

ゾシン静注用 2.25
ゾシン静注用 4.5
ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大鵬薬品工業株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5 に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ゾシン®静注用2.25 ゾシン®静注用4.5 ゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5	有効成分	タゾバクタム(TAZ) ピペラシリン水和物(PIPC)
製造販売業者	大鵬薬品工業株式会社	薬効分類	876139
提出年月		平成28年3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
アナフィラキシー(アナフィラキシーショックを含む)	5	偽膜性大腸炎	8	腎機能障害患者への投与	12
中毒性表皮壊死融解症(TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 急性汎発性発疹性膿疱症	5	間質性肺疾患, 好酸球性肺炎(PIE症候群を含む)	9	肝機能障害患者への投与	12
肝障害(劇症肝炎, 黄疸を含む)	6	横紋筋融解症	9	【重要な不足情報】	頁
急性腎不全・間質性腎炎	7	薬剤性過敏症症候群	10	小児(15歳未満)の患者への投与時の安全性	14
汎血球減少症, 無顆粒球症, 血小板減少症, 白血球減少症, 好中球減少症	7	相互作用 抗凝血薬(ワルファリン等)	10		
溶血性貧血	8				
1.2. 有効性に関する検討事項		頁			頁
小児に対する有効性		14	薬剤耐性		15

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
副作用, 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)	16
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 ー小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集ー	16
特定使用成績調査 ー小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集ー	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 ー小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集ー	18
特定使用成績調査 ーゾシンの各種細菌[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ー	18
特定使用成績調査 ー小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集ー	18

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書による情報提供	18
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。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 3 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番

氏 名 : 大鵬薬品工業株式会社

代表取締役社長 小林 将之 印

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	①② 2008 年 7 月 16 日 ③ 2014 年 12 月 26 日		薬効分類 876139	
再審査期間	<ul style="list-style-type: none"> 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎：6 年 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎：4 年 小児の発熱性好中球減少症：4 年 		承認番号 ①22000AMX01706000 ②22000AMX01707000 ③22600AMX01407000	
国際誕生日	1992 年 7 月 2 日			
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	①②③ タゾバクタム (TAZ), ピペラシリン水和物 (PIPC)			
含量及び剤型	製品名	ゾシン®静注用 2.25	ゾシン®静注用 4.5	ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5
	成分・含量	TAZ 0.25 g (力価) 及び PIPC 2.0 g (力価)	TAZ 0.5 g (力価) 及び PIPC 4.0 g (力価)	TAZ 0.5 g (力価) 及び PIPC 4.0 g (力価)
	剤型	注射剤		
用法及び用量	ゾシン®静注用 2.25 及びゾシン®静注用 4.5 1. 一般感染症 <ul style="list-style-type: none"> 敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 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 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。 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。 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。 			

	<p>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。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5</p> <p>1. 一般感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種></p> <p>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)、</p>

	<p>バクテロイデス属, プレボテラ属</p> <p><適応症></p> <p>敗血症, 肺炎, 腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>
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	<p>1. 敗血症, 肺炎, 腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎:</p> <p>再審査期間 2008年7月16日～2014年7月15日(終了)</p> <p>2. 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎:</p> <p>効能追加承認 2012年9月28日</p> <p>再審査期間 2012年9月28日～2016年9月27日</p> <p>3. 発熱性好中球減少症:</p> <p>効能追加承認 2015年6月26日</p> <p>再審査期間(小児の発熱性好中球減少症)</p> <p>2015年6月26日～2019年6月25日</p>

変更の履歴

前回提出日：平成 27 年 8 月 18 日

変更内容の概要：

- ・ 重要な特定されたリスクに「急性汎発性発疹性膿疱症」(p.5) 及び「薬剤性過敏症症候群」(p.10) を追記.
- ・ 安全性検討事項の各項目の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動から、「小児の発熱性好中球減少症患者を対象とした市販直後調査」を削除.
- ・ 医薬品安全性監視計画の概要 (p.17), 医薬品安全性監視計画の一覧 (p.19), 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 (p.20) 及びリスク最小化計画の一覧 (p.20) の節目となる予定の時期, 試験実施状況及び報告書の作成予定日を修正.

変更理由：

- ・ 国内製造販売後での「急性汎発性発疹性膿疱症」及び「薬剤性過敏症症候群」の症例集積に伴い, 医薬品リスク管理計画の見直しを実施したため.
- ・ 小児の発熱性好中球減少症を対象とした市販直後調査の結果を, 2016/02/24 に医薬品医療機器総合機構へ報告したため.

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	
アナフィラキシー（アナフィラキシーショックを含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、アナフィラキシーショックによる死亡例が報告されている。アナフィラキシーについては、ペニシリン系抗菌薬で知られているクラス・エフェクトとして、アナフィラキシーを含むアレルギー反応が挙げられている。</p> <p>上記より、アナフィラキシーの発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	<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、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
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)、急性汎発性発疹性膿疱症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群による死亡例及び急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。</p> <p>上記より、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていること、及び急性汎発性発疹性膿疱症の発現が国内外で報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</u>

	<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、添付文書の「重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
肝障害（劇症肝炎，黄疸を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>発熱性好中球減少症に対する臨床第Ⅲ相試験（10038080試験）及び既承認効能に対する国内臨床第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（以下、国内試験）において、ALT増加10.4%（64/615例）、AST増加8.0%（49/615例）、γ-GTP増加9.1%（56/615例）、血中ビリルビン増加1.3%（8/615例）、肝機能検査異常1.5%（9/615例）、肝機能異常2.8%（17/615例）、肝障害0.2%（1/615例）、肝酵素上昇0.7%（4/615例）の発現が認められた。</p> <p>初回承認時の効能（敗血症，肺炎，腎盂腎炎，複雑性膀胱炎）における使用成績調査（以下、使用成績調査）において、ALT増加0.25%（9/3638例）、AST増加0.19%（7/3638例）、γ-GTP増加0.08%（3/3638例）、肝機能異常1.73%（63/3638例）、肝障害0.74%（27/3638例）の発現が認められた。</p> <p>国内製造販売後において、肝不全，急性肝不全，肝機能障害，劇症肝炎及び胆道系酵素上昇を含む，肝障害に関連した死亡例が報告されている。</p> <p>上記より，肝障害が発現した際の症状の程度は主に軽度であったが，重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。</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，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集- <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児の発熱性好中球減少症患者を対象とした特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-にて小児の発熱性好中球減少症患者への使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，必要な安全対策を迅速に行うため選択した。
	<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，添付文書の「重要な基本的注意，重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより，本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>

急性腎不全・間質性腎炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内試験において、腎機能障害0.8%（5/615例）、急性腎不全0.3%（2/615例）の発現が認められた。そのうち、腎機能障害及び急性腎不全各1名が、重篤な副作用として報告されている。</p> <p>使用成績調査において、腎機能障害0.3%（11/3638例）、急性腎不全0.05%（2/3638例）、腎障害0.16%（6/3638例）、腎不全0.05%（2/3638例）の発現が認められた。</p> <p>国内製造販売後において、急性腎不全、腎障害、腎不全、腎機能低下、急性腎尿細管壊死及び慢性腎不全を含む、腎障害に関連した死亡例が報告されている。</p> <p>上記より、腎障害の発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	<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、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，白血球減少症，好中球減少症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内試験において、重篤な副作用として、好中球数減少及び白血球数減少を同時に発現した患者が1例報告されている。</p> <p>国内製造販売後において、血小板減少症，汎血球減少症及び無顆粒球症による死亡例が報告されている。</p> <p>上記より、汎血球減少症等の血液障害の発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</u>

	<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、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
溶血性貧血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、溶血性貧血による死亡例が報告されている。 上記より、溶血性貧血の発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常 of 医薬品安全監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加 of 医薬品安全監視活動の実施を検討する。</u> <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、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
偽膜性大腸炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>使用成績調査において、偽膜性大腸炎0.16%（6/3638例）の発現が認められた。 国内製造販売後において、偽膜性腸炎、偽膜性大腸炎及びクロストリジウム感染症による死亡例が報告されている。 上記より、偽膜性大腸炎の発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常 of 医薬品安全監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加 of 医薬品安全監視活動の実施を検討する。</u>

	<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、添付文書の「重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
<p>間質性肺疾患，好酸球性肺炎（PIE 症候群を含む）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内試験において、間質性肺疾患0.5%（3/615例）の発現が認められ、すべて重篤な副作用として報告されている。</p> <p>使用成績調査において、間質性肺疾患0.03%（1/3638例）の発現が認められた。</p> <p>国内製造販売後において、慢性間質性肺炎及び間質性肺炎増悪による死亡例が報告されている。</p> <p>上記より、間質性肺炎の発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常 of 医薬品安全監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加 of 医薬品安全監視活動 of 実施を検討する。</u>
	<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 of リスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤 of 副作用に関する情報を提供することにより、本剤 of 適正な使用を促すため選択した。</u>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内試験において、横紋筋融解症0.2%（1/615例）の発現が認められた。</p> <p>国内製造販売後において、横紋筋融解症による死亡例が報告されている。</p> <p>上記より、横紋筋融解症 of 発現はまれであるが、重篤化し死亡に至る症例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤 of 使用実態下にて通常 of 医薬品安全監視</u>

	<p><u>視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全監視活動の実施を検討する。</u></p> <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、添付文書の「重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
<p>薬剤性過敏症症候群</p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>国内製造販売後において、薬剤性過敏症症候群が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</u></p> <p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常</u>の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常</u>の医薬品安全監視活動の中で情報収集する。<u>発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全監視活動の実施を検討する。</u> <p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常</u>のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>
<p>相互作用 抗凝血薬（ワルファリン等）</p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p>国内製造販売後において、抗凝血薬との併用に伴う重篤な有害事象（INT増加，脳内出血，出血傾向，プロトロンビン時間延長，クモ膜下出血，肺出血，凝固第V因子量減少及びAPTT延長）が報告されている。</p> <p>当該相互作用の発現機序として、ワルファリン等の抗凝血薬の併用時には、本剤によるプロトロンビン時間の延長，出血傾向等により，相加的に抗凝固薬の作用が増強する機序が考えられている。本剤による血液凝固障害の機序としては，腸内細菌叢の変化に伴うビタミンKの産生低下が考えられている。この凝固障害は，経口摂取が不良であるなど全身状態が悪い患者において，食事摂取によりビタミンKを補給できずビタミンK欠乏症状があらわれる等リスクが増大する可能性があるため，該当する患者においては観察を十分に行い必要に応じてビタミンKを投与するなど適切な処置を行う必要がある。</p> <p>上記より，抗凝血薬との併用に伴う重篤な有害事象が報告されており，重要な臓器で</p>

	<p>の出血により致命的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。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本事象はリスクとして特定されており、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。発現傾向の変動など新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	<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、添付文書の【使用上の注意】の「1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）(4)経口摂取が不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者」及び「3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）抗凝血薬（ワルファリン等）」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため選択した。</u>

重要な潜在的リスク	
腎機能障害患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は腎排泄型の抗生物質製剤であり、腎障害患者では腎機能の低下に依存した$t_{1/2}$の延長及びAUC_{0-t}の増加を示すことが明らかになっており、投与量・投与間隔の調整を行うなど慎重に投与する必要があると考えられる。</p> <p>使用成績調査において、調査対象患者の20.7%（752/3638例）が投与前腎機能異常を有しており、腎機能障害の患者への一定頻度での使用実態が報告されている。また、「投薬前腎機能障害有」の患者において、重篤な副作用の発現率（1.06%（8/752例））が、「投薬前腎機能障害無」の患者での発現率（0.49%（14/2859例））よりも高かった。</p> <p>国内製造販売後の副作用死亡患者の中で、慢性腎不全、腎不全及び腎機能障害等の腎臓関連合併症を有していた患者が5例報告されている。</p> <p>上記より、腎機能障害の患者に対する投与がリスク・ベネフィットバランスに影響を与えうると考え、重要な潜在的リスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>当該患者への投与による本剤の安全性への影響は明確ではなく、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。</u>
	<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、添付文書の使用上の注意に「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）(3) 腎障害のある患者（血液透析患者を含む）」を記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。</u>
肝機能障害患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝臓は薬物代謝の主要臓器であり、本剤の成分であるピペラシリンは胆汁への移行率が高いことから、肝障害のある患者では薬物動態が変化し、有意に全身クリアランスが低下し、$t_{1/2}$が延長することにより血中濃度が持続するおそれがあると考えられる。</p> <p>使用成績調査において、ロジスティック回帰分析を用いた多変量・変数減少法により、「投薬前肝機能障害有無」が安全性に影響を及ぼす要因として抽出された（オッズ比：1.499, 95%信頼区間：1.122-2.003, p=0.006）。</p> <p>また、同じく使用成績調査において、調査対象患者の20.1%（731/3638例）が投与前肝機能異常を有しており、肝機能障害の患者への一定頻度での使用実態が報告されている。さらに、「投薬前肝機能障害有」の患者において、肝機能障害関連の副作用の発現率（4.79%（35/731例））及び重篤な副作用の発現率（1.38%（10/731例））が、「投薬前</p>

	<p>肝機能障害無」の患者での発現率（肝障害関連副作用：2.46%（71/2887例），重篤な副作用：0.42%（12/2887例））よりも高かった。</p> <p>上記より，肝機能障害の患者に対する投与がリスク・ベネフィットバランスに影響を与えうると考え，重要な潜在的リスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>当該患者への投与による本剤の安全性への影響は明確ではなく，本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。</u>
	<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，添付文書の使用上の注意に「1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）(6) 肝障害のある患者（血中濃度が持続するおそれがある）」を記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより，本剤の適正な使用を促すため。</u>

重要な不足情報	
小児（15歳未満）の患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>腹腔内感染症における小児患者は極めて少なく、国内試験は実施されていない。また、発熱性好中球減少症における国内試験の患者は12例と少なく、情報が不十分であると判断し、重要な不足情報に設定した。</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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集- 2. 特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集- <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集-、特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-にて、小児での使用実態下における副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行う。
	<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、添付文書の使用上の注意に、「7.小児等への投与」を記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。</u>

1.2 有効性に関する検討事項

小児に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児に対する使用実態下における有効性を確認するため。
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集- 2. 特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1.及び2.特定使用成績調査において、有効性（臨床効果、細菌学的効果）に関する情報を収集し、使用実態下における有効性について検討する。

薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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），プレボテラ属の本薬に対する耐性化状況を確認するため.
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査-ゾシンの各種細菌〔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-</p>
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 最小発育阻止濃度（MIC）の測定を行い，本薬に対する耐性化状況を確認する．また，プレボテラ属について，β-lactamase産生の有無の確認を行う．

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集-	
<p>【安全性検討事項】 小児患者への投与</p> <p>【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収集を実施する。</p> <p>【実施計画】 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 実施方法：登録センターに登録票をFAXする中央登録方式にて実施する。投与期間は特に制限しない。</p> <p>【実施計画の根拠】 重要な不足情報である小児における腹腔内感染症に対する安全性及び有効性を検討するため。 目標症例数： 小児における腹腔内感染症に対する安全性と有効性を年齢別（2歳未満，2歳以上7歳未満，7歳以上15歳未満）に検討するため，75例と設定した。（各年齢層各25例登録されると予測すると，12.0%の副作用が95%の確率で少なくとも1例に認められる精度となる。第5回安全性定期報告（2011年8月13日提出）における特定使用成績調査 - 小児における安全性および有効性の検討 - での副作用発現率は19.9%（45/226例）であり，主な副作用である「下痢」の発現率が13.3%（33/226例）であったことから，主な副作用の検討が可能な例数と考える。なお，小児における腹腔内感染症に対する本剤の使用例が少ないと考えられ，収集可能な例数も考慮した。）</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時，最終報告書作成時（2016年9月） 安全性について包括的な検討を行うため。 <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】 節目となる時期に以下の検討を実施し，必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児に対する新たな副作用発現に対するリスク要因が確認された場合は，リスク最小化策の策定要否を検討する。 ・ 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 	

	<p>行う。</p>
<p>特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-</p>	
	<p>【安全性検討事項】 小児患者への投与</p> <p>【目的】 小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集を実施する。</p> <p>【実施計画案】 実施期間（登録期間）：2年6ヶ月 登録症例数：120例（安全性評価除外症例を除き、年齢区分別には2歳未満23例、2歳以上7歳未満46例、7歳以上15歳未満46例を予定） 実施方法：登録センターに登録票をFAXする中央登録方式にて実施する。投与期間は特に制限しない。</p> <p>【実施計画の根拠】 小児の発熱性好中球減少症患者の国内での試験例数が12例と少ないことから、重要な不足情報である小児の発熱性好中球減少症患者に対する安全性及び有効性を検討するため。 目標症例数： 敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する小児特定使用成績調査において、副作用発現率は16.4%（88/537例）であり、主な副作用の発現率は「下痢」が11.7%（63/537例）、「肝胆道系副作用（肝機能異常、肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇）」が2.6%（14/537例）であった。上記の結果より、本調査では「肝胆道系副作用」の発現率に着目し、約2.6%の副作用が95%の検出力で1例以上に認められるための必要な例数は114例となる。安全性評価脱落を約5%と見込み120例を登録症例数とした。あわせて年齢別（2歳未満、2歳以上7歳未満、7歳以上15歳未満）でも検討することとし、安全性評価症例数としては2歳未満23例、2歳以上7歳未満46例、7歳以上15歳未満46例と設定した。23例では約12.2%の副作用が95%の確率で1例以上に認められ、46例では約6.3%の副作用が95%の確率で1例以上に認められる検出力となり、主たる副作用について年齢別の検討が可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時，最終報告書作成時（2019年6月） 安全性について包括的な検討を行うため。 <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】</p> <p>上記の節目となる時期に以下の検討を実施し，必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児に対する新たな副作用発現に対するリスク要因が確認された場合は，リスク最小化策の策定要否を検討する。 ・ 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。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集-	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照.
特定使用成績調査-ゾシンの各種細菌〔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-	
	<p>【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), プレボテラ属の本薬に対する耐性化状況を確認する.</p> <p>【実施計画】 実施期間 : 1 回目 2013 年 4 月～2013 年 9 月 2 回目 2015 年 4 月～2015 年 9 月 調査予定施設数 : 10～20 施設 収集菌株数 : 各菌種について施設あたり最大 10 株 菌株収集方法 : 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.</p> <p>【実施計画の根拠】 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), プレボテラ属の本薬に対する耐性化状況を確認するため.</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時, 最終報告書作成時 (2016 年 9 月) 定期的に耐性化状況を確認するため.
特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照.

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 :	
添付文書による情報提供	

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，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
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
小児の発熱性好中球減少症患者を対象とした市販直後調査	該当せず	効能追加承認から6ヶ月後 (2015/06/26-2015/12/25)	終了	作成済み (提出日： <u>2016/02/24</u>)
特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集-	75例	1.安全性定期報告時 2.最終報告書作成時 (2016年9月)	実施中	2016年9月
特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-	120例	1.安全性定期報告時 2.最終報告書作成時 (2019年6月)	実施中	<u>2019年6月</u>

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
特定使用成績調査-小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集-	75例	1.安全性定期報告時 2.最終報告書作成時 (2016年9月)	実施中	2016年9月

特定使用成績調査-ゾシンの各種細菌〔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-	各菌種について施設あたり最大10株	1.安全性定期報告時 2.最終報告書作成時 (2016年9月)	実施中	2016年9月
特定使用成績調査-小児の発熱性好中球減少症における安全性および有効性の情報収集-	120例	1.安全性定期報告時 2.最終報告書作成時 (<u>2019年6月</u>)	<u>実施中</u>	<u>2019年6月</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
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
小児の発熱性好中球減少症患者を対象とした市販直後調査による情報提供	実施期間： 効能追加承認後6ヶ月間 (2015/06/26-2015/12/25) <u>報告書作成済み</u> <u>(提出日：2016/02/24)</u>	<u>終了</u>