

市販直後調査

2021年11月～2022年5月

2021年11月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
876129

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

注射用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

レカルブリオ® 配合点滴静注用

RECARBRIO®Combination for Intravenous Drip Infusion

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル中レレバクタム水和物 263 mg（レレバクタムとして 250 mg）／イミペネム水和物 530 mg（イミペネムとして 500 mg）／シラスタチンナトリウム 531 mg（シラスタチンとして 500 mg）含有
一般名	和名：レレバクタム水和物（JAN） イミペネム水和物（JAN） シラスタチンナトリウム（JAN） 洋名：Relebactam Hydrate（JAN） Imipenem Hydrate（JAN） Cilastatin Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年11月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本 IF は 2021 年 6 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	16
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	16
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	20
6. RMP の概要.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目	53
II. 名称に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	53
1. 販売名	5	2. 薬理作用	53
2. 一般名	5	VII. 薬物動態に関する項目	66
3. 構造式又は示性式.....	5	1. 血中濃度の推移	66
4. 分子式及び分子量.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ	69
5. 化学名（命名法）又は本質	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	70
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	4. 吸収	71
III. 有効成分に関する項目	7	5. 分布	71
1. 物理化学的性質.....	7	6. 代謝.....	77
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	7. 排泄	78
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	8. トランスポーターに関する情報	79
IV. 製剤に関する項目	12	9. 透析等による除去率	79
1. 剤形.....	12	10. 特定の背景を有する患者	82
2. 製剤の組成.....	12	11. その他	83
3. 添付溶解液の組成及び容量	12	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	84
4. 力価.....	12	1. 警告内容とその理由	84
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	2. 禁忌内容とその理由	84
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	84
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	84
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	5. 重要な基本的注意とその理由	84
9. 溶出性.....	15	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	85
10. 容器・包装.....	15	7. 相互作用	87
11. 別途提供される資材類.....	15	8. 副作用	87
12. その他.....	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	89
		10. 過量投与	89

11. 適用上の注意.....	90	XI. 文献	103
12. その他の注意.....	91	1. 引用文献.....	103
IX. 非臨床試験に関する項目	92	2. その他の参考文献.....	105
1. 薬理試験.....	92	XII. 参考資料	106
2. 毒性試験.....	94	1. 主な外国での発売状況.....	106
X. 管理的事項に関する項目	101	2. 海外における臨床支援情報.....	110
1. 規制区分.....	101	XIII. 備考	113
2. 有効期間.....	101	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	113
3. 包装状態での貯法.....	101	2. その他の関連資料.....	113
4. 取扱い上の注意.....	101		
5. 患者向け資材.....	101		
6. 同一成分・同効薬.....	101		
7. 国際誕生年月日.....	101		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ...	101		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	101		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	101		
11. 再審査期間.....	101		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	102		
13. 各種コード.....	102		
14. 保険給付上の注意.....	102		

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義	
ABG	Arterial blood gas	動脈血液ガス
ACT-1	A plasmid-encoded AmpC β -lactamase	—
ADC	<i>Acinetobacter</i> -derived cephalosporinase	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AmpC	Ampicillin class C β -lactamase	—
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation II	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-6 hr}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 6 hours	投与開始後 0 から 6 時間までの AUC
AUC _{0-24 hr}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後 0 時間から無限大時間までの AUC
BAL	Broncho alveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BLI	β -lactamase inhibitor	β -ラクタマーゼ阻害剤
CABP	Community-acquired bacterial pneumonia	細菌性の市中肺炎
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続的自己管理腹膜透析
C _{avg}	Average concentration	平均濃度
CAVH	Continuous arteriovenous hemofiltration	持続的動静脈血液濾過
CAZ	Ceftazidime	セフトジジム
CDC	Centers for disease control and prevention	米国疾病管理予防センター
CE	Clinically evaluable	臨床評価可能
CFPM	Cefepime	セフェピム
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
CHDF	Continuous hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
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	臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMY	A class C plasmid-mediated AmpC β -lactamase that expresses cephamycinase	—
CRE	Carbapenem-resistant enterobacteriaceae	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
CS	Cilastatin sodium	シラスタチンナトリウム
CTX-M	A bacterial class A non-metallo- β -lactamase with greater activity against cefotaxime than other oxyimino- β -lactam substrates	—
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CVVH	Continuous venovenous hemofiltration	持続的静静脈血液濾過
CVVHD	Continuous venovenous hemodialysis	持続的静静脈血液透析
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DHA	Dhahran plasmid-mediated, inducible AmpC β -lactamase (cephalosporinase)	—
EFU	Early follow-up	早期フォローアップ
EOP	Efficiency of plating	コロニー形成率
EOT	End of therapy	治療終了時

略語又は用語	定義	
ESBL	Extended-spectrum β -lactamase	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
EUCAST	European committee on antimicrobial susceptibility testing	—
F ₁	First generation offspring	第 1 世代
$fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$	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 AUC の比
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎
IHF	Intermittent hemofiltration	間歇的血液濾過
IMP	imipenemase Imipenem-hydrolyzing carbapenemase, class B metallo- β -lactamase	—
IPM	Imipenem hydrate	イミペネム水和物
K _i	Inactivator constant	不活化定数
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	肺炎桿菌カルバペネマーゼ
MBL	Metallo- β lactamase	メタロ β -ラクタマーゼ
ME	Microbiologically-evaluable	細菌学的評価可能
MEPM	Meropenem	メロベネム
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
mITT	Microbiological intention-to-treat (003 試験及び 004 試験)	—
MITT	Modified intention-to-treat (014 試験及び 017 試験)	—
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat	—
MOX	A plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase	—
MRHD	Maximum recommended human dose	最大臨床推奨用量
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
NDM	New Delhi class B metallo- β -lactamase	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OXA	Oxacillinase, class D β -lactamase	—
PaO ₂ /FiO ₂	Ratio of partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen	動脈血ガス酸素分圧/吸入酸素濃度
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDC	<i>Pseudomonas</i> -derived cephalosporinase	—
PIE Syndrome	Pulmonary infiltration with eosinophil syndrome (Eosinophilic pneumonia)	PIE 症候群
PIPC	Piperacillin	ピペラシリン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
QIDP	Qualified Infectious Disease Product	認定感染症医薬品
QTc	Corrected QT interval	補正した QT
REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物
RH	Relative humidity	相対湿度
RND	Resistance-nodulation-cell division	—
RRT	Renal replacement therapy	腎置換療法

略語又は用語	定義	
SHV	Sulphydryl variable β -lactamase, a bacterial class A non-metallo- β -lactamase	—
SmMITT	Supplemental microbiological modified intention-to-treat	—
STAR	Staged abdominal repair	段階的腹部修復
$t_{1/2}$	Terminal half-life	半減期
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
TAZ/PIPC	Tazobactam/Piperacillin	タゾバクタム／ピペラシリン
TEM	Temoneira β -lactamase, a bacterial class A nonmetal- β -lactamase	—
TOC	Test of cure	治癒判定時
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
VIM	Verona integron-encoded class B metallo- β -lactamase	—
VRE	Vancomycin resistant Enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌
WHO	World health organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グラム陰性菌は敗血症、肺炎、尿路感染症、腹腔内感染症等の様々な領域での感染症の原因菌であるが、薬剤耐性菌の出現が問題となっており、特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant enterobacteriaceae : CRE）及びカルバペネム耐性緑膿菌等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。近年では世界保健機関（World health organization : 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」にカルバペネム耐性、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（Extended-spectrum β -lactamase : ESBL）産生腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性緑膿菌を含め、米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention : 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。本邦においても CRE 感染症及び多剤耐性緑膿菌（イミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンの3剤に耐性を示す緑膿菌）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十分な抗菌活性を維持する抗菌薬はほとんどなかった。一般的に CRE やカルバペネム耐性緑膿菌による重篤な感染症は予後不良であるため、カルバペネム耐性菌感染症に対する有効性及び安全性を有する新たな抗菌薬の開発が、海外と同様に本邦においても急務とされていた。

レレバクタム水和物（以下、レレバクタム）は新規の β -ラクタマーゼ阻害剤（ β -lactamase inhibitor : BLI）であり、*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase : KPC）型カルバペネマーゼを含む Ambler クラス A 及びクラス C の β -ラクタマーゼを阻害する。また、カルバペネム系抗菌薬のうち、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム（以下、イミペネム・シラスタチン）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、イミペネム・シラスタチンの臨床試験及び製造販売後データ等により安全性及び有効性に関する多くのエビデンスが集積されている。

レカルブリオ®配合点滴静注用（以下、本剤）は、イミペネム・シラスタチンとレレバクタム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）によって開発された。米国では 2013 年 9 月に米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration : FDA）により複雑性尿路感染症（Complicated urinary tract infection : cUTI）及び複雑性腹腔内感染症（Complicated intra-abdominal infection : cIAI）の適応に基づく認定感染症医薬品（Qualified Infectious Disease Product : QIDP）及び Fast Track に指定され、2019 年 7 月に治療選択肢が限られる又は代替治療のない本剤に感性的のグラム陰性菌による成人の cUTI 及び cIAI に対する治療薬として、2020 年 6 月に本剤に感性的のグラム陰性菌による成人の細菌性院内肺炎（Hospital-acquired bacterial pneumonia : HABP）/細菌性人工呼吸器関連肺炎（Ventilator-associated bacterial pneumonia : VABP）に対する治療薬として承認されている。また、EU では 2020 年 2 月に治療選択肢が限られる好気性グラム陰性菌による成人の感染症に対する治療薬として、2020 年 11 月に成人の院内肺炎（Hospital-acquired pneumonia : HAP）/人工呼吸器関連肺炎（Ventilator-associated pneumonia : VAP）及び HAP/VAP 関連若しくは関連が疑われる菌血症に対する治療薬として承認される等、2020 年 12 月時点で 30 以上の国又は地域で承認されている。

非臨床試験成績及び臨床試験成績等から、本剤はカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する新たな治療選択肢になると考えられ、本邦では、「本剤に感性的の大腸菌、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」を適応菌種、「各種感染症」を適応症として 2021 年 6 月に製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、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」に、新規の β -ラクタマーゼ阻害剤「レレバクタム水和物」を配合した注射用カルバペネム系抗菌薬である。（「VI. 2. 薬理作用」参照）
- (2) レレバクタムはカルバペネム耐性機序に関わる β -ラクタマーゼのうち、Ambler クラス A 及びクラス C の β -ラクタマーゼを阻害する。（「VI. 2. 薬理作用」参照）
- (3) 本剤は下記に対するカルバペネム耐性菌感染症治療薬である。（「V. 治療に関する項目」参照）
 - 〈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
- (4) イミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）感染症（細菌性院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎、複雑性腹腔内感染症、複雑性尿路感染症）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（013試験）において、Microbiological modified intention-to-treat (mMITT) 集団における総合効果*の有効率は本剤群 71.4%（15/21 例）、コリスチン＋イミペネム・シラスタチン併用群 70.0%（7/10 例）であった。（「V. 治療に関する項目」参照）

*総合効果：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

- (5) 重大な副作用として、中枢神経症状**、ショック、アナフィラキシー**、中毒性表皮壊死融解症**（Toxic epidermal necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）、重篤な肝障害**、気管支痙攣**、間質性肺炎**、PIE 症候群**、重篤な血液障害**、重篤な腎障害**、偽膜性大腸炎**、血栓性静脈炎**があらわれることがある。
013 試験において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、腎クリアチニン・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。（「VIII. 8. 副作用」参照）

**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

3. 製品の製剤学的特性

本剤は水溶性が低いため、調製の際は添付文書「14.1 薬剤調製時の注意」に記載された手順に従う。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

本剤は「＜適応菌種＞本剤に感性のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性緑膿菌、カルバペネム耐性アシネトバクター属、その他のカルバペネム耐性グラム陰性菌 <適応症＞各種感染症」を予定される効能又は効果として 2020 年 3 月 17 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R2 薬）第 458 号）を受けている。

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料： ・市販直後調査による情報提供資料 （「I. 6. RMP の概要」「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経症状 ・ショック、アナフィラキシー ・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・重篤な肝障害 ・気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群 ・重篤な血液障害 ・重篤な腎障害 ・偽膜性大腸炎 ・血栓性静脈炎 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日本人患者における有効性 ・薬剤耐性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査（全例調査） ・特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レカルブリオ®配合点滴静注用

(2) 洋名

RECARBRIO® Combination for Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レレバクタム水和物（JAN）

イミペネム水和物（JAN）

シラスタチンナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Relebactam Hydrate（JAN）

Imipenem Hydrate（JAN）

Cilastatin Sodium（JAN）

(3) ステム（stem）

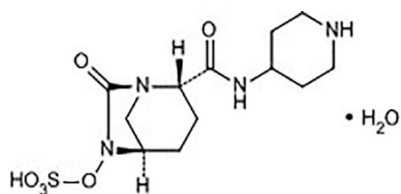
レレバクタム水和物：-bactam β-ラクタマーゼ阻害剤

イミペネム水和物：-penem 5員環を改変したペニシラン酸誘導体

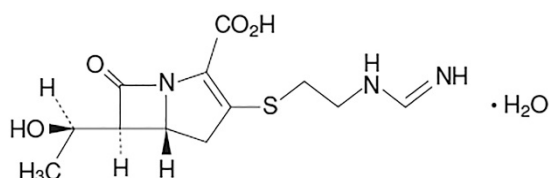
シラスタチンナトリウム：不明

3. 構造式又は示性式

レレバクタム水和物

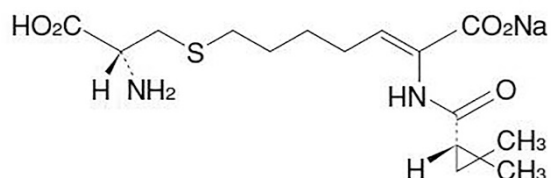


イミペネム水和物



II. 名称に関する項目

シラスタチンナトリウム



4. 分子式及び分子量

レレバクタム水和物

分子式：C₁₂H₂₀N₄O₆S・H₂O、分子量：366.39

イミペネム水和物

分子式：C₁₂H₁₇N₃O₄S・H₂O、分子量：317.36

シラスタチンナトリウム

分子式：C₁₆H₂₅N₂NaO₅S、分子量：380.43

5. 化学名（命名法）又は本質

レレバクタム水和物

(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

イミペネム水和物

(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

シラスタチンナトリウム

Monosodium (2*Z*)-7-{{(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl}sulfanyl}-2-({[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl}amino)hept-2-enoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

レレバクタム・イミペネム・シラスタチン

日本化学療法学会略号：REL/IPM/CS

開発記号：MK-7655A

レレバクタム水和物

略号：REL

イミペネム水和物

略号：IPM

シラスタチンナトリウム

略号：CS

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レレバクタム水和物

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。

イミペネム水和物

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。

シラスタチンナトリウム

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。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性：

レレバクタム水和物の溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	59	やや溶けやすい
メタノール	0.39	極めて溶けにくい
エタノール（99.5）	0.004	ほとんど溶けない
アセトニトリル	0.017	〃
酢酸イソプロピル	0.006	〃
2-プロパノール	0.003	〃

イミペネム水和物の溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	10.3～11.2	やや溶けにくい
メタノール	6.6～6.7	溶けにくい
エタノール（99.5）	< 0.05	ほとんど溶けない
アセトン	< 0.05	〃
ジエチルエーテル	< 0.05	〃
クロロホルム	< 0.05	〃

Ⅲ. 有効成分に関する項目

シラスタチンナトリウムの溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	> 1333	極めて溶けやすい
メタノール	500~1000	溶けやすい
エタノール (99.5)	2.3~5.1	溶けにくい
アセトン	< 0.05	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	< 0.05	〃
クロロホルム	< 0.05	〃

(3) 吸湿性

レレバクタム水和物

吸湿性はない。

イミペネム水和物

吸湿性はない。

シラスタチンナトリウム

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

レレバクタム水和物

約 250°C 超（分解）

イミペネム水和物

約 140°C（分解）

シラスタチンナトリウム

約 150°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

レレバクタム水和物

pKa < 2.0、9.80

イミペネム水和物

pKa = 3.2、10.8

シラスタチンナトリウム

pKa = 2.0、4.2、9.0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

レレバクタム水和物

$\log D$ (pH7) < -1.0

イミペネム水和物

クロロホルム-1/15M リン酸塩緩衝液系における分配係数は下表の通りで、有機層に移行したイミペネム水和物の量は僅かであった。

イミペネム水和物の分配係数 (クロロホルム-1/15M リン酸塩緩衝液)

pH	分配係数 平均値 ± SD (n = 5)
6.0	0.133 ± 0.0491
7.0	0.111 ± 0.0154
8.0	0.087 ± 0.0089

シラスタチンナトリウム

クロロホルムと振盪した後も水層から定量的に薬剤が回収され、有機層にほとんど移行しないと考えられた。各 pH における水層からのシラスタチン回収率 (緩衝液のみで操作した時のシラスタチン濃度に対する比率) を下表に示した。

クロロホルムと振盪後のシラスタチン回収率 (%)

pH	回収率 平均値 ± SD (n = 5)
6.0	101.0 ± 0.29
7.0	100.6 ± 0.25
8.0	100.4 ± 0.16

(7) その他の主な示性値

レレバクタム水和物

旋光度: $[\alpha]_{365}^{25}$: -206°

25°Cにおける本品の 59 mg/mL 飽和水溶液の pH は 6.7 であった。

イミペネム水和物

旋光度: $[\alpha]_{D}^{25}$: +79 ~ +89°

吸光度: $E_{1cm}^{1\%}(298\text{ nm}) = 280 \sim 314$

溶液の液性: pH = 4.5 ~ 7.0 (5 mg/mL 水溶液)

シラスタチンナトリウム

旋光度: $[\alpha]_{D}^{25}$: +40.0 ~ +44.5°

溶液の液性: pH = 6.0 ~ 7.5 (10 mg/mL 水溶液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レレバクタム水和物

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	アルミニウム缶、ゴム栓	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	アルミニウム缶、ゴム栓	規格内
苛酷試験	光照射	総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上 (ICH Q1B ガイドライン)		規格内

測定項目：性状、確認試験、定量法、類縁物質、水分等

イミペネム水和物

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期安定性試験	室温	27 ヶ月	気密容器	外観、力価、pH、吸光度、旋光度、含湿度、溶状にほとんど変化なし。	
苛酷試験	加温条件下	50°C	6 ヶ月	気密容器	経時的に力価の低下を認め、それに伴い pH、比旋光度及び比吸光度の減少が認められた。
	加湿条件下	25°C/75%RH (曝気)	10 日	曝気	短期間で力価の低下が認められ、湿度に対して不安定であることが認められた。
	光照射	10 時間		気密容器	フェードメーターによる光苛酷の実験では、粉末表面にわずかに着色が認められた以外、他の項目に変化は認められなかった。

測定項目：外観、力価、pH、吸光度、旋光度、含湿度、溶状

シラスタチンナトリウム

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期安定性試験	室温	12 ヶ月	密封容器	外観、旋光度、pH、溶状、水分、定量値にほとんど変化を認めなかった。	
苛酷試験	加温条件下	50°C	6 ヶ月	密封容器	軽度の含量低下が認められた。
	加湿条件下	40°C/75%RH	6 ヶ月	気密容器	7~12%の含量低下と吸湿が観察された。しかし、同一条件下で密封容器に保存した場合には変化が認められなかった。
	光照射	10 時間		気密容器	フェードメーターによる光苛酷試験の結果では安定であった。

測定項目：外観、旋光度、pH、溶状、水分、定量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

レレバクタム水和物

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

イミペネム水和物

日局「イミペネム水和物」による。

シラスタチンナトリウム

日局「シラスタチンナトリウム」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

白色～淡黄色の粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH ; 6.5～7.6

浸透圧比 ; 約 1

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無 : 窒素置換

バイアル内圧 : 該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レカルプリオ®配合点滴静注用
有効成分	レレバクタム水和物 / 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)	レレバクタム水和物 263 mg (レレバクタムとして 250 mg) / イミペネム水和物 530 mg (イミペネムとして 500 mg) / シラスタチンナトリウム 531 mg (シラスタチンとして 500 mg)
添加剤	炭酸水素ナトリウム 20 mg

(2) 電解質等の濃度

1.6 mEq の Na を含有する。

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤はイミペネムとして 500 mg（力価）を含有する。

力価はイミペネム無水物（ $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ ）としての重量（力価）で示す。

イミペネム（ $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ ）の 1.060 mg は 1 mg（力価）を含有する。

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

レレバクタム水和物：レレバクタム開環体（副生成物、分解物：0.1%未満）

イミペネム水和物：チエナマイシン（副生成物、分解物：含有率：0.2%未満）

シラスタチンナトリウム：シラスタチンスルホキシド（副生成物、分解物、含有率：0.3%未満）

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	36 ヶ月	ガラスバイアル、ゴム栓、 アルミニウムキャップ	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	ガラスバイアル、ゴム栓、 アルミニウムキャップ	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上 (ICH Q1B ガイドライン)		ガラスバイアル、ゴム栓、 アルミニウムキャップ	イミペネムの分 解生成物の増加 が認められた
			ガラスバイアル、ゴム栓、 アルミニウムキャップ+紙函	規格内

測定項目：性状、定量法、類縁物質、溶液調製時間、溶状、不溶性異物、pH、水分等

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

調製後は 30°C 以下では 4 時間以内、2~8°C では 24 時間以内に使用し、凍結させないこと。（「VIII. 11. 適用上の注意」14.1.5 の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化を起こすので、プロポフォルとの混合は避けること。（「VIII. 11. 適用上の注意」14.1.4 の項参照）

（参考）

(1) 本剤の配合変化に関して、海外において、1:1 で混合後、目視検査、濁度及び pH により検討した論文が公開されている。

本剤は海外添付文書に従い、生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液 100 mL で調製した。

なお、薬剤は海外添付文書に従い調製した。結果を以下に示す。

・物理的に「適合性を示す」とされた薬剤

調製液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液

アシクロビル、アジスロマイシン、アズトレオナム、アミカシン硫酸塩、クリンダマイシン、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、ゲンタマイシン、タゾバクタム/セフトロザン、チゲサイクリン、ドキシサイクリン、トブラマイシン、バンコマイシン、フルコナゾール、ポリコナゾール、ミカファンギンナトリウム、メトロニダゾール、モキシフロキサシン、リネゾリド、レボフロキサシン

IV. 製剤に関する項目

調製液：生理食塩液のみ

アンピシリン/スルバクタム、カスポファンギン、テジゾリド

- ・物理的に「不適合」とされた薬剤

調製液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液

ハロペリドール、ポサコナゾール

調製液：5%ブドウ糖注射液のみ

アムホテリシン B

- (2) 本剤の配合変化に関して、海外において、1 : 1 で混合後、目視検査、濁度及び pH により検討した論文が公開されている²⁾。

本剤は海外添付文書に従い、生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液 100 mL で調製した。

なお、薬剤は海外添付文書に従い調製した。結果を以下に示す。

- ・物理的に「適合性を示す」とされた薬剤

調製液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液

アドレナリン、アルブミン、塩化カルシウム、オンダンセトロン、グルコン酸カルシウム、ジゴキシン、ジフェンヒドラミン、ジルチアゼム塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ドパミン、ドブタミン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ナロキソン、ノルアドレナリン、ファモチジン、フェニレフリン、ブメタニド、フロセミド、ヘパリン、ミダゾラム、ミルリノン、メスナ、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メトクロプラミド、モルヒネ、ラニチジン、リン酸カリウム、硫酸マグネシウム、ロクロニウム

調製液：生理食塩液のみ

インスリンアスパルト、インスリングルリジン、インスリンリスプロ

調製液：5%ブドウ糖注射液のみ

ニトログリセリン、リドカイン

- ・物理的に「不適合」とされた薬剤

調製液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液

フェニトイン

- (3) 海外において、輸液及び薬剤について、1 : 1 で混合後、目視検査、濁度及び不溶性微粒子により配合変化を検討した。

本剤は海外添付文書に従い、生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液 100 mL で調製した。

なお、薬剤は海外添付文書に従い調製した。結果を以下に示す。

IV. 製剤に関する項目

- ・物理的に「適合性を示す」とされた薬剤
調製液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液
ホスホマイシンナトリウム

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

1 バイアル × 10

(3) 予備容量

バイアル容量：約 20 mL

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

5.1 本剤は、Ambler クラス A 及びクラス C の β -ラクタマーゼに阻害活性を有する β -ラクタマーゼ阻害剤であるレレバクタムを配合していることから、カルバペネム系抗菌薬の使用が適切な場合で、かつ、Ambler クラス A 又は C の β -ラクタマーゼによるカルバペネム耐性菌による感染症である場合に使用することが適切な薬剤であることから設定した。

レレバクタムは Ambler クラス B の β -ラクタマーゼの IMP、NDM 及び VIM 並びにクラス D の OXA に対しては阻害活性を示さない³⁾。

5.2 髄膜炎患者への安全性及び有効性は確立されていないため設定した。

本剤の有効成分であるイミペネム・シラスタチン (イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) は髄膜炎患者に対する安全性及び有効性が確立されておらず、米国添付文書ではその旨注意喚起が行われている⁴⁾。本邦で既承認のイミペネム・シラスタチンの適応症にも髄膜炎は含まれていない。また、髄膜炎の患者ではイミペネムの血液脳関門への透過性が高まり、痙攣発生のリスクが増加する可能性があるとの報告がある⁵⁾ことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

母集団 PK モデルを用いた目標達成確率 (Probability of target attainment : PTA) シミュレーション、並びに国内外臨床試験成績から、本剤の用法及び用量を設定した。

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/薬理学 (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 $fAUC_{0-24 \text{ hr}}/MIC$ [レレバクタム・イミペネムの最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration : 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 AUC 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

V. 治療に関する項目

は7.5であった。レレバクタムの臨床開発におけるPTAの検討並びに用法及び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。

イミペネム等の 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。

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)、申請用法及び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、臨床用法及び用量であるレレバクタム250mg・イミペネム500mg・シラスタチン500mgを6時間間隔で30分かけて静脈内点滴投与した際、臨床検査標準協会(Clinical and Laboratory Standards Institute：CLSI)及びEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)ブレイクポイント[Enterobacteriaceae：1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CLSI)及び2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (EUCAST)、*Pseudomonas aeruginosa*(*P. aeruginosa*)：2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (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。

臨床薬理試験及び母集団PK解析から、レレバクタム及びイミペネムのPKは、いずれも日本人と外国人で明らかな差はないと考えられた。また、サーベイランス及び臨床試験データから、日本人患者から分離された菌株のMIC分布は、外国人患者から分離された菌株のMIC分布と重なっていると考えられた。したがって、全患者集団のPTAシミュレーション結果を日本人患者集団に適用することは可能と考えた。

臨床試験における有効性及び安全性の結果

<イミペネム耐性菌による感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験>

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第Ⅲ相試験(013試験⁶⁾)で、総合効果が有効と判定された被験者の割合は、本剤+プラセボ群とコリスチン+イミペネム・シラスタチン群で同程度であり、臨床効果が有効と判定された被験者の割合は本剤+プラセボ群が高く、Day 28までの全死亡率は本剤+プラセボ群で低かった。安全性については、本剤+プラセボ群の忍容性は良好で、コリスチン+イミペネム・シラスタチン群と比べて良好な安全性プロファイルを示した。また、本剤+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コリスチン+イミペネム・シラスタチン群と比べて有意に低く、本剤はコリスチン+イミペネム・シラスタチンと比べて腎の安全性プロファイルが良好であることが示された。

<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第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験>

2つの海外第Ⅱ相試験(cUTIを対象とした003試験⁷⁾及びcIAIを対象とした004試験⁸⁾)において、いずれの試験においてもレレバクタム(250mg)+イミペネム・シラスタチンの有効性はイミペネム・シラスタチン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、レレバクタム(250mg)+イミペネム・シラスタチンの忍容性は全般的に概して良好であり、レレバクタム(250mg)+イミペネム・シラスタチン併用投与時の安全性プロファイルはイミペネム・シラスタチン単独投与時と同様であった。

V. 治療に関する項目

HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014 試験⁹⁾では、臨床効果及び全死亡率における本剤の有効性は、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タゾバクタム・ピペラシリン¹⁰⁾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、本剤の忍容性は概して良好で、タゾバクタム・ピペラシリンと同様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 VABP¹¹⁾を含む HABP 患者においても本剤は良好な安全性プロファイルを示した。

また、cIAI/cUTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（017 試験¹²⁾では、日本人 cIAI 又は cUTI 患者に対して本剤は有効であることが示された。安全性については、本剤の忍容性は概して良好であり、日本人の cIAI 又は cUTI 患者において良好な安全性プロファイルが示された。

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患者及び日本人患者において本剤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様の有効性を示し、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、本剤の用法及び用量は妥当であると考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 90 mL/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‡
60～89 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（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

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。

7.2 CL_{CR} が 15 mL/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。

(解説)

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¹³⁾。

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第Ⅲ相試験（013 試験）では腎機能に応じた用量調節を実施し、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 100%（4/4 例）であった。

V. 治療に関する項目

HABP/VABP を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014 試験）においては、本剤群における CL_{CR} が 60 mL/min 以上の被験者での早期フォローアップ（Early follow-up：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、タゾバクタム・ピペラシリン群との間に大きな差はなかった。cIAI/cUTI を対象とした国内第Ⅲ相試験（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。なお、いずれの第Ⅲ相試験においても、血液透析中の末期腎不全患者は含まれていない。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衡であるため、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。

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、本剤の添付文書に記載された腎機能障害患者での用量調節を行った場合も、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、本剤の用量調節を行うことで、本剤の有効性及び安全性が期待できる。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象 (組入れ例数)	試験 デザイン	投与方法/経路
第 I 相				
評価 012 国内	日本人での薬物動態（人種の影響）、安全性及び忍容性の評価	日本人健康成人男性（20～45歳）19例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	<u>単回投与</u> レレバクタム 125 mg、250 mg 及び 500 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg 又はレレバクタムとイミペネム・シラスタチンのプラセボを単回静脈内投与 <u>反復投与（投与期間：14日間）</u> レレバクタム 250 mg 及び 500 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg 又はレレバクタムとイミペネム・シラスタチンのプラセボを反復静脈内投与
評価 009 海外	安全性及び忍容性の評価、QTc 間隔への影響	健康成人男女（18～55歳）36例	無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検（レレバクタム）及び非盲検（モキシフロキサシン）、3期クロスオーバー	<u>処置 A</u> レレバクタム 1,150 mg を単回静脈内投与 <u>処置 B</u> モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与 <u>処置 C</u> レレバクタムのプラセボを単回静脈内投与
参考 001 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	健康成人男性（18～45歳） パート1：16例 パート2：33例 パート3：25例 パート4：32例	4パート、無作為化、プラセボ対照、二重盲検（レレバクタム）又は非盲検（イミペネム・シラスタチン）、逐次パネル、用量漸増	<u>パート 1</u> 以下を単回単回静脈内投与（第1～5期） ・レレバクタム 25 mg、50 mg、125 mg、250 mg、500 mg、1,000 mg、1,150 mg 又はプラセボ ・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg 以下を併用単回静脈内投与（第6期） ・レレバクタム 50 mg、500 mg 又はプラセボ ・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>パート 2</u> 以下を併用反復静脈内投与 ・レレバクタム 50 mg、125 mg、250 mg 又はプラセボ ・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>パート 3</u> 以下を併用反復静脈内投与 ・レレバクタム 375 mg、500 mg、625 mg 又はプラセボ ・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>パート 4</u> 以下を併用反復静脈内投与 ・レレバクタム 500 mg 又はプラセボ ・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg
参考 007 海外	薬物動態（肺移行性）の評価	健康成人男女 17例	無作為化、非盲検	レレバクタム 250 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を反復静脈内投与 投与期間：2日間
参考 002 海外	薬物動態（年齢及び性別の影響）、安全性及び忍容性の評価	健康高齢男女及び若年女性 24例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	レレバクタム 125 mg 又はレレバクタムのプラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を単回静脈内投与

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象 (組入れ例数)	試験 デザイン	投与方法/経路
参考 005 海外	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性の評価	腎機能障害者及び健康成人 49例	2パート、非盲検	<u>パート1</u> レレバクタム 125 mg + イミペネム 250 mg・シラスタチン 250 mg を単回静脈内投与 <u>パート2</u> カフェイン、ミダゾラム及びオメプラゾールの混合液を単回経口投与
参考 019 海外	薬物動態（プロベネシドとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	健康成人男女 14例	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	<u>処置A</u> 本剤 1.25 g（レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg）を単回静脈内投与 <u>処置B</u> 本剤 1.25 g（レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg）を単回静脈内投与及びプロベネシド 1 g を単回経口投与
第II相				
評価 003 海外	有効性、安全性及び忍容性の評価	イミペネム耐性菌に限らないcUTIを有する入院患者 302例	無作為化、実薬対照、二重盲検	<u>レレバクタム (250 mg) + イミペネム・シラスタチン群</u> レレバクタム 250 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>レレバクタム (125 mg) + イミペネム・シラスタチン群</u> レレバクタム 125 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>プラセボ + イミペネム・シラスタチン群</u> プラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg いずれも6時間ごとに静脈内投与 投与期間：4～14日間 腎機能及び体重に基づきレレバクタム及びイミペネム・シラスタチンを用量調節
評価 004 海外	有効性、安全性及び忍容性の評価	イミペネム耐性菌に限らないcIAIを有する入院患者 351例	無作為化、実薬対照、二重盲検	<u>レレバクタム (250 mg) + イミペネム・シラスタチン群</u> レレバクタム 250 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>レレバクタム (125 mg) + イミペネム・シラスタチン群</u> レレバクタム 125 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg <u>プラセボ + イミペネム・シラスタチン群</u> プラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg いずれも6時間ごとに静脈内投与 投与期間：4～14日間 腎機能及び体重に基づきレレバクタム及びイミペネム・シラスタチンを用量調節

V. 治療に関する項目

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象 (組入れ例数)	試験 デザイン	投与方法/経路
第Ⅲ相				
評価 013 国内/ 海外	有効性及び安全性の評価	イミペネム耐性菌による感染症 (HABP/VABP、cIAI 又は cUTI) を有する入院患者 50 例 (日本人: 0 例)	無作為化、実薬対照、二重盲検	<p><u>本剤+プラセボ群</u> 本剤 1.25 g (レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg) + コリスチンのプラセボ</p> <p><u>コリスチン+イミペネム・シラスタチン併用群</u> コリスチン (1 日あたりの最高維持用量: コリスチン力価として 300 mg) + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg</p> <p><u>本剤非盲検投与群</u> 本剤 1.25 g (レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg) を非盲検投与</p> <p>いずれも 6 時間ごと (コリスチン及びコリスチンのプラセボは 12 時間ごと) に静脈内投与</p> <p>投与期間: cIAI 又は cUTI: 5~21 日間 HABP/VABP: 7~21 日間</p> <p>腎機能に基づき本剤、イミペネム・シラスタチン及びコリスチンを用量調節 注: 治験依頼者が許可した場合は 21 日間を超えて投与期間の延長可</p>
評価 014 国内/ 海外	有効性、安全性及び忍容性の評価	イミペネム耐性菌に限らない HABP/VABP を有する入院患者 537 例 (日本人: 43 例)	無作為化、実薬対照、二重盲検	<p><u>本剤群</u> 本剤 1.25 g (レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg)</p> <p><u>タゾバクタム・ピペラシリン群</u> タゾバクタム 500 mg・ピペラシリン 4,000 mg</p> <p>いずれも 6 時間ごとに静脈内投与 投与期間: 7~14 日間 腎機能に基づき本剤及びタゾバクタム・ピペラシリンを用量調節</p>
評価 017 国内	有効性及び安全性の評価	イミペネム耐性菌に限らない cIAI 又は cUTI を有する日本人入院患者 83 例	非無作為化、非対照、非盲検	<p>本剤 1.25 g (レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg) 6 時間ごとに静脈内投与 投与期間: 5~14 日間 腎機能に基づき本剤を用量調節</p>

本剤: レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg

QTc: 補正した QT

cIAI: Complicated intra-abdominal infection (複雑性腹腔内感染症)

cUTI: Complicated urinary tract infection (複雑性尿路感染症)

HABP: Hospital-acquired bacterial pneumonia (細菌性の院内肺炎)

VABP: Ventilator-associated bacterial pneumonia (細菌性の人工呼吸器関連肺炎)

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：海外第 I 相試験（001 試験¹⁴⁾：外国人データ）

外国人健康成人を対象としてレレバクタムを単回並びにレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを併用単回及び反復投与した際の安全性、忍容性を評価する、以下の 4 パートからなるプラセボ対照臨床薬理試験を実施した。

【パート 1】

外国人健康成人 16 例に以下の組み合わせでレレバクタム、イミペネム・シラスタチン又はレレバクタムのプラセボを 30 分かけて単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

パネル	被験者数	用量	用法
A	8	第 1 期：レレバクタム 25 mg 又はプラセボ	単回投与
		第 2 期：レレバクタム 50 mg 又はプラセボ	
		第 3 期：レレバクタム 125 mg 又はプラセボ	
		第 4 期：イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg	
		第 5 期：レレバクタム 250 mg 又はプラセボ	
		第 6 期：レレバクタム 50 mg 又はプラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg	
B	8	第 1 期：レレバクタム 250 mg 又はプラセボ	単回投与
		第 2 期：レレバクタム 500 mg 又はプラセボ	
		第 3 期：レレバクタム 1,000 mg 又はプラセボ	
		第 4 期：イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg	
		第 5 期：レレバクタム 1,150 mg 又はプラセボ	
		第 6 期：レレバクタム 500 mg 又はプラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg	

忍容性は概して良好で、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。副作用は 16 例中 8 例で報告された。有害事象の発現割合とレレバクタムの用量又は処置との間に明らかな傾向はみられなかった。

【パート 2】

外国人健康成人 33 例にレレバクタム 50 mg、125 mg、250 mg 又はレレバクタムのプラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 30 分かけて 6 時間ごとに 7 日間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

忍容性は概して良好で、死亡はみられなかった。副作用は 33 例中 24 例で報告された。有害事象の発現割合とレレバクタムの用量との間に明らかな傾向はみられなかった。

レレバクタム 50 mg + イミペネム・シラスタチンを反復投与した際の 7 日目に嘔吐（因果関係あり）した 1 例及びレレバクタム 250 mg + イミペネム・シラスタチンの初回投与後 1 日目に失神寸前の状態（因果関係なし）となった 1 例が重篤な有害事象により投与を中止した。

【パート 3】

外国人健康成人 25 例にレレバクタム 375 mg、500 mg、625 mg 又はレレバクタムのプラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 30 分かけて 6 時間ごとに 7 日間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

忍容性は概して良好で、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。副作用は 25 例中 18 例で報告された。レレバクタムのプラセボ + イミペネム・シラスタチンを反復投与した 1 例が、投与開始 3 日目に発現した中等度のカテーテル留置部位疼痛（因果関係なし）により投与を中止した。

V. 治療に関する項目

【パート4】

外国人健康成人 32 例にレレバクタム 500 mg 又はレレバクタムのプラセボ + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 30 分かけて 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

忍容性は概して良好で、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。副作用は 32 例中 24 例で報告された。レレバクタム + イミペネム・シラスタチン投与の 1 例及びレレバクタムのプラセボ + イミペネム・シラスタチン投与の 1 例が中等度の発疹により、それぞれ 10 日目及び 11 日目に投与を中止した（いずれも因果関係あり）。レレバクタム + イミペネム・シラスタチン投与の 1 例が 10 日目に ALT 値が 172 IU/L（基準値範囲：10～53 IU/L）及び AST 値が 118 IU/L（基準値範囲：16～42 IU/L）を示し、投与を中止した（因果関係あり）。

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g（レレバクタムとして 250 mg / イミペネムとして 500 mg / シラスタチンとして 500 mg）を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン（注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム）の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5～1.0 g（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。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 2 g（力価）まで増量することができる。」である。

2) 忍容性試験：国内第 I 相試験（012 試験¹⁵⁾）

日本人健康成人 16 例に、レレバクタム + イミペネム・シラスタチンを単回又は反復静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するプラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

単回投与（第 1～3 期）

各投与期で日本人健康成人 8 例にレレバクタム 125 mg、250 mg 及び 500 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg（各 6 例）又はプラセボ（各 2 例）を単回静脈内投与した際の忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象、死亡及び有害事象により中止した被験者はみられなかった。3 例が有害事象以外の理由で試験を中止した。臨床検査、身体所見（バイタルサインを含む）及び心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

反復投与（第 4～5 期）

各投与期で日本人健康成人 8 例（計 16 例）にレレバクタム 250 mg 及び 500 mg + イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg（各 6 例）又はプラセボ（各 2 例）を 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際、忍容性は概して良好で、重篤な有害事象及び死亡はなかった。有害事象により実薬投与で 3 例、プラセボ投与で 2 例が試験を中止した。実薬投与では第 4 期の 1 日目に発熱が 1 例、6 日目に発疹が 1 例、12 日目に中毒性皮疹が 1 例、プラセボ投与では第 4 期の 13 日目に発疹が 1 例、第 5 期の 1 日目に嘔吐が 1 例で認められた。実薬投与でみられた発疹、中毒性皮疹は副作用と判定され、投与中止後に回復した。副作用は軽度又は中等度で、レレバクタム 250 mg + イミペネム・シラスタチン投与の 4 例で 10 件、レレバクタム 500 mg + イミペネム・シラスタチン投与の 5 例で 9 件認められた。実薬投与後に 2 例以上の被験者でみられた副作用は、ALT 増加（5 例）、AST 増加（7 例）及びリンパ球形態異常（3 例）であった。第 4 期及び第 5 期でみられた ALT 増加はいずれも基準値上限の 2.5 倍未満、AST 増加はいずれも基準値上限の 3.6 倍未満で、いずれも投与完了後、基準値に回復した。肝トランスアミナーゼ上昇は臨床症状や身体所見とは関連性がなく、上昇の程度とレレバクタムの用量との間に関係はみられなかった。

V. 治療に関する項目

注) 本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5~1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

3) QT/QTc 評価試験 (009 試験¹⁶⁾: 外国人データ)

健康成人 36 例にレレバクタム 1,150 mg を点滴静注で単回投与した際の 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 4.82 msec であり、個々のベースラインからの変化量も、すべて 10 msec 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。したがって、レレバクタムは、QTc 間隔を臨床的に意味のある程度まで延長させない。

注) 本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

本剤の有効性及び安全性は、イミペネム耐性菌 (中等度耐性を含む) による感染症患者を対象として実施された国際共同第Ⅲ相試験 (013 試験) に加え、イミペネム耐性菌に限らない感染症患者を対象として実施した海外第Ⅱ相試験 (003 試験及び 004 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (014 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (017 試験) も含めて評価した。

1) 有効性検証試験

①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臨床試験

i) 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第Ⅲ相試験 (013 試験⁹⁾)

目的	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、本剤の有効性及び安全性を、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム (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。
対象	イミペネム耐性菌 (中等度耐性を含む) 感染症 [細菌性の院内肺炎 (HABP) 又は人工呼吸器関連肺炎 (VABP)、複雑性腹腔内感染症 (cIAI) 又は複雑性尿路感染症 (cUTI)] の成人患者 50 例
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時点で 18 歳以上 ・ 入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とする、新規の、持続又は悪化のみられる細菌感染症で、少なくとも 1 種類の原発感染症 (HABP/VABP、cIAI 又は cUTI) を有する患者 ・ 試験組入れ前 1 週間以内に原発感染症の感染部位から採取した検体での分離培養で以下の基準を満たす、グラム陰性菌と同定された原因菌が 1 つ以上確認されている患者 <ul style="list-style-type: none"> － 本剤 + プラセボ群及びコリスチン + イミペネム・シラスタチン群: イミペネム耐性 (中等度耐性を含む)、かつ、コリスチン及び本剤に感性 － 非盲検非無作為化群*: イミペネム及びコリスチン耐性、かつ、本剤に感性 <p>*本試験では無作為化二重盲検投与群とは別に、イミペネム及びコリスチン耐性菌による感染症患者 (HABP/VABP、cIAI 又は cUTI) に対して治療機会を提供する目的で、イミペネム及びコリスチン耐性、かつ、本剤に感性な患者を対象に非盲検非無作為化投与群を設定した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時の APACHE II スコアが 30 を超える患者 ・感染症の原因菌が以下のいずれかである患者 <ul style="list-style-type: none"> ・イミペネム耐性の <i>Acinetobacter</i> 属 ・クラス B の MBL 産生が示唆される菌 (NDM-1、IMP 又は VIM 産生株) ・治験薬 (本剤、コリスチン又はコリスチン + イミペネム・シラスタチン) の評価に影響を与え得る、以下のいずれかの感染症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・心内膜炎 ・骨髄炎 ・髄膜炎 ・人工関節感染症 ・活動性肺結核 ・播種性真菌感染症 ・治験薬の投与開始前 72 時間以内に、全身性のコリスチン製剤の投与を継続して 24 時間を超えて受けた患者 ・肺癌 (又は他の悪性腫瘍の肺転移) 又は他の要因による肺閉塞による HABP/VABP を有する患者 ・cUTI 患者の場合、以下のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・尿路のいずれかの部位に完全閉塞を有する (留置尿カテーテルの定期交換又は器具を必要とする) ・回腸導管を有する ・難治性膀胱逆流症 ・治験開始時に抜去不可能な留置尿カテーテルを有する <p>注) すべての尿カテーテルを治験薬投与開始前に抜去しなくてはならない。臨床的に必要な場合を除き、治験薬投与期間中に留置尿カテーテルは再挿入しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・てんかんの病歴を有する患者 (抗てんかん療法を受けている患者又は過去 3 年以内に抗てんかん療法を受けた患者) ・治験期間中に以下の薬剤による治療が必要となる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・バルプロ酸、divalproex sodium (本邦未承認) (スクリーニング前 2 週間の使用も含む) ・治験薬以外の本治験の対象とするグラム陰性菌 (腸内細菌科細菌、<i>Pseudomonas</i> 属及び嫌気性グラム陰性桿菌) への効果が知られている抗菌薬の追加併用投与 (静脈内、経口又は吸入) <p>注) メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) 感染症 (疑い含む) 及びバンコマイシン耐性 <i>Enterococcus</i> 属 (Vancomycin resistant Enterococci : VRE) 感染症 (疑い含む) 治療に対する抗菌薬の使用は可とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時の治験実施医療機関での CL_{CR} の推定値又は実測値が 15 mL/min 未満の患者、血液透析又は腹膜透析を受けている患者
<p>試験方法</p>	<p>イミペネム耐性菌 (中等度耐性を含む) 感染症患者 (コリスチン及び本剤に感性) を無作為に本剤 + プラセボ群又はコリスチン + イミペネム・シラスタチン群に割り付け、二重盲検下で薬剤を投与した。無作為割付時に、感染症の種類 (HABP/VABP、cIAI、cUTI) を層別因子として用いた。複数の感染部位を有する患者は、原発感染部位の場所にかかわらず (3 つの感染症の種類のうちいずれを有するかに基づき)、HABP/VABP、cIAI、cUTI の順に層別した。</p> <p>－本剤 + プラセボ群：本剤 1.25 g (レバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg) を 6 時間ごと、及びコリスチンのプラセボを 12 時間ごとに静脈内投与</p> <p>－コリスチン + イミペネム・シラスタチン群：コリスチン (初回負荷投与量：300 mg (コリスチン力価として)、その後は維持投与量：150 mg (コリスチン力価として)) を 12 時間ごと、及びイミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごとに静脈内投与</p> <p>また、イミペネム及びコリスチン耐性、かつ、本剤に感性の細菌感染症患者を組入れ、非盲検非無作為下で本剤を投与した。</p> <p>－本剤非盲検投与群：本剤 1.25 g (レバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg) を 6 時間ごとに静脈内投与</p>

V. 治療に関する項目

	<p>・ 治験薬の用量調節 腎機能障害患者では、治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中の CL_{CR} の推定値又は実測値による腎機能の程度に基づき、治験薬の投与量を以下の通り調節する。</p> <p style="text-align: center;">腎機能の程度による本剤投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">CL_{CR}(mL/min)[†]</th> <th style="text-align: center;">投与量[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">90 mL/min 以上</td> <td>レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">60 mL/min 以上 90 mL/min 未満</td> <td>レレバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30 mL/min 以上 60 mL/min 未満</td> <td>レレバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15 mL/min 以上 30 mL/min 未満</td> <td>レレバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡] いずれの用量も 30 分かけて静脈内投与する</p> <p style="text-align: center;">腎機能の程度によるイミペネム・シラスタチン投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">CL_{CR}(mL/min)[†]</th> <th style="text-align: center;">投与量[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">90 mL/min 以上</td> <td>イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">60 mL/min 以上 90 mL/min 未満</td> <td>イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30 mL/min 以上 60 mL/min 未満</td> <td>イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15 mL/min 以上 30 mL/min 未満</td> <td>イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡] いずれの用量も 30 分かけて静脈内投与する</p> <p style="text-align: center;">腎機能の程度によるコリスチン投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">CL_{CR}(mL/min)[†]</th> <th style="text-align: center;">負荷投与量[‡]</th> <th style="text-align: center;">維持投与量[§]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">90 mL/min 以上</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">300 mg (コリスチン力価)</td> <td style="text-align: center;">150 mg (コリスチン力価)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">60 mL/min 以上 90 mL/min 未満</td> <td style="text-align: center;">150 mg (コリスチン力価)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30 mL/min 以上 60 mL/min 未満</td> <td style="text-align: center;">115 mg (コリスチン力価)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15 mL/min 以上 30 mL/min 未満</td> <td style="text-align: center;">75 mg (コリスチン力価)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡] 組入れ前にコリスチン力価として 200 mg の負荷投与が行われていた場合、その患者は維持投与から初回の治験薬投与を開始する。事前の負荷投与をされていない場合は、事前の投与量にかかわらず負荷投与を行う。 [§] 注釈[§]の記載を除き、維持投与は、負荷投与は 12 時間後に開始し、その後 12 時間ごとに投与する。いずれの用量も 30 分かけて静脈内投与する コリスチン：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、</p> <p>・ 投与期間：cIAI 及び cUTI の患者では 5～21 日間 HABP/VABP の患者では 7～21 日間 (治験依頼者が許可した場合は 21 日間を超えての投与期間の延長を可とした。)</p>	CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]	90 mL/min 以上	レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	レレバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと	30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	レレバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと	15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	レレバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと	CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]	90 mL/min 以上	イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと	30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと	15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと	CL _{CR} (mL/min) [†]	負荷投与量 [‡]	維持投与量 [§]	90 mL/min 以上	300 mg (コリスチン 力価)	150 mg (コリスチン力価)	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	150 mg (コリスチン力価)	30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	115 mg (コリスチン力価)	15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	75 mg (コリスチン力価)
CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]																																
90 mL/min 以上	レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと																																
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	レレバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと																																
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	レレバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと																																
15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	レレバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと																																
CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]																																
90 mL/min 以上	イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと																																
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと																																
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと																																
15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと																																
CL _{CR} (mL/min) [†]	負荷投与量 [‡]	維持投与量 [§]																															
90 mL/min 以上	300 mg (コリスチン 力価)	150 mg (コリスチン力価)																															
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満		150 mg (コリスチン力価)																															
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満		115 mg (コリスチン力価)																															
15 mL/min 以上 30 mL/min 未満		75 mg (コリスチン力価)																															
<p>主要評価項目</p>	<p><有効性> mMITT 集団における総合効果の有効率 (3 種類の各感染症で評価) ・ HABP/VABP : Day 28 時点で生存 ・ cIAI : Day 28 時点で治癒持続又は治癒 ・ cUTI : 早期フォローアップ (Early follow-up : EFU、治療終了 5～9 日後) 来院時点の複合効果 － 臨床効果：治癒持続又は治癒、かつ － 細菌学的効果：持続的消失持続</p>																																

V. 治療に関する項目

Day28 時点又は EFU 時点の臨床効果判定の定義	
以下の基準で「治癒」又は「治癒持続」を「有効」とする。	
治癒持続†	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）し再発の徴候がない、かつ、感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要、かつ、cIAI 患者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。
治癒	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）、かつ、感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要、かつ、cIAI 患者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。
無効	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない：治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のすべてが持続又は悪化、又は改善（すべての回復はしていない）
再発	EOT 来院において「有効」（治癒又は改善）とされた感染症に関連する臨床症状・徴候が EFU 来院又は Day 28 来院までに悪化
判定不能	以下のような理由により、EFU 来院において臨床効果を評価するためのデータがない <ul style="list-style-type: none"> ・基礎疾患に関連する合併症 ・評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） ・やむを得ない事情により治癒持続、治癒、無効又は再発の判定ができなかった ・治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡
† 「治癒持続」と評価されるためには直前の来院における臨床効果が「治癒」である必要がある。EFU 来院において「治癒」と評価される患者は、治療終了時（End of therapy : EOT）来院で「改善」である必要がある。 cIAI : Complicated intra-abdominal infection（複雑性腹腔内感染症） EFU : Early follow-up（早期フォローアップ）	
EFU 来院における菌ごとの細菌学的効果*の定義	
以下の基準でベースラインのすべての菌が「消失持続」を「有効」とする。	
消失持続†	EFU 来院時の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が継続して消失（例： 10^5 CFU/mL 以上が 10^4 CFU/mL 未満に減少）
持続	EFU 来院時の尿分離培養において、組入れ時同定された尿中原因菌が分離（ 10^4 CFU/mL 以上）
新規感染	ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与終了後に分離（ 10^5 CFU/mL 以上）が出現 又は 治験薬投与終了後に遠隔（尿以外）の無菌部位から菌が分離
再発	一旦消失が確認された後、尿中原因菌が分離された（ 10^5 CFU/mL 以上）
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・患者の死亡又は治験中止によって EFU 来院時の分離培養検査が実施できなかった 又は ・細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は ・その他、細菌学的効果を判定できない状況
† EFU 来院の細菌学的効果が「消失持続」となるには、EOT 来院の細菌学的効果も「消失」であること。 * 細菌学的効果の判定はベースラインで分離培養された適格な原因菌ごとに実施されなければならない。 ベースラインで同定されなかった新規の原因菌が EOT の後に同定された場合、感受性プロファイルに関わらず、この新規の原因菌のための細菌学的効果の評価は「新規感染」として記録する。 EFU : Early follow-up（早期フォローアップ）	

V. 治療に関する項目

<p>主な副次評価項目</p>	<p><u>重要な副次評価項目</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 28 の臨床効果の有効率 ・ Day 28 までの全死亡率 ・ 治験薬投与開始から治験薬投与終了 14 日までに生じた腎毒性の発現割合 <p style="text-align: center;">腎毒性の判定基準</p> <table border="1" data-bbox="475 465 1385 779"> <thead> <tr> <th>ベースラインの腎機能分類</th> <th>ベースラインの血清クレアチニン値</th> <th>腎毒性の定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常</td> <td>1.2 mg/dL 未満</td> <td>血清クレアチニン値の増加 (1.2 mg/dL 超) 又は CL_{CR} †値の 50%以上減少</td> </tr> <tr> <td>既存の腎障害</td> <td>1.2 mg/dL 以上</td> <td>血清クレアチニン値が 1 mg/dL 以上増加 又は CL_{CR} 値のベースラインからの 20%以上減少 又は RRT‡を要する</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Cockcroft-Gault の計算式により算出 ‡ RRT : Renal replacement therapy (腎置換療法)</p> <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患別の有効性 ・ 原因菌別の総合効果の有効率 	ベースラインの腎機能分類	ベースラインの血清クレアチニン値	腎毒性の定義	正常	1.2 mg/dL 未満	血清クレアチニン値の増加 (1.2 mg/dL 超) 又は CL _{CR} †値の 50%以上減少	既存の腎障害	1.2 mg/dL 以上	血清クレアチニン値が 1 mg/dL 以上増加 又は CL _{CR} 値のベースラインからの 20%以上減少 又は RRT‡を要する
ベースラインの腎機能分類	ベースラインの血清クレアチニン値	腎毒性の定義								
正常	1.2 mg/dL 未満	血清クレアチニン値の増加 (1.2 mg/dL 超) 又は CL _{CR} †値の 50%以上減少								
既存の腎障害	1.2 mg/dL 以上	血清クレアチニン値が 1 mg/dL 以上増加 又は CL _{CR} 値のベースラインからの 20%以上減少 又は RRT‡を要する								
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査等</p>									
<p>解析対象集団</p>	<p>有効性の主要評価項目に対する主要な解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ mMITT (Microbiological modified intention-to-treat) 集団：無作為割付けされたすべての被験者 (本剤+プラセボ群及びコリスチン+イミペネム・シラスタチン群)のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回は受け、ベースラインの原因菌が中央検査機関の検査結果で選択基準 [グラム陰性菌、イミペネム耐性 (中等度耐性を含む)、かつ、コリスチン及びイミペネム/レレバクタム感性] を満たした被験者 <p>副次的な解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Supplemental mMITT (SmMITT) 集団：mMITT 集団の被験者に加え、ベースラインの原因菌が各治験実施医療機関の検査結果で感受性の基準を満たした被験者 ※本集団は、データベース固定前に追加的に設定した ・ 安全性解析対象 (All subjects as treated : ASaT) 集団：治験薬の投与を少なくとも 1 回は受けたすべての被験者 									
<p>結果</p>	<p><有効性> 主要評価項目： mMITT 集団における総合効果の有効率 mMITT 集団における総合効果の有効率は本剤+プラセボ群で 71.4%、コリスチン+イミペネム・シラスタチン群で 70.0%であった。</p> <p style="text-align: center;">総合効果 (mMITT 集団)</p> <table border="1" data-bbox="475 1653 1385 1816"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤+プラセボ群</th> <th>コリスチン+イミペネム・シラスタチン群</th> <th>調整済み群間差 (90% CI) †</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総合効果 (有効率) ‡</td> <td>71.4 (15/21)</td> <td>70.0 (7/10)</td> <td>-7.3 (-27.5, 21.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数) † 疾患ごとに層別した Miettinen & Nurminen 法 ‡ 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 EFU 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 mMITT : Microbiological modified intention-to-treat EFU : Early follow-up (早期フォローアップ)</p>		本剤+プラセボ群	コリスチン+イミペネム・シラスタチン群	調整済み群間差 (90% CI) †	総合効果 (有効率) ‡	71.4 (15/21)	70.0 (7/10)	-7.3 (-27.5, 21.4)	
	本剤+プラセボ群	コリスチン+イミペネム・シラスタチン群	調整済み群間差 (90% CI) †							
総合効果 (有効率) ‡	71.4 (15/21)	70.0 (7/10)	-7.3 (-27.5, 21.4)							

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

重要な副次評価項目：mMITT 集団における Day28 時点の臨床効果の有効率及び Day28 までの全死亡率

mMITT 集団における Day28 時点の臨床効果の有効率は本剤+プラセボ群で 71.4%、コリスチン+イミペネム・シラスタチン群で 40.0%、Day28 時点までの全死亡率は本剤 + プラセボ群で 9.5%、コリスチン+イミペネム・シラスタチン群で 30.0%であった。

臨床効果及び死亡率 (mMITT 集団)

	本剤 + プラセボ群	コリスチン+ イミペネム・ シラスタチン群	調整済み群間差 (90% CI) †
Day28 時点の臨床効果の有効率	71.4 (15/21)	40.0 (4/10)	26.3 (1.3, 51.5)
Day28 時点までの全死亡率	9.5 (2/21)	30.0 (3/10)	-17.3 (-46.4, 6.7)

% (例数)

†疾患ごとに層別した Miettinen & Nurminen 法

mMITT : Microbiological modified intention-to-treat

その他の有効性に関する結果

疾患別の有効性

mMITT 集団の HABP/VABP 患者における有効率 (Day28 までの生存率) は、本剤+プラセボ群で 87.5%、cUTI 患者における EFU 来院 (治療終了 5~9 日後) 時点の複合効果 (臨床効果及び細菌学的効果) は、本剤 + プラセボ群で 72.7%、cIAI 患者における Day 28 時点での臨床効果の有効率は本剤 + プラセボ群で 0%であった。

なお、下表には、補足的に実施した SmMITT 集団 (mMITT 集団の被験者に、ベースラインの原因菌が各治験実施医療機関の検査結果で感受性の基準を満たした被験者を加えた集団。主要解析集団とは異なる。) の解析結果も含めた。

疾患別の有効性 (mMITT 集団、SmMITT 集団)

	本剤 + プラセボ群	コリスチン+イミペネム ・シラスタチン群
mMITT		
HABP/VABP	87.5 (7/8)	66.7 (2/3)
cUTI	72.7 (8/11)	100.0 (5/5)
cIAI	0.0 (0/2)	0.0 (0/2)
SmMITT		
HABP/VABP	87.5 (7/8)	75.0 (3/4)
cUTI	80.0 (12/15)	100.0 (6/6)
cIAI	40.0 (2/5)	33.3 (1/3)

% (例数)

mMITT : Microbiological modified intention-to-treat

SmMITT : Supplemental microbiological modified intention-to-treat

HABP : Hospital-acquired bacterial pneumonia (細菌性の院内肺炎)

VABP : Ventilator-associated bacterial pneumonia (細菌性の人工呼吸器関連肺炎)

cUTI : Complicated urinary tract infection (複雑性尿路感染症)

cIAI : Complicated intra-abdominal infection (複雑性腹腔内感染症)

V. 治療に関する項目

ベースライン原因菌別の総合効果			
ベースライン時原因菌別総合効果 [†] (mMITT 集団)			
	本剤+プラセボ群		コリスチン+イミペネム ・シラスタチン群
例数	21		10
好気性グラム陰性菌	71.4	(15/21)	70.0 (7/10)
<i>Citrobacter freundii</i>	0.0	(0/1)	- (0/0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	100.0	(1/1)	- (0/0)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	(0/0)	100.0 (1/1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33.3	(1/3)	100.0 (1/1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	81.3	(13/16)	62.5 (5/8)

% (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 EFU 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
 mMITT : Microbiological modified intention-to-treat
 EFU : Early follow-up (早期フォローアップ)

なお、非盲検下で本剤を投与した本剤非盲検投与群では、Day 28 及び EOT 時点において 2 例の cIAI 被験者の臨床効果が「有効」であった。これらの被験者は治験薬の投与期間を延長し、Day 41 及び Day 42 まで投与された (EOT 時点はそれぞれ Day 42 及び Day 43) ため、Day 28 の検査は治験薬の投与期間中に行った。これらの被験者の EFU 時点における臨床効果は「無効」であった (判定不能が 1 例及び臨床的に改善したが回復不十分が 1 例)。その他の 1 例は HABP/VABP 被験者であったが Day 8 に死亡した。

<安全性>
重要な副次評価項目：腎毒性の発現割合
 治験薬投与開始から治験薬投与終了 14 日までに生じた腎毒性の発現割合は本剤+プラセボ群で 10.3% (3/29 例)、コリスチン+イミペネム・シラスタチン群で 56.3% (9/16 例) であり、本剤+プラセボ群で有意に低かった (95%信頼区間: -69.1、-18.4、P=0.002)。

治験薬の投与期間
 治験薬の投与期間の中央値は本剤+プラセボ群で 11.8 日 (範囲: 2~18 日)、コリスチン+イミペネム・シラスタチン群で 9.3 日 (範囲: 2~20 日) であった。

副作用
 副作用発現割合は本剤+プラセボ群及びコリスチン+イミペネム・シラスタチン群でそれぞれ 16.1% (5/31 例) 及び 31.3% (5/16 例) であり、重篤な副作用は認められなかった。コリスチン+イミペネム・シラスタチン群の 2 例が、副作用 (血中クレアチニン増加 (1 例) 及び腎クレアチニン・クリアランス減少 (1 例)) により投与を中止した。本剤+プラセボ群で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。
 なお、探索的に評価した本剤非盲検投与群では、安全性解析対象 3 例において重篤な副作用 (全身性強直性間代性発作) 1 例が報告された。

V. 治療に関する項目

有害事象の要約 (治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日、ASaT 集団)						
	本剤 + プラセボ群		コリスチン + イミペネム ・シラスタチン群		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
症例数	31		16		47	
有害事象	22	(71.0)	13	(81.3)	35	(74.5)
副作用 [†]	5	(16.1)	5	(31.3)	10	(21.3)
重篤な有害事象	3	(9.7)	5	(31.3)	8	(17.0)
重篤な副作用 [†]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
有害事象による死亡	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
副作用 [†] による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止	0	(0.0)	3	(18.8)	3	(6.4)
副作用 [†] による投与中止	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
重篤な副作用 [†] による投与中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[†] 治験薬との関連は評価者の判定による
ASaT : All subjects as treated

※本試験には日本の治験実施医療機関も参加したが、症例の組入れには至らなかった。

注) コリスチン (注射用コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、コリスチンとして 1 回 1.25~2.5 mg (力価) /kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注する。」である。

イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5~1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

V. 治療に関する項目

②イミペネム耐性菌に限らない感染症を対象とした臨床試験

i) 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (014 試験⁹⁾)

目的	細菌性の院内肺炎 (HABP) 又は人工呼吸器関連肺炎 (VABP) 患者を対象とし、本剤の有効性、安全性及び忍容性をタゾバクタム・ピペラシリンと比較・検討する。
対象	HABP (人工呼吸器装着の有無を問わない) 又は VABP の成人患者 (537 例、日本人 43 例を含む)
試験デザイン	無作為化、実薬対照、二重盲検試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時点で 18 歳以上の、治験薬に細菌学的に感性である又は感性があると判断される、抗菌薬の静脈内投与を必要とする細菌性の院内肺炎 (HABP) 又は人工呼吸器関連肺炎 (VABP) 患者 注) HABP は入院後 48 時間を経過した患者、又は 48 時間以上の入院後に退院して 7 日以内の患者に発症した、胸部 X 線検査で新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を伴う臨床症状・徴候を有する肺実質の急性感染症である。入院先には高度看護施設又は長期療養施設を含む。人工呼吸器装着の有無は問わない。VABP は気管内チューブを介した人工呼吸器の装着開始後 48 時間以降の患者に発症した、胸部 X 線検査で新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を伴う臨床症状・徴候を有する肺実質の急性感染症である。 ・HABP の場合は入院後 48 時間を経過して又は退院後 7 日以内に、VABP の場合は人工呼吸器装着開始後 48 時間以降に、以下の臨床所見及び胸部 X 線所見を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> (a)以下のうち少なくとも 1 つの臨床症状を有する <ul style="list-style-type: none"> ・咳嗽、呼吸困難、頻呼吸 (例: 呼吸数 > 25 回/分)、喀痰、人工呼吸器装着の必要等の肺の臨床症状・徴候の新規発現又は増悪 ・低酸素血症 [自然換気下の動脈血液ガス (ABG) の酸素分圧が 60 mmHg 未満、又は PaO₂/FiO₂ が増悪] ・次のいずれかの状態によって人工呼吸器による酸素管理の急速な増強が必要 <ul style="list-style-type: none"> ・酸素濃度が低下 (ABG 又は PaO₂/FiO₂) ・呼気終末陽圧の変更を必要とする ・気管吸引で新たに気道分泌物が確認された かつ (b)以下のうち少なくとも 1 つの徴候を有する <ul style="list-style-type: none"> ・発熱 (38°C 以上) ・低体温 (深部体温: 35°C 以下) ・白血球数: 10,000/mm³ 以上 ・白血球数: 4,500/mm³ 以下 ・末梢血塗抹標本における桿状核球の割合: 15% 超 かつ (c)胸部 X 線所見で細菌性肺炎を示唆する新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を有する ・ベースライン時 (スクリーニング時又はスクリーニングの 48 時間以内) にグラム染色及び分離培養検査に適した下気道検体が採取できる患者 (本試験で規定する検体の直接採取法: 気管支肺胞洗浄 (Broncho alveolar lavage: BAL)、mini-BAL で採取した検体、又は保護ブラシ検体 (Protected specimen brush: PSB))

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインで採取した下気道検体のグラム染色でグラム陽性球菌のみが検出された患者 ・ 市中肺炎（Community-acquired bacterial pneumonia：CABP）と診断された又は疑われる患者 ・ ウイルス、真菌又は寄生虫による肺炎と診断された又は疑われる患者 ・ 肺癌（又は他の悪性腫瘍の肺転移）又は他の要因による肺閉塞により HABP/VABP が発症している患者 ・ カルチノイド腫瘍、カルチノイド症候群を有する患者 ・ 免疫抑制状態（免疫抑制剤の投与を受けている又は免疫不全と関連する臨床症状を有する）の患者 <p style="margin-left: 20px;">注） 短期間（1週間以下）の全身性ステロイドの静脈内又は経口投与（急性の喘息悪化、急性の皮膚症状等）は可能である。また、皮膚症状に対する局所ステロイド投与も可能である。</p> ・ 生存の可能性が 72 時間未満の患者 ・ 治験薬の治療評価を困難にする合併症又は感染症（例：活動性結核、嚢胞性線維症、肉芽腫性疾患、播種性真菌感染症、侵襲性肺真菌感染症、心内膜炎）を有していると治験責任医師又は治験分担医師により判断される患者 <p style="margin-left: 20px;">注） 真菌が分離されたが、真菌に対する治療を計画していない患者は、本治験に組入れることができる。</p> ・ 治験薬の投与開始前 72 時間以内に、現在発症している HABP/VABP に対して有効な抗菌薬の投与を連続して 24 時間を超えて受けた患者 <p style="margin-left: 20px;">注） これらの 24 時間を超えない抗菌薬の投与が許容されるのは治験薬投与開始前までである。</p> <p>例外：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在発症している HABP/VABP に対する直前の抗菌薬治療が無効（抗菌薬が 48 時間以上投与されているにもかかわらず、スクリーニング時に HABP/VABP の徴候及び／又は症状の持続／悪化が認められた）の患者。ただし、下気道検体又は血液検体の培養で黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>：MSSA）又はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>：MRSA））のみの検出でなかった場合に限る。 ・ 前治療として、腸管内殺菌のための非吸収性抗菌薬投与（低用量エリスロマイシン又はポリミキシン）、又は <i>Clostridium difficile</i> を消失させるために経口バンコマイシン又はフィダキソマイシンの投与を受けていた患者 ・ 抗てんかん療法が必要となるような、又は過去 3 年以内に抗てんかん療法を受けた、てんかんの病歴を有する患者 <p style="margin-left: 20px;">注） 非活動性又は既往のてんかん疾患を有する患者において、気分障害、行動障害に対する、あるいは、脳卒中、神経手術又は頭部外傷に続くてんかんの予防のための非バルプロ酸抗てんかん薬は使用可能</p> ・ 治験期間中に以下の薬剤による治療が必要となる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ バルプロ酸、divalproex sodium（本邦未承認）（スクリーニング前 2 週間の使用も含む） ・ meperidine（本邦での一般名：ペチジン） ・ セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬、5-HT₁ 受容体拮抗薬（トリプタン系薬剤） ・ モノアミン酸化酵素阻害剤（スクリーニング前 2 週間の使用も含む） ・ 本治験で使用する抗菌薬以外の全身性抗菌薬（静脈内又は経口投与） <p style="margin-left: 20px;">注） 本治験では、患者の治験への組入れ時点において下気道検体から HABP/VABP の菌を細菌学的に（分離培養検査で）同定しない。そのため MRSA 感染対策の初期の経験的治療としてリネゾリドを非盲検下で静脈内投与する。リネゾリドの推奨投与期間は MRSA 感染が確認された場合は 7 日間以上、MRSA 菌血症の場合は 14 日間以上である。ベースラインの下気道検体での分離培養の最終結果で MRSA が同定されなかった場合、リネゾリドによる経験的治療を中止する。</p> ・ 現在発症している HABP/VABP に対する全身性（静脈内又は経口投与）の抗真菌薬又は抗ウイルス薬 ・ スクリーニング時の治験実施医療機関での CL_{CR} の推定値又は実測値が 15 mL/min 未満の患者、血液透析又は腹膜透析を受けている患者
---------------	---

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>以下 2 群に 1:1 で無作為割付し、二重盲検下で投与した。無作為割付時に、ベースラインの肺炎の種類（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（Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II）スコア（15 点未満、15 点以上）を層別化因子として用いた。なお、本試験では人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP の患者を約 50%組入れることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群：本剤[†]1.25 g（レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg）を 6 時間ごとに静脈内投与 ・タゾバクタム・ピペラシリン群：タゾバクタム・ピペラシリン[†]4.5 g（タゾバクタム 500 mg・ピペラシリン 4,000 mg）を 6 時間ごとに静脈内投与 <p>[†]腎機能障害を有する被験者では、腎機能の程度に基づき本剤及びタゾバクタム・ピペラシリンを用量調節</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬の用量調節 腎機能障害患者では、治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中の CL_{CR}の推定値又は実測値による腎機能の程度に基づき、本剤及びタゾバクタム・ピペラシリンの投与量を以下の通り調節する。 <p style="text-align: center;">腎機能の程度による本剤投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>CL_{CR}(mL/min)[†]</th> <th>投与量[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mL/min 以上</td> <td>レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>60 mL/min 以上 90 mL/min 未満</td> <td>レレバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>30 mL/min 以上 60 mL/min 未満</td> <td>レレバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>15 mL/min 以上 30 mL/min 未満</td> <td>レレバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡]いずれの用量も 30 分かけて静脈内投与する</p> <p style="text-align: center;">腎機能の程度によるタゾバクタム・ピペラシリン投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>CL_{CR}(mL/min)[†]</th> <th>投与量[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 mL/min 以上</td> <td>タゾバクタム・ピペラシリン 4.500 g（タゾバクタム 500 mg・ピペラシリン 4,000 mg）を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>20 mL/min 以上 40 mL/min 未満</td> <td>タゾバクタム・ピペラシリン 3.375 g（タゾバクタム 375 mg・ピペラシリン 3,000 mg）を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>15 mL/min 以上 20 mL/min 未満</td> <td>タゾバクタム・ピペラシリン 2.250 g（タゾバクタム 250 mg・ピペラシリン 2,000 mg）を 6 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡]いずれの用量も 30 分かけて静脈内投与する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グラム陽性菌に対する経験的治療 本治験では、患者の治験への組入れ時点において下気道検体から HABP 又は VABP の菌を細菌学的に（分離培養検査で）同定しない。そのため MRSA 感染対策の初期の経験的治療としてリネゾリド（1 回 600 mg を 12 時間ごと）を非盲検下で無作為化の時点から静脈内投与する。リネゾリドの推奨投与期間は MRSA 感染が確認された場合は 7 日間以上、MRSA 菌血症の場合は 14 日間以上である。ベースラインの下気道検体の分離培養の最終結果で MRSA が同定されなかった場合、リネゾリドの投与を中止する。リネゾリドは治験薬投与と同時に投与することができるが、同じ静脈内投与ライン／ルーメンを使用してはいけない。 ・投与期間：7～14 日間（菌血症又は <i>Pseudomonas aeruginosa</i> による感染を有する患者への投与は 14 日間） 	CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]	90 mL/min 以上	レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	レレバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと	30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	レレバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと	15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	レレバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと	CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]	40 mL/min 以上	タゾバクタム・ピペラシリン 4.500 g（タゾバクタム 500 mg・ピペラシリン 4,000 mg）を 6 時間ごと	20 mL/min 以上 40 mL/min 未満	タゾバクタム・ピペラシリン 3.375 g（タゾバクタム 375 mg・ピペラシリン 3,000 mg）を 6 時間ごと	15 mL/min 以上 20 mL/min 未満	タゾバクタム・ピペラシリン 2.250 g（タゾバクタム 250 mg・ピペラシリン 2,000 mg）を 6 時間ごと
CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]																		
90 mL/min 以上	レレバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと																		
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	レレバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと																		
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	レレバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと																		
15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	レレバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと																		
CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]																		
40 mL/min 以上	タゾバクタム・ピペラシリン 4.500 g（タゾバクタム 500 mg・ピペラシリン 4,000 mg）を 6 時間ごと																		
20 mL/min 以上 40 mL/min 未満	タゾバクタム・ピペラシリン 3.375 g（タゾバクタム 375 mg・ピペラシリン 3,000 mg）を 6 時間ごと																		
15 mL/min 以上 20 mL/min 未満	タゾバクタム・ピペラシリン 2.250 g（タゾバクタム 250 mg・ピペラシリン 2,000 mg）を 6 時間ごと																		

V. 治療に関する項目

<p>解析対象集団</p>	<p>主要な有効性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> • MITT (Modified intention-to-treat) 集団：無作為化され、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受けた被験者のうち、ベースラインのグラム染色でグラム陽性球菌のみが検出された被験者を除くすべての被験者 <p>副次的な解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> • mMITT (Microbiological modified intention-to-treat) 集団：無作為化され、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受けた被験者のうち、ベースラインのグラム染色でグラム陽性球菌のみが検出された被験者を除く、本剤が抗菌活性を示した HABP/VABP の原因菌を有するすべての被験者 • 臨床評価可能 (Clinically evaluable : CE) 集団：MITT 集団の一部で、以下の基準も満たす被験者 <ul style="list-style-type: none"> ・本試験への組入れのための重要な診断基準を満たす ・有効性の評価に影響する可能性のある、治験実施計画書からの重要な逸脱がない ・治験薬の静脈内投与を最短期間は受ける ・関心のある時点で、有効性の評価を有する • 細菌学的評価可能 (Microbiologically-evaluable : ME) 集団：CE 集団の一部で、以下の基準も満たす被験者 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤が抗菌活性を示した HABP/VABP の原因菌をベースラインで有する ・指示時点で、下気道検体培養の結果を有する • 安全性解析対象 (All subjects as treated : ASaT) 集団：治験薬の投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MITT 集団における Day 28 までの全死亡率
<p>主な副次評価項目</p>	<p><u>重要な副次評価項目：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MITT 集団における早期フォローアップ (Early follow-up : EFU、治療終了後 7～14 日) 時点の臨床効果の有効率[†] • MITT 集団における Day 28 までの全死亡率 <p>[†] 米国の申請では主要評価項目を Day 28 までの全死亡率、EU での申請では主要評価項目を EFU 時点の臨床効果としている。本邦の治験実施計画書では米国と同様に Day 28 までの全死亡率を主要評価項目としたが、申請においては、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 29 年 10 月 23 日)を踏まえ、EFU 時点の臨床効果を重要な評価項目と考えた。</p> <p><u>その他の副次評価項目：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CE 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率 • MITT 集団及び mMITT 集団における人工呼吸器装着の有無 (人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP、人工呼吸器を装着していない HABP) 別の Day 28 までの全死亡率 • mMITT 集団及び ME 集団における治療終了 (End of therapy : EOT) 来院時点及び EFU 時点の細菌学的効果の有効率

V. 治療に関する項目

<p>EFU 来院及び Day 28 における臨床効果の定義</p> <p>EFU 来院及び Day 28 における「治癒」又は「治癒持続」を「有効」とする。</p>	
治癒持続 [†]	治療開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）し、再発の兆候がない、かつ感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要
治癒	治療開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候及び症状のすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）、かつ感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要
無効	治療開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない又は十分に反応しない：治療開始前の感染症に関する臨床症状・徴候のすべてが持続又は悪化、又は部分的に改善（すべての回復ではない）
再発	EOT 来院において「有効」（治癒又は改善）とされた感染症に関連する臨床症状・徴候が EFU 来院又は Day 28 までに悪化
判定不能	以下のような理由により、臨床効果を評価するためのデータがない： <ul style="list-style-type: none"> ・基礎疾患に関する合併症 又は ・評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は ・やむを得ない事情（例：治験実施計画書の手順からの重要な逸脱）により治癒持続、無効又は再発の判定ができなかった 又は ・治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡
<p>† 「治癒持続」と評価されるためには直前の来院（EOT 来院又は EFU 来院）における臨床効果が「治癒」である必要がある。</p> <p>EFU：Early follow-up（早期フォローアップ）</p> <p>EOT：End of therapy（治療終了時）</p>	
<p>EFU 来院における菌ごとの細菌学的効果*の定義</p> <p>EFU 来院における「消失」又は「推定消失」を「有効」とする。</p>	
消失 [†]	EFU 来院時の分離培養において、ベースラインで同定された菌が消失
存続	EFU 来院時の分離培養において、ベースラインで同定された菌が分離された
新規感染	治療終了後にベースラインで同定された菌以外の菌が下気道検体から分離された 又は治療終了後に遠隔の無菌部位から菌が分離された
再発	ベースラインで同定された菌の消失が確認された後に、下気道検体の分離培養からベースラインの菌が分離された
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・患者の死亡又は治験中止によって EFU の分離培養検査が実施できなかった 又は ・細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・やむを得ない事情（例：治験実施計画書の手順からの重要な逸脱）により細菌学的評価ができなかった 又は ・その他、細菌学的効果を判定できない状況 又は ・患者が臨床的に治癒又は改善と判断されたために検体が採取されなかった
<p>† EFU 来院の菌ごとの細菌学的効果が「有効」であるためには、ベースラインの菌が「消失」又は「推定消失（すなわち、判定不能一患者が臨床的に治癒又は改善と判断されたために検体が採取されなかった）」と評価されている必要がある。</p> <p>EFU：Early follow-up（早期フォローアップ）</p>	
<p>* 細菌学的効果の判定はベースラインで分離培養された菌ごとに実施されなければならない。ベースラインで同定されなかった新規の菌が EFU 来院で分離された場合、細菌学的効果の評価は治験薬投与開始後の新規の分離菌のため、「新規感染」として記録する。「患者が臨床的に治癒又は改善と判断されたために検体が採取されなかった」と判定された場合、「推定消失」とみなされる。</p> <p>EFU 来院の分離培養がない場合、EFU 来院における細菌学的効果の判定は、EFU 来院で治験の対象となった感染症の臨床症状・徴候が完全に消失している場合に限り、治験薬の投与終了 24 時間以上後から EFU 来院までの間に収集された EOT 来院の分離培養の検査結果で評価を行うことができる。</p>	
安全性 評価項目	有害事象及び臨床検査値

V. 治療に関する項目

結果	<p><有効性> 主要評価項目：Day 28 までの全死亡率 MITT 集団における Day 28 までの全死亡率は、本剤群で 15.9%、タゾバクタム・ピペラシリン群で 21.3%であり、群間差（本剤群－タゾバクタム・ピペラシリン群）（95%CI）は -5.3%（-11.9, 1.2）であった。両側 95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの 10% を下回ったことから、本剤はタゾバクタム・ピペラシリンに対して非劣性であることが示された。</p> <p style="text-align: center;">Day 28 までの全死亡率（MITT 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 15%;">本剤群</th> <th style="width: 15%;">タゾバクタム・ピペラシリン群</th> <th style="width: 30%;">調整済み群間差[†] (両側 95% CI) [†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MITT 集団</td> <td style="text-align: center;">15.9 (42/264)</td> <td style="text-align: center;">21.3 (57/267)</td> <td style="text-align: center;">-5.3% (-11.9, 1.2) [‡]</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） [†] 層別 Miettinen & Nurminen 法 [‡] 非劣性マージン 10%、有意水準 片側 2.5%、p < 0.001 MITT：Modified intention-to-treat</p> <p>MITT 集団における Day 28 までの全死亡率について、無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別に解析した結果を以下に示す。無作為化時点の人工呼吸器装着の有無にかかわらず APACHE II スコアが 15 以上の被験者で本剤群の Day 28 までの全死亡率はタゾバクタム・ピペラシリン群より低かったが、APACHE II スコアが 15 未満の被験者ではタゾバクタム・ピペラシリン群と同程度であった。</p> <p style="text-align: center;">無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別の Day 28 までの全死亡率（MITT 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 15%;">本剤群</th> <th style="width: 15%;">タゾバクタム・ピペラシリン群</th> <th style="width: 30%;">調整済み群間差[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II < 15</td> <td style="text-align: center;">9.8 (10/102)</td> <td style="text-align: center;">5.9 (6/102)</td> <td style="text-align: center;">3.9</td> </tr> <tr> <td>Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II ≥ 15</td> <td style="text-align: center;">15.6 (7/45)</td> <td style="text-align: center;">27.9 (12/43)</td> <td style="text-align: center;">-12.4</td> </tr> <tr> <td>Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II < 15</td> <td style="text-align: center;">24.4 (10/41)</td> <td style="text-align: center;">17.1 (7/41)</td> <td style="text-align: center;">7.3</td> </tr> <tr> <td>Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II ≥ 15</td> <td style="text-align: center;">19.7 (15/76)</td> <td style="text-align: center;">39.5 (32/81)</td> <td style="text-align: center;">-19.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） [†] 層別 Miettinen & Nurminen 法 MITT：Modified intention-to-treat HABP：Hospital-acquired bacterial pneumonia（細菌性の院内肺炎） VABP：Ventilator-associated bacterial pneumonia（細菌性の人工呼吸器関連肺炎） Non-Ventilated：人工呼吸器非装着 Ventilated：人工呼吸器装着 APACHE II：Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</p>		本剤群	タゾバクタム・ピペラシリン群	調整済み群間差 [†] (両側 95% CI) [†]	MITT 集団	15.9 (42/264)	21.3 (57/267)	-5.3% (-11.9, 1.2) [‡]		本剤群	タゾバクタム・ピペラシリン群	調整済み群間差 [†]	Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II < 15	9.8 (10/102)	5.9 (6/102)	3.9	Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II ≥ 15	15.6 (7/45)	27.9 (12/43)	-12.4	Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II < 15	24.4 (10/41)	17.1 (7/41)	7.3	Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II ≥ 15	19.7 (15/76)	39.5 (32/81)	-19.8
	本剤群	タゾバクタム・ピペラシリン群	調整済み群間差 [†] (両側 95% CI) [†]																										
MITT 集団	15.9 (42/264)	21.3 (57/267)	-5.3% (-11.9, 1.2) [‡]																										
	本剤群	タゾバクタム・ピペラシリン群	調整済み群間差 [†]																										
Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II < 15	9.8 (10/102)	5.9 (6/102)	3.9																										
Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II ≥ 15	15.6 (7/45)	27.9 (12/43)	-12.4																										
Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II < 15	24.4 (10/41)	17.1 (7/41)	7.3																										
Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II ≥ 15	19.7 (15/76)	39.5 (32/81)	-19.8																										

V. 治療に関する項目

<p>重要な副次評価項目：EFU時点の臨床効果の有効率</p> <p>MITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率は、本剤群で 61.0% (161/264 例)、タゾバクタム・ピペラシリン群で 55.8% (149/267 例) であり、群間差 (本剤群-タゾバクタム・ピペラシリン群) (95%CI) は 5.0% (-3.2, 13.2) であった。両側 95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-12.5%を上回ったことから、本剤はタゾバクタム・ピペラシリンに対して非劣性であることが示された。</p>			
<p>EFU 時点の臨床効果の有効率 (MITT 集団)</p>			
	本剤群	タゾバクタム・ ピペラシリン群	調整済み群間差 [†] (両側 95% CI) [†]
MITT 集団	61.0 (161/264)	55.8 (149/267)	5.0% (-3.2, 13.2) [‡]
<p>% (例数)</p> <p>[†] 層別 Miettinen & Nurminen 法</p> <p>[‡] 非劣性マージン -12.5%、有意水準 片側 2.5%、p < 0.001</p> <p>MITT : Modified intention-to-treat</p> <p>EFU : Early follow-up (治験終了 7~14 日後)</p>			
<p>MITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率について、無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別に解析した結果を以下に示す。</p>			
<p>無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別の EFU 時点の臨床効果の有効率 (MITT 集団)</p>			
	本剤群	タゾバクタム・ ピペラシリン群	調整済み群間差 [†]
Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II < 15	68.6 (70/102)	72.5 (74/102)	-3.9
Non-Ventilated HABP with Baseline APACHE II ≥ 15	60.0 (27/45)	46.5 (20/43)	13.5
Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II < 15	53.7 (22/41)	58.5 (24/41)	-4.9
Ventilated HABP/VABP with Baseline APACHE II ≥ 15	55.3 (42/76)	38.3 (31/81)	17.0
<p>% (例数)</p> <p>[†] 層別 Miettinen & Nurminen 法</p> <p>MITT : Modified intention-to-treat</p> <p>EFU : Early follow-up (治験終了 7~14 日後)</p> <p>HABP : Hospital-acquired bacterial pneumonia (細菌性の院内肺炎)</p> <p>VABP : Ventilator-associated bacterial pneumonia (細菌性の人工呼吸器関連肺炎)</p> <p>Non-Ventilated : 人工呼吸器非装着</p> <p>Ventilated : 人工呼吸器装着</p> <p>APACHE II : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</p>			

V. 治療に関する項目

	<p><安全性> 治験薬の投与期間 治験薬の投与期間の中央値は、本剤群及びタゾバクタム・ピペラシリン群とも 6.8 日（範囲：0～14 日）であり、日本人集団の治験薬の投与期間の中央値は、本剤群及びタゾバクタム・ピペラシリン群とも 7.0 日であった。</p> <p>副作用 副作用発現割合は本剤群及びタゾバクタム・ピペラシリン群でそれぞれ 11.7% (31/266) 及び 9.7% (26/269) であり、本剤群で認められた主な副作用は、下痢 6 例 (2.3%)、ALT 増加 6 例 (2.3%) 及び AST 増加 6 例 (2.3%) であった。 重篤な副作用は本剤群の 3 例 (ALT 増加 2 例、AST 増加 2 例及び血小板減少症 1 例)、タゾバクタム・ピペラシリン群の 2 例 (下痢 1 例及び全身性強直性間代性発作 1 例) に認められた。副作用による投与中止は、本剤群の 6 例 (ALT 増加及び AST 増加、発疹、肝機能異常、血小板減少症、全身性皮疹、血小板数減少それぞれ 1 例)、タゾバクタム・ピペラシリン群の 4 例 (幻視、全身性強直性間代性発作、発熱、ALT 増加それぞれ 1 例) に認められた。副作用による死亡は報告されなかった。</p>					
	<p>有害事象の要約 (治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日、ASaT 集団)</p>					
	本剤群		タゾバクタム・ピペラシリン群		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
症例数	266		269		535	
有害事象	226	(85.0)	233	(86.6)	459	(85.8)
副作用†	31	(11.7)	26	(9.7)	57	(10.7)
重篤な有害事象	71	(26.7)	86	(32.0)	157	(29.3)
重篤な副作用†	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
死亡	40	(15.0)	57	(21.2)	97	(18.1)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止	15	(5.6)	22	(8.2)	37	(6.9)
副作用†による投与中止	6	(2.3)	4	(1.5)	10	(1.9)
重篤な有害事象による投与中止	9	(3.4)	18	(6.7)	27	(5.0)
重篤な副作用†による投与中止	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
† 治験薬との関連は評価者の判定による ASaT : All subjects as treated						

注) 本剤の承認された効能又は効果における適応菌種は、「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」である。

タゾバクタム・ピペラシリンの敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に対する承認された用法及び用量は、「通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (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。」、用法及び用量に関連する使用上の注意における腎機能障害患者への投与に関する記載は「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。」である。

イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5～1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

V. 治療に関する項目

ii) 日本人複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (017 試験¹²⁾)

目的	複雑性腹腔内感染症 (cIAI) 又は複雑性尿路感染症 (cUTI) の日本人患者における本剤の安全性及び有効性を評価する。
対象	原発感染部位が cIAI 又は cUTI の日本人成人患者 83 例
試験デザイン	非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検試験
主な選択基準	<p>・ cIAI 又は cUTI に対する入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とする 18 歳以上の患者 (cIAI 及び cUTI に続発する血流感染 (菌血症) を有する被験者のうち、本治験実施計画書で定義した敗血症の基準に合致する被験者は、原発感染症 (cIAI 又は cUTI) の評価に加えて敗血症に対する有効性評価を実施することとした。)</p> <p>・ <u>cIAI の場合、以下の基準を満たす</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外科的介入 (腹腔切開、腹腔鏡検査、腹腔内腫瘍の経皮的ドレナージを含む) 時の所見に基づく臨床所見を有し、ベースラインにおいて外科的処置又は経皮的ドレナージにより腹腔内からの化膿性検体採取が可能な患者 ・ 臨床所見： <ul style="list-style-type: none"> 以下の腹腔内感染の所見を 1 つ以上有する <ul style="list-style-type: none"> ・ 脾膿瘍、又は肝膿瘍を含む腹腔内膿瘍 ・ 穿孔又は膿瘍形成を伴う虫垂炎、複雑性憩室炎 ・ 穿孔又は蓄膿を伴う胆嚢炎 ・ 膿瘍又は汚染便を伴う大腸又は小腸の穿孔 ・ 胃又は十二指腸の潰瘍穿孔 (穿孔後 24 時間超経過した後に外科的介入を実施した場合のみ) ・ 内臓穿孔、外科的処置又はその他の感染による腹膜炎 (肝硬変及び慢性腹水に関連する特発性細菌性腹膜炎は組入れ不可) 及び、 以下の感染症の徴候、症状を 1 つ以上有する <ul style="list-style-type: none"> ・ 発熱：38.0°C 以上の口腔内体温 (37.5°C 以上の腋窩体温) ・ 低体温：35.0°C 以下の深部体温 ・ 腹部痛、側腹部痛、又は cIAI による背部や臀部等への放散痛 ・ 悪心又は嘔吐 ・ 白血球増加 (10,500/mm³ を超える) <p>・ <u>cUTI の場合、以下の基準を満たす</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床所見： <ul style="list-style-type: none"> 以下の局所又は全身性の徴候・症状を 2 つ以上有する <ul style="list-style-type: none"> ・ 局所の徴候・症状：排尿困難、頻尿、恥骨上痛又は骨盤痛、尿意切迫、若しくは側腹部痛、身体所見時の肋骨脊柱角圧痛 ・ 全身性の徴候・症状：発熱 (38.0°C 以上の口腔内体温 (37.5°C 以上の腋窩体温))、寒気/悪寒 (発熱を伴う)、悪心又は嘔吐 及び <ul style="list-style-type: none"> ・ 膿尿：中間尿又はカテーテル (留置又は導尿カテーテル) の尿検体において、一般的な尿沈渣法で白血球数が 10/ 每視野 (hpf) 以上、又は、非遠心尿中の白血球が 10/mm³ 以上 注：尿ディップスティック検査を補助的な迅速診断法として使用する場合、膿尿とするには白血球エステラーゼ検査で陽性であること ・ 解剖学的所見：cUTI の発症リスクに関連する以下の状態を 1 つ以上有する <ul style="list-style-type: none"> ・ 留置尿カテーテル又はその他の尿路器具使用 ・ 残尿 (排泄後の残尿量が 100 mL 以上) ・ 神経因性膀胱 ・ 閉塞性尿路疾患 (腎結石症、線維症又は前立腺肥大) ・ 高窒素尿症 又は <ul style="list-style-type: none"> ・ 正常な尿路組織を有する腎盂腎炎患者

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・細菌学的所見：以下に定義するベースラインの尿分離培養検査が陽性の患者（ベースライン検体は治験薬投与開始前 48 時間以内に採取） ・中間尿又は留置カテーテル尿検体からの尿路原因菌の細菌数が 10⁵ CFU/mL 以上、又は ・中間尿又は留置カテーテル尿検体からの尿路原因菌の細菌数が 10⁴ CFU/mL 以上、かつ血液培養結果陽性 <p>注：留置カテーテルを挿入している患者は、カテーテルを新たに挿入する際に検体を採取する。新たなカテーテルの挿入が禁忌又は不可能な場合は、適切に消毒された回収口から得られた尿より無菌的手法で検体を採取する</p> <p>注：2 つ以上の原因菌が同定された場合、原因菌とするには、それぞれの菌が上記の細菌数なければならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・cIAI 又は cUTI に続発する敗血症の場合、以下の基準を満たす <p>本治験実施計画書における敗血症の定義：敗血症は、感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群で、かつ細菌学的所見を有するものと定義する。</p> <p>以下の臨床所見を満たし、細菌学的所見を有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床所見 <ul style="list-style-type: none"> 口腔内体温：38.0°C以上、又は 36.0°C未満（腋窩体温：37.5°C以上、又は 35.5°C未満） かつ、 以下のいずれかの基準を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・白血球数：12,000 超又は 4,000 未満、若しくは桿状核球 10%以上 ・頻脈：脈拍数 100 回／分超 ・頻呼吸：呼吸数 20 回／分超 ・低血圧：収縮期血圧 90 mm Hg 未満 ・細菌学的所見 <ul style="list-style-type: none"> ベースライン（治験薬投与開始前 24 時間以内）の血液培養が陽性
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン検体採取後、治験薬投与開始前までに同定された原因菌に対する効果が知られている抗菌薬投与を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> 注：cIAI 患者において、治験実施医療機関の標準手順で実施する外科的介入中の抗菌薬の使用は可とする ・治験薬の投与開始前 72 時間以内に有効な全身性抗菌薬の投与を 24 時間を超えて受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> 注：48 時間を超える全身性抗菌療法を受けた患者で、その抗菌療法が無効であった、又は前治療中に現在の感染症を発症したことを示す明確な根拠がある場合は本試験に組入れ可能である。 ・治験薬の評価に影響を与える以下のいずれかの感染症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・心内膜炎 ・骨髄炎 ・髄膜炎 ・人工関節感染症 ・真菌による cIAI 又は cUTI を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 注：皮膚粘膜感染症（腔カンジダ、爪真菌症など）に対する抗真菌薬の使用は可とする ・cUTI 患者の場合、以下のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> ・尿路のいずれかの部位に完全閉塞を有する（永続的な留置尿カテーテル又は器具を必要とする） ・回腸導管を有する ・難治性膀胱尿管逆流症 ・治験開始前に抜去不可能な留置尿カテーテルを有する <p>注：すべての留置尿カテーテルを治験薬投与前に抜去しなければならない。臨床的に必要な場合を除き、治験薬投与期間中に留置尿カテーテルは再挿入しない</p> ・cIAI 患者の場合、以下のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> ・段階的腹部修復（STAR：Staged Abdominal Repair）又は腹腔開放ドレナージで複雑性腹腔内感染症を管理されている患者 ・単純性胆嚢炎及び単純性虫垂炎のような管腔臓器内に限定された感染、非穿孔性の虚血性腸疾患、又は、急性化膿性胆管炎及び急性壊死性膵炎

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験期間中に以下の薬剤による治療が必要となる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ バルプロ酸（スクリーニング前2週間の使用も含む） ・ 現在の感染症の原因菌に対して効果を有する本治験薬以外の全身性抗菌薬の追加投与（静脈内又は経口投与） 注：MRSA 感染症（疑いを含む）に対する治療としてのバンコマイシン、ダプトマイシン又はリネゾリドの静脈内投与、又は VRE 感染症（疑いを含む）に対する治療としてのリネゾリドの静脈内投与は可とする ・ 高用量ステロイド（プレドニゾン換算量で 40 mg/日以上）を含む免疫抑制療法を実施中の患者 <ul style="list-style-type: none"> 注：本治験登録前 30 日間の短期間（1 週間以下）のステロイド療法は許容 ・ スクリーニング時の治験実施医療機関での CL_{CR} の推定値又は実測値が 15 mL/min 未満の患者、血液透析又は腹膜透析を受けている患者 ・ スクリーニング時に以下のいずれかに該当する臨床検査値異常を有する <ul style="list-style-type: none"> ・ ALT が施設基準値上限の 4 倍以上 ・ AST が施設基準値上限の 4 倍以上 ・ ALT 又は AST が施設基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが施設基準値上限の 2 倍以上、かつ ALP が施設基準値上限の 2 倍未満 ・ 総ビリルビンが施設基準値上限の 3 倍以上 注：急性肝不全又は慢性肝不全の急性代償不全の患者も本治験の除外対象とする 										
試験方法	<p>すべての被験者に、本剤 1.25 g（レバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg）を 6 時間ごとに静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬の用量調節 腎機能障害患者では、治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中の CL_{CR} の推定値又は実測値による腎機能の程度に基づき、本剤の投与量を以下の通り調節する。 <p style="text-align: center;">腎機能の程度による本剤投与量</p> <table border="1" data-bbox="480 1133 1394 1420"> <thead> <tr> <th>CL_{CR}(mL/min)[†]</th> <th>投与量[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mL/min 以上</td> <td>レバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>60 mL/min 以上 90 mL/min 未満</td> <td>レバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>30 mL/min 以上 60 mL/min 未満</td> <td>レバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td>15 mL/min 以上 30 mL/min 未満</td> <td>レバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡] いずれの用量も 30 分かけて静脈内投与する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与期間：5～14 日間 	CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]	90 mL/min 以上	レバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	レバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと	30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	レバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと	15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	レバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと
CL _{CR} (mL/min) [†]	投与量 [‡]										
90 mL/min 以上	レバクタム 250 mg・イミペネム 500 mg・シラスタチン 500 mg を 6 時間ごと										
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	レバクタム 200 mg・イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg を 6 時間ごと										
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	レバクタム 150 mg・イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg を 6 時間ごと										
15 mL/min 以上 30 mL/min 未満	レバクタム 100 mg・イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg を 6 時間ごと										
解析対象集団	<p>MITT（Modified intention-to-treat）集団：本試験に組入れられ、治験薬の静脈内投与を少なくとも 1 回は受けたすべての被験者</p> <p>細菌学的評価可能（Microbiologically-evaluable：ME）集団：有効性の解析結果に大きな影響を与える可能性のある以下の重大な逸脱を有する被験者を除外した MITT 集団の部分集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施計画書による cIAI 又は cUTI の定義に合致しない ・ 有効性評価に影響する可能性がある選択・除外基準からの重要な逸脱を有する（例：治験実施計画書で許容された範囲を超える全身性抗菌薬の使用） ・ 治験薬の静脈内投与期間が 96 時間（16 回）未満 ・ （cIAI のみ）感染部位から得られた治験薬投与開始前／手術後の培養検体から、腹腔内感染症で一般的に分離されるグラム陰性腸内細菌又は嫌気性の原因菌が 1 つも分離されない（すなわち、グラム陽性菌のみ同定された、及びいずれの菌も分離されない被験者は ME 集団から除外となる） ・ （cUTI のみ）治験薬投与開始前の被験者の尿検体から、グラム陰性菌又は嫌気性の原因菌が、選択基準に規定した十分な量で培養されない <p>本試験では ME 集団を有効性の主要評価項目に対する主要な解析対象集団とした。</p>										

V. 治療に関する項目

	安全性解析対象 (All subjects as treated : ASaT) 集団 : 本試験に組入れられ、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者																
主要評価項目	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ cIAI 被験者における治療終了時 (End of therapy : EOT) 時点の臨床効果の有効率 ・ cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果の有効率 <p>EOT 時点における臨床効果[†]の定義 (cIAI 被験者)</p> <table border="1"> <tr> <td>治癒</td> <td>治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復 (すなわち感染症発症前の状態に回復)、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。</td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが改善又は回復 (すなわち感染症発症前の状態に回復)、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない： 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化</td> </tr> <tr> <td>判定不能</td> <td>以下のような理由により、EOT の臨床効果を評価するためのデータがない： <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎疾患に関する合併症 又は ・ 評価のための十分なデータを得る前に治験中止 (理由は問わない) 又は ・ やむを得ない事情により治癒、改善、無効の判定ができなかった 又は ・ 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡 </td> </tr> </table> <p>[†] EOT における「治癒」又は「改善」を「有効」とする。 EOT : End of therapy (治療終了時) cIAI : Complicated intra-abdominal infection (複雑性腹腔内感染症)</p> <p>EOT 時点における菌ごとの細菌学的効果[‡]の定義 (cUTI 被験者)</p> <table border="1"> <tr> <td>消失</td> <td>EOTの尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が消失 (例 : 10⁵ CFU/mL 以上が 10⁴ CFU/mL 未満に減少)</td> </tr> <tr> <td>存続[§]</td> <td>EOTの尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が検出 (10⁴ CFU/mL 以上)</td> </tr> <tr> <td>重複感染</td> <td>感染部位からの検体の分離培養において、ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与期間中に検出 (10⁵ CFU/mL 以上) 又は 治験薬投与期間中に遠隔 (尿以外) の無菌部位から新規の菌の出現とともに感染の徴候及び症状が悪化</td> </tr> <tr> <td>判定不能</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者の死亡又は治験中止によって分離培養検査が実施できなかった 又は ・ 細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・ 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は ・ その他、細菌学的効果を判定できない状況 </td> </tr> </table> <p>[†] 細菌学的効果の判定はベースラインで分離された菌ごとに対し実施すること。ベースラインで同定されなかった新規の菌がこの来院で同定された場合、細菌学的効果の評価は、治験薬投与開始後に同定された新規の菌による「重複感染」として記録する。 [‡] EOT における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、すべてのベースラインの菌が「消失」している必要がある。 [§] 臨床的に十分な効果が得られないなどにより治験薬の投与を中止し、ベースラインの菌の存続が分離培養検査で確認できない場合、あるいは臨床効果無効と判断した時点で分離培養が得られなかった場合、組入れ時の菌は存続しているとみなす。 EOT で分離培養を実施しなかった場合、この来院の細菌学的効果の判定は、治験薬を 48 時間以上投与した後に収集された、直近の尿分離培養結果に基づき行うことができる。 EOT : End of therapy (治療終了時) cUTI : Complicated urinary tract infection (複雑性尿路感染症)</p>	治癒	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復 (すなわち感染症発症前の状態に回復)、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。	改善	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが改善又は回復 (すなわち感染症発症前の状態に回復)、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。	無効	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない： 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化	判定不能	以下のような理由により、EOT の臨床効果を評価するためのデータがない： <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎疾患に関する合併症 又は ・ 評価のための十分なデータを得る前に治験中止 (理由は問わない) 又は ・ やむを得ない事情により治癒、改善、無効の判定ができなかった 又は ・ 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡 	消失	EOT の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が消失 (例 : 10 ⁵ CFU/mL 以上が 10 ⁴ CFU/mL 未満に減少)	存続 [§]	EOT の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が検出 (10 ⁴ CFU/mL 以上)	重複感染	感染部位からの検体の分離培養において、ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与期間中に検出 (10 ⁵ CFU/mL 以上) 又は 治験薬投与期間中に遠隔 (尿以外) の無菌部位から新規の菌の出現とともに感染の徴候及び症状が悪化	判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者の死亡又は治験中止によって分離培養検査が実施できなかった 又は ・ 細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・ 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は ・ その他、細菌学的効果を判定できない状況
治癒	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復 (すなわち感染症発症前の状態に回復)、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。																
改善	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが改善又は回復 (すなわち感染症発症前の状態に回復)、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。																
無効	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない： 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化																
判定不能	以下のような理由により、EOT の臨床効果を評価するためのデータがない： <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎疾患に関する合併症 又は ・ 評価のための十分なデータを得る前に治験中止 (理由は問わない) 又は ・ やむを得ない事情により治癒、改善、無効の判定ができなかった 又は ・ 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡 																
消失	EOT の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が消失 (例 : 10 ⁵ CFU/mL 以上が 10 ⁴ CFU/mL 未満に減少)																
存続 [§]	EOT の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が検出 (10 ⁴ CFU/mL 以上)																
重複感染	感染部位からの検体の分離培養において、ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与期間中に検出 (10 ⁵ CFU/mL 以上) 又は 治験薬投与期間中に遠隔 (尿以外) の無菌部位から新規の菌の出現とともに感染の徴候及び症状が悪化																
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者の死亡又は治験中止によって分離培養検査が実施できなかった 又は ・ 細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・ 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は ・ その他、細菌学的効果を判定できない状況 																

V. 治療に関する項目

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ cIAI 被験者における治癒判定時 (Test of cure : TOC) 時点の臨床効果の有効率 ・ cUTI 被験者における TOC 時点の細菌学的効果の有効率 								
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ EOT 時点の原因菌別細菌学的効果 ・ 敗血症被験者における複合効果 <p>敗血症の評価項目 敗血症に対する有効性の評価項目は、EOT 及び TOC 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）として探索的に評価した。</p> <p>治験担当医師が評価した臨床効果及び治験依頼者の判定した被験者ごとの細菌学的効果に基づき各評価時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）を判定した（cUTI 被験者のみ）。臨床効果の「有効」の定義は EOT 時点では「治癒」又は「改善」、TOC 時点では「治癒」とした。細菌学的効果の「有効」の定義は EOT 時点ではすべてのベースラインの菌が「消失」、TOC 時点ではすべてのベースラインの菌が「消失持続」とした。各評価時点において、臨床効果及び細菌学的効果の両方が「有効」であった場合のみ、複合効果を「有効」と判定した。</p> <p>臨床効果は治験担当医師によってそれぞれの時点で判定され、さらに「有効」又は「無効」のいずれかに判定された。</p> <p>細菌学的効果はベースラインで分離培養した菌ごとに評価された。菌ごとの細菌学的効果は治験担当医師が判定した。EOT 及び TOC 来院において、各来院時に治験実施医療機関で実施する血液の分離培養の結果に基づき、ベースライン時に分離された菌ごとに細菌学的効果を判定した。</p> <p>臨床効果の定義（敗血症）</p> <table border="1" data-bbox="451 1010 1409 1576"> <tr> <td data-bbox="451 1010 592 1077">治癒</td> <td data-bbox="592 1010 1409 1077">治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要</td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 1077 592 1200">改善</td> <td data-bbox="592 1077 1409 1200">(EOT 時点) 治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべて又はほとんどが改善又は回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要</td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 1200 592 1391">無効</td> <td data-bbox="592 1200 1409 1391">治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない： (EOT 時点) 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化 (TOC 時点) 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のすべてが持続、悪化又は改善（すべてが回復していない）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 1391 592 1576">判定不能</td> <td data-bbox="592 1391 1409 1576">以下のような理由により、臨床効果を評価するためのデータがない： ・ 基礎疾患に関する合併症 又は ・ 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は ・ やむを得ない事情により治癒、改善、無効（TOC 時点では治癒又は無効）の判定ができなかった 又は ・ 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡</td> </tr> </table> <p>EOT 時点における「治癒」又は「改善」、TOC 時点における「治癒」を「有効」とする。 EOT : End of therapy (治療終了時) TOC : Test of cure (治癒判定時)</p>	治癒	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要	改善	(EOT 時点) 治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべて又はほとんどが改善又は回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要	無効	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない： (EOT 時点) 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化 (TOC 時点) 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のすべてが持続、悪化又は改善（すべてが回復していない）	判定不能	以下のような理由により、臨床効果を評価するためのデータがない： ・ 基礎疾患に関する合併症 又は ・ 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は ・ やむを得ない事情により治癒、改善、無効（TOC 時点では治癒又は無効）の判定ができなかった 又は ・ 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡
治癒	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要								
改善	(EOT 時点) 治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべて又はほとんどが改善又は回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要								
無効	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない： (EOT 時点) 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化 (TOC 時点) 治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のすべてが持続、悪化又は改善（すべてが回復していない）								
判定不能	以下のような理由により、臨床効果を評価するためのデータがない： ・ 基礎疾患に関する合併症 又は ・ 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は ・ やむを得ない事情により治癒、改善、無効（TOC 時点では治癒又は無効）の判定ができなかった 又は ・ 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡								

V. 治療に関する項目

EOT時点における菌ごとの細菌学的効果†‡の定義（敗血症）	
消失	EOTまでの血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が消失
存続§	EOTの血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が分離
重複感染	治験薬投与期間中の血液培養において、ベースラインで同定された菌以外の原因菌が分離
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者の死亡又は治験中止によって EOT までの血液培養が実施できなかった 又は ・細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は ・その他、細菌学的効果を判定できない状況
<p>† 細菌学的効果の判定はベースラインで分離された菌ごとに実施すること。ベースラインで同定されなかった新規の菌がこの来院で同定された場合、細菌学的効果の評価は、治験薬投与開始後に同定された新規の菌による「重複感染」として記録する。</p> <p>‡ EOT 来院における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、すべてのベースラインの菌が「消失」している必要がある。</p> <p>§ 臨床的に十分な効果が得られないなどにより治験薬の投与を中止し、ベースラインの菌の存続が分離培養検査で確認できない場合、あるいは臨床効果無効と判断した時点で分離培養が得られなかった場合、組入れ時の菌は存続しているとみなす。</p> <p>EOT：End of therapy（治療終了時）</p>	
TOC時点における菌ごとの細菌学的効果†‡の定義（敗血症）	
消失持続§	TOCまでの血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が消失 EOTまでの血液培養が陰性、かつ、被験者の感染症が臨床的に回復し、TOC 来院の血液培養が実施されなかった場合は、EOT 来院の結果を TOC 来院の結果として用いることができる。
存続	TOCの血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が分離
新規感染	治験薬投与終了後の血液培養において、ベースラインで同定された菌以外の菌が出現
再発	一旦消失が確認された後、血液培養において原因菌が分離された
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者の死亡又は治験中止によって血液培養が実施できなかった 又は ・細菌学的検査結果が不完全であった 又は ・治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は ・その他、細菌学的効果を判定できない状況
<p>† 細菌学的効果の判定はベースラインで分離された菌ごとに実施すること。ベースラインで同定されなかった新規の菌がこの来院で同定された場合、細菌学的効果の評価は、治験薬投与開始後に同定された新規の菌による「新規感染」として記録する。</p> <p>‡ TOC における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、すべてのベースラインの菌が「消失持続」している必要がある。</p> <p>§ TOC の細菌学的効果において「消失持続」と判定するためには、EOT 時の細菌学的効果においても「消失」と判定されていなければならない。</p> <p>TOC：Test of cure（治癒判定時）</p> <p>EOT：End of therapy（治療終了時）</p>	
安全性 評価項目	有害事象、事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動、バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量

V. 治療に関する項目

結果	<p><有効性> 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ・ cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果の有効率 ・ cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果の有効率 <p>ME 集団の EOT 時点の cIAI 被験者における臨床効果の有効率は 85.7%、cUTI 被験者における細菌学的効果の有効率は 100%であった。</p> <p style="text-align: center;">EOT 時点の有効率（治療終了時、ME 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価項目</th> <th>有効率</th> <th>95% CI[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cIAI</td> <td>臨床効果</td> <td>85.7 (24/28)</td> <td>67.9, 94.9</td> </tr> <tr> <td>cUTI</td> <td>細菌学的効果</td> <td>100.0 (39/39)</td> <td>89.3, 100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） [†] Agresti and Coull 法 ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能） EOT：End of therapy（治療終了時） cIAI：Complicated intra-abdominal infection（複雑性腹腔内感染症） cUTI：Complicated urinary tract infection（複雑性尿路感染症）</p> <p>副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ・ cIAI 被験者における TOC 時点の臨床効果の有効率 ・ cUTI 被験者における TOC 時点の細菌学的効果の有効率 <p>ME 集団の TOC 時点の cIAI 被験者における臨床効果の有効率は 82.1%、cUTI 被験者における細菌学的効果の有効率は 59.0%であった。</p> <p style="text-align: center;">TOC 時点の有効率（治癒判定時、ME 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価項目</th> <th>有効率</th> <th>95% CI[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cIAI</td> <td>臨床効果</td> <td>82.1 (23/28)</td> <td>63.9, 92.6</td> </tr> <tr> <td>cUTI</td> <td>細菌学的効果</td> <td>59.0 (23/39)</td> <td>43.4, 72.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数） [†] Agresti and Coull 法 ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能） TOC：Test of cure（治癒判定時） cIAI：Complicated intra-abdominal infection（複雑性腹腔内感染症） cUTI：Complicated urinary tract infection（複雑性尿路感染症）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 敗血症被験者による複合効果 <p>ME 集団の 6 例（cIAI：1 例、cUTI：5 例）が治験実施計画書で定義した敗血症の基準を満たし、評価時点別の複合効果の有効率は下表の通りであった。</p> <p style="text-align: center;">敗血症被験者における評価時点別の複合効果の有効率（ME 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th rowspan="3">細菌学的効果</th> <th colspan="4">臨床効果</th> </tr> <tr> <th colspan="2">有効</th> <th colspan="2">無効</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">EOT (N = 6)</td> <td>有効</td> <td>6</td> <td>(100.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TOC (N = 6)</td> <td>有効</td> <td>5</td> <td>(83.3)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>1</td> <td>(16.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N：ME 集団のうち臨床効果及び細菌学的効果が評価可能な例数 ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能） EOT：End of therapy（治療終了時） TOC：Test of cure（治癒判定時）</p> </p></p>		評価項目	有効率	95% CI [†]	cIAI	臨床効果	85.7 (24/28)	67.9, 94.9	cUTI	細菌学的効果	100.0 (39/39)	89.3, 100.0		評価項目	有効率	95% CI [†]	cIAI	臨床効果	82.1 (23/28)	63.9, 92.6	cUTI	細菌学的効果	59.0 (23/39)	43.4, 72.9		細菌学的効果	臨床効果				有効		無効		n	(%)	n	(%)	EOT (N = 6)	有効	6	(100.0)	0	(0.0)	無効	0	(0.0)	0	(0.0)	TOC (N = 6)	有効	5	(83.3)	0	(0.0)	無効	0	(0.0)	1	(16.7)
	評価項目	有効率	95% CI [†]																																																										
cIAI	臨床効果	85.7 (24/28)	67.9, 94.9																																																										
cUTI	細菌学的効果	100.0 (39/39)	89.3, 100.0																																																										
	評価項目	有効率	95% CI [†]																																																										
cIAI	臨床効果	82.1 (23/28)	63.9, 92.6																																																										
cUTI	細菌学的効果	59.0 (23/39)	43.4, 72.9																																																										
	細菌学的効果	臨床効果																																																											
		有効		無効																																																									
		n	(%)	n	(%)																																																								
EOT (N = 6)	有効	6	(100.0)	0	(0.0)																																																								
	無効	0	(0.0)	0	(0.0)																																																								
TOC (N = 6)	有効	5	(83.3)	0	(0.0)																																																								
	無効	0	(0.0)	1	(16.7)																																																								

V. 治療に関する項目

<p><安全性> 治験薬の投与期間 治験薬の投与期間の中央値は、試験全体で 6.5 日（範囲：0～14 日）、cIAI 集団で 6.3 日（範囲：0～14 日）、cUTI 集団で 7.5 日（範囲：1～14 日）であった。</p> <p>副作用 副作用発現割合は 18.5%（15/81 例）であり、本剤群で認められた主な副作用（2 例以上）は、血小板数増加 3 例（3.7%）、下痢 2 例（2.5%）、悪心 2 例（2.5%）、注入部位紅斑 2 例（2.5%）、注入部位硬結 2 例（2.5%）、注入部位疼痛 2 例（2.5%）及び感覚鈍麻 2 例（2.5%）であった。 重篤な副作用は認められなかった。副作用による投与中止が 3 例（感覚鈍麻 2 例、霧視、浮動性めまい及び振戦それぞれ 1 例）に認められた。cIAI 被験者の 1 例が大腸穿孔により試験期間中に死亡したが、本剤との因果関係は認められなかった。</p>			
有害事象の要約（ASaT 集団）			
	n	(%)	95%CI
症例数	81		
有害事象	60	(74.1)	(63.5, 82.4)
副作用 [†]	15	(18.5)	(11.4, 28.4)
重篤な有害事象	9	(11.1)	(5.7, 20.0)
重篤な副作用 [†]	0	(0.0)	(0.0, 5.4)
死亡	1	(1.2)	(0.0, 7.3)
有害事象による投与中止	4	(4.9)	(1.6, 12.4)
副作用 [†] による投与中止	3	(3.7)	(0.8, 10.8)
重篤な有害事象による投与中止	0	(0.0)	(0.0, 5.4)
重篤な副作用 [†] による投与中止	0	(0.0)	(0.0, 5.4)
[†] 治験薬との関連は評価者の判定による ASaT：All subjects as treated			

注) 本剤の承認された効能効果における適応菌種は、「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」である。

イミペネム・シラスタチン（注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム）の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1日 0.5～1.0 g（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。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 2 g（力価）まで増量することができる。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) イミペネム耐性菌に限らない感染症患者を対象とした臨床試験

i) 複雑性尿路感染症 (cUTI) 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (003 試験⁷⁾: 外国人データ)

cUTI 患者 (302 例) に、レレバクタム (125 mg 又は 250 mg) とイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を 6 時間ごとに 4~14 日間併用静脈内投与した際の安全性、忍容性及び有効性をプラセボ + イミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) 静脈内投与と比較する無作為化二重盲検試験を実施した。

レレバクタム + イミペネム・シラスタチン併用群及びプラセボ + イミペネム・シラスタチン群での治療終了時の有効率及び原因菌別の細菌学的効果を示す。

有効率 (治療終了時、ME 集団)

	レレバクタム (250 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群	レレバクタム (125 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群	プラセボ + イミペネム・シラスタチン群
細菌学的効果	95.5 (64/67)	98.6 (70/71)	98.7 (74/75)

% (例数)

ME : Microbiologically-evaluable (細菌学的評価可能)

レレバクタム (250 mg) とイミペネム・シラスタチンを併用投与された安全性解析対象例 99 例中 10 例 (10.1%) に副作用が認められた。主な副作用 (2 例以上) は、下痢 4 例 (4.0%)、悪心 2 例 (2.0%) 及び頭痛 2 例 (2.0%) であった。

ii) 複雑性腹腔内感染症 (cIAI) 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (004 試験⁸⁾: 海外データ)

cIAI 患者 (351 例) にレレバクタム (125 mg 又は 250 mg) とイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を 6 時間ごとに 4~14 日間併用静脈内投与した際の安全性、忍容性及び有効性をプラセボ + イミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) 静脈内投与と比較する無作為化二重盲検試験を実施した。

レレバクタム + イミペネム・シラスタチン併用群及びプラセボ + イミペネム・シラスタチン群での治療終了時の有効率及び原因菌別の細菌学的効果を示す。

有効率 (治療終了時、ME 集団)

	レレバクタム (250 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群	レレバクタム (125 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群	プラセボ + イミペネム・シラスタチン群
臨床効果	96.3 (78/81)	98.8 (85/86)	95.2 (79/83)

% (例数)

ME : Microbiologically-evaluable (細菌学的評価可能)

レレバクタム (250 mg) とイミペネム・シラスタチンを併用投与された安全性解析対象例 117 例中 15 例 (12.8%) に副作用が認められた。主な副作用 (2 例以上) は、下痢 4 例 (3.4%)、注入部位静脈炎 2 例 (1.7%)、ALT (GPT) 増加 2 例 (1.7%)、AST (GOT) 増加 2 例 (1.7%) 及びリパーゼ増加 2 例 (1.7%) であった。

注) 本剤の承認された効能・効果は、「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、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、用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg / イミペネムとして 500 mg / シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5~1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（全例調査）

「V. 5. (6)2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）

本剤における適応菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により経時的に確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

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。

実施予定の試験：一般使用成績調査（全例調査）

日常診療下の日本人患者での本剤の安全性及び有効性について検討する。

(7) その他

<イミペネム耐性菌での有効性>

イミペネム耐性菌に限らない感染症患者を対象として実施した海外第Ⅱ相試験（003 試験及び004 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（014 試験）及び国内第Ⅲ相試験（017 試験）におけるイミペネム耐性菌での有効性は以下の通りであった。

菌種（属）別の有効性（治療終了時の臨床効果の有効率）（イミペネム耐性菌）

(ME 集団) (003 試験)

	レレバクタム (250 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=10)		レレバクタム (125 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=9)	
	n/m	(%)	n/m	(%)
All pathogens	2/2	(100.0)	6/6	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	2/2	(100.0)	6/6	(100.0)
<i>Acinetobacter</i> species	-	-	2/2	(100.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2/2	(100.0)	4/4	(100.0)

m：ME 集団のうち、ベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

n：有効と評価された例数

ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能）

菌種（属）別の有効性（治療終了時の細菌学的効果の有効率）（イミペネム耐性菌）

(ME 集団) (003 試験)

	レレバクタム (250 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=10)		レレバクタム (125 mg) + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=9)	
	n/m	(%)	n/m	(%)
All pathogens	2/2	(100.0)	5/6	(83.3)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	2/2	(100.0)	5/6	(83.3)
<i>Acinetobacter</i> species	-	-	1/2	(50.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2/2	(100.0)	4/4	(100.0)

m：ME 集団のうち、ベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

n：有効と評価された例数

ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能）

V. 治療に関する項目

菌種（属）別の有効性（治療終了時の臨床効果の有効率）（イミペネム耐性菌）

（ME 集団）（004 試験）

	レレバクタム（250 mg） + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=14)		レレバクタム（125 mg） + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=9)	
	n/m	(%)	n/m	(%)
All pathogens	3/3	(100.0)	2/2	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	3/3	(100.0)	2/2	(100.0)
<i>Acinetobacter</i> species	2/2	(100.0)	-	-
<i>Escherichia coli</i>	1/1	(100.0)	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	2/2	(100.0)

m：ME 集団のうち、ベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

n：有効と評価された例数

ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能）

菌種（属）別の有効性（治療終了時の細菌学的効果の有効率）（イミペネム耐性菌）

（ME 集団）（004 試験）

	レレバクタム（250 mg） + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=14)		レレバクタム（125 mg） + イミペネム・シラスタチン併用群 (N=9)	
	n/m	(%)	n/m	(%)
All pathogens	3/3	(100.0)	2/2	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	3/3	(100.0)	2/2	(100.0)
<i>Acinetobacter</i> species	2/2	(100.0)	-	-
<i>Escherichia coli</i>	1/1	(100.0)	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	2/2	(100.0)

m：ME 集団のうち、ベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

n：有効と評価された例数

ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能）

菌種（属）別の有効性（Day 28 までの全死亡率）（イミペネム耐性菌）

（mMITT 集団）（014 試験）（本剤投与群）

	Day28 までの全死亡率	
	n/m	(%)
Subjects in population	55	
Aerobic gram-negative bacillus		
<i>Acinetobacter</i> species	4/30	(13.3)
<i>Klebsiella</i> species	2/13	(15.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3/10	(30.0)
<i>Serratia</i> species	0/1	(0.0)
Aerobic gram-negative coccobacillus		
<i>Haemophilus influenzae</i>	0/1	(0.0)

n/m：死亡あるいは不明の例数/mMITT 集団のうち、下気道検体からベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

mMITT：Microbiological modified intention-to-treat

V. 治療に関する項目

菌種（属）別の有効性（EFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率）（イミペネム耐性菌）
（mMITT 集団）（014 試験）（本剤投与群）

	EFU 時点の臨床効果の有効率		EFU 時点の細菌学的効果の有効率	
	n/m [†]	(%)	n/m [‡]	(%)
Subjects in population	55		55	
Aerobic gram-negative bacillus				
<i>Acinetobacter</i> species	18/30	(60.0)	23/30	(76.7)
<i>Klebsiella</i> species	9/13	(69.2)	10/13	(76.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/10	(60.0)	7/10	(70.0)
<i>Serratia</i> species	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)
Aerobic gram-negative coccobacillus				
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)

[†] n/m：臨床効果において「有効」と評価された例数/mMITT 集団のうち、下気道検体からベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

[‡] n/m：細菌学的効果において「有効」と評価された例数/mMITT 集団のうち、下気道検体からベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

mMITT：Microbiological modified intention-to-treat

EFU：Early follow-up（早期フォローアップ）

菌種（属）別の有効性（EOT 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率）（イミペネム耐性菌）
（cIAI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

	EOT 時点の臨床効果の有効率 (N=2)		EOT 時点の細菌学的効果の有効率 (N=2)	
	n/m	(%)	n/m	(%)
Any Isolate	2/2	(100.0)	2/2	(100.0)
Anaerobic Gram-Negative Coccobacillus	2/2	(100.0)	2/2	(100.0)
<i>Fusobacterium</i> species	2/2	(100.0)	2/2	(100.0)

m：ME 集団のうち、ベースライン原因菌としてイミペネム耐性菌が検出された例数

n：有効と評価された例数

ME：Microbiologically-evaluable（細菌学的評価可能）

cIAI：Complicated intra-abdominal infection（複雑性腹腔内感染症）

EOT：End of therapy（治療終了時）

注）本剤の承認された効能・効果は、「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」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カルバペネム系抗生物質、 β -ラクタマーゼ阻害剤

注意：関連ある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レレバクタムは *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 型カルバペネマーゼを含む多くの Ambler クラス A 及びクラス C の β -ラクタマーゼを阻害し¹⁷⁾、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¹⁸⁾。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^{19,20)}。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^{21,22)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序に関する試験

① レレバクタムの β -ラクタマーゼ阻害³⁾

P. aeruginosa のイミペネム耐性の多くに関与する AmpC、並びにカルバペネムを加水分解する KPC-2 及び KPC-3 を含む β -ラクタマーゼを精製し、レレバクタムとともにインキュベートした。その後、過量の β -ラクタマーゼ基質 nitrocefin 中で残存する β -ラクタマーゼ活性を測定することにより、レレバクタムの β -ラクタマーゼ阻害作用の速度論的パラメータを求めた。レレバクタムは AmpC (IC_{50} = 約 0.5 μ M)、並びに KPC-2 及び KPC-3 (IC_{50} = 約 0.2 μ M) に対して強い阻害活性を示した。AmpC に対するレレバクタムの K_I (β -ラクタマーゼの 50% 不活化に必要なレレバクタム濃度) は 3.37 μ M であり、スルバクタム (K_I = 250 μ M) の約 1/74 であった。レレバクタムの不活化速度定数 (k_{inact}) の推定値は 0.073 min^{-1} であり、スルバクタム (0.103 min^{-1}) と同程度であった。これらの値から得られたレレバクタムの二次速度定数 (k_{inact}/K_I) は 23,333 $M^{-1}min^{-1}$ であり、スルバクタム (425 $M^{-1}min^{-1}$) の約 55 倍であった。より大きな二次速度定数及びより小さい酵素反応回転数 (酵素 1 分子の不活性化に必要な阻害薬の分子数) から、レレバクタムはスルバクタムよりもはるかに効果的な AmpC 阻害薬であることが示された。

β -ラクタマーゼ阻害作用の速度論的パラメータ

	KPC-2 IC_{50} (μ M)	KPC-3 IC_{50} (μ M)	AmpC IC_{50} (μ M)	k_{inact} (min^{-1})	K_I (μ M)	k_{inact}/K_I ($M^{-1}min^{-1}$)	Turnover number
レレバクタム	0.208	0.197	0.465	0.073	3.37	23,333	22
スルバクタム	33.4	59.8	17.0	0.103	250	425	615

様々な β -ラクタマーゼに対するレレバクタムの β -ラクタマーゼ阻害活性と不活化速度パラメータを求めた。レレバクタムはクラス A の β -ラクタマーゼの TEM-1、SHV-1 及び SHV-5 に対して、クラス A の BLI のクラブラン酸及びタゾバクタムと同程度の阻害活性を示した。

P. aeruginosa、*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) 及び *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) から単離した AmpC (それぞれ PDC-1、ADC-1 及び P99) に対しては、スルバクタムよりも強い阻害活性を示した。レレバクタムは、海外で広く拡散している耐性遺伝子である KPC-2 及び KPC-3 を含む KPC 型カルバペネマーゼに対して強力な阻害活性を示した。

しかしながら、レレバクタムはクラス B の β -ラクタマーゼの IMP、NDM 及び VIM 並びにクラス D の OXA に対しては阻害活性を示さなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

レレバクタム及び市販薬のβ-ラクタマーゼ阻害プロファイル (IC₅₀)

β-ラクタマーゼ	由来	クラブラン酸	スルバクタム	タゾバクタム	レレバクタム
TEM-1 (Class A)	<i>E. coli</i>	0.026	1.125	0.012	0.031
KPC-2 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	5.1	33	43	0.208
KPC-3 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	5.4	52	27	0.197
SHV-1 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	0.012	5.5	0.067	0.029
SHV-5 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	0.0012	0.058	0.007	0.361
IMP-1 (Class B)	<i>P. aeruginosa</i>	> 20	> 200	> 200	> 50
ADC-1 (Class C)	<i>A. baumannii</i>	> 500	39	18	4.063
PDC-1 (Class C)	<i>P. aeruginosa</i>	> 500	14	1.491	0.465
P99 (Class C)	<i>E. cloacae</i>	> 250	27	12	0.134
OXA (Class D)	<i>A. baumannii</i>	28	> 500	58	> 50
CTX-M15 (Class A)	<i>E. coli</i> K12	ND	ND	ND	0.782
GES-2 (Class A)	<i>P. aeruginosa</i>	ND	ND	ND	0.087
OXA-48 (Class D)	<i>K. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	130.5
NDM-1 (Class B)	<i>K. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	> 10
VIM-1 (Class B)	<i>K. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	> 10

単位：μM

ND：測定せず

(参考) β-ラクタマーゼの種類¹⁰⁾

Ambler の分類	別名	阻害薬	代表的酵素名
クラス A [†]	ペニシリナーゼ	クラブラン酸 スルバクタム タゾバクタム	TEM 型 SHV 型 CTX-M 型 KPC 型
クラス B [‡]	メタロ-β-ラクタマーゼ	EDTA* ジピコリン酸 SMA**	IMP 型 VIM 型 NDM 型
クラス C	セファロスポリナーゼ	クロキサシリン ボロン酸	AmpC CMY 型 MOX 型 FOX 型 LAT 型 MIR 型
クラス D [†]	オキサシリナーゼ	なし	OXA 型

* エチレンジアミン四酢酸 **メルカプト酢酸

†：ESBL (基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ) やカルバペネム分解型酵素が出現

‡：亜鉛要求性、カルバペネム分解

2) 抗菌活性

① レレバクタムの抗菌活性³⁾

レレバクタムに抗菌活性は認められない。

P. aeruginosa CL5701 に対してレレバクタムは 128 µg/mL までの濃度で抗菌活性を示さなかった。また、MSSA、MRSA、*Bacillus subtilis* (*B. subtilis*)、*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 及び *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) に対して、レレバクタムは 64 µg/mL までの濃度で抗菌活性を示さなかった。*Candida albicans* (*C. albicans*) に対しても 64 µg/mL までの濃度で抗真菌活性を示さなかった。108 株から成る *P. aeruginosa* パネルに対して、レレバクタムは 64 又は 128 µg/mL までの濃度で抗菌活性を示さなかった。Enterobacterales に対する検討では、レレバクタムは 149 の分離株のうち 113 株に対して 64 又は 128 µg/mL までの濃度で抗菌活性を示さず、残りの 36 株についても MIC が 64 µg/mL であり抗菌活性は限定的であった。この非常に弱い抗菌活性は、Enterobacterales の他の菌種 (*C. freundii*、*E. cloacae*、*K. aerogenes* 及び *K. pneumoniae*) と比較して、特に *E. coli* で多くみられた。

また、415 株から成る嫌気性菌パネルに対するレレバクタムの抗菌活性についても検討した。レレバクタム単剤の MIC は、大半の菌株に対して >32 µg/mL であった。415 の分離株のうちレレバクタムの MIC が 4~32 µg/mL であったのは 22 株 (5.3%) であり、その内訳は、*Desulfovibrio* spp. 10 株中 4 株、*Porphyromonas* spp. 10 株中 7 株、*Prevotella* spp. 41 株中 1 株、*Clostridium* spp. 69 株中 8 株、*Finexgoldia magna* (*F. magna*) 11 株中 1 株及び *Peptoniphilus harei* 10 株中 1 株であった。MIC が 4 µg/mL (*in vitro* 感受性試験においてイミペネム併用で用いたレレバクタム濃度) であったのは、*F. magna* の 1 株のみであった。なお、この *F. magna* 分離株に対するイミペネムの MIC は ≤0.03 µg/mL であった。*In vitro* で得られたこれらのすべての結果及びヒトにおけるレレバクタムの C_{avg} が約 4 µg/mL であることを考慮すると、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいてもレレバクタムが抗菌活性を示すことはないと考えられる。

② イミペネムの抗菌活性

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^{23,24)}。

③ シラスタチンの抗菌活性

シラスタチン自体は抗菌活性を有さない。そのため、*in vitro* 試験にシラスタチンは含めていない。

④ 本剤 (レレバクタム・イミペネム・シラスタチン) の抗菌活性

本剤は、*in vitro* 試験において、レレバクタム感受性のカルバペネマーゼを含むクラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼを保有する、カルバペネム耐性 Enterobacterales (*E. coli*、*Klebsiella* spp.、*Enterobacter* spp. 及び *Citrobacter* spp.) 及び *P. aeruginosa* に対して抗菌活性を示した^{25,26)}。また、β-ラクタマーゼ (KPC、ESBL 又は AmpC) 産生及び外膜ポーリンの欠損した Enterobacteriaceae、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) の亢進した *P. aeruginosa* に対して抗菌活性を示した^{27,28)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

海外で採取されたイミペネム非感性の主要な Enterobacterales に対する
レレバクタム/イミペネムの抗菌活性

薬剤	CLSI Breakpoint (µg/mL)	感受性率 (%)
イミペネム	1	0
レレバクタム/イミペネム	1	50.5
メロペネム	1	32.6
セフトジジム	4	27.1
タゾバクタム/ピペラシリン	16	25.8

N = 6,556

感性の判定は CLSI 基準に従う

海外で採取された KPC を保有する主要な Enterobacterales に対する
レレバクタム/イミペネムの抗菌活性

薬剤	感受性率 (%)	CLSI Breakpoint (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
イミペネム	2.1	1	> 8	> 8
レレバクタム/イミペネム	94.8	1	0.25	1
メロペネム	4.4	1	> 8	> 8
セフトジジム	4.6	4	> 16	> 16
タゾバクタム/ピペラシリン	0.4	16	> 64	> 64

N = 1,200

感性の判定は CLSI 基準に従う

海外で採取されたイミペネム非感性 *P. aeruginosa* に対する抗菌活性

薬剤	CLSI Breakpoint (µg/mL)	感受性率 (%)
イミペネム	2	0
レレバクタム/イミペネム	2	64.9
メロペネム	2	19.0
セフトジジム	8	45.8
タゾバクタム/ピペラシリン	16	38.2

N = 7,258

感性の判定は CLSI 基準に従う

VI. 薬効薬理に関する項目

ポーリン欠損及びβ-ラクタマーゼ保有 *K. pneumoniae* の
レレバクタム/イミペネムに対する感受性

Strain	β-ラクタマーゼ	レレバクタムと併用した際のイミペネム MIC (μg/mL)				
		イミペネム 単独	イミペネム +レレバク タム 32 μg/mL	イミペネム +レレバク タム 16 μg/mL	イミペネム +レレバク タム 8 μg/mL	イミペネム +レレバク タム 4 μg/mL
pGL3	FOX-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2
pHP15	LAT-1	8	≤2	≤2	≤2	≤2
pMG247	DHA-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2
CLB 24929	MOX, SHV, CTX-M	8	≤2	≤2	≤2	≤2
SM3	DHA, SHV, TEM	16	≤2	≤2	≤2	4
pMG251	ACT-1	64	≤2	≤2	≤2	4
pSLK54	ACC-1	8	≤2	≤2	≤2	≤2
pMG233	MIR-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2
pMG250	CMY-2	8	≤2	≤2	≤2	≤2
イミペネム MIC ₅₀ (μg/mL)		16	≤2	≤2	≤2	≤2
イミペネム MIC Range (μg/mL)		8 to 64	≤2	≤2	≤2	≤2 to 4

クラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼ保有 *Enterobacteriaceae* におけるレレバクタムの作用

Species	Enzyme Class	Enzyme	イミペネム MIC (μg/mL)	イミペネムの MIC を 4 μg/mL に回復させるのに 必要なレレバクタム濃度 (μg/mL)
<i>K. pneumoniae</i>	C	CMY-2	8	< 0.125
<i>K. pneumoniae</i>	A & C	SHV/CTX-M/MOX	8	1
<i>K. pneumoniae</i>	A & C	SHV/TEM/DHA	16	4
<i>K. pneumoniae</i>	A	KPC-3	16	< 0.125
<i>K. pneumoniae</i>	C	ACT-1	32	4
<i>K. pneumoniae</i>	A & C	SHV/TEM/KPC-2	32	1
<i>K. pneumoniae</i>	A	KPC-2	256	4
<i>E. cloacae</i>	ND	ND	64	4

VI. 薬効薬理に関する項目

臨床試験ごとの臨床分離株に対する抗菌活性²⁹⁾

i) 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臨床試験[†]（013 試験）

疾患	菌種 (すべてクラス A 又はクラス C の β-ラクタマーゼ産生株)	海外			クラス A 又はクラス C の β-ラクタマーゼの種類
		株数	MIC _{50/90} [‡] (μg/mL)		
			IPM	REL/IPM [§]	
HABP/VABP	<i>P. aeruginosa</i>	11	16/32	1/4	PDC-16、PDC-20、PDC-3、PDC-30、PDC-34、PDC-35、PDC-39、PDC-41、PDC-8、TEM-1
cUTI	<i>K. oxytoca</i>	1	4	0.12	KPC-2
	<i>K. pneumoniae</i>	4	2-32	0.12-1	CTX-M-15、CTX-M-9-GROUP、KPC-2、KPC-3、SHV-1、SHV-11、SHV-28、TEM-1、TEM-New Variant
	<i>E. cloacae</i>	1	2	0.12	CTX-M-15、DHA-1、KPC-2、TEM-1
	<i>P. aeruginosa</i>	10	4/32	1/2	CTX-M-15、CTX-M-15-NV、CTX-M-2-GROUP、CTX-M-New Variant、PDC-1、PDC-16、PDC-3、PDC-31、PDC-5、TEM-1
cIAI	<i>C. freundii</i>	1	8	0.12	CMY-48、KPC-2、TEM-1
	<i>P. aeruginosa</i>	3	16-32	1-4	PDC-1、PDC-30、PDC-39

REL/IPM：レレバクタム・イミペネム、IPM：イミペネム

解析対象集団：mMITT 集団

[†] イミペネム耐性菌（CLSI 又は EUCAST のブレイクポイントにおいて、I：intermediate 又は R：resistant に該当）による感染症患者を対象に実施された。なお、日本人は組入れられなかった。

[‡] 検討株数が 10 未満の場合は範囲。1 株の場合は個別値。

[§] REL 濃度は 4 μg/mL。IPM の MIC。

cUTI：Complicated urinary tract infection（複雑性尿路感染症）

cIAI：Complicated intra-abdominal infection（複雑性腹腔内感染症）

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) イミペネム耐性菌に限らない感染症患者を対象とした臨床試験[†] (003試験、004試験、014試験、017試験)

疾患	菌種 (すべてクラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼ産生株)	国内				海外				
		株数	MIC _{50/90} [†] (μg/mL)		クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの種類 [†]	株数	MIC _{50/90} [†] (μg/mL)		クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの種類 [†]	
			IPM	REL/ IPM [§]			IPM	REL/ IPM [§]		
HABP/ VABP	<i>E. coli</i>	全菌株	1	≤0.5	0.12	—	66	≤0.5/≤0.5	0.12/0.12	—
		クラスA又はCのβ-ラクタマーゼ産生菌	—	—	—	—	1	2	0.06	CTX-M-15
		全菌株 [¶]	2	≤0.5-≤0.5	0.06-0.12	—	1	1	0.12	—
	<i>C. freundii</i>	全菌株	—	—	—	—	5	≤0.5-1	0.06-0.25	—
	<i>C. koseri</i>	全菌株	—	—	—	—	6	≤0.5-≤0.5	0.06-0.12	—
	<i>K. aerogenes</i>	全菌株	1	≤0.5	0.12	—	8	≤0.5-4	0.06-2	—
		クラスA又はCのβ-ラクタマーゼ産生菌	—	—	—	—	1	4	0.25	CTX-M-15、KPC-2、TEM-1
	<i>K. oxytoca</i>	全菌株	—	—	—	—	4	≤0.5-≤0.5	0.12-0.25	—
		全菌株	9	≤0.5-≤0.5	0.06-0.5	—	102	≤0.5/8	0.12/1	—
	<i>K. pneumoniae</i>	クラスA又はCのβ-ラクタマーゼ産生菌	—	—	—	—	20	8/>32	1/16	CTX-M-15、CTX-M-55、KPC-2、SHV-1、SHV-11、SHV-27、SHV-28、TEM-1
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	12	≤0.5/1	0.12/0.5	—
		クラスA又はCのβ-ラクタマーゼ産生菌 [¶]	—	—	—	—	1	16	8	CTX-M-15、SHV-ESBL、TEM-1
	<i>K. variicola</i>	全菌株	—	—	—	—	4	≤0.5-≤0.5	0.12-0.25	—
	<i>Enterobacter</i>	全菌株	—	—	—	—	1	≤0.5	0.25	—
	<i>E. asburiae</i>	全菌株	1	1	0.25	—	4	≤0.5-1	0.12-0.25	—
	<i>E. cloacae</i>	全菌株	1	1	0.5	—	26	≤0.5/1	0.25/0.25	—
		クラスA又はCのβ-ラクタマーゼ産生菌	—	—	—	—	1	2	0.5	MIR-TYPE
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	2	≤0.5-1	0.06-0.12	—
	<i>S. marcescens</i>	全菌株	5	≤0.5-1	0.25-1	—	12	≤0.5/2	0.5/1	—
	<i>H. influenzae</i>	全菌株	2	1-1	0.5-1	—	24	1/4	0.5/2	—
		全菌株	7	≤0.5-32	0.25-2	—	78	2/32	0.5/4	—
	<i>P. aeruginosa</i>	クラスA又はCのβ-ラクタマーゼ産生菌	6	1-32	0.25-2	PDC-11、PDC-19A、PDC-3、PDC-8	28	16/>32	2/>32	PDC-1、PDC-11、PDC-12、PDC-24、PDC-3、PDC-35、PDC-5、PDC-56、PDC-8、PDC-98、PER-1、VEB-16、VEB-1A、VEB-9
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	1	≤0.5	0.5	—
	<i>Acinetobacter</i>	全菌株	—	—	—	—	1	≤0.5	0.12	—
	<i>A. calcoaceticus-baumannii</i> complex	全菌株	1	≤0.5	0.12	—	68	>32/>32	>32/>32	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	7	1->32	0.5->32	—
	<i>A. haemolyticus</i>	全菌株	—	—	—	—	2	≤0.5->32	0.25->32	—
	<i>A. hwoffii</i>	全菌株	—	—	—	—	1	≤0.5	≤0.03	—
	<i>A. pitii</i>	全菌株	—	—	—	—	4	≤0.5-≤0.5	0.12-0.25	—
	<i>A. ursingii</i>	全菌株	—	—	—	—	2	≤0.5-≤0.5	0.06-0.25	—

VI. 薬効薬理に関する項目

疾患	菌種 (すべてクラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼ産生株)		国内				海外			
			株数	MIC ₅₀₉₀ [†] (μg/mL)		クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの種類	株数	MIC ₅₀₉₀ [†] (μg/mL)		クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの種類
				IPM	REL/ IPM [§]			IPM	REL/ IPM [§]	
cUTI	<i>E. coli</i>	全菌株	32	0.12/0.25	0.12/0.12	—	147	0.12/0.25	0.12/0.25	—
		全菌株 [¶]	10	0.12/0.12	0.12/0.12	—	16	0.12/0.25	0.12/0.25	—
	<i>C. freundii</i>	全菌株	1	0.12	0.12	—	3	0.5-1	0.25-0.25	—
	<i>K. oxytoca</i>	全菌株	1	0.25	0.25	—	—	—	—	—
	<i>K. pneumoniae</i>	全菌株	3	0.06-0.12	0.06-0.12	—	34	0.25/0.5	0.25/0.5	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	1	0.25	0.12	—
	<i>E. aerogenes</i>	全菌株	1	1	0.25	—	1	0.5	0.5	—
		全菌株 [¶]	2	1-1	0.12-0.5	—	—	—	—	—
	<i>E. cloacae</i>	全菌株	2	0.5-1	0.25-0.25	—	9	0.25-1	0.12-0.25	—
		全菌株 [¶]	1	1	1	—	17	2/8	1/2	—
<i>P. aeruginosa</i>	クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼ産生菌	1	1	1	PDC-107	—	—	—	—	
<i>A. baumannii</i> complex	全菌株	—	—	—	—	4	16->32	16->32	—	
cIAI	<i>E. coli</i>	全菌株	21	0.12/0.25	0.12/0.25	—	183	0.12/0.25	0.12/0.25	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	4	0.12-0.25	0.12-0.25	—
	<i>C. braakii</i>	全菌株	1	1	0.25	—	2	0.25-1	0.25-0.5	—
	<i>C. freundii</i>	全菌株	1	0.12	0.12	—	4	0.5-1	0.12-0.5	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	1	1	0.25	—
	<i>C. koseri</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.12	0.12	—
	<i>C. youngae</i>	全菌株	—	—	—	—	2	0.25-0.25	0.12-0.25	—
	<i>K. oxytoca</i>	全菌株	1	0.25	0.25	—	14	0.25/0.5	0.25/0.5	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	1	0.25	0.25	—
	<i>K. pneumoniae</i>	全菌株	3	0.12-0.25	0.12-0.12	—	37	0.25/1	0.25/0.5	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	3	0.12-0.25	0.12-0.25	—
	<i>E. aerogenes</i>	全菌株	—	—	—	—	3	0.5-1	0.25-1	—
	<i>E. cloacae</i>	全菌株	1	0.25	0.25	—	15	0.5/1	0.25/0.5	—
	<i>E. intermedium</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.12	0.12	—
	<i>S. liquefaciens</i>	全菌株	—	—	—	—	1	1	1	—
	<i>S. marcescens</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.5	0.5	—
	<i>P. aeruginosa</i>	全菌株	3	1-1	0.25-0.5	—	40	2/4	0.5/1	—
	<i>A. baumannii</i> complex	全菌株	—	—	—	—	5	0.25->32	0.25->32	—
	<i>A. hwoffii</i>	全菌株	—	—	—	—	1	>32	>32	—
	<i>Bacteroides</i>	全菌株	5	0.12-1	0.12-1	—	—	—	—	—
	<i>B. caccae</i>	全菌株	1	0.12	0.12	—	4	0.12-1	0.06-0.5	—
		全菌株 [¶]	1	0.25	0.25	—	—	—	—	—
	<i>B. eggerthii</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.25	0.25	—
	<i>B. fragilis</i> group	全菌株	—	—	—	—	1	0.25	0.25	—
	<i>B. fragilis</i>	全菌株	9	0.06-1	0.06-1	—	32	0.25/0.5	0.12/0.5	—
		全菌株 [¶]	—	—	—	—	1	0.25	0.5	—
	<i>B. ovatus</i>	全菌株	—	—	—	—	13	0.25/0.5	0.25/0.5	—
	<i>B. stercoris</i>	全菌株	—	—	—	—	5	0.12-1	0.06-1	—
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	全菌株	3	0.25-0.25	0.25-0.25	—	22	0.5/1	0.5/1	—
		全菌株 [¶]	1	1	1	—	—	—	—	—
	<i>B. uniformis</i>	全菌株	—	—	—	—	13	0.25/1	0.25/0.5	—
	<i>B. vulgatus</i>	全菌株	4	0.12-0.5	0.12-0.5	—	12	0.25/0.5	0.25/0.5	—
		全菌株 [¶]	1	0.25	0.25	—	1	0.25	0.25	—
<i>B. distasonis</i> (<i>P. distasonis</i>)	全菌株	1	1	1	—	9	0.25-1	0.12-1	—	
<i>Prevotella</i>	全菌株	1	0.03	0.03	—	—	—	—	—	
<i>P. buccae</i>	全菌株	—	—	—	—	2	0.06-0.25	0.06-0.06	—	
<i>P. disiens</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.03	0.0149	—	
<i>P. intermedia</i>	全菌株	2	0.03-0.03	0.03-0.03	—	4	0.0149-0.03	0.0149-0.03	—	
<i>P. loescheii</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.5	0.5	—	

VI. 薬効薬理に関する項目

疾患	菌種 (すべてクラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼ産生株)		国内				海外			
			株数	MIC _{50/90} [†] (μg/mL)		クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの種類	株数	MIC _{50/90} [†] (μg/mL)		クラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの種類
				IPM	REL/IPM [‡]			IPM	REL/IPM [‡]	
cIAI	<i>P. melaninogenica</i>	全菌株	—	—	—	—	7	00149-025	00149-025	—
	<i>P. oralis</i>	全菌株	—	—	—	—	1	0.06	0.06	—
	<i>Fusobacterium</i>	全菌株	1	>64	>64	—	—	—	—	—
	<i>F. mortiferum</i>	全菌株	2	1-1	1-1	—	1	1	1	—
	<i>F. nucleatum</i>	全菌株	2	0.03-0.03	0.03-0.03	—	5	0.0149-1	0.0149-1	—
		全菌株 [‡]	—	—	—	—	1	1	0.03	—
	<i>F. varium</i>	全菌株	2	0.03->64	0.03->64	—	—	—	—	—

REL/IPM：レレバクタム・イミペネム、IPM：イミペネム

—：該当なし（データなし又は検出なし）、解析対象集団は 003 試験：mITT 集団、004 試験：mITT 集団、014 試験：mMITT 集団、017 試験：MITT 集団。

[†]イミペネム耐性菌に限らない細菌による感染症患者 [HABP/VABP (014 試験)、cUTI (003 試験、017 試験)、cIAI (004 試験、017 試験)] を対象に実施された。

[‡]検討株数が 10 未満の場合は範囲。1 株の場合は個別値。

[§]レレバクタム濃度は 4 μg/mL。イミペネムの MIC。

^{||}cUTI 及び cIAI (003 試験、004 試験及び 017 試験) の臨床分離株については、クラス A 又は C の β-ラクタマーゼのみを持つ菌株に係るデータは取得していない。

[¶]血液検体から分離した菌株。

mITT：Microbiological intention-to-treat

MITT：Modified intention-to-treat

mMITT：Microbiological modified intention-to-treat

HABP：Hospital-acquired bacterial pneumonia（細菌性の院内肺炎）

VABP：Ventilator-associated bacterial pneumonia（細菌性の人工呼吸器関連肺炎）

cUTI：Complicated urinary tract infection（複雑性尿路感染症）

cIAI：Complicated intra-abdominal infection（複雑性腹腔内感染症）

日本で採取されたイミペネム非感性 Enterobacteriales に対する抗菌活性³⁾

菌種	n	薬剤	MIC Range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感性 (%)
<i>P. mirabilis</i>	15	IPM	2 - 4	2	4	0
		REL/IPM	2 - 4	2	4	0
<i>P. vulgaris</i>	31	IPM	2 - 4	2	2	0
		REL/IPM	1 - 2	2	2	6.5
<i>E. cloacae</i>	2	IPM	2	NA	NA	0
		REL/IPM	0.25	NA	NA	100
<i>K. aerogenes</i>	33	IPM	2	2	2	0
		REL/IPM	0.5 - 1	0.5	1	100
<i>S. marcescens</i>	2	IPM	2 - 16	NA	NA	0
		REL/IPM	1 - 2	NA	NA	50.0
<i>M. morgani</i>	65	IPM	2 - 4	2	2	0
		REL/IPM	1 - 2	2	2	38.5
<i>Providencia spp.</i>	19	IPM	2 - 4	2	4	0
		REL/IPM	2 - 4	2	4	0

IPM：イミペネム、REL/IPM：レレバクタム・イミペネム

CLSI（臨床検査標準協会）基準による IPM のブレイクポイント：1 μg/mL

VI. 薬効薬理に関する項目

日本で採取されたイミペネム非感性 *P. aeruginosa* に対する抗菌活性³⁾

β-ラクタマーゼ	n	薬剤	MIC Range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感性 (%)		
						S	I	R
All isolates	100	IPM	4 - > 128	16	128	0	11.0	89.0
		REL/IPM	0.25 - > 128	2	128	52.0	15.0	33.0
		TAZ/PIPC	2 - > 128	32	> 128	39.0	33.0	28.0
		CAZ	1 - > 128	8	> 128	51.0	8.0	41.0
		CFPM	1 - > 128	16	> 128	49.0	16.0	35.0
		MEPM	0.5 - > 128	16	> 128	13.0	9.0	78.0
AmpC	24	IPM	8 - 32	16	32	0	0	100
		REL/IPM	1 - 8	2	8	66.7	20.8	12.5
		TAZ/PIPC	16 - > 128	128	> 128	4.2	33.3	62.5
		CAZ	8 - 128	32	64	20.8	20.8	58.3
		CFPM	4 - 64	16	32	25.0	45.8	29.2
		MEPM	4 - 64	16	32	0	4.2	95.8
MBL	19	IPM	16 - > 128	128	> 128	0	0	100
		REL/IPM	8 - > 128	128	> 128	0	0	100
		TAZ/PIPC	32 - > 128	64	> 128	0	52.6	47.4
		CAZ	> 128	> 128	> 128	0	0	100
		CFPM	64 - > 128	> 128	> 128	0	0	100
		MEPM	32 - > 128	> 128	> 128	0	0	100

IPM : イミペネム、REL/IPM : レレバクタム・イミペネム、TAZ/PIPC : タゾバクタム・ピペラシリン、CAZ : セフトアジジム、CFPM : セフェピム、MEPM : メロペネム

CLSI (臨床検査標準協会) 基準による IPM のブレイクポイント : 2 μg/mL

IPM 非感性 *P.aeruginosa* : IPM の MIC ≥ 4 μg/mL

感性の判定は CLSI 基準に従う

日本で採取された β-ラクタマーゼ陽性 Enterobacterales に対する抗菌活性³⁾

β-ラクタマーゼ	菌種	n	薬剤	MIC Range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感性 (%)		
							S	I	R
AmpC	<i>Citrobacter</i> spp.	1	IPM	0.5	NA	NA	100	0	0
			REL/IPM	0.12	NA	NA	100	0	0
	<i>E. cloacae</i>	15	IPM	0.12 - 0.5	0.25	0.25	100	0	0
			REL/IPM	0.12 - 0.25	0.25	0.25	100	0	0
	<i>K. aerogenes</i>	20	IPM	0.5 - 2	1	2	85.0	15.0	0
			REL/IPM	0.12 - 0.5	0.25	0.5	100	0	0
	<i>S. marcescens</i>	22	IPM	0.25 - 16	0.5	1	95.5	0	4.5
			REL/IPM	0.12 - 2	0.5	1	95.5	4.5	0
ESBL	<i>E. coli</i>	15	IPM	≤ 0.06 - 0.5	0.12	0.5	100	0	0
			REL/IPM	≤ 0.06 - 0.5	0.12	0.5	100	0	0
	<i>K. pneumoniae</i>	13	IPM	≤ 0.06 - 0.5	0.12	0.5	100	0	0
			REL/IPM	≤ 0.06 - 0.5	0.12	0.25	100	0	0
	<i>K. oxytoca</i>	6	IPM	0.12 - 0.25	NA	NA	100	0	0
			REL/IPM	0.12 - 0.25	NA	NA	100	0	0

IPM : イミペネム、REL/IPM : レレバクタム・イミペネム

感性の判定は CLSI 基準に従う

VI. 薬効薬理に関する項目

日本で採取された β-ラクタマーゼを保有する Enterobacterales に対する抗菌活性³⁾

β-ラクタマーゼ	n	薬剤	MIC Range (μg/mL)	感性別分離菌株数		
				S	I	R
GES	3	IPM	8 - 16	0	0	3
		REL/IPM	0.5 - 2	1	2	0
AmpC	14	IPM	0.12 - 32	12	0	2
		REL/IPM	≤ 0.06 - 16	13	0	1
ESBL	7	IPM	0.12 - 4	3	3	1
		REL/IPM	0.12 - 0.5	7	0	0

IPM : イミペネム、REL/IPM : レレバクタム・イミペネム
 感性の判定は CLSI 基準に従う

3) 薬剤耐性

① AmpC の誘導³⁾

レレバクタムが AmpC を誘導するか否かを検討した。レレバクタムは AmpC を阻害することから、β-ラクタマーゼ活性測定による AmpC 誘導活性の評価は不可能なため、逆転写 polymerase chain reaction (PCR) による方法を使用した。

レレバクタムは、いずれの菌株に対しても検討した濃度で明らかな AmpC 誘導活性を示さなかった。数検体において ampC 発現のわずかな増加 (< 10 倍) がみられたが、レレバクタム濃度との関連性はみられず、また一貫したパターンも認められなかったことから実験のばらつきによるものと考えられた。

レレバクタムは AmpC を誘導しないことが示唆された。

② 薬剤排出³⁾

P. aeruginosa は抗菌薬及び他の有害物質に対する防御機能として薬剤排出ポンプを有している。*Pseudomonas* spp.における主な排出ポンプは、MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 及び MexXY-OprM といった Resistance-nodulation-cell division (RND) ファミリーである。イミペネムは *Pseudomonas* spp.において排出されないため、レレバクタムが排出ポンプの基質であるか否かを、レレバクタム・イミペネムの抗菌作用を排出ポンプ欠損株と野生型株の間で比較して検討した。

排出機能が正常な *P. aeruginosa* 野生型株 MB6477 及びその排出ポンプ欠損株 MB6476 をイミペネム感性とするために必要なレレバクタム濃度の差は 2 倍程度であった。

臨床において排出がレレバクタム・イミペネム・シラスタチンの耐性に関与することはないと考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目

P. aeruginosa の排出ポンプ欠損株及び野生型株において
イミペネムの感受性回復に必要なレレバクタム濃度

	<i>P. aeruginosa</i> 野生型株 (MB6477) ‡	<i>P. aeruginosa</i> 排出ポンプ欠損株 (MB6476) §	Fold Efflux
レレバクタム [†] (μ M)	6.25	3.125	2

[†] チェッカーボード法によりイミペネムの感受性がブレイクポイント (4 μ g/mL) に回復するレレバクタム濃度を測定した。

[‡] MB6447 : 野生株

[§] MB6476 : MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD、OpmH 欠損株

^{||} MB6447 で必要なレレバクタム濃度を MB6476 で必要なレレバクタム濃度で割った値

排出ポンプ多重欠損又は 4 種類の RND 排出ポンプを過剰発現させた *P.aeruginosa* に対するイミペネム及びレレバクタム・イミペネムの MIC には変化はみられず、排出による影響は認められなかった。

唯一の例外は MexCD-OprJ を過剰発現する Δ nfxB 株であるが、この変異株では AmpC の発現低下が起こり、 β -ラクタム系抗菌薬の MIC は低下することが知られている。

野生型株と排出ポンプ欠損株の間でイミペネムに対する感受性を回復するのに必要なレレバクタム濃度の差が 2 倍程度であったこと、並びに排出ポンプの欠損又は過剰発現はレレバクタム・イミペネムの MIC に影響しなかったことから、レレバクタムは *Pseudomonas* spp.において抗菌薬の感受性低下に寄与する主要な排出ポンプである RND ファミリー (MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD 及び OpmH) の基質ではないと考えられる。

排出ポンプ変異 *P. aeruginosa* におけるレレバクタム・イミペネム
及び RND ファミリーの基質として知られる抗菌薬の抗菌活性 (MIC、 μ g/mL)

Antibacterial agent	MB6476 [†]	MB6477 [‡]	MIC difference [§]	MB6477 ^{‡,} Δ mexR	MB6477 ^{‡,¶} Δ nfxB	MB6477 ^{‡,††} Δ mexL	MB6477 ^{‡,‡‡} Δ mexZ
イミペネム	16	16	1-fold	16	4	16	16
レレバクタム・イミペネム	1	1	1-fold	1	0.25	1	1
セフトジジム	1	1	1-fold	ND	ND	ND	ND
アズトレオナム	0.5	4	8-fold	ND	ND	ND	ND
メロペネム ^{§§}	1	1 to 2	1- to 2-fold	16	4	2	2
クロラムフェニコール ^{§§}	2	> 256	> 128-fold	ND	ND	ND	ND
レボフロキサシン	0.0078	4	512-fold	8	4	4	4

[†] MB6476 : MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD、OpmH 欠損株

[‡] MB6477 : 野生株

[§] MB6477 の MIC を MB6476 の MIC で割った値

^{||} MexAB 過剰発現

[¶] MexCD 過剰発現

^{††} MexJK 過剰発現

^{‡‡} MexXY 過剰発現

^{§§} RND ファミリーの基質として知られる抗菌薬^{30,31)}

VI. 薬効薬理に関する項目

③耐性出現頻度³⁾

耐性出現頻度の評価と耐性変異株の選択のため、コロニー形成率 (Efficiency of plating : EOP) を測定した。また、臨床薬物動態プロファイルを模倣した条件下でレレバクタム・イミペネムを曝露した際の耐性出現の可能性を *in vitro* hollow fiber システムで評価した。さらに、耐性メカニズムを明らかにするために、 β -ラクタマーゼ活性、外膜蛋白質 (Outer membrane protein : OMP) の組成及び比較対照抗菌薬パネルに対する感受性を測定した。

試験セット 1 : *P. aeruginosa* 分離株 CL 5701、並びに KPC 発現 *K. pneumoniae* 分離株 CL 6339 及び CL 6569 を使用し、イミペネム及びレレバクタムの濃度がそれぞれの基準濃度 (イミペネムのブレイクポイント又はイミペネムの MIC をブレイクポイントまで低下させるのに必要なレレバクタム濃度) の 2 倍、又は一方の濃度が基準濃度と同一でもう一方の濃度が基準濃度の 4 倍であるプレート上で変異株を選択した。検討した大部分のプレートに耐性変異株が検出されたのは、3 株のうちイミペネムの MIC が最も高い (MIC = 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$) CL 6569 のみで、耐性出現頻度の平均値は 2.74×10^{-7} であった。イミペネムの MIC をブレイクポイントまで低下させるのに必要なレレバクタム濃度は、親株で 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったのに対して、選択された変異株ではいずれも 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下 (範囲 : 8~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。次に、より高い濃度条件 (イミペネム 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ / レレバクタム 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又はイミペネム 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ / レレバクタム 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で耐性変異株の出現頻度を測定したところ、耐性変異株は得られなかった。

試験セット 2 : *P. aeruginosa* 分離株 3 株及び KPC 発現 *K. pneumoniae* 分離株 4 株の耐性出現頻度を EOP 測定により評価した。ブレイクポイント (*P. aeruginosa* : 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*K. pneumoniae* : 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の 4 倍濃度のイミペネム及びレレバクタム 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の存在下では、KPC 発現 *K. pneumoniae* のうち 2 株 (CL 6339 及び MB 10540) から変異株が選択された。2 つの菌株の耐性出現頻度はそれぞれ 24 時間培養で 2.00×10^{-8} 及び 1.32×10^{-8} 、48 時間培養で 2.00×10^{-8} 及び 2.19×10^{-8} であった。これらの変異株について、レレバクタム 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 存在下でのイミペネムの MIC を測定したところ、それぞれ親株の 4~32 倍及び 4~16 倍であった。*P. aeruginosa* については、CLB 24433 の 48 時間培養で変異が 3.58×10^{-9} の頻度で出現したが、その他の 2 株では変異株が出現しなかった。

P. aeruginosa 及び KPC 発現 *K. pneumoniae* において、レレバクタム・イミペネムに対する耐性が自然発生する頻度は非常に低いと予想される。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における血中濃度

① 日本人健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの単回投与 (012 試験¹⁵⁾)

日本人健康成人男性にレレバクタム (125~500 mg) とイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を点滴静注で併用単回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を下表に示す。レレバクタムの C_{coi} 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 $t_{1/2}$ に用量依存的な変化は認められなかった。

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%)]

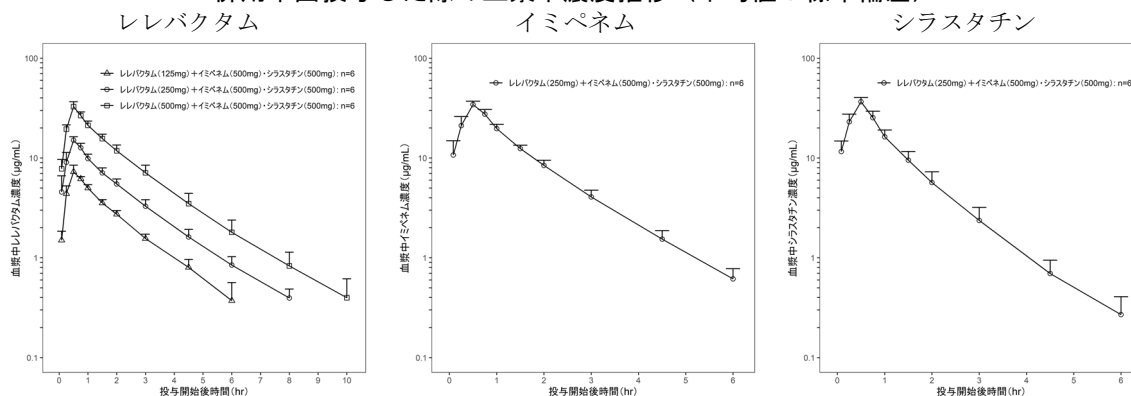
用量	レレバクタム			イミペネム	シラスタチン
	125 mg	250 mg	500 mg	500 mg	500 mg
例数	6	6	6	6	6
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	14.4 (5)	29.6 (12)	63.4 (14)	49.0 (9)	40.0 (18)
C_{coi} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) †	7.23 (16)	15.0 (9)	32.6 (12)	34.3 (8)	36.5 (11)
CL (mL/min)	145 (5)	141 (12)	131 (14)	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 250 mg 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)

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血漿中濃度推移 (平均値 + 標準偏差)



注) 本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

- ②日本人健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの反復投与（012試験¹⁵⁾）
日本人健康成人男性にレレバクタム（250 mg 又は 500 mg）とイミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）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下表に示す。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。

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%）]

用量	レレバクタム		イミペネム	シラスタチン
	250 mg	500 mg	500 mg	500 mg
例数	3	6	3	3
AUC _{0-6 hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	25.9 (6)	54.4 (11)	42.7 (1)	34.7 (8)
C _{coi} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) †	17.6 (19)	34.0 (10)	37.6 (20)	39.2 (18)
CL (mL/min)	161 (6)	153 (11)	184 (1)	226 (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 250 mg 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）

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1.25 g（レレバクタムとして250 mg/イミペネムとして500 mg/シラスタチンとして500 mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン（注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム）の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1日0.5～1.0 g（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。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2 g（力価）まで増量することができる。」である。

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に投与した際の血中濃度³²⁾

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下表に示す。

VII. 薬物動態に関する項目

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} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	202.4 (51.1)	241.5 (32.8)	132.2 (27.7)	187.7 (22.4)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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）

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g（レレバクタムとして 250 mg／イミペネムとして 500 mg／シラスタチンとして 500 mg）を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン（注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム）の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5～1.0 g（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。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 2 g（力価）まで増量することができる。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの薬物相互作用 (001 試験^{14,33}) : 外国人データ)

健康成人にレレバクタム（500 mg）又はイミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）を単独投与、及びレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを併用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を比較した結果、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。

VII. 薬物動態に関する項目

健康成人にレレバクタム（500 mg）又はイミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）を単独、及びレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを併用で単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの比較

		GMR	90%CI
レレバクタム†	AUC _{0-∞}	1.02	(0.97, 1.06)
	C _{coi} ‡	0.93	(0.85, 1.02)
イミペネム‡	AUC _{0-∞}	1.03	(0.95, 1.12)
	C _{coi} ‡	0.98	(0.89, 1.08)
シラスタチン§	AUC _{0-∞}	0.91	(0.87, 0.95)
	C _{coi} ‡	0.87	(0.81, 0.92)

GMR：幾何平均比（併用投与／単独投与）、CI：信頼区間

† レレバクタム単独投与時とレレバクタム＋イミペネム・シラスタチン併用投与時のレレバクタムの薬物動態の比較

‡ イミペネム・シラスタチン単独投与時とレレバクタム＋イミペネム・シラスタチン併用投与時のイミペネムの薬物動態の比較

§ イミペネム・シラスタチン単独投与時とレレバクタム＋イミペネム・シラスタチン併用投与時のシラスタチンの薬物動態の比較

‡ C_{coi}：静脈内投与終了時の血漿中濃度

注）本邦で承認された用法及び用量は、「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。

2) 健康成人を対象としたプロベネシドとの薬物相互作用（019試験³⁴⁾：外国人データ）

健康成人（14例）に本剤〔レレバクタム（250 mg）・イミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）、単回静脈内投与〕とプロベネシド（1 g、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。

健康成人に本剤を単独及びプロベネシド1 g 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及びイミペネム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：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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団 PK 解析から、健康成人におけるレレバクタム及びイミペネムのクリアランスは、それぞれ 7.23 L/hr 及び 12.68 L/hr と推定された。また HABP/VABP 患者におけるレレバクタム及びイミペネムのクリアランスは、健康成人と比較して、それぞれ約 43% 及び 38% 低かった。

(5) 分布容積

日本人健康成人男性（3 例）にレレバクタム（250 mg）とイミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）を点滴静注で 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 24.0 L、イミペネムで 16.2 L、シラスタチンで 14.0 L であった。

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g（レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg）を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。

イミペネム・シラスタチン（注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム）の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5～1.0 g（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。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 2 g（力価）まで増量することができる。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法³⁵⁾

第 I 相試験 7 試験（001、002、005、007、009、012 及び 019 試験）、第 II 相試験 2 試験（003 及び 004 試験）及び第 III 相試験 3 試験（013、014 及び 017 試験）のデータを用いて母集団 PK 解析を実施し、健康成人、腎機能障害者、cIAI、cUTI 及び HABP/VABP 患者におけるレレバクタム及びイミペネムの PK を評価した。母集団 PK 解析には、非線形混合効果モデル法を用いた。

レレバクタム及びイミペネム両方の母集団 PK の最終モデルを用いてレレバクタム及びイミペネム両方の PK/PD 目標値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する目的でシミュレーションを実施した。

(2) パラメータ変動要因

レレバクタム³⁵⁾

レレバクタムの母集団 PK モデルから、PK プロファイルは静脈内点滴投与の 2-コンパートメントモデルで表現することができた。PK パラメータは、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメントの分布容積（V2）、クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）の 4 つである。統計学的に有意な共変量として、CL に対する CL_{CR} 及び肺炎（感染症の種類として）、また V1 に対する体重及び肺炎が同定された。 CL_{CR} は、レレバクタムの CL に対する最も有意な共変量であった。

さらに、肺炎患者の人工呼吸器の装着 [人工呼吸器を装着した肺炎患者（人工呼吸器を装着した HABP 患者及び VABP 患者）、人工呼吸器を装着していない肺炎患者（人工呼吸器を装着していない HABP 患者）] の影響について、レレバクタムの母集団 PK モデルで評価した。肺炎患者の人工呼吸器の装着は、V1 に対する有意な共変量として同定された。

イミペネム³⁵⁾

イミペネムの母集団 PK モデルから、PK プロファイルは、静脈内点滴投与の 2-コンパートメントモデルで表現することができた。PK パラメータは、V1、V2、CL 及び Q の 4 つである。統計学的

VII. 薬物動態に関する項目

に有意な共変量として、CLに対する CL_{CR} 、体重及び肺炎、またV1に対する体重及び肺炎が同定された。 CL_{CR} は、イミペネムのCLに対する最も有意な共変量であった。

さらに、肺炎患者の人工呼吸器の装着の影響について、イミペネムの母集団 PK モデルで評価した。肺炎患者の人工呼吸器の装着は、V1に対する有意な共変量として同定された。

母集団 PK モデルから、腎機能障害の程度がレレバクタム及びイミペネムの PK に対して臨床的に最も意味のある影響を及ぼし、腎機能障害を有する集団での用量調節の必要性が示された。体重、年齢、性別及び人種に基づく用量調節は不要である。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

レレバクタム³⁶⁾

〈雄ラット〉

雄ラットに¹⁴C-レレバクタム 28 mg/kg (約 100 μ Ci/kg) を 30 分かけて静脈内投与し、投与後 30 分～168 時間に検体を採取した。最高濃度到達時間におけるレレバクタム濃度は 1.5 μ g/g 未満と低かった。

イミペネム・シラスタチン

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

レレバクタム³⁶⁾

〈妊娠ラット、妊娠ウサギ〉

レレバクタム 450 mg/kg/日を妊娠ラットでは妊娠 6～20 日目、妊娠ウサギでは妊娠 7～20 日目の期間反復静脈内投与し、妊娠 20 日目における母動物と胎児の血漿中レレバクタム濃度を測定し、レレバクタムの胎盤通過性を検討した。母動物及び胎児の血液検体は、妊娠 20 日目のラットでは投与後 0.25 時間、妊娠 20 日目のウサギでは投与後 0.33 及び 0.75 時間に採取した。胎児/母動物血漿中濃度比は、ラットで約 0.05、ウサギで約 0.03～0.06 であり、レレバクタムは両動物種において胎盤通過性を示したが、胎児の血漿中濃度は母動物の血漿中濃度の約 3%～6%であった。

イミペネム・シラスタチン³⁷⁾

妊婦 (n = 3) にイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を 30 分点滴静注後、1 時間 6 分～3 時間 4 分後での臍帯血清中濃度はイミペネム 1.96～10.27 μ g/mL、シラスタチン 2.52～8.19 μ g/mL を示した。羊水にはイミペネム 0.88～4.43 μ g/mL、シラスタチン 0.5 以下～4.29 μ g/mL の移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

レレバクタム³⁸⁾

〈妊娠ラット〉

レレバクタム 450 mg/kg/日を妊娠ラットの妊娠 6 日目～授乳 14 日目の期間反復静脈内投与し、授乳 14 日目における母体血漿中及び乳汁中のレレバクタム濃度を測定し、乳汁移行性を検討した。母体血漿及び乳汁の検体は、授乳 14 日目の投与後 0.25 時間に採取した。ラットの乳汁/母

VII. 薬物動態に関する項目

体血漿中濃度比は、投与後 0.25 時間で約 0.05 であり、授乳ラットにおけるレレバクタムの乳汁中への移行が示唆された。

イミペネム・シラスタチン

授乳婦 (n=76) にイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を 30 分点滴静注開始後、1~5 時間後における母乳中濃度はイミペネム < 0.2 (検出限界値以下) ~0.5 µg/mL、シラスタチンは全例検出限界値 (1.0 µg/mL) 以下であった³⁹⁾。

〈参考：ラット母乳中への移行性〉

出産後 14 日前後のラットに ¹⁴C-イミペネム (5 mg/kg) ・シラスタチン (5 mg/kg) を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後では 0.45 µg/mL であり、その後漸減し、24 時間では 0.01 µg/mL であった。

同様にイミペネム (5 mg/kg) ・¹⁴C-シラスタチン (5 mg/kg) を静脈内投与したときの乳汁中 ¹⁴C-シラスタチン放射能濃度は投与後 1 時間では 0.28 µg/mL、4 時間で 0.16 µg/mL、8 時間で 0.31 µg/mL と上昇したが、24 時間では 0.04 µg/mL、48 時間後にはほとんど消失した。

(4) 髄液への移行性

レレバクタム

該当資料なし

イミペネム・シラスタチン

1) 小児

年齢 15 日~2 ヶ月、3.1~5.8 kg の小児化膿性髄膜炎 3 例における 7 回の測定において、イミペネム・シラスタチン 13 mg (力価) /13 mg~40 mg (力価) /40 mg/kg を 30~60 分点滴静注した 30~75 分後のイミペネム髄液中濃度は、2.0~14.4 µg/mL を示し、シラスタチンは 3.5~5.2 µg/mL (4 回測定) を示した⁴⁰⁾。

2) 成人

70 歳の緑膿菌性髄膜炎患者 1 例に、イミペネム・シラスタチン 2 g/2 g/日 3 日間、3 g/3 g/日 5 日間点滴静注後のイミペネム髄液中濃度は 5.89 µg/mL であった。採取時間は不明であり、またシラスタチンについては未測定であった⁴¹⁾。

(5) その他の組織への移行性

1) 健康成人を対象とした肺移行性試験 (007 試験⁴²⁾ : 外国人データ)

健康成人 (16 例) にレレバクタム (250 mg) とイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を点滴静注で 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。

注) 本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5~1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) ヒトにおけるその他の組織への移行性

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、骨髄、羊水、乳汁等への移行が認められている^{39,43~49)}。

3) ラットにおける組織中分布 (参考データ)

レレバクタム

雄の白色ラットに ¹⁴C-レレバクタム 28 mg/kg を 30 分で単回静脈内投与した際の組織中分布⁵⁰⁾

(放射能当量: μg/g 組織)

投与後時間 組織	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr	168hr
大動脈	32.512	18.354	2.692	0.451	0.413	0.114	BQL	BQL	BQL
血液	41.831	12.935	1.564	0.169	0.135	BQL	0.107	BQL	BQL
骨髄	8.310	3.686	1.121	0.783	0.384	0.166	BQL	BQL	BQL
リンパ節	12.033	8.885	5.554	0.953	0.885	0.270	0.263	0.128	BQL
脾臓	9.031	4.016	1.630	0.965	0.692	0.309	0.216	BQL	BQL
胸腺	6.295	3.720	1.860	0.963	0.654	0.148	0.186	BQL	BQL
胆汁	46.367	6.187	5.569	1.074	0.884	BQL	0.216	BQL	BQL
腎皮質	315.004	94.605	19.183	9.231	6.025	5.286	4.017	2.921	1.302
腎髄質	276.140	77.783	12.561	4.982	2.495	1.272	0.696	0.623	0.123
肝臓	19.188	25.093	20.704	9.547	4.060	0.614	0.351	0.229	0.128
膀胱	85.268	10.932	2.763	1.679	0.971	0.913	0.184	0.121	BQL
膀胱 (内容物)	931.676	728.900	38.910	50.517	7.625	0.821	BQL	BQL	BQL
小脳	0.723	0.374	0.229	0.076	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
大脳	0.621	0.306	0.222	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脳髄質	0.317	0.197	0.168	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
嗅葉	0.659	0.434	0.364	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脈絡叢	6.291	1.993	0.798	0.592	0.282	BQL	BQL	BQL	BQL
脊髄	0.588	0.329	0.224	0.096	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
副腎	13.448	4.203	1.793	0.651	0.661	0.117	0.073	BQL	BQL
下垂体	9.231	3.517	2.592	0.910	0.886	0.403	0.187	BQL	BQL
甲状腺	9.931	5.907	2.091	1.034	0.584	0.400	0.231	0.441	BQL
眼窩外涙腺	6.036	4.245	1.188	0.729	0.438	0.163	BQL	BQL	BQL
眼窩内涙腺	10.105	4.927	1.048	0.556	0.377	0.098	BQL	0.087	BQL
ハーダー腺	6.126	3.407	0.898	0.655	0.402	0.175	BQL	BQL	BQL
乳腺部	12.054	1.812	1.131	0.966	0.798	BQL	BQL	BQL	BQL
睪臓	9.412	3.475	2.221	0.729	0.416	0.068	BQL	BQL	BQL
包皮腺	12.959	6.569	2.515	1.398	1.019	0.443	BQL	0.074	BQL
唾液腺	13.002	6.296	2.235	0.957	0.612	0.158	BQL	BQL	BQL
脂肪組織 (褐色)	10.748	5.651	2.259	0.793	0.632	0.180	0.091	BQL	0.082
脂肪組織 (白色)	7.101	1.718	0.852	0.184	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
皮膚 (非色素性)	35.824	11.136	2.392	0.898	0.445	0.140	0.083	BQL	BQL
精巣上部	16.004	3.830	1.922	0.727	0.191	0.122	0.194	BQL	BQL
前立腺	5.513	3.712	1.006	0.361	0.385	0.077	BQL	BQL	BQL
精嚢	1.365	0.988	0.206	0.221	0.209	0.068	BQL	BQL	BQL
精巣	5.059	4.156	0.844	0.379	0.222	BQL	BQL	BQL	BQL
骨	1.191	0.507	0.136	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
横隔膜	5.087	2.852	1.003	0.478	0.330	0.120	0.098	BQL	BQL
心筋	14.186	7.100	1.923	0.547	0.336	BQL	BQL	BQL	BQL
骨格筋	4.315	1.476	0.504	0.206	0.136	BQL	BQL	BQL	BQL

VII. 薬物動態に関する項目

組織 \ 投与後時間	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr	168hr
肺	29.784	9.137	2.893	0.809	0.433	0.149	BQL	BQL	BQL
鼻甲介	7.995	2.826	1.457	0.499	0.319	0.096	0.224	BQL	BQL
盲腸	22.827	9.251	2.514	1.096	1.904	0.359	0.244	BQL	BQL
盲腸 (内容物)	BQL	0.239	0.661	1.573	73.178	1.237	3.315	2.316	BQL
大腸	18.793	8.949	3.529	1.834	2.002	0.391	0.252	0.221	BQL
大腸 (内容物)	0.126	2.701	2.993	6.424	37.732	1.793	5.561	2.242	BQL
食道	79.392	11.772	3.020	1.269	0.958	0.176	0.362	BQL	BQL
口腔粘膜	30.237	12.633	2.983	1.524	1.385	0.176	0.311	BQL	BQL
小腸	11.178	7.006	2.763	6.810	0.929	0.077	0.067	BQL	BQL
小腸 (内容物)	15.618	15.029	42.342	418.379	18.384	0.656	3.713	1.153	BQL
胃粘膜	13.217	10.713	2.419	0.596	0.528	0.145	BQL	BQL	BQL
胃 (内容物)	11.229	69.475	6.226	0.554	0.670	1.554	0.508	BQL	BQL
水晶体	0.385	0.190	0.164	0.075	0.069	BQL	BQL	BQL	BQL
眼球血管膜	29.237	3.757	1.955	0.595	0.362	BQL	BQL	BQL	BQL

BQL : 定量下限未満

雄の有色ラットに ^{14}C -レバクタム 28 mg/kg を 30 分で単回静脈内投与した際の組織中分布⁵⁰⁾
(放射能当量 : $\mu\text{g/g}$ 組織)

組織 \ 投与後時間	1hr	8hr	24hr	168hr	672hr
大動脈	3.482	0.145	BQL	BQL	BQL
血液	12.763	0.097	0.078	BQL	BQL
骨髄	3.757	0.337	0.188	BQL	BQL
リンパ節	4.144	0.347	0.129	BQL	BQL
脾臓	3.579	0.565	0.307	BQL	BQL
胸腺	3.161	0.481	0.126	BQL	BQL
胆汁	16.019	2.631	0.224	BQL	BQL
腎皮質	141.238	5.494	3.998	1.034	BQL
腎髄質	281.213	2.305	0.998	0.287	BQL
肝臓	22.609	2.801	0.430	0.101	BQL
膀胱	13.360	2.246	0.996	BQL	BQL
膀胱 (内容物)	3407.587 [†]	16.549	0.884	BQL	BQL
小脳	0.495	0.113	BQL	BQL	BQL
大脳	0.424	BQL	BQL	BQL	BQL
脳髄質	0.248	BQL	BQL	BQL	BQL
嗅葉	0.468	BQL	BQL	BQL	BQL
脈絡叢	3.893	0.311	BQL	BQL	BQL
脊髄	0.317	BQL	BQL	BQL	BQL
副腎	5.044	0.554	0.109	BQL	BQL
下垂体	4.148	0.442	0.342	BQL	BQL
甲状腺	5.396	0.929	0.572	0.122	BQL
眼窩外涙腺	5.320	0.292	0.147	BQL	BQL
眼窩内涙腺	6.170	0.258	BQL	BQL	BQL
ハーダー腺	3.386	0.328	0.133	BQL	BQL
乳腺部	2.798	0.387	0.088	BQL	BQL
膵臓	3.979	0.438	BQL	BQL	BQL
包皮腺	5.931	0.550	0.150	0.082	BQL

VII. 薬物動態に関する項目

投与後時間 組織	1hr	8hr	24hr	168hr	672hr
唾液腺	6.535	0.409	0.091	BQL	BQL
脂肪組織（褐色）	5.368	0.370	0.163	BQL	BQL
脂肪組織（白色）	2.337	BQL	BQL	BQL	BQL
皮膚（非色素性）	14.126	0.578	0.169	BQL	BQL
皮膚（色素性）	12.636	0.425	0.323	BQL	BQL
精巣上体	6.147	0.431	0.112	BQL	BQL
前立腺	2.937	0.280	0.187	BQL	BQL
精囊	1.359	0.283	0.143	BQL	BQL
精巣	2.446	0.187	0.159	BQL	BQL
骨	0.389	BQL	BQL	BQL	BQL
横隔膜	3.207	0.464	0.216	BQL	BQL
心筋	7.500	0.329	BQL	BQL	BQL
骨格筋	1.669	0.130	0.070	BQL	BQL
肺	10.704	0.955	0.133	BQL	BQL
鼻甲介	2.921	0.243	0.075	BQL	BQL
盲腸	9.089	1.880	0.161	BQL	BQL
盲腸（内容物）	0.618	221.769	1.680	BQL	BQL
大腸	6.673	4.522	0.133	BQL	BQL
大腸（内容物）	2.262	157.976	2.140	BQL	BQL
食道	11.581	0.630	0.252	BQL	BQL
口腔粘膜	9.859	0.851	0.080	BQL	BQL
小腸	7.950	1.472	0.196	BQL	BQL
小腸（内容物）	118.140	2.257	0.713	BQL	BQL
胃粘膜	6.261	0.367	0.070	BQL	BQL
胃（内容物）	48.230	0.453	BQL	BQL	BQL
水晶体	0.228	BQL	BQL	BQL	BQL
眼球血管膜	10.785	0.309	BQL	BQL	BQL

BQL：定量下限未満、† 定量上限超

VII. 薬物動態に関する項目

イミペネム・シラスタチン（参考）

ラットに ^{14}C -イミペネム（10 mg/kg）・シラスタチン（10 mg/kg）

又はイミペネム（10 mg/kg）・ ^{14}C -シラスタチン（10 mg/kg）を

単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度（n=3）

（放射能当量： $\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{g/g}$ 組織）

組織	薬剤	投与後の時間		
		0.5hr	2hr	6hr
血漿	IPM	8.59	0.60	0.20
	CS	4.47	0.13	0.31
副腎	IPM	2.91	0.55	※
	CS	0.56	0.03	0.07
脂肪	IPM	1.11	0.23	0.07
	CS	-	-	-
心臓	IPM	2.23	0.24	0.10
	CS	0.85	0.03	0.07
小腸	IPM	3.57	8.81	2.98
	CS	3.89	1.36	0.27
肺	IPM	3.90	0.51	0.19
	CS	2.06	0.27	0.17
膵臓	IPM	2.95	0.62	0.33
	CS	0.95	0.12	0.08
精巣	IPM	1.00	0.11	0.08
	CS	0.61	0.05	0.03
脾臓	IPM	1.76	0.42	0.29
	CS	0.50	0.08	0.09
胃	IPM	1.87	0.81	0.26
	CS	0.91	0.04	0.05
筋肉	IPM	0.97	0.12	0.07
	CS	-	-	-
肝臓	IPM	6.41	4.55	1.81
	CS	10.31	0.63	0.52
腎臓	IPM	54.07	10.55	3.33
	CS	74.37	7.56	4.30
脳	IPM	0.21	0.07	0.02
	CS	0.08	0.00	0.00

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

※：検出限界以下

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

レバクタム⁵¹⁾：約 22%（ヒト血漿蛋白結合率）

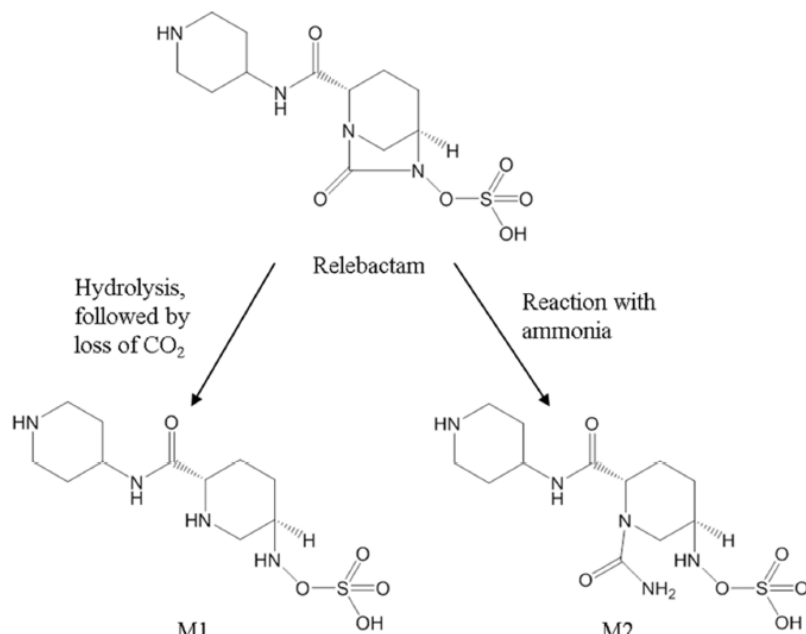
イミペネム：約 20%（ヒト血清蛋白結合率）

シラスタチン：約 40%（ヒト血清蛋白結合率）

6. 代謝

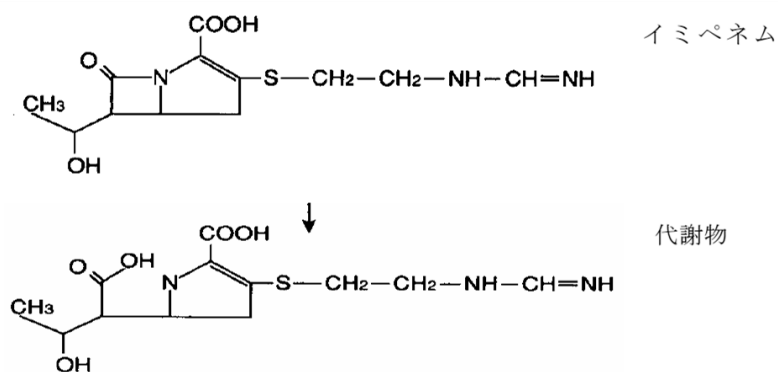
(1) 代謝部位及び代謝経路

レレバクタム：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。



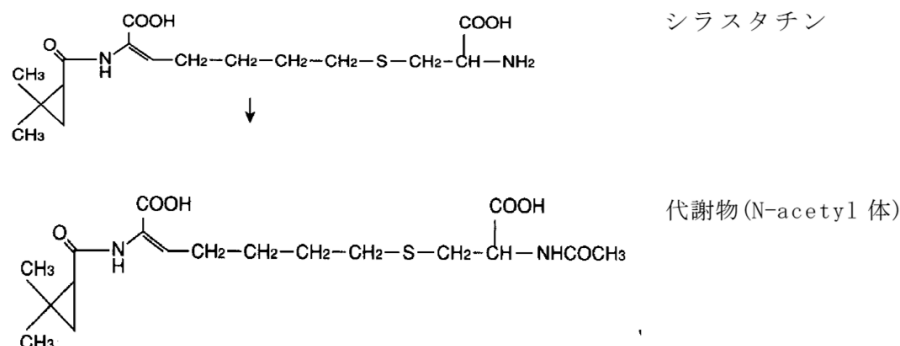
ラットにおけるレレバクタムの代謝経路

イミペネム：腎近位尿細管上皮細胞刷子縁に局在する dehydropeptidase-I (DHP-I) により β-ラクタム環が水解開裂した代謝物へと代謝される（代謝率：約20%）。



VII. 薬物動態に関する項目

シラスタチン：腎で N-アセチル体へと代謝される（代謝率：約 12%）。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

レレバクタム：わずかな代謝しか受けないため、代謝に関与する酵素について、さらなる検討は実施していない。代謝物 M1 は分解生成物としても報告されており、M1 の形成も同様に非酵素的であることが示唆されている⁵²⁾。

イミペネム：該当しない

シラスタチン：該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

レレバクタムの代謝物：該当資料なし

イミペネムの代謝物：抗菌力、急性毒性及び薬理作用に関して特筆すべき作用は認められていない。

シラスタチンの代謝物：DHP-I 阻害活性はシラスタチンより約 1.4 倍強いが、血中半減期は約半分と短い。急性毒性、その他の薬理作用に関して特筆すべき作用は認められていない。

7. 排泄

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌により腎臓から排泄される (外国人データ)⁵¹⁾。

外国人健康成人 (6 例) にレレバクタム (250 mg) とイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) を反復投与した際、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 135 mL/min であり、血漿クリアランス (148 mL/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 (250 mg) とイミペネム (500 mg) ・シラスタチン (500 mg) 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。

VII. 薬物動態に関する項目

注) 本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を1日 4回 30分かけて点滴静注する。」である。

イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1日 0.5~1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験⁵³⁾

レレバクタムは有機アニオントランスポーター (organic anion transporter : OAT) 3、OAT4、Multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 及び MATE2K の基質である。

これらのトランスポーターはレレバクタムの尿中への能動的尿細管分泌に寄与する可能性がある。しかし、レレバクタムの能動的尿細管分泌は総クリアランスの約 30%にすぎないため、これらのトランスポーター (OAT 及び MATE) の阻害による薬物相互作用の影響はわずかであり、臨床的に意味はないと考えられる。

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 1.9 µM 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。

In vitro 薬物相互作用試験において、汎用される抗菌薬及び抗真菌薬 (ピペラシリン・タゾバクタム、シプロフロキサシン、フルコナゾール、アンピシリン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシン、セファゾリン) は、OAT3 を介したレレバクタムの取込みを意味のある程度に阻害はしなかった (IC₅₀ : > 50 µM) 。

9. 透析等による除去率

血液透析 (005 試験 : 外国人データ¹³⁾)

血液透析を必要とする外国人末期腎不全患者 6 例に、血液透析直後にレレバクタム (125 mg) とイミペネム (250 mg) ・シラスタチン (250 mg) を単回静脈内投与した。約 1 週間後に、血液透析前 30 分にレレバクタム (125 mg) とイミペネム (250 mg) ・シラスタチン (250 mg) を単回静脈内投与した。血液透析を必要とする外国人末期腎不全患者に、レレバクタムとイミペネム・シラスタチンを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透析クリアランス及び透析による除去率を下表に示す。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。

注) 本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を1日 4回 30分かけて点滴静注する。」である。

イミペネム・シラスタチン (注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム) の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1日 0.5~1.0 g (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。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 2 g (力価) まで増量することができる。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

血液透析を必要とする外国人末期腎不全患者にレレバクタム（125 mg）とイミペネム（250 mg）・シラスタチン（250 mg）を透析前に 30 分かけて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 CL_d 及び透析による除去率

時点 (hr)	例数	幾何平均 (変動係数%)					
		レレバクタム		イミペネム		シラスタチン	
		CL _d (mL/min)	除去率	CL _d (mL/min)	除去率	CL _d (mL/min)	除去率
1	3	172 (3.5)	73 (1.8)	174 (5.0)	73 (3.8)	132 (17.2)	56 (15.6)
1.5	3	158 (9.4)	67 (9.5)	157 (9.9)	66 (10.1)	108 (24.1)	46 (22.6)
2	4	170 (5.9)	73 (4.5)	169 (7.2)	72 (5.8)	115 (17.8)	49 (15.6)
2.5	4	166 (7.0)	71 (5.6)	163 (7.2)	69 (6.3)	109 (8.6)	47 (6.3)
3	6	171 (5.4)	73 (4.1)	167 (7.8)	71 (7.0)	118 (12.5)	50 (11.1)
3.5	6	177 (15.7)	76 (15.7)	186 (19.1)	79 (19.0)	118 (9.8)	50 (8.2)
4	6	204 (20.2)	87 (19.6)	204 (20.3)	87 (19.7)	114 (11.5)	48 (9.6)
4.5	6	198 (23.0)	84 (22.2)	194 (25.5)	83 (24.7)	111 (11.0)	47 (9.0)

CL_d = (1 - Hct) × QB × [(透析前濃度 - 透析後濃度) / (透析前濃度)]

Hct : ヘマトクリット値、QB : 血流量 (350 mL/min)

除去率 = | 100 × (透析後濃度 - 透析前濃度) / 透析前濃度 |

イミペネム・シラスタチン (参考)

他の抗生剤同様、透析膜の種類や他の透析条件によって、除去率が大きく異なる。

1) 腹膜透析

持続的自己管理腹膜透析 (Continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD) 施行患者にイミペネム (0.5 g) ・シラスタチン (0.5 g) を 30 分間で点滴静注投与をおこなった時、24 時間までの透析液中の回収率はイミペネム 7.0%、シラスタチン 13.1%であった⁵⁴⁾。

2) 血液透析

①血液透析施行患者 (n = 5 ; 60~82 歳) にイミペネム (0.5 g) ・シラスタチン (0.5 g) を 30 分間かけて点滴静注をおこなった時、透析施行中の血中半減期 t_{1/2} (β) はイミペネムでは平均 0.99 時間であり腎機能正常者と同程度であったが、シラスタチンでは平均 1.72 時間と腎機能正常者に比べ約 2 倍であった。ともに透析膜を透過するが、イミペネムはシラスタチンに比べ膜透過率が高いことが明らかとなった⁵⁵⁾。

②持続的静脈血液透析 (Continuous venovenous hemodialysis : CVVHD) 施行中の急性腎不全患者 (n = 6) にイミペネム (0.5 g) ・シラスタチン (0.5 g) を 30 分間かけて点滴静注した時の血中半減期はイミペネム 2.79 ± 0.3 時間、シラスタチン 6.67 ± 0.93 時間であった。また CVVHD によるクリアランスはイミペネム 18.7 ± 1.2 mL/min、シラスタチン 13.7 ± 3.4 mL/min であった⁵⁶⁾。

3) 直接血液灌流

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4) 血液濾過

- ① 持続的血液濾過透析法 (Continuous hemodiafiltration : CHDF) 施行中の急性腎不全患者 (n = 3) を対象に、イミペネムの薬物動態を検討した結果、イミペネムの血中半減期は平均約 2.1 時間と腎機能正常患者 (約 1 時間) の約 2 倍であった⁵⁷⁾。
- ② 持続的静脈血液濾過 (Continuous venovenous hemofiltration : CVVH) 施行患者 (n = 5) 及び持続的動脈血液濾過 (Continuous arteriovenous hemofiltration : CAVH) 施行患者 (n = 1) にイミペネム (0.5 g) ・シラスタチン (0.5 g) を 30 分間かけて点滴静注した時の 12 時間までの平均除去率はイミペネム 11.7%、シラスタチン 46.2%であった⁵⁸⁾。
- ③ (参考：海外データ)
間歇的血液濾過 (Intermittent hemofiltration : IHF) 施行中の慢性腎不全患者 (n = 6) にイミペネム (0.5 g) ・シラスタチン (0.5 g) を点滴静注した時の 3 時間までの除去率 (平均) はイミペネム及びシラスタチンともに約 75%であった⁵⁹⁾。
- ④ (参考：海外データ)
CAVH 施行患者 (n = 8) にイミペネム (0.5 g) ・シラスタチン (0.5 g) を点滴静注した時の 24 時間までの除去率は、イミペネム約 7%、シラスタチン約 30%であった⁶⁰⁾。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（005 試験：外国人データ¹³⁾）

臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果、腎障害の程度によりレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの曝露量（AUC）に臨床的に意味のある違いがみられた。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下表に示す。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。

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（125 mg）とイミペネム（250 mg）・シラスタチン（250 mg）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%）]

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/1.73 m²

軽度腎機能障害者：50 < CL_{CR} < 80 mL/min/1.73 m²

中等度腎機能障害者：30 ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min/1.73 m²

重度腎機能障害者：CL_{CR} < 30 mL/min/1.73 m²

ESRD 患者：血液透析中

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1.25 g（レレバクタムとして 250 mg／イミペネムとして 500 mg／シラスタチンとして 500 mg）を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。」である。イミペネム・シラスタチン（注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム）の承認された用法及び用量は、「通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5～1.0 g（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。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 2 g（力価）まで増量することができる。」である。

(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。

(3) 高齢者（002 試験：外国人データ⁶¹⁾

高齢（60～75歳）と非高齢（18～45歳）の健康被験者に対して、レレバクタム（125 mg）とイミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）を30分かけて点滴静注で併用単回投与し、レレバクタムのPKに対する年齢の影響を評価した。高齢の健康被験者の C_{coi} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、非高齢の健康被験者と比較して、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%高かったものの、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

母集団PK解析において、レレバクタム及びイミペネムのPKパラメータに対する年齢の影響は検出されなかった。高齢及び非高齢被験者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量の差は、母集団PKモデルの共変量として腎機能（ CL_{CR} ）を含めることで考慮されることから、PKに対する年齢の影響は、主に年齢とともに腎機能が低下することによる影響であることが示唆される。

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1.25 g（レレバクタムとして250 mg/イミペネムとして500 mg/シラスタチンとして500 mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。」である。

(4) 性別（002 試験：外国人データ⁶¹⁾

健康高齢男女と健康若年男女に対して、レレバクタム（125 mg）とイミペネム（500 mg）・シラスタチン（500 mg）を30分かけて点滴静注で併用単回投与し、レレバクタムのPKに対する性別の影響を評価した。レレバクタム及びイミペネムの曝露量を健康高齢者の男女間並びに健康若年者の男女間で比較した結果、いずれの比較でも、曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。レレバクタム及びイミペネムのCLに対する共変量として CL_{CR} を組入れた後、性別の影響は認められなかったことから、性別に基づく用量調節は不要である。一般的に女性は男性に比べて腎機能が低く、これにより、女性で認められたレレバクタムの曝露量の増加は説明可能と考えられる。

注）本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1.25 g（レレバクタムとして250 mg/イミペネムとして500 mg/シラスタチンとして500 mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

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. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

- 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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 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こりやすい。 [11.1.1 参照]

（解説）

- 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。

(2) 腎機能障害患者

- 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こりやすい。 [7.1、11.1.1 参照]

（解説）

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。

(3) 肝機能障害患者

- 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]

（解説）

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

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。

（解説）

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。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

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。

(7) 小児等

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。

（解説）

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。

(8) 高齢者

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]

（解説）

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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

（解説）

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。

(2) 併用注意とその理由

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 ⁶²⁾ 。

（解説）

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. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

（解説）

本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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)}）</p> <p>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]</p> <p>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)}）</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

(解説)

11.1.1～11.1.9 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。

(2) その他の副作用

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
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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）で認められた副作用の発現例数

	二重盲検投与 本剤+プラセボ群		非盲検投与 本剤群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
例数	31		3		34	
副作用発現例数	5	(16.1)	1	(33.3)	6	(17.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(5.9)
注入部位紅斑	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
発熱	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
臨床検査	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(5.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(5.9)
代謝および栄養障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
高血糖	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
神経系障害	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(2.9)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(2.9)

MedDRA version 22.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

（解説）

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。

10. 過量投与

13. 過量投与

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]

（解説）

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。

11. 適用上の注意

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 100 mL の点滴バッグから注射筒 2本にそれぞれ約 10 mL 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 10 mL 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 10 mL 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 90 mL/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 100 mL 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	1 g ¹⁾	20 mL	80 mL
30～59 mL/min	0.75 g ²⁾	40 mL	60 mL
15～29 mL/min	0.5 g ³⁾	60 mL	40 mL
血液透析中の末期腎不全患者	0.5 g ³⁾	60 mL	40 mL

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）

14.1.4 配合変化を起こすので、プロポフォルとの混合は避けること。

14.1.5 調製後は 30°C 以下では 4 時間以内、2～8°C 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。

（解説）

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。

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。

※なお、本剤1バイアル中には本剤 1.25 g（レレバクタム 250 mg、イミペネム 500 mg、シラスタチン 500 mg）が含有される。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

レレバクタム

レレバクタムの安全性薬理試験の概要⁶³⁾

試験	動物種	投与経路	投与量	結果
心血管系				
hERG 電流測定試験	hERG [†] チャネルを異種発現させた CHO [‡] -K1 細胞	<i>in vitro</i>	0, 30, 300 μM* (名目濃度)	影響は認めず
心拍数、血圧、心電図	麻酔雑種イヌ (雌 3 匹)	静脈内	0, 3, 7, 20 mg/kg	影響は認めず
心拍数、血圧、心電図	覚醒アカゲザル (雄 4 匹)	静脈内	0, 25, 75, 225 mg/kg	影響は認めず
呼吸器系				
呼吸数、呼吸深度、体温	覚醒アカゲザル (雄 4 匹)	静脈内	0, 25, 75, 225 mg/kg	影響は認めず
神経/行動、中枢神経機能				
機能観察総合評価 (FOB) §	ラット (6 匹/群)	静脈内	0, 50, 150, 450 mg/kg	影響は認めず

* : レレバクタムの実際の濃度は 32 μM, 318 μM

[†]hERG : Human ether-à-go-go-related gene (ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)

[‡]CHO : Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)

§ FOB (Functional Observational Battery) : ホームケージ、ハンドリング及びオープンフィールドでの観察、刺激反応性の評価並びに握力、開脚幅、ホットプレート刺激に対する反応潜時及び体温の測定

イミペネム・シラスタチン

イミペネム/シラスタチンの安全性薬理試験の概要

試験項目	動物種	投与経路	結果		
			イミペネム	シラスタチン	イミペネム/シラスタチン
中枢神経系					
一般行動観察	マウス	腹腔内	150 mg/kg : 変化なし	150 mg/kg : 変化なし	—
		静脈内	—	—	100/100 mg/kg : 変化なし
抗痙攣作用	マウス	腹腔内	150 mg/kg : 作用なし	150 mg/kg : 作用なし	—
		静脈内	—	—	100/100 mg/kg : 作用なし
脳波	ウサギ	静脈内	100 mg/kg : 影響なし 200 mg/kg : 1/11 例 400 mg/kg : 2/6 例 に各々発作性発射 (異常脳波) 発現	400 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg : 影響なし 200/200 mg/kg : 2/11 例 400/400 mg/kg : 2/6 例 に各々発作性発射 (異常脳波) 発現
回避行動	ラット	静脈内	100 mg/kg : 弁別回避反応亢進	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg : 影響なし
体温	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg : 影響なし
自発運動量	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg : 影響なし
麻酔延長作用	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg : 影響なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	結果		
			イミペネム	シラスタチン	イミペネム/シラスタチン
呼吸器系					
呼吸数、換気量、全肺抵抗、肺コンプライアンス	イヌ	静脈内	10 mg/kg：影響なし	40 mg/kg：影響なし	—
呼吸数	イヌ	静脈内	100 mg/kg：影響なし	100 mg/kg：影響なし	100/100 mg/kg：影響なし
循環器系					
血圧、心拍数、心電図	イヌ	静脈内	100 mg/kg：影響なし	100 mg/kg：影響なし	25/25 mg/kg：影響なし 100/100mg/kg：軽度血圧下降
薬物等*による血圧の変動に対する作用	イヌ	静脈内	100 mg/kg：作用なし	100 mg/kg：作用なし	25/25mg/kg及び100/100mg/kg：総頸動脈洞閉塞による昇圧反応抑制
自律神経系					
腸管輸送能	マウス	静脈内	100 mg/kg：影響なし	100 mg/kg：影響なし	100/100 mg/kg：影響なし
胃液分泌	ラット	静脈内	100 mg/kg：影響なし	100 mg/kg：影響なし	100/100 mg/kg：影響なし
瞬膜	イヌ	静脈内	25 mg/kg：作用なし 100 mg/kg：一過性の弱い収縮抑制	100 mg/kg：作用なし	25/25 mg/kg：作用なし 100/100 mg/kg：一過性の弱い収縮抑制
平滑筋					
摘出回腸 抗ヒスタミン作用 抗アセチルコリン作用	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし	10 ⁻⁵ /10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：作用なし 10 ⁻⁵ /10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：作用なし
摘出気管平滑筋 抗ヒスタミン作用	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし	10 ⁻³ g/mL：軽度抑制	10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：軽度抑制
摘出子宮 妊娠子宮の自動運動 非妊娠子宮の自動運動	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：影響なし 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：影響なし	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：影響なし 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：影響なし	10 ⁻⁵ /10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：影響なし 10 ⁻⁵ /10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：影響なし
摘出輸精管 抗ノルアドレナリン作用	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻³ g/mL：軽度抑制	10 ⁻³ g/mL：軽度抑制	10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：軽度抑制
摘出胃条片 抗セロトニン作用	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：作用なし	10 ⁻⁵ /10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：作用なし
摘出十二指腸 自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL：影響なし	10 ⁻³ g/mL：軽度抑制	10 ⁻³ /10 ⁻³ g/mL：軽度抑制
末梢神経系					
神経・筋接合部	ラット	静脈内	100 mg/kg：作用なし	100 mg/kg：作用なし	100/100 mg/kg：作用なし
局所麻酔作用 表面麻酔 浸潤麻酔	モルモット	点眼皮内	25 mg/mL：作用なし 25 mg/mL：作用なし	25 mg/mL：作用なし 25 mg/mL：作用なし	25/25 mg/mL：作用なし 25/25 mg/mL：作用なし
腎機能					
尿量	イヌ	静脈内	100 mg/kg：影響なし	100 mg/kg：影響なし	100/100 mg/kg：影響なし
電解質排泄	イヌ	静脈内	10 mg/kg：影響なし 25, 100 mg/kg：Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄を軽度亢進	100 mg/kg：影響なし	25/25 mg/kg：影響なし 100/100 mg/kg：Na ⁺ 排泄を軽度亢進
腎クリアランス	イヌ	静脈内	25, 100 mg/kg：軽度上昇	100 mg/kg：影響なし	100/100 mg/kg：影響なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	結果		
			イミペネム	シラスタチン	イミペネム/シラスタチン
血液凝固時間に対する作用	ラット	静脈内	—	—	400/400 mg/kg : 影響なし
溶血作用	ヒト血液	<i>in vitro</i>	20 mg/mL : 作用なし	20 mg/mL : 作用なし	10/10 mg/mL : 作用なし 20/20 mg/mL : 弱い溶血作用を示した

*ノルアドレナリン、アドレナリン、アセチルコリン、チラミン及び両側頸動脈閉塞
— : 試験実施せず

(3) その他の薬理試験

1) *In vitro* 副次的薬理試験

レレバクタム⁶⁴⁾

レレバクタムの特異性を評価するため、標準的な酵素及びその他の受容体アッセイから成る大型パネルに対するレレバクタムの活性を評価した。レレバクタムは、163種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素アッセイのいずれにおいても、10~100 µMの濃度で阻害率が50%未満であったことから、オフターゲット作用を有さないことが示された。

2) *In vivo* 副次的薬理試験

レレバクタム

該当資料なし

イミペネム・シラスタチン

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

レレバクタム⁶⁵⁾

レレバクタムをラットに450 mg/kgの用量で静脈内投与したところ、痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいはピンク色から赤色の尿による汚れといった被験物質関連の重度の臨床症状及びそれによる一部の動物の計画外の死亡が単回投与後に認められたことから、概略の致死量は450 mg/kgであった。

レレバクタムをアカゲザルに225 mg/kgまでの用量で静脈内投与したところ、被験物質関連の臨床症状及び途中死亡は認められなかったことから、概略の致死量は225 mg/kg超であった。

イミペネム・シラスタチン

ラット、マウスにおけるイミペネム/シラスタチンの急性毒性⁶⁶⁾

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路	動物種	マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
静脈内		1208/1208	1068/1068	1316/1316	1740/1740
皮下		1922/1922	2650/2650	2000/2000 ~3000/3000	>3000/3000
経口		>5000/5000	>5000/5000	>5000/5000	>5000/5000

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

レレバクタム

レレバクタムの反復投与毒性試験の概要⁶⁵⁾

動物種	投与量 投与経路 投与期間	結果
雌ラット 5匹/群	0、10、80、450 mg/kg/日 静脈内 7日間	死亡例なし。 臨床症状、体重、血清生化学的検査、肝重量並びに特定の組織の剖検及び病理組織学的検査においてレレバクタムに関連した変化なし。 無影響量/無毒性量は450 mg/kg/日以上
雌雄ラット 各10又は15匹/群	0、50、150、450 mg/kg/日 静脈内 約1ヵ月間	レレバクタムに関連した死亡が450 mg/kg/日群の雌15匹中2匹で試験1日目に認められた。 450 mg/kg/日群の生存動物又は50及び150 mg/kg/日群では、レレバクタムに関連した臨床症状なし。 体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査には、いずれの用量でもレレバクタムに関連した変化なし。 無毒性量は150 mg/kg/日
雌雄ラット 各12又は16匹/群	0、65、150、450/300* mg/kg/日 静脈内 約3ヵ月間 *試験2日目以降に300mg/kg/日に減量した。	450/300 mg/kg/日群においてレレバクタムに関連した途中死亡が雌2匹に認められ、レレバクタムに関連した臨床症状として全動物での耳の赤色化、大半の雌雄ラットでの歩行失調、活動性低下及び腹臥位、並びに雌1匹での喘ぎ呼吸及び間欠性の異常発音がみられた。耳の赤色化は主に試験1～3日目、その他の変化は試験1日目のみに観察された。試験7日目～終了時には、臨床症状は認められなかった。 150 mg/kg/日以下の群ではレレバクタムに関連した臨床症状なし。 体重、摂餌量、臨床病理検査値及び眼科学的検査所見にレレバクタムに関連した変化なし。 剖検時、全動物で軽微から軽度の腎尿細管上皮の顆粒状細胞質あり。 無影響量は65 mg/kg/日未満、無毒性量は150 mg/kg/日
雌雄アカゲザル 各3又は5匹/群	0、25、75、225 mg/kg/日 静脈内 約1ヵ月間	死亡例なし。 225 mg/kg/日群の雄1匹でレレバクタムに関連した糞便減少、嘔吐、食欲不振、活動性低下、円背位、間欠性全身性振戦、皮膚の弾力性低下及び体重減少が認められたが、いずれも試験期間中に回復した。 225 mg/kg/日群の他の雌雄動物又は75 mg/kg/日以下の群では、レレバクタムに関連した臨床症状又は体重及び摂餌量の変化は認められなかった。 225 mg/kg/日群の雌雄でレレバクタムに関連したごく軽度で可逆性の平均赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少を認めた。 225 mg/kg/日群では、腎重量の増加及びごく軽度から軽度の腎尿細管上皮の顆粒状細胞質が全例にみられ、ごく軽度の腎尿細管上皮変性が2匹で観察された。 75 mg/kg/日群の1匹で、腎尿細管上皮のごく軽度の顆粒状細胞質がみられた。 無影響量は25 mg/kg/日、無毒性量は75 mg/kg/日
雌雄アカゲザル 各4匹/群	0、25、50、150 mg/kg/日 静脈内 約3ヵ月間	死亡例なし。 レレバクタムに関連した臨床症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床検査パラメータ、剖検所見及び器官重量の変化なし。 150 mg/kg/日群の全動物の病理検査所見で、レレバクタムに関連した有害ではないと考えられる腎尿細管上皮の軽微～軽度の顆粒状細胞質を認めた。 無影響量は50 mg/kg/日、無毒性量は150 mg/kg/日

区. 非臨床試験に関する項目

イミペネム・シラスタチン^{67,68)}

イミペネム／シラスタチンの反復投与毒性試験の概要

動物種	投与量 (イミペネム／シラスタチン) 投与経路 投与期間	結果
ラット	60/60、180/180、600/600 mg/kg/日 静脈内 6週間	600/600 mg/kg/日群で 6 匹に一過性の痙攣、流涎、チアノーゼ、振戦を認め、うち 4 匹が死亡。 180/180 mg/kg/日以上雄で軽度の体重増加抑制。
ラット	20/20、80/80 mg/kg/日：静脈内 320/320 mg/kg/日：皮下 14週間	特記すべき変化なし。
サル	20/20、60/60 mg/kg/日：静脈内 180/180 mg/kg/日：皮下 5又は14週間	毒性を示唆する変化なし。
ラット	20/20、80/80 mg/kg/日：静脈内 320/320 mg/kg/日：皮下 27週間	特記すべき変化なし。
サル	20/20、60/60 mg/kg/日：静脈内 180/180 mg/kg/日：皮下 27週間	毒性を示唆する変化なし。

レレバクタム・イミペネム・シラスタチン

レレバクタム／イミペネム／シラスタチン併用時の反復投与毒性試験の概要⁶⁵⁾

動物種	投与量 (レレバクタム／イミペネム／シラスタチン) 投与経路 投与期間	結果
アカゲザル 雌 2 匹、雄 1 匹	37.5/150/150 mg/kg/日 レレバクタム 静脈内、イミペネム／シラスタチン* 静脈内及び皮下 3日間	死亡例なし。 全例で無形便を認めた。
雌雄アカゲザル 各 3 匹/群	37.5/150/150 mg/kg/日 レレバクタム 静脈内 イミペネム／シラスタチン* 静脈内及び皮下 約 1 カ月間	死亡例なし。 レレバクタムに関連した臨床症状として、無形便及び液状便、尿の着色、投与後の流涎、一過性の皮膚の弾力性低下並びに活動性低下を認めた。 レレバクタムに関連した尿検査所見として、有害ではないと考えられるトリコモナス、結晶及び軽度の蛋白質濃度増加を認めた。 イミペネム／シラスタチン (150/150 mg/kg/日) と併用したときのレレバクタムの無毒性量は、投与した最高用量である 37.5 mg/kg/日

*イミペネム／シラスタチンの投与方法：30/30 mg/kg/日の用量でレレバクタムとの急速静脈内併用投与、及び 120/120 mg/kg/日の用量での皮下投与)

(3) 遺伝毒性試験

レレバクタム⁶⁵⁾

Salmonella typhimurium 突然変異株 (TA1535、TA97a、TA98 及び TA100)、*Escherichia coli* の変異株 (WP2 uvrA pKM101) を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験において、レレバクタムの変異原性は認められなかった。

チャイニーズハムスター卵巣細胞 (WBL サブクローン) を用いた *in vitro* の染色体異常試験において、レレバクタムは染色体異常誘発性を示さなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

レレバクタムを 1 ヶ月間反復静脈内投与したラットより得た骨髓多染性赤血球を用いた小核試験において、レレバクタムに小核誘発性は認められなかった。

イミペネム・シラスタチン

In vitro、*in vivo* 染色体異常試験、Ames の復帰変異試験等において変異原性を示唆する所見は認められなかった。

(4) がん原性試験

レレバクタム

ヒトにおけるイミペネム・シラスタチン/レレバクタム の連続使用期間は 6 ヶ月未満（通常は 2 週間以下）であること、慢性及び再発性疾患の治療においてイミペネム・シラスタチン/レレバクタムは期間を置いて頻回投与される予定はないこと、またレレバクタム及びイミペネム・シラスタチンは一連の遺伝毒性試験で陰性であったことから、ICH S1A ガイドラインに従い、がん原性試験は実施しなかった。

イミペネム・シラスタチン

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

レレバクタム⁶⁵⁾

〈雌ラット〉

雌ラットを 1 群 28 匹の 3 群に分け、レレバクタムを 0、50、150 又は 450 mg/kg/日 で交配前 15 日間、交配期間中及び妊娠 7 日まで 1 日 1 回静脈内投与した。15 日間の投与後に、雌を無処置雄と 1:1 の比で最大 20 回、夜間に同居させ、交尾確認日を妊娠 0 日とした。レレバクタムに関連した死亡及び臨床症状はなく、母動物の平均体重増加量及び摂餌量にも変化はなかった。胸部及び腹部臓器にレレバクタムに関連した剖検所見はみられなかった。いずれの用量でも、交尾能、受胎能及び胚・胎児生存性を指標とするレレバクタムに関連した生殖毒性は認められなかった。雌ラットの受胎能及び一般毒性に関する無影響量/無毒性量は、450 mg/kg/日以上であった。

〈雄ラット〉

雄ラットを 1 群 28 匹の 3 群に分け、レレバクタムを 0、50、150 又は 450 mg/kg/日 で交配前 15 日間、交配期間中及び計画剖検前日まで 1 日 1 回（合計約 6 週間）静脈内投与した。15 日間の投与後に、雄を無処置雌と 1:1 の比で同居させた。計画剖検時までの死亡はなく、レレバクタムに関連した臨床症状又は摂餌量への影響は認めなかった。450 mg/kg/日群で、試験 1~3 週目の交配前期間中に一過性かつ有害ではないレレバクタムに関連した平均体重増加量の減少を認めたが、他の用量では雄におけるレレバクタム関連の体重変化はなかった。交尾能、受胎能、胚・胎児生存性及び精子解析を指標とするレレバクタムに関連する生殖毒性、剖検所見及び精巣重量の変化はなかった。雄の受胎能に関する無影響量は 450 mg/kg/日以上、一般毒性に関する無影響量は 150 mg/kg/日、並びに一般毒性及び受胎能に関する無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。

イミペネム・シラスタチン

ラットの妊娠前及び妊娠初期にイミペネム/シラスタチンの 20/20、80/80（静脈内）及び 320/320（皮下）mg/kg/日 を投与した試験において、雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

レレバクタム⁶⁵⁾

〈マウス〉

レレバクタムの発生毒性を予備的に検討するため、雌マウスを妊娠0日（交尾確認日）に1群8匹の推定妊娠雌からなる4群に分け、妊娠6～15日にレレバクタムを0、80、200及び450 mg/kg/日で皮下投与した。この試験では対照群（0 mg/kg/日投与群）を含む全群で2～4匹が非妊娠であったが、レレバクタムとは関連がなかった。本試験において妊娠率が予想外に低かったため、2回目の試験を実施した。

2回目の試験では雌マウスを妊娠0日（交尾確認日）に1群10匹の推定妊娠雌からなる3群に分け、妊娠6～15日にレレバクタムを0、80及び450 mg/kg/日で皮下投与した。

初回の試験では、450 mg/kg/日群における妊娠6～16日の平均母動物体重増加量に、軽度であり有害ではない被験物質関連の減少がみられた。いずれの試験でも死亡動物、レレバクタムに関連した臨床症状、母動物の平均摂餌量の変化及び発生毒性の所見はなかった。

〈マウス〉

推定妊娠雌マウスを妊娠0日（交尾確認日）に1群28匹からなる3群に分け、妊娠6～17日にレレバクタムを0、80、200及び450 mg/kg/日で皮下投与した。いずれの用量でもレレバクタムに関連した死亡、臨床症状、平均母動物体重増加量及び平均母動物摂餌量の変化、母動物の胸部及び腹部臓器の肉眼的観察における変化並びに発生毒性の所見はなかった。母動物毒性及び発生毒性に関する無影響量/無毒性量は、いずれも450 mg/kg/日以上であった。

〈ラット〉

雌ラットを妊娠0日（交尾確認日）に5群に分け、妊娠6～20日にレレバクタムを0、50、150、300及び450 mg/kg/日で静脈内投与した（0 mg/kg/日群は11匹、他の4群は各14匹）。いずれの用量でもレレバクタムに関連する死亡、母動物毒性及び発生毒性は認めなかった。

〈ラット〉

雌ラットを妊娠0日（交尾確認日）に4群に分け、妊娠6～20日にレレバクタムを0、50、150及び450 mg/kg/日で静脈内投与した（0 mg/kg/日群は24匹、他の3群は各28匹）。いずれの用量でもレレバクタムに関連した死亡、臨床症状、平均母動物体重及び平均母動物摂餌量の変化、母動物の胸部及び腹部臓器の肉眼的観察における変化並びに発生毒性を示唆する所見はなかった。母動物毒性及び発生毒性に関する無影響量/無毒性量は、いずれも450 mg/kg/日以上であった。

〈ウサギ〉

試験開始時に約25週齢の推定妊娠雌ウサギを、妊娠0日（交尾確認日）に1群23匹からなる4群に分け、妊娠7～20日にレレバクタムを0、35、275及び450 mg/kg/日で静脈内投与した。いずれの用量でもレレバクタムに関連する死亡はなかった。尿の着色（オレンジ色）を全ての用量で認め、その発現率は用量依存的に増加した。尿着色に関連する尿中の血液及び腎臓の病理組織学的所見はなかった。レレバクタムに関連する母動物の平均体重、体重増加量及び摂餌量の変化並びに母動物の剖検所見は認められず、胚・胎児生存性、胎児の性比、体重並びに外表検査、頭部冠状断面検査、内臓検査及び骨格検査にもレレバクタムに関連する変化はなかった。レレバクタム関連の胎盤の異常は認めなかった。

母動物及び発生への影響に関する無影響量はそれぞれ35 mg/kg/日未満（尿の変色のみに基づく）及び450 mg/kg/日以上、母動物毒性及び発生毒性に関する無毒性量は、450 mg/kg/日以上であった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

イミペネム・シラスタチン

ラットの器官形成期にイミペネム／シラスタチンの 20/20、80/80（静脈内）及び 320/320（皮下）mg/kg/日を投与した試験において、胎児の体重減少（320/320 mg/kg/日群）及び産児の精巣下降の遅延（320/320 及び 80/80 mg/kg/日群）がみられた以外に母動物及び胎児毒性は認められず、催奇形作用もみられなかった⁶⁹⁾。

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

レレバクタム⁶⁵⁾

〈ラット〉

雌ラットを妊娠 0 日（交尾確認日）に 1 群 24 匹の推定妊娠雌からなる 4 群に分け、妊娠 6 日～分娩後 20 日にレレバクタムを 0、65、200 及び 450 mg/kg/日で静脈内投与した。レレバクタムに関連した母動物及び F₁ 世代（第 1 世代）の死亡はなかった。母動物の臨床症状、剖検所見、平均母動物体重及び平均摂餌量の変化も認められなかった。F₁ 世代の着床後生存率、出生児外表検査、臨床症状、体重、発達徴候（膈開口及び包皮分離）、行動検査（受動回避、聴覚性驚愕反応、オープンフィールド運動活性）、生殖能又は受胎能に、レレバクタムに関する変化はなかった。

母動物毒性及び F₁ の発生毒性に関する無影響量／無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。

イミペネム・シラスタチン

ラットの周産期及び授乳期にイミペネム／シラスタチンの 20/20、80/80（静脈内）及び 320/320（皮下）mg/kg/日を投与した試験において、分娩後に体重増加の促進がみられた。また 320/320（皮下）mg/kg/日群で妊娠期間中に母動物の体重抑制がみられた。それ以外に異常所見は観察されなかった。

4) 幼若動物を用いた試験

レレバクタム⁶⁵⁾

〈ラット〉

14 日齢のラットに、レレバクタムを 0、65、200 及び 450 mg/kg/日で 1 日 1 回、生後 14～34 日は肩甲骨間部位に皮下投与、そして生後 35 日～剖検前日（生後 56 日又は 57 日）は静脈内投与した（0 mg/kg/日群は雌雄各 12 匹、他の 3 群は雌雄各 20 匹）。レレバクタムに関連した死亡、臨床症状、平均体重増加量、摂餌量及び臨床検査パラメータの変化はなく、最終体重、器官重量、剖検所見又は病理組織学的所見も認めなかった。反復静脈内投与に関連する病理組織学的所見として、投与部位の出血、血管周囲の炎症及び血管内血栓が、対照群及びレレバクタム投与群とも同程度の頻度で発現したが、静脈内投与の手技に起因すると考えられた。

〈ラット〉

14 日齢のラットを 1 群雌雄各 12 匹又は 20 匹からなる 4 群に分け、レレバクタムを 0、65、200 及び 450 mg/kg/日で 1 日 1 回、生後 14～34 日は肩甲骨間部位に皮下投与、そして生後 35～56 又は 57 日（生後 9 週目）までは静脈内投与した。レレバクタムに関連した死亡、臨床症状、平均体重、摂餌量、発達徴候（膈開口及び包皮分離）、大腿骨長又は臨床検査パラメータの変化はなく、剖検又は病理組織学的変化も認めなかった。レレバクタム静脈内投与に関連する病理組織学的所見は対照群の所見と類似しており、連日の反復投与に関連する軽度の局所的な外傷に一致するものであったことから、毒性学的意義はないと考えられた。無影響量／無毒性量は 450 mg/kg/日以上であった。

(6) 局所刺激性試験

レレバクタム⁶⁵⁾

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、静脈内投与部位における局所刺激性を評価したところ、投与部位における被験物質関連の変化は、検討した最高濃度（45 mg/mL）まで認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫原性／抗原性

レレバクタム

反復投与毒性試験において抗原性を示す所見はみられなかったため、免疫原性／抗原性の評価は実施しなかった。

イミペネム・シラスタチン

イミペネム及びシラスタチンはモルモットを用いた抗原性試験において、免疫原性を示さなかった。更にイミペネムの蛋白結合物を用いた試験において他の抗生物質よりも極めて弱いIgE抗体産生及び免疫交差反応性を示した⁷⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品

有効成分：レレバクタム水和物：なし

日本薬局方 イミペネム水和物：なし

日本薬局方 シラスタチンナトリウム：なし

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、タゾバクタム／セフトロザン硫酸塩、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム、チゲサイクリン及びタゾバクタム／ピペラシリン等

7. 国際誕生年月日

2019年7月16日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レカルブリオ® 配合点滴静注用	2021年6月23日	30300AMX00296000	2021年8月12日	2021年11月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2021年6月23日～2031年6月22日（希少疾病用医薬品）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レカルブリオ® 配合点滴静注用	6129500D1027	6129500D1027	128701101	622870101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Ghazi IM et al. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0233335. (PMID : 32421696)
- 2) Ghazi IM et al. *Clin Ther*. 2020; 42(3): 475-485. (PMID : 32139175)
- 3) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 4) 米国添付文書
- 5) Calandra G et al. *Am J Med*. 1988; 84(5): 911-918. (PMID : 3284342)
- 6) 承認時評価資料：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第Ⅲ相試験（013試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3.3）
- 7) 承認時評価資料：外国人複雑性尿路感染症患者（イミペネム耐性菌に限らない）を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの海外後期第Ⅱ相試験（003試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3.1）
- 8) 承認時評価資料：外国人複雑性腹腔内感染症患者（イミペネム耐性菌に限らない）を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの海外後期第Ⅱ相試験（004試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3.2）
- 9) 承認時評価資料：細菌性の院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎患者（イミペネム耐性菌に限らない）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3.4）
- 10) 日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編集：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, ライフサイエンス出版, 2019
- 11) Anton Y et al. *N Engl J Med*. 2010; 362(19): 1804-1813. (PMID : 20463340)
- 12) 承認時評価資料：複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症患者（イミペネム耐性菌に限らない）を対象とした国内第Ⅲ相試験（017試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3.5）
- 13) 社内資料：外国人腎機能障害者及び健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの単回投与試験（005試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2.4、2.7.2.3.2.5）
- 14) 社内資料：外国人健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの単回及び反復投与試験（001試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 15) 承認時評価資料：日本人健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの単回及び反復投与試験（012試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2.5）
- 16) 承認時評価資料：外国人健康成人を対象としたレレバクタムのQT試験（009試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2.7）
- 17) Shlaes DM. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1277: 105-114. (PMID : 23346860)
- 18) 横田 健、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 43-53.
- 19) 中川圭一、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 357-378.
- 20) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 217-226.
- 21) 今朝洞忠孝、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 98-118.
- 22) Goldstein EJC et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62: e01992-17. (PMID : 29158284)
- 23) 布施愛索、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1-13.
- 24) 朝日良成、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 54-73.
- 25) Papp-Wallace KM et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62: e00174-18. (PMID : 29610205)
- 26) Karlowsky JA et al. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 1872-1879. (PMID : 29659861)
- 27) Livermore DM et al. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 2286-2290. (PMID : 23696619)
- 28) Young K et al. *BMC Microbiol*. 2019; 19: 150. (PMID : 31272373)
- 29) 社内資料：第Ⅱ相／第Ⅲ相試験におけるMIC（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.4.3）
- 30) Morita Y et al. *Front Microbiol*. 2012; 3: 408. (PMID : 23233851)
- 31) Dreier J et al. *Front Microbiol*. 2015; 6: 660. (PMID : 26217310)

X I. 文献

- 32) 社内資料：レレバクタム及びイミペネムの PK プロファイル (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.3.1.1)
- 33) 社内資料：外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (001 試験) (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 34) 社内資料：外国人健康成人を対象としたプロベネシドとの薬物相互作用試験 (019 試験) (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 35) 社内資料：母集団 PK 解析 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.5.1)
- 36) 社内資料：分布 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.4.4)
- 37) 松田静治、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1064-1068.
- 38) 社内資料：排泄 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.4.6)
- 39) 松田静治、他. *Jpn J Antibiot*. 1988; 41(11): 1731-1741. (PMID : 3062205)
- 40) 藤井良知、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(7): 1912-1937. (PMID : 3464785)
- 41) 島田馨、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 541-546.
- 42) 社内資料：外国人健康成人を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの肺移行性試験 (007 試験) (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 43) 鈴山洋司、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 694-711.
- 44) 伊藤康久、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 825-833.
- 45) 谷村弘、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 982-1000.
- 46) 岩井重富、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 950-962.
- 47) 鈴木啓一郎、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 942-949.
- 48) 松田静治、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(6): 1626-1655. (PMID : 3531568)
- 49) 小島忠士、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(7): 1938-1946. (PMID : 3464786)
- 50) 社内資料：ラットの組織中分布 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.5.5)
- 51) 社内資料：ヒトの吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) プロファイル (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 52) 社内資料：薬物相互作用 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.4.7)
- 53) 社内資料：ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.1.3)
- 54) 加地正伸、他. *Chemotherapy*. 1989; 37(8): 1125.
- 55) 浅越泉、他. 腎と透析. 1990; 28(4): 797-802.
- 56) Hashimoto S et al. *ASAIO J*. 1997; 43(1): 84-88. (PMID : 9116359)
- 57) 清水唯男、他. 集中治療. 1992; 4(4): 525-526.
- 58) 植田真一郎、他. 臨床薬理. 1992; 23(1): 231-232.
- 59) Alarabi AA et al. *J Antimicrob Chemother*. 1990; 26(1): 91-98. (PMID : 2211452)
- 60) Keller E et al. *Nephrol Dial Transplant*. 1989; 4(7): 640-645. (PMID : 2510062)
- 61) 社内資料：外国人健康高齢男性、高齢女性、及び若年女性を対象としたレレバクタムとイミペネム・シラスタチンの単回投与試験 (002 試験) (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 62) 金井靖 et al. *Jpn Pharmacol Ther*. 1997; 25: 2343-2346.
- 63) 社内資料：安全性薬理試験 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.2.4)
- 64) 社内資料：*In vitro* 副次的薬理試験 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.2.3.1)
- 65) 社内資料：毒性試験 (2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.6)
- 66) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 119-128.
- 67) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 129-180.
- 68) MacDonald JS et al. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 181-206.
- 69) Clark RL et al. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 227-241.
- 70) 牧栄二、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 242-257.

X I . 文献

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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。2020 年 12 月現在の効能又は効果別の承認状況は以下の通りである。

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 (米国)
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 (EU)

本邦における承認された効能又は効果並びに用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。

ⅩⅡ. 参考資料

海外での承認状況

国名	米国
販売名	RECARBRIO®
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA.
剤形・含量	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
承認年月	2019年7月 (治療の選択肢が限られる、又は代替治療のない腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症、複雑性腹腔内感染症) 2020年6月 (細菌性の院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎)
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・細菌性の院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎 (HABP/VABP) RECARBRIO®は、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>) の 18 歳以上の患者の治療を適応とする。 ・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 (<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) 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。 ・複雑性腹腔内感染症 (cIAI) RECARBRIO®は、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) 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。

ⅩⅡ. 参考資料

用法及び用量	<p>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 (CL_{CR}) 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。CL_{CR}が 90 mL/min 未満の患者に対しては減量を推奨する。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。</p> <p>2. 腎機能障害患者に対する用量調節 腎機能障害患者に対しては本剤の用量調節を推奨する。CL_{CR}が 90 mL/min 未満の患者に対しては RECARBRIO®を減量する。腎機能の変動がみられる患者に対しては、CL_{CR}を観察すること。</p>																
	<p style="text-align: center;">成人腎機能障害患者における RECARBRIO®の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">推定 CL_{CR} (mL/min) †</th> <th style="text-align: center;">RECARBRIO®の推奨用量 (イミペネム・シラスタチン・レレバクタム) (mg) ‡</th> <th style="text-align: center;">投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">60～89</td> <td>1 g (イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg・レレバクタム 200 mg)</td> <td style="text-align: center;">6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">30～59</td> <td>0.75 g (イミペネム 300 mg・シラスタチン 300 mg・レレバクタム 150mg)</td> <td style="text-align: center;">6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15～29</td> <td>0.5 g (イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg・レレバクタム 100 mg)</td> <td style="text-align: center;">6 時間ごと</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血液透析中の末期腎不全患者§</td> <td>0.5 g (イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg・レレバクタム 100 mg)</td> <td style="text-align: center;">6 時間ごと</td> </tr> </tbody> </table>			推定 CL _{CR} (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) ‡	投与間隔	60～89	1 g (イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg・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・レレバクタム 150mg)	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・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§	0.5 g (イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg・レレバクタム 100 mg)
推定 CL _{CR} (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) ‡	投与間隔															
60～89	1 g (イミペネム 400 mg・シラスタチン 400 mg・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・レレバクタム 150mg)	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・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§	0.5 g (イミペネム 200 mg・シラスタチン 200 mg・レレバクタム 100 mg)	6 時間ごと															
<p>† Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} ‡ いずれの用量も 30 分かけて点滴静注する。 § 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節される。</p>																	

(2020 年 6 月改訂の添付文書)

ⅩⅡ. 参考資料

国名	EU																							
販売名	Recarbrio®																							
会社名	Merck Sharp & Dohme B.V.																							
剤形・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。																							
承認年月	2020年2月（治療選択肢が限られる好気性グラム陰性菌による成人の感染症に対する治療薬として） 2020年11月（成人の院内肺炎（HAP）/人工呼吸器関連肺炎（VAP）及びHAP/VAP 関連若しくは関連が疑われる菌血症に対する治療薬として）																							
効能又は効果	<p>Recarbrio®は成人において以下の感染症に対する適応を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎の治療 人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎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患者に対する好気性グラム陰性菌による感染症の治療 <p>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。</p>																							
用法及び用量	<p>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。</p> <p>クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 90 mL/min 以上 150 mL/min 未満の患者における推奨用量を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;">クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 90 mL/min 以上 150 mL/min 未満[†]の患者における推奨用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">感染症の種類</th> <th style="width: 30%;">Recarbrio®の用量 (イミペネム・シラスタチン・レレバクタム)</th> <th style="width: 10%;">投与 間隔</th> <th style="width: 10%;">投与 時間</th> <th style="width: 20%;">投与 期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td style="text-align: center;">500 mg ・ 500 mg ・ 250 mg</td> <td style="text-align: center;">6時間ごと</td> <td style="text-align: center;">30分</td> <td style="text-align: center;">感染部位に基づく期間[‡]</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}</p> <p>[‡] 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）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。院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎（HAP/VAP）に対する推奨治療期間は 7～14 日間である。</p> <p>腎機能障害 CL_{CR} が 90 mL/min 未満の患者には、下表に示すとおり Recarbrio®を減量する。腎機能の変動がみられる患者に対しては、CL_{CR}を観察すること。</p> <p style="text-align: center;">CL_{CR}が[‡] 90 mL/min 未満の患者における推奨用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">推定 CL_{CR} (mL/min) [†]</th> <th style="width: 50%;">Recarbrio の推奨用量 (イミペネム・シラスタチン・レレバクタム) (mg) [‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 以上 90 未満</td> <td style="text-align: center;">400 ・ 400 ・ 200</td> </tr> <tr> <td>30 以上 60 未満</td> <td style="text-align: center;">300 ・ 300 ・ 150</td> </tr> <tr> <td>15 以上 30 未満</td> <td style="text-align: center;">200 ・ 200 ・ 100</td> </tr> <tr> <td>血液透析中の末期腎不全（ESRD）[§]</td> <td style="text-align: center;">200 ・ 200 ・ 100</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}</p> <p>[‡] 6時間ごとに 30分かけて点滴静注する。</p> <p>[§] 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。</p> <p>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。</p>				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	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	500 mg ・ 500 mg ・ 250 mg	6時間ごと	30分	感染部位に基づく期間 [‡]	推定 CL _{CR} (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
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																				
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	500 mg ・ 500 mg ・ 250 mg	6時間ごと	30分	感染部位に基づく期間 [‡]																				
推定 CL _{CR} (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																							

(2021年1月改訂の添付文書)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における使用上の注意

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。

米国の添付文書（2020年6月）の記載内容

8.1. 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（Maximum recommended human dose (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。

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と 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。

X II. 参考資料

8.2 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。 発育上及び健康上の母乳栄養の有益性を、母親の臨床上の 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。
EU の添付文書（2021 年 1 月）の記載内容
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。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。 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。 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。

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	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。
EUの添付文書 (2021年1月)	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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

