

再審査報告書

平成 30 年 7 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゾシン静注用 2.25 ② ゾシン静注用 4.5 ③ ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
有 効 成 分 名	タゾバクタム／ピペラシリン水和物
申 請 者 名	大鵬薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、<u>ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属</u> <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、<u>腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎</u> 2. 発熱性好中球減少症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<ゾシン静注用 2.25、同 4.5> 1. 一般感染症 ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 <u>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。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。</u> <u>通常、小児には 1 回 112.5 mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。</u> ・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g（力価）を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。 ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g（力価）を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。 通常、小児には 1 回 112.5 mg（力価）/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。 2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g（力価）を 1

	日 4 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。 通常、小児には 1 回 90 mg（力価）/kg を 1 日 4 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。 <ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5> 1. 一般感染症 - 敗血症、肺炎、<u>腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合</u> 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、<u>1 回 4.5 g（力価）を 1 日 3 回点滴静注する。</u>肺炎の場合、症状、病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。 通常、小児には 1 回 112.5 mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。 - 深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1 回 4.5 g（力価）を 1 日 3 回点滴静注する。 - 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1 回 4.5 g（力価）を 1 日 2 回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。 通常、小児には 1 回 112.5 mg（力価）/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。また、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。 2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1 回 4.5 g（力価）を 1 日 4 回点滴静注する。 通常、小児には 1 回 90 mg（力価）/kg を 1 日 4 回点滴静注する。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。
承認年月日	1.a. ①② 平成 20 年 7 月 16 日 1.b. ①② 平成 24 年 9 月 28 日（下線部の適応菌種、適応症の追加） ③ 平成 26 年 12 月 26 日（剤形追加） 2. ①②③ 平成 27 年 6 月 26 日（効能・効果の追加） 1.c. ①②③ 平成 29 年 5 月 18 日（適応症*の追加）
再審査期間	1.a. 6 年 1.b. ①② 4 年 ③ 平成 26 年 12 月 26 日から平成 28 年 9 月 27 日 1.c. なし 2. 4 年
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	* 一般感染症の適応症として、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染が追加された。 ** 発熱性好中球減少症に係る効能・効果の承認時に付与された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。（別紙参照）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5 及び同配合点滴静注用バッグ 4.5（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性及び有効性の情報収集-	
目的	小児の腹腔内感染症における安全性及び有効性の情報を収集すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である、本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属による腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎の 15 歳未満の患児
実施期間	2012 年 12 月 1 日～2016 年 3 月 31 日 (登録期間：2012 年 12 月 1 日～2015 年 4 月 30 日)
目標症例数	75 例
観察期間	設定なし
実施施設数	32 施設
収集症例数	148 例
安全性解析対象症例数	148 例
有効性解析対象症例数	142 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査-本剤の各種細菌〔腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、プレボテラ属〕に対する耐性化状況の確認-	
目的	腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、プレボテラ属の本剤に対する耐性化状況を確認する。
調査方法	各施設で調査期間内に分離・培養・同定された対象菌種を所定のマイクロバンクで凍結保存したものを収集する。
実施期間	1 回目調査 2013 年 4 月～2013 年 9 月 2 回目調査 2015 年 4 月～2015 年 9 月
目標収集数	10～20 施設の各菌種について施設当たり最大 10 株
観察期間	設定なし
実施施設数	1 回目調査 18 施設 2 回目調査 17 施設
収集症例数	1 回目調査 342 株 2 回目調査 380 株

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査（小児の腹腔内感染症）

本調査の安全性解析対象 148 例のうち、2 歳未満は 20.9%（31 例）、2 歳以上 7 歳未満は 29.1%（43 例）、7 歳以上 15 歳未満が 50.0%（74 例）であった。副作用は 12 例に 14 件認められ、発現割合は 8.1%（12/148 例）であった（表 3）。いずれも添付文書の「使用上の注意」から予測できる副作用であり、副作用発現割合の上昇等、新たな問題点は認められていないことから、現時点で対応は必要ないとする。

表 3 特定使用成績調査（小児の腹腔内感染症）において発現した副作用一覧

安全性解析対象症例数	148
副作用等の発現症例数	12
副作用等の発現割合（%）	8.1
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））
眼障害	1 (0.7)
眼瞼浮腫	1 (0.7)
胃腸障害	6 (4.1)
下痢	6 (4.1)
肝胆道系障害	3 (2.0)
肝機能異常	2 (1.4)
肝障害	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)
発疹	2 (1.4)
一般・全身障害投与および投与部位の状態	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)
白血球数減少	1 (0.7)

MedDRA/J version 19.0

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 361 例 419 件、予測できない重篤な副作用は 72 例 89 件、予測できない非重篤な副作用は 42 例 44 件であった。感染症報告はなかった。なお、再審査期間中に国内において、本剤との関連が否定できない重篤な急性汎発性発疹性膿疱症及び薬剤性過敏症症候群の報告が集積したため、平成 28 年 1 月に添付文書の「重大な副作用」の項に追記された。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で 3 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。転帰死亡により未知とした器官別大分類「腎および尿路障害」の重篤な副作用は、急性腎障害 9 件、腎不全及び尿細管間質性腎炎 各 1 件であった。原疾患、合併症等の患者素因や併用薬による影響も考えられる症例が多く、新たな対応は不

要と判断したが、今後も継続して情報を収集し、適切な安全確保措置を検討していく。その他に副作用については、いずれも報告件数が少なく、本剤との関連性は明確でないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	114	133	72	89	42	44
感染症および寄生虫症	8	11	6	9	2	2
敗血症	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	12	13	12	13	0	0
播種性血管内凝固	3	3	3	3	0	0
汎血球減少症	3	3	3	3	0	0
貪食細胞性組織球症	3	3	3	3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	15	12	13	2	2
間質性肺疾患	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	12	12	5	5	7	7
急性膵炎	3	3	2	2	1	1
皮膚および皮下組織障害	6	6	4	4	2	2
中毒性表皮壊死融解症	3	3	3	3	0	0
腎および尿路障害	14	14	11	11	3	3
急性腎障害	9	9	9	9	0	0
臨床検査	17	17	6	6	11	11
アミラーゼ低下	3	3	1	1	2	2
血圧低下	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 19.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査（小児の腹腔内感染症）

本剤の有効性は、調査担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。

有効性解析対象症例のうち、「有効」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は90.1%（128/142例）であり、効能・効果の適応症「敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」の承認後に実施した特定使用成績調査（小児における安全性及び有効性の検討）における有効率93.0%（426/458例）及び効能・効果の適応症「腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎」の承認時までの臨床試験（20歳以上）における有効率¹⁾（投与終了又は中止時の臨床効果）93.1%（81/87例）と比較して、大きな違いはなかった。また、疾患別の有効率はそれぞれ、腹膜炎94.0%（78/83例）、腹腔内膿瘍85.7%（36/42例）、胆管炎82.4%（14/17例）であった。

¹⁾ 臨床効果を「治癒」、「改善」、「無効」又は「判定不能」で判定し、対象症例から「判定不能」とされた症例を除いた症例のうち、有効（「治癒」及び「改善」）と判断された症例の割合。

5.2. 特定使用成績調査（各種細菌に対する耐性化状況）

調査施設において、1回目調査（平成25年4月から同年9月）及び2回目調査（平成27年4月から同年9月）の各調査期間に各種感染症患者から分離同定された4菌種（ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、プレボテラ属、腸球菌属）について、本剤及び他の抗菌薬に対する感受性を検討した。

1回目調査では国内18施設から計342株、2回目調査では国内17施設から計380株がそれぞれ収集された。そのうち再同定の菌種・菌属の菌株数と1回目調査及び2回目調査における本剤の各種臨床分離株に対する感受性は表5のとおりであった。特に問題となる変動はなく、経年的な変化は認められなかった。

表5 各種臨床分離株に対する感受性²⁾

菌名	株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>Enterococcus</i> species	1回目：151	1 - >128	4	>128	>128
	2回目：155	2 - >128	16	>128	>128
<i>Enterococcus faecalis</i>	1回目：83	1 - 8	4	4	4
	2回目：54	2 - 8	4	4	4
<i>Peptostreptococcus</i> species	1回目：57	≤0.06 - 8	0.12	0.25	0.5
	2回目：54	≤0.06 - 16	0.12	0.25	0.25
<i>Clostridium</i> species (other than <i>C. difficile</i>)	1回目：41	≤0.06 - 8	1	1	1
	2回目：53	≤0.06 - 16	0.12	1	2
<i>Prevotella</i> species	1回目：62	≤0.06 - 0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	2回目：61	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06

MIC：μg/mL

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は7件、研究報告は3件であり（表6）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① フランスの企業で製造されたピペラシリン製剤の注射用粉末について安定性試験で規格外の結果があった特定ロットを回収（平成27年2月） ② フランスの企業で製造されたピペラシリン製剤の注射用粉末について活性成分量が仕様を満たしていない特定ロットを予防措置として回収（平成27年4月） ③ カナダの企業が、ピペラシリン／タゾバクタム注射剤のうち、粒子状物質が混入している可能性がある特定ロットを回収（平成27年7月） ④ カナダの企業が、ピペラシリン／タゾバクタム注射剤のうち、粒子状物質が混入している可能性がある特定ロットを回収（平成27年7月） ⑤ 海外提携会社が、企業中核データシートに好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び急性汎発性発疹性膿疱症を追記する等の改訂（平成27年6月） ⑥ 海外提携会社が、企業中核データシートにバンコマイシンとの相互作用について追記する等の改訂（平成27年10月）
------	--

²⁾ MIC：最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration）

MIC₅₀、MIC₈₀、MIC₉₀：それぞれ測定に用いられた50%、80%、90%の菌株において発育を阻止する最小濃度

	⑦ インド規制当局が、添付文書に副作用として気管支痙攣及び低カリウム血症を記載することを勧告（平成 28 年 4 月）
研究報告	① 小児に対するバンコマイシン長期投与における、急性腎障害のリスクに関する後ろ向き研究（平成 27 年 10 月） ② 小児に対するバンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリンの単独及び併用投与時における腎機能への影響に関する後ろ向き研究（平成 27 年 11 月） ③ アルゼンチンの 5 つの医療機関で行われた、QT 延長リスクに関する前向き観察コホート研究（平成 28 年 4 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上