

シベクトロ[®]錠200 mg
シベクトロ[®]点滴静注用200 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

シベクトロ[®]錠 200 mg / シベクトロ[®]点滴静注用 200 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	シベクトロ [®] 錠200 mg シベクトロ [®] 点滴静注用200 mg	有効成分	テジゾリドリン酸エステル
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876249
提出年月日	令和7年11月7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】
偽膜性大腸炎	なし
骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）	【重要な不足情報】
末梢性ニューロパチー及び視神経障害	なし
乳酸アシドーシス	

1.2. 有効性に関する検討事項

国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化

↓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
製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）
製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害
製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年3月23日	薬効分類	876249
再審査期間	8年	承認番号	シベクトロ [®] 錠200mg： 23000AMX00461000 シベクトロ [®] 点滴静注用200mg： 23000AMX00462000
国際誕生日	2014年6月20日		
販売名	シベクトロ [®] 錠200mg シベクトロ [®] 点滴静注用200mg		
有効成分	テジゾリドリン酸エステル		
含量及び剤形	錠剤：1錠中、テジゾリドリン酸エステル200mg 含有 静注液：1バイアル中、テジゾリドリン酸エステル200mg 含有		
用法及び用量	<錠剤> 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして200mg を1日1回経口投与する。 <静注液> 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして200mg を1日1回1時間かけて点滴静注する。		
効能又は効果	<適応菌種> テジゾリドに感性のメチシリソ耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、 びらん・潰瘍の二次感染		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	本剤は、令和2年8月25日にバイエル薬品株式会社より製造販売承認を承継した。		

変更の履歴
前回提出日： 令和6年8月29日
変更内容の概要：
<p>1. 1.1 安全性検討事項 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 「末梢性ニューロパチー及び視神経障害」及び「乳酸アシドーシス」の「医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由」の記載整備 <p>2. 1.2 有効性に関する検討事項、3 有効性に関する調査・試験の計画の概要 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 「国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化に関する特定使用成績調査」に関する記載の削除 <p>3. 2 医薬品安全性監視計画の概要、5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 「製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）」の実施計画の更新及び記載整備 「製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害」の実施計画の更新及び記載整備 「製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス」の実施計画の更新及び記載整備 <p>4. 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 「国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化に関する特定使用成績調査」の実施状況及び報告書の作成予定日の更新 <p>5. 1.1 安全性検討事項、4 リスク最小化計画の概要、5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 「該当なし」→「なし」に変更する記載整備（軽微な変更）
変更理由：
<p>1. 及び3. 「製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）」、「製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害」及び「製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス」の実施計画書の提出に伴う改訂</p> <p>2. 及び4. 「国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化に関する特定使用成績調査」の終了に伴う改訂</p> <p>5. 記載整備</p>

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	
	偽膜性大腸炎
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none">• 国外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験TR701-104、112、113及び126）の安全性解析対象1,050例において、因果関係が否定できない有害事象として偽膜性大腸炎1例（非重篤）が報告された。• 国内第Ⅲ相臨床試験（試験16099）において、「SMQ：偽膜性大腸炎（狭義）」に該当する有害事象は報告されていない。• 2017年6月20日現在、製造販売後において、「SMQ：偽膜性大腸炎（狭義）」に該当する副作用は報告されていない。• 偽膜性大腸炎は、正常な腸内微生物叢に影響を及ぼすことによって発現する抗菌薬の共通の特定されたリスクである。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 偽膜性大腸炎は、抗菌薬の共通の特定されたリスクであると認識されており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 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」の項及び患者向医薬品ガイドに、偽膜性大腸炎に関する注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 製造販売後の偽膜性大腸炎の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。
	骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none">• 健康被験者を対象とした21日間反復投与試験において、経時的及び用量の増加に伴う血液学的パラメータへの影響が、投与期間が6日間を超えた際に認められた。• 国外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験TR701-104、112、113及び126）の安全性解析対象1,050例における血液及びリンパ系障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率は、貧血が0.6%（6/1,050例）、白血球数減少が0.1%（1/1,050例）、血小板減少が0%（0/1,050例）であった。重篤例はなかった。国外第Ⅲ相臨床試験（試験TR701-112及び113）において、好中球及びヘモグロビンの臨床的に有意な変化は、実薬群と対照薬のリネゾリド群で同等であったが、大幅な血小板の異常値が認められた被験者は、リネゾリド群に比べ実薬群でより少なかった。• 国内第Ⅲ相臨床試験（試験16099）において、骨髄抑制に関連する有害事象として貧血1例（1/83例、1.2%）及び血小板減少1例（1/83例、1.2%）が報告された。貧血1例については、本剤との因果関係ありと評価された。重篤例はなかった。有害事象の発現割合は、対照薬のリネゾリド群に比べ実薬群で低く、特に血小板数が減少した被験者の割合は実薬群で低かった。• 2017年6月20日現在、製造販売後において、「SMQ：造血障害による2種以上の血球減少症、SMQ：造血障害による赤血球減少症、SMQ：造血障害による白血球減少症、SMQ：造血障害による血小板減少症」に該当する副作用が報告された症例

	<p>を検討した結果、骨髓毒性を示唆する症例は9例（うち、重篤7例）で、その内訳は、血小板減少症6例、ヘモグロビン減少1例、貧血3例、リンパ球減少症1例であった。いずれも、患者の基礎疾患や他の被疑薬等の交絡因子、もしくは、詳細情報が不足しており、テジゾリドリン酸エステルの関与は明らかではないと考えられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 類薬のリネゾリドの電子添文の「重大な副作用」の項に、骨髓抑制に関する副作用が約1～10%の頻度で発現すること、また、14日を超えて投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向があることについて注意喚起されている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後における使用実態下において、本剤と骨髓抑制との関連を定量的に評価する必要があるため。本剤の使用、当該事象の発生、検討対象となる患者集団に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験において、骨髓抑制に関する重篤な有害事象は報告されていないが、類薬のリネゾリドにおいて、骨髓抑制に関する重篤な副作用が報告されており、14日を超えて投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている。 製造販売後の骨髓抑制の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。
	<p>末梢性ニューロパチー及び視神経障害</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国外第Ⅲ相臨床試験（試験TR701-112及び113）における末梢性ニューロパチー及び視神経障害に関する有害事象の発現頻度は、それぞれ1.2%（8/662例）及び0.3%（2/662例）であった。このうち、感覚鈍麻及び錯覚について因果関係ありと評価されたが、これら症状が“末梢性ニューロパチー”によるものであることを示唆する根拠は得られなかった。 健康成人被験者72例にテジゾリドリン酸エステル200mg 1日1回10日間投与した試験において、視神経及び末梢神経機能に影響がないことが示された。また、健康成人被験者24例に治療用量の2倍のテジゾリドリン酸エステルを最大3週間まで投与しても、末梢性ニューロパチー及び視神経障害の兆候は認められなかった。 国内第Ⅲ相臨床試験（試験16099）において、末梢性ニューロパチー及び視神経障害に該当する有害事象は報告されなかった。 2017年6月20日現在、製造販売後において、「MedDRA SOC:眼障害」に該当する副作用として霧視1例が報告されたが、霧視は視神経障害によるものではないと考えられる。また、「SMQ：視神経障害」の検索では、該当する副作用は検出されなかった。「SMQ：末梢ニューロパチー」に該当する副作用が報告された症例は、末梢性ニューロパチー7例、感覚鈍麻1例、筋力低下1例及び錯覚1例の10例であった。いずれも詳細情報が不足しており、テジゾリドリン酸エステルとの因果関係評価は困難であった。 末梢性ニューロパチー及び視力喪失に進行する可能性のある視神経障害が、類薬

	<p>のリネゾリドの投与患者に、稀に散発的に報告されている。主に推奨投与期間の28日を超えて長期にリネゾリドが投与された症例であった。製造販売後の報告であるため、頻度は不明とされている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後における使用実態下において、本剤と末梢性ニューロパチー及び視神経障害との関連を探索的に定量的な評価を行う必要があるため。本剤の使用、当該事象の発生、検討対象となる患者集団に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、視神経症については、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、末梢性ニューロパチーについては、電子添文の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 類薬のリネゾリドにおいて、視力喪失に進行する可能性のある視神経障害が主に28日間を超える長期間投与が行われた際に認められている。 製造販売後の末梢性ニューロパチー及び視神経障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。

乳酸アシドーシス

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 類薬のリネゾリドにおいて、乳酸アシドーシスに関する13例の公表症例が報告されている。ほとんどの症例は、28日を超えて長期に投与された症例であり、嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた。発現は稀で散発的とされており、リネゾリドの電子添文における代謝性アシドーシスの発現率は0.2%と記載されている。 現時点で、テジゾリドリン酸エステルの国外第Ⅲ相臨床試験（6日間投与）、国内第Ⅲ相臨床試験（皮膚・軟部組織感染症患者では7～14日間投与、皮膚・軟部組織感染症に伴う敗血症患者では7～21日間投与）及び健康成人患者を対象とした臨床試験（21日間までの投与期間）において、発現は認められていない。 2017年6月20日現在、製造販売後において、乳酸アシドーシスに関する副作用が3例報告された。いずれも高齢の女性患者で、併発事象として多臓器不全を合併する重症感染症、心不全、低血圧が報告された。いずれの症例も、本剤以外の他の要因や情報不足により、本剤との因果関係評価は困難であった。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後における使用実態下において、本剤と乳酸アシドーシスとの関連を探索的に定量的な評価を行う必要があるため。本剤の使用、当該事象の発生、検討対象となる患者集団に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。
--	---

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">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」の項及び患者向医薬品ガイドに代謝性アシドーシスを記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">類薬のリネゾリドにおいて、主に28日間を超える長期間投与が行われた症例で報告されている。製造販売後の乳酸アシドーシスの発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に對し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促す。
--	---

	重要な潜在的リスク
	なし

	重要な不足情報
	なし

1.2 有効性に関する検討事項

国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化

有効性に関する検討事項とした理由：
本剤に対する MRSA 臨床分離株の感受性の経年変化について検討するため。

有効性に関する調査・試験の名称：
なし

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：
なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）</p> <p>【目的】 本調査では、2018年8月（本剤販売開始月）から2025年3月の期間に抗MRSA薬を処方された患者のうち、本剤使用により骨髄抑制発現リスクが対照薬であるリネゾリド使用と比較して高いかどうかについて定量的に検討する。</p> <p>【実施計画】 データソース：<u>MID-NET</u> 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：<u>対象期間中に本剤又は対照群であるリネゾリドが新たに処方された記録のある患者</u> 曝露群：本剤使用患者（<u>推定症例数：100～200例</u>） 対照群：本剤適応症を対象に<u>リネゾリド</u>が処方された患者 イベント定義に用いるデータ項目：臨床検査値</p> <p>【実施計画の根拠】 <u>推定症例数：MID-NETにおけるフィージビリティ調査の結果を踏まえ収集可能となる安全性解析対象例として100～200例を推定した。</u></p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時に臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。</p> <p>【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】 調査結果により新たな情報が得られた場合、電子添文改訂、情報提供資材の配布等の要否を検討する。</p>

製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害

【安全性検討事項】

末梢性ニューロパチー及び視神経障害

【目的】

本調査では、2018年8月（本剤販売開始月）から2025年3月の期間に抗MRSA薬を処方された患者のうち、本剤使用により末梢性ニューロパチー及び視神経障害発現リスクが対照群であるリネゾリド使用と比較して高いかどうかについて探索的に定量的な検討を行う。

【実施計画】

データソース：MID-NET

調査デザイン：コホートデザイン

対象コホート：対象期間中に本剤又は対照群であるリネゾリドが新たに処方された記録のある患者

曝露群：本剤使用患者（推定症例数：100～200例）

対照群：本剤適応症を対象にリネゾリドが処方された患者

イベント定義に用いるデータ項目：疾患診断名、検査、治療薬など

【実施計画の根拠】

推定症例数：MID-NETにおけるフィージビリティ調査の結果を踏まえ収集可能となる安全性解析対象例として100～200例を推定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

最終報告書作成時に臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。

【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】

調査結果により新たな情報が得られた場合、電子添文改訂、情報提供資材の配布等の要否を検討する。

製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス

<p>【安全性検討事項】 乳酸アシドーシス</p> <p>【目的】 本調査では、2018年8月（本剤販売開始月）から<u>2025年3月</u>の期間に抗MRSA薬を処方された患者のうち、本剤使用により乳酸アシドーシス発現リスクが対照群であるリネゾリド使用と比較して高いかどうかについて探索的に定量的な検討を行う。</p> <p>【実施計画】 データソース：<u>MID-NET</u> 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：<u>対象期間中に本剤又は対照群であるリネゾリドが新たに処方された記録のある患者</u> 曝露群：本剤使用患者（<u>推定症例数：100～200例</u>） 対照群：本剤適応症を対象に<u>リネゾリド</u>が処方された患者 イベント定義に用いるデータ項目：<u>臨床検査値</u></p> <p>【実施計画の根拠】 <u>推定症例数：MID-NETにおけるフィージビリティ調査の結果を踏まえ収集可能となる安全性解析対象例として100～200例を推定した。</u></p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時に臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。</p> <p>【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】 調査結果により新たな情報が得られた場合、電子添文改訂、情報提供資材の配布等の要否を検討する。</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2019年4月提出)
製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）	本剤使用患者 <u>100～200例</u>	最終報告書作成時	<u>実施計画書の固定時から開始予定</u>	再審査申請時
製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害	本剤使用患者 <u>100～200例</u>	最終報告書作成時	<u>実施計画書の固定時から開始予定</u>	再審査申請時
製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス	本剤使用患者 <u>100～200例</u>	最終報告書作成時	<u>実施計画書の固定時から開始予定</u>	再審査申請時

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
国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化に関する特定使用成績調査	200株／600株 (例数を株数と読み替え。)	各分析終了時	終了	作成済み (2025年9月提出)
食事の影響に関する製造販売後臨床試験	12例	最終症例の投与終了時	終了	作成済み (2018年11月)

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 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了