in the number of some types of blood cells called ‘eosinophils’
- blood test results that may show an increase in some white blood cells
- rash
- inflammation and pain caused by a blood clot in the vein

Uncommon: (may affect up to 1 in 100 people)

- hives
- skin itchiness
- convulsions (fits) and nervous system problems like tremor
- confusion
- seeing, hearing or feeling something that is not there (hallucinations)
- dizziness, sleepiness
- low blood pressure
- blood test results that may show changes in the kidney
- blood test results that may show a decrease in the number of red blood cells, white blood cells, and blood cells called platelets
- blood test results that may show an increase in the number of some blood cells called platelets
- abnormal kidney, liver, and blood function detected by blood tests
- pain or redness or formation of a lump where the medicine was injected
- fever
- blood test (called a Coombs test) results showing antibodies that can cause anaemia by destroying red blood cells

Rare: (may affect up to 1 in 1,000 people)

- fungal infection (candidiasis)
- changes in taste
- disease of the brain, tingling sensation (pins and needles), localised tremor
- hearing loss
- staining of the teeth and/or tongue
- inflammation of the colon with severe diarrhoea (colitis)
- low number of white blood cells which may make it difficult for your body to fight infections
- inflammation of the liver
- liver failure
- inability of the kidney to perform normal function
- changes in the amount of urine, changes in urine color
- swelling of the skin
- painful rash with flu-like symptoms
- redness and scaling of the skin

Very rare: (may affect up to 1 in 10,000 people)

- inflammation of stomach or intestine (gastro-enteritis)
- anaemia due to destruction of red blood cells, leading to symptoms like tiredness, pale skin
- headache

- worsening of a rare disease associated with muscle weakness (aggravation of myasthenia gravis)
- a spinning sensation (vertigo)
- ringing in the ears (tinnitus)
- irregular heartbeat, the heart beating forcefully or rapidly
- chest discomfort, difficulty breathing, abnormally fast and superficial breathing, pain in the upper spine
- pain in the throat
- flushing, bluish discoloration of the face and lips, changes in skin texture, excessive sweating
- increase in the production of saliva
- inflammation of intestine with bloody diarrhoea (haemorrhagic colitis)
- stomach pain
- heartburn
- red swollen tongue, overgrowth of the normal projections on the tongue giving it a hairy appearance
- severe loss of liver function due to inflammation (fulminant hepatitis)
- pain in several joints
- itching of the vulva in women
- weakness, lack of energy

Not known: (frequency cannot be estimated from the available data)

- agitation
- abnormal movements
- jaundice (yellowing of your skin and eyes)
- blood tests showing an increase in a substance called lactic dehydrogenase (LDH) which may be a sign of tissue damage

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Recarbrio

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the container. The expiry date refers to the last day of that month.

Keep this medicine in the outer carton to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Recarbrio contains

- The active substances are imipenem, cilastatin, and relebactam. Each vial contains 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin, and 250 mg relebactam.
- The other ingredient is sodium hydrogen carbonate.

What Recarbrio looks like and contents of the pack

Recarbrio is a white to light yellow powder supplied for solution for infusion in glass vials. Pack size is 25 vials.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

Manufacturer

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Route de Marsat – Riom
F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

<----->
The following information is intended for healthcare professionals only:

Recarbrio is supplied as a dry powder in a single-dose vial that must be constituted and further diluted using aseptic technique prior to intravenous infusion as outlined below:

- To prepare the infusion solution, contents of the vial must be transferred to 100 mL of an appropriate infusion solution: 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride. In exceptional circumstances where 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride cannot be used for clinical reasons 5 % glucose may be used instead.
- Withdraw 20 mL (10 mL times 2) of diluent from the appropriate infusion bag and constitute the vial with 10 mL of the diluent. The constituted suspension must not be administered by direct intravenous infusion.
- After constitution, shake vial well and transfer resulting suspension into the remaining 80 mL of the infusion bag.
- Add the additional 10 mL of infusion diluent to the vial and shake well to ensure complete transfer of vial contents; repeat transfer of the resulting suspension to the infusion solution before administering. Agitate the resulting mixture until clear.

- Constituted solutions of Recarbrio range from colorless to yellow. Variations of color within this range do not affect the potency of the product.
- For patients with renal insufficiency, a reduced dose of Recarbrio will be administered according to the patient's CrCl, as determined from the table below. Prepare 100 mL of infusion solution as directed above. Select the volume (mL) of the final infusion solution needed for the appropriate dose of Recarbrio as shown in the table below.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard if discoloration or visible particles are observed.

Preparation of Recarbrio Doses

Creatinine Clearance (mL/min)	Dosage of Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg)	Volume (mL) of Solution to be Removed and Discarded from Preparation	Volume (mL) of Final Infusion Solution Needed for Dosage
Greater than or equal to 90	500/500/250	N/A	100
Less than 90 to greater than or equal to 60	400/400/200	20	80
Less than 60 to greater than or equal to 30	300/300/150	40	60
Less than 30 to greater than or equal to 15 or ESRD on haemodialysis	200/200/100	60	40

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Compatible medicinal products

The physical compatibility of Recarbrio with selected injectable medicinal products was evaluated in two commonly available diluents at a Y-infusion site. Compatible medicinal products with the corresponding compatible diluent (i.e., 5 % Dextrose Injection or 0.9 % Sodium chloride Injection) are listed below. Recarbrio should not be co-administered through the same intravenous line (or cannula), with other medicinal products not listed below, as no compatibility data are available. Refer to the respective prescribing information of the co-administered medicinal product(s) to confirm compatibility of simultaneous co-administration. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned below.

List of Compatible Injectable Medicinal Products for use with 5 % Dextrose or 0.9 % Sodium chloride Injection as Diluents

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinephrine
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinephrine
- phenylephrine

Compatible intravenous bags and infusion set materials

Recarbrio is compatible with the following intravenous container bags and infusion set materials. Any intravenous bags or infusion set materials not listed below should not be used.

Intravenous Container Bag Materials

Polyvinyl chloride (PVC) and polyolefin (polypropylene and polyethylene)

Intravenous Infusion Set Materials (with tubing)

PVC + Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and polyethylene (PE)-lined PVC

Incompatible medicinal products

Recarbrio for solution for infusion is physically incompatible with propofol in 5 % Dextrose (also named Glucose) or 0.9 % Sodium chloride.

After constitution and dilution

Diluted solutions should be used immediately. The time interval between the beginning of reconstitution and the end of intravenous infusion should not exceed two hours.

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤である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の添付文書（案）並びにその同種同効品としてイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、タゾバクタム／ピペラシリン水和物、チゲサイクリン及びタゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩の添付文書（2021年2月時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（申請薬剤、対照薬、その他）

一般的 名称	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 （申請薬剤）	イミペネム水和物／ シラスタチンナトリウム （海外003試験、海外004試験及び 国際共同013試験の対照薬）	コリスチンメタンサルホ ン酸ナトリウム （国際共同013試験の対照薬）	タゾバクタム／ ピペラシリン水和物 （国際共同014試験の対照薬）	チゲサイクリン	タゾバクタムナトリウム ／セフトロザン硫酸塩
販売名	レカルブリオ配合点滴静 注用	チエナム点滴静注用0.5g／ チエナム点滴静注用キット0.5g	オールドレブ点滴静注用 150mg	ゾシン静注用2.25／ ゾシン静注用4.5	タイガシル点滴静注用 50mg	ザバクサ配合点滴静注用
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社	グラクソ・スミスクライン 株式会社	大鵬薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社
効能・ 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	<適応菌種> イミペネムに感性のブドウ球菌 属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸 球菌属、大腸菌、シトロバクテ ラ属、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、 プロビデンス属、インフルエン ザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、 パークホルデリア・セパシア、ア シネトバクター属、ペプトストレ プトコッカス属、バクテロイデス 属、プレボテラ属 <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・ 熱傷及び手術創等の二次感染、骨 髄炎、関節炎、急性気管支炎、肺 炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病 変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、 前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜 炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バ ルトリン腺炎、子宮内感染、子宮 付属器炎、子宮旁結合組織炎、角膜 炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全 眼球炎を含む）	<適応菌種> コリスチンに感性の大腸 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、緑膿菌、アシネ トバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性 を示した菌株に限る <適応症> 各種感染症	1. 一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、 レンサ球菌属、肺炎球菌、腸 球菌属、モラクセラ（ブラン ハメラ）・カタラーリス、大腸 菌、シトロバクター属、クレ ブシエラ属、エンテロバクテ ラ属、セラチア属、プロテウ ス属、プロビデンス属、イン フルエンザ菌、緑膿菌、ア シネトバクター属、ペプトス トレプトコッカス属、クロス トリジウム属（クロストリジ ウム・ディフィシルを除く）、 バクテロイデス属、プレボテ ラ属 <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、 びらん・潰瘍の二次感染、肺 炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、 胆管炎 2. 発熱性好中球減少症	<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、アシネトバクテ ラ属 ただし、他の抗菌薬に耐 性を示した菌株に限る <適応症> 深在性皮膚感染症、慢性 膿皮症、外傷・熱傷及び 手術創等の二次感染、び らん・潰瘍の二次感染、 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆 嚢炎	<適応菌種> 本剤に感性のレンサ球菌 属、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、 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
添付文書 の改訂日	-	2021年2月	2017年12月	2020年10月	2020年12月	2019年12月

貯法：室温保存
有効期間：2年

カルバペネム系抗生物質製剤

	0.5gバイアル	0.5gキット
承認番号	22000AMX00900000	22000AMX00901000
販売開始	1987年 9 月	1997年12月

日本薬局方 注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム

チエナム[®] 点滴静注用0.5g
チエナム[®] 点滴静注用キット0.5g

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋に
より使用すること

TIENAM[®] for Intravenous Drip Infusion 0.5g, Kit 0.5g



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]
- 2.2 バルプロ酸ナトリウム投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	チエナム [®] 点滴静注用0.5g
有効成分	日本薬局方 イミペネム水和物／ 日本薬局方 シラスタチンナトリウム
分量	0.5g（力価）／0.5g イミペネム水和物（無水物として）／ シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）
添加剤	無菌炭酸水素ナトリウム20mg

販売名	チエナム [®] 点滴静注用キット0.5g	
有効成分	日本薬局方 イミペネム水和物／ 日本薬局方 シラスタチンナトリウム	—
分量	上室 0.5g（力価）／0.5g イミペネム水和物（無水物として）／ シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）	下室 生理食塩液 100mL（100mL 中塩化ナトリウム 0.9g含有）
添加剤	無菌炭酸水素ナトリウム20mg	—

3.2 製剤の性状

販売名	チエナム [®] 点滴静注用0.5g
容器	バイアル
pH	6.5～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色～淡黄白色の粉末である。生理食塩液に溶解後は無色～微黄色澄明。

販売名	チエナム [®] 点滴静注用キット0.5g キット	
容器	上室 イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム （用時溶解・粉末）	下室 生理食塩液 （溶解液）
pH	6.5～8.0	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	
性状	白色～淡黄白色の粉末である。生理食塩液に溶解後は無色～微黄色澄明。	

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

イミペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュドモナス属、緑膿菌、バークホルデルシア・セバシア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髓炎、関節炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法及び用量

通常成人にはイミペネムとして、1日0.5～1.0g（力価）を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静脈内注射する。
小児には1日30～80mg（力価）/kgを3～4回に分割し、30分以上かけて点滴静脈内注射する。
なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、成人で1日2g（力価）まで、小児で1日100mg（力価）/kgまで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎機能障害患者では腎機能に応じて用量、用法を調節し、血中蓄積による副作用発現を防ぐ必要がある。下記にその一例を示したが、本剤の場合はその体内薬物動態からみて投与量による調節が望ましい。[9.2.2、16.6.1 参照]

クレアチニン- クリアランス (mL/min)	投与量による調節		投与間隔による調節	
	投与量 g（力価）	投与間隔 （時間）	投与量 g（力価）	投与間隔 （時間）
70～50	0.5 [†]	12	0.5 [†]	12
50～30	0.5～0.25	12	0.5	12～24
30～10 [‡]	0.25～0.125	12	—	—

[†]重症、難治性感染症の場合は1日2.0g（力価）まで増量することができる [12時間ごとに1.0g（力価）]。

[‡]クレアチニン-クリアランス10mL/min以下の場合は血液透析を含め慎重に考慮の上、使用すること。イミペネム及びシラスタチンはいずれも血液透析により血中より排除される。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.2 参照]

8.1.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。[9.1.1、9.1.2 参照]

8.1.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.1.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.3 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

8.4 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6 参照]



8.5 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉

9.1.1 カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
[2.1、8.1.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
[8.1.1 参照]

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.1 参照]
〈キット製品〉

9.1.5 心臓、循環器系機能障害のある患者

循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

〈製剤共通〉

9.2.1 減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.1 参照]
〈キット製品〉

9.2.2 水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム： デパケン [2.2 参照]	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロペネムナトリウム	ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇することが報告されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状

痙攣（0.14%）、呼吸停止（頻度不明）、意識障害（0.1%未満）、意識喪失（頻度不明）、呼吸抑制（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、不穏（頻度不明）等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2.1 参照]

11.1.2 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。[8.1 参照]

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

11.1.4 重篤な肝障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝不全（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.3、9.3 参照]

11.1.5 気管支痙攣（0.1%未満）、間質性肺炎（頻度不明）、PIE症候群（頻度不明）

喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 重篤な血液障害

汎血球減少症（0.1%未満）、骨髄抑制（0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.7 重篤な腎障害

急性腎障害（頻度不明）、尿崩症（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（0.1%未満）

血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 血栓性静脈炎（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、瘙痒、発熱	蕁麻疹、潮紅、紅斑	
血液	顆粒球減少、好酸球増多、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、尿ウロビリノーゲン上昇		
腎臓	BUN上昇	血清クレアチニン上昇、頻尿	乏尿、血尿
消化器	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振		血中アミラーゼ上昇、舌変色
精神神経系		しびれ感、振戦	幻覚、譫妄、激越、ジスキネジア
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	
その他		頭痛、倦怠感、浮腫、胸痛、味覚異常、注射部位の疼痛及び硬結、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下	



12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- 12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈バイアル瓶製品〉

- 14.1.1 本剤0.5g（力価）／0.5g当たり、通常生理食塩液100mLを用いて、よく振盪して溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。
本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。
- 14.1.2 本品はプラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。
- 〈キット製品〉
- 14.1.3 添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。
- 14.1.4 キット製品の溶解操作方法
- (1) 使用直前に外袋を開封する。
- (2) 本品を展開する。
- (3) 溶解液部分を手で押して隔壁を開通させる。この操作を2～3回繰り返して薬剤を完全に溶解する。
- (4) 溶解を確認する。開通確認シールを剥がす。
- 〈製剤共通〉
- 14.1.5 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で4時間以内に使用すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 〈製剤共通〉
- 14.2.1 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認して使用すること。
- 14.2.2 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。
- 14.2.3 寒冷期には溶解液を体温程度に温めて使用すること。
- 〈キット製品〉
- 14.2.4 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イミペネムをウサギに100mg/kg以上及びサルに180mg/kg 1回静脈内投与すると、BUN、クレアチニンの上昇及び腎近位尿細管上皮細胞の壊死を主症状とする腎障害が認められた。しかしこの腎障害はシラスタチンを同量配合することにより完全に消失した²⁾。一方、ラットではイミペネムを1,000mg/kg 1回静脈内投与しても腎毒性は発現しなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人及び小児に本剤を点滴静注して得られた血中濃度は図1、2に示すとおりであり、イミペネムの血中濃度は用量依存性を示す^{3)、4)}。

図1 イミペネムの血中濃度（成人）

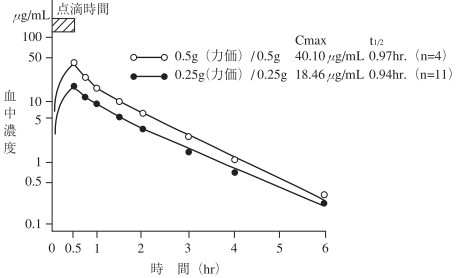
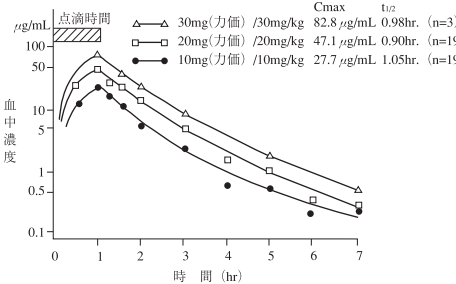


図2 イミペネムの血中濃度（小児）



16.3 分布

16.3.1 組織内移行

喀痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内渗出液、子宮、骨盤死腔 渗出液、骨髓、羊水、乳汁等への移行が認められている^{5) -12)}。

16.5 排泄

主として腎より排泄され、健康成人に本剤0.25g（力価）／0.25g及び0.5g（力価）／0.5gを30分点滴静注後12時間までのイミペネムの平均尿中回収率は70.2及び72.8%である。また、本剤0.5g（力価）／0.5gを30分点滴静注後のイミペネムの尿中濃度は1時間までで4,943.0μg/mL、1～2時間で1,733.5μg/mL、4～6時間で91.0μg/mL、10～12時間で1.0μg/mLである³⁾。
小児（腎機能正常者）に本剤10mg（力価）／10mg/kg、20mg（力価）／20mg/kg及び30mg（力価）／30mg/kgを60分点滴静注後6時間までのイミペネムの平均尿中回収率は57.9、67.6及び64.3%であり、成人とほぼ同じであった⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

腎機能の低下に伴い尿中への排泄が減少し、血中濃度の上昇、半減期の延長が認められる。したがって、腎機能障害者に本剤を投与する場合、その障害の程度により投与量の減量又は投与間隔の延長を行う必要がある¹³⁾。[7.1、9.2.2 参照]

注) 本剤の承認最大用量は、重症・難治性感染症には、成人で1日2g（力価）、小児で1日100mg（力価）/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内で実施された臨床試験（3種の比較試験を含む）2,313例における適応疾患についての疾患別成績概要は下表のとおりであり、その総有効率は80.0%（1,535/1,918例）を示した。また、複雑性尿路感染症、細菌性肺炎・肺化膿症、慢性呼吸器感染症及び化膿性腹膜炎を対象とした比較試験により本剤の有用性が認められている。（Chemotherapy, 33（S-4）：MK-787/MK-791論文特集号, 1985より集計）

表 疾患別臨床効果

感染症		有効率（有効以上）	
		例数	%
敗血症		43/71	60.6
感染性心内膜炎		2/3	66.7
外科・整形外科感染症	骨髄炎	41/53	77.4
	関節炎	16/19	84.2
	創傷の二次感染	36/43	83.7
呼吸器感染症	気管支炎	128/174	73.6
	気管支拡張症（感染時）	43/60	71.7
	慢性呼吸器疾患の二次感染	33/38	86.8
	肺炎	316/380	83.2
	肺化膿症	34/43	79.1
	膿胸	7/14	50.0
尿路感染症	腎盂腎炎	181/222	81.5
	膀胱炎	294/372	79.0
	前立腺炎	14/16	87.5
肝・胆道感染症	胆嚢炎	24/24	100
	胆管炎	24/29	82.8
	肝膿瘍	4/7	57.1
腹膜炎		116/149	77.9
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	35/35	100
	子宮内感染	91/102	89.2
	骨盤死腔炎	22/29	75.9
	子宮旁結合織炎	6/8	75.0
	バルトリン腺炎	18/18	100
眼科領域感染症	角膜潰瘍	5/5	100
	全眼球炎	2/4	50.0
合計		1,535/1,918	80.0

注) 疾患名は承認申請資料に基づき記載している。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イミペネムは細菌のペプチドグリカン細胞壁の特異的合成阻害により強力な殺菌作用を有する。

18.2 抗菌作用

イミペネムは嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し、特に黄色ブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌及びバクテロイデス・フラジリスに対しセフトゾキシム、セフォペラゾン等の第3世代セフェム系抗生物質よりもはるかに強い抗菌力を示す。さらに、β-ラクタマーゼに対し安定であり、かつ緑膿菌、大腸菌等のグラム陰性菌の産生するβ-ラクタマーゼに対し阻害作用を示す^{14)、15)} (in vitro)。

18.3 シラスタチンナトリウムの薬理作用

イミペネムは優れた抗菌力を示すにもかかわらず、腎の酵素 dehydropeptidase-I により代謝を受け、不活性化されることから、この不活性化を抑制するためにシラスタチンナトリウムが配合された。シラスタチンナトリウムは、dehydropeptidase-I によるイミペネムの代謝・不活性化を抑制するのみならず、動物実験でみられるイミペネムの腎毒性も抑制する。なお、シラスタチンナトリウムには抗菌活性が認められず、イミペネムの抗菌活性にも影響を与えない^{3)、16)、17)}。

注) 菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

19. 有効成分に関する理化学的知見

イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム

略 号：IPM/CS

イミペネム水和物

一般名：イミペネム水和物 (Imipenem Hydrate)

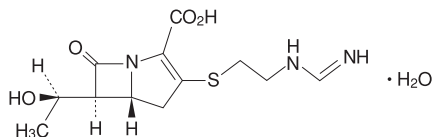
化学名：(5R,6S)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₁₂H₁₇N₃O₄S・H₂O

分子量：317.36

性 状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



シラスタチンナトリウム

一般名：シラスタチンナトリウム (Cilastatin Sodium)

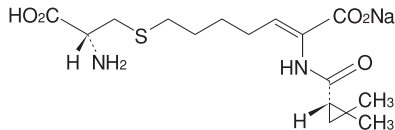
化学名：Monosodium(2Z)-7-[[[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoate

分子式：C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

分子量：380.43

性 状：白色～微帯黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

〈キット製品〉

20.1 次の場合には使用しないこと。

- ・ 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
- ・ 隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
- ・ 抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

22. 包装

〈チエナム®点滴静注用0.5g〉

1バイアル（0.5g、20mL容器）×10

〈チエナム®点滴静注用キット0.5g〉

1キット（0.5g）×10〔脱酸素剤、乾燥剤入り〕

23. 主要文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編. 抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 白居敏仁、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 217-26.
- 3) 中川圭一、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 357-78.
- 4) 藤井良知、他. Jpn J Antibiot. 1986 ; 39 : 1912-37.
- 5) 鈴山洋司、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 694-711.
- 6) 伊藤康久、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 825-33.
- 7) 谷村 弘、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 982-1000.
- 8) 岩井重富、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 950-62.
- 9) 鈴木啓一郎、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 942-9.
- 10) 松田静治、他. Jpn J Antibiot. 1986 ; 39 : 1626-55.
- 11) 小島忠士、他. Jpn J Antibiot. 1986 ; 39 : 1938-46.
- 12) 松田静治、他. Jpn J Antibiot. 1988 ; 41 : 1731-41.
- 13) 公文裕巳、他. Chemotherapy. 1988 ; 36 : 193-207.
- 14) 布施愛索、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 1-13.
- 15) 朝日良成、他. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 54-73.
- 16) Kahan FM, et al. J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 : 1-35.
- 17) Birnbaum J, et al. Am J Med. 1985 ; 78 : 3-21.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

ポリペプチド系抗生物質製剤

規制区分:

劇薬、

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

オールドレブ®点滴静注用150mg
ALDREB® for Injection 150mg
注射用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム



貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

承認番号	22700AMX00663
薬価収載	2015年5月
販売開始	2015年5月

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はポリミキシンBに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	オールドレブ点滴静注用150mg
1バイアル中のコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム含量	コリスチン(別名:ポリミキシンE)として172.5mg*(力価)
添加物	なし
性状	白色～淡黄色の塊(凍結乾燥ケーキ)である。
pH	6.5～8.5(1w/v%水溶液)

*:調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルから150mg(力価)(450万国単位(U)に相当)を投与可能な量として確保するため過量充てんされている。

【効能・効果】

＜適応菌種＞

コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

＜適応症＞

各種感染症

効能・効果に関連する使用上の注意

- β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること。
- 原則としてコリスチン及び上記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認した上で本剤を使用すること。
- 本剤はグラム陽性菌、ブルセラ属、バークホルデリア属、ナイセリア属、プロテウス属、セラチア属、プロピデンシア属及び嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

【用法・用量】

通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg(力価)/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 高齢者あるいは腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら、下表を目安として用法・用量の調節を考慮すること。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕

＜参考：腎機能に対応する用法・用量の目安＞

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用法・用量
≥80	1回1.25～2.5mg(力価)/kgを1日2回投与
50～79	1回1.25～1.9mg(力価)/kgを1日2回投与
30～49	1回1.25mg(力価)/kgを1日2回又は1回2.5mg(力価)/kgを1日1回投与
10～29	1回1.5mg(力価)/kgを36時間ごとに投与

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能障害のある患者[本剤は主に腎排泄されるため高い血中濃度が持続するおそれがある。]〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 重症筋無力症の患者[本剤の神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがある。]
- 高齢者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 本剤の投与により腎機能障害が発現し、腎不全に至ったとの報告があるので、投与開始にあたっては、腎機能を評価し、投与期間中は3日ごとを目安に腎機能のモニタリングを行うこと。腎機能に異常が認められた場合には、本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン スキサメトニウム ボツリヌス毒素 製剤 筋弛緩作用を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質(ゲンタマイシン、アミカシン、トブラマイシン等) ポリミキシンB エーテル	神経系障害を発現するリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	いずれの薬剤も神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強されるおそれがある。
バンコマイシン アミノグリコシド系抗生物質 等	腎機能障害があらわれることがあるので、併用の必要性については十分に検討すること。	いずれの薬剤も腎機能障害を悪化させる作用を有しており、併用によりその作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

多剤耐性グラム陰性桿菌患者を対象とした6つの海外臨床試験において、主な有害事象(本薬との関連性の有無にかかわらず発現した事象)として腎機能障害、神経系障害が認められた。6試験を合算した各事象の発現割合は腎機能障害21%(53/248例)、神経系障害2%(6/276例)であった^{1)~6)}。

(1) 重大な副作用

- 腎不全、腎機能障害(頻度不明^{注1)}): 腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 呼吸窮迫、無呼吸(頻度不明^{注1)}): 神経系障害として呼吸窮迫、無呼吸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 偽膜性大腸炎(頻度不明^{注1)}): 偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}
腎臓	尿量減少
精神神経系	錯乱、精神病性障害、運動失調、不明瞭発語、錯感覚、頭痛、浮動性めまい
耳	回転性めまい
眼	視覚障害
筋骨格系	筋力低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢
皮膚	痒痒症、全身性痒痒症、蕁麻疹、発疹
全身症状	過敏症反応(皮疹、血管浮腫) ^{注2)} 、発熱
投与部位	注射部位反応、注射部位刺激感

注1) 患者を対象とした国内臨床試験を実施していない。
注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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る場合にのみ投与すること。[コリスチンメタンスルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている⁷⁾。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[コリスチンメタンスルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている⁸⁾。]

7. 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(国内における使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状: 本剤の過量投与により神経筋接合部が遮断され、筋力低下、無呼吸、場合によっては呼吸停止が引き起こされる可能性がある。また、尿量減少、血清BUN及びクレアチニン濃度の上昇を特徴とする急性腎不全が引き起こされる可能性もある。

処置: 本剤の過量投与が疑われた場合は、投与を中止するなど、適切な対症療法を行うこと。本剤を除去する処置(マンニトールによる浸透圧利尿の誘発、腹膜透析、長時間血液透析等)の有用性は不明である。

9. 適用上の注意

- 調製方法: 本剤1バイアルに注射用水又は生理食塩液2mLを加え、泡立たないように穏やかに溶解し溶解液とする(溶解液の濃度は75mg(力価)/mLである)。この溶解液を生理食塩液等で希釈し、通常50mLの点滴静注用液とする。
- 調製後: 調製後の溶解液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、冷蔵庫(2~8℃)に保存し24時間以内に使用すること。希釈した点滴静注用液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
- 本剤を他の薬剤と配合しないこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人>⁹⁾
健康成人に2.5mg(力価)/kgを0.5時間かけて単回静脈内投与及び12時間間隔で5回反復静脈内投与したときの血漿中コリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンの薬物動態パラメータを表-1及び2に、血漿中コリスチン濃度推移を図-1に示す。また、血漿中コリスチン濃度は5回の反復静脈内投与で定常状態に到達した。

表-1 健康成人に2.5mg(力価)/kgを静脈内投与したときの血漿中コリスチンメタンスルホン酸の薬物動態パラメータ

	Cmax (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回投与	18.0±3.7	20.8±5.9	0.7±0.3
反復投与	17.2±2.5	16.1±4.6	0.5±0.2

平均値±標準偏差(単回投与14例、反復投与13例)

表-2 健康成人に2.5mg(力価)/kgを静脈内投与したときの血漿中コリスチンの薬物動態パラメータ

	Cmax (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回投与	2.6±1.3	17.6±6.8	4.0±0.7
反復投与	4.4±1.6	29.0±8.3	5.0±1.0

平均値±標準偏差(単回投与14例、反復投与13例)

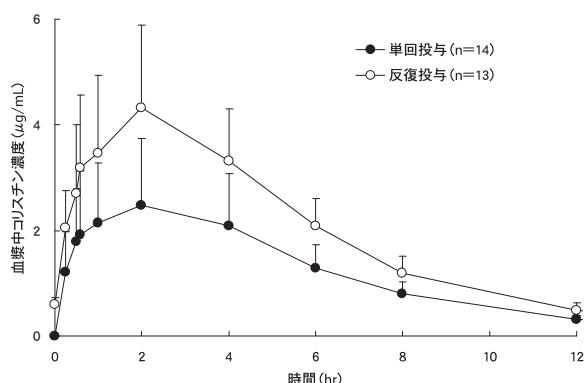


図-1 健康成人に2.5mg(力価)/kgを静脈内投与したときの血漿中コリスチン濃度推移(平均値±標準偏差)

<外国人>

多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の外国人の成人患者14例に4 mg(力価)/kgを静脈内投与したときの定常状態における血漿中コリスチンのC_{max}(平均値±標準偏差)は約2.9±1.2μg/mL、AUCは12.8±5.1μg・hr/mL、t_{1/2}は7.4±1.7時間であった¹⁰⁾。

2. 代謝及び排泄

静脈内投与後のコリスチンメタンスルホン酸の一部は生体内でコリスチンに変換され、抗菌活性を発揮する。コリスチンメタンスルホン酸の約30%はコリスチンに変換される¹¹⁾。また、コリスチンメタンスルホン酸の大部分は腎排泄されるが、コリスチンは再吸収された後に腎以外の経路で排泄される¹²⁾。日本人健康成人に2.5mg(力価)/kgを0.5時間かけて単回静脈内投与したときの投与24時間後までの尿中にコリスチンメタンスルホン酸が30.4%、コリスチンが7.9%回収された。

3. 分布

多剤耐性アシネトバクター・パウマニによる髄膜炎の外国人小児患者1例にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの5 mg/kg/日を1日4回静脈内投与したときの血清中コリスチンのC_{max}は5 μg/mL、AUCは約23μg・hr/mL、t_{1/2}は約2.8時間であった。投与1時間後の髄液中コリスチン濃度は1.25μg/mLであり、髄液移行率(血清中濃度との比)は25%であった¹³⁾。また、外国人成人の人工呼吸器関連肺炎患者13例にコリスチンメタンスルホン酸の174mgを8時間ごとに1日3回静脈内投与したときの投与4.5日後の血漿中コリスチンのC_{max}(平均値±標準偏差)は約2.2±1.1μg/mL、AUC₀₋₈は約11.5±6.2μg・hr/mL、t_{1/2}は5.9±2.6時間であり、投与2時間後の気管支肺胞洗浄液からコリスチンは検出されなかった¹⁴⁾。

4. 母集団薬物動態¹⁵⁾

多剤耐性グラム陰性桿菌による外国人重症感染症患者105例(透析患者12例及び継続的な腎代替療法を受けている患者4例を含む)にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの約200～1093mg/日を8～24時間ごとに静脈内投与したときの定常状態における血漿中のコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチン濃度はいずれも個人間変動が大きかった。定常状態における血漿中コリスチンのAUC₀₋₂₄は11.5～225μg・hr/mLであり、血漿中コリスチン濃度は2.36μg/mL(中央値)であった。腎代替療法を受けていない患者とのクレアチニンクリアランス(CL_{Cr})は3～169mL/min/1.73m²と変動が大きかったものの、血漿中のコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンのt_{1/2}はCL_{Cr}の低下に伴い延長した。

5. 腎機能障害患者における薬物動態¹⁵⁾

多剤耐性グラム陰性桿菌による外国人重症感染症患者105例でCL_{Cr}が10mL/min/1.73m²未満の患者20例にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの約200～1093mg/日を8～24時間ごとに静脈内投与したときのコリスチンメタンスルホン酸のt_{1/2}(中央値)は11時間であり、コリスチンのt_{1/2}(中央値)は13時間であった。CL_{Cr}が11～69mL/min/1.73m²の患者62例でのコリスチンメタンスルホン酸のt_{1/2}(中央値)は5.6時間、コリスチンのt_{1/2}(中央値)は13時間であった。CL_{Cr}が70mL/min/1.73m²超の患者19例でのコリスチンメタンスルホン酸のt_{1/2}(中央値)は4.6時間、コリスチンのt_{1/2}(中央値)は9.1時間であった。

6. その他

重症患者におけるコリスチンの血漿蛋白結合率は66%である¹⁶⁾。

【臨床成績】

海外において実施された、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症患者を対象とした試験の結果は以下のとおりである(表-3)。

表-3 海外臨床試験成績

コリスチン 用法・用量*	症例数	臨床効果
2.5- 5 mg/kg/日 1日2～3回 ¹⁾	60例	58% (35/60例)
5 mg/kg/日 1日2回 ²⁾	23例	61% (14/23例)
2.5- 5 mg/kg/日 1日3回 ³⁾	21例	57% (12/21例)
2.5- 5 mg/kg/日 1日3回 ⁴⁾	78例	77% (60/78例)
5 mg/kg/日 1日2～4回 ⁵⁾	31例	52% (16/31例)
5 mg/kg/日 — ⁶⁾	115例	51% (59/115例)

*：腎機能により調節されている場合、最高用量を記載した。なお、本剤の承認用量は1.25-2.5mg/kg/回、1日2回である。—：不明(文献に記載されていない)

※【薬効薬理】

1. 抗菌作用

いずれも多剤耐性の緑膿菌^{17), 18)}、アシネトバクター・パウマニ¹⁹⁾、エンテロバクター・クロアカ²⁰⁾、シトロバクター属²¹⁾ならびに肺炎桿菌カルバペナーゼ産生²²⁾及びニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ1産生²³⁾の肺炎桿菌に対して抗菌力を示したとの報告がある。

2. 動物感染試験

多剤耐性緑膿菌の大腿筋感染及び肺感染マウスを用いた*in vivo* PK-PDモデル²⁴⁾においてfAUC/MICと高い相関性のある抗菌活性を示したとの報告がある。多剤耐性緑膿菌感染マウス肺炎²⁵⁾及び敗血症モデル²⁶⁾において感染防御効果を示したとの報告がある。

3. 作用機序²⁷⁾

コリスチンの標的は細菌外膜であり、グラム陰性菌のリポポリサッカライド分子との静電的相互作用により細菌外膜の安定性を低下させ、細菌外膜に局所的な障害を起こす結果、細胞内物質を流出させ殺菌活性を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
(Colistin Sodium Methanesulfonate)

略 号：CL(コリスチン)

分子式：コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：

C₅₈H₁₀₅N₁₆O₂₈S₅Na₅

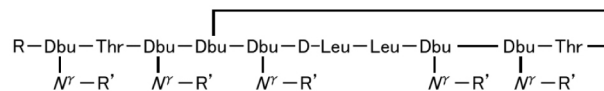
コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：

C₅₇H₁₀₃N₁₆O₂₈S₅Na₅

分子量：コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：1749.82

コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：1735.79

構造式：



コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：R = 6-メチルオクタン酸
Dbu = L-α, γ-ジアミノブタン酸
R' = SO_3Na

コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：R = 6-メチルヘプタン酸
Dbu = L-α, γ-ジアミノブタン酸
R' = SO_3Na

本品はコリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム及びコリスチンBメタンスルホン酸ナトリウムの混合物である。

性 状：白色～ほぼ白色の粉末である。

【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。

【包装】

オルドレブ点滴静注用150mg：1バイアル

【主要文献】

- 1) Levin AS, et al. : Clin Infect Dis, **28**, 1008-1011 (1999)
- 2) Linden PK, et al. : Clin Infect Dis, **37**, 154-160 (2003)
- 3) Garnacho-Montero J, et al. : Clin Infect Dis, **36**, 1111-1118 (2003)
- 4) Kalle H, et al. : Int J Antimicrob Agents, **28**, 366-369 (2006)
- 5) Hachem RY, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **51**, 1905-1911 (2007)
- 6) Cheng CY, et al. : Int J Antimicrob Agents, **35**, 297-300 (2010)
- 7) MacAulay MA, et al. : Clin Pharmacol Ther, **8** (4), 578-586 (1967)
- 8) Borderon E, et al. : Med Mal Infect, **5**, 373-376 (1975)
- 9) Mizuyachi K, et al. : Curr Med Res Opin, **27** (12), 2261-2270 (2011)
- 10) Markou N, et al. : Clin Ther, **30**, 143-151 (2008)
- 11) Couet W, et al. : Clin Pharmacol Ther, **89** (6), 875-879 (2011)
- 12) Li J, et al. : Lancet Infect Dis, **6**, 589-601 (2006)
- 13) Jimenez-Mejias ME, et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis, **21**, 212-214 (2002)
- 14) Imberti R, et al. : Chest, **138**, 1333-1339 (2010)
- 15) Garonzik SM, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **55** (7), 3284-3294 (2011)
- 16) Mohamed AF, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **56**, 4241-4249 (2012)
- 17) 金山明子ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**, 7-13 (2010)
- 18) 村谷哲郎ほか：化学療法の領域, **24**, 100-110 (2008)
- 19) Yau W, et al. : J Infect, **58**, 138-144 (2009)
- 20) Ratnam I, et al. : Pathology, **39**, 586-588 (2007)
- 21) Chen S, et al. : Am J Infect Control, **39**, 55-60 (2011)
- 22) Samuelsen Ø, et al. : J Antimicrob Chemother, **63**, 654-658 (2009)
- 23) Kumarasamy KK, et al. : Lancet Infect Dis, **10**, 597-602 (2010)
- 24) Dudhani RV, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **54**, 1117-1124 (2010)
- 25) Aoki N, et al. : J Antimicrob Chemother, **63**, 534-542 (2009)
- 26) Cirioni O, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **51**, 2005-2010 (2007)
- 27) Falagas ME, et al. : Clin Infect Dis, **40**, 1333-1341 (2005)

※＜参考資料＞

コリスチンの適正使用に関する指針-改訂版-：コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会：日本化学療法学会雑誌, **63**, 289-329 (2015)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

※※**グラクソ・スミスクライン株式会社**
東京都港区赤坂 1-8-1
<http://jp.gsk.com>

※2020年10月改訂(第8版)(__部)
※2019年4月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 1 3 9

貯 法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の期限内に使用すること

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

処方箋医薬品^{注)}

ゾシン® 配合点滴静注用バッグ4.5
注射用タゾバクタム・ピペラシリン

ZOSYN®

	ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5
承認番号	22600AMX01407000
薬価収載	2015年5月
販売開始	2015年6月
効能追加	2017年5月
*再審査結果	2018年9月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 伝染性単核球症の患者
〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕

【組成・性状】

販 売 名	ゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5	
薬剤部 〔上室〕	成分・含量 (1キット中)	タゾバクタム0.5g(力価)及びピペラシリン水和物4.0g(力価)
	添 加 物	炭酸水素ナトリウム ^{注1)} 789mg
	色 ・ 製 剤	用時溶解して用いる白色～微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤
溶解液部〔下室〕	日局生理食塩液 100mL (100mL中 塩化ナトリウム0.9g含有)	

注1) 溶解補助剤として使用しているが、凍結乾燥により炭酸ガス及び水として消失している。

溶解時のpH及び浸透圧比

含量/溶解液量	pH	浸透圧比 ^{注2)}
4.5g(力価)/100mL 日局生理食塩液	5.0～5.6	約2

注2) 生理食塩液に対する比

Na含有量：1キット中、Na 24.79mEq (570mg)を含有する。

【効能又は効果】

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、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、プロビデンス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、パクレロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

2. 発熱性好中球減少症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、β-lactamaseの関与が考えられ、本剤に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与すること。
2. 発熱性好中球減少症
(1)本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。

- ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
 - ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- (2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ実施すること。
- (3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
- (4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

【用法及び用量】

1. 一般感染症

- ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日3回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

- ・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。

- ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。また、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注する。

通常、小児には1回90mg(力価)/kgを1日4回点滴静注する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 肺炎患者の1日4回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち1日4回投与が必要な患者を選択し使用すること。
- 本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 腎機能障害患者では、血漿半減期の遅延及びAUCの増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
〔ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと〕
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕
- 腎障害のある患者（血液透析患者を含む）
〔高い血中濃度が持続するので、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態」の項参照）〕
- 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
〔食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと〕
- 出血素因のある患者
〔出血傾向を助長するおそれがある〕
- 肝障害のある患者
〔血中濃度が持続するおそれがある〕
- 高齢者
〔「5.高齢者への投与」の項参照〕
- 乳・幼児
〔乳・幼児（2歳未満）については下痢、軟便が発現しやすい（「7.小児等への投与」の項参照）〕

〈バッグ製剤：生理食塩液に関する注意〉

- 心臓、循環器系機能障害のある患者
〔水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある（「組成・性状」の項参照）〕
- 腎障害のある患者
〔高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある（「組成・性状」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 本剤の投与に際しては、頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うことが望ましい。
- 発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。
 - 本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照〕

2)好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

3)腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT3）阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。
抗凝薬（ワルファリン等）	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。
バンコマイシン	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤併用時に腎障害が報告されているが、相互作用の機序は不明。

*4. 副作用

○一般感染症^{1)~7)}

バイアル製剤での腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験における副作用評価可能症例数は486例で、副作用発現率は61.1%（297例）であった。主な副作用は下痢28.6%、便秘2.7%、発疹2.1%、嘔吐及び発熱1.9%、肝機能異常及び頭痛1.4%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてALT（GPT）上昇12.6%、 γ -GTP上昇9.9%、AST（GOT）上昇9.7%、好酸球増多6.4%、ALP上昇3.7%等であった。

使用成績調査及び特定使用成績調査4160例中8.9%（371例）に副作用が認められた。主な副作用は下痢3.6%、肝機能異常1.7%、肝障害0.8%、発疹0.6%等であった。（敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に関する再審査終了時）

小児の腹腔内感染症に対する特定使用成績調査148例中8.1%（12例）に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は下痢4.1%、肝機能異常1.4%、発疹1.4%、眼瞼浮腫、肝障害、発熱及び白血球数減少がそれぞれ0.7%であった。（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に関する再審査終了時）

○発熱性好中球減少症⁸⁾

臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1%（53例）であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主として γ -GTP上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT（GPT）上昇2.3%等であった。

(1)重大な副作用^{注3)}

- ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘息様発作、痒痒等）（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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）、急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症（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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)急性腎障害、間質性腎炎：急性腎障害(0.3%)、間質性腎炎(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血(初期症状：発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血、貧血、黄疸等)(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7)間質性肺炎、PIE症候群：間質性肺炎(0.5%)、PIE症候群等(頻度不明)(初期症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8)横紋筋融解症：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症(0.2%)があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9)薬剤性過敏症症候群⁹⁾：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状(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、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

****10)低カリウム血症**：倦怠感、脱力感、不整脈、痙攣等を伴う低カリウム血症(3.7%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた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^{注3)}

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種 類	頻度不明	5 %以上	0.1～5 %未満	0.1%未満
過敏症			発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、痒痒、発熱、潮紅、浮腫	水疱性皮膚炎
血 液		好 酸 球 増 多	白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、リンパ球増多、単球増多、血小板増多	出 血 傾 向 (紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)
肝 臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	LDH上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇	

種 類	頻度不明	5 %以上	0.1～5 %未満	0.1%未満
消化器		下痢、軟便	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、腹部不快感、腹痛、白色便、口内炎、口唇炎	胸やけ、腹部膨満感、下血
中枢神経	痙攣等の神経症状			
菌交代症			カンジダ症	
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状、ビタミンB群欠乏症状 ^{注4)}			
** その他			意識レベル低下、めまい、不眠、頭痛、関節痛、CK(CPK)上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、アンモニア上昇、クロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリן陽性	動悸、発汗、胸内苦悶感、胸痛、背部異常感、悪寒、総蛋白減少、アルブミン低下、血糖値低下

注3)頻度は臨床試験の成績に基づき記載した。

注4)ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)

5. 高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、患者の状態を十分に観察し、例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。
- (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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る場合にのみ投与すること。
- (2)動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
- (2)乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。
〔下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%(15例/26例)、2歳以上6歳未満で40.6%(13例/32例)であった〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)本剤の投与により、ベネディクト試薬、フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では、偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 過量投与

過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。

10. 適用上の注意

(1)調製方法：

- 1)用時、下室の日局生理食塩液に溶解し、点滴静注すること
〔「取扱い上の注意」の項参照〕。

- 2)本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。
- 3)溶解後は速やかに使用すること。
- 4)アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。
- 5)残液は決して使用しないこと。

(2)調製時：

1)配合変化¹⁰⁾

- ① 下記製剤と配合すると、不溶物が析出することがあるので、配合しないこと。

ジェムザール注射用1g、サンラビン点滴静注用250mg、フェジン静注40mg

- ② 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので、配合しないこと。

アミゼットB輸液、キドミン輸液、フトラフル注400mg、5-FU注250mg、ネオフィリン注250mg

※③ 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はビギーバック方式により投与すること。

アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液

- ④ 下記製剤と配合すると、3時間後で色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること。

パンスポリン静注用1g、ロセフィン静注用1g

2)調製時の注意

本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際には手袋を使用するなど、直接の接触を極力避けること。

(3)投与経路：点滴静注のみに使用すること。

(4)投与时：次のことから、投与に際しては点滴部位、点滴方法等に十分注意し、点滴速度はできるかぎり緩徐にすること。

- 1)静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。
- 2)ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- 3)ウサギを用いた局所刺激性試験(筋肉・血管)において、注射局所に刺激性が認められた。

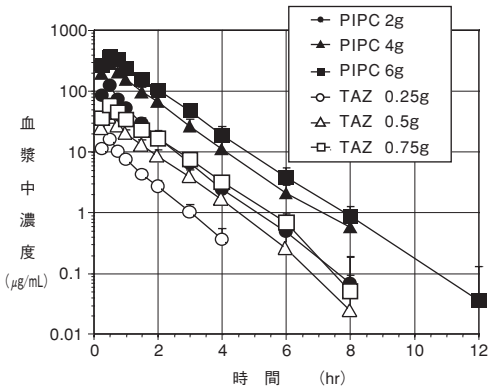
11.その他の注意

- (1)外国において囊胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。
- (2)併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。
- (3)幼若イヌを用いた反復投与毒性試験(生後2～4日のイヌに720mg/kg/日を5週間、あるいは生後52～64日のイヌに4,500mg/kg/日を7週間)で、散在性の腎囊胞が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1.血漿中濃度^{3,8,11)}

健康成人に本剤(2.25g、4.5g及び6.75g)^{注5)}を、30分点滴静注したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは図1のとおりであり、タゾバクタム(TAZ)、ピペラシリン(PIPC)の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した。なお、4.5g、30分点滴静注反復投与時の薬物動態は変化せず、蓄積性はみられなかった¹¹⁾。



投与量	TAZ				
	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _T (mL/min)
2.25g ^{*1}	17.5±2.0	16.1±0.7	0.698±0.091	12.9±1.1	241±34
4.5g ^{*2}	47.4±9.5	36.3±6.5	0.814±0.106	12.0±1.4	182±34
6.75g ^{*1}	83.4±12.1	58.2±9.2	0.876±0.118	11.4±2.0	153±22

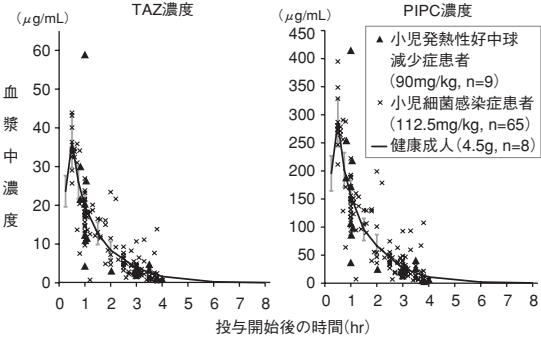
投与量	PIPC				
	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _T (mL/min)
2.25g ^{*1}	125±19	122±9	0.820±0.110	13.9±1.2	272±44
4.5g ^{*2}	366±68	286±43	0.868±0.080	12.0±1.6	188±36
6.75g ^{*1}	557±108	380±43	0.893±0.124	12.8±2.1	186±37

(^{*1}n=7、^{*2}n=8、平均±標準偏差)

図1 健康成人における30分間点滴静注時の血漿中濃度

注5)本剤の承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

小児細菌感染症患者に本剤112.5mg/kgを、30分かけて1日2回又は3回反復点滴静注した時の血漿中濃度の推移は、国内の臨床第Ⅰ相試験で健康成人に本剤を4.5g、30分点滴静注した時の平均血漿中薬物濃度推移と類似していた(図2)。なお、年齢区分別薬物動態パラメータを検討した結果、TAZ、PIPCともに2歳未満の患者のAUC_{0-∞}は他の年齢区分より高かった。C_{max}、半減期(t_{1/2})は各年齢区分で類似していた³⁾。小児発熱性好中球減少症患者に本剤90mg/kgを、30分以上かけて1日4回反復点滴静注した時の血漿中濃度は、小児細菌感染症患者と顕著な違いは認められなかった(図2)。また、小児発熱性好中球減少症患者と小児細菌感染症患者のt_{1/2}、全身クリアランス(CL_T)及び分布容積(V_d)には顕著な違いは認められなかった⁸⁾。



患者	年齢区分 [例数]	年齢 [体重(kg)]	薬剤	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	V _d (L/kg)
小児発熱性好中球減少症患者 ^{*3} (90mg/kg)	1～13歳 [n=9]	6±4歳 [18.8±7.7]	TAZ	34.3±20.2	21.8±16.2	0.8±0.4	0.39±0.23	0.53±0.52
			PIPC	265.3±136.4	175.3±113.6	0.8±0.3	0.39±0.23	0.49±0.48

患者	年齢区分 [例数]	年齢 [体重(kg)]	薬剤	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	V _d (L/kg)
小児 細菌 感染症 患者 ^{※4} (112.5mg/kg)	<9ヶ月 [n=7]	7.3±0.5ヶ月 [8.0±1.0]	TAZ	57.9±10.1	27.2±0.8	1.3±0.2	0.22±0.04	0.40±0.01
			PIPC	480.1±87.9	227.5±6.7	1.3±0.2	0.21±0.04	0.38±0.01
	9ヶ月～<3歳 [n=19]	14.6±4.0ヶ月 [9.5±1.3]	TAZ	48.0±10.8	26.8±0.9	1.1±0.2	0.27±0.04	0.39±0.01
			PIPC	388.3±94.5	222.9±7.5	1.0±0.2	0.27±0.04	0.38±0.00
	2～<6歳 [n=31]	3.3±1.2歳 [14.7±2.8]	TAZ	40.9±5.1	27.2±0.7	0.9±0.1	0.31±0.04	0.38±0.00
			PIPC	330.3±39.9	224.2±6.0	0.8±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
	6～<12歳 [n=6]	8.7±1.5歳 [31.5±12.3]	TAZ	44.1±16.7	26.9±3.1	1.0±0.3	0.29±0.07	0.36±0.00
			PIPC	365.1±141.1	222.2±26.5	1.0±0.3	0.28±0.07	0.35±0.00
	≥12歳 [n=2]	12, 14歳 [46.2, 48]	TAZ	41.1±1.1	23.3±1.7	1.0±0.0	0.26±0.00	0.36±0.00
			PIPC	340.2±14.6	191.3±16.5	1.0±0.1	0.25±0.02	0.35±0.00

(平均±標準偏差)

※3 30分以上かけて1日4回、反復点滴静注した。モデル解析により算出した値を示した。

※4 30分かけて1日2回又は3回、反復点滴静注した。母集団薬物動態解析(測定データ数：129点、CL及びV_dに影響を与える共変量：体重)から患者ごとに推定された値を示した。

図2 小児患者における30分間点滴静注時の血中濃度散布図

2.組織内移行^{12～21)}

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤において喀痰、肺、腎、女性性器、腹腔内滲出液、胆汁等への移行が認められている。

3.代謝²²⁾

ヒト血漿、尿中にTAZの非活性代謝物である2-アミノ-3-メチル-3-スルフィノ-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酪酸(M-1)及びPIPCの活性代謝物であるPIPCの脱エチル体(De_t-PIPC)が認められている。

4.排泄^{11,12,23)}

健康成人に本剤4.5gを30分点滴静注したときの12時間までの尿中排泄率はTAZが71.2%、PIPCが52.9%であった¹¹⁾。また、TAZとPIPCの配合比が1:4製剤での小児患者における投与後6時間までの尿中排泄率はTAZが43.3～56.9%、PIPCが39.9～56.4%であった¹²⁾

なお、*in vitro*試験で、タゾバクタム及びピペラシリンは、有機アニオントランスポーター(OAT1、OAT3)を阻害した²³⁾

5.腎機能障害患者での薬物動態²⁴⁾

腎機能障害患者において、腎機能の低下に依存した本剤のt_{1/2}の遅延及びAUC_{0- t} の増加が認められており、腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合にはその障害の程度により投与量の減量又は投与間隔をあけて投与する必要がある。

3.375g 30分点滴静注時、5日目のパラメータ[外国人]^{注5)}

C _{cr} (mL/min)	例数	1日 投与間隔	TAZ		PIPC	
			AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	t _{1/2} (hr)
>90	6	4時間ごと	24.9	0.71	196	0.95
41～60	6	4時間ごと	65.9	2.15	437	1.71
21～40	1	6時間ごと	56.1	1.89	301	0.99
≤20	3	8時間ごと	107	6.00	592	2.89

【臨床成績】

臨床効果

1.一般感染症

全国延べ240施設で実施された臨床成績の概要は次表のとおりである^{1)～7)}

●疾患群別有効率^{※5}

疾患群		有効率	原因菌判明例の有効率	適応菌種のみ有効率
成人	敗血症	19/20(95.0%)	6/6(100%)	5/5(100%)
	肺炎 ^{※6}	148/165(89.7%)	76/80(95.0%)	76/80(95.0%)
	腎盂腎炎	30/31(96.8%)	30/31(96.8%)	28/29(96.6%)
	複雑性膀胱炎	29/29(100%)	29/29(100%)	26/26(100%)
	腹膜炎	33/37(89.2%)	23/26(88.5%)	23/26(88.5%)
	腹腔内膿瘍	26/28(92.9%)	24/26(92.3%)	22/24(91.7%)
	胆嚢炎	18/18(100%)	14/14(100%)	13/13(100%)
	胆管炎	4/4(100%)	4/4(100%)	4/4(100%)

疾患群		有効率	原因菌判明例の有効率	適応菌種のみ有効率
小児	肺炎	49/50(98.0%)	40/41(97.6%)	40/41(97.6%)
	腎盂腎炎	4/4(100%)	4/4(100%)	4/4(100%)
	複雑性膀胱炎	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)
合計		361/387(93.3%)	251/262(95.8%)	242/253(95.7%)

※5 投与終了時又は中止時の有効率

※6 院内肺炎の投与終了時又は中止時及び投与終了7日後の有効率は各々16/18(88.9%)及び12/18(66.7%)であった。

●菌種別菌消失率(適応症のみの菌消失率)

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	19/20(95.0%)	2/2(100%)	21/22(95.5%)
レンサ球菌属	20/21(95.2%)		20/21(95.2%)
肺炎球菌	50/50(100%)	22/23(95.7%)	72/73(98.6%)
腸球菌属	35/39(89.7%)		35/39(89.7%)
モラクセラ(ブランハリス)-カタラリス	5/5(100%)	11/11(100%)	16/16(100%)
大腸菌	58/61(95.1%)	4/4(100%)	62/65(95.4%)
シロバクター属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クレブシエラ属	22/23(95.7%)		22/23(95.7%)
エンテロバクター属	11/11(100%)		11/11(100%)
セラチア属	1/1(100%)	1/1(100%)	2/2(100%)
プロテウス属	2/2(100%)		2/2(100%)
インフルエンザ菌	18/18(100%)	25/29(86.2%)	43/47(91.5%)
緑膿菌	16/20(80.0%)		16/20(80.0%)
アシネトバクター属	1/1(100%)		1/1(100%)
ペプトストレプトコッカス属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クロストリジウム属	4/4(100%)		4/4(100%)
バクテロイデス属	26/28(92.9%)		26/28(92.9%)
プレボテラ属	1/2(50.0%)		1/2(50.0%)
合計	301/320(94.1%)	65/70(92.9%)	366/390(93.8%)

2.発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった⁸⁾

●解熱効果及び臨床効果

対象患者	解熱効果 ^{※7}		臨床効果
	投与4日目	投与終了/中止時	投与終了/中止時
成人	47/94(50.0%)	58/94(61.7%)	55/93(59.1%)
小児	5/8(62.5%)	5/8(62.5%)	6/8(75.0%)

※7 1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

【薬効薬理】

1.抗菌作用^{25～30)}

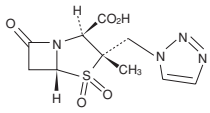
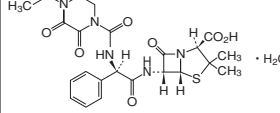
- ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌等のグラム陰性菌及び嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。
- β -ラクタマーゼ産生のピペラシリン耐性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

2.作用機序^{31～36)}

タゾバクタムが β -ラクタマーゼのペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ及び基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼを強く不活性化するため、ピペラシリンがこれらの酵素によって加水分解されることを防衛し、ピペラシリン耐性菌に対して抗菌力を示す。また、ピペラシリンは細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

項目	タゾバクタム	ピペラシリン水和物
一般名	タゾバクタム (Tazobactam) (略号：TAZ)	ピペラシリン水和物 (Piperacillin Hydrate) (略号：PIPC・H ₂ O)
化学名	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-Methyl-7-oxo-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(2 <i>R</i>)-2-[(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-phenylacetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid monohydrate

項 目	タゾバクタム	ピペラシリン水和物
構造式		
分子式	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₇ S · H ₂ O
分子量	300.29	535.57
性 状	白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくい。炭酸水素ナトリウム溶液(3→100)に溶ける。	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)又はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
融 点	184℃付近(分解)	150～160℃(分解)
分 配 係 数	1.5×10 ⁻³ (1-オクタノール/水、pH7)	7.1×10 ⁻² (1-オクタノール/水、pH7)

【取扱い上の注意】

1. 溶解操作方法

(1) 使用直前に外袋を開封する。

(2) 溶解液部を手で押して隔壁を開通させ、薬剤を完全に溶解させる。

・薬剤部と溶解液部を交互に繰り返す押し押しと、溶解しやすくなる。

(3) 溶解を確認する。

上記操作後、ゴム栓部の汚染防止シールをはがして、輸液セットを装着する。なお、溶解後は速やかに使用すること。

2. 下記の点に注意すること。

- (1) 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- (2) 次の場合は使用しないこと。
 - 1) 外袋が破損している場合。
 - 2) 溶解液の漏れが認められる場合。
 - 3) 隔壁の開通前に薬剤が溶解している場合。
 - 4) 薬剤が変色している場合や溶解液が着色している場合。
 - 5) ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。
- (3) ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。
- (4) 通気針は不要である。
- (5) 連結管(U字管)による連続投与は行わないこと。
- (6) 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

【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。

【包装】

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5：10キット

【主要文献】

- 1) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 73-87(2010)
- 2) 荒川創一ほか：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 62-72(2010)
- 3) 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 88-102(2010)
- 4) 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 11-28(2010)
- 5) 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 29-49(2010)
- 6) 相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 50-61(2010)
- 7) 三嶋廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌, 60(5), 560-572(2012)
- 8) Tamura, K. et al. : J. Infect. Chemother., 21, 654-662(2015)
- 9) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 10) 社内資料, 配合変化試験(2008)
- 11) 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 1-10(2010)
- 12) 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot., 48(3), 311-345(1995)
- 13) 大石和徳ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 452-467(1994)
- 14) 渡辺 彰ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 332-345(1994)
- 15) 宮本直哉ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 636-641(1994)
- 16) 北川敏博ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 559-567(1994)
- 17) 谷村 弘ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 612-628(1994)
- 18) 清水宏之ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 568-571(1994)
- 19) 保田仁介ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 657-665(1994)
- 20) 神崎寛子ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 666-670(1994)
- 21) 穴戸春美ほか：社内資料, 肺組織及び胸水中移行(1:4製剤)
- 22) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 281-299(1994)
- 23) 社内資料, タゾバクタム及びピペラシリンのヒト有機アニオントランスポーターに対する阻害作用の検討(2007)
- 24) ワイス社 社内資料, 腎機能障害患者での薬物動態(1991)
- 25) 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(2006)
- 26) 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(β-ラクタマーゼ産生菌)(2006)
- 27) 田中知曉ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(BLPACR)(2006)
- 28) 福田淑子ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(ESBL産生菌)(2007)
- 29) 山口恵三ほか：日本化学療法学会雑誌, 59(2), 177-187(2011)
- 30) Kuck, NA. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 33(11), 1964-1969(1989)
- 31) 西野武志ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 73-101(1994)
- 32) 樺田千恵子ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 135-155(1994)
- 33) Higashitani, F. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 25(4), 567-574(1990)
- 34) 栗原(新井)京子ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 51-61(1994)
- 35) 南 新三郎ほか：Chemotherapy, 42(S-2), 164-177(1994)
- 36) 石井良和ほか：Therapeutic Research, 15, 4135-4139(1994)

*【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ください。
 大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

製造販売



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

開発

大鵬薬品工業株式会社
富士フイルム 富山化学株式会社

®登録商標

ZBA20J10

貯 法：室温保存

有効期間：24箇月

劇薬、処方箋医薬品^注

タイガシル[®]点滴静注用 50mg

Tygacil[®] Injection 50mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX01406
販売開始	2012年11月

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5.効能又は効果に関連する注意」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タイガシル点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 チゲサイクリン 50mg (調製時の採取量を考慮して1バイアル中53mgを含む)
添加剤	乳糖水和物 100mg（調製時の採取量を考慮して1バイアル中106mgを含む） pH調節剤

3.2 製剤の性状

外観	だいたい色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	4.5～5.5 [10mg/mL生理食塩液]

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性的大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

〈適応症〉

深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用は、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち2系統以上に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量100mgを30～60分かけて点滴静脈内投与、以後12時間ごとに50mgを30～60分かけて点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。

- ・本剤の投与期間は5～14日間が推奨されるが、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に本剤の継続投与が必要か否かを判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- ・28日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

7.2 高度な肝機能障害のある患者では、初回100mgを投与した後、12時間後からの投与では25mgに投与量を減らすなど慎重に投与し、投与期間中は臨床症状を注意深く観察すること。[9.3.1、16.6.1参照]

7.3 本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないため、緑膿菌との重複感染が明らかである場合、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。

8.2 海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験の計13比較対照試験を集計して解析した結果、本剤投与群での死亡率が高かった。本剤と死亡との関連性は明らかではない。本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。[17.3.1参照]

8.3 本剤投与に際しては、患者又はその家族に本剤のリスク・ベネフィットを十分に説明してから投与すること。

8.4 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1参照]

・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.5 本剤の投与により急性脾炎を発現することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の脾酵素の上昇等の症状に注意すること。[11.1.4参照]

8.6 悪心・嘔吐が高頻度で発現し、投与中止に至ることもあることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。

8.7 AST、ALTの上昇を伴う肝障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.8 抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中は、患者を注意深く観察し、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

半減期の延長が報告されている。[7.2、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、生存胎児数の減少が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは12mg/kg/日：臨床曝露量の3.4倍に相当、ウサギでは4mg/kg/日：臨床曝露量の0.8倍に相当）が認められている。

なお、胎児の歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等（18歳以下）を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児（特に歯牙形成期にある8歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用によりR-ワルファリン、S-ワルファリンのAUCがそれぞれ68%、29%上昇した。 併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。	機序不明
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.2 重篤な肝障害（頻度不明）
肝不全、黄疸、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等重篤な肝障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.3 血小板減少症（頻度不明）
重篤な血小板減少症があらわれることがある。

11.1.4 急性膵炎（0.2%）
[8.5参照]

11.1.5 偽膜性大腸炎（頻度不明）
偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液		プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長	プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）増加	低フィブリノゲン血症
代謝・栄養障害		低蛋白血症、低血糖		
精神神経系		頭痛、浮動性めまい		
循環器		静脈炎	血栓性静脈炎	
呼吸器		肺炎		
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ビリルビン血症	黄疸	胆汁うっ滞
消化器	悪心（26.4%）、嘔吐（18.1%）、下痢	血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良		
腎臓		BUN増加		
皮膚		発疹、そう痒		重症皮膚反応
投与部位			注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位浮腫、注射部位静脈炎	
その他		治癒異常		

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製法

1バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液5.3mLを加え、静かに回転させながら溶解する（溶解した液5mL中にチゲサイクリン50mgを含む）。初回投与の際には2バイアルからそれぞれ5mLを、2回目以降の投与の際には1バイアルから5mLをとり、バイアルの溶解に用いた注射液で希釈して通常100mLとし、点滴静脈内投与する。ただし、注射用水は等張とならないので使用しないこと。溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいたい色である。

14.1.2 希釈時

希釈した液のチゲサイクリンの濃度が1.5mg/mLを超えないこと。希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 配合変化

本剤は次の薬剤とは配合禁忌である。
アムホテリシンB、アムホテリシンBリポソーム製剤、ジアゼパム、オメプラゾール

14.2 薬剤投与時の注意

本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 複雑性腹腔内感染症患者に対する第Ⅲ相臨床試験（1642例）において、腸管穿孔を有する症例のうち本剤投与群で6/817例、対照薬投与群で2/825例に敗血症/敗血症性ショックが発現した。本剤と敗血症の因果関係は確立していないが、腸管穿孔を有する重症の複雑性腹腔内感染症患者へ本剤を投与する際は他の抗菌薬との併用を考慮すること。

15.1.2 院内肺炎における本剤の安全性及び有効性は確立していない。院内肺炎患者を対象とした臨床試験のうち人工呼吸器関連肺炎の症例において、本剤投与群の治癒率は47.9%（35/73例）、対照薬投与群では70.1%（47/67例）であり、死亡率は本剤投与群で19.1%（25/131例）、対照薬投与群で12.3%（15/122例）であった。菌血症を伴う人工呼吸器関連肺炎症例における死亡率は、本剤投与群で50.0%（9/18例）、対照薬投与群では7.7%（1/13例）であった。

15.1.3 本剤は、テトラサイクリン系抗生物質に構造が類似していることから、テトラサイクリン系抗生物質で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍等）を発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの事象の発現に注意すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌの2週間投与毒性試験で、それぞれ30mg/kg/日（臨床曝露量の6.9倍に相当）及び12mg/kg/日（臨床曝露量の7.2倍に相当）投与により骨髓低形成並びにそれに起因する赤血球、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人における単回及び反復静脈内投与後のチゲサイクリンの薬物動態パラメータを表に示す^{1,2)}。

日本人健康成人にチゲサイクリンを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (μg・h/mL)
25	8	0.204±0.0506	8.2±3.8	0.823±0.361
50	8	0.400±0.0514	15.7±4.3	1.93±0.437
100	8	0.931±0.142	24.3±5.5	5.03±0.798

注：消失相の血中濃度が定量限界未満となった影響で、25及び50mg群で半減期が短く、AUCが低値となった。

日本人健康成人にチゲサイクリンを12時間ごとに30分かけて反復点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与1日目（単回投与）

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (μg・h/mL)
25	8	0.476±0.0988	0.610±0.141
50	8	0.964±0.136	1.40 ±0.159
100	8	2.27 ±0.328	3.24 ±0.373

投与10日目（反復投与後定常状態時）

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (μg・h/mL)
25	8	0.618±0.0788	54.4±16.0	1.78±0.173
50	8	1.12 ±0.127	60.7±23.4	3.26±0.937
100/50 ^{a)}	7	1.42 ±0.213	49.2±11.3	4.17±0.849

a：100mgの初回投与後、12時間ごとに50mgを投与

16.3 分布

チゲサイクリン濃度（0.1～1.0 μg/mL）におけるチゲサイクリンの*in vitro* 血漿蛋白結合率は約71～89%であった。

健康被験者にチゲサイクリン100mgを投与後12時間ごとに50mgを30分かけて点滴静脈内投与し、定常状態時の血清中濃度及び組織中の薬物濃度を測定した。組織中のAUCは血清中AUCと比較して、肺胞細胞では77.5倍（n=30）、気道上皮被覆液では1.32倍（n=30）、皮膚水疱内液中では0.74倍（n=10）であった。また、組織摘出予定の被験者にチゲサイクリン100mgを単回投与し、各組織中の薬物濃度を測定した。チゲサイクリン投与4時間後（脳脊髄液のみ投与1時間後）の各組織中濃度の血清に対する比は、胆嚢では38倍（n=6）、肺では3.7倍（n=5）、大腸では2.3倍（n=6）、関節滑液では0.58倍（n=5）、骨では0.35倍（n=5）、脳脊髄液では0.055倍（n=11）であった³⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

チゲサイクリンはほとんど代謝されない。ヒト肝ミクロソーム、肝スライス及び肝細胞を用いたチゲサイクリンの*in vitro*試験において、生成された代謝物はごくわずかであった。¹⁴C-チゲサイクリンを投与した健康成人において、尿中及び便中に回収された主要な¹⁴C-標識物質はチゲサイクリンであったが、グルクロニド、N-アセチル代謝物及びチゲサイクリンのエピマーも存在した（いずれも投与量の10%以下）⁴⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

¹⁴C-チゲサイクリン投与後の便中及び尿中の総放射能の回収率は、胆汁中/便中が59%、尿中が33%であった。チゲサイクリンの主要な排泄経路は、未変化体チゲサイクリンの胆汁中排泄であり、副次的経路はグルクロン酸抱合及び未変化体チゲサイクリンの腎排泄であった⁵⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における血中濃度

肝機能障害患者と健康成人にチゲサイクリンを単回投与し比較した試験において、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）10例では薬物動態は変化しなかった。しかし、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）10例では、チゲサイクリンの全身クリアランスが25%低下、チゲサイクリンの半減期が23%延長し、重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）5例では、チゲサイクリンの全身クリアランスが55%低下、チゲサイクリンの半減期が43%延長した⁶⁾（外国人データ）。[7.2、9.3.1参照]

肝機能障害患者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (μg・h/mL)	CL (L/h)
健康成人	23	0.981±0.536	18.7±7.2	3.75±1.32	29.8±11.3
軽度肝機能障害患者	10	0.865±0.382	19.1±5.4	3.84±1.81	31.2±13.9
中等度肝機能障害患者	10	0.914±0.551	23.0±5.0	5.64±3.42	22.1±9.3
重度肝機能障害患者	5	1.21 ±0.414	26.8±6.1	7.66±1.53	13.5±2.7

16.6.2 腎機能障害患者における血中濃度

重度腎機能障害患者6例（クレアチニンクリアランス<30mL/分）、血液透析の2時間前にチゲサイクリンを単回投与した末期腎疾患患者4例、血液透析後にチゲサイクリンを単回投与した末期腎疾患患者4例、及び健康成人6例の比較を行った。いずれの腎機能障害患者群においてもチゲサイクリンの薬物動態に大きな影響は認められず、血液透析によりチゲサイクリンは除去されなかった⁷⁾（外国人データ）。

腎機能障害患者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (μg・h/mL)	CL (L/h)
健康成人	6	0.604±0.243	27.3±5.2	3.33±0.709	31.1±5.9
重度腎機能障害患者	6	0.605±0.166	26.8±7.0	4.76±1.81	23.4±7.6
末期腎疾患患者(透析前)	4	0.982±0.161	17.8±3.6	4.15±0.458	24.3±2.8
末期腎疾患患者(透析後)	4	0.940±0.342	31.8±19.2	3.93±1.02	26.9±7.8

16.6.3 高齢者投与時の血中濃度

健康高齢者28例（n=15、65～75歳；n=13、年齢>75歳）、及び健康非高齢者18例（18～50歳）にチゲサイクリンを単回投与した結果、高齢者と非高齢者の薬物動態は同様であった⁸⁾（外国人データ）。

高齢者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

年齢	性	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (μg・h/mL)	CL (L/h)
18～50歳	男性	9	0.861±0.154	22.3±15.3	4.22±2.03	28.5±11.8
	女性	8	1.03 ±0.158	17.1±8.4	5.11±1.31	20.6±4.8
65～75歳	男性	8	0.900±0.174	19.5±3.1	4.32±0.689	23.8±4.3
	女性	7	0.993±0.269	16.5±4.1	5.12±1.16	20.4±4.7
75歳超	男性	8	1.02 ±0.112	19.0±5.0	5.47±0.901	18.7±3.0
	女性	5	1.09 ±0.147	21.2±12.5	5.27±1.11	19.6±3.6

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染〉

17.1.1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（300-US/CA、305-WW試験）及び海外第Ⅲ相試験（307-WW、309-WW試験）

(1) 適応症別の臨床及び細菌学的効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである⁹⁾。

分離菌	臨床効果 治癒率		細菌学的効果 消失率	
	n/N	%	n/N	%
<i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i>	7/9	77.8	6/9	66.7
<i>Citrobacter koseri</i>	1/1	100.0	1/1	100.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2/2	100.0	2/2	100.0
<i>Escherichia coli</i>	4/6	66.7	5/6	83.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/4	75.0	3/4	75.0

(2) 各感染症領域での分離菌別の臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである⁹⁾。

分離菌	n/N	治癒率（%）
<i>Escherichia coli</i>	29/36	80.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12/14	85.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/12	83.3
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^{a)}	14/17	82.4

a：多剤耐性菌を含む

(3) 各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである⁹⁾。

分離菌	n/N	治癒率（%）
<i>Escherichia coli</i>	4/5	80.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/5	80.0
多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i>	11/13	84.6

(4) 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである⁹⁾。

	CAZ 耐性 n/N	IPM 耐性 n/N	LVFX 耐性 n/N	TOB 耐性 n/N	PIPC/TAZ 耐性 n/N	AZT 耐性 n/N
分離菌	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒
<i>Escherichia coli</i>	0/0	0/0	2/4	2/3	0/0	ND

ND：MICの測定未実施

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎〉

17.1.2 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（301-WW、306-WW）及び海外第Ⅲ相試験（307-WW、309-WW試験）

(1) 適応症別の臨床及び細菌学的効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである¹⁰⁾。

	臨床効果 治癒率		細菌学的効果 消失率	
分離菌	n/N	%	n/N	%
<i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i>	3/3	100.0	3/3	100.0
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	100.0	1/1	100.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1	100.0	1/1	100.0
<i>Escherichia coli</i>	10/16	62.5	10/16	62.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7/8	87.5	7/8	87.5

β-ラクタム系（セフトジジム：MIC≥32μg/mL、イミペネム：MIC≥16μg/mL、ピペラシリン/タゾバクタム：MIC≥128μg/mL又はアズトレオナム：MIC≥32μg/mL）、フルオロキノロン系（レボフロキサシン：MIC≥8μg/mL）、アミノ配糖体系（トブラマイシン：MIC≥16μg/mL）の3系統の抗菌薬のうち、2系統以上に耐性とした。

(2) 各感染症領域での分離菌別の臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである¹⁰⁾。

分離菌	n/N	治癒率（%）
<i>Escherichia coli</i> ^{a)}	284/336	84.5
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16	75.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{a)}	42/47	89.4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20	95.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	15/17	88.2

a：ESBL産生分離株を含む

(3) 各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである¹⁰⁾。

分離菌	n/N	治癒率（%）
<i>Escherichia coli</i>	7/13	53.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6/7	85.7
多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i>	4/4	100.0

(4) 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである¹⁰⁾。

	CAZ 耐性 n/N	IPM 耐性 n/N	LVFX 耐性 n/N	TOB 耐性 n/N	PIPC/TAZ 耐性 n/N	AZT 耐性 n/N
分離菌	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒
<i>Escherichia coli</i>	6/6	0/0	30/38	12/18	2/4	9/10
<i>Citrobacter freundii</i>	2/2	0/0	0/0	1/2	0/0	2/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/5	0/0	3/3	5/6	1/1	5/6
<i>Enterobacter cloacae</i>	3/5	0/0	0/0	1/1	2/3	2/3
<i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i>	4/4	0/0	2/2	3/3	5/5	7/7

CAZ：セフトジジム、IPM：イミペネム、LVFX：レボフロキサシン、TOB：トブラマイシン、PIPC/TAZ：ピペラシリン/タゾバクタム、AZT：アズトレオナム

17.3 その他

17.3.1 海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験（計13比較対照試験）における死亡率

チゲサイクリンと対照薬との比較を検討した第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験13試験における死亡率の固定効果の解析及び変量効果の解析を試験ごとに、死亡に至った被験者数及びリスク差を全試験併合及び感染症領域別に示した¹¹⁾。[8.2参照]

第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験における死亡率の固定効果解析及び変量効果解析									
試験No	チゲサイクリン		対照薬		リスク差	95%信頼区間	固定効果	変量効果	
	死亡例数	被験者数	死亡例数	被験者数				重み	重み
300-US/CA	5	292	1	281	0.0136	[-0.0029；0.0300]	7.75	10.79	
301-WW	19	413	14	412	0.012	[-0.0147；0.0388]	11.16	4.08	
305-WW	1	274	0	269	0.0036	[-0.0065；0.0138]	7.35	28.52	
306-WW	7	404	7	413	0.0004	[-0.0174；0.0182]	11.06	9.19	
307-WW	11	128	2	43	0.0394	[-0.0401；0.1189]	1.74	0.46	
308-WW	5	208	6	210	-0.0045	[-0.0352；0.0261]	5.66	3.09	
311-WW	66	467	57	467	0.0193	[-0.0241；0.0626]	12.64	1.55	
313-WW	7	216	5	212	0.0088	[-0.0224；0.0400]	5.79	2.99	
315-WW	11	232	7	235	0.0176	[-0.0173；0.0526]	6.32	2.39	
316-CN	1	97	0	102	0.0103	[-0.0175；0.0381]	2.69	3.78	
319-WW	7	553	3	508	0.0068	[-0.0047；0.0182]	14.33	22.19	
400-WW	4	236	3	231	0.004	[-0.0180；0.0260]	6.32	6.01	
900-WW	6	268	5	263	0.0034	[-0.0208；0.0276]	7.19	4.97	
					リスク差	95%信頼区間	z	p値	
					固定効果モデル	0.0089	[8e-04；0.0171]	2.1506	0.0315
					変量効果モデル	0.0063	[1e-03；0.0117]	2.3054	0.0211

疾患ごとの死亡に至った被験者数（%）及び死亡率の差					
疾患名	チゲサイクリン群		対照薬群		死亡率の差 ^{a)}
	n/N	%	n/N	%	
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7（-0.5， 1.9）
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8（-0.4， 2.1）
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2（-2.3， 2.7）
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9（-2.6， 6.4）
Non-VAP ^{b)}	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0（-5.1， 5.2）
VAP ^{b)}	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8（-2.9， 16.2）
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9（-9.1， 11.6）
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7（-0.8， 2.2）
全体	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9（0.1， 1.8） ^{c)}

CAP＝Community-acquired pneumonia 市中肺炎；cIAI＝Complicated intra-abdominal infections 複雑性腹腔内感染症；cSSSI＝Complicated skin and skin structure infections 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症；HAP＝Hospital-acquired pneumonia 院内肺炎；VAP＝Ventilator-associated pneumonia 人工呼吸器関連肺炎；RP＝Resistant pathogen 耐性菌による感染症（MRSA及びVRE感染症を対象とした）；DFI＝Diabetic foot infections 糖尿病性足感染症

a：チゲサイクリン群及び対照薬群での死亡率の差

b：院内肺炎のサブグループ

c：13比較対照試験の結果について、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した全体の死亡率の差は0.6%（95%信頼区間0.1-1.2%）であった。

cSSSI試験（300-US/CA、305-WW、900-WW試験）、cIAI試験（301-WW、306-WW、315-WW、316-CN、400-WW試験）、CAP試験（308-WW、313-WW試験）、HAP試験（311-WW試験）、耐性菌感染試験（307-WW試験）、糖尿病性足感染試験（319-WW試験、非骨髄炎の有無を問わず）を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チゲサイクリンは、ミノサイクリンの9位をグリシルアミド基に置換させたグリシルサイクリン系抗生物質である。本剤はリボソーム阻害により抗菌作用を発揮するが、その標的部位であるリボソーム30Sサブユニットへの結合様式がテトラサイクリン系抗生物質とは異なるため、リボソーム保護や薬剤排出ポンプといったテトラサイクリン耐性機構を克服する。更に、本剤の効果は、標的部位の変異、基質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）、マクロライド排出ポンプ、DNAジャイレースの変異等、テトラサイクリン耐性以外の耐性機構の影響も受けない¹²⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、シトロバクター属、アシネトバクター属などのグラム陰性菌に対して抗菌作用を示す (*in vitro*)^{13,14)}。

18.2.2 多剤耐性アシネトバクター、ESBL産生大腸菌、AmpC型β-ラクタマーゼ産生肺炎桿菌などの多剤耐性グラム陰性菌に対して抗菌作用を示す (*in vitro*)^{13,14)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：チゲサイクリン (Tigecycline)

化学名：(4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimethylamino)-9-

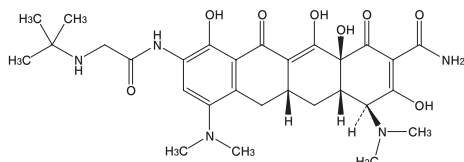
[[[(1,1-dimethylethyl) amino]acetyl]amino]-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracene-2-carboxamide

分子式：C₂₈H₃₈N₅O₈

分子量：585.65

性状：だいたい色の粉末である。本品は水に溶けやすい。

化学構造式：



21. 承認条件

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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.4） [L20120821001]
- 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.6） [L20120821002]
- 社内資料：分布（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.9、2.7.2.2.1.10、2.7.2.2.1.11、2.7.2.3.2） [L20120821003]
- 社内資料：代謝（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.3） [L20120821004]
- 社内資料：尿中及び糞便中の排泄率（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.4） [L20120821005]
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.3） [L20120821006]
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.2） [L20120821007]
- 社内資料：年齢別における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.1） [L20120821008]
- 社内資料：複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.A） [L20120821009]
- 社内資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.B） [L20120821010]
- 社内資料：第Ⅲ相試験の併合データ（2012年9月28日承認、CTD 2.7.4.2.1.2.2.3） [L20120821011]
- Olson MW, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2006 ; 50 (6) : 2156-2166
- Halstead DC, et al. : J Infect. 2007 ; 55 : 49-57
- Biedenbach DJ, et al. : Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 ; 40 : 173-177

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **ファイザー株式会社**
東京都渋谷区代々木3-22-7

ザバクサ® 配合点滴静注用

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	23100AMX00005000
薬価収載	2019年2月
販売開始	2019年6月
効能追加	2019年12月

貯法：遮光、2～8℃
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion
注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
有効成分の名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
剤形	注射剤（バイアル）
含量（1バイアル中）	タゾバクタムナトリウム537mg（タゾバクタムとして500mg）／セフトロザン硫酸塩1,147mg（セフトロザンとして1,000mg）
添加物	無水クエン酸21mg、塩化ナトリウム487mg、L-アルギニン適量
pH	4.8～7.0
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）
性状	白色～帯黄色の粉末

【効能・効果】

※〈適応菌種〉

本剤に感性のレンサ球菌属、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、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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。
- (2) 肺炎の場合、臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること（「臨床成績」の項参照）。

【用法・用量】

※〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分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。

※〈敗血症、肺炎〉

通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。

- (3) 肺炎及び敗血症の場合、本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- (4) 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。

※〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回750mg ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回150mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
1) 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg） 2) 本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg） 3) 本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）	

※〈敗血症、肺炎〉

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回1.5g ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回750mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回450mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25g ⁴⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
1) 本剤1.5g（タゾバクタム0.5g、セフトロザン1g） 2) 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg） 3) 本剤450mg（タゾバクタム150mg、セフトロザン300mg） 4) 本剤2.25g（タゾバクタム0.75g、セフトロザン1.5g）	

† Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}

‡ いずれの用量も60分かけて投与する。

§ CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者〔交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(2)本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）。

3. 相互作用

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。

4. 副作用

臨床試験（治験）

※〈複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験〉

複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2％）に副作用が認められた。主な副作用はALT増加15例（7.0％）、AST増加15例（7.0％）、下痢9例（4.2％）、悪心3例（1.4％）、 γ -GTP増加3例（1.4％）であった。複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例（9.3％）に副作用が認められた。主な副作用は悪心17例（1.7％）、下痢16例（1.6％）、頭痛14例（1.4％）、AST増加10例（1.0％）であった。

※〈人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〉

本剤の投与を受けた361例中38例（10.5％）に副作用が認められた。主な副作用は下痢4例（1.1％）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎4例（1.1％）、肝酵素上昇4例（1.1％）、肝機能検査異常4例（1.1％）であった。

(1) 重大な副作用

① ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.4％）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※3) 急性腎障害（0.1％）：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

※4) 脳出血（頻度不明^{注1)}）：脳出血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1) 海外で報告された副作用

※(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1％以上	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染
血液及びリンパ系障害		貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害		不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
心臓障害		心房細動、頻脈、狭心症
血管障害		低血圧

	1％以上	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
皮膚及び皮下組織障害		発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST増加、ALT増加	血中Al-P増加、 γ -GTP増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。[本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]

6. 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る場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日（本剤3g（タゾバクタム1g、セフトロザン2g）を60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際のセフトロザンの臨床曝露量を下回る用量）以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。]

(2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]

7. 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及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

9. 過量投与

過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56％、タゾバクタム代謝物M1の約51％、セフトロザンの約66％が透析により除去された¹⁾。

10. 適用上の注意

(1) 調製時

① 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。

② 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。

(2) 希釈後の保存時

本剤は保存剤を含まない。調製後は25℃以下では24時間以内、2～8℃では4日以内に使用し、凍結させないこと。

(3) 配合変化

他の薬剤との混合は避けること。（配合変化のデータは限られている。）

(4) 投与前

本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色澄明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表1に示す。タゾバクタム及びセフトロザンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した²⁾。

表1 日本人健康成人に本剤1.5g及び3.0gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

	タゾバクタム		セフトロザン	
用量	1.5g [†]	3.0g [‡]	1.5g [†]	3.0g [‡]
例数	10	9	10	9
C _{max} (μg/mL)	16.9 (14.7)	32.7 (12.2)	71.1 (14.3)	132 (8.1)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	22.0 (22.2)	41.5 (14.1)	154 (12.6)	292 (11.9)
t _{1/2} (hr)	0.584 (13.8)	0.581 (6.0)	1.83 (8.3)	1.81 (8.4)
† タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g ‡ タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g				

※クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者（10例）に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表2に示す。遊離型タゾバクタムの血漿中濃度は8時間の投与間隔の60%にわたって1μg/mL超を維持していた。遊離型セフトロザンの血漿中濃度は8時間の投与間隔の70%にわたって8μg/mL超を維持していた（外国人データ³⁾。

※表2 クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（95%信頼区間）〕

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	10	10
C _{max} (μg/mL)	17.4 (13.5, 22.5)	68.9 (55.0, 86.5)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	34.8 (21.7, 55.9) [†]	223 (152, 327)
t _{1/2} (hr)	1.47 (43.5) [‡]	2.59 (51.1) [‡]

† 9例
‡ 幾何変動係数%

※(2) 反復投与

国内第Ⅲ相試験において日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表3に示す⁴⁾。
国際共同第Ⅲ相試験において日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表4に示す⁵⁾。

表3 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

	複雑性尿路感染症患者		複雑性腹腔内感染症患者	
	タゾバクタム	セフトロザン	タゾバクタム	セフトロザン
例数	103	103	97	97
C _{max} (μg/mL)	18.7 (36.5)	72.7 (32.8)	17.8 (53.6)	63.0 (47.0)
AUC _{tau, ss} (μg・hr/mL)	32.7 (42.1)	215 (33.0)	31.1 (68.8)	179 (49.2)
t _{1/2} (hr)	1.34 (22.3)	2.68 (28.3)	1.35 (31.4)	2.40 (28.1)

注) クレアチニンクリアランスが30～50mL/minの患者では本剤750mgを投与した（「5. 腎機能障害者」の項参照）

※表4 日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	247	247
C _{max} (μg/mL)	24.2 (41.6)	96.1 (43.3)
AUC _{tau, ss} (μg・hr/mL)	56.1 (73.7)	341 (55.2)
t _{1/2} (hr)	2.89 (40.0)	3.48 (46.2)

注) クレアチニンクリアランスが50mL/min超の患者のデータ

※2. 分布（外国人データ）

ヒトでの血漿蛋白結合率はタゾバクタムが約30%、セフトロザンが約16%～21%である。健康成人51例に本剤1.5gを単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積の平均値（変動係数%）はタゾバクタムで18.2L（25%）、セフトロザンで13.5L（21%）であり、細胞外液量と同程度であった⁶⁾。肺炎患者（22例）に本剤3g（又はCL_{CR}に基づいて調節した用量）を60分かけて8時間ごとに点滴静注したとき、肺上皮被覆液（ELF）中のタゾバクタム及びセフトロザンの濃度は投与間隔を通して、それぞれ1μg/mL超及び8μg/mL超であった。非結合型薬物のAUCのELF／血漿比はタゾバクタムで約0.62、セフトロザンで約0.50であった³⁾。

3. 代謝（外国人データ）

タゾバクタムはβ-ラクタム環の加水分解により不活性代謝物のM1に代謝される^{7), 8)}。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され⁶⁾、ほとんど代謝されない。

4. 排泄（外国人データ）

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス（3.41～6.69L/hr）は全身血漿クリアランス（4.10～6.73L/hr）及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されと考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2～3時間であった⁶⁾。

5. 腎機能障害者（外国人データ）

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では腎機能正常者と比較し、タゾバクタムの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2倍及び4倍に、セフトロザンの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2.5倍及び5倍に増加した¹⁾。また、タゾバクタム及びセフトロザンの投与量の約2/3が血液透析により除去される¹⁾。
軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表5に示す。

表5 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
軽度（CL _{CR} 60～89mL/min）（6例）	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
正常（CL _{CR} 90mL/min以上）（5例） [†]	1.5g	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度（CL _{CR} 30～59mL/min）（7例）	1.5g	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
正常（CL _{CR} 90mL/min以上）（6例） [‡]	1.5g	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度（CL _{CR} 30mL/min未満）（6例）	750mg	15.2 [§] (22.2)	52.4 [§] (26.5)	49.9 [§] (27.8)	537 [§] (23.1)
† 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者 ‡ 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者 § 算術平均（変動係数%）					

6. 肝機能障害者

タゾバクタム及びセフトロザンは肝臓で代謝されず、本剤の消失は肝機能障害の影響を受けないと考えられる。

7. 薬物相互作用

(1) *In vitro*試験

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。また、タゾバクタムはヒトOAT1及びOAT3を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ118μg/mL及び147μg/mLであった。

(2) 臨床薬物相互作用試験（外国人データ）

タゾバクタム及びセフトロザンがOAT1及びOAT3の基質（フロセミド）、CYP1A2の基質（カフェイン）並びにCYP3A4の基質（ミダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を表6に示す⁹⁾。

表6 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	用量・用法		例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比 併用時／非併用時 (90%信頼区間)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-∞}
フロセミド	20mg 単回経口 [†]	1.5g静注 8時間ごと	16 [§]	0.83 (0.63, 1.10)	0.87 (0.73, 1.04)
カフェイン	200mg 単回経口 [‡]	1.5g静注 8時間ごと	16	0.97 (0.91, 1.04)	1.10 (1.05, 1.16)
	200mg 単回経口 [§]		16	1.00 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)
ミダゾラム	2mg 単回経口 [‡]	1.5g静注 8時間ごと	16	0.99 (0.92, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
	2mg 単回経口 [§]		16	1.15 (1.06, 1.23)	1.23 (1.17, 1.29)

[†] 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与
[‡] 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与
[§] 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与
^{||} AUC_{0-∞}は10例

【臨床成績】

※1. 国内臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（014試験）を実施した。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（013試験）を実施した。

各試験における疾患別の有効率（014試験は投与終了後7日目の細菌学的効果、013試験は投与開始後28日目の臨床効果）を表7に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表8に示す¹⁰⁾。

014試験での投与終了後7日目の敗血症に対する臨床効果 (Microbiologically Evaluable集団) は57.1%（8/14例）であり、細菌学的効果 (Microbiologically Evaluable集団) は100%（13/13例）であった¹¹⁾。

表7 国内臨床試験における有効率

		細菌学的効果
尿路感染症（014試験） [†]	全体	72/95（75.8）
	複雑性膀胱炎	21/26（80.8）
	腎盂腎炎	51/69（73.9）
	単純性腎盂腎炎	37/42（88.1）
	複雑性腎盂腎炎	14/27（51.9）
		臨床効果
腹腔内感染症（013試験） [‡]	全体	87/100（87.0）
	胆嚢炎	27/30（90.0）
	肝膿瘍	8/8（100）
	腹腔内膿瘍	61/68（89.7）
	腹膜炎	58/67（86.6）

例数（%）

[†] Microbiological modified intent-to-treat集団

[‡] 1回以上治験薬が投与された集団

表8 原因菌別細菌学的効果

	尿路感染症 (014試験) [†]	腹腔内感染症 (013試験) [‡]
レンサ球菌属	-	24/26（92.3）
大腸菌	64/81（79.0）	38/43（88.4）
シトロバクター属	1/1	6/6（100）
クレブシエラ属	3/8（37.5）	17/18（94.4）
エンテロバクター属	1/2	3/4（75.0）
プロテウス属	5/5（100）	1/1
緑膿菌	1/1	8/9（88.9）

例数（%）

[†] Microbiological modified intent-to-treat集団

[‡] Microbiological intent-to-treat集団

※2. 海外臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与終了後7日目の細菌学的効果 (Microbiological modified intent-to-treat集団) は、本剤群79.0%（313/396例）及び対照群70.1%（281/401例）であった。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベナム注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与開始後26～30日目の臨床効果 (Intent-to-treat集団) は、本剤＋メトロニダゾール群83.8%（399/476例）及び対照群85.8%（424/494例）であった¹²⁾。

※3. 国際共同試験

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者726例（日本人13例、うち本剤投与5例を含む）を対象に、本剤3gを1日3回、8～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベナムを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（008試験）を実施した。本試験では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまでの期間は、すべての被験者に対してグラム陽性菌に対する経験的治療（リネゾリド又は代替抗菌薬の投与）を行うことが規定されていた。投与終了後7～14日目の臨床効果 (Intent-to-treat集団) は、本剤群54.4%（197/362例）及び対照群53.3%（194/364例）であり、投与開始後28日の全死亡率 (Intent-to-treat集団) は、本剤群24.0%（87/362例）及び対照群25.3%（92/364例）であった。原因菌別細菌学的効果を表9に示す。また本試験での投与終了後7～14日目の敗血症に対する臨床効果（敗血症評価対象集団）は本剤群24.6%（15/61例）、対照群17.9%（7/39例）であり、細菌学的効果（敗血症評価対象集団）は本剤群49.2%（30/61例）、対照群41.0%（16/39例）であった¹³⁾。

表9 国際共同試験における原因菌別細菌学的効果[†]

	細菌学的効果
大腸菌	43/51（84.3）
シトロバクター属	7/8（87.5）
クレブシエラ属	80/106（75.5）
エンテロバクター属	12/18（66.7）
セラチア属	12/19（63.2）
プロテウス属	21/27（77.8）
インフルエンザ菌	20/22（90.9）
緑膿菌	47/63（74.6）

例数（%）

[†] Microbiological intent-to-treat集団

【薬効薬理】

※1. 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌（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、プロテウス属等）、インフルエンザ菌、緑膿菌に対して抗菌活性を示す¹⁴⁾。

2. 作用機序

タゾバクタムは多くのAmblerクラスAのβ-ラクタマーゼ（CTX-M、SHV、TEM）に対して阻害作用を示すことによりセフトロザンが加水分解されることを防ぐ。セフトロザンはセファロスポリン系に属する抗菌薬で、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す¹⁵⁾。本剤は、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼや他のタイプのβ-ラクタマーゼ（TEM、SHV、CTX-M、OXA）産生の腸内細菌科細菌に対して抗菌活性を示し、また、染色体性AmpC産生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MexXY、MexAB）の充進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タゾバクタムナトリウム (Tazobactam Sodium)

略 号：TAZ

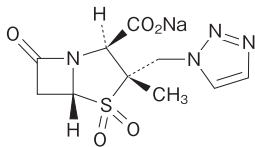
化学名：Monosodium (2S, 3S, 5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1*H*-1, 2, 3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylate 4, 4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

性 状：白色～淡黄白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩 (Ceftolozane Sulfate)

略 号：CTLZ

化学名：(6*R*, 7*R*)-3-[(5-Amino-4-[[2-aminoethyl] carbamoyl] amino]-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl) methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2-[[2-carboxypropan-2-yl]oxy]imino] acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

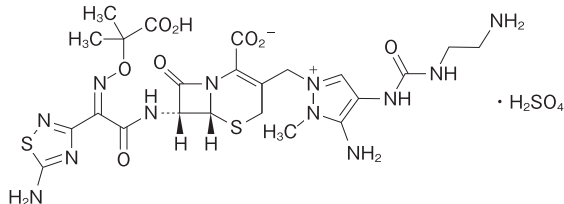
分子式：C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂ · H₂SO₄

分子量：764.77

性 状：白色の粉末で、水にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融 点：約170°C（分解）

構造式：



【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。

【包 装】

ザバクサ®配合点滴静注用：10バイアル

【主要文献】

- 1) 腎機能障害者対象海外臨床試験（社内資料）
- 2) 日本人健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- ※3) 肺炎患者対象肺移行性試験（社内資料）
- 4) 日本人患者対象国内反復投与試験（社内資料）
- ※5) 肺炎患者の母集団薬物動態解析（社内資料）
- 6) 健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 7) Halstenson CE. et al. : J Clin Pharmacol, 1994, 34, 1208-1217
- 8) Sörgel F. et al. : J Antimicrob Chemother., 1993, 31 Suppl. A, 39-60
- 9) 薬物相互作用試験（社内資料）
- 10) 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験／013試験）（社内資料）
- ※11) 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験）（社内資料）
- 12) 海外第Ⅲ相臨床試験（10-04/05試験／10-08/09試験）（社内資料）
- ※13) 国際共同第Ⅲ相試験（008試験）（社内資料）
- 14) 日高裕介 他：日本化学療法学会雑誌, 2018, 66, 567-577
- 15) Moyá B et al. : Antimicrob Agents Chemother., 2010, 54, 3933-3937
- 16) Takeda S et al. : Antimicrob Agents Chemother., 2007, 51, 826-830

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

M S D株式会社 M S Dカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7006022402

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2021年3月作成（専門協議後
照会事項対応）

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
876129

承認番号
販売開始

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤
注射用レバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム

レカルブリオ®配合点滴静注用

RECARBRIO® Combination for Intravenous Drip Infusion



1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 他の β-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者
2.3 パルブロン酸ナトリウム投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
有効成分	レバクタム水和物／ 日本薬局方 イミペネム水和物／ 日本薬局方 シラスタチンナトリウム
分量／容量 （1バイアル中）	レバクタム水和物263mg（レバクタムとして250mg）／イミペネム水和物530mg（イミペネムとして500mg）／シラスタチンナトリウム531mg（シラスタチンとして500mg）
添加剤	炭酸水素ナトリウム20mg

3.2 製剤の性状

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
剤形	注射剤（バイアル）
pH	6.5～7.6
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色～淡黄色の粉末

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、Ambler クラス A 又はクラス C の β-ラクタマーゼの関与が考えられる原因菌による感染症に投与すること。
[18.1、18.2.2参照]

5.2 髄膜炎患者での安全性及び有効性は検討されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1.25g（レバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎機能障害のある患者〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が90mL/min未満〕に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。また、腎機能が変動している患者では、CL_{CR}を確認すること。[9.2、16.6.1参照]

クレアチニンクリアランス （CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
60～89mL/min	1回1g ¹⁾ を1日4回投与
30～59mL/min	1回0.75g ²⁾ を1日4回投与
15～29mL/min	1回0.5g ³⁾ を1日4回投与
血液透析中の末期腎不全患者	1回0.5g ³⁾ を1日4回投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

1) 本剤1g（レバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）
2) 本剤0.75g（レバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）
3) 本剤0.5g（レバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）

† Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}

‡ いずれの用量も30分かけて投与する。

7.2 CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.2参照]

8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。[9.1.1、9.1.2参照]

8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.3 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.4 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.5 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]

8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他の β-ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

[8.2.1参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のア

アレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

[8.2.1参照]

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者

痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。[7.1、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行することがある。レレバクタムはラットの母乳中へ移行することが報告されているが、ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。[16.6.3参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン [2.3参照]	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロベネムナトリウム	ファロベネムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロベネムの血中濃度が上昇することが報告されている ¹⁾ 。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状

痙攣、呼吸停止、意識障害、意識喪失、呼吸抑制、錯乱、不穏（いずれも頻度不明^{注1)}）等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明^{注1)}）

初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれるこ

とがある。[8.2参照]

11.1.3 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）（いずれも頻度不明^{注1)}）

11.1.4 重篤な肝障害

劇症肝炎、肝炎、肝不全、黄疸（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.4、9.3参照]

11.1.5 気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群（いずれも頻度不明^{注1)}）

喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 重篤な血液障害

汎血球減少症、骨髄抑制、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.7 重篤な腎障害

急性腎障害、尿崩症（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）

血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 血栓性静脈炎（頻度不明^{注1)}）

注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			カンジダ症
血液及びリンパ系障害			好酸球増多
代謝及び栄養障害		高血糖	食欲不振、ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
精神障害			幻覚、譫妄、激越
神経系障害		全身性强直性間代性発作	ジスキネジア、しびれ感、振戦、頭痛、味覚異常
血管障害			潮紅
胃腸障害			舌変色、口内炎、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑
腎及び尿路障害			乏尿、血尿、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、注入部位紅斑	倦怠感、浮腫、胸痛、注射部位の疼痛及び硬結
臨床検査	腎クレアチニン・クリアランス減少		顆粒球減少、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、A1-P 上昇、γ-GTP 上昇、尿ウロビリノーゲン上

			昇、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、血中アミラーゼ上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下
--	--	--	---

注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

13. 過量投与

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。

14.1.2 本剤は水溶性が低いため、以下の希釈手順に従うこと。

- (1) 本剤1バイアルにつき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグから注射筒2本にそれぞれ約10mL抜き取り溶解用液とする。本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。
- (2) 1本目の溶解用液約10mLをバイアルに加えて溶解する。この溶解液を直接投与しないこと。
- (3) 溶解液をよく振り混ぜた後、溶解液入りバイアルから全量を抜き取り、残量約80mLの点滴バッグに注入し、希釈する。
- (4) 空のバイアルに2本目の溶解用液約10mLを加えてよく振り混ぜ、バイアル内に薬剤が溶け残っていないことを確認した後全量を抜き取り、点滴バッグに注入し、希釈液が澄明となるまで振り混ぜる。

14.1.3 腎機能障害のある患者（ CL_{CR} が90mL/min未満）に対して用量調節を行う場合は、手順に従い希釈液を調製した後、点滴バッグから下表を参考に余剰分を抜き取り、廃棄すること。

CL_{CR}	本剤1回あたりの投与量	調製後の100mL点滴バッグからの抜き取り量	抜き取り後の点滴バッグ内容量
60～89 mL/min	1g ¹⁾	20mL	80mL
30～59 mL/min	0.75g ²⁾	40mL	60mL
15～29 mL/min	0.5g ³⁾	60mL	40mL
血液透析中の末期腎不全患者	0.5g ³⁾	60mL	40mL

1) 本剤1g（レレバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）

2) 本剤0.75g（レレバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）

3) 本剤0.5g（レレバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）

14.1.4 配合変化を起こすので、プロポフォールとの混合は避けること。

14.1.5 調製後は30℃以下では4時間以内、2～8℃では24時間以内に使用し、凍結させないこと。

14.1.6 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色から黄色を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

14.1.7 寒冷期には希釈後の液を体温程度に温めて使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ザルに、臨床推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増加したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

日本人健康成人男性にレレバクタム（125～500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で併用単回投与^{注1)}した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度推移を図1、2及び3に、薬物動態パラメータを表1に示す。レレバクタムの C_{0-1} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。また、レレバクタムの $t_{1/2}$ は用量依存的な変化は認められなかった。

図1 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のレレバクタムの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

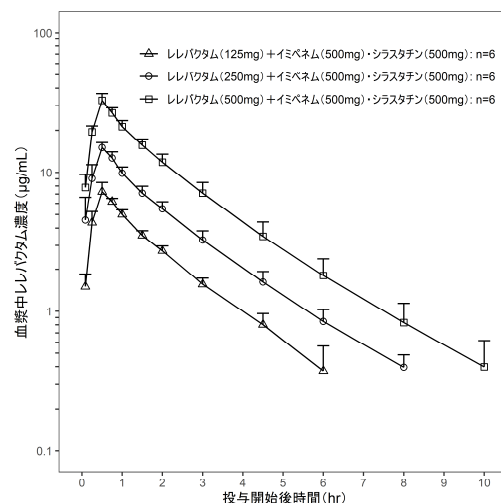


図2 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のイミペネムの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

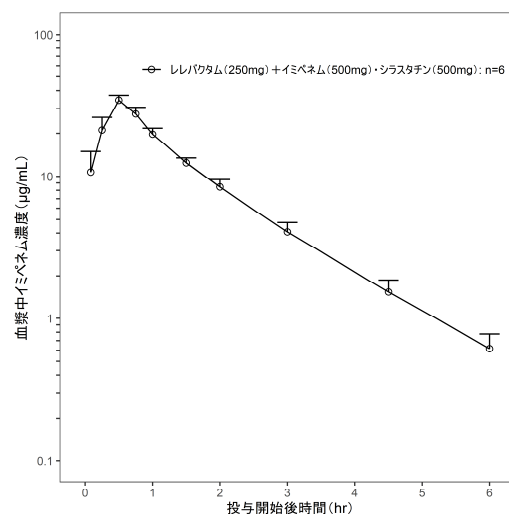


図3 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のシラスタチンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

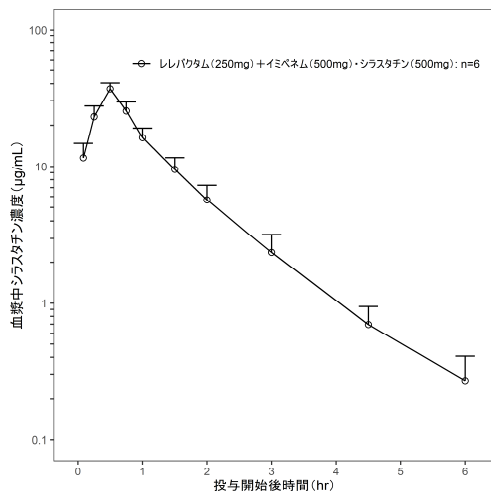


表1 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）〕

	レレバクタム			イミペネム	シラスタチン
用量	125mg	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	6	6	6	6	6
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	14.4 (5)	29.6 (12)	63.4 (14)	49.0 (9)	40.0 (18)
C _{coi} (µg/mL) [†]	7.23 (16)	15.0 (9)	32.6 (12)	34.3 (8)	36.5 (11)
CL (mL/min)	145 (5)	141 (12)	131 (14)	160 (9)	196 (18)
t _{1/2} (hr) [‡]	1.55 (0.227)	1.71 (0.194)	1.72 (0.202)	1.11 (0.105)	0.865 (0.102)
イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250mgとの併用時の値					
[†] C _{coi} ：静脈内投与終了時の血漿中濃度					
[‡] t _{1/2} ：算術平均（標準偏差）					

(2) 反復投与

日本人健康成人男性にレレバクタム（250mg 又は500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与[※]した際の定常状態でのレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータを表2に示す。薬物動態パラメータは、単回投与時と反復投与時で類似しており、蓄積はわずかであった。

表2 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用反復投与した際の定常状態での薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）〕

	レレバクタム		イミペネム	シラスタチン
用量	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	3	6	3	3
AUC _{0-6 hr} (µg·hr/mL)	25.9 (6)	54.4 (11)	42.7 (1)	34.7 (8)
C _{coi} (µg/mL) [†]	17.6 (19)	34.0 (10)	37.6 (20)	39.2 (18)
CL (mL/min)	161	153	184	226

	(6)	(11)	(1)	(8)
t _{1/2} (hr) [‡]	1.73 (0.0720)	1.90 (0.134)	1.02 (0.0482)	0.721 (0.106)
イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250mgとの併用時の値				
[†] C _{coi} ：静脈内投与終了時の血漿中濃度				
[‡] t _{1/2} ：算術平均（標準偏差）				

16.1.2 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者

日本人及び外国人被験者から得られたレレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度データを用いて、それぞれ母集団薬物動態解析を実施した。日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に、本剤を点滴静注で6時間ごとに反復投与した際の定常状態でのレレバクタム及びイミペネムの薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に本剤を点滴静注で反復投与した際の母集団薬物動態解析に基づく定常状態での薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）〕

	院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者		複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者	
	レレバクタム	イミペネム	レレバクタム	イミペネム
例数	26	26	81	80
AUC _{0-24 hr} (µg·hr/mL)	202.4 (51.1)	241.5 (32.8)	132.2 (27.7)	187.7 (22.4)
C _{max} (µg/mL)	19.2 (30.9)	32.5 (23.8)	16.0 (24.1)	30.1 (25.8)
CL (L/hr)	3.5 (82.5)	5.8 (60.3)	5.8 (41.5)	8.2 (31.1)
t _{1/2} (hr) [†]	1.8 (0.9)	0.6 (0.1)	1.2 (0.5)	0.6 (0.1)
[†] t _{1/2} ：算術平均（標準偏差）				

16.3 分布

レレバクタムのヒトでの血漿蛋白結合率は約22%であり、イミペネム及びシラスタチンのヒトでの血清蛋白結合率はそれぞれ約20%及び40%であった（*in vitro* データ）。日本人健康成人男性（3例）にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与した際の定常状態での分布容積（幾何平均）は、レレバクタムで24.0L、イミペネムで16.2L、シラスタチンで14.0Lであった。

健康成人（16例）にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに計5回併用反復投与した際、レレバクタムとイミペネムの血漿中曝露量に対する肺上皮被覆液への浸透（蛋白結合率で補正）は同程度で、レレバクタムで54%、イミペネムで55%であった（外国人データ）。レレバクタムは、ヒトにおける臓器・組織移行性は肺を除いて検討されていない。イミペネムは、ヒトの喀痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、骨盤死腔滲出液、骨髓、羊水、乳汁等への移行が認められている²⁻⁹⁾。

16.4 代謝

イミペネムを単独投与した際、腎の酵素 dehydropeptidase-I（DHP-I）により代謝され、ヒト尿中に排泄されるイミペネムの量は少なかった。シラスタチンはこの酵素の阻害剤であり、腎でのイミペネムの代謝を抑制する。レレバクタムは主に未変化体として腎排泄され（投与量の90%超）、ほとんど代謝されない。ヒト血漿中で検出された薬物関連物質は、レレバクタム未変化体のみであった（外国人データ）。

16.5 排泄

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄される（外国人データ）。健康成人（6例）にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を反復投与した際、レレバクタムは投与量の90%超が未変化体としてヒト尿中に排泄された。レレバクタムの平均腎クリアランスは135mL/minであり、血漿クリアランス（148mL/min）と同程度であったことから、レレバクタムのほぼすべてが腎臓から排泄されると考えられた。レレバクタムの非結合形の腎クリアランスは糸球体ろ過量を上回っていたことから、レレバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与し、能動的尿細管分泌が総クリアランスの約30%を占めると考えられた。また、健康成人にレレバクタム（250mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を反復投与した際、イミペネムの63%及びシラスタチンの77%が尿中に未変化体として排泄された。イミペネム及びシラスタチンの腎排泄には、糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌の両方が関与する。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータを表4に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害者におけるレレバクタムのAUC（幾何平均）は、腎機能正常者と比較して、それぞれ1.6、2.2及び4.9倍高かった。イミペネムのAUC（幾何平均）はそれぞれ1.4、1.5及び2.5倍高く、シラスタチンのAUC（幾何平均）はそれぞれ1.6、1.9及び5.6倍高かった。血液透析中の末期腎不全患者では、レレバクタム（67～87%）、イミペネム（66～87%）及びシラスタチン（46～56%）は血液透析により除去された（外国人データ）。[7.1、13.参照]

表4 軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレレバクタム（125mg）とイミペネム（250mg）・シラスタチン（250mg）を点滴静注で併用単回投与^{注1}した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）〕

腎機能障害の程度	レレバクタム		イミペネム		シラスタチン	
	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	C _{coi} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	C _{coi} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	C _{coi} (μg/mL)
軽度腎機能障害	25.0 (16.9)	8.47 (12.5)	25.9 (16.6)	13.2 (26.2)	29.0 (23.7)	17.3 (18.7)
正常	15.7 (12.7)	7.67 (23.8)	17.6 (15.3)	11.4 (19.6)	17.2 (11.0)	13.7 (14.6)
中等度腎機能障害	37.3 (14.6)	7.55 (26.3)	30.6 (17.5)	12.5 (27.5)	38.1 (18.6)	16.1 (28.4)
正常	17.6 (33.8)	7.60 (29.1)	20.1 (25.6)	12.3 (25.8)	20.0 (28.2)	14.9 (24.8)
重度腎機能障害	82.0 (36.3)	8.56 (19.6)	50.3 (26.7)	14.6 (16.6)	112 (57.3)	20.0 (15.9)
正常	17.4 (11.7)	6.96 (18.4)	20.4 (15.3)	11.7 (20.8)	19.9 (17.4)	14.2 (19.4)
ESRD (透析直後)	146 (97.9)	16.4 (337.4)	57.4 (80.4)	27.7 (399.6)	250 (105.1)	35.1 (296.5)
ESRD (透析前)	27.2 (55.0)	5.98 (25.9)	18.4 (20.3)	9.68 (26.8)	65.2 (73.0)	13.2 (26.4)
正常	16.0 (16.8)	7.22 (12.4)	18.5 (17.3)	11.6 (13.1)	17.9 (18.7)	14.5 (16.7)
ESRD：末期腎不全、C _{coi} ：静脈内投与終了時の血漿中濃度、CL _{CR} ：クレアチニンクリアランス						
各腎機能障害の分類ごとに n=6。ただし、ESRD（透析前）のレレバクタム及びシラスタチンのAUC _{0-∞} は n=5						

腎機能障害の分類：

健康被験者：CL_{CR}≥80 mL/min/1.73m²

軽度腎機能障害者：50<CL_{CR}<80 mL/min/1.73m²

中等度腎機能障害者：30≤CL_{CR}≤50 mL/min/1.73m²

重度腎機能障害者：CL_{CR}<30 mL/min/1.73m²

ESRD 患者：血液透析中

16.6.2 肝機能障害者

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄されるため、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの曝露量は肝機能障害による影響を受けないと考えられる。

[9.3参照]

16.6.3 高齢者

高齢の健康被験者（60～75歳）にレレバクタム（125mg）及びイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で併用単回投与^{注1}した際のC_{coi}及びAUC_{0-∞}は非高齢の健康被験者（18～45歳）と比較して、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンでそれぞれ1～19%及び39%、-18～20%及び8～43%並びに-22～14%及び9%高かった（外国人データ）。

[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験

健康成人（14例）に本剤〔レレバクタム（250mg）・イミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）、単回静脈内投与〕とプロベネシド（1g、単回経口投与）を併用した際、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった（表5）（外国人データ）。[16.7.2参照]

表5 健康被験者に本剤を単独及びプロベネシド 1g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータの比較

	レレバクタム		イミペネム	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI
AUC _{0-∞}	1.24	(1.19, 1.28)	1.16	(1.13, 1.20)
C _{coi} [†]	1.06	(1.00, 1.12)	1.07	(1.01, 1.13)
GMR：最小二乗幾何平均比（併用投与／単独投与）、CI：信頼区間				
† C _{coi} ：静脈内投与終了時の血漿中濃度				

また、健康被験者を対象とした臨床薬理試験から、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、薬物相互作用は認められなかった（外国人データ）。

16.7.2 *In vitro* 試験

レレバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT）3、OAT4、Multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及びMATE2Kの基質である。

In vitro で、プロベネシドはOAT3を介したレレバクタムの取込みを阻害し、そのIC₅₀は1.9μMであった。しかしながら、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。[16.7.1参照]

注）承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1.25g（レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同Ⅲ相試験（013試験）

院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症のイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者（50例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）に、本剤〔レレバクタム（250mg）・イミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）〕を6時間ごとに5又は7^{注1}～21日間投与した際の有効性及び安全性をコリスチンとイミペネム・シラスタチンの併用投与と比較する無作為化、実薬対照、二重盲検試験を実施した。本剤群及びコリスチン＋イミペネム・シラスタチン併用群で

の有効率及び原因菌別の有効率を表1及び表2に示す。

表1 有効率（013 試験）

	本剤	コリスチン＋イミペネム・シラスタチン
総合効果 ^{†‡}	71.4 (15/21)	70.0 (7/10)

%（例数）

[†] Microbiological Modified Intent-To-Treat 集団

[‡] 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者における Day28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者における Day28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

表2 原因菌別の総合効果[†]（013 試験）

	本剤 [‡]
シトロバクター属	0.0 (0/1)
クレブシエラ属	33.3 (1/3)
エンテロバクター属	100.0 (1/1)
緑膿菌	81.3 (13/16)

%（例数）

[†] 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者における Day28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者における Day28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

[‡] Microbiological Modified Intent-To-Treat 集団

本剤を投与された安全性解析対象例31例中5例（16.1%）に副作用が認められた。認められたすべての副作用は、腎クレアチニン・クリアランス減少2例（6.5%）、注入部位紅斑1例（3.2%）、発熱1例（3.2%）及び高血糖1例（3.2%）であった。

注1）最短投与期間は複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症は5日間、院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎では7日間とした。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

プラセボ及び陽性対照の QT/QTc 試験では、健康成人（36例）にレレバクタム（1,150mg）を点滴静注で単回投与^{注1）}した際の QT 間隔への影響について検討した。QTc 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差の90%信頼区間の上限値は4.82msec であり、個々のベースラインからの変化量も、すべて10msec 未満であった。また、C_{max} 時点及び他のいずれの時点でも、QTc 間隔に対する有意な影響は認められなかった（外国人データ）。

注）承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1.25g（レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レレバクタムは Ambler クラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼを阻害¹⁰⁾、イミペネムがこれらの酵素により加水分解されるのを防ぐ。イミペネムはカルバペネム系抗菌薬であり、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害することで殺菌作用を示す¹¹⁾。シラスタチンは腎臓におけるイミペネムの代謝・不活性化及び動物実験でみられるイミペネムの腎毒性を抑制する^{12,13)}。なお、レレバクタム及びシラスタチンに抗菌活性は認められない^{14,15)}。[5.1参照]

18.2 抗菌作用

18.2.1 本剤に含有されるイミペネムは、嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示す^{16,17)}。

18.2.2 本剤は、*in vitro* 試験において、Ambler クラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼを保有する、カルバペネム耐性緑膿

菌及び腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びシトロバクター属）に対して抗菌活性を示した^{18,19)}。本剤は、*in vitro* 試験において、β-ラクタマーゼ（KPC、ESBL 又は AmpC）産生及び外膜ポーリン欠損のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、並びに染色体性 AmpC 産生、外膜ポーリン（OprD）欠損及び排出ポンプ（MexXY 及び MexAB）亢進のカルバペネム耐性緑膿菌に対して抗菌活性を示した^{20,21)}。[5.1参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レレバクタム水和物（Relebactam Hydrate）

略号：REL

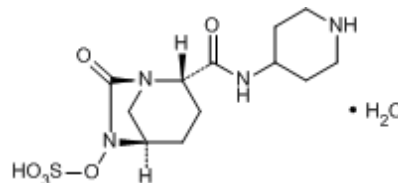
化学名：(1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

分子式：C₁₂H₂₀N₄O₆S・H₂O

分子量：366.39

性状：白色の粉末で、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：イミペネム水和物（Imipenem Hydrate）

略号：IPM

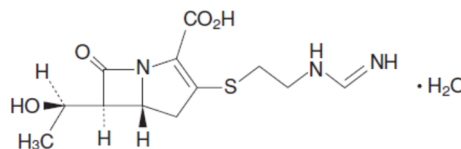
化学名：(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₁₂H₁₇N₃O₄S・H₂O

分子量：317.36

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：シラスタチンナトリウム（Cilastatin Sodium）

略号：CS

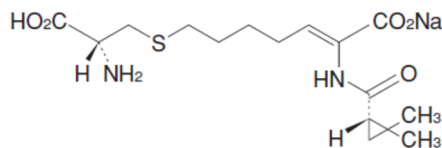
化学名：Monosodium (2*Z*)-7-[[[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoate

分子式：C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

分子量：380.43

性状：白色～微帯黄白色の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

光を避けるため、箱のまま保存すること。

22. 包装

1パリアル×10

23. 主要文献

- 1) 金井 靖, et al. Jpn Pharmacol Ther. 1997; 25: 2343-46.
- 2) 鈴山 洋司, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 694-711.
- 3) 伊藤 康久, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 825-33.
- 4) 谷村 弘, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 982-1000.
- 5) 岩井 重富, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 950-62.
- 6) 鈴木 啓一郎 et al. Chemotherapy. 1985; 33: 942-49.
- 7) 松田 静治 et al. Jpn. J. Antibiot. 1986; 39: 1626-55.
- 8) 小島 忠士, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986; 39: 1938-46.
- 9) 松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1988; 41: 1731-41.
- 10) Shlaes DM Ann N Y Acad Sci. 2013; 1277: 105-14.
- 11) 横田 健, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 43-53.
- 12) 中川 圭一, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 357-78.
- 13) 臼居 敏仁, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 217-26.
- 14) 今朝洞 忠考, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 98-118.
- 15) Goldstein EJC, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e01992-17.
- 16) 布施 愛索, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 1-13.
- 17) 朝日 良成, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 54-73.
- 18) Papp-Wallace KM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00174-18.
- 19) Karlowsky JA, et al. J Antimicrob Chemother. 2018; 73: 1872-9.
- 20) Livermore DM, et al. J Antimicrob Chemother. 2013; 68: 2286-90.
- 21) Young K, et al. BMC Microbiol. 2019; 19: 150.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8 添付文書（案）	4
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能・効果（案）	4
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.2.2.1 適応菌種（案）の設定根拠.....	4
1.8.2.2.2 適応症（案）の設定根拠.....	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.3.1 用法・用量（案）	9
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13

表一覧

	頁
表 1.8-1 腎機能に応じた本剤の投与量	12
表 1.8-2 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義
%fT>MIC	Percentage of time unbound concentration is above the minimum inhibitory concentration 遊離形濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval 信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection 複雑性腹腔内感染症
CL _{CR}	Creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute 米国臨床検査標準協会
CMS	Colistimethate sodium コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
cUTI	Complicated urinary tract infection 複雑性尿路感染症
DCIV	Discontinuation of IV study therapy visit 治療終了時
EFU	Early follow up 早期フォローアップ（来院）
EOT	End of therapy 治療終了時
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing －
fAUC _{0-24 hr} /MIC	Unbound area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours normalized by the minimum inhibitory concentration 最小発育阻止濃度に対する遊離形の投与開始後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia 細菌性の院内肺炎
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
JAID/JSC	Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy 日本感染症学会／日本化学療法学会
ME	Microbiologically-evaluable 細菌学的評価可能（集団）
MIC	Minimum inhibitory concentration 最小発育阻止濃度
MITT	Modified intent-to-treat －
MK-7655A (REL/IMI)	Relebactam hydrate/imipenem hydrate/cilastatin sodium 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
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat 細菌学的 MITT（集団）
PD	Pharmacodynamic(s) 薬力学
PK	Pharmacokinetic(s) 薬物動態
PTA	Probability of target attainment 目標達成確率
REL	Relebactam hydrate レレバクタム水和物
REL + IMI	Co-administration of relebactam hydrate and imipenem hydrate/cilastatin sodium レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用
REL/IMI	Relebactam hydrate/imipenem hydrate/cilastatin sodium (MK-7655A) 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
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends －
TAZ/PIPC	Tazobactam/piperacillin hydrate タゾバクタム／ピペラシリン水和物
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia 細菌性の人工呼吸器関連肺炎

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

適応菌種（案）

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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す又は耐性が強く考えられる菌株に限る

適応症（案）

各種感染症

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

MK-7655A（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、REL/IMI）は、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI）と新規の非-β-ラクタム系のジアザビシクロオクタン系β-ラクタマーゼ阻害剤であるレレバクタム水和物（REL）の配合剤である。本剤の効能・効果としては、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症を予定している。

感染症治療は、宿主の背景（既往歴／合併症、抗菌薬を含む薬歴、原因菌）及び身体所見をもとに患者一人一人の状況に応じて行われる。またグラム陰性菌は、典型的な日和見病原細菌の一つでもあり、基礎疾患やステロイド／免疫抑制剤投与などによって免疫力が低下した患者に容易に感染し、様々な感染症を引き起こす。さらにカルバペネム耐性菌による感染症では、疾患の重症度は高く、生命の危険を伴う状況も考えられる。

REL/IMIの抗菌活性成分であるイミペネムの抗菌スペクトルは広域であり、IMIは様々な感染症（敗血症・感染性心内膜炎、皮膚軟部組織、整形外科領域、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内、産婦人科領域、眼科領域）に対する承認を日本で取得しており、それらの領域での臨床使用経験も豊富である。第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験は、主にグラム陰性菌が原因菌として分離される感染症領域である呼吸器、尿路及び腹部領域を対象にRELとIMIの組合せ（REL/IMI又はRELとIMIの併用）で実施した。第Ⅲ相の013試験においてREL/IMIは、カルバペネム耐性菌感染症を含む多剤耐性菌による感染症に対して有効である既存の治療薬（コリスチン）と同等以上の有効性を示した。以上を踏まえ、カルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌となる様々な感染症の日本人患者でのREL/IMIの有効性は十分に期待できると考えた。適応症（案）及び適応菌種（案）の設定根拠を以下に述べる。

1.8.2.2.1 適応菌種（案）の設定根拠

国内外のin vitroの薬剤感受性試験及び第Ⅱ相/第Ⅲ相試験での分離菌に対するREL/IMIの有効

性の結果に基づき、適応菌種を設定した。

1) 薬剤感受性試験

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.（MSD）が実施している国際的サーベイランス試験である Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends（SMART）試験において、主要な Enterobacteriaceae（*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*、*Citrobacter koseri* 及び *Serratia marcescens*）は86,474株が採取され、6,556株がイミペネム非感性であった。これらのイミペネム／レレバクタムに対する感性率は50.5%であった。また、KPC 遺伝子を保有する主要な Enterobacteriaceae 分離株1,200株を分析したところ、CLSI 基準に基づく感性率は、イミペネム単剤で2.1%であったのに対し、レレバクタム存在下では94.8%に上昇した[2.6.2.2.3.3 項]。AmpC 陽性の主要な Enterobacteriaceae 分離株1,833株では、CLSI 基準に基づく感性率は、イミペネム単剤で88.2%であったのに対し、レレバクタム存在下では98.7%に上昇した[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

SMART 試験において、*P. aeruginosa* は21,420株が採取され、7,258株がイミペネム非感性であった。これらのイミペネム／レレバクタムに対する感性率は64.9%であった[2.6.2.2.3.3 項]。

2) イミペネム耐性菌感染症に対する REL/IMI 又は REL + IMI の原因菌別有効性の結果

イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした013試験での原因菌別の総合効果は、緑膿菌81.3%（13/16例）、クレブシエラ属33.3%（1/3例）、エンテロバクター属100%（1/1例）であった。なお、シトロバクター属が分離された1例は無効であった[2.7.3.3.3 項]。

3) イミペネム耐性菌に限定しない感染症に対する REL/IMI の原因菌別有効性の結果

イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした003試験、004試験、014試験及び017試験での原因菌別の細菌学的効果を以下に示す[2.7.3.3.3 項]。なお、各試験の解析対象集団及び時点は、Microbiologically-evaluable（ME）集団の治療終了時（003試験、004試験及び017試験）、並びに mMITT 集団の早期フォローアップ時点（014試験）とした。

大腸菌

大腸菌が分離された症例数は、003試験、004試験、014試験及び017試験でそれぞれ46例、56例、30例及び48例であり、有効率は93.5%、96.4%、66.7%及び91.7%であった。

シトロバクター属

シトロバクター属に分類される菌種が分離された症例数は、003試験、004試験、014試験及び017試験でそれぞれ1例、2例、3例及び3例であり、全例で有効であった。

クレブシエラ属

クレブシエラ属に分類される菌種が分離された症例数は、003試験、004試験、014試験及び017

試験でそれぞれ9例、14例、67例及び8例であり、有効率は100%、100%、65.7%及び100%であった。

エンテロバクター属

エンテロバクター属に分類される菌種が分離された症例数は、003試験、004試験、014試験及び017試験でそれぞれ3例、7例、12例及び3例であり、有効率は100%、100%、75.0%及び66.7%であった。

セラチア属

セラチア属に分類される菌種が分離された症例数は、004試験及び014試験でそれぞれ1例及び13例であり、有効率は100%及び69.2%であった。

インフルエンザ菌

インフルエンザ菌が分離された症例数は、014試験で13例であり、有効率は69.2%であった。

緑膿菌

緑膿菌が分離された症例数は、003試験、004試験、014試験及び017試験では、それぞれ5例、12例、34例及び4例であり、有効率は80.0%、100%、50.0%及び75.0%であった。

アシネトバクター属

アシネトバクター属に分類される菌種が分離された症例数は、004試験及び014試験でそれぞれ3例及び40例であり、有効率は100%及び72.5%であった。

バクテロイデス属

バクテロイデス属に分類される菌種が分離された症例数は、004試験及び017試験でそれぞれ22例及び16例であり、有効率は90.9%及び93.8%であった。

パラバクテロイデス属

パラバクテロイデス属はバクテロイデス属のうち *Bacteroides distasonis*、*Bacteroides goldsteinii* 及び *Bacteroides merdae* が再分類されてできた属である[資料5.4: 004]。パラバクテロイデス属に分類される菌種が分離された症例数は004試験で3例であり、全例で有効であった。

プレボテラ属

プレボテラ属に分類される菌種が分離された症例数は、004試験及び017試験でそれぞれ2例及び3例であり、全例で有効であった。

フソバクテリウム属

フソバクテリウム属に分類される菌種が分離された症例数は、004試験及び017試験でそれぞれ2

例及び6例であり、全例で有効であった。

薬剤感受性試験及び第Ⅱ相/第Ⅲ相試験での分離菌に対する REL/IMI の有効性の結果から、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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属に対して、REL/IMI の有効性が示された。上記試験結果及びグラム陰性菌はしばしば敗血症、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内等の様々な領域での感染症の原因菌となることから、これらの菌又は属を本剤の適応菌種（案）として設定した。

なお、審査の過程において、カルバペネム耐性菌に対する本剤の非臨床試験及び臨床試験成績等を踏まえ、適応菌種は「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」となった。

1.8.2.2.2 適応症（案）の設定根拠

グラム陰性菌は様々な感染症を引き起こす原因菌であること、IMI の広域な抗菌スペクトル及び様々な疾患領域に対する適応を有することを踏まえ、REL/IMI の適応症をカルバペネム耐性菌による「各種感染症」とした。主にグラム陰性菌が原因菌として分離される感染症領域は、呼吸器、尿路及び腹部領域であることを踏まえ、臨床試験ではイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症〔院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）、複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び複雑性尿路感染症（cUTI）〕患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（013試験）を実施し、カルバペネム耐性菌感染症に対する REL/IMI の有効性を評価した。

一方、イミペネム耐性菌に限定しない感染症での REL/IMI の有効性についても確認するため、HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014試験）及び cUTI 又は cIAI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（017試験）を実施した。また、cUTI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（003試験）及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（004試験）では、REL と IMI を併用し、REL + IMI の有効性を IMI 単独投与と比較した。

以下に第Ⅲ相試験で用いた REL/IMI 又は第Ⅱ相試験で用いた REL と IMI の併用の有効性成績を示す。

1) イミペネム耐性菌感染症に対する REL/IMI の有効性の結果

国際共同第Ⅲ相013試験

本試験では、院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）、複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び複雑性尿路感染症（cUTI）を含むイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症の入院患者を対象に、REL 250 mg/IMI 500 mg とコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（CMS）300 mg + IMI（500 mg）の有効性を比較した。

Microbiological modified intention-to-treat（mMITT）集団において、主要評価項目である総合効果

の有効率は両群で同程度であり [REL/IMI+プラセボ群：71.4%（15/21例）、CMS+IMI群：70.0%（7/10例）、差の90%CI：(-27.5, 21.4)、以下同順]、重要な副次評価項目である Day 28までの全死亡率は CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で低かった [9.5%（2/21例）、30.0%（3/10例）、差の90%CI：(-46.4, 6.7)] [2.7.3.2.1 項]。これらの結果から、REL/IMI はイミペネム耐性（中等度耐性を含む）、コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性菌感染症（cUTI、cIAI 及び HABP/VABP）に対して、少なくとも CMS と同程度の有効性が示された。また、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae を含むイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症に対する REL/IMI の有効性を有することが示された。

2) イミペネム耐性菌に限定しない感染症に対する REL/IMI 又は REL + IMI の有効性の結果 国際共同第Ⅲ相014試験

本試験では HABP/VABP 患者を対象に、REL 250 mg/IMI 500 mg とタゾバクタム（TAZ）500 mg／ピペラシリン水和物（PIPC）4,000 mg の有効性を比較した。

Modified intent-to-treat (MITT) 集団において、早期フォローアップ来院（治療終了7～14日後）時点の臨床効果の有効率は、REL/IMI 群で61.0%（161/264例）、TAZ/PIPC 群で55.8%（149/267例）[有効率の群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）（95%CI）は、5.0%（-3.2, 13.2）] であり、また Day 28までの全死亡率は、REL/IMI 群で15.9%（42/264例）、TAZ/PIPC 群で21.3%（57/267例）[有効率の群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）（95%CI）は、-5.3%（-11.9, 1.2）] であり、いずれの評価項目においても REL/IMI 群の TAZ/PIPC 群に対する非劣性が示された[2.7.3.2.2 項]。これらの結果から、HABP/VABP 患者に対する REL/IMI の有効性が示され、JAID/JSC 感染症治療ガイド（2019）で院内肺炎の耐性菌リスク/重症例に対して推奨されている TAZ/PIPC と少なくとも同程度であることが示された。

国内第Ⅲ相017試験

本試験では cIAI 又は cUTI の日本人患者を対象に、REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した。

ME 集団において、主要評価項目である cIAI 被験者における治療終了時（EOT）時点の臨床効果は85.7%（24/28例）であり、cUTI 被験者における細菌学的効果は100%（39/39例）であった[2.7.3.2.2 項]。この結果から、REL/IMI は、日本人 cIAI 又は cUTI 患者に対して有効であることが示された。

海外第Ⅱ相003試験

本試験では cUTI 患者を対象に、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI（500 mg）とプラセボ+ IMI（500 mg）（IMI 単独投与）の有効性を比較した。

ME 集団において、主要評価項目である治療終了時（DCIV）時点の細菌学的効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で95.5%（64/67例）、IMI 単独投与群で98.7%（74/75例）[有効率の群間差（REL+IMI 群－プラセボ+IMI 群）の推定値（95%CI）は、-3.1%（-11.2, 3.2）] であった[2.7.3.2.2 項]。これらの結果から、REL（250 mg）+ IMI の有効性は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。

海外第Ⅱ相004試験

本試験では cIAI 患者を対象に、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI（500 mg）とプラセボ+ IMI（500 mg）（IMI 単独投与）の有効性を比較した。

ME 集団において、主要評価項目である DCIV 時点の臨床効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で96.3%（78/81例）、IMI 単独投与群で95.2%（79/83例）[有効率の群間差（REL + IMI 群－プラセボ+ IMI 群）の推定値（95%CI）は、1.1%（-6.2, 8.6）]であった[2.7.3.2.2 項]。これらの結果から、REL（250 mg）+ IMI の有効性は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。

以上の国内外の臨床試験により、カルバペネム耐性グラム陰性菌を含むグラム陰性菌が問題となる主な感染症領域での REL/IMI の有効性が確認された。レレバクタム及びイミペネムの薬物動態は日本人と非日本人で類似していること[2.7.2.5 項]、カルバペネム耐性菌を含む国内臨床分離株のレレバクタム及びイミペネムに対する感受性は海外臨床分離株の感受性と概して同様であったこと[2.6.2.2 項]、また日本人 cUTI/IAI 患者を対象とした017試験での REL/IMI の有効性と非日本人 cUTI 及び cIAI 患者を対象とした海外試験（003及び004試験）での REL+IMI の有効性は一貫しており、HABP/VABP 患者を対象とした国際共同試験（014試験）での日本人集団の REL/IMI の有効性も全集団と一貫していたことから[2.7.3.3.4.6 項]、日本人感染症患者での REL/IMI の有効性は十分に期待できると考える。

臨床試験ではグラム陰性菌が原因となる代表的な感染症領域（呼吸器、尿路及び腹部領域）で実施した。しかしながら、グラム陰性菌は様々な感染症を引き起こす原因菌であること、IMI が広域な抗菌スペクトル及び様々な疾患領域に対する適応を有することを踏まえ、REL/IMI の適応症をカルバペネム耐性菌による「各種感染症」とした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人には1回1.25g（レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

REL/IMI の臨床推奨用法・用量は臨床薬理試験及び臨床試験成績に基づき設定した。

目標達成確率（PTA）シミュレーションの結果

レレバクタムの有効性と相関する薬物動態／薬力学（PK/PD）パラメータとして用いた、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24 \text{ hr}}/MIC$ [イミペネム／レレバクタムの最小発育阻止濃度（MIC）に対するレレバクタムの遊離形の投与開始後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積の比] の目標値は、イミペネム耐性臨床分離株を用いて実施した in vivo 好中球減少症

マウス大腿部及び呼吸器感染モデルの結果から、それぞれ7.0及び8.0であった。In vitro hollow fiber モデルでは、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ の値は7.5であった。レレバクタムの臨床開発における目標達成確率（PTA）の検討及び用法・用量の妥当性評価には、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ の目標値として、より保守的な8.0を用いた。レレバクタムが $fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ の目標値の8.0を満たす臨床曝露量に達することにより、イミペネム耐性菌による感染症に対しても有効性が期待できると考えた[2.7.2.1.4.1.1 項]。

イミペネムなどのβ-ラクタム系抗菌薬では、血漿中遊離形濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合（% $fT > MIC$ ）が、治療効果と最も相関する PK/PD パラメータとして確立されている。β-ラクタム系抗菌薬の in vivo 動物モデルでの90%生存率との関連性を考慮し、PTA の検討には、イミペネムの30% $fT > MIC$ も目標値として併せて用いた[2.7.2.1.4.1.1 項]。

レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK モデルを用いてシミュレーションを実施し、レレバクタム及びイミペネム両方の目標値（レレバクタム： $fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC=8.0$ 、イミペネム：30% $fT > MIC$ ）を達成する患者の割合を求め（PTA の評価）、申請用法・用量の妥当性を確認した。シミュレーションは、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者のそれぞれについて実施した。いずれの患者集団においても、臨床用法・用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を6時間間隔で30分かけて静脈内点滴投与した際、CLSI 及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）ブレイクポイント [Enterobacteriaceae：1 µg/mL（CLSI）及び2 µg/mL（EUCAST）、*P. aeruginosa*：2 µg/mL（CLSI 及び EUCAST）] に対して、95%超の患者で目標値を達成することが示された。

臨床試験における有効性及び安全性の結果

日本人健康被験者を対象とした国内第Ⅰ相試験（012試験）から、日本人健康被験者に REL と IMI を併用で単回又は反復投与した際の忍容性は概して良好であった。また、012試験と非日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（001試験）の薬物動態パラメータの比較から、レレバクタムとイミペネムの薬物動態に日本人と非日本人で明らかな差はないと考えた[2.7.2.3.1.1 項]。

第Ⅱ相試験

2つの海外第Ⅱ相試験（cUTI を対象とした003試験及び cIAI を対象とした004試験）において、有効性の結果は[1.8.2.2.2 項]に示したとおり、いずれの試験においても REL（250 mg）+ IMI の有効性は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。安全性については、全般的に、REL（250 mg）+ IMI の忍容性は概して良好であり、REL（250 mg）+ IMI 投与時の安全性プロファイルは IMI 単独投与時と同様であった[2.7.4.2.1 項]。

第Ⅲ相試験

CMS は薬剤耐性菌用の抗菌薬として臨床使用されている抗菌薬であり、腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。第Ⅲ相試験の有効性の結果は[1.8.2.2.2 項]に示したとおり、イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした国際共同013試験で、REL/IMI は CMS

との比較において、総合効果は同程度であり、Day 28までの全死亡率は低かった [REL/IMI+プラセボ群：9.5%、CMS + IMI 群：30.0%、差の90%CI：(-46.4, 6.7)]。安全性については、REL/IMIの忍容性は良好で、CMS+IMIよりも良好な安全性プロファイルを示した。特に、REL/IMI+プラセボ群で治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合はCMS + IMI群と比べて有意に低く、REL/IMIはCMS + IMIと比べて腎臓の安全性プロファイルが良好であることが示された[2.7.4.2.1 項]。

HABP/VABP患者を対象とした国際共同014試験では臨床効果及び全死亡率におけるREL/IMIの有効性は、院内肺炎の耐性菌リスク/重症例に対して推奨されているTAZ/PIPCに対して非劣性であることが示された。安全性については、REL/IMIの忍容性は概して良好で、TAZ/PIPCと同程度の安全性プロファイルが示された。一般的に重症度が高いと考えられるVABPを含むHABP患者においてもREL/IMIは良好な安全性プロファイルを示した[2.7.4.2.1 項]。

国内017試験では日本人のcIAI又はcUTI被験者に対して、REL/IMIは有効であることが示された。安全性については、REL/IMIの忍容性は概して良好であり、日本人のcIAI又はcUTI被験者において良好な安全性プロファイルが示された[2.7.4.2.1 項]。

これらの結果から様々な感染症領域で、臨床的により重症度の高い被験者、日本人患者においてREL/IMIは薬剤耐性菌用の抗菌薬であるコリスチンを含む既存の抗菌薬と同程度の有効性を示し、良好な忍容性及び安全性プロファイルを示したことから、REL/IMIの用法・用量は妥当であると考えた。

腎機能障害を有する被験者における用量調整

レレバクタム及びイミペネムの薬物動態に対する様々な内因性要因の影響を評価した臨床薬理試験から、臨床的に最も関連する内因性要因は腎機能障害であり、腎機能障害の程度に基づく用量調節が必要であることが示された[2.7.2.3.2.5 項]。

第Ⅲ相試験で用いた腎機能に応じたREL/IMIの投与量を[表 1.8-1]に示す（ただし第Ⅲ相試験では、血液透析中の末期腎不全患者は含まれない）。013試験では総合効果の有効率は、正常又は軽度の腎機能障害（CL_{CR}が60 mL/min以上）の被験者では62.5%（10/16例）、中等度又は重度の腎機能障害（CL_{CR}が60 mL/min未満）では全例有効（4/4例）であり[付録 2.7.3-27]、腎機能障害により有効率が低下する傾向はみられなかった。014試験においては、REL/IMI群におけるCL_{CR}が60 mL/min以上の被験者での早期フォローアップ（EFU）時点の臨床効果が60 mL/min未満の被験者より高い傾向にあったが、TAZ/PIPC群との間に大きな差はなかった[付録 2.7.3-34]。017試験での腎機能別の有効性は、cIAI [CL_{CR}が60 mL/min以上：90.9%（20/22例）、60 mL/min未満：80.0%（4/5例）] 及びcUTI [CL_{CR}が60 mL/min以上：100.0%（25/25例）、60 mL/min未満：100.0%（14/14例）] で概して同程度であった[2.7.3.3.4.3 項]。腎機能別の安全性について、013試験では被験者数が少ないため、腎機能別の解析は行われなかったが、014試験及び017試験では腎機能別 [正常（CL_{CR}：90 mL/min以上）、軽度（CL_{CR}：60以上90 mL/min未満）、中等度（CL_{CR}：30以上60 mL/min未満）及び重度（CL_{CR}：15以上30 mL/min未満）] の解析を実施した。腎機能別の被験者数が不均一であるため、結果の解釈には注意が必要であるが、腎機能別の有害事象の発現割合は大きく異ならな

かった。有害事象の要約項目のうち、いくつかの項目（副作用及び重篤な有害事象）で腎機能正常の被験者と比較して腎機能障害（CL_{CR}：90 mL/min 未満）を有する被験者で発現割合の値が高かったが、腎機能障害の重症度が上がるに伴いそれらの発現割合が高くなる一定の傾向はみられなかった[2.7.4.5.1.4 項]。

HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA シミュレーションから、[表 1.8-1]に示された腎機能障害患者での用量調整を行った場合も、95%超の PTA が示された。

以上より、様々な程度の腎機能障害患者において、REL/IMI の用量調整を行うことで、REL/IMI の有効性及び安全性が期待できる。

表 1.8-1 腎機能に応じた本剤の投与量

クレアチニンクリアランス (CL _{CR}) [†]	本剤投与量 [‡]
60～89 mL/min	1回1 g ¹⁾ を1日4回投与
30～59 mL/min	1回0.75 g ²⁾ を1日4回投与
15～29 mL/min	1回0.5 g ³⁾ を1日4回投与
血液透析中の末期腎不全患者	1回0.5 g ³⁾ を1日4回投与。ただし、血液透析後に投与すること。
¹⁾ 本剤1 g（レレバクタム200 mg、イミペネム400 mg、シラスタチン400 mg） ²⁾ 本剤0.75 g（レレバクタム150 mg、イミペネム300 mg、シラスタチン300 mg） ³⁾ 本剤0.5 g（レレバクタム100 mg、イミペネム200 mg、シラスタチン200 mg） [†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL _{CR} [‡] いずれの用量も30分かけて投与する。	

1.8 添付文書（案）

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の国内外臨床試験の成績に基づき、本剤の有効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添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8-2]に示す。なお、承認審査の過程における機構との議論の結果、申請時の添付文書（案）を修正している。以下に示す使用上の注意（案）及び設定根拠は、検討の結果を反映した最終案である。

表 1.8-2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。	本剤の投与時には、耐性菌の発現を防ぐため、使用上の注意等を熟読し、適正使用に努める必要があることを本項に記載し注意喚起することとした。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 他の β-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者 2.3 バルプロ酸ナトリウム投与中の患者 [10.1参照]	2.1 過敏症を起こすおそれがあるため設定した。 2.2 β-ラクタム系抗生物質は類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがあるため設定した。 2.3 注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。
8. 重要な基本的注意	8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。 8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.2参照] 8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。[9.1.1、9.1.2参照] 8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 8.3 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 8.4 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照] 8.5 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照] 8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]	8.1 本剤の投与は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うことを本項に記載し注意喚起することとした。 8.2 平成16年9月29日付 薬食安発第0929005号に基づき、注射用抗生物質製剤に共通の注意事項として設定した。 8.3 本剤の投与期間は、耐性菌の発現を防ぐため、治療上必要な最小限にとどめるよう本項に記載して注意喚起することとした。 8.4～8.6 注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

	使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.1 合併症・既往歴等のある患者	9.1.1 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.2.1参照] 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 [8.2.1参照] 9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。 9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者 痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.1参照]	9.1.1～9.1.3 注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。 9.1.4 注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。なお、本剤では、てんかんの既往歴及び中枢神経系障害を有する患者において減量を支持するデータがないため、注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書に記載されている減量に関する記載は設定しないこととした。
9.2 腎機能障害患者	減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。[7.1、11.1.1参照]	注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。
9.3 肝機能障害患者	肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4、16.6.2参照]	注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。
9.4 生殖能を有する者	設定なし	
9.5 妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦での安全性は確立していないため設定した。
9.6 授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行することがある。レレバクタムはラットの母乳中へ移行することが報告されているが、ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。	授乳婦への本剤の投与経験はなく、授乳婦及び哺乳中の児への影響は不明であることから設定した。一方で、イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行すること、またレレバクタムはラットの母乳中へ移行することが報告されていることから、本項に記載して注意喚起することとした。
9.7 小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。
9.8 高齢者	腎機能等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。[16.6.3参照]	高齢者では腎機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが重要であることを踏まえ、注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。

	使用上の注意（案）			設定根拠
10. 相互作用				
10.1 併用禁忌 （併用しないこと）	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。
	バルプロ酸ナトリウム デパケン [2.3参照]	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明	
10.2 併用注意 （併用に注意すること）	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。
	ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明	
	ファロペネムナトリウム	ファロペネムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムの血中濃度が上昇することが報告されている ¹⁾ 。	
11. 副作用	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。
11.1 重大な副作用	11.1.1 中枢神経症状 痙攣、呼吸停止、意識障害、意識喪失、呼吸抑制、錯乱、不穏（いずれも頻度不明^{注1)}）等の中枢神経症状があらわれることがある。 [9.1.4、9.2参照] 11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明^{注1)}） 初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。[8.2参照] 11.1.3 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）（いずれも頻度不明^{注1)}） 11.1.4 重篤な肝障害 劇症肝炎、肝炎、肝不全、黄疸（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な肝障害があらわれることがある。 [8.4、9.3参照] 11.1.5 気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群（いずれも頻度不明^{注1)}） 喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11.1.6 重篤な血液障害 汎血球減少症、骨髄抑制、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.5参照] 11.1.7 重篤な腎障害 急性腎障害、尿崩症（いずれも頻度不明^{注1)}）等の			注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。

	使用上の注意（案）				設定根拠
	重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6参照] 11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}） 血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1.9 血栓性静脈炎（頻度不明^{注1)}） 注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用				
11.2 その他の副作用		3%以上	3%未満	頻度不明 ^{注1)}	本剤の効能又は効果における適応菌種はカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限られるため、イミペネム耐性菌感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（013試験）で発現した副作用をすべて記載した。また、注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書に記載された副作用を「頻度不明」として設定した。
	感染症及び寄生虫症			カンジダ症	
	血液及びリンパ系障害			好酸球増多	
	代謝及び栄養障害		高血糖	食欲不振、ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
	精神障害			幻覚、譫妄、激越	
	神経系障害		全身性強直性間代性発作	ジスキネジア、しびれ感、振戦、頭痛、味覚異常	
	血管障害			潮紅	
	胃腸障害			舌変色、口内炎、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐	
	皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑	
	腎及び尿路障害			乏尿、血尿、頻尿	
	一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、注入部位紅斑	倦怠感、浮腫、胸痛、注射部位の疼痛及び硬結	

1.8 添付文書（案）

	使用上の注意（案）				設定根拠
	臨床検査	腎クレアチニン・クリアランス減少		顆粒球減少、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、尿ウロビリノーゲン上昇、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、血中アミラーゼ上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下	
	注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用				
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	直接クームス試験陽性を呈することがある。				注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に設定した。
13. 過量投与	レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。[16.6.1参照]				レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明であることから、本項に記載した。
14. 適用上の注意	14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。 14.1.2 本剤は水溶性が低いため、以下の希釈手順に従うこと。 (1) 本剤1バイアルにつき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mL の点滴バッグから注射筒2本にそれぞれ約10mL 抜き取り溶解用液とする。本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。 (2) 1本目の溶解用液約10mL をバイアルに加えて溶解する。この溶解液を直接投与しないこと。 (3) 溶解液をよく振り混ぜた後、溶解液入りバイアルから全量を抜き取り、残量約80mL の点滴バッグに注入し、希釈する。 (4) 空のバイアルに2本目の溶解用液約10mL を加えてよく振り混ぜ、バイアル内に薬剤が溶け残っていないことを確認した後全量を抜き取り、点滴バッグに注入し、希釈液が澄明となるまで振り混ぜる。				14.1.1 ～14.1.3 注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムの添付文書を参考に、本剤の臨床試験実施時の手順に基づき設定した。

1.8 添付文書（案）

	使用上の注意（案）	設定根拠																				
	14.1.3腎機能障害のある患者（CL_{CR} が90mL/min 未満） に対して用量調節を行う場合は、手順に従い希釈 液を調製した後、点滴バッグから下表を参考に余 剰分を抜き取り、廃棄すること。 <table><tr><th>CL_{CR}</th><th>本剤1回あ たりの投 与量</th><th>調製後の 100mL 点滴バ ッグからの抜 き取り量</th><th>抜き取り後の 点滴バッグ内 容量</th></tr><tr><td>60～89 mL/min</td><td>1g¹⁾</td><td>20mL</td><td>80mL</td></tr><tr><td>30～59 mL/min</td><td>0.75g²⁾</td><td>40mL</td><td>60mL</td></tr><tr><td>15～29 mL/min</td><td>0.5g³⁾</td><td>60mL</td><td>40mL</td></tr><tr><td>血液透析中の 末期腎不全患 者</td><td>0.5g³⁾</td><td>60mL</td><td>40mL</td></tr></table> 1) 本剤1g（レレバクタム200mg、イミペネム400mg、シラス タチン400mg） 2) 本剤0.75g（レレバクタム150mg、イミペネム300mg、シラス タチン300mg） 3) 本剤0.5g（レレバクタム100mg、イミペネム200mg、シラス タチン200mg）	CL _{CR}	本剤1回あ たりの投 与量	調製後の 100mL 点滴バ ッグからの抜 き取り量	抜き取り後の 点滴バッグ内 容量	60～89 mL/min	1g ¹⁾	20mL	80mL	30～59 mL/min	0.75g ²⁾	40mL	60mL	15～29 mL/min	0.5g ³⁾	60mL	40mL	血液透析中の 末期腎不全患 者	0.5g ³⁾	60mL	40mL	
CL _{CR}	本剤1回あ たりの投 与量	調製後の 100mL 点滴バ ッグからの抜 き取り量	抜き取り後の 点滴バッグ内 容量																			
60～89 mL/min	1g ¹⁾	20mL	80mL																			
30～59 mL/min	0.75g ²⁾	40mL	60mL																			
15～29 mL/min	0.5g ³⁾	60mL	40mL																			
血液透析中の 末期腎不全患 者	0.5g ³⁾	60mL	40mL																			
	14.1.4 配合変化を起こすので、プロポフォールとの混合 は避けること。 14.1.5 調製後は30℃以下では4時間以内、2～8℃では24 時間以内に使用し、凍結させないこと。 14.1.6 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の 変化がないか確認すること。希釈後の液は無色か ら黄色を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影 響しない。溶液に粒子状物質や変色があった場合 は使用しないこと。 14.1.7 寒冷期には希釈後の液を体温程度に温めて使用 すること。	14.1.4 本剤と他の薬剤との配合変化 試験の結果（外観、不溶性異物、 濁度）に基づき設定した。 14.1.5 本剤の希釈後の安定性試験の結 果に基づき設定した。 14.1.6 本剤希釈液の外観に明らかな変 化が認められる場合は品質が変 化している可能性が考えられ、 溶液に粒子状物質がある場合に は使用すべきでないことから設 定した。 14.1.7 注射用イミペネム水和物・シラ スタチンナトリウムの添付文書 を参考に一般的な注意事項とし て設定した。																				
15. その他の注 意																						
15.1 臨床使用 に基づく情報	本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤 褐色を呈することがある。	注射用イミペネム水和物・シラスタチ ンナトリウムの添付文書を参考に設 定した。																				
15.2 非臨床試 験に基づく情 報	妊娠ザルに、臨床推奨用量と同程度（体表面積換算値） のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与 した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増 加したとの報告がある。	動物実験において、臨床推奨用量と同 程度（体表面積に基づく）のイミペネ ム・シラスタチン投与後に、胚損失の 増加が報告されていることから、本項 に記載して注意喚起することとした。																				

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書	2
1.9.1 レレバクタム水和物	2
1.9.1.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.1.2 国際一般名 (INN)	2
1.9.2 イミペネム水和物	2
1.9.2.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2.2 国際一般名 (INN)	3
1.9.3 シラスタチンナトリウム	3
1.9.3.1 一般的名称 (JAN)	3
1.9.3.2 国際一般名 (INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 レレバクタム水和物

1.9.1.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成29年2月24日付薬生薬審発0224第1号により通知された。

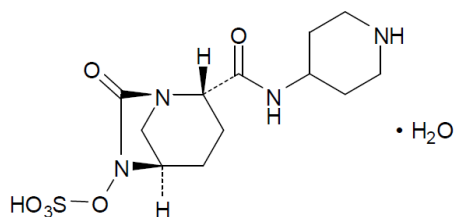
【JAN（日本名）】 レレバクタム水和物

【JAN（英 名）】 Relebactam Hydrate

【化学名】

(1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

【化学構造式】



1.9.1.2 国際一般名（INN）

r-INN は、relebactam として List 74（WHO Drug Information, 2015, Vol.29, No.3, p.417）に収載された。

1.9.2 イミペネム水和物

1.9.2.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成18年3月31日付薬食審査発第0331013号により通知された。

【JAN（日本名）】 イミペネム水和物

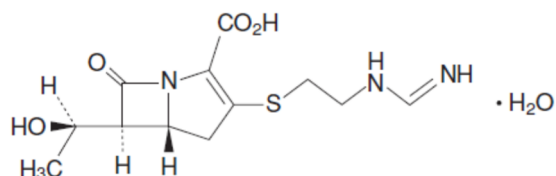
【JAN（英 名）】 Imipenem Hydrate

【化学名】

(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfany]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

1.9 一般的名称に係る文書

【化学構造式】



1.9.2.2 国際一般名 (INN)

r-INN は、imipenem として List 24 (Supplement to WHO Chronicle, 1984, Vol.38, No.6 (March), p.6) に収載された。

1.9.3 シラスタチンナトリウム

1.9.3.1 一般的名称 (JAN)

一般的名称 (JAN) は、昭和61年7月2日付薬審1第42号により通知された。

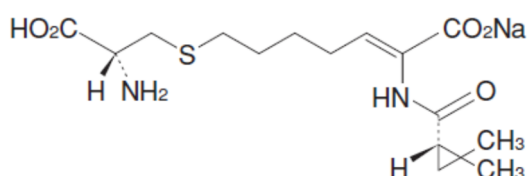
【JAN (日本名)】シラスタチンナトリウム

【JAN (英 名)】cilastatin sodium

【化学名】

Monosodium (2Z)-7-{[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl}-2-
{[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl} amino)hept-2-enoate

【化学構造式】



1.9.3.2 国際一般名 (INN)

r-INN は、cilastatin として List 24 (Supplement to WHO Chronicle, 1984, Vol.38, No.6 (March), p.3) に収載された。

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名																												
構造式																												
効能・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																											
用法・用量	通常、成人には1回1.25g(レレバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg)を1日4回30分かけて点滴静注する。																											
劇薬等の指定																												
市販名及び有効成分・分量	市販名：レカルブリオ配合点滴静注用 (1バイアル中に、レレバクタム水和物263mg(レレバクタムとして250mg)／イミペネム水和物530mg(イミペネムとして500mg)／シラスタチンナトリウム531mg(シラスタチンとして500mg)を含有)																											
毒性	[レレバクタム] 急性 ^a <table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>ラット (雌雄)</td><td>IV</td><td>450</td></tr><tr><td>サル (雌雄)</td><td>IV</td><td>>225</td></tr></table> IV：静脈内 a：標準的な単回投与試験は実施しておらず、レレバクタムを単独投与した反復IV投与毒性試験の結果から評価した。					動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	ラット (雌雄)	IV	450	サル (雌雄)	IV	>225														
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																										
ラット (雌雄)	IV	450																										
サル (雌雄)	IV	>225																										
	亜急性 (レレバクタム単独投与) <table><tr><td>動物種</td><td>投与期間 (頻度) 投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>4週間 (1日1回) IV</td><td>0、50、150、450</td><td>150</td><td>450 mg/kg/日：死亡、痙攣様症状^b、振戦^b、腹臥位^b、ピンク色から赤色の尿による汚れ^b</td></tr><tr><td>13週間 (1日1回) IV</td><td>0、65、150、450/300^c</td><td>150</td><td>450/300 mg/kg/日：死亡、活動性低下^d、腹臥位^d、歩行失調^d、痙攣様症状 (横転)^d、呼吸促進^d、自傷^d、間欠性全身性振戦^d、痙攣様症状 (前肢の水掻き動作及び頭部痙攣)^d、間欠性の喘ぎ呼吸^d、異常発声^d</td></tr><tr><td rowspan="2">サル</td><td>4週間 (1日1回) IV</td><td>0、25、75、225</td><td>75</td><td>225 mg/kg/日：糞便減少^e、嘔吐^e、食欲不振^e、活動性低下^e、円背位^e、間欠性全身性振戦^e、皮膚の弾力性低下^e、体重減少^e、腎重量の増加、腎尿細管上皮変性^f、BUN及びクレアチニンの増加^g、尿中の微細な顆粒状及び硝子様円柱^g</td></tr><tr><td>13週間 (1日1回) IV</td><td>0、25、50、150</td><td>≥150</td><td>毒性所見を認めず</td></tr></table> IV：静脈内、BUN：血清尿素窒素 b：死亡動物 (雌：15匹中2匹) で認められた。 c：試験1日目に450 mg/kg/日で投与し、試験2及び3日目に300 mg/kg/日に減量した。試験4及び5日目に投与を中止し、試験6日目に300 mg/kg/日で投与を再開して、試験終					動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週間 (1日1回) IV	0、50、150、450	150	450 mg/kg/日：死亡、痙攣様症状 ^b 、振戦 ^b 、腹臥位 ^b 、ピンク色から赤色の尿による汚れ ^b	13週間 (1日1回) IV	0、65、150、450/300 ^c	150	450/300 mg/kg/日：死亡、活動性低下 ^d 、腹臥位 ^d 、歩行失調 ^d 、痙攣様症状 (横転) ^d 、呼吸促進 ^d 、自傷 ^d 、間欠性全身性振戦 ^d 、痙攣様症状 (前肢の水掻き動作及び頭部痙攣) ^d 、間欠性の喘ぎ呼吸 ^d 、異常発声 ^d	サル	4週間 (1日1回) IV	0、25、75、225	75	225 mg/kg/日：糞便減少 ^e 、嘔吐 ^e 、食欲不振 ^e 、活動性低下 ^e 、円背位 ^e 、間欠性全身性振戦 ^e 、皮膚の弾力性低下 ^e 、体重減少 ^e 、腎重量の増加、腎尿細管上皮変性 ^f 、BUN及びクレアチニンの増加 ^g 、尿中の微細な顆粒状及び硝子様円柱 ^g	13週間 (1日1回) IV	0、25、50、150	≥150	毒性所見を認めず
動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																								
ラット	4週間 (1日1回) IV	0、50、150、450	150	450 mg/kg/日：死亡、痙攣様症状 ^b 、振戦 ^b 、腹臥位 ^b 、ピンク色から赤色の尿による汚れ ^b																								
	13週間 (1日1回) IV	0、65、150、450/300 ^c	150	450/300 mg/kg/日：死亡、活動性低下 ^d 、腹臥位 ^d 、歩行失調 ^d 、痙攣様症状 (横転) ^d 、呼吸促進 ^d 、自傷 ^d 、間欠性全身性振戦 ^d 、痙攣様症状 (前肢の水掻き動作及び頭部痙攣) ^d 、間欠性の喘ぎ呼吸 ^d 、異常発声 ^d																								
サル	4週間 (1日1回) IV	0、25、75、225	75	225 mg/kg/日：糞便減少 ^e 、嘔吐 ^e 、食欲不振 ^e 、活動性低下 ^e 、円背位 ^e 、間欠性全身性振戦 ^e 、皮膚の弾力性低下 ^e 、体重減少 ^e 、腎重量の増加、腎尿細管上皮変性 ^f 、BUN及びクレアチニンの増加 ^g 、尿中の微細な顆粒状及び硝子様円柱 ^g																								
	13週間 (1日1回) IV	0、25、50、150	≥150	毒性所見を認めず																								

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	了時まで継続した。 d：死亡あるいは安楽殺した動物（雌：16匹中2匹）で認められた。 e：同用量投与群10匹中1匹のみ（本個体は同用量を投与した他の個体より高い薬物血中濃度を示した）。 f：同用量投与終了時解剖群6匹中2匹。 g：腎尿細管上皮変性を認めた2匹中1匹。 亜急性〔レレバクタム／イミペネム（同量のシラスタチンを含有）併用投与〕 <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間 （頻度） 投与経路</th><th>投与量^f （mg/kg/日）</th><th>無毒性量 （mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>サル</td><td>4週間 （1日1回） IV＋SC</td><td>0（IV＋SC）、 37.5（IV）／ 150（30IV＋ 120SC）</td><td>37.5 （レレバクタム）</td><td>毒性所見を認めず</td></tr></table> IV：静脈内、SC：皮下 f. レレバクタム／イミペネム（同量のシラスタチンを含有）の順に記載した。 〔イミペネム〕 イミペネム（同量のシラスタチンを含有）は、毒薬又は劇薬の指定を受けていない。	動物種	投与期間 （頻度） 投与経路	投与量 ^f （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見	サル	4週間 （1日1回） IV＋SC	0（IV＋SC）、 37.5（IV）／ 150（30IV＋ 120SC）	37.5 （レレバクタム）	毒性所見を認めず				
動物種	投与期間 （頻度） 投与経路	投与量 ^f （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見											
サル	4週間 （1日1回） IV＋SC	0（IV＋SC）、 37.5（IV）／ 150（30IV＋ 120SC）	37.5 （レレバクタム）	毒性所見を認めず											
副作用	副作用発現率（含、臨床検査値異常）：78/597例＝13.1% <table><tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></tr><tr><td>下痢</td><td>16例（2.7%）</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>10例（1.7%）</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>10例（1.7%）</td></tr><tr><td>悪心</td><td>6例（1.0%）</td></tr><tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>5例（0.8%）</td></tr><tr><td>発疹</td><td>5例（0.8%）</td></tr></table>	副作用の種類	件数	下痢	16例（2.7%）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10例（1.7%）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10例（1.7%）	悪心	6例（1.0%）	血中アルカリホスファターゼ増加	5例（0.8%）	発疹	5例（0.8%）
副作用の種類	件数														
下痢	16例（2.7%）														
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10例（1.7%）														
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10例（1.7%）														
悪心	6例（1.0%）														
血中アルカリホスファターゼ増加	5例（0.8%）														
発疹	5例（0.8%）														
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入														

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2	データ又は報告書					
3.2.S	Drug Substance (name, manufacturer)					
3.2.S.1	General Information (name, manufacturer)					
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE					
3.2.S.1.2	STRUCTURE					
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES					
3.2.S.2	Manufacture (name, manufacturer)					
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)					
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS					
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS					
3.2.S.2.4	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES					
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION					
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT					
3.2.S.3	Characterization (name, manufacturer)					
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS					
3.2.S.3.2	IMPURITIES					
3.2.S.4	Control of Drug Substance (name, manufacturer)					
3.2.S.4.1	SPECIFICATION					
3.2.S.4.2	Analytical Procedures (name, manufacturer)					
3.2.S.4.2.1	ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IMPURITIES					
3.2.S.4.2.2	ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS					
3.2.S.4.2.3	ANALYTICAL PROCEDURES - SPECIFIC ROTATION					
3.2.S.4.2.4	ANALYTICAL PROCEDURES - COMPENDIAL TESTS					
3.2.S.4.2.5	ANALYTICAL PROCEDURES - IDENTITY					
3.2.S.4.2.6	ANALYTICAL PROCEDURES - WATER					
3.2.S.4.2.7	ANALYTICAL PROCEDURES - DEVELOPMENT HISTORY					
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)					
3.2.S.4.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IMPURITIES					
3.2.S.4.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - RESIDUAL SOLVENTS					
3.2.S.4.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - FTIR					
3.2.S.4.3.4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES -WATER BY KF					
3.2.S.4.3.5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES -SPECIFIC ROTATION					
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES					
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION					

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS					
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM					
3.2.S.7	Stability (name, manufacturer)					
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY/CONCLUSIONS					
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL/STABILITY COMMITMENT					
3.2.S.7.3	STABILITY DATA					
3.2.P	Drug Product (name, dosage form)					
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT					
3.2.P.2	Pharmaceutical Development (name, dosage form)					
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT					
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT					
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT					
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM					
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGY ATTRIBUTES					
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY					
3.2.P.3	Manufacture (name, dosage form)					
3.2.P.3.1	MANUFACTURER(S)					
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA					
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS					
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES					
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND OR EVALUATION					
3.2.P.4	Control of Excipients (name, dosage form)					
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS					
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES					
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES					
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS					
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN AND ANIMAL ORIGIN					
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS					
3.2.P.5	Control of Drug Product (name, dosage form)					
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures (name, dosage form)					
3.2.P.5.2.1	ANALYTICAL PROCEDURES- ASSAY, DEGRADATION PRODUCTS, CONTENT UNIFORMITY AND IDENTITY					
3.2.P.5.2.2	ANALYTICAL PROCEDURES- WATER CONTENT-OVEN KF TITRATION					
3.2.P.5.2.3	ANALYTICAL PROCEDURES- [REDACTED]					
3.2.P.5.2.4	ANALYTICAL PROCEDURES- COMPLETENESS AND CLARITY OF CONSTITUTED SOLUTION AND VISIBLE PARTICULATES					
3.2.P.5.2.5	ANALYTICAL PROCEDURES- ASSAY, CONTENT UNIFORMITY AND IDENTITY					
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)					

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.P.5.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES- ASSAY, (NET CONTENTS), CONTENT UNIFORMITY,DEGRADATES AND IDENTITY (HPLC)					
3.2.P.5.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES- WATER CONTENT					
3.2.P.5.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES- [REDACTED]					
3.2.P.5.3.4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES- ASSAY, CONTENT UNIFORMITY AND IDENTITY					
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES					
3.2.P.5.5	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES					
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS					
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS					
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM					
3.2.P.8	Stability (name, dosage form)					
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION					
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL/STABILITY COMMITMENT					
3.2.P.8.3	Stability Data (name, dosage form)					
3.2.P.8.3.1	STABILITY DATA - FSS					
3.2.P.8.3.2	BULK HOLD - STABILITY DATA					
3.2.P.8.3.3	PHOTOSTABILITY - STABILITY DATA - FSS					
3.2.P.8.3.4	LEACHABLES - STABILITY DATA					
3.2.P.8.3.5	REGRESSION SUMMARY - STABILITY DATA					
3.2.A	Appendices					
3.2.A.1	FACILITIES AND EQUIPMENT					
3.2.A.2	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION					
3.2.A.3	NOVEL EXCIPIENTS					
3.2.R	REGIONAL INFORMATION					
3.3	参考文献	-				
[資料3.3: 000]	INVESTIGATIONAL FORMULATIONS	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
[資料3.3: 000]	Quantification of segregation potential for polydisperse, cohesive, multi-component powders and prediction of tablet die-filling performance - A methodology for practical testing, re-formulation and process design	Michael Gentzler, James N. Michaels, Gabriel I. Tardos	-	Powder Technology. 2015; 285: 96-102	-	-
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-				

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料4.2.1.1.1: PD001]	MK-7655: ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF MK-7655 ALONE AGAINST A PANEL OF REPRESENTATIVE SPECIES AND IN SYNERGISTIC COMBINATION AGAINST CLINICAL ISOLATES OF IMPENEM NONSUSCEPTIBLE PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND ENTEROBACTERIACEAE EXPRESSING CLASS C OR CLASS A B-LACTAMASES	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.2: PD002]	MK-7655: BIOCHEMICAL PROPERTIES OF MK-7655 (RELEBACTAM)	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.3: PD003]	In vitro time kill rate of imipenem alone and combined with MK-7655 against two imipenem-non-susceptible isolates of Pseudomonas aeruginosa	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.4: PD004]	MK-7655: SELECTION OF SPONTANEOUS RESISTANCE TO THE COMBINATION OF IMPENEM PLUS MK-7655 IN CLINICAL ISOLATES OF IMPENEM-NON-SUSCEPTIBLE PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE EXPRESSING CLASS C OR CLASS A B-LACTAMASES, RESPECTIVELY	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.5: PD005]	Lack of Efflux of MK-7655 from Pseudomonas aeruginosa	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.6: PD006]	MK-7655: IN VIVO EFFICACY OF MK-7655 IN COMBINATION WITH IMPENEM/CILASTATIN IN MURINE MODELS OF INFECTION	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.7: PD007]	Characterization of isolates with reduced susceptibility to the combination of imipenem and MK-7655 either naturally or after selection at concentrations above the MIC	Merck Research Laboratories – Rahway	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.9: PD013]	Evaluating the impact of altered in vitro susceptibility testing parameters on the activity profile of imipenem alone and combined with MK-7655	Eli Lilly and Company, United Kingdom	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.10: PD015]	Impact of media age on the activity profile of MK-5034 and MK-7655 in combination with Imipenem		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.11: PD016]	Timekill Kinetic and Post Antibiotic Effect of Imipenem With and Without MK-7655 Against an Imipenem Resistant Isolate of P. aeruginosa		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.12: PD018]	The In Vitro Postantibiotic Effect of Imipenem Alone and in Combination with MK-7655 Against Pseudomonas aeruginosa CL 5701		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.13: PD021]	In-vitro evaluation of MK-7655 in combination with imipenem vs. β -lactamase producers	Eli Lilly and Company, United Kingdom	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.14: PD022]	Antimicrobial Profiling of 16,146 Gram-Negative Bacilli with Imipenem, Imipenem/MK-7655 (relebactam sodium), and Comparative Agents	International Health Management Associates, Inc.	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.1.1.15: PD024]	Studies on AmpC β -lactamase induction by MK-7655		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.16: PD031]	MK-7655: IN VITRO HOLLOW FIBER STUDIES WITH RELEBACTAM IN COMBINATION WITH IMIPENEM	Merck Research Laboratories - Kenilworth	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.17: PD033]	MK-7655: PHARMACODYNAMICS OF IMIPENEM PLUS RELEBACTAM STUDIED IN AN IN VITRO PHARMACOKINETIC MODEL OF INFECTION		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.18: PD034]	The in vitro activity of imipenem and imipenem/relebactam against gram- negative organisms collected as part of the SMART global surveillance program, 2015	International Health Management Associates, Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.19: PD035]	The in vitro activity of imipenem and imipenem/relebactam against gram- negative organisms collected as part of the SMART global surveillance program, 2016	International Health Management Associates, Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.20: PD036]	Synergy/Antagonism Profile of Imipenem-Relebactam		海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.21: PD038]	MK-7655: DISTRIBUTION OF RELEBACTAM TO PULMONARY EPITHELIAL LINING FLUID IN NEUTROPENIC MICE AFTER INTRAVENOUS INFUSION	Merck Research Laboratories - Kenilworth	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.22: PD040]	MK-7655: IN VIVO EFFICACY OF RELEBACTAM IN COMBINATION WITH IMIPENEM/CILASTATIN IN MURINE MODELS OF INFECTION	Merck Research Laboratories - Kenilworth	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.23: PD050]	Merck Report PD050		海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料4.2.1.1.24: PD057]	MK-7655: ASSESSMENT OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MK-7655 IN LUNG AND URINE MATRICES	Merck Research Laboratories – West Point	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]	The in vitro activity of imipenem and imipenem/relebactam against gram-negative organisms collected in Japan, the United States, Europe, and globally as part of the SMART global surveillance program, 2016-2018	International Health Management Associates, Inc.	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.26: PNM B049]	IPM非感受性緑膿菌のIPM/MK-7655予備的感受性試験	██████████	国内	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.27: M 000501]	MK-7625A&MK-7655A感受性試験	██████████	国内	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.28: M 002201]	MK-7655Aのカルバペネム耐性菌に対する感受性試験	██████████	国内	社内資料	評価資料	無
4.2.1.2	副次的薬理試験	-				
[資料4.2.1.2.1: PD009]	MerckScreen Data Report	██████████	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.3	安全性薬理試験	-				
[資料4.2.1.3.1: TI 3039]	Effect of ██████████ on hERG (I_{kr}), hKCNQ1/hKCNQ1 (I_{ks}), and hNav1.5 (I_{Na}) Currents Stably Expressed in Mammalian Cells. Exploratory Study conducted with PatchXpress 7000A	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.3.2: TI 4701]	Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.3.3: TI 5067]	Ancillary Pharmacology: Effect of MK-7655 on Cardiovascular Function in Anesthetized Dogs	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.1.3.4: TI 5601]	Intravenous Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-				
[資料4.2.2.1.1: 03W76V]	BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT COMPLETE (FULL) VALIDATION AND EQUIVALENCY ASSESSMENT (Maternal versus Non-Pregnant) FOR DETERMINATION OF MK-7655 (██████████) in MOUSE PLASMA WITH A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD VR-358 (MK-7655) GLP Mouse, version 1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.2: 03W7NW]	BIOCHEMICAL TOXICOLOGY VALIDATION REPORT Partial Validation for the determination of MK-7655 (██████████-██████████) in Stabilized EDTA Rat Plasma VR-358 GLP Rat, version 1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.1.3: 03W7NT]	BIOCHEMICAL TOXICOLOGY VALIDATION REPORT Partial Validation of Manual Preparation for the determination of MK-7655 () in Stabilized EDTA Rat Plasma VR-358 GLP Rat, Addendum 1, version 1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.4: 03W7NR]	BIOCHEMICAL TOXICOLOGY VALIDATION REPORT Incurred Sample Reanalysis results for MK-7655 () in Stabilized EDTA Rat Plasma VR-358 GLP Rat, Addendum 2, version 1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.5: 03W7NV]	BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT PARTIAL VALIDATION AND EQUIVALENCY ASSESSMENT (Maternal vs Non-Pregnant) FOR DETERMINATION OF MK-7655 () in RAT PLASMA WITH A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD UTILIZING A STABLE-LABELED INTERNAL STANDARD AND ISOCRATIC MOBILE PHASE VR-358 (MK-7655) GLP Rat, Addendum 3, version 1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.6: 03W7NS]	BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT LONG-TERM STABILITY ASSESSMENT (1228 DAYS) (GLP ASSESSMENT) for MK-7655 () in RAT PLASMA WITH A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD VR-358 (MK-7655) GLP Rat, Addendum 4, version 1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.7: 04NPHF]	BIOANALYTICAL VALIDATION REPORT COMPLETE VALIDATION FOR DETERMINATION OF MK-7655 () IN STABILIZED MONKEY PLASMA WITH A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD VR BP-0119	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.8: 04Z5P6]	SAFETY ASSESSMENT STANDARD BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR MK-8712/MK-0791/MK-0787	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
[資料4.2.2.1.9: 04Z5P8]	SAFETY ASSESSMENT STANDARD BIOANALYTICAL PROCEDURE FOR MK-8712/MK-0791/MK-0787 Addendum #296.1	Merck Research Laboratories	海外	-	参考資料	無
4.2.2.2	吸収	-				
[資料4.2.2.2.1: PK001]	PPDM Nonclinical Report Pharmacokinetics of MK-7655 in Mouse, Rat, Dog, and Monkey (PK001)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
4.2.2.3	分布	-				
[資料4.2.2.3.1: PK005]	DMPK REPORT Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Wistar Hannover and Long-Evans Rats Following a Single 30-Minute Intravenous Infusion Administration of [¹⁴ C]MK-7655 and Human Dosimetry Prediction		海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.3.2: TI 7220]	MK-7655 Intravenous Placental and Lactational Transfer Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.3.3: TI 7100]	MK-7655 Intravenous Placental Transfer Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
4.2.2.4	代謝	-	-	-	-	-
[資料4.2.2.4.1: PK002]	Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Nonclinical Report In Vitro Metabolism of MK-7655 in Preclinical Species (PK002)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.4.2: PK003]	PPDM Nonclinical Report In Vivo Metabolism of MK-7655 in Rats (PK003)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.4.3: PK011]	PPDM Nonclinical Report In Vivo Metabolism of [¹⁴ C]MK-7655 in Intact Wistar Han Rats Following Intravenous Administration (PK011)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.4.4: PK013]	PPDM Nonclinical Report Metabolic Profiling of MK-7655 in Human Plasma (PK013)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
4.2.2.5	排泄	-	-	-	-	-
[資料4.2.2.5.1: PK010]	EXCRETION OF RADIOACTIVITY AND PLASMA CONCENTRATION VS. TIME PROFILES IN INTACT RATS AFTER ADMINISTRATION OF A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF [¹⁴ C] (MK-7655)	-	海外	-	評価資料	無
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-	-	-	-	-
[資料4.2.2.6.1: PK004]	PPDM Nonclinical Report MK-7655 Bi-Directional Transport in LLC-PK1 Cells and Uptake Transport in Cells Expressing Human Renal hOAT1, hOAT3, or hOCT2 Transporters (PK004)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.2: PK006]	PPDM Nonclinical Report Transporter Inhibition and Phenotyping Studies With MK-7655 (PK006)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.3: PK009]	PPDM Nonclinical Report Evaluation of MK-7655 as Substrate of Human MATE1 and MATE2K Transporters and as Inhibitor of Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K, BCRP, and BSEP transporters (PK009)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.4: PK012]	PPDM Nonclinical Report Transporter Phenotyping Studies of MK-7655 (PK012)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.5: PK014]	PPDM Nonclinical Report Evaluation of MK-7655 as an Inhibitor of Human Multidrug Resistance P- glycoprotein 1 (MDR1 P-gp) in Membrane Vesicles (PK014)	Merck Research Laboratories	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.6: PK015]	Nonclinical Report P-Glycoprotein Inhibitory Potency of	-	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.7: PK016]	EVALUATION OF INDUCTION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS AND CYTOTOXICITY POTENTIAL BY (MK-7655) IN CRYOPRESERVED HUMAN HEPATOCYTES	-	海外	-	評価資料	無
[資料4.2.2.6.8: PK017]	CYP REVERSIBLE INHIBITION REPORT Evaluation of as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	-	海外	-	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.2.6.9: PK018]	CYP TIME-DEPENDENT INHIBITION REPORT Evaluation of [REDACTED] as a Time-dependent Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	[REDACTED]	海外	-	評価資料	無
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	-				
[資料4.2.3.1.1: TI [REDACTED] 1147]	Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.1.2: TI [REDACTED] 1148]	Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-				
[資料4.2.3.2.1: TI [REDACTED] 9913]	Exploratory 7-Day Intravenous Tolerability Study in Female Wistar Rats	Tsukuba Safety Assessment Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co.,Ltd.	国内	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.2: TI [REDACTED] 9822]	One-Month Intravenous Toxicity Study in Rats With a Functional Observational Battery With a 4-Week Recovery Period	Tsukuba Safety Assessment Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co.,Ltd.	国内	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.3: TI [REDACTED] 1003]	Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.4: TI [REDACTED] 1153]	One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys With a 4-Week Recovery Period	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.5: TI [REDACTED] 1089]	Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.6: TI [REDACTED] 1123]	Exploratory Intravenous/Subcutaneous Pharmacology Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.7: TI [REDACTED] 1124]	One-Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	-				
[資料4.2.3.3.1.1: TI [REDACTED] 8003 [REDACTED] 8012 [REDACTED] 8016]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.3.1.2: TI [REDACTED] 8604 [REDACTED] 8608 [REDACTED] 8614]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.2	In Vivo試験	-				
[資料4.2.3.3.2.1: TI [REDACTED] 8809]	Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From a 1-Month Intravenous Toxicity Study	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
4.2.3.4	がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-				
[資料4.2.3.5.1.1: TI 7400]	Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.1.2: TI 7410]	Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Male Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[資料4.2.3.5.2.1: TI 7021]	Preliminary Subcutaneous Developmental Toxicity Study in Pregnant Mice	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.2: TI 7022]	Preliminary Subcutaneous Developmental Toxicity Study in Mice	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.3: TI 7330]	Subcutaneous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.2.4: TI 7031]	Preliminary Intravenous Developmental Toxicity Study in Pregnant Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.5: TI 7320]	Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.2.6: TI 7023]	Exploratory Intravenous 4-Day Tolerability and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.2.7: TI 7200]	Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	-				
[資料4.2.3.5.3.1: TI 7050]	Intravenous Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	-				
[資料4.2.3.5.4.1: TI 7025]	Exploratory Subcutaneous and Intravenous Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.5.4.2: TI 7090]	Subcutaneous and Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.6	局所刺激性試験	-				
[資料4.2.3.6.1: TI 7802]	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP)		海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.6.2: TI 7803]	Acute Dermal Irritation/Corrosion in Rabbits		海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-				
[資料4.2.3.7.2.1: TI 7804]	Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)		海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-				
[資料4.2.3.7.6.1: TI 8074 8080]	MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.3.7.6.2: TI 8205]	Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.6.3: TI 8088]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.6.4: TI 8089]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.6.5: TI 8093]	Microbial Mutagenesis Assay	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.6.6: TI 8062]	MICROBIAL MUTAGENESIS ASSAY	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[資料4.2.3.7.7.1: TI 9736]	One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 4-Week Recovery Period	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.2: TI 1133]	Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.3: TI 1138]	Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.4: TI 1118]	Exploratory 9-Day Intravenous Rising-Dose Tolerability Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.5: TI 7033]	Exploratory Subcutaneous 4-Day Tolerability and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.6: TI 7060]	Exploratory One-Month Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study in Rabbits	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.7: TI 1045]	FOURTEEN-DAY INTRAVENOUS INFUSION TOXICITY STUDY IN RHESUS MONKEYS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.8: TI 1048]	Exploratory 7-Day Subcutaneous Tolerability Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.9: TI 2501]	Exploratory 7-Day Intravenous/Subcutaneous Tolerability Study in Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.10: TI 1035]	One-Month Intravenous and Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rats With Functional Observational Battery (FOB)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.11: TI 2506]	Exploratory 11-Day Intravenous and Intravenous/Subcutaneous Tolerability Study in Cannulated Female Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.12: TI 1129]	Exploratory 9-Day Intravenous and Subcutaneous Toxicokinetic Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.13: TI 1066]	Exploratory Single- Dose Subcutaneous/Intravenous Tolerability Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.14: TI 1013]	Exploratory 9-Day Intravenous/Subcutaneous Rising-Dose Tolerability Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.15: TI 1034]	One-Month Intravenous and Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.16: TI 1248]	Exploratory Intravenous/Subcutaneous Pharmacology Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.17: TI 1002]	One-Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus Monkeys	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.3	参考文献	-				

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料4.3: 015]	Esters of methanesulfonic acid as irreversible inhibitors of acetylcholinesterase	Kitz R and Wilson IB	-	J Biol Chem. 1962;237:3245-9.	-	-
[資料4.3: 016]	Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor	Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, et al.	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109: 11663-8.	-	-
[資料4.3: 017]	Structural insight into potent broad-spectrum inhibition with reversible recyclization mechanism: avibactam in complex with CTX-M-15 and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> AmpC β -lactamases	Lahiri SD, Mangani S, Durand-Reville T, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 2496-505.	-	-
[資料4.3: 018]	Avibactam and class C β -lactamases: mechanism of inhibition, conservation of the binding pocket, and implications for resistance	Lahiri SD, Johnstone MR, Ross PL, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 5704-13.	-	-
[資料4.3: 019]	Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 3322-7.	-	-
[資料4.3: 020]	Alterations of susceptibility of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by overproduction of multidrug efflux systems, MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY/OprM to carbapenems: substrate specificities of the efflux systems	Okamoto K, Gotoh N and Nishino T	-	J Infect Chemother. 2002; 8: 371-3.	-	-
[資料4.3: 021]	Hypersusceptibility of the <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nfxB mutant to β -lactams due to reduced expression of the ampC β -lactamase	Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1284-6.	-	-
[資料4.3: 022]	Interaction of antibacterial compounds with RND efflux pumps in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dreier J and Ruggerone P	-	Front Microbiol. 2015; 6: 660.	-	-
[資料4.3: 023]	MexXY multidrug efflux system of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Morita Y, Tomida J and Kawamura Y	-	Front Microbiol. 2012; 3: 408.	-	-
[資料4.3: 024]	In vitro studies evaluating the activity of imipenem in combination with relebactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Young K, Painter RE, Raghoobar SL, et al.	-	BMC Microbiol. 2019;19:150.	-	-
[資料4.3: 025]	Pharmacodynamics of the antibacterial effect of and emergence of resistance to doripenem in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> in an in vitro pharmacokinetic model	Bowker KE, Noel AR, Tomaselli SG, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 5009-15.	-	-
[資料4.3: 026]	Suppression of Emergence of Resistance in Pathogenic Bacteria: Keeping Our Powder Dry, Part 1	Drusano GL, Louie A, MacGowan A, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2015; 60: 1183-93.	-	-
[資料4.3: 027]	Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single and Multiple Doses of Relebactam, a β -Lactamase Inhibitor, in Combination with Imipenem and Cilastatin in Healthy Participants	Rhee EG, Rizk ML, Calder N, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e00280-18.	-	-
[資料4.3: 028]	Stability and kinetics of degradation of imipenem in aqueous solution	Smith GB, Dezeny GC and Douglas AW	-	J Pharm Sci. 1990; 79: 732-40.	-	-
[資料4.3: 029]	Role of β -lactamases and porins in resistance to ertapenem and other β -lactams in <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Jacoby GA, Mills DM and Chow N	-	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 3203-6.	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料4.3: 030]	M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed.	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2019.	-	-
[資料4.3: 031]	Imipenem resistance in clinical isolates of <i>Proteus mirabilis</i> associated with alterations in penicillin-binding proteins	Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, et al.	-	J Antimicrob Chemother. 1995; 36: 335-42.	-	-
[資料4.3: 032]	In Vitro Evaluation of the Activity of Imipenem-Relebactam against 451 Recent Clinical Isolates of Bacteroides Group and Related Species	Snydman DR, Jacobus NV and McDermott LA	-	Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 6393-7.	-	-
[資料4.3: 033]	MK-7655, a Novel β -lactamase Inhibitor (BLI), Elicits a Prolonged Post-inhibitor Effect in <i>P. aeruginosa</i>	Young K, Motyl M, Rizk M, et al.	-	52nd ICAAC 2012 Sep; San Francisco, CA.	-	-
[資料4.3: 034]	Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents	Rodvold KA, George JM and Yoo L	-	Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 637-64.	-	-
[資料4.3: 035]	Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not Just for Mice Anymore	Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al.	-	Clin Infect Dis. 2007;44:79-86.	-	-
[資料4.3: 036]	Pharmacodynamics of imipenem in combination with β -lactamase inhibitor MK7655 in a murine thigh model	Mavridou E, Melchers RJ, van Mil AC, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59: 790-5.	-	-
[資料4.3: 037]	Pharmacodynamics of Vaborbactam when Administered in Combination with Meropenem	Griffith DC, Sabet M, Tarazi Z, et al.	-	ASM Microbe 2017 June; New Orleans, LA.	-	-
[資料4.3: 003]	Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM)	-	-	-	-
[資料4.3: 038]	Renal transporters in drug development.	Morrissey KM, Stocker SL, Wittwer MB, et al.	-	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2013;53:503-29.	-	-
[資料4.3: 001]	U.S. Prescribing Information: PRIMAXIN [®] (imipenem and cilastatin) for Injection, for intravenous use: 2019.	-	-	-	-	-
[資料4.3: 002]	TIENAM [®] : SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET	-	-	-	-	-
[資料4.3: 004]	Low convulsive activity of a new carbapenem antibiotic, DK-35C, as compared with existing congeners	Jin C, Jung I, Ku HJ, et al.	-	Toxicology. 1999; 138: 59-67.	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.3: 005]	Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with β -lactam antibiotics	Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, et al.	-	Toxicology. 2006; 222: 114-24.	-	-
[資料4.3: 006]	Antibiotic-Induced Neurotoxicity	Bhattacharyya S, Darby R, Berkowitz AL.	-	Curr Infect Dis Rep. 2014; 16: 448.	-	-
[資料4.3: 007]	Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review	Deshayes S, Coquerel A, Verdon R.	-	Drug Saf. 2017; 40: 1171-98.	-	-
[資料4.3: 008]	DRUG-INDUCED LYSOSOMAL CHANGES AND NEPHROTOXICITY IN RATS	Watanabe M.	-	Acta Pathol Jpn. 1978; 28: 867-89.	-	-
[資料4.3: 009]	Ceftazidimeの安全性に関する研究 (II) ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験	長谷川隆司、細川常通、野村章、他.	-	Chemotherapy. 1983; 31: 842-63.	-	-
[資料4.3: 010]	Cefoperazone (T-1551)の毒性試験 (第2報) —ラット腹腔内投与亜急性、慢性毒性試験—	米田豊昭、柴田哲夫、正谷博之、他.	-	Chemotherapy. 1980; 28: 189-219.	-	-
[資料4.3: 011]	Cefotiam (SCE-963)の亜急性および慢性毒性試験	高野喜一.	-	Chemotherapy. 1979; 27: 163-71.	-	-
[資料4.3: 012]	セフルプレナムのラットにおける13週間静脈内投与による反復投与毒性試験	知本忠士、早川和宏、本岡寛、他.	-	薬理と治療. 1997; 25: 147-70.	-	-
[資料4.3: 013]	Teratology Study in Cynomolgus Monkeys TT #■■-9003 and TT #■■-9010	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
[資料4.3: 014]	Intravenous Infusion Study in Cynomolgus Monkeys TT #■■-9024	Merck Research Laboratories	-	社内資料	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[資料5.3.1.4.1: 04NVWN]	Final Bioanalytical Study Report Quantitative Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Plasma from Study MK-7655-003 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	■■■■■	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.2: 043RH8]	■■■■■ Bioanalytical Report Compound: MK-7655 Clinical Study Protocol Number: 004	■■■■■	海外	社内資料	参考資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.1.4.3: 04TRR6]	FINAL BIOANALYTICAL STUDY REPORT Quantitative Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Plasma from Study MK-7655A-013-00 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	■■■■■	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.4: 03DSHK]	DM-965 Analytical Procedure for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Plasma	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.5: 03DSY4]	Analytical Procedure for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Stabilized Human Plasma (HPLC-MS/MS) (Assay Development Report: DM-965)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.6: 03DSS5]	DM-965A Analytical Procedure for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Plasma	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.7: 03DTJ7]	Analytical Procedure for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Stabilized Human Plasma (HPLC-MS/MS) (Assay Modification Report: DM-965A)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.8: 03T0TD]	BP-0005 Analytical Procedure for the Determination of MK-7655 (■■■■■), Cilastatin (■■■■■), and Imipenem (■■■■■) in Human Plasma	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.9: 043BPJ]	PPDM VALIDATION REPORT Validation Report for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Plasma (UPLC-MS/MS)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.10: 03DT8V]	DM-990 Analytical Procedure for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Urine	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.11: 03DVG4]	DM-1025 Analytical Procedure for the Determination of MK-7655, Cilastatin, and Imipenem in Human Dialysate	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.12: 03DVG3]	DM-1019 Analytical Procedure for the Determination of MK-7655 and Imipenem in Human Epithelial Lining Fluid	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.13: 03DVG5]	DM-1020 Analytical Procedure for the Determination of MK-7655 and Imipenem in Human Alveolar Cells	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.14: 04QDLD]	The Chiral Integrity of MK-7655 (■■■■■) in Human Post-Dose Plasma Samples	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書	-				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[資料5.3.3.1.1: P001]	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Single Doses of MK-7655 and Intravenous Single and Multiple Doses of MK-7655 Dosed in Combination with PRIMAXIN® IV	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.3.1.2: P007]	A Study to Evaluate the Intrapulmonary Pharmacokinetics of Multiple Intravenous Doses of MK-7655 Dosed in Combination with Imipenem/Cilastatin in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[資料5.3.3.3.1: P002]	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Doses of MK-7655 Dosed in Combination with PRIMAXIN® IV in Healthy Elderly Male, Elderly Female and Young Female Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.3.2: P005]	A Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-7655 in Subjects With Impaired Renal Function	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.3.3: P012]	A single- and multiple-dose clinical trial to study the safety, tolerability and pharmacokinetics of MK-7655 in healthy Japanese subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	-				
[資料5.3.3.4.1: P019]	A Randomized, Two-Period, Crossover Study to Examine the Effect of Probenecid on the Pharmacokinetics of Relebactam (MK-7655) Administered as MK-7655A (500 mg Imipenem/500 mg Cilastatin/250 mg Relebactam) in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	-				
[資料5.3.3.5.1: 04VPMH]	IMIPENEM/RELEBACTAM MODELING & SIMULATION REPORT Population Pharmacokinetic Analysis of Relebactam in combined Phase 1, Phase 2 and Phase 3 studies and probability of target attainment using simulations in adult population.	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]	IMIPENEM/RELEBACTAM MODELING & SIMULATION REPORT Population Pharmacokinetic Analysis of Imipenem and Relebactam in combined Phase1, Phase 2 and Phase 3 Studies in the Adult Population for the sNDA of HABP/VABP indication	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.5.3: 05CWLR]	MK-7655A POPPK MODELING & SIMULATION ANALYSIS REPORT (JAPANESE PATIENTS) Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation Analysis of Imipenem and Relebactam in combined Phase1, Phase 2 and Phase 3 Studies in the Adult Japanese Patient Population	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.3.5.4: 04VG3D]	IMIPENEM/RELEBACTAM Exposure Response to Assess the Relationship Between IMI/REL Pharmacokinetics and Efficacy	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.3.5.5: 05BMGM]	IMIPENEM/RELEBACTAM EXPOSURE RESPONSE ANALYSIS Exposure Response Analysis of Imipenem / Relebactam (MK-7655A) in patients with Hospital Acquired Bacterial Pneumonia/Ventilator Associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	-				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	-				
[資料5.3.4.1.1: P009]	A Single Dose Study to Assess the Effect of MK-7655 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.1.1: P003]	A Phase II, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone in Patients with Complicated Urinary Tract Infection	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.2: P004]	A Phase II, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-7655 + Imipenem/Cilastatin Versus Imipenem/Cilastatin Alone in Patients with Complicated Intra- Abdominal Infection [cIAI]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.3: P013]	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator Controlled Clinical Trial to Estimate the Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Colistimethate Sodium + Imipenem/Cilastatin in Subjects with Imipenem-Resistant Bacterial Infection	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.4: P014]	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of Imipenem/Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Piperacillin/Tazobactam in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia or Ventilator- Associated Bacterial Pneumonia	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.2: P017]	A Phase III Non-randomized, Non-controlled, Open Label Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Imipenem/Cilastatin/Relebactam (IMI/REL [MK-7655A]) in Japanese Subjects with Complicated Intra-Abdominal Infection (cIAI) or Complicated Urinary Tract Infection (cUTI)	MSD K.K.	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[資料5.3.5.3.1: 050BVW]	Summary of Pooled Safety Data for Clinical Pharmacology	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	社内資料	-	有

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料5.3.5.3.2: Phase2 JISS]	Integrated Summary of Safety for J-CTD	MSD K.K	-	社内資料	-	有
[資料5.3.5.3.3: 04WBXC]	IMIPENEM-RELEBACTAM MODELING & SIMULATION REPORT Development of a Translational Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Model for Imipenem-Relebactam	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.3.4: 05873G]	MK-7655A [IMIPENEM/RELEBACTAM] MODELING & SIMULATION REPORT Analyses of PK/PD from Mouse Thigh Infection Model of Imipenem/Relebactam	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.3.5: 058X5B]	MK-7655A [IMIPENEM/RELEBACTAM] MODELING & SIMULATION REPORT Additional Analyses of PK/PD from Mouse Lung Infection Model of Imipenem/Relebactam	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[資料5.3.5.4.1: P014 J list]	MK-7655A P014 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD K.K	-	社内資料	-	無
[資料5.3.5.4.2: PD039]	Quality Control Testing for Merck Phase III MK-7655A-013 Clinical Trial		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.3: PD041]	Imipenem/Relebactam Disk and Meropenem Broth Microdilution Testing on Isolates from the Merck Phase III MK-7655A-013 Clinical Trial		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.4: PD046]	Performance of Quality Control Testing During Susceptibility Testing of Bacterial Isolates Recovered in Phase II MK-7655A-003 and Phase II MK- 7655A-004 Merck Clinical Trial		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.5: 2493QC]	Quality Control Testing for Merck Phase III MK-7655A-014 Clinical Trial		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.6: 04ZZYF]	INTEGRATED DISK DIFFUSION REPORT	-	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[資料5.3.6.1: PBRER]	Imipenem + Cilastatin + Relebactam PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) [Reporting Interval: 13-FEB-2020 to 15-JUL-2020]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[資料5.3.7.1: patients list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表	MSD K.K	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2: ae_lists]	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された症例の一 覧表	MSD K.K	-	-	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.7.3: sae_lists]	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	MSD K.K	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.4: lab_lists]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	MSD K.K	-	-	評価資料	無
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
[資料5.4: 001]	Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis [Internet].	World Health Organization.	-	Geneva, Switzerland: WHO; 2017. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/PPLreport_2017_09_19.pdf?ua=1 .	-	-
[資料5.4: 002]	Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet].	Center for Disease Control and Prevention.	-	Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC;2019. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf	-	-
[資料5.4: 003]	Antimicrobial Resistance.	Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, et al.	-	JAMA. 2016;316: 1193-204.	-	-
[資料5.4: 004]	Reclassification of Bacteroides distasonis, Bacteroides goldsteinii and Bacteroides merdae as Parabacteroides distasonis gen. nov., comb. nov., Parabacteroides goldsteinii comb. nov. and Parabacteroides merdae comb. nov.	Sakamoto M, Benno Y.	-	Int J Syst Evol Microbiol. 2006; 56: 1599-605.	-	-
[資料5.4: 005]	コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—.	コリスチンの適正使用に関する指針 改訂委員会.	-	日本化学療法学会雑誌. 2015; 63: 289-329.	-	-
[資料5.4: 006]	チゲサイクリン適正使用のための手引き2014.	チゲサイクリン適正使用のための手引き 作成委員会.	-	日本化学療法学会雑誌. 2014; 62: 311-66.	-	-
[資料5.4: 007]	JAID/JSC感染症治療ガイド2019.	JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会.	-	ライフサイエンス出版 2019.	-	-
[資料5.4: 008]	多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第2版.	一般社団法人日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会.	-	環境感染誌. 2017; 32 Suppl. III: S1-S26.	-	-
[資料5.4: 009]	Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.	Cassini A, Höjberg LD, Plachouras D, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2019; 19: 56-66.	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 010]	Antimicrobial resistance: Tackling the burden in the European Union [Internet].	Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).	-	OECD.org; 2019. Available from: https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf	-	-
[資料5.4: 011]	Global action plan on antimicrobial resistance [Internet].	World Health Organization.	-	Geneva, Switzerland: WHO; 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1	-	-
[資料5.4: 012]	薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020.	国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議.	-	https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf	-	-
[資料5.4: 013]	公開情報2018年1月～12月年報(全集計対象医療機関)【入院検体】.	院内感染対策サーベイランス検査部門.	-	https://janis.mhlw.go.jp/report/kennsa.html	-	-
[資料5.4: 014]	感染症発生動向調査 週報（IDWR） 発生動向調査年別報告数一覧（全数把握） 五類感染症（全数）（2018年10月27日現在）.	国立感染症研究所.	-	https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/8113-report-ja2017-30.html	-	-
[資料5.4: 015]	発生動向調査年別報告数一覧（定点把握） 五類感染症（定点）（2018年10月27日現在）.	国立感染症研究所.	-	https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/8110-report-jb2017.html	-	-
[資料5.4: 016]	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE）病原体サーベイランス, 2017年.	国立感染症研究所.	-	病原微生物検出情報（IASR）. 2018; 39: 162-3.	-	-
[資料5.4: 017]	Mortality due to KPC carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections.	Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, et al.	-	J Infect. 2018; 76: 438-48.	-	-
[資料5.4: 018]	KPC-3産生性 <i>Klebsiella pneumoniae</i> が分離された一症例.	諸熊由子、内田勇二郎、持丸朋美、他.	-	日本臨床微生物学雑誌. 2009; 19: 136.	-	-
[資料5.4: 019]	KPC-2産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> が分離された1例.	高橋里枝子、澤辺悦子、金平紗季、他.	-	日本臨床微生物学雑誌. 2012; 22: 158.	-	-
[資料5.4: 020]	「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」の結果について.	厚生労働省健康局結核感染症課.	-	平成23年1月21日事務連絡.	-	-
[資料5.4: 021]	わが国におけるNDM型、KPC型およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離状況（2013年7月現在）.	国立感染症研究所.	-	病原微生物検出情報（IASR）. 2013; 34: 238-9.	-	-
[資料5.4: 022]	外来型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の検出状況.	国立感染症研究所.	-	病原微生物検出情報（IASR）. 2014; 35: 287-8.	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 023]	平成30年度感染症危機管理研修会. KPC型カルバペネム耐性腸内細菌科細菌のアウトブレイクを経験して.	寺西寧.	-	国立感染症研究所. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/open-campus/2269-emergency-seminar/program/archive/8453-kikikannri-30.html	-	-
[資料5.4: 024]	Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients.	Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3284-94.	-	-
[資料5.4: 025]	Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria.	Plachouras D, Kravnen M, Friberg LE, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 3430-6.	-	-
[資料5.4: 026]	CRE感染症の治療－コリスチン・チゲサイクリンの使い方.	下野信行.	-	感染と抗菌薬. 2017; 20: 148-53.	-	-
[資料5.4: 027]	U.S. Prescribing Information: TYGACIL (tigecycline) for injection, for intravenous use: 2005 (Revised 7/2010).	Wyeth Pharmaceuticals Inc.	-	-	-	-
[資料5.4: 028]	FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning [Internet].	U.S. Food and Drug Administration.	-	FDA gov; 2013 Sep [cited Sep 9, 2019]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline	-	-
[資料5.4: 029]	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 等新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点.	荒川宜親.	-	日本化学療法学会雑誌. 2015; 63: 187-97.	-	-
[資料5.4: 030]	Outbreak of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K pneumoniae</i> : A systematic review.	Campos AC, Albiero J, Ecker AB, et al.	-	Am J Infect Control. 2016;44:1374-80.	-	-
[資料5.4: 031]	Clinical epidemiology of the global expansion of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases.	Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2013; 13:785-96.	-	-
[資料5.4: 032]	U.S. Prescribing Information: PRIMAXIN® (imipenem and cilastatin) for Injection, for intravenous use: 1985 (Revised 09/2019).	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	-	-
[資料5.4: 033]	SPC: TIENAM and associated names 500 mg/500 mg powder for solution for infusion: 04 June 2011	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 034]	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation for in vivo bactericidal effect in murine infection model.	Katsube T, Yamano Y, Yano Y.	-	J Pharm Sci. 2008;97:1606-14.	-	-
[資料5.4: 035]	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて.	厚生労働省医 薬・生活衛生局 医薬品審査管理 課長.	-	平成29年10月23 日 薬生薬 審発1023 第3号	-	-
[資料5.4: 036]	Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program.	Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al.	-	Clin Infect Dis. 2016; 63:754- 62.	-	-
[資料5.4: 037]	Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial.	Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al.	-	JAMA. 2018; 319:788-99.	-	-
[資料5.4: 038]	Bench-to-bedside review: The role of β -lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections.	Bush K.	-	Crit Care. 2010;14:224.	-	-
[資料5.4: 039]	Extended-spectrum β -lactamase producing Escherichia coli:changing epidemiology and clinical impact.	Oteo J, Pérez-Vá zquez M, Campos J.	-	Curr Opin Infect Dis. 2010;23:320-6.	-	-
[資料5.4: 040]	Guidelines on Urological Infections.	M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, et al.	-	European Association of Urology.2015	-	-
[資料5.4: 041]	The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology.	Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, et al.	-	Nat Rev Urol. 2015;12:570-84.	-	-
[資料5.4: 042]	Resistance rates of intra-abdominal isolates from intensive care units and non-intensive care units in the United States: the study for monitoring antimicrobial resistance trends 2010–2012.	Hackel MA, Badal RE, Bouchillon SK, et al.	-	Surg Infect (Larchmt). 2015;16:298-304.	-	-
[資料5.4: 043]	Monitoring the global in vitro activity of ertapenem against Escherichia coli from intra-abdominal infections: SMART 2002–2010.	Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, et al.	-	Int J Antimicrob Agents. 2013 ;41:224-8.	-	-
[資料5.4: 044]	Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM)	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 045]	Guideline on bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009). 21 Jul 2011.	European Medicines Agency	-	-	-	-
[資料5.4: 046]	Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore.	Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al.	-	Clin Infect Dis. 2007;44:79-86.	-	-
[資料5.4: 047]	A translational pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize bacterial kill in the presence of imipenem-relebactam.	Bhagunde P, Zhang Z, Racine	-	Int J Infect Dis. 2019;89:55-61.	-	-
[資料5.4: 048]	CLINICAL PRACTICE GUIDELINES For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification	National Kidney Foundation, Inc.	-	-	-	-
[資料5.4: 049]	U.S. Prescribing Information: VABOMERE™ (meropenem and vaborbactam) for injection, for intravenous use: 2017 (Revised 8/2017).	The Medicines Company	-	-	-	-
[資料5.4: 050]	M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed.	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2019.	-	-
[資料5.4: 051]	Manual of Clinical Microbiology, 10th edition.	Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al. (ed).	-	American Society for Microbiology. 2011.	-	-
[資料5.4: 052]	M07-A10: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Tenth Edition	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2015.	-	-
[資料5.4: 053]	M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed.	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2017.	-	-
[資料5.4: 054]	M45: Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria. 3rd Edition.	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2015.	-	-
[資料5.4: 055]	M11-A8: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Eighth edition.	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2012.	-	-
[資料5.4: 056]	M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed.	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2018.	-	-
[資料5.4: 057]	M07, 11th ed.: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically	Clinical and Laboratory Standards Institute	-	CLSI. 2018.	-	-
[資料5.4: 058]	Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator- associated, and Healthcare-associated Pneumonia.	American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America.	-	Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388–416.	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 059]	日本版敗血症診療ガイドライン.	日本集中治療医 学会Sepsis Registry 委員会.	-	日集中医誌. 2013; 20:124-73.	-	-
[資料5.4: 060]	Guidance for Industry: Catheter-Related Bloodstream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 1999.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-	-	-	-
[資料5.4: 061]	Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 1998.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	-	-	-	-
[資料5.4: 062]	Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Renal Function.	Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP).	-	-	-	-
[資料5.4: 063]	Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2010.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-	-	-	-
[資料5.4: 064]	Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function.	Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP).	-	-	-	-