

貯法：室温保存
有効期間：3年

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

承認番号 30300AMX00296000
販売開始 2021年11月

注射用レバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム

レカルブリオ® 配合点滴静注用

処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

RECARBRIO®Combination for Intravenous Drip Infusion

**1. 警告**

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者
- 2.3 パルプロ酸ナトリウム投与中の患者【10.1 参照】

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
有効成分	レバクタム水和物/ 日本薬局方 イミペネム水和物/ 日本薬局方 シラスタチンナトリウム
分量/容量 (1バイアル中)	レバクタム水和物263mg（レバクタムとして250mg）/イミペネム水和物530mg（イミペネムとして500mg）/シラスタチンナトリウム531mg（シラスタチンとして500mg）
添加剤	炭酸水素ナトリウム20mg

3.2 製剤の性状

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
剤形	注射剤（バイアル）
pH	6.5~7.6
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色～淡黄色の粉末

4. 効能又は効果**〈適応菌種〉**

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌、アシネトバクター属

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る

〈適応症〉

各種感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、AmblerクラスA又はクラスCのβ-ラクタマーゼの関与が考えられる原因菌による感染症に投与すること。【18.1、18.2.2 参照】
- 5.2 髄膜炎患者での安全性及び有効性は検討されていない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 腎機能障害のある患者【クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が90mL/min未満】に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。また、腎機能が変動している患者では、CL_{CR}を確認すること。【9.2、16.6.1 参照】

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ） [†]	本剤投与量 [‡]
60~89mL/min	1回1g ¹⁾ を1日4回投与
30~59mL/min	1回0.75g ²⁾ を1日4回投与
15~29mL/min	1回0.5g ³⁾ を1日4回投与
血液透析中の末期腎不全患者	1回0.5g ³⁾ を1日4回投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
1) 本剤1g（レバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）	
2) 本剤0.75g（レバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）	
3) 本剤0.5g（レバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）	

[†]Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}

[‡]いずれの用量も30分かけて投与する。

- 7.2 CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- 8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。【11.1.2 参照】
 - 8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。【9.1.1、9.1.2 参照】
 - 8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.3 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.4 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。【11.1.4 参照】
- 8.5 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。【11.1.6 参照】
- 8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。【11.1.7 参照】

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者【8.2.1 参照】
 - 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者【8.2.1 参照】
 - 9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。
 - 9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。【11.1.1 参照】
- 9.2 腎機能障害患者
減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起りやすい。【7.1、11.1.1 参照】

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行することがある。レバクタムはラットの母乳中へ移行することが報告されているが、ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン [2.3 参照]	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロペネムナトリウム	ファロペネムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムの血中濃度が上昇することが報告されている ¹⁾ 。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状

痙攣、呼吸停止、意識障害、意識喪失、呼吸抑制、錯乱、不穏（いずれも頻度不明^{注1)}）等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明^{注1)}）

初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明^{注1)}）

11.1.4 重篤な肝障害

劇症肝炎、肝炎、肝不全、黄疸（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.4、9.3 参照]

11.1.5 気管支痙攣、間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明^{注1)}）

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

11.1.6 重篤な血液障害

汎血球減少症、骨髄抑制、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 重篤な腎障害

急性腎障害、尿崩症（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）

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

11.1.9 血栓性静脈炎（頻度不明^{注1)}）

注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			カンジダ症
血液及びリンパ系障害			好酸球増多
代謝及び栄養障害		高血糖	食欲不振、ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
精神障害			幻覚、譫妄、激越
神経系障害		全身性強直性間代性発作	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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

13. 過量投与

レバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。

14.1.2 本剤は水溶性が低いため、以下の希釈手順に従うこと。

- (1) 本剤1バイアルにつき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグから注射筒2本にそれぞれ約10mL抜き取り溶解用液とする。本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。
- (2) 1本目の溶解用液約10mLをバイアルに加えて溶解する。この溶解液を直接投与しないこと。

- (3) 溶解液をよく振り混ぜた後、溶解液入りバイアルから全量を抜き取り、残量約80mLの点滴バッグに注入し、希釈する。
- (4) 空のバイアルに2本目の溶解液約10mLを加えてよく振り混ぜ、バイアル内に薬剤が溶け残っていないことを確認した後全量を抜き取り、点滴バッグに注入し、希釈液が澄明となるまで振り混ぜる。

14.1.3 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が90mL/min未満）に対して用量調節を行う場合は、手順に従い希釈液を調製した後、点滴バッグから下表を参考に余剰分を抜き取り、廃棄すること。

CL _{CR}	本剤1回あたりの投与量	調製後の100mL点滴バッグからの抜き取り量	抜き取り後の点滴バッグ内容量
60~89mL/min	1g ¹⁾	20mL	80mL
30~59mL/min	0.75g ²⁾	40mL	60mL
15~29mL/min	0.5g ³⁾	60mL	40mL
血液透析中の末期腎不全患者	0.5g ³⁾	60mL	40mL

- 1) 本剤1g（レバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）
 2) 本剤0.75g（レバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）
 3) 本剤0.5g（レバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）

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℃以下では4時間以内、2~8℃では24時間以内に使用し、凍結させないこと。

14.1.6 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色から黄色を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

14.1.7 寒冷期には希釈後の液を体温程度に温めて使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ザルに、臨床推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増加したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

日本人健康成人男性にレバクタム（125~500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で併用単回投与^{注1)}した際のレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度推移を図1、2及び3に、薬物動態パラメータを表1に示す。レバクタムのC_{eo1}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した。また、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。

図1 日本人健康成人男性にレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のレバクタムの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

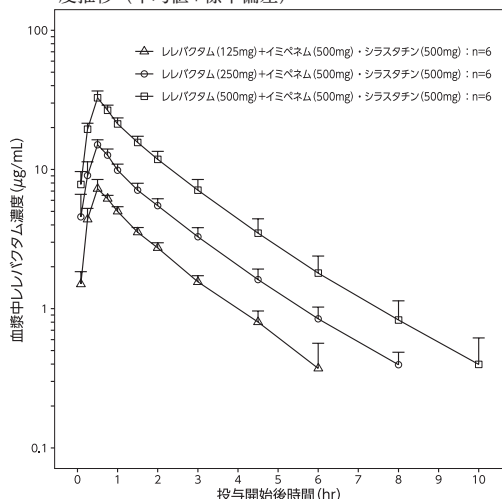


図2 日本人健康成人男性にレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のイミペネムの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

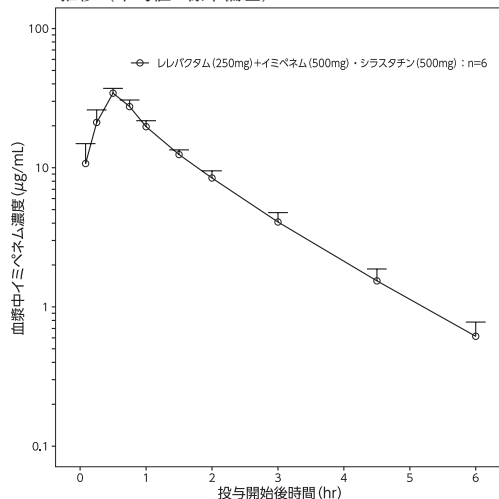


図3 日本人健康成人男性にレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のシラスタチンの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

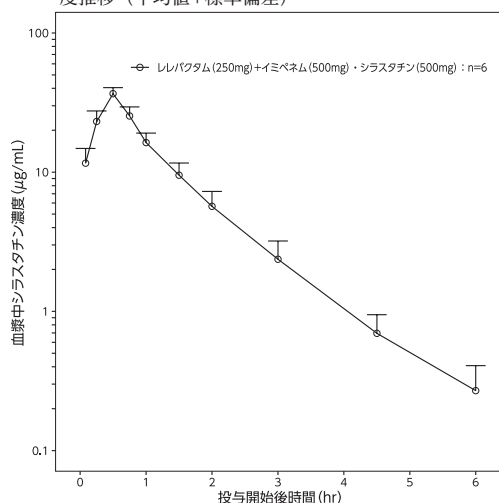


表1 日本人健康成人男性にレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）】

用量	レバクタム			イミペネム	シラスタチン
	125mg	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	6	6	6	6	6
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	14.4 (5)	29.6 (12)	63.4 (14)	49.0 (9)	40.0 (18)
C _{eo1} (µg/mL) †	7.23 (16)	15.0 (9)	32.6 (12)	34.3 (8)	36.5 (11)
CL (mL/min)	145 (5)	141 (12)	131 (14)	160 (9)	196 (18)
t _{1/2} (hr) ‡	1.55 (0.227)	1.71 (0.194)	1.72 (0.202)	1.11 (0.105)	0.865 (0.102)
イミペネム及びシラスタチンは、レバクタム250mgとの併用時の値					
† C _{eo1} : 静脈内投与終了時の血漿中濃度					
‡ t _{1/2} : 算術平均（標準偏差）					

(2) 反復投与

日本人健康成人男性にレバクタム（250mg又は500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与^{注2)}した際の定常状態でのレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータを表2に示す。薬物動態パラメータは、単回投与時と反復投与時で類似しており、蓄積はわずかであった。

表2 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミベネム・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		イミベネム	シラスタチン
	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	3	6	3	3
AUC _{0-6hr} (μg・hr/mL)	25.9 (6)	54.4 (11)	42.7 (1)	34.7 (8)
C _{eoI} (μg/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)

イミベネム及びシラスタチンは、レレバクタム250mgとの併用時の値
† C_{eoI}: 静脈内投与終了時の血漿中濃度
‡ t_{1/2}: 算術平均 (標準偏差)

16.1.2 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者

日本人及び外国人被験者から得られたレレバクタム及びイミベ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ベネムの薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に本剤を点滴静注で反復投与した際の母集団薬物動態解析に基づく定常状態での薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数%)]

	院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者		複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者	
	レレバクタム	イミベネム	レレバクタム	イミベネム
例数	26	26	81	80
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	202.4 (51.1)	241.5 (32.8)	132.2 (27.7)	187.7 (22.4)
C _{max} (μg/mL)	19.2 (30.9)	32.5 (23.8)	16.0 (24.1)	30.1 (25.8)
CL (L/hr)	3.5 (82.5)	5.8 (60.3)	5.8 (41.5)	8.2 (31.1)
t _{1/2} (hr) †	1.8 (0.9)	0.6 (0.1)	1.2 (0.5)	0.6 (0.1)

† t_{1/2}: 算術平均 (標準偏差)

16.3 分布

レレバクタムのヒトでの血漿蛋白結合率は約22%であり、イミベネム及びシラスタチンのヒトでの血清蛋白結合率はそれぞれ約20%及び40%であった (in vitroデータ)。日本人健康成人男性 (3例) にレレバクタム (250mg) とイミベネム (500mg) ・シラスタチン (500mg) を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与した際の定常状態での分布容積 (幾何平均) は、レレバクタムで24.0L、イミベネムで16.2L、シラスタチンで14.0Lであった。健康成人 (16例) にレレバクタム (250mg) とイミベネム (500mg) ・シラスタチン (500mg) を点滴静注で6時間ごとに計5回併用反復投与した際、レレバクタムとイミベ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%、イミベネムで55%であった (外国人データ)。レレバクタムは、ヒトにおける臓器・組織移行性は肺を除いて検討されていない。イミベネムは、ヒトの略痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、骨盤死腔滲出液、骨髓、羊水、乳汁等への移行が認められている^{2) - 9)}。

16.4 代謝

イミベネムを単独投与した際、腎の酵素dehydropeptidase-I (DHP-I) により代謝され、ヒト尿中に排泄されるイミベネムの量は少なかった。シラスタチンはこの酵素の阻害剤であり、腎でのイミベネムの代謝を抑制する。レレバクタムは主に未変化体として腎排泄され (投与量の90%超)、ほとんど代謝されない。ヒト血漿中で検出された薬物関連物質は、レレバクタム未変化体のみであった (外国人データ)。

16.5 排泄

レレバクタム、イミベネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄される (外国人データ)。健康成人 (6例) にレレバクタム (250mg) とイミベネム (500mg) ・シラスタチン (500mg) を反復投与した際、レレバクタムは投与量の90%超が未変化体としてヒト尿中に排泄された。レレバクタムの平均腎クリアランスは135mL/minであり、血漿クリアランス (148mL/min) と同程度であったことから、レレバクタムのほぼすべてが腎臓から排泄されると考えられた。レレバクタムの非結合形の腎クリアランスは糸球体ろ過量を上回っていたことから、レレバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与し、能動的尿細管分泌が総クリアランスの約30%を占めると考えられた。また、健康成人にレレバクタム (250mg) とイミベネム (500mg) ・

シラスタチン (500mg) を反復投与した際、イミベネムの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。イミベネム及びシラスタチンの腎排泄には、糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌の両方が関与する。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレレバクタムとイミベネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータを表4に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害者におけるレレバクタムのAUC (幾何平均) は、腎機能正常者と比較して、それぞれ1.6、2.2及び4.9倍高かった。イミベネムのAUC (幾何平均) はそれぞれ1.4、1.5及び2.5倍高く、シラスタチンのAUC (幾何平均) はそれぞれ1.6、1.9及び5.6倍高かった。血液透析中の末期腎不全患者では、レレバクタム (67~87%)、イミベネム (66~87%) 及びシラスタチン (46~56%) は血液透析により除去された (外国人データ)。 [7.1、13. 参照]

表4 軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレレバクタム (125mg) とイミベネム (250mg) ・シラスタチン (250mg) 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		イミベネム		シラスタチン	
	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{eoI} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{eoI} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{eoI} (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_{eoI}: 静脈内投与終了時の血漿中濃度、CL_{CR}: クレアチンクリアランス
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}≥80mL/min/1.73m²
軽度腎機能障害者: 50<CL_{CR}<80mL/min/1.73m²
中等度腎機能障害者: 30≤CL_{CR}≤50mL/min/1.73m²
重度腎機能障害者: CL_{CR}<30mL/min/1.73m²
ESRD患者: 血液透析中

16.6.2 肝機能障害者

レレバクタム、イミベ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、イミベネム及びシラスタチンの曝露量は肝機能障害による影響を受けないと考えられる。 [9.3 参照]

16.6.3 高齢者

高齢の健康被験者 (60~75歳) にレレバクタム (125mg) 及びイミベネム (500mg) ・シラスタチン (500mg) を点滴静注で併用単回投与した際のC_{eoI}及びAUC_{0-∞}は非高齢の健康被験者 (18~45歳) と比較して、レレバクタム、イミベネム及びシラスタチンでそれぞれ1~19%及び39%、-18~20%及び8~43%並びに-22~14%及び9%高かった (外国人データ)。 [9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験

健康成人 (14例) に本剤 [レレバクタム (250mg) ・イミベネム (500mg) ・シラスタチン (500mg)、単回静脈内投与] とプロベネシド (1g、単回経口投与) を併用した際、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった (表5) (外国人データ)。 [16.7.2 参照]

表5 健康被験者に本剤を単独及びプロベネシド1g単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際のレレバクタム、イミベネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータの比較

	レレバクタム		イミベネム	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI
AUC _{0-∞}	1.24	(1.19, 1.28)	1.16	(1.13, 1.20)
C _{eoI} †	1.06	(1.00, 1.12)	1.07	(1.01, 1.13)

GMR: 最小二乗幾何平均比 (併用投与/単独投与)、CI: 信頼区間
† C_{eoI}: 静脈内投与終了時の血漿中濃度

また、健康被験者を対象とした臨床薬理試験から、レバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、薬物相互作用は認められなかった（外国人データ）。

16.7.2 *In vitro*試験

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

*In vitro*で、プロベネシドはOAT3を介したレバクタムの取込みを阻害し、そのIC₅₀は1.9μMであった。しかしながら、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。[16.7.1 参照]

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（013試験）

院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症のイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者（50例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）に、本剤【レバクタム（250mg）・イミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）】を6時間ごとに5又は7^{注1)}～21日間投与した際の有効性及び安全性をコリスチンとイミペネム・シラスタチンの併用投与と比較する無作為化、実薬対照、二重盲検試験を実施した。本剤群及びコリスチン＋イミペネム・シラスタチン併用群での有効率及び原因菌別の有効率を表1及び表2に示す。

表1 有効率（013試験）

	本剤	コリスチン＋イミペネム・シラスタチン
総合効果 ^{†‡}	71.4 (15/21)	70.0 (7/10)

%（例数）

[†] Microbiological Modified Intent-To-Treat集団

[‡] 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者におけるDay28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者におけるDay28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

表2 原因菌別の総合効果[†]（013試験）

	本剤 [‡]
シトロバクター属	0.0 (0/1)
クレブシエラ属	33.3 (1/3)
エンテロバクター属	100.0 (1/1)
緑膿菌	81.3 (13/16)

%（例数）

[†] 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者におけるDay28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者におけるDay28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

[‡] Microbiological Modified Intent-To-Treat集団

本剤を投与された安全性解析対象例31例中5例（16.1%）に副作用が認められた。認められたすべての副作用は、腎クリアランス・クリアランス減少2例（6.5%）、注入部位紅斑1例（3.2%）、発熱1例（3.2%）及び高血糖1例（3.2%）であった。

注1）最短投与期間は複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症は5日間、院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎では7日間とした。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

プラセボ及び陽性対照のQT/QTc試験では、健康成人（36例）にレバクタム（1,150mg）を点滴静注で単回投与^{注1)}した際のQT間隔への影響について検討した。QTc間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差の90%信頼区間の上限値は4.82msecであり、個々のベースラインからの変化量も、すべて10msec未満であった。また、C_{max}時点及び他のいずれの時点でも、QTc間隔に対する有意な影響は認められなかった（外国人データ）。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レバクタムはAmblerクラスA及びクラスCのβ-ラクタマーゼを阻害し¹⁰⁾、イミペネムがこれらの酵素により加水分解されるのを防ぐ。イミペネムはカルバペネム系抗菌薬であり、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害することで殺菌作用を示す¹¹⁾。シラスタチンは腎臓におけるイミペネムの代謝・不活性化及び動物実験で見られるイミペネムの腎毒性を抑制する^{12)、13)}。なお、レバクタム及びシラスタチンに抗菌活性は認められない^{14)、15)}。[5.1 参照]

18.2 抗菌作用

18.2.1 本剤に含有されるイミペネムは、嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示す^{16)、17)}。

18.2.2 本剤は、*in vitro*試験において、AmblerクラスA及びクラスC β-ラクタマーゼを保有する、カルバペネム耐性緑膿菌及び腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びシトロバクター属）に対して抗菌活性を示した^{18)、19)}。本剤は、*in vitro*試験において、β-ラクタマーゼ（KPC、ESBL又はAmpC）産生及び外膜ポーリン欠損のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、並びに染色体性AmpC産生、外膜ポーリン（OprD）欠損及び排出ポンプ（MexXY及びMexAB）亢進のカルバペネム耐性緑膿菌に対して抗菌活性を示した^{20)、21)}。[5.1 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レバクタム水和物（Relebactam Hydrate）

略号：REL

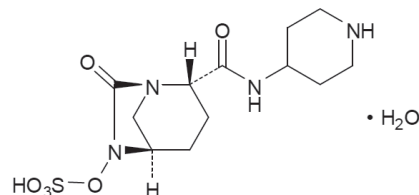
化学名：(1R,2S,5R)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

分子式：C₁₂H₂₀N₄O₆S・H₂O

分子量：366.39

性状：白色の粉末で、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にはほとんど溶けない。

構造式：



一般名：イミペネム水和物（Imipenem Hydrate）

略号：IPM

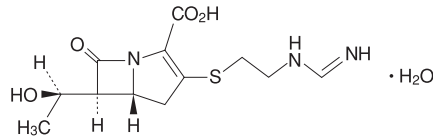
化学名：(5R,6S)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₁₂H₁₇N₃O₄S・H₂O

分子量：317.36

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

構造式：



一般名：シラスタチンナトリウム（Cilastatin Sodium）

略号：CS

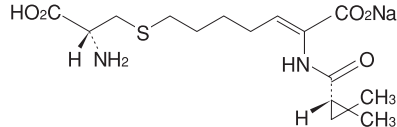
化学名：Monosodium(2Z)-7-[[[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoate

分子式：C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

分子量：380.43

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

構造式：



20. 取扱い上の注意

光を避けるため、箱のまま保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。

22. 包装

1パイアル×10

23. 主要文献

- 1) 金井 靖, et al. Jpn Pharmacol Ther. 1997; 25: 2343-46.
- 2) 鈴木 洋司, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 694-711.
- 3) 伊藤 康久, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 825-33.
- 4) 谷村 弘, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 982-1000.
- 5) 岩井 重富, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 950-62.
- 6) 鈴木 啓一郎, et al. Chemotherapy. 1985; 33: 942-49.
- 7) 松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986; 39: 1626-55.

- 8) 小島 志士, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986 ; 39 : 1938-46.
- 9) 松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1988 ; 41 : 1731-41.
- 10) Shlaes DM. Ann N Y Acad Sci. 2013 ; 1277 : 105-14.
- 11) 横田 健, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 43-53.
- 12) 中川 圭一, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 357-78.
- 13) 臼居 敏仁, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 217-26.
- 14) 今朝洞 志考, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 98-118.
- 15) Goldstein EJC, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62 : e01992-17.
- 16) 布施 愛索, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 1-13.
- 17) 朝日 良成, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 54-73.
- 18) Papp-Wallace KM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62 : e00174-18.
- 19) Karlowsky JA, et al. J Antimicrob Chemother. 2018 ; 73 : 1872-9.
- 20) Livermore DM, et al. J Antimicrob Chemother. 2013 ; 68 : 2286-90.
- 21) Young K, et al. BMC Microbiol. 2019 ; 19 : 150.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12