

フェトロージャ®点滴静注用1gに係る 医薬品リスク管理計画書

塩野義製薬株式会社

®：登録商標

フェトロージャ®点滴静注用 1g に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	フェトロージャ®点滴静注用1g	有効成分	セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	876129
提出年月日		令和7年2月26日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏症反応（ショック、アナフィラキシー等）	なし	なし
偽膜性大腸炎		
肝機能障害		
痙攣発作		
好中球減少症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
アシネトバクター属による感染症患者における有効性		
中枢神経系の感染症（髄膜炎等）に対する有効性		
薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査（全例調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査（全例調査）
特定使用成績調査（感受性調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：塩野義製薬株式会社

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2023年11月30日	薬効分類	876129
再審査期間	10年	承認番号	30500AMX00283000
国際誕生日	2019年11月14日		
販売名	フェトロージャ®点滴静注用 1g		
有効成分	セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物		
含量及び剤型	1 瓶中、セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物をセフィデロコルとして 1g 含有する白色の軽質の塊又は粉末（注射剤）		
用法及び用量	通常、成人には、セフィデロコルとして 1 回 2g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注する。なお腎機能に応じて適宜増減する。		
効能又は効果	<適応菌種> セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属 ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る。 <適応症> 各種感染症		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： <u>2024 年 10 月 10 日</u>
変更内容の概要： <u>有効性に関する調査・試験として実施中の特定使用成績調査に関する実施計画書改訂につき、取り扱いを変更。</u>
変更理由： <u>2024 年 10 月 10 日公表の「医薬品リスク管理計画書」において、特定使用成績調査に関する実施計画書改訂を軽微な変更と取り扱っていたが、軽微ではない変更へ取り扱いを変更。</u> <u>(本取り扱い変更による「医薬品リスク管理計画書」本文の更新なし)</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症反応（ショック、アナフィラキシー等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 承認時までの臨床試験において、本剤によるショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応は認められていないが、発疹や薬物過敏症等の非重篤な過敏症反応が報告されている。他のセファロスポリン系抗生物質ではショック、アナフィラキシー等が報告されており、異なるセファロスポリン系抗生物質やペニシリンとの交差反応によって過敏症反応が起こることも知られている¹⁾。以上より、本剤によってショック、アナフィラキシー等の過敏症反応が誘発されるおそれがあり、それらが発現した場合には一般的に重大な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。 なお、過敏症反応の副作用はグラム陰性菌による複雑性尿路感染症（cUTI）又は急性単純性腎盂腎炎患者を対象とした第2相国際共同臨床試験（R2121試験、以下 APEKS-cUTI試験）では本剤群 0.7%（2/300 例）に、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者を対象とした第3相国際共同臨床試験（R2131試験、以下 CREDIBLE-CR試験）では本剤群 2.0%（2/101 例）に、グラム陰性菌による院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎/医療ケア関連肺炎（HAP/VAP/HCAP）患者を対象とした第3相国際共同臨床試験（R2132試験、以下 APEKS-NP試験）では本剤群 0.7%（1/148 例）に認められ、いずれも非重篤であった。 【引用文献】 1) Dickson SD, et al. Diagnosis and Management of Immediate Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 45(1):131-42.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 過敏症反応に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
偽膜性大腸炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 承認時までの臨床試験（CREDIBLE-CR 試験、APEKS-NP 試験、APEKS-cUTI 試験）において、クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症の副作用が 0.7%（4/549 例）に認められており、このうち 1 例が重篤であった。偽膜性大腸炎の発現は抗菌薬に共通のリスクであり、これらが発現した場合には一般的に重大な転帰に至る可能性があることから²⁾、重要な特定されたリスクに設定した。 【引用文献】 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 偽膜性大腸炎 https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常 of 医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 偽膜性大腸炎に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 承認時までの臨床試験（CREDIBLE-CR 試験、APEKS-NP 試験、APEKS-cUTI 試験）において、肝機能障害に関連する副作用として、ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査値上昇が 2.7%（15/549 例）に認められた。このうち、重篤な副作用は 3 例に発現した ALT 上昇、AST 上昇、トランスアミナーゼ上昇であ

	った。肝機能障害は、適切な処置が行われず重症化した場合、重大な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 肝機能障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
痙攣発作	
	重要な特定されたリスクとした理由： ラットを用いた単回投与及び反復投与毒性試験において、1000 mg/kg 以上の用量にて痙攣が認められた。承認時までの臨床試験において、副作用の発現はなかったが、有害事象として CREDIBLE-CR 試験では本剤群 1%（1/101 例）に痙攣発作が、APEKS-NP 試験では本剤群 1.4%（2/148 例）に痙攣発作、0.7%（1/148 例）にてんかん重積状態が、APEKS-cUTI 試験では本剤群 0.3%（1/300 例）にてんかん発作が認められた。このうち、てんかん重積状態は重篤であった。 本剤による痙攣の発現機序は明らかでない。非臨床試験における痙攣の無影響量（NOEL）と臨床用量との間には十分な安全域があることから、実臨床における痙攣発作発現のリスクは低いと考えられるが、痙攣発作は他のセファロスポリン系抗生物質でも報告されており³⁾、臨床試験においても認められていること、痙攣発作が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。 【引用文献】 3) Sutter, et al. Seizures as adverse events of antibiotic drugs. Neurology 2015;85:1332-41
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 痙攣発作に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
好中球減少症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 承認時までの臨床試験において、副作用の発現はなかったが、有害事象として CREDIBLE-CR 試験において、本剤群で白血球減少症が 2% (2/101 例)、発熱性好中球減少症が 1% (1/101 例) に認められており、このうち発熱性好中球減少症が重篤であった。しかしながら、βラクタム系抗菌薬では骨髓抑制がおこる可能性がある。海外市販後においても重篤な好中球減少症が認められており、本事象の発現時に適切な処置が行われない場合、重大な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の安全性データが限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 好中球減少症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

アシネトバクター属による感染症患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： CREDIBLE-CR 試験において、原因不明であるものの、本剤が投与されたアシネトバクター属による感染症患者で標準治療群より死亡率が高くなる傾向が認められているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 国内製造販売後において、アシネトバクター属による感染症患者における本剤の有効性を確認する。
中枢神経系の感染症（髄膜炎等）に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 非臨床データから本剤の中枢移行性は他臓器と比べて低いことが示唆されている。さらに、CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では、中枢神経系の感染症（髄膜炎等）の患者は除外されており、本剤の有効性データは限られているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 国内製造販売後において、中枢神経系の感染症（髄膜炎等）に対する本剤の有効性を確認する。
薬剤耐性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 承認時までの国際共同臨床試験及び海外市販後において、本剤に対して感受性低下を示した菌株が報告されているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・ 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 国内製造販売後における、本剤の主成分であるセフィデロコルに対する耐性菌の発現状況を定期的に確認する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（全例調査）	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク： ・過敏症反応（ショック、アナフィラキシー等） ・偽膜性大腸炎 ・肝機能障害 ・痙攣発作 ・好中球減少症 【有効性検討事項】 ・アシネトバクター属による感染症患者における有効性 ・中枢神経系 of 感染症（髄膜炎等）に対する有効性 【目的】 使用実態下における本剤 of 安全性及び有効性について検討する。 【実施計画】 調査期間：2023 年 12 月～2028 年 11 月（5 年間） 登録期間：2023 年 12 月～2028 年 8 月（5 年間） 観察期間：本剤 of 投与開始日から投与終了又は中止 30 日後まで 登録目標症例数：200 例 尚、200 例集積時に以下の菌種及び感染症が登録されていない場合は調査を継続する。 ・バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属による感染症 ・髄膜炎等 of 中枢神経系感染症、骨関節感染症 実施方法：全例調査方式 【実施計画 of 根拠】 本調査では実施可能性を考慮し、調査期間を 5 年、目標例数は 200 例とした。 国際共同臨床試験における日本人 of 組み入れ数は少数例であったことを考慮し、全例調査により国内使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、医療現場に提供することが重要と考える。安全性に関しては、100 例を収集することで、3%以上で発現する有害事象を 95% of 確率で少なくとも 1 例検出することが可能であり、国際共同臨床試験

で認められた副作用（CREDIBLE-CR 試験で 14.9%（15/101 例）、APEKS-NP 試験で 9.5%（14/148 例）、APEKS-cUTI 試験で 9.0%（27/300 例））を含めた国内使用実態下における本剤の安全性情報を確認できる。しかしながら、有効性の検討のため 200 例の設定が妥当と考えた。200 例を収集することで、1.5%以上で発現する有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出することが可能である。有効性に関して、目標症例数を 200 例と設定した場合、菌種別の症例数として、カルバペネム耐性菌の主要な菌種である緑膿菌を約 120 例、クレブシエラ属を約 30 例、エンテロバクター属を約 2 例、大腸菌を約 3 例それぞれ収集できると考えること、感染症別の症例数として、カルバペネム耐性菌の主要な感染症である尿路感染症約 50 例、呼吸器感染症約 40 例、血流感染症約 40 例それぞれ収集できると考えることから、主要な菌種別及び感染症別の有効性について一定の検討を行うことができる。しかしながら、国際共同臨床試験で集積の少なかった又は集積されなかった適応菌種や国際共同臨床試験において除外された髄膜炎等の中枢神経系感染症等の症例数を一定数確保できない可能性があることから、全体の登録目標症例数である 200 例に達した時点で、【実施計画】欄に記載した菌種・感染症が登録されていない場合、該当の菌種・感染症データを収集できるよう、全例調査開始後最長 9 年間は該当の菌種・感染症の患者登録を継続する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時：回収されたすべての調査票データの固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 調査終了時に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性及び有効性に関する検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性及び有効性に関する検討事項に対する、追加の調査やリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査（全例調査）											
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照										
特定使用成績調査（感受性調査）											
	【有効性に関する検討事項】 薬剤耐性 【目的】 臨床分離株に対する本剤の有効性に関する情報（耐性化状況）を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。 【実施計画】 実施期間： <table border="1"> <tr> <th>測定</th><th>臨床分離株収集</th></tr> <tr> <td>1 回目（販売 2 年目）</td><td>2023 年 12 月～2024 年 11 月</td></tr> <tr> <td>2 回目（販売 4 年目）</td><td>2025 年 12 月～2026 年 11 月</td></tr> <tr> <td>3 回目（販売 6 年目）</td><td>2027 年 12 月～2028 年 11 月</td></tr> <tr> <td>4 回目（販売 8 年目）</td><td>2029 年 12 月～2030 年 11 月</td></tr> </table> 収集予定菌株数：調査単位期間（1 年間）あたり、大腸菌 100 株、シトロバクター属 20 株、クレブシエラ属 100 株、エンテロバクター属 20 株、セラチア・マルセスセンス 20 株、プロテウス属 20 株、モルガネラ・モルガニー 20 株、緑膿菌 50 株、バークホルデリア属 5 株、ステノトロホモナス・マルトフィリア 20 株、アシネトバクター属 20 株 実施方法：全国の医療機関において分離された本剤適応菌種の臨床分離株を収集し、MIC を測定する。 【実施計画の根拠】 収集予定菌株数：臨床分離株の入手可能性を考慮して設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：定期的に耐性化状況の検討を行うため。 ・調査終了時：本調査で収集されたすべての菌株の MIC 測定が終了し、データが固定した段階で最終解析を実施する。 【当該有効性に関する調査・試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性及び有効性に関する検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性及び有効性に関する検討事項に対する、追加の調査やリスク最小化策の策定要否について検討を行う。	測定	臨床分離株収集	1 回目（販売 2 年目）	2023 年 12 月～2024 年 11 月	2 回目（販売 4 年目）	2025 年 12 月～2026 年 11 月	3 回目（販売 6 年目）	2027 年 12 月～2028 年 11 月	4 回目（販売 8 年目）	2029 年 12 月～2030 年 11 月
測定	臨床分離株収集										
1 回目（販売 2 年目）	2023 年 12 月～2024 年 11 月										
2 回目（販売 4 年目）	2025 年 12 月～2026 年 11 月										
3 回目（販売 6 年目）	2027 年 12 月～2028 年 11 月										
4 回目（販売 8 年目）	2029 年 12 月～2030 年 11 月										

4. リスク最小化計画の概要

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

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済(2024 年8月提出)
一般使用成績調査(全 例調査)	200 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了か ら6ヵ月以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査 ・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
一般使用成績調査 (全例調査)	200 例	・調査終了時	実施中	調査終了か ら 6 ヶ月以 内
特定使用成績調査 (感受性調査)	調査単位期間(1 年 間) あたり大腸菌 100 株、シトロバク ター属 20 株、クレ ブシエラ属 100 株、エンテロバク ター属 20 株、セラ チア・マルセスセ ンス 20 株、プロテ ウス属 20 株、モル ガネラ・モルガニ ー 20 株、緑膿菌 50 株、バークホル デリア属 5 株、ス テノトロホモナ ス・マルトフィリ ア 20 株、アシネト バクター属 20 株	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	調査終了か ら 6 ヶ月以 内

5.3 リスク最小化計画の一覧

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