

審議結果報告書

平成 20 年 5 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゾシン静注用 2.25g、同静注用 4.5g
[一 般 名] タゾバクタムナトリウム、ピペラシリンナトリウム
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 5 月 9 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

また、医療事故防止の観点から、販売名を「ゾシン静注用 2.25g、同静注用 4.5g」から「ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5」に変更することとした。

審査報告書

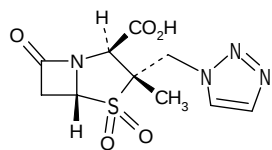
平成 20 年 4 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

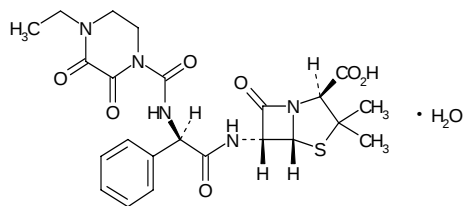
[販 売 名]	ゾシン静注用 2.25g ゾシン静注用 4.5g
[一 般 名]	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
[申 請 者 名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 9 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム(タゾバクタム 0.25g(力価)) 及びピペラシリンナトリウム(ピペラシリン水和物 2.0g(力価)) を含有する注射剤 1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム(タゾバクタム 0.5g(力価)) 及びピペラシリンナトリウム(ピペラシリン水和物 4.0g(力価)) を含有する注射剤
[申 請 区 分]	1-(2) 新医療用配合剤
[化学構造]	< タゾバクタム >



分子式：C₁₀H₁₂N₄O₅S

分子量：300.29

< ピペラシリン水和物 >



分子式：C₂₃H₂₇N₅O₇S・H₂O

分子量：535.57

化学名：

（日本名）

(+)-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-メチル-7-オキソ-3-(1*H*-1,2,3-トリアゾル-1-イルメチル)-4-チア
-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 4,4-ジオキシド

（英名）

(+)-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-methyl-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.
2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 4 月 14 日作成

[販 売 名]	ゾシン静注用 2.25g ゾシン静注用 4.5g
[一 般 名]	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
[申 請 者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 9 日
[審 査 結 果]	・ 提出された資料から、敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する有効性及び安全性は確認されたと判断した。 ・ TAZ/PIPC(1:4)に比べ、本剤では PIPC 量が増加されることから、下痢及び肝機能障害等の副作用の発現に注意する必要があると考える。 ・ 本剤の小児に関する安全性及び有効性に関する情報、高齢者や他の抗菌薬との併用時の安全性及び有効性に関する情報は限られていること、 PIPC と本剤の相互の使い分けについては明確でないこと、非臨床試験成績等からヒトでの腎臓胞の発現が示唆されていることから、これらの点については製造販売後に情報収集する必要があると考える。 ・ 小児の用法・用量（特に 9 カ月未満）については、製造販売後に情報収集し、必要に応じて見直しをする必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	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 適応症 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
[用法・用量]	・ 敗血症及び肺炎の場合 通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g（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、静脈内注射することもできる。 通常、小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。

なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、症状に応じて1回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4.5g（力価）を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

・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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回4.5g（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、静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日2回点滴静注する。必要に応じて、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4.5g（力価）を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

審査報告(1)

平成 20 年 3 月 10 日

・申請品目

- [販 売 名] ゾシン静注用 2.25g
 ゾシン静注用 4.5g
- [一 般 名] タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
- [申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 5 月 9 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム(タゾバクタム 0.25g(力価)) 及びピペラシリンナトリウム(ピペラシリン水和物 2.0g(力価)) を含有する注射剤
 1 バイアル中にタゾバクタムナトリウム(タゾバクタム 0.5g(力価)) 及びピペラシリンナトリウム(ピペラシリン水和物 4.0g(力価)) を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 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、モルガネラ・モルガニー、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、バクテロイデス属、プレボテラ属
 適応症
 敗血症、感染性心内膜炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
- [申請時用法・用量] ・敗血症及び感染性心内膜炎の場合
 通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g(力価) を 1 日 3 回静脈内注射又は点滴静注する。
 通常、小児には 1 回 112.5mg(力価) /kg を 1 日 3 回静脈内注射又は点滴静注する。なお、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g(力価) を超えないものとする。
 静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また、点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。
 ・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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g(力価) を 1 日 2 回静脈内注射又は点滴静注する。また、症状に応じて 1 日 3 回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日2回静脈内注射又は点滴静注する。また、症状に応じて1日3回に増量できる。なお、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また、点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、 β -lactamase 阻害剤であるタゾバクタムナトリウム(TAZ)と広域ペニシリン系抗生物質であるピペラシリンナトリウム(PIPC)を1:8の比率で配合した抗菌薬である(以下、本剤をTAZ/PIPC(1:8)と記載)。

本邦では、PIPCの承認用量は、1~2g(1回投与量)であったこと、ヒトにおいて各種細菌の β -lactamaseを阻害するのに必要なTAZの投与量が0.25~0.5gであったこと(J Chemotherapy. 1981;1(Suppl. 4):505-506)から、TAZ/PIPCの配合剤は、配合比1:4の製剤(TAZ/PIPC(1:4)1.25g及びTAZ/PIPC(1:4)2.5g)として開発され、2001年4月に敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の効能・効果で承認されている。一方、海外では、PIPCの承認用量は2~4g(1回投与量)であったことから、TAZ/PIPCの配合剤は配合比1:8の製剤(TAZ/PIPC(1:8)2.25g、TAZ/PIPC(1:8)3.375g及びTAZ/PIPC(1:8)4.5g)として開発が進められ、1992年7月にフランスで承認されて以降、世界94カ国で承認されている。

当初は、上記のような理由により、本邦ではTAZ/PIPC(1:4)による承認が取得されたが、その後、国内における下記のような状況を踏まえ、申請者は、既承認のTAZ/PIPC(1:4)をTAZ/PIPC(1:8)に全面的に切り替えると共に、肺炎等の効能・効果追加を目指した開発を行うに至っている。

- ・ 安全性が担保できる範囲で十分な量を投与することにより、重症・難治性を含む中等症以上の感染症に対して、より確実な効果を示す薬剤を医療現場に提供することが臨床的に重要であること
- ・ 感染症の専門医は、肺炎、腹腔内感染症、発熱性好中球減少症等の適応外の感染症に対して、TAZ/PIPC(1:4)の1回投与量を5gとして1日2回投与する方法や、TAZ/PIPC(1:4)を併用し1回投与量を4.5gとして1日3回投与する方法について検討していること(化学療法の領域. 2003; 19(9):75-85、月刊薬事. 2006; 48(10):55-61、日本外科学会雑誌. 2006; 107(5):224-229)
- ・ 抗菌薬使用のガイドライン(日本感染症学会・日本化学療法学会編、2005年)において、敗血症では国内既承認の用量より高用量が推奨されていること
- ・ 呼吸器感染症に関するガイドライン「成人院内肺炎診療の基本的考え方(日本呼吸器学会編)」において、院内肺炎の治療に関しては、投与初期から広域で強力な抗菌薬を十分量、短期間投与することが記載されていること

- ・ TAZ/PIPC (1:8) に切り替えることにより、緑膿菌感染症や複数菌感染症及びカテーテル留置患者等の重症・難治化が懸念される尿路感染症に対しても高い治療効果が期待されること

なお、2006 年 9 月現在、TAZ/PIPC (1:8) は成人及び小児に対して呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症を含む 9 つの効能・効果について、約 94 カ国において承認されている。

2. 品質に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 原薬

原薬タゾバクタム (TAZ)、ピペラシリン (PIPC) 水和物 (第十五改正日本薬局方第一追補収載) は既承認製剤「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」で用いている原薬と同じである。なお、TAZ は「タゾバクタム「大塚化学」」(原薬等登録番号: 217MF10481)、PIPC 水和物は「ピペラシリン水和物トヤマ」(原薬等登録番号: 217MF10591) として原薬等登録原簿に登録されているものを用いている。

(2) 製剤

「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g (TAZ と PIPC の力価比 1:8)」は既承認製剤「タゾシン静注用 (TAZ と PIPC の力価比 1:4)」と配合比が異なる注射剤である。

1) 製剤開発の経緯

「ゾシン静注用 4.5g」は、1 バイアル中に TAZ ナトリウム 0.5g (力価) 及び PIPC ナトリウム 4.0g (力価) を含有し、「ゾシン静注用 2.25g」は 1 バイアル中に TAZ ナトリウム 0.25g (力価) 及び PIPC ナトリウム 2.0g (力価) を含有する用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。TAZ と PIPC 水和物をナトリウム塩とするために溶解補助剤として炭酸水素ナトリウムが添加されているが、反応生成物の水と二酸化炭素は製造過程で取り除かれる。

臨床第 Ⅲ 相試験及び敗血症・感染性心内膜炎、複雑性尿路感染症、小児細菌性感染症、院内肺炎及び細菌性肺炎を対象とした臨床第 Ⅲ 相試験では、Wyeth-Ayerst Lederle, Inc. で製造し、Wyeth Pharmaceuticals Inc. が米国で市販している凍結乾燥製剤「ZOSYN 2.25g、同 3.375g、同 4.5g」が使用されている。一方、市中肺炎を対象としたセフトラジウムとの臨床第 Ⅲ 相試験では、富山化学工業株式会社で製造した国内市販予定製剤である「ゾシン静注用 4.5g」が使用されているが、申請製剤である「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」と Wyeth-Ayerst Lederle, Inc. で製造された「ZOSYN 2.25g、同 3.375g、同 4.5g」の処方、製法及び安定性を比較検討した結果、両製剤間に品質上の違いがないことが確認されている。

2) 製造方法

製造工程は以下の通りである。

第1工程：██████工程
第2工程：無菌ろ過・██████工程
第3工程：凍結乾燥工程
第4工程：██████工程
第5工程：表示・包装工程

第██～██工程を重要工程と位置付け、第██工程では重要中間体である██████、第██工程では重要中間体である██████及びフィルターの完全性、第██工程では凍結乾燥機の██████、第██工程では重要中間体である██████が工程管理として設定されている。

3) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（核磁気共鳴スペクトル、ナトリウム塩の定性反応）、pH、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 安定性

安定性については、下記の試験が実施された。

- ・ 長期保存試験（ 25 ± 2 / $60 \pm 5\%RH$ /無色ガラスバイアル密封/12 カ月）
- ・ 加速試験（ 40 ± 2 / $75 \pm 5\%RH$ /無色ガラスバイアル密封/6 カ月）
- ・ 苛酷試験（ 60 ± 3 /無色ガラスバイアル密封/2 カ月）
- ・ 苛酷試験（ 25 ± 2 / $60 \pm 5\%RH$ /D65 ランプ（2000lx）/無色ガラスバイアル密封及び無色ガラスバイアル密封（箱入り）/120 万 lux・hr、200W・h/m² 以上）
- ・ 苛酷試験（ 40 ± 2 / $75 \pm 5\%RH$ /無色ガラスバイアル密封（倒立）/6 カ月）

苛酷試験の結果、「ゾシン静注用 4.5g」では、性状が白色から微黄白色、溶状が無色透明から微黄色透明に変化し、類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として██%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ██%）、PIPC 含量の低下（試験開始時に比べ██%）が認められた。「ゾシン静注用 2.25g」も同様に、性状が白色から微黄白色、溶状が無色透明から微黄色透明に変化し、類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として██%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ██%）、PIPC 含量の低下（試験開始時に比べ██%）が認められた。

苛酷試験の結果、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」ともに、性状が白色から微黄白色と変化したものの、その他の試験項目については変化が認められなかった。箱入りのものについては、性状の変化自体も認められなかった。

苛酷試験の結果、「ゾシン静注用 4.5g」では、類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として██%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ██%）、PIPC 含量の低下（試験開始時に比べ██%）が認められた。「ゾシン静注用 2.25g」も同様に、類縁

物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ ■■■%）、PIPC 含量の低下（試験開始時に比べ ■■■%）が認められた。

加速試験の結果、「ゾシン静注用 4.5g」では類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ ■■■%）が認められた。「ゾシン静注用 2.25g」も同様に、類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ ■■■%）が認められたものの、その他の試験項目については変化が認められなかった。

長期保存試験の結果、「ゾシン静注用 4.5g」では類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ ■■■%）が認められた。「ゾシン静注用 2.25g」も同様に、類縁物質の増加（試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%）、TAZ 含量の低下（試験開始時に比べ ■■■%）が認められたものの、その他の試験項目については変化が認められなかった。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日 発 医薬審発第 0603004 号）」に基づき、ガラスバイアル密封で室温保存するとき、有効期間は 2 年とされた。

なお、長期保存試験を 36 カ月まで継続予定である。

5) 溶解後の安定性及び配合変化

溶解後の安定性及び配合変化については、下記の検討がなされた。

- ・ pH 変動試験
- ・ 溶解後の安定性試験
- ・ 配合変化試験

「ゾシン静注用 4.5g」を注射用水 20mL に溶解した液 10mL に、等量の希水酸化ナトリウム液を加えた場合（最終 pH：8.05）、変化は認められなかったが、0.1mol/L 塩酸試液 3.6mL 加えた時点で（pH：5.19）、白色の不溶物が認められた。0.1mol/L 塩酸試液 3.6mL 加えた液に、更に注射用水 20mL 又は 500mL を加えても白色の不溶物は消失しなかった。

「ゾシン静注用 4.5g」を生理食塩液 100mL に溶解した液 10mL に、等量の希水酸化ナトリウム液を加えた場合（最終 pH：10.51）、変化は認められなかったが、0.1mol/L 塩酸試液 0.9mL 加えた時点で（pH：3.61）、わずかに白色の不溶物が認められた。0.1mol/L 塩酸試液 0.9mL 加えた液に、更に注射用水 20mL を加えた時、直後に白色の不溶物が溶解し、無色透明となったが、30 分後に白色の不溶物が認められた。一方、注射用水 500mL を加えた時は、直後に白色の不溶物が溶解し、無色澄明となり、3 時間放置しても変化は認められなかった。

「ゾシン静注用 4.5g」を 5%ブドウ糖注射液 100mL に溶解した液 10mL に、等量の希水酸化ナトリウム液を加えた場合（最終 pH：10.54）、変化は認められなかったが、0.1mol/L 塩酸試液 1.1mL 加えた時点で（pH：3.65）、白色の不溶物が認められた。0.1mol/L 塩酸試液 1.1mL 加えた液に、更に注射用水 20mL を加えた時、直後に白色の不溶物が

溶解し、無色澄明となったが、30 分後に白色の不溶物が認められた。一方、注射用水 500mL を加えた時は、直後に白色の不溶物が溶解し、無色澄明となり、3 時間放置しても変化は認められなかった。

「ゾシン静注用 4.5g」を、注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液にそれぞれ溶かし、225mg（力価）/mL となる通り調製した液は、室温（室内散乱光下 1000 lx）で 6 時間、5 遮光下で 72 時間まで安定であった。

「ゾシン静注用 4.5g」を、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液にそれぞれ溶かし、45mg（力価）/mL となる通り調製した液は、室温（室内散乱光下 1000 lx）で 24 時間、5 遮光下で 72 時間まで安定であった。

配合変化試験結果は以下の通りであった。

- ・配合方法 1:「ゾシン静注用 4.5g」1 本を取り、生理食塩液 100mL に溶解した後、配合薬剤を全量加え、混合する。
- ・配合方法 2:「ゾシン静注用 4.5g」1 本を取り、注射用水 20mL に溶解した後、配合薬剤を全量加え、混合する。
- ・配合方法 3:「ゾシン静注用 4.5g」1 本を取り、生理食塩液 100mL に溶解した後、配合薬剤と 1:1 の比率で混合する。

配合変化試験における変化所見

商 品 名	配合方法	変化所見 (- : 変化なし, + : 変化あり)		
		外 観	力価 ^{*1}	pH ^{*2}
ペルサンチン注射液	方法 1	-	-	+
カイトリル注 3 mg	方法 1	-	-	+
ゾフラン注 2	方法 1	-	-	+
ソル・メドロール 500	方法 1	-	-	+
リンデロン注 20 mg (2%)	方法 1	-	-	+
水溶性プレドニン 50 mg	方法 1	-	-	+
アリナミン F100 注	方法 1	-	-	-
ピタメジン静注用	方法 1	-	-	-
大塚糖液 50%	方法 1	-	-	+
アミノレバン	方法 2	-	+(3 時間)	+
	方法 3	-	-	+
プロテアミン 12X 注射液	方法 2	-	+(6 時間)	+
	方法 3	-	-	-
アミノフリード	方法 2	-	+(3 時間)	-
	方法 3	-	-	-
ビーエヌツイン-2 号	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
フルカリック 1 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
フルカリック 2 号	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
フルカリック 3 号	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
ソリタ-T3 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
アドナ注 (静脈用) 50 mg	方法 1	-	-	+
トランサミン注 5%	方法 1	-	-	+

フラグミン静注	方法 1	-	-	+
強力ネオミノファーゲンシー	方法 1	-	-	+
メソトレキセート注射液 200 mg	方法 1	-	-	+
5-FU 注 250 協和	方法 1	-	+ (3 時間)	+
ジェムザール注射用 1 g	方法 1	+ (直後)	未実施	未実施
塩酸バンコマイシン	方法 2	-	-	+
点滴静注用 0.5 g	方法 3	-	-	-
注射用タゴシッド	方法 1	-	-	+
セフメタゾン静注用 2 g	方法 1	-	-	+
パンスポリン静注用 1 g	方法 1	+ (3 時間)	-	+
モダシン静注用 1 g	方法 1	-	-	+
ロセフィン静注用 1 g	方法 1	+ (3 時間)	-	+
フルマリン静注用 1 g	方法 1	-	-	+

*1 残存率 93.0%未満の時、変化ありとされた。

*2 配合直後と最終時点の pH の差が 0.20 以上の時、変化ありとされた。

() 内は変化を認めた時点を示す。

(3) 標準品

日本薬局方外医薬品規格「標準タゾバクタム」及び日本薬局方「ピペラシリン標準品」を用いる。

< 機構における審査の概略 >

機構は、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」の光による着色の機序について説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

原薬(TAZ 及び PIPC 水和物)は光由来の着色は認められていないが、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」_ⓧ 既承認薬である「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」及び「ペントシリン注射用 1g、同 2g」は光条件下に保存することにより着色が認められており、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」の着色は PIPC に由来するものと推定されるが、その着色機序については検討されておらず、現段階では不明である。「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」の着色時の安全性については、安定性試験結果で示した通り、光苛酷試験で同時に実施した対照(箱入り)と比べ、性状の着色以外の他の項目に変化は見られず、光照射によって、報告の閾値 0.05%を超える新規類縁物質は検出されなかったことから、外観以外の品質に問題はなく、安全性への影響はないと判断した。

機構は、光による着色の機序は不明であるものの、着色による新規類縁物質は検出されていないことから、既承認薬である「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」_ⓧ 及び「ペントシリン注射用 1g、同 2g」同様、安全性への懸念は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

効力を裏付ける試験について、評価資料として 5 報の報告書、参考資料として 4 報の公表文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性

保存株【評価資料：4.2.1.1.1】

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、好気性又は通性嫌気性のグラム陽性及び陰性菌、並びに偏性嫌気性グラム陽性及び陰性菌の保存株（48 菌種 52 株）に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。TAZ/PIPC の最小発育阻止濃度（MIC【機構注：TAZ/PIPC の MIC は TAZ 4μg/mL 添加時の PIPC の濃度】）範囲は、好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌（10 菌種 11 株）： 0.0039～8μg/mL、好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌（19 菌種 21 株）： 0.0039～128μg/mL、偏性嫌気性グラム陽性菌（12 菌種 13 株）： 0.0039～4μg/mL、偏性嫌気性グラム陰性菌（7 菌種 7 株） 0.0039～8μg/mL であり、幅広い抗菌活性を示した。

β-lactamase 産生菌株【評価資料：4.2.1.1.2】

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、β-lactamase 産生菌 23 株 [うち、基質特異性拡張型 β-lactamase (ESBL) 産生株 17 株] に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。なお、TAZ/PIPC の MIC 値は、TAZ 4μg/mL 添加時の PIPC の濃度として示した。

	株数	MIC 分布 (μg/mL)					
		TAZ/PIPC	PIPC	ABPC	SBT/ABPC	CAZ	IPM/CS
β-lactamase 産生菌 (ESBL 産生株を含む)	23	0.5 - 32	16 - >512	128 - >512	4 - 128	0.0625 - 256	0.0625 - 0.25
β-lactamase 産生菌 (ESBL 産生株のみ)	17	1 - 8	16 - >512	512 - >512	4 - 64	2 - 256	0.0625 - 0.25

PIPC：ピペラシリン、ABPC：アンピシリン、SBT/ABPC：スルパクタムとアンピシリンの配合剤（配合比 1:2）
CAZ：セフトジジム、IPM/CS：イミペネムとシラスタチンの配合剤（配合比 1:1）

臨床分離株【評価資料：4.2.1.1.3】

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により、2011～2014年に「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」の市販後特別調査で収集された臨床分離株（14 菌種、3201 株）に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。なお、TAZ/PIPC の MIC 値は、TAZ 4μg/mL 添加時の PIPC の濃度として示した。

臨床分離菌に対する抗菌活性 (μg/mL)

菌属・菌種	株数	TAZ/PIPC		PIPC		SBT/ABPC		CAZ	
		MIC Range	MIC ₉₀	MIC Range	MIC ₉₀	MIC Range	MIC ₉₀	MIC Range	MIC ₉₀
MSSA	254	0.25～8	2	0.5～>128	64	0.06～16	4	4～16	16
MSCNS	139	0.06～1	0.5	0.12～64	4	0.06～4	0.5	2～16	8
<i>S. pneumoniae</i>	308	0.06～4	2	0.06～4	2	0.06～4	2	0.12～64	16
<i>E. faecalis</i>	304	2～16	8	2～16	8	0.25～8	2	64～>128	>128
<i>H. influenzae</i>	268	0.06～0.5	0.12	0.06～>128	0.25	0.12～8	4	0.06～4	0.5
<i>E. coli</i>	322	0.06～>128	4	0.5～>128	>128	0.5～>128	32	0.06～128	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	294	0.06～>128	4	0.25～>128	>128	1～>128	16	0.06～16	0.5
<i>C. freundii</i>	190	0.25～>128	64	0.25～>128	>128	1～>128	128	0.12～>128	128
<i>E. cloacae</i>	243	0.5～>128	128	0.5～>128	>128	4～>128	128	0.06～>128	128
<i>S. marcescens</i>	232	0.25～>128	64	1～>128	128	4～>128	128	0.06～>128	2
<i>P. mirabilis</i>	173	0.12～8	0.5	0.12～>128	32	0.5～64	8	0.06～32	0.06

<i>Providencia</i> spp.	40	0.25 ~ 32	4	0.25 ~ > 128	64	1 ~ 128	64	0.06 ~ 8	2
<i>P. aeruginosa</i>	324	0.12 ~ > 128	128	0.12 ~ > 128	128	1 ~ > 128	> 128	0.25 ~ > 128	64
<i>B. fragilis</i> group	110	0.06 ~ > 128	4	0.5 ~ > 128	> 128	0.5 ~ > 128	16	2 ~ > 128	> 128

β-lactamase 産生 AMPC・クラバン酸(CVA)耐性インフルエンザ菌(BLPACR) 株に対する抗菌活性【評価資料：4.2.1.1.4】

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、2011 ~ 2013 年に臨床分離された 10 株 (gBLPACR- : 1 株、gBLPACR- : 9 株) に対する被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

菌種	株数	薬剤	MIC (μg/mL)	
			MIC range	MIC ₉₀
BLPACR	10	TAZ/PIPC	0.0625 ~ 1	0.5
		PIPC	1 ~ > 512	64
		ABPC	16 ~ > 512	512
		SBT/ABPC	4 ~ 16	16
		CAZ	0.25 ~ 2	1
		IPM/CS	4 ~ 32	32

TAZ/PIPC の MIC 値は、TAZ 4μg/mL 添加時の PIPC の濃度

2) in vitro 殺菌作用【添付資料：4.2.1.1.5】

ヒト臨床第 Ⅲ 相試験で得られた TAZ/PIPC (1:8) 4.5g 30 分間単回点滴静注時の TAZ 及び PIPC の血漿中濃度データを基に、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g 又は PIPC 4g 1 日 3 回投与 (TID) 8 時間間隔で点滴静注した際の血中濃度を再現した in vitro pharmacokinetic モデルを用いて、ESBL 産生 *K. pneumoniae* ATCC 700603 株 (β-lactamase タイプ: SHV-18) 及び *E. coli* TK-1070 株 (β-lactamase タイプ: Toho-1) に対する PIPC 及び TAZ/PIPC の殺菌効果 [殺菌曲線上面積 (AAKC)] 及び Time above MIC (TAM) /24 × 100 [以下、TAM (%)] が算出された。検討された 2 株に対して、TAZ/PIPC 作用時には、PIPC 作用時より強い殺菌効果が認められた。

菌株	薬剤	MIC (μg/mL)	シミュレーションモデル	TAM (%)	AAKC (ΔLog of CFU・hr/mL)
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603 株	PIPC	128	4g/0.5hr TID	12.6	16.8
	TAZ/PIPC	8	4.5g/0.5hr TID	55.9	57.6
<i>E. coli</i> TK-1070 株	PIPC	128	4g/0.5hr TID	12.6	5.49
	TAZ/PIPC	2	4.5g/0.5hr TID	77.8	> 84.5

TAZ/PIPC の MIC 値は、TAZ 4μg/mL 添加時の PIPC の濃度

< 機構における審査の概略 >

機構は、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」の市販後調査における臨床分離株のうち、TAZ/PIPC の MIC₉₀ が 64μg/mL 以上であったシトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性について、PK/PD の観点から説明するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

これら 4 菌種の MIC₉₀ (シトロバクター属: 64μg/mL、エンテロバクター属: 128μg/mL、セラチア属: 64μg/mL、緑膿菌: 128μg/mL) と感染症患者的の population PK パラメータより算出した Time above MIC₉₀/24 × 100 [以下、TAM₉₀ (%)] を検討したところ、結果は、以下の通りであった。

TAZ/PIPC (1:8) 4.5g BID、TID 又は QID における TAM₉₀ (%)

菌属・菌種	株数	PIPC (2g BID)	TAZ/PIPC (1:4) (2.5g BID)	TAZ/PIPC (1:8) (4.5g BID)	TAZ/PIPC (1:8) (4.5g TID)	TAZ/PIPC (1:8) (4.5g QID)
		TAM ₉₀	TAM ₉₀	TAM ₉₀	TAM ₉₀	TAM ₉₀
シトロバクター属	190	0	10.9	20.8	31.4	42.5
エンテロバクター属	243	0	0	10.9	16.6	22.8
セラチア属	232	0	10.9	20.8	31.4	42.5
緑膿菌	324	0	0	10.9	16.6	22.8

(BID: 1日2回投与、TID: 1日3回投与、QID: 1日4回投与)

シトロバクター属及びセラチア属では、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID により増殖抑制効果 (static effect) を示す (Clin Infect Dis. 1998; 26:1-12、Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47:1643-1646) と考えられている TAM (%) が 30%を上回っていることから、有効性が期待できると考えられる。一方、エンテロバクター属及び緑膿菌に対しては、4.5g TID では TAM (%) が 30%を下回っていた。

上記4菌種について、より詳細な PK/PD 解析を行うため、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」の市販後調査で得られた4菌種の臨床分離株の感受性分布 (機構注: 緑膿菌については、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」の市販後調査で得られた臨床分離株の他に、日本全国の37施設で収集された3233株を加えた感受性分布として検討された) 及び感染症患者における血中動態 (population PK パラメータ) を考慮したモンテカルロシミュレーションによる解析を行った。結果は以下の通りである。

TAZ/PIPC (1:8) 4.5g 1日投与回数別の TAM (%) が 30%及び 50%の達成確率 (%)

菌属・菌種	MIC ₉₀ (µg/mL)	4.5g BID		4.5g TID		4.5g QID	
		30%	50%	30%	50%	30%	50%
シトロバクター属	64	84.5	68.6	88.5	82.6	91.0	86.6
エンテロバクター属	128	76.6	64.5	84.6	74.2	87.0	81.0
セラチア属	64	84.5	67.9	89.1	82.2	92.1	87.0
緑膿菌	128	76.8	49.6	86.6	72.9	89.5	82.9
緑膿菌 ¹⁾	64	80.3	51.0	87.7	77.0	90.3	85.0

1) J Infect Chemother.2005;11:64-70

モンテカルロシミュレーションによる解析の結果からは、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g BID において、シトロバクター属とセラチア属に対して TAM (%) が 30%の達成確率が 80%以上であり、有効性が期待できる。また、尿路感染症の治療には抗菌薬の尿中濃度も有効性に反映すると考えられている (薬局.2007;58:2079-2082) ことから、エンテロバクター属及び緑膿菌についても効果は期待できると考えられる。なお、今般実施した複雑性尿路感染症に対する臨床試験において、MIC₉₀ が 64µg/mL ~ 128µg/mL 以上を示した株は3株 (*P. aeruginosa*、*E. coli*、*S. maltophilia*: 各1株) のみであり、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g BID ですべて消失した。

以上から、MIC₉₀ が 64µg/mL 以上のシトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌に対しても、今般提示した適応症及び用法・用量において、抗菌効果が期待できると考える。

機構は、以下の通り考える。

シトロバクター属、及びセラチア属に関しては、尿路感染症における TAZ/PIPC (1:8) の申請用法・用量 [TAZ/PIPC (1:8) 4.5g BID] において、シミュレーション解析の結果からは、少なくとも TAM (%) が 30% の達成確率が各々 84.5% と予測されていることから、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g BID 以上の投与法であれば、有効性が期待できると考える。しかしながら、エンテロバクター属及び緑膿菌については、TAM (%) が 30% の達成確率は各々 76.6% 及び 76.8% と低い。尿中濃度を根拠として論理構築するのであれば、尿中濃度推移を提示した上で説明する必要がある。したがって、申請者の主張は受け入れがたいと考えるものの、申請用法・用量及び適応菌種の適切性については「4 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項で議論したい。

機構は、TAZ/PIPC (1:4) の市販後調査データから、TAZ/PIPC の耐性化の状況を説明するよう求めたところ、申請者は、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」の市販後調査にて検討されたすべての菌種において TAZ/PIPC に対する耐性化は認められなかった（下表、参照）と回答した。

年次毎の各種臨床分離菌の TAZ/PIPC に対する感受性

菌種	調査期間		
	平成 年 月 ~ 年 月	平成 年 月 ~ 年 月	平成 年 月 ~ 年 月
MSSA	49 4 [0.5 - 4]	90 2 [0.25 - 2]	115 2 [0.5 - 8]
MSCNS	30 0.5 [0.06 - 1]	46 0.5 [0.06 - 1]	63 0.5 [0.06 - 1]
<i>S. pneumoniae</i>	106 2 [≤0.06 - 4]	101 2 [≤0.06 - 4]	101 2 [≤0.06 - 4]
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	27 4 [1 - 4]	29 4 [1 - 4]	23 2 [1 - 4]
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	37 2 [≤0.06 - 2]	35 1 [≤0.06 - 1]	41 1 [≤0.06 - 2]
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	42 ≤0.06 [≤0.06]	37 ≤0.06 [≤0.06]	37 ≤0.06 [≤0.06]
<i>E. faecalis</i>	96 8 [2 - 16]	103 8 [2 - 8]	105 8 [2 - 16]
<i>E. coli</i>	113 4 [0.5 - 8]	99 4 [0.5 - >128]	110 4 [≤0.06 - >128]
<i>C. freundii</i>	49 128 [0.25 - >128]	65 64 [1 - 128]	76 64 [1 - 128]
<i>K. pneumoniae</i>	91 4 [≤0.06 - 16]	96 4 [0.5 - >128]	107 4 [0.12 - >128]
<i>E. cloacae</i>	49 128 [0.5 - >128]	94 64 [0.5 - >128]	100 128 [1 - >128]
<i>S. marcescens</i>	42 128 [0.25 - >128]	85 32 [1 - >128]	105 64 [0.5 - >128]
<i>P. mirabilis</i>	34 0.5 [0.12 - 2]	63 0.5 [0.12 - 0.5]	76 0.5 [0.12 - 8]
<i>Providencia</i> spp.	14 16 [0.25 - 32]	10 4 [0.25 - 16]	16 1 [0.25 - 2]
<i>H. influenzae</i>	79 0.12 [≤0.06 - 0.25]	87 0.12 [≤0.06 - 0.5]	102 0.12 [≤0.06 - 0.25]
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	21 0.12 [≤0.06 - 0.12]	32 0.25 [≤0.06 - 0.5]	38 0.12 [≤0.06 - 0.25]
<i>P. aeruginosa</i>	103 128 [2 - >128]	105 128 [0.12 - >128]	116 128 [0.5 - >128]
<i>B. fragilis</i> group	16	45	61

	1[≤ 0.06 ->128]	4[≤ 0.06 ->128]	4[≤ 0.06 ->128]
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------

上段：菌株数、下段：MIC₉₀ [MIC range] ($\mu\text{g/mL}$)
PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌、PISP：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌、PSSP：
ペニシリン感受性肺炎球菌

機構は、上表の各菌種の MIC₉₀ は大きく変化していないものの、*E.coli* や *K.pneumoniae* については、低感受性株が出現してきており、これらの菌種については、特に注意深く観察していく必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今般の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

< 提出された試験成績の概要 >

今般の申請に際し、単回及び反復投与毒性試験に加え、不純物の安全性を評価する試験成績が提出されている。なお、投与量については TAZ/PIPC の形式で記載を行った。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はマウス、ラット及びイヌの静脈内投与で検討されている。概略の致死量はラットで雄 500/4000mg/kg、雌 400/3200mg/kg、イヌで 650/5200mg/kg と判断されている。なお、マウスでは正確な概略の致死量は求められていないが、562.5/4500mg/kg で死亡動物が認められている。毒性症状として、マウス及びラットでは呼吸異常、歩行障害、自発運動低下、痙攣等が、イヌでは流涎、嘔吐、振戦、痙攣等が観察されている。TAZ 及び PIPC 単剤の投与における毒性発現状況を考慮すると、TAZ/PIPC 併用投与時の死亡は PIPC の毒性に起因するものと推察されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、ラット及びイヌを用いて検討されている。ラットでは 1 カ月 (0/0、80/640、160/1280、320/2560mg/kg/日) 3 カ月 (0/0、160/1280mg/kg/日) 及び 6 カ月 (0/0、40/320、160/1280mg/kg/日) の腹腔内投与試験が実施されている。また、上記 3 試験ではいずれも無毒性量が得られなかったことから、3 カ月 (0/0、10/80、40/320、80/640mg/kg/日) の静脈内投与試験が追加実施されている。いずれの試験においても TAZ/PIPC (1:8) の投与に関連した死亡動物は認められていない。主な所見としては、赤血球パラメータの低値 (160/1280mg/kg/日の 3 カ月を超える投与で発現) 肝細胞内のグリコーゲン沈着 (3 カ月静脈内投与の 40/320mg/kg/日以下の投与群を除く TAZ/PIPC (1:8) 投与群で発現) TAZ/PIPC (1:8) の薬理作用に起因すると考えられる便秘状の変化又は盲腸の拡張 (全ての TAZ/PIPC (1:8) 投与群で発現) 等が認められている。これらの変化については回復性を有することが示されており、無毒性量については 3 カ月静脈内投与試験において、雄で 40/320mg/kg/日、雌で 80/640mg/kg/日と判断されている。

イヌでは 1 カ月 (0/0、40/320、80/640、160/1280mg/kg/日) 3 カ月 (0/0、160/1280mg/kg/

日)及び6ヵ月(0/0、40/320、160/1280mg/kg/日)の静脈内投与試験が実施されている。なお、6ヵ月投与試験の160/1280mg/kg/日投与群の雌動物の1例で一般状態の悪化から切迫屠殺が行われている。各試験で共通して認められた変化は肝細胞におけるグリコーゲンの偏在のみであった(80/640mg/kg/日以上投与群で発現)。本変化については回復性を有するものであると判断されており、無毒性量については1ヵ月及び6ヵ月投与試験でいずれも40/320mg/kg/日と判断されている。

ラット及びイヌで共通して認められた肝細胞の変化(グリコーゲンの沈着/偏在)はグリコーゲンの移動(代謝)がTAZ/PIPC(1:8)投与により妨げられた結果と考えられており、その発現用量はTAZ/PIPC(1:8)の予定最高臨床投与量とほぼ同等であることから、ヒトにおいても同様の変化が生じている可能性は否定できない。本変化はTAZ及び類薬であるCVAやスルバクタム(SBT)でも生じることが確認されており、 β -lactamase阻害剤に共通した変化であると考えられている。しかしながら本変化は肝細胞に器質的变化を伴わず、可逆性の変化であることから、毒性学的に重篤な変化ではないと判断されている。

幼若動物を用いた試験として、ラットでは新生児ラット(生後1日)を用いた40日間反復腹腔内投与試験(0/0、40/320、80/640、160/1280mg/kg/日)が、イヌでは新生児イヌ(生後2~4日)を用いた5週間反復静脈内投与試験(0/0、40/320、80/640、160/1280mg/kg/日)及び若齢児イヌ(生後52~64日)を用いた7週間静脈内投与試験(0/0、40/320、160/1280、500/4000mg/kg/日)が実施されている。新生児ラットを用いた試験では投与手技に伴う腹腔内の傷害性に伴う所見以外には最高用量群で白血球及びリンパ球の高値が認められたのみであり、無毒性量は80/640mg/kg/日と判断されている。新生児又は若齢児イヌを用いた試験では、成熟動物でも認められた肝細胞のグリコーゲンの偏在に加え、腎嚢胞の形成が確認されている。また、若齢児イヌ試験の最高用量群では赤血球系パラメータの高値と肝機能異常を示唆するパラメータの変化も認められている。腎嚢胞の最小発現用量は80/640mg/kg/日であり、ヒト小児における予定最高臨床用量投与時の曝露量(AUC)との差は2倍程度と近接しているが、幼若ラットでは認められない変化であることから種差があるものと考えられている。また、腎機能障害が認められないことから、毒性学的に重篤なものではないものと判断されている。無毒性量は新生児ラットで80/640mg/kg/日、新生児イヌで雄80/640mg/kg/日、雌40/320mg/kg/日、若齢児イヌで40/320mg/kg/日と判断されており、成熟動物と比べて毒性発現用量の低下はないものと考えられている。

(3) その他の毒性試験

製剤中の不純物の安全性を評価する目的で強制劣化製剤を用いたラット2週間反復静脈内投与試験及び遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験)が実施されており、各試験とも非劣化製剤と強制劣化製剤における結果に差はなく、不純物の安全性については担保できるものと判断されている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、幼若イヌにおける反復投与で認められた腎嚢胞が、ヒト小児における予定最高

臨床投与量条件下の曝露量と近接した曝露量で認められることから、同様の所見が TAZ/PIPC (1:8) の乳幼児及び小児への適用時に生じる可能性について注意喚起を行う必要性和、製造販売後にエコー等を用いて適切な調査を行う必要性について、申請者に見解を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

TAZ/PIPC (1:8) 投与で認められた腎嚢胞は単純性腎嚢胞であり、一般に化学物質起因性として知られる多発性腎嚢胞とは形態が異なっている。また、単純性腎嚢胞はブタ及びイヌで他の動物に比べ、発現頻度が高いことが知られている。現在までに TAZ/PIPC (1:8) 又は現行の TAZ/PIPC (1:4) に関連すると考えられる腎嚢胞の報告はなく、注意喚起を行う必要はないものとする。

機構は、現状において腎嚢胞が問題点として検出されていないことは認めるが、この腎嚢胞は腎機能に影響を与えないものであることが動物実験の結果から示唆されており、臨床使用において同様の腎嚢胞が生じていたとしても見逃されてきている可能性が否定できないものとする。イヌの試験結果から考えると腎嚢胞の発生は若齢の動物ほど感受性が高いことが予測されることから、乳幼児 (2 歳未満) については製造販売後に適切な追跡調査を行うよう申請者に求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

機構の指摘を踏まえ、改めて TAZ/PIPC (1:8) による腎嚢胞の発生の可能性について検討したところ、ヒトにおける発生の可能性を否定できないものと考えた。したがって、製造販売後に特定使用成績調査の一環として 2 歳未満の乳幼児に対して腎嚢胞発現に関する追跡調査を実施する。また、幼若イヌの腎嚢胞所見については添付文書の「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を図る予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、TAZ/PIPC (1:8) の局所刺激性について、試験が実施されていないにもかかわらず、現行の TAZ/PIPC (1:4) と TAZ/PIPC (1:8) の刺激性が同程度との判断が行われていることから、その根拠と妥当性について申請者に見解を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

TAZ/PIPC (1:4) 開発時に実施した局所刺激性試験結果を参考にすると、TAZ 及び PIPC の刺激性は濃度の上昇に伴って軽度ではあるものの増強される傾向にあることが判明した。しかしながら、TAZ 及び PIPC の刺激性は相乗的に増強しないようであり、今般の製剤における濃度を超えた場合においても、刺激性の増強は限定的であることから、TAZ/PIPC (1:4) に比べて TAZ/PIPC (1:8) における刺激性は若干の増強が予測されるが、臨床使用上は問題ないものとする。

機構は、TAZ/PIPC (1:8) が刺激性を有する点については既に添付文書上で注意喚起が行われる予定であり、臨床試験等においても局所刺激性が大きな問題とはなっていないことを踏まえ、申請者の回答を了承した。

以上、機構は TAZ/PIPC (1:8) の安全性について、乳幼児における腎嚢胞の発生、局所刺激性について懸念したが、申請者が適切な考察を行い、必要な措置を講じていることから了承した。臨床適用にあたっては、これらについて十分に観察し、注意することが必要であるとする。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今般の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された試験成績の概要 >

今般の申請に際し、評価資料として、日本人健康成人男性、日本人市中肺炎患者及び小児細菌性感染症患者を対象とした薬物動態試験成績が提出されている。また、海外で実施された薬物動態試験成績として、健康成人男性、高齢者、腎機能障害患者、肝硬変患者、小児患者、好中球減少症患者を対象とした試験成績、及び薬物相互作用試験の成績が参考資料として提出されている。さらに、TAZ/PIPC (1:4) の組織中濃度 (腎組織中濃度、喀痰中濃度、胸水中濃度及び肺組織中濃度) のデータが効力を裏付ける試験の参考データとして提出された。

(1) 国内臨床試験

1) 健康成人男性における薬物動態試験【試験番号：10038010、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】

健康成人男性 24 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、3.375g 又は 4.5g を 5 分間単回静注、及び TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、4.5g 又は 6.75g を 30 分間単回点滴静注した際の薬物動態が検討された。いずれの用法においても、TAZ/PIPC (1:8) は 2.25 ~ 4.5g の用量範囲で薬物動態パラメータ (AUC_{0-inf}) について非線形性であることが確認された。

5 分間単回静注時の薬物動態パラメータ

測定薬剤	投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL_T (mL/min)	CL_r (L/kg)	V_{ss} (L)
TAZ	0.25g	25.3 $\pm$ 7.1	19.4 $\pm$ 3.1	0.791 $\pm$ 0.093	221 $\pm$ 48	178 $\pm$ 40	13.1 $\pm$ 1.9
	0.375g	37.9 $\pm$ 5.6	34.8 $\pm$ 6.7	0.819 $\pm$ 0.095	185 $\pm$ 33	148 $\pm$ 34	12.0 $\pm$ 1.4
	0.5g	49.7 $\pm$ 8.0	50.4 $\pm$ 3.4	0.852 $\pm$ 0.071	166 $\pm$ 12	135 $\pm$ 18	11.9 $\pm$ 0.9
PIPC	2g	206 $\pm$ 55	146 $\pm$ 25	0.808 $\pm$ 0.097	235 $\pm$ 46	134 $\pm$ 29	12.8 $\pm$ 1.9
	3g	313 $\pm$ 49	262 $\pm$ 55	0.860 $\pm$ 0.100	198 $\pm$ 42	110 $\pm$ 21	11.9 $\pm$ 1.6
	4g	436 $\pm$ 89	381 $\pm$ 23	0.840 $\pm$ 0.071	175 $\pm$ 11	98.4 $\pm$ 7.1	11.3 $\pm$ 1.3

平均値 $\pm$ 標準偏差 (8 例)

30 分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

測定薬剤	投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL_T (mL/min)	CL_r (L/kg)	V_{ss} (L)
TAZ	0.25g	16.1 $\pm$ 0.7	17.5 $\pm$ 2.0	0.698 $\pm$ 0.091	241 $\pm$ 34	156 $\pm$ 49	12.9 $\pm$ 1.1
	0.5g	36.3 $\pm$ 6.5	47.4 $\pm$ 9.5	0.814 $\pm$ 0.106	182 $\pm$ 34	130 $\pm$ 30	12.0 $\pm$ 1.4
	0.75g	58.2 $\pm$ 9.2	83.4 $\pm$ 12.1	0.876 $\pm$ 0.118	153 $\pm$ 22	111 $\pm$ 23	11.4 $\pm$ 2.0
PIPC	2g	122 $\pm$ 9	125 $\pm$ 19	0.820 $\pm$ 0.110	272 $\pm$ 44	127 $\pm$ 49	13.9 $\pm$ 1.2

	4g	286 ± 43	366 ± 68	0.868 ± 0.080	188 ± 36	99.1 ± 18	12.0 ± 1.6
	6g	380 ± 43	557 ± 108	0.893 ± 0.124	186 ± 37	104 ± 22	12.8 ± 2.1

平均値 ± 標準偏差 (TAZ/PIPC 4.5g 群 : 8 例、TAZ/PIPC 2.25、3.375g 群 : 7 例)

また、健康成人男性 12 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID 7 日間又は QID 7 日間の 30 分間反復静注時の薬物動態が検討された。下表に示す結果から、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID 及び QID の反復投与による蓄積性は無いものと考察されている。

反復静注時の薬物動態パラメータ (TID)

測定薬剤	Day	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _T (mL/min)	V _{ss} (L)	1 日平均尿中排泄率 (%)
TAZ	1	37.0 ± 3.9	48.4 ± 8.8	0.871 ± 0.117	177 ± 31	12.3 ± 1.0	68.4 ± 7.4
	6	38.1 ± 4.4	48.2 ± 8.0	0.798 ± 0.064	177 ± 28	11.8 ± 1.3	67.1 ± 8.6
	8	37.9 ± 2.6	48.1 ± 7.0	0.771 ± 0.041	176 ± 24	11.5 ± 1.0	63.6 ± 24.5*
PIPC	1	322 ± 50	389 ± 82	0.873 ± 0.112	178 ± 39	11.6 ± 1.7	53.3 ± 6.5
	6	316 ± 52	379 ± 80	0.844 ± 0.083	183 ± 41	11.6 ± 2.1	52.7 ± 8.4
	8	324 ± 89	385 ± 58	0.864 ± 0.094	177 ± 26	10.9 ± 1.4	50.8 ± 19.0*

平均値 ± 標準偏差 (6 例) * : 症例数 4

反復静注時の薬物動態パラメータ (QID)

測定薬剤	Day	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _T (mL/min)	V _{ss} (L)	1 日平均尿中排泄率 (%)
TAZ	1	32.2 ± 6.6	38.6 ± 5.9	0.841 ± 0.082	221 ± 39	14.4 ± 2.7	70.0 ± 5.6
	6	32.8 ± 5.1	39.0 ± 5.1	0.792 ± 0.070	217 ± 29	13.6 ± 2.0	75.4 ± 11.2*
	8	32.5 ± 4.5	38.7 ± 4.9	0.837 ± 0.154	218 ± 29	13.6 ± 2.1	70.4 ± 4.9*
PIPC	1	269 ± 55	303 ± 47	0.840 ± 0.076	225 ± 38	13.7 ± 2.6	57.1 ± 5.7
	6	273 ± 43	307 ± 41	0.818 ± 0.072	221 ± 31	13.3 ± 2.1	61.5 ± 11.0*
	8	267 ± 34	300 ± 36	0.989 ± 0.148	225 ± 29	13.7 ± 2.0	58.9 ± 3.12*

平均値 ± 標準偏差 (6 例) * : 症例数 5

2) 市中肺炎患者における薬物動態試験【試験番号 : 10038030、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】

市中肺炎患者 53 例 (男性 39 例、女性 14 例) を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID を 30 分以上かけて点滴静注した際の薬物動態を検討する目的で母集団薬物動態解析が実施された。市中肺炎患者と健康成人男性 (TAZ/PIPC (1:8) 4.5g を 30 分間点滴静注した延べ 44 例【機構注 : 単回投与被験者 8 例、Day1、6、8 に血漿中濃度測定が実施された TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID 及び QID の反復投与被験者 36 例】、10038010 試験) のパラメータを比較した結果は下表の通りである。

市中肺炎患者と健康成人男性のパラメータ比較

測定薬剤	対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _T (mL/min)	V _{ss} (L)
TAZ	市中肺炎患者	19.0 ± 4.7	58.1 ± 19.5	1.16 ± 0.39	156.8 ± 47.0	14.5*
	健康成人男性	35.3 ± 5.3	44.2 ± 8.2	0.82 ± 0.10	194.8 ± 35.2	12.7 ± 1.9
PIPC	市中肺炎患者	167.1 ± 40.6	488.1 ± 162.5	1.13 ± 0.38	149.0 ± 44.4	13.4*
	健康成人男性	293.5 ± 48.5	347.8 ± 68.9	0.87 ± 0.10	198.9 ± 38.5	12.4 ± 2.1

平均値 ± 標準偏差 * : 個体間変動を推定しなかったため、全ての患者で同一の値

3) 小児患者における薬物動態試験【試験番号：YP18-P3PED、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料】

小児細菌性感染症患者 65 例（男児 33 例、女児 32 例）を対象に、TAZ/PIPC（1:8）112.5mg/kg（上限 4.5g）を点滴静注時の薬物動態を検討する目的で母集団薬物動態解析が実施された。血漿中濃度は線形 1-コンパートメントモデルで説明され、全身クリアランス(CL_T)及び分布容積(V_d)は体重との関連が高いことが明らかとなった。最終モデル及び小児患者の薬物動態濃度を用いたベイズ推定により、TAZ/PIPC 112.5mg/kg の 30 分間点滴静注時の薬物動態パラメータが算出された。推定された薬物動態パラメータを年齢区分別に分類した結果は以下に示す通りである。TAZ、PIPC ともに 2 歳未満の患者の AUC は、他の年齢区分より高かった。 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は各年齢区分で類似していた。

小児患者における年齢区分別の薬物動態パラメータ

年齢区分 (歳)	例数	年齢 体重 (kg)	測定 薬剤	薬物動態パラメータ				
				AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL_T (L/h/kg)	V_d (L/kg)
<2	26	12.7 $\pm$ 4.8 カ月 9.1 $\pm$ 1.4	TAZ	50.7 $\pm$ 11.3	26.9 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.3	0.26 $\pm$ 0.05	0.39 $\pm$ 0.01
			PIPC	413.0 $\pm$ 100.0	224.2 $\pm$ 7.4	1.1 $\pm$ 0.3	0.25 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.01
2~<6	31	3.3 $\pm$ 1.2 歳 14.7 $\pm$ 2.8	TAZ	40.9 $\pm$ 5.1	27.1 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.1	0.31 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.00
			PIPC	330.3 $\pm$ 39.9	224.2 $\pm$ 6.0	0.8 $\pm$ 0.1	0.31 $\pm$ 0.04	0.36 $\pm$ 0.00
6~<12	6	8.7 $\pm$ 1.5 歳 31.5 $\pm$ 12.3	TAZ	44.1 $\pm$ 16.7	26.9 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 0.3	0.29 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.00
			PIPC	365.1 $\pm$ 141.1	222.2 $\pm$ 26.5	1.0 $\pm$ 0.3	0.28 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.00
12	2	12, 14 歳 46.2, 48	TAZ	41.1 $\pm$ 1.1	23.3 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 0.0	0.26 $\pm$ 0.00	0.36 $\pm$ 0.00
			PIPC	340.2 $\pm$ 14.6	191.3 $\pm$ 16.5	1.0 $\pm$ 0.1	0.25 $\pm$ 0.02	0.35 $\pm$ 0.00

平均値 $\pm$ 標準偏差

2 歳未満の患者では AUC が高値であったことより、PIPC の AUC が 500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上を示した患者の内訳を確認した結果は以下に示す通りである。

PIPC の AUC が 500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上を示した小児患者（内訳）

性別	年齢	体重 (kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
女	0 歳 7 カ月	8.84	577.2	235.9	1.5
女	0 歳 9 カ月	7.6	730.9	239.1	1.9
女	0 歳 8 カ月	8.2	622.0	237.2	1.6
男	8 歳 7 カ月	26.6	643.2	248.8	1.6

AUC が高値を示した 2 歳未満の患者はいずれも女児であったが、2 歳未満の患者の AUC は男児（14 例）388.0 $\pm$ 55.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、女児（12 例）442.2 $\pm$ 131.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、認められた男女児間の差はばらつきの範囲内であると考察されている。

(2) 海外臨床試験

1) 若年者及び高齢者における薬物動態試験【試験番号：D68P22、実施期間：19 年 月、参考資料】

健康成人男性 6 例（18～35 歳）及び高齢者 12 例（65～80 歳）を対象に、TAZ/PIPC

(1:8) 3.375g を 30 分間単回点滴静注した際の薬物動態が検討された。高齢者では、上記の若年者に比べて TAZ 及び PIPC の AUC_{0-inf} は各々 19% 及び 21% 増加し、 $t_{1/2}$ は各々 56% 及び 32% 延長したが、高齢者の CL_{cr} (90mL/min) は若年者の CL_{cr} (182.3mL/min) と比較して低値であったことから、加齢による腎機能の低下が TAZ 及び PIPC の体内からの消失の遅延に影響したものと考察されている。

2)健康成人における単回投与試験【試験番号：D68P32、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人男性 8 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、3.375g、4.5g を 5 分間単回静注した際の薬物動態が検討された。TAZ 及び PIPC の薬物動態パラメータ (AUC_{0-inf}) は、検討された 2.25～4.5g の用量範囲において用量比例性からの予測を上回る変化を示すことが確認された。

3)健康成人における反復投与試験【試験番号：D68P503、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人男性 12 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 2.25g QID 及び 4.5g QID 7 日間の 30 分間点滴静注時の薬物動態が検討された。いずれの用量においても反復投与による蓄積性は無いものと考察されている。

4)アジア人と白人の薬物動態比較【試験番号：D68P3、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人男性 (アジア人及び白人の各 9 例) を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g を 30 分間単回点滴静注した際の薬物動態が比較検討された。アジア人と白人の薬物動態パラメータ (AUC_{0-inf} 及び A_e) は同様な値を示したことから、これらの人種間に薬物動態の差異はないと報告されている。

5)腎機能障害患者における単回投与試験【試験番号：D68P23、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人及び腎機能障害患者 (延べ 60 例) を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 3.375g を 30 分間単回点滴静注した際の薬物動態が検討された。 CL_{cr} の程度に応じて、> 90mL/min、60～90mL/min、40～59mL/min、20～39mL/min、< 20mL/min、血液透析患者及び腹膜透析患者の 7 区分に分けた場合の薬物動態の比較の結果、腎機能の低下に伴い、TAZ 及び PIPC の腎排泄率は低下し、 AUC_{0-inf} 及び $t_{1/2}$ は増加することが明らかとなった。

6)腎機能障害患者における反復投与試験【試験番号：D68P37、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人及び腎機能障害患者 (延べ 24 例) を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 3.375g を 1 日 3～6 回 5 日間、30 分間反復点滴静注した際の薬物動態が検討された。 CL_{cr} の程度

に応じて薬物動態パラメータを4つの群 (>90mL/min、41～60mL/min、21～40mL/min、<20mL/min) に分類した結果は、下記の通りである。本試験結果より、腎機能障害患者では TAZ/PIPC (1:8) の用法・用量の調整が必要であると考察されている。

腎機能障害患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

CL _{cr} (mL/min)	測定 日	薬物動態パラメータ								
		TAZ			PIPC			M-1		
		t _{1/2} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
> 90	Day 1	0.68 (10)	25.2 (23)	25.3 (14)	0.67 (4)	214 (23)	197 (12)	ND	1.98 (21)	3.74 (9)
	Day 5	0.71 (12)	23.2 (12)	24.9 (16)	0.95 (27)	193 (14)	196 (16)	4.9 (27)	3.98 (19)	12.0 (30)
41～60	Day 1	2.0 (36)	22.6 (41)	39.0 (16)	1.4 (23)	191 (46)	279 (23)	ND	1.62 (27)	4.19 (44)
	Day 5	2.2 (40)	34.2 (18)	65.9 (25)	1.7 (39)	256 (21)	437 (20)	6.7 (34)	16.9 (66)	60.1 (68)
21～40	Day 1	2.8 -	22.4 -	51.4 -	0.93 -	215 -	305 -	ND	3.86 -	22.8 -
	Day 5	1.9 -	25.4 -	56.1 -	0.98 -	221 -	301 -	9.1 -	21.0 -	118 -
< 20	Day 1	3.9 (74)	32.4 -	99.9 (29)	1.4 (15)	279 -	498 (29)	ND	6.55 -	33.0 -
	Day 5	6.00 (102)	29.5 (18)	107 (44)	2.9 (89)	228 (19)	592 (38)	16 -	36.0 (54)	219 (39)

M-1：TAZの代謝物、平均値(変動係数%)、ND：not determined

投与間隔について、CL_{cr}が>90mL/min及び41～60mL/minの場合は4時間毎、CL_{cr}が21～40mL/minの場合は6時間毎、CL_{cr}が<20mL/minの場合は8時間毎として実施

7) 肝硬変患者における薬物動態試験【試験番号：D68P31、実施期間：19■■■年■■■月～19■■■年■■■月、参考資料】

健康成人男性7例及び肝硬変患者19例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 3.375gを30分間単回静脈内投与した際の薬物動態が検討された。健康成人男性と肝硬変患者のPIPCを比較すると、肝硬変患者はCL_Tが28.8%低下し、AUC_{0-inf}は40.4%増加した。TAZのCL_Tについても肝硬変患者では25.0%の低下が認められたが、健康成人男性と肝硬変患者において、4時間毎の反復投与を仮定した場合の定常状態におけるPIPC及びTAZの蓄積率($R=1/(1-e^{-KT})$)の推定値の差はいずれも10%未満であり、当該患者に対するTAZ/PIPC (1:8)の用法・用量は調節不要であると考察されている。

8) 小児患者における薬物動態試験【試験番号：D68P30、実施期間：19■■■年■■■月～19■■■年■■■月、参考資料】

小児入院患者47例(2カ月～12歳)を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 56.25mg/kg又はTAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kgを30分間単回点滴静注した際の薬物動態が検討された。年齢区分(2～5カ月、6～23カ月、2～5歳、6～12歳)毎に薬物動態パラメータが算出された結果、2～5カ月齢は他の年齢区分よりAUC_{0-inf}が約40%高値を示したものの、6時間及び8時間毎の反復投与を仮定した場合の蓄積率(R)及び定常状態のC_{max}の推定値に年齢区間による差は認められなかった。また、AUC比はほぼ1であったことから、反復投与した場合もAUCが約40%高値を示すとされている。

9) 好中球減少症患者における薬物動態試験【試験番号：D68P46、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

細菌感染を伴う好中球減少症患者 6 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 3.375g を 4 時間毎に 5 日間以上投与し、トブラマイシン (TOB) を 5mg/kg/日の用量で併用投与した場合の薬物動態が検討された。健康成人男性 5 例 (D68P26 試験) と比較し、好中球減少症患者では TAZ 及び PIPC の $t_{1/2}$ が 40～80%延長し、 CL_T が 20～40%低下したが、Day1 と Day5 の AUC_{0-4h} 比 (蓄積率) は TAZ 及び PIPC で各々 1.34 及び 1.41 と大きな変化ではなかったことから、用法・用量の調整は不要であると考察されている。

10) TAZ と PIPC の薬物相互作用【試験番号：D68P501、実施期間：19■■年■■月、参考資料】

健康成人男性 6 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g (30 分間点滴静注) TAZ 0.5g、PIPC 4g を 30 分間単回静脈内投与した場合の薬物動態が検討された。PIPC との併用において、TAZ の AUC は単独投与時の約 2 倍、 CL_T は約 1/2 倍、 CL_R は約 1/3 倍であった。一方、PIPC は単独及び TAZ 併用投与で薬物動態に変化は認められなかった。

11) プロベネシドとの薬物相互作用【試験番号：D68P34、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人男性 10 例を対象に、プロベネシド 1g の経口投与 1 時間後に TAZ/PIPC (1:8) 3.375g を 30 分間単回点滴静注した際の薬物動態が検討された。プロベネシドとの併用において、TAZ 及び PIPC の CL_R は各々 25%及び 21%低下し、TAZ の $t_{1/2}$ は 71%延長したが、これらの変化は治療上の利益をもたらすほど大きいものではなく、また、用法・用量の調整も不要であると考察されている。

12) TOB との薬物相互作用【試験番号：D68P41、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

健康成人男性 9 例を対象に、TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分間点滴静注) と TOB 1mg/kg (30 分間点滴静注) を併用投与した場合の薬物動態が検討された。結果は以下に示す通りである。TAZ/PIPC (1:8) との併用により TOB の CL_R は 40%低下したが、その原因について、申請者は、尿中のペニシリン類とアミノグリコシド (TOB 等) が複合体を形成することによる CL_R の計算上のアーティファクト【機構注：尿中の TOB の未変化体量が減少するため、真の腎クリアランスより低く見積もられること】であると考察している。

TAZ/PIPC (1:8) 3.375g と TOB 併用時の薬物動態パラメータ

測定薬剤	投与群	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL_T (mL/min)	CL_R (mL/min)	V_{ss} (L)
TAZ	TAZ/PIPC 単独投与	0.85	21.6	27.6	232	156	15.5
		13	14	18	15	26	15
	TOB 併用投与	0.78	23.1	28.6	224	151	14.1
		8	12	20	15	21	10

PIPC	TAZ/PIPC 単独投与	0.885 13	195 17	220 20	237 23	139 22	14.2 19
	TOB 併用投与	0.792 12	203 18	224 19	229 17	136 18	12.9 11
TOB	TOB 単独投与	2.4 12	7.30 18	18.2 21	70.8 16	60.7 16	12.6 13
	TAZ/PIPC 併用投与	2.5 16	7.35 23	16.1 18	79.4 15	41.4 20	14.4 13

上段：平均値 下段：変動係数（％）

13) パンコマイシン（VCM）との薬物相互作用【試験番号：D68P42、実施期間：19 年 月～19 年 月、参考資料】

健康成人男性 9 例を対象に、TAZ/PIPC（1:8）3.375g（30 分間点滴静注）と VCM 500mg（1 時間静注）を併用投与した際の薬物動態が検討された。VCM との併用において、TAZ 及び PIPC の薬物動態は影響されず、また、VCM の薬物動態も変化しなかったことから、用法・用量の調整は不要であると考察されている。

（3）その他

1) 効力を裏付ける試験（CTD1.13「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g 製造承認申請書添付資料概要」、参照）

TAZ/PIPC（1:8）は海外も含め組織中濃度は測定されていないが、TAZ/PIPC（1:4）は国内で喀痰中濃度、胆汁中濃度、腹腔内滲出液中濃度、骨盤死腔液中濃度、小児髄液中濃度、胸水中濃度、肺組織中濃度、扁桃組織中濃度、腎組織中濃度、胆嚢組織中濃度、女性性器組織中濃度、耳漏中濃度、中耳粘膜中濃度、上顎洞粘膜中濃度、皮膚水疱液中濃度及び皮膚組織中濃度が測定されている。申請者は、TAZ/PIPC（1:4）と TAZ/PIPC（1:8）では TAZ と PIPC の配合比率が異なるが、分布容積が類似していることから、組織移行性も同様であると考え、TAZ/PIPC（1:4）の組織中濃度のデータ（腎組織中濃度、喀痰中濃度、胸水中濃度及び肺組織中濃度）を TAZ/PIPC（1:8）の効力を裏付ける試験の参考になると考えている。

2) 日本人と白人の薬物動態の比較

日本人と白人の薬物動態を比較することを目的として、日本人の健康成人男性を対象とした第 Ⅲ 相試験（10038010 試験）と白人の健康成人男性を対象とした第 Ⅲ 相試験（D68P32 試験、D68P503 試験）の薬物動態パラメータについて、比較した結果は以下に示す通りである。

測定 薬剤	投与方法		対象 (例数)	薬物動態パラメータ			
				AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	V _{ss} (L)	Ae _{0-∞} (mg)
TAZ	5 分間単回静注		日本人 (8)	50.4 ± 3.4	49.7 ± 8.0	11.9 ± 0.9	406 ± 50
			白人 ^a (6)	32.0 ± 4.1	37.0 ± 11.4	19.2 ± 3.7	349 ± 47
	30 分間点滴静注 (QID 7 日間)	Day 1	日本人 (6)	38.6 ± 5.9	32.2 ± 6.6	16 ± 2.4 ^c [14.4 ± 2.7]	335 ± 35
			白人 ^b (8)	43.4 ± 7.3	34.8 ± 5.7	15.6 ± 3.9 ^c	NA
		Day 6	日本人 (6)	39.0 ± 5.1	32.8 ± 5.1	14.8 ± 2.3 ^c [13.6 ± 2.0]	362 ± 16

			白人 ^b (8)	39.8 ± 6.0	33.8 ± 5.1	14.7 ± 3.1 ^c	NA
PIPC	5 分間単回静注		日本人 (8)	381 ± 23	436 ± 89	11.3 ± 1.3	2245 ± 134
			白人 ^a (6)	294 ± 23	390 ± 114	15.2 ± 2.5	2218 ± 301
	30 分間点滴静注 (QID 7 日間)	Day 1	日本人 (6)	303 ± 47	269 ± 55	16.4 ± 3.2 ^c [13.7 ± 2.6]	2227 ± 274
			白人 ^b (8)	331.9 ± 55.6	293 ± 45.2	16.7 ± 3.2 ^c	NA
		Day 6	日本人 (6)	307 ± 41	273 ± 43	15.7 ± 3 ^c [13.3 ± 2.1]	2380 ± 152
			白人 ^b (8)	321.9 ± 50.5	298 ± 43.2	15.4 ± 3.0 ^c	NA

平均値 ± 標準偏差 a : D68P32 試験 b : D68P503 試験 c : $V_{d\beta}$ [] : V_{dss} NA : not available

日本人と白人における薬物動態の比較において、TAZ/PIPC (1:8) QID 30 分間の点滴静注試験では差異が認められなかったものの、5 分間静注試験では差が認められたことについては、5 分間静注試験における被験者間の体重差 (日本人 61.2 ± 5.0kg、白人 74.2 ± 9.1kg、 $p < 0.01$ 、Aspin-Welch の t 検定) が要因の一つであるとして、TAZ/PIPC (1:8) の体内動態に民族的な大きな相違はないと考察されている。

3) 日本人の小児と成人の薬物動態の比較

日本人の小児感染症患者 [TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg、30 分間点滴静注]、健康成人男性 [TAZ/PIPC (1:8) 4.5g、30 分間点滴静注] 及び成人肺炎患者 [TAZ/PIPC (1:8) 4.5g、30 分以上かけて点滴静注] の薬物動態パラメータを小児と成人で比較した結果、小児感染症患者と健康成人及び成人肺炎患者の薬物動態パラメータに大きな差異は認められず、薬物動態は類似すると考察されている。

4) 日本人と外国人の小児の薬物動態の比較

外国人の小児感染症患者に TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg、30 分間点滴静注した時の薬物動態パラメータを日本人の小児感染症患者 [TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg、30 分間点滴静注] と比較した結果、各々の薬物動態パラメータに大きな違いはなく、薬物動態は日本人と外国人の小児で類似するものと考えられた。

< 機構における審査の概略 >

(1) 組織移行性について

機構は、TAZ/PIPC (1:8) の組織移行性について、TAZ/PIPC (1:4) の組織移行性データに加え、公表論文等の情報も利用して考察するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

健康成人における TAZ/PIPC (1:4) 及び TAZ/PIPC (1:8) の TAZ と PIPC の分布容積をそれぞれ比較した [Chemotherapy 1994; 42 (S-2) : 289、CTD2.7.2.2.5]。その結果、TAZ/PIPC (1:4) の TAZ の分布容積 (平均値) は 10.16 ~ 17.34L、PIPC の分布容積は 7.36 ~ 13.53L であり、TAZ/PIPC (1:8) の TAZ の分布容積は 11.4 ~ 14.4L、PIPC で 10.9 ~ 13.9L であった。TAZ/PIPC (1:4) と TAZ/PIPC (1:8) において、TAZ 及び PIPC の分布容積は類似していることから、組織への移行性は同様であると考えた。なお、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g の組織中濃度測定試験については、マイクロダイアリシスを用いて肺組織中濃度を

測定した試験 (J Clin Pharmacol. 2003; 55: 620-624)、水泡液中濃度を測定した試験 (Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 1081-1084) が報告されている。肺組織間液中の TAZ 及び PIPC の $C_{\max}$ は、各々 $20.5 \pm 14.5 \mu\text{g/mL}$ 及び $176 \pm 105 \mu\text{g/mL}$ ($n=5$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) であり、 $t_{1/2}$ は各々 1.2 ± 1.53 時間及び 1.47 ± 1.28 時間 ($n=5$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) であったとされている。また、水泡液中の TAZ 及び PIPC の $C_{\max}$ は、各々 $11.3 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$ 及び $77.2 \pm 32.6 \mu\text{g/mL}$ ($n=6$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) であり、TAZ の $t_{1/2}$ は 1.3 ± 0.4 時間 ($n=6$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) であったと記載されている。

機構は、引用された公表論文では TAZ/PIPC (1:8) の肺組織中及び水泡液中への良好な移行性が確認されており、TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) の分布容積の類似性から、国内の市販予定製剤である TAZ/PIPC (1:8) は、現行の TAZ/PIPC (1:4) の組織移行性と同程度以上であると考える。

(2) 小児における用量調節について

機構は、外国人小児患者に TAZ/PIPC (1:8) を単回静注した場合、2~5 カ月齢は他の年齢区分と比較して $AUC_{0-\infty}$ が約 40% 高値を示していることから、当該年齢 (2~5 カ月齢) の小児患者に対する投与量調整の必要性について、AUC 比を示した上で考察するよう説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

米国での TAZ/PIPC (1:8) の承認時 (2006 年 7 月) には、2~9 カ月未満の小児への用法・用量は、他の小児の年齢区分よりも 20% 減量の 90mg/kg TID と設定された。そこで、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g 反復投与時の AUC 及び AUC 比を算出し、2~5 カ月齢における投与量調整の必要性について、再度考察した。

白人小児感染症患者 (D68P30 試験) の単回投与時の AUC の平均値より、6 時間毎及び 8 時間毎の反復投与を仮定した場合の定常状態の AUC_{ss} を計算した結果、単回投与時には、2~5 カ月齢は他の年齢区分に比べて AUC が約 40% 高値示し、AUC 比はほぼ 1 であったことから、TAZ/PIPC (1:8) を反復投与した場合にも AUC は約 40% 高値を示すと考えられた。

米国の小児の適応について、20██年██月の承認申請時には、ワイス社は 2 歳以上の小児を対象として申請した。しかし、2 カ月以上の小児への適用に関する FDA からの指摘を踏まえ、ワイス社は 20██年██月に追加資料 (D68P30 試験、D68P62 試験) を提出した。FDA はその追加資料に基づき母集団薬物動態解析を行い、小児における適正用量に関し検討を行った。その結果、9 カ月齢~12 歳までの小児については、TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg の用量で成人と同様な CL_T を示したが、2~9 カ月未満の小児では PIPC の CL_T は 9 カ月齢~12 歳の小児及び成人の 80% であったこと (CTD1.6 別添 1.6.1.4、Zosyn 添付文書参照) より、米国では 2~9 カ月未満の小児に対して、TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID の用法・用量が設定された。

一方、米国での小児に対する承認用量を日本人小児感染症患者に設定することは可能であるか検討する目的で、米国で承認された白人小児感染症患者の年齢区分を参考に、日本人小児の年齢区分別の薬物動態パラメータを下表に示した。日本人小児 9 カ月未満の PIPC の CL_T は、白人小児感染症患者と同様、他の年齢区分の小児の約 70~80% で

あった。

日本人小児感染症患者の年齢区分別薬物動態パラメータ

年齢区分	例数	年齢 体重 (kg)	測定 薬剤	薬物動態パラメータ				
				AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_T (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
<9 カ月	7	7.3 $\pm$ 0.5 カ月 8.02 $\pm$ 1.03	TAZ	57.9 $\pm$ 10.1	27.2 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.2	0.22 $\pm$ 0.04	0.40 $\pm$ 0.01
			PIPC	480.1 $\pm$ 87.9	227.5 $\pm$ 6.7	1.3 $\pm$ 0.2	0.21 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.01
9 カ月～<2 歳	19	14.6 $\pm$ 4.0 カ月 9.50 $\pm$ 1.25	TAZ	48.0 $\pm$ 10.8	26.8 $\pm$ 0.9	1.1 $\pm$ 0.2	0.27 $\pm$ 0.04	0.39 $\pm$ 0.01
			PIPC	388.3 $\pm$ 94.5	222.9 $\pm$ 7.5	1.0 $\pm$ 0.2	0.27 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.00
2 歳～<6 歳	31	3.3 $\pm$ 1.2 歳 14.69 $\pm$ 2.81	TAZ	40.9 $\pm$ 5.1	27.1 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.1	0.31 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.00
			PIPC	330.3 $\pm$ 39.9	224.2 $\pm$ 6.0	0.8 $\pm$ 0.1	0.31 $\pm$ 0.04	0.36 $\pm$ 0.00
6 歳～<12 歳	6	8.7 $\pm$ 1.5 歳 31.48 $\pm$ 12.33	TAZ	44.1 $\pm$ 16.7	26.9 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 0.3	0.29 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.00
			PIPC	365.1 $\pm$ 141.1	222.2 $\pm$ 26.5	1.0 $\pm$ 0.3	0.28 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.00
12 歳	2	13.0 $\pm$ 1.4 歳 47.10 $\pm$ 1.27	TAZ	41.1 $\pm$ 1.1	23.3 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 0.0	0.26 $\pm$ 0.00	0.36 $\pm$ 0.00
			PIPC	340.2 $\pm$ 14.6	191.3 $\pm$ 16.5	1.0 $\pm$ 0.1	0.25 $\pm$ 0.02	0.35 $\pm$ 0.00

平均値 $\pm$ 標準偏差 投与量 112.5mg/kg : TAZ 12.5mg/kg、PIPC 100mg/kg

以上の結果から、日本人の 9 カ月未満の小児についても用量調整を行うことが適切であり、日本人小児の用法・用量として、9 カ月齢以上の小児では TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg TID であるが、9 カ月未満児においては TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID に減量することとした。

機構は、日本人の 9 カ月未満の小児に対する用量調整の必要性について、得られている安全性試験成績も考慮した上で判断するよう説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

ワイス社より FDA に提出された「2 カ月～2 歳未満」と「2 歳以上」の小児の安全性プロファイルについては、両年齢間で違いがないことを確認した。また、日本人の 2 カ月～9 カ月未満と 9 カ月以上の小児においても安全性プロファイルに違いは認められなかった。国内で実施された YP18-P3PED 試験において、9 カ月未満の小児における何らかの有害事象発現率は 7/7 (100%)、下痢 4/7 (57.1%) であった。9 カ月未満の小児において特異的に認められる有害事象や重篤な有害事象は認められていない。当該年齢では、小児全体での有害事象発現率 (75.8%) 及び下痢発現率 (48.5%) よりも発現頻度が高かったが、2 歳未満の小児での有害事象発現率 (80.8%) 及び下痢発現率 (57.7%) とほぼ同程度であった。

以上、安全性上の理由から投与量を年齢により調整する必要性は認められなかった。しかし、他の年齢区分の小児に比べて、9 カ月未満の小児では PIPC の CL_T 値の低下が示唆されることより、薬物動態の観点から、日本人の 9 カ月未満の小児の用法・用量は調整した方が適切であると考ええる。

機構は、申請者の上記の回答について、低年齢 (9 カ月未満) の日本人小児では PIPC の CL_T 値の低下が予想されるが、安全性上問題がないのであれば、減量をせずに投与する選択肢もあり得ると考えるため、当該年齢の小児に対して TAZ/PIPC (1:8) の用量調整の必要性については、「4. () (6) 4) 小児に対する用法・用量について」の項も踏まえて、最終的に判断する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性の評価資料として国内 7 試験（第 相試験：1 試験、臨床薬理試験：1 試験、第 相試験：5 試験）が提出された。また、参考資料として海外 16 試験が提出された。以下に臨床試験の概要を示す。

国内臨床試験一覧

相	試験番号	対象	用法・用量	登録例数	主要評価項目
臨床 薬理 試験	10038010	健康成人男子	TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、3.375g、4.5g (5 分静注)、TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、4.5g、6.75g (30 分間点滴静注)、単回投与	24 例	日本人における有害事象発現率、薬物速度論的パラメータ等
		健康成人男子	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g TID 又は QID (30 分間点滴静注)、7 日間	12 例	
	10038030	市中肺炎	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g TID、最長 14 日間 (連続 42 回投与)	60 例 (FAS 48 例、PPS 43 例、安全性解析対象集団 60 例)	薬物動態パラメータ、(有効性：投与終了時又は中止時の臨床効果)
	YP18-P3SEP	敗血症、感染性心内膜炎	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g TID、原則 21 日間 (連続 63 回投与)	23 例 (FAS 22 例、PPS 21 例、安全性解析対象集団 23 例)	有効性：投与終了時又は中止時の臨床効果
	YP18-P3UTI	複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g BID 又は TID、5 日間	74 例 (FAS 74 例、PPS 60 例、安全性解析対象集団 74 例)	有効性：投与終了時又は中止時の総合臨床効果
	YP18-P3PED	敗血症、感染性心内膜炎の患児	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 112.5mg/kg TID、最長 21 日間 (連続 63 回)	66 例 (FAS 59 例、PPS 55 例、安全性解析対象集団 66 例)	有効性：投与終了時又は中止時の臨床効果
		細菌性肺炎の患児	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 112.5mg/kg TID、最長 14 日間 (連続 42 回投与)		
		腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の患児	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 112.5mg/kg BID 又は TID、最長 14 日間 (連続 42 回投与、但し BID では連続 28 回投与)		
	10038020	院内肺炎	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g QID、最長 21 日間 (連続 63 回投与)	27 例 (FAS 26 例、PPS 18 例、安全性解析対象集団 27 例)	有効性：投与終了 7 日後の臨床効果
	10038070 YP18-P3YCD	市中肺炎	TAZ/PIPC (1:8) 群：1 回 4.5g TID、最長 14 日間 (連続 42 回投与) セフトジジム (CAZ) 群：1 回 2g BID、最長 14 日間 (連続 28 回投与)	組入れ患者数：279 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 139 例 (FAS 113 例、PPS 104 例、安全性解析対象集団 136 例)、CAZ 群 140 例 (FAS 121 例、PPS 109 例、安全性解析対象集団 138 例))	有効性：投与終了時又は中止時の臨床効果

海外臨床試験一覧 (参考資料)

相	試験番号	対象	試験の目的	用法・用量	登録例数
I	D68P32	健康成人	薬物動態パラメータ，安全性，忍容性	TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、3.375g、4.5g (5 分静注) 単回	8 例

	D68P503	健康成人	薬物動態パラメータ，安全性，忍容性	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 2.25g、4.5g QID (30 分間点滴静注) 5 日間	24 例
臨床薬理試験	D68P22	健康成人	薬物動態パラメータ	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分間点滴静注) 単回	若年者 6 例 高齢者 12 例
	D68P23	腎機能障害患者	薬物動態パラメータ	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分間点滴静注) 単回	60 例
	D68P37	腎機能障害患者	薬物動態パラメータ	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 3.375g CLer に応じて 1 日 3～6 回 (30 分間点滴静注) 5 日間	17 例
	D68P31	肝硬変患者，健康成人	薬物動態パラメータ	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分間点滴静注) 単回	健康成人 7 例 肝硬変患者 19 例
	D68P30	髄膜炎を除く細菌感染症患者	小児患者の薬物動態パラメータ，安全性，忍容性	TAZ/PIPC (1:8) 56.25mg/kg、112.5mg/kg (30 分点滴静注) 単回	47 例
	D68P46	好中球減少症患者	感染を伴う好中球減少症患者の薬物動態，安全性等	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 3.375g 1 日 6 回 (30 分点滴静注) TOB 5mg/kg TID (30 分点滴静注) 5 日間	6 例
	D68P3	健康成人	アジア人と白人の比較	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g (30 分間点滴静注) 単回	アジア人 9 例 白人 9 例
		アジア人	アジア人の線形性評価	TAZ/PIPC (1:8) 2.25g、3.375g、4.5g (30 分間点滴静注) 単回	アジア人 9 例
	D68P34	健康成人	薬物動態パラメータ	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分間点滴静注) 単回 プロベネシド 1g (経口投与)	10 例
	D68P501	健康成人	TAZ と PIPC の薬物相互作用	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g、TAZ 0.5g、PIPC 4g (30 分間点滴静注) 単回	6 例
	D68P41	健康成人	TOB と TAZ/PIPC (1:8) の薬物相互作用	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分点滴静注) 単回 TOB 1mg/kg (30 分間点滴静注) 単回	9 例
	D68P42	健康成人	VCM と TAZ/PIPC (1:8) の薬物相互作用	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g (30 分間点滴静注) 単回 VCM (500mg 1 時間点滴静注) 単回	9 例
	D68P514	複雑性尿路感染症	複雑性尿路感染症に対する有効性及び安全性の検討	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g TID	217 例
	Expert Report	敗血症	欧州にて作成された日本の「申請添付資料概要」に相当する資料	TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g TID 又は TAZ/PIPC (1:8) 1 回 4.5g QID + アミノ配糖体	142 例 (9 試験より敗血症の症例を評価)
	D68P303	院内肺炎	院内肺炎に対し、イミペネム(IPM)シラスタチン(CS)を対照とし、TOB の併用時の有効性及び安全性の検討	TOB : 1 回 5mg/kg QD TAZ/PIPC (1:8) : 1 回 4.5g QID IPM/CS : 1 回 1g QID	437 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 222 例、 IPM/CS 群 215 例)
	Expert Report	小児	欧州にて作成された日本の「申請添付資料概要」に相当する資料	TAZ/PIPC (1:8) 56.25mg/kg 又は 112.5mg/kg、単回、 TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID、 112.5mg/kg TID 又は 90mg/kg QID + アミノ配糖体	822 例 (8 試験を集計)

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 相試験

単回投与及び反復投与試験【試験番号：10038010、公表論文：なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料】

健康成人男性（目標症例数：単回投与群：各群 8 例、合計 24 例、反復投与群各群 6 例、合計 12 例）を対象に、TAZ/PIPC (1:8) を静脈内投与時又は点滴静脈内投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的の非盲験臨床試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、下表の通り設定された。

用法・用量		
投与方法	群	用法・用量
単回投与	A 群	第 1 回目：2.225g（5 分間静注） 第 2 回目：3 日の投与間隔を空けて 2.25g（30 分間点滴静注）
	B 群	第 1 回目：3.375g（5 分間静注） 第 2 回目：3 日の投与間隔を空けて 4.5g（30 分間点滴静注）
	C 群	第 1 回目：4.5g（5 分間静注） 第 2 回目：3 日の投与間隔を空けて 6.75g（30 分間点滴静注）
反復投与	D 群	1 回 4.5g（30 分間点滴静注）TID 7 日間投与
	E 群	1 回 4.5g（30 分間点滴静注）QID 7 日間投与

TAZ/PIPC（1:8）が投与された全例（36 例）が安全性解析対象とされ、有害事象は 22/36 例（61.1%）に認められた。各群の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、下表の通りであった。

投与群別の有害事象発現率				
投与群	有害事象 発現率	有害事象 発現件数	副作用 発現率	副作用 発現件数
A 群（第 1 回目）	37.5%（3/8 例）	9 件	25.0%（2/8 例）	2 件
A 群（第 2 回目）	42.9%（3/7 例）	4 件	28.6%（2/7 例）	2 件
B 群（第 1 回目）	12.5%（1/8 例）	1 件	12.5%（1/8 例）	1 件
C 群（第 1 回目）	87.5%（7/8 例）	12 件	87.5%（7/8 例）	11 件
C 群（第 2 回目）	71.4%（5/7 例）	8 件	71.4%（5/7 例）	7 件
D 群	66.7%（4/6 例）	7 件	66.7%（4/6 例）	7 件
E 群	83.3%（5/6 例）	11 件	66.7%（4/6 例）	6 件

本試験において死亡例は認められなかった。

A 群の 1 例に重篤な有害事象（腸炎）が認められたが、TAZ/PIPC（1:8）との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 2 例 3 件（A 群 1 例 1 件：腸炎、C 群 1 例 2 件：悪寒及び胸痛）であった。うち、C 群 1 例 2 件は副作用とされた。

バイタルサイン及び心電図に異常所見は認められなかった。

2) 国内臨床第 相試験

市中肺炎患者を対象とした臨床薬理試験【試験番号：10038030、公表論文：なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料】

市中肺炎を発症又は発症を疑う入院患者を対象（目標症例数：60 例）に、TAZ/PIPC（1:8）の薬物動態、有効性、安全性及び TAM と有効性との関係を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は TAZ/PIPC（1:8）を 1 回 4.5g TID 点滴静脈内投与することとされ、投与期間は最長 14 日間とされた。

本試験に組み入れられた全例（60 例）に TAZ/PIPC（1:8）が投与され、安全性解析対象とされた。また、対象外疾患 12 例を除く 48 例が Full Analysis Set（以下、FAS）

とされ、さらに用法・用量違反 2 例、除外基準違反及び観察項目又は実施時期・期間の不備 1 例、併用薬・併用療法違反 1 例、併用薬・併用療法違反及び用法・用量違反 1 例を除く 43 例が Per Protocol Set (以下、PPS) 有効性解析対象とされた。

有効性について、投与 3 日後及び投与終了時又は中止時の有効率[「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)(日本化学療法学会誌 1997;45:762-778)」を参考に、有効又は無効例を判定]は、各々 11.6% (5/43 例) 及び 86.0% (37/43 例) であった。投与 7 日後の改善率(自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移を基に、「治癒」、「改善」、「再発」及び「無効」の 4 段階で判定され、<治癒又は改善と判定された患者数> / 解析対象患者数 × 100 で算出)は、81.4% (35/43 例) であった。

細菌学的効果(「細菌学的効果の判定基準」に従い、「消失」、「減少又は一部消失」、「存続」の 3 段階で判定。投与後出現菌についても、「投与後出現菌の判定基準」に従い、「菌交代現象」、「菌交代症」の 2 段階で判定)は、消失率(起炎菌が投与前に検出され、投与後に消失と判定された患者数 / 起炎菌が投与前に検出された患者数 × 100 で算出)及び菌消失率(起炎菌が投与前に検出され、投与後に消失と判定された菌株数 / 起炎菌が投与前に検出された菌株数 × 100 で算出)として評価された。

細菌学的効果及び菌の消長

消失率 (%) (細菌学的効果)	投与 3 日後	100.0% (23/23 株)
	投与終了時又は中止時	100.0% (23/23 株)
	投与終了 7 日後	91.3% (21/23 株)
菌消失率 (%) (菌の消長)	投与 3 日後	100.0% (25/25 株)
	投与終了時又は中止時	100.0% (25/25 株)
	投与終了 7 日後	92.0% (23/25 株)

安全性について、有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、73.3% (44/60 例、114 件) うち臨床検査値異常変動は 46.7% (28/60 例、51 件) に認められた。

重篤な有害事象は 1 例 1 件(胸水)に認められたが、TAZ/PIPC (1:8) との因果関係は否定された。

死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 3 例 4 件に発現し、うち 2 例 3 件(発熱及び血小板数減少、薬疹)が TAZ/PIPC (1:8) との因果関係が否定されなかった。

3) 国内第 相試験

敗血症及び感染性心内膜炎を対象とした臨床第 相試験【試験番号: YP18-P3SEP、公表論文: なし、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】

敗血症及び感染性心内膜炎の患者を対象(目標症例数: 組入れ患者数 30 例、血液培養陽性例で主要評価項目の評価可能患者数 5 例)に、TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は TAZ/PIPC (1:8) を 1 回 4.5g TID 点滴静脈内投与とされ、投与期間は原則として 21 日間とされた。

本試験に組み入れられた全例（23 例）に、TAZ/PIPC（1:8）が投与され、安全性解析対象とされた。また、対象外疾患 1 例を除く 22 例が FAS とされ、さらに MRSA 感染症の 1 例を除いた 21 例が PPS、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時又は中止時の臨床効果（検査所見などの推移から、敗血症及び感染性心内膜炎の各々について改善度の指標を策定しに、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定）を指標とした有効率（有効以上の症例の全症例に対する割合）は 95.2%（20/21 例）であった。

臨床効果					
診断名	例数	著効	有効	無効	有効率（%）
敗血症	20	9	10	1	95.0（19/20 例）
感染性心内膜炎	1	1	0	0	1/1 例
合計	21	10	10	1	95.2（20/21 例）

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、100%（23/23 例、92 件）に認められた。5%以上（2 例以上）の発現が認められた有害事象は、 γ -GTP 増加 43.5%（10/23 例）、下痢 39.1%（9/23 例）、ALT 増加及び AST 増加各 26.1%（各 6/23 例）、好酸球数増加 21.7%（5/23 例）、血中 ALP 増加 17.4%（4/23 例）、尿中赤血球陽性及び単球数増加各 13.0%（3/23 例）、便秘 8.7%（2/23 例）、異常便 8.7%（2/23 例）、悪心 8.7%（2/23 例）、嘔吐 8.7%（2/23 例）、血中 CK 増加 8.7%（2/23 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 8.7%（2/23 例）、尿円柱 8.7%（2/23 例）、尿中蛋白陽性 8.7%（2/23 例）、尿中ウロビリリン陽性 8.7%（2/23 例）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 87.0%（20/23 例、78 件）に認められ、5%以上（2 例以上）の発現が認められた事象は、下痢 39.1%（9/23 例）、 γ -GTP 増加 39.1%（9/23 例）、AST 増加 26.1%（6/23 例）、ALT 増加 21.7%（5/23 例）、好酸球数増加 21.7%（5/23 例）、ALP 増加 17.4%（4/23 例）、単球数増加 13.0%（3/23 例）及び悪心、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中蛋白陽性が各 8.7%（2/23 例）であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象が 3 例 7 件（下痢、発疹、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、LDH 増加、AST 増加、ALT 増加）に認められ、全て、TAZ/PIPC（1:8）との因果関係が否定されなかった。

複雑性尿路感染症を対象とした国内第 Ⅲ 相試験【試験番号：YP18-P3UTI、公表論文：なし、実施期間：2018 年 12 月～2019 年 12 月、評価資料】

複雑性尿路感染症（複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）の患者を対象（目標症例数：65 例）に、TAZ/PIPC（1:8）の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 23 施設で実施された。

用法・用量は TAZ/PIPC（1:8）を 1 回 4.5g BID 点滴静脈内投与とされた。また、治験薬投与開始前（-2～0 日後）に測定した体温のうち尿路感染症に起因すると考えられる発熱が 38.0℃以上で、かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には TAZ/PIPC（1:8）4.5g TID 点滴静脈内投与とされた。投与期間は 5 日間とされた。

本試験に組み入れられた全例（74 例）に TAZ/PIPC（1:8）が投与され、FAS、安全性解析対象とされた。投与前菌陰性 4 例、投与前菌数不足 3 例、除外基準違反 2 例、併用薬・併用療法違反 2 例、投与前起炎菌不明 1 例、検査方法の不備 1 例及び投与回数不足 1 例の計 14 例を除いた 60 例が PPS、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時又は中止時の総合臨床効果（「総合臨床効果判定基準」に従い、膿尿に対する効果及び細菌尿に対する効果を指標として、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定）を指標とした有効率 [95%CI] は、98.3%（59/60 例）[91.1、100%] であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動含）は、50.0%（37/74 例、64 件）に認められた。5.0%以上（4 例以上）の発現が認められた有害事象は、下痢 25.7%（19/74 例）、 γ -GTP 増加 8.5%（6/74 例）、頭痛 8.1%（6/74 例）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 41.9%（31/74 例、45 件）に認められ、5%以上（4 例以上）の発現が認められた事象は、下痢 24.3%（18/74 例）、 γ -GTP 増加 8.1%（6/74 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

小児細菌性感染症を対象とした国内第 Ⅲ 相試験【試験番号：YP18-P3PED、公表論文：なし、実施期間：2018 年 10 月～2019 年 12 月、評価資料】

生後 28 日以上 16 才未満の小児細菌性感染症（細菌性肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、敗血症及び感染性心内膜炎）の患者を対象（目標症例数：60 例）に、TAZ/PIPC（1:8）の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 29 施設で実施された。

用法・用量は TAZ/PIPC（1:8）を 1 回 112.5mg/kg（上限 4.5g）を、敗血症、感染性心内膜炎及び細菌性肺炎に対しては TID、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対しては BID（治験薬投与前（-2～0 日後）に尿路感染症に起因すると考えられる発熱があり、かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には TID）点滴静脈内投与することとされた。また、投与期間は、細菌性肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎は最長 14 日間、敗血症及び感染性心内膜炎は最長 21 日間とされた。

本試験に組み入れられた全例（66 例）に TAZ/PIPC（1:8）が投与され、安全性解析対象とされた。対象外疾患 7 例を除く 59 例が FAS とされ、さらに主要評価項目判定不能 2 例及び投与回数不足 2 例の 4 例を除いた 55 例が PPS とされ、有効性解析対象とされた。なお、本試験には、敗血症及び感染性心内膜炎患者は登録されなかった。

有効性について、主要評価項目である投与終了時又は中止時の臨床効果（「小児科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準.日本化学療法学会雑誌.2003;51:144-151」を参考に、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」で判定）について、有効率は 98.2%（54/55 例、95%CI：[90.3、100%] 以下同様に記載）であった。

臨床効果（有効率）

診断名	例数	著効	有効	やや有効	無効	有効率（%） [95%CI]
細菌性肺炎	50	25	24	1	0	98.0 [89.4, 99.9]
腎盂腎炎・複雑性膀胱炎	5	3	2	0	0	5/5 例
合計	55	28	26	1	0	98.2 [90.3, 100.0]

有効率=（著効患者数+有効患者数）/対象患者数×100

安全性について、有害事象は 75.8%（50/66 例、110 件）に認められた。5%以上（4 例以上）の発現が認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下痢 50.0%（33/66 例）、嘔吐、ALT 増加、AST 増加各 10.6%（各 7/66 例）、紅斑 7.6%（5/66 例）、感染症及び寄生虫症 6.1%（4/66 例）、白血球数減少 6.1%（4/66 例）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 62.1%（41/66 例、71 件）に認められた。5%以上（4 例以上）の発現が認められた事象は、下痢 47.0%（31/66 例）、ALT 増加、AST 増加各 9.1%（各 6/66 例）及び白血球数減少 6.1%（各 4/66 例）であった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 1 例 2 件（好中球数減少及び白血球数減少）に認められ、TAZ/PIPC（1:8）の投与が中止された。当該事象と TAZ/PIPC（1:8）との因果関係は否定されなかった。また、有害事象により TAZ/PIPC（1:8）の投与が中止された患者は、重篤な有害事象が認められた当該 1 例のみであった。

院内肺炎を対象とした臨床第 Ⅲ 相試験【試験番号：10038020、公表論文：なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料】

院内肺炎を発症又は発症を疑う入院患者（病院、診療所又は介護療養型医療施設に入院後 48 時間以上経過して発症した肺炎、又は 3 日以上入院した患者のうち、退院後 7 日以内に発症した肺炎）を対象（目標症例数：30 例）に、TAZ/PIPC（1:8）の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 31 施設で実施された。

用法・用量は TAZ/PIPC（1:8）を 1 回 4.5g QID 点滴静脈内投与とされた。

本試験に組み入れられた全例（27 例）に TAZ/PIPC（1:8）が投与され、安全性解析対象とされた。対象外疾患 1 例を除く 26 例が FAS とされ、さらに「併用禁止薬違反」6 例、「除外基準違反」2 例を除いた 18 例が PPS、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了 7 日後の臨床効果（自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移を基に、「治癒」、「無効」、又は「判定不能」で判定）について、有効率 [95%CI] は、66.7%（12/18 例 [41.0、86.7%]）であった。また、投与終了時又は中止時の有効率は、88.9%（16/18 例、[65.3、98.6%]）であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、96.3%（26/27 例、115 件）に認められた。5%以上（2 例以上）の発現が認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下痢 40.7%（11/27 例）、尿中蛋白陽性 25.9%（7/27 例）、ALT 増加、AST 増加、血中カリウム減少及び γ -GTP 増加が各 22.2%（各 6/27 例）、血中クロール減少、血中尿素増加、好酸球数増加及び血中 ALP 増加が各 14.8%（各 4/27 例）、発熱

11.1% (3/27 例) 血中乳酸脱水素酵素増加、血圧低下、尿中赤血球陽性、尿中ウロビリリン陽性、意識レベルの低下及び発疹が各 7.4% (各 2/27 例) であった。副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 85.2% (23/27 例、82 件) に認められた。5%以上 (2 例以上) の発現が認められた事象は、下痢 33.3% (9/27 例) AST 増加及び γ -GTP 増加が各 22.2% (6/27 例) ALT 増加、尿中蛋白陽性及び血中カリウム減少が各 18.5% (5/27 例) ALP 増加 14.8% (4/27 例) 血中尿素増加、好酸球数増加及び発熱が各 11.1% (3/27 例) 血中クロール減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血圧低下、尿中赤血球陽性、意識レベルの低下及び発疹が各 7.4% (各 2/27 例) であった。

本試験では死亡例が 1 例認められたが、血管内脱水によるショックでの死亡とされており、TAZ/PIPC (1:8) との因果関係は否定されている。

重篤な有害事象は 4 例 (低カリウム血症、腎機能障害、血中 ALP 増加、血中尿素増加) に認められ、いずれも TAZ/PIPC (1:8) との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、4 例 5 件 (発熱 2 例、下痢 1 例、発熱及び発疹 1 例) に認められ、いずれも因果関係が否定されなかった。

市中肺炎を対象とした CAZ との臨床第 Ⅲ 相比較試験【試験番号：10038070/YP18-P3YCD、公表論文：なし、実施期間：2018 年 1 月～2018 年 12 月、評価資料】

市中肺炎 (入院後 48 時間以降に発症した肺炎患者 (院内肺炎) を除く) の患者を対象 (目標症例数：1 群 130 例、合計 260 例) に、CAZ を対照として、TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲験無作為化比較試験が、国内 87 施設で実施された。

TAZ/PIPC (1:8) の用法・用量は 1 回 4.5g TID、点滴静脈内投与とされ、CAZ の用法・用量は 1 回 2g BID 点滴静脈内投与とされた。投与期間は 14 日間とされた。

本試験には、279 例 [TAZ/PIPC (1:8) 群 139 例、CAZ 群 140 例] が組み入れられ、治験薬の投与前に TAZ/PIPC (1:8) 群及び CAZ 群各 2 例が「除外すべき条件の判明」、TAZ/PIPC (1:8) 群 1 例が「中止又は同意の撤回」により中止・脱落とされた。274 例 [TAZ/PIPC (1:8) 群 136 例、CAZ 群 138 例] に治験薬が投与され、安全性解析対象とされた。「対象外疾患」等の理由により TAZ/PIPC (1:8) 群 26 例、CAZ 群 19 例が除外され、234 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 113 例、CAZ 群 121 例) が FAS、「評価不能症例」の 7 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 2 例及び CAZ 群 5 例)、「併用禁止薬違反」の 6 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 5 例及び CAZ 群 1 例)、「選択基準違反」の 3 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 1 例及び CAZ 群 2 例)、「併用禁止薬違反、評価不能症例」の TAZ/PIPC (1:8) 群 1 例、「除外基準違反」の CAZ 群 3 例、「用法・用量違反」の CAZ 群 1 例を除いた 213 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群 104 例、CAZ 群 109 例) が PPS、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時又は中止時の臨床効果 (「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案) (前出)」の臨床効果の判定基準を参考に判定) は、TAZ/PIPC (1:8) 群 91.3% (95/104 例) 及び CAZ 群 89.9% (98/109 例) 群間差 [95%CI] は 1.4% [-6.4, 9.3%] であり、群間差の 95%CI の下限値が事前に設

定された非劣性マージンである-10%を上回ったことから、TAZ/PIPC (1:8) 群の CAZ 群に対する非劣性が検証された。

なお、副次評価項目の 1 つである細菌学的効果は下表の通りであった。

細菌学的効果及び菌の消長 (PPS)

投与群		細菌学的効果消失率 (%) *1	菌の消長菌消失率 (%) *2
投与終了時又は中止時	TAZ/PIPC (1:8) 群	45/46 (97.8)	49/50 (98.0)
	CAZ 群	45/49 (91.8)	47/51 (92.2)
投与終了 7 日後	TAZ/PIPC (1:8) 群	40/46 (87.0)	44/50 (88.0)
	CAZ 群	44/49 (89.8)	46/51 (90.2)

*1: 消失率 = 起炎菌が治験薬投与前に検出され、投与後に消失と判定された症例数 / 起炎菌が治験薬投与前に検出された症例数

*2: 菌消失率 = 治験薬投与前に検出され、投与後に消失と判定された起炎菌株数 / 治験薬投与前に検出された起炎菌株数

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、TAZ/PIPC (1:8) 群で 109/136 例 (80.1%) 292 件、CAZ 群で 105/138 例 (76.1%) 264 件に認められた。

いずれかの投与群で 5%以上の発現が認められた有害事象は、下痢 (TAZ/PIPC (1:8) 群 27.2% < 37/136 例>、CAZ 群 7.2% < 10/138 例>、以下同順) ALT 増加 (24.3% < 33/136 例>、29.0% < 40/138 例>) AST 増加 (16.9% < 23/136 例>、21.7% < 30/138 例>) γ -GTP 増加 (13.2% < 18/136 例>、10.1% < 14/138 例>、血中 ALP 増加 (5.1% < 7/136 例>、5.8% < 8/138 例>) 好酸球数増加 (7.4% < 10/136 例>、4.3% < 6/138 例>) 血中乳酸脱水素酵素増加 (5.1% < 7/136 例>、3.6% < 5/138 例>) であった。5%以上の発現が認められた副作用は、下痢 (23.5% < 32/136 例>、3.6% < 5/138 例>) ALT 増加 (22.1% < 30/136 例>、28.3% < 39/138 例>) AST 増加 (14.7% < 20/136 例>、21% < 29/138 例>) γ -GTP 増加 (13.2% < 18/136 例>、9.4% < 13/138 例>) 好酸球数増加 (6.6% < 9/136 例>、4.3% < 6/138 例>)、不眠症 (3.7% < 5/13 例>、7.2% < 10/138 例>) であった。

死亡は治験薬の投与中止後に 2 例 (TAZ/PIPC (1:8) 群: 呼吸不全、CAZ 群: 気胸) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、TAZ/PIPC (1:8) 群の症例は、感染症の治療経過に影響を及ぼす基礎疾患・合併症やアレルギー既往歴は特になく 69 歳男性で、重症の細菌性肺炎 (*S. pneumoniae*) と診断され、TAZ/PIPC (1:8) を投与された。投与開始から 2 日後には Ⅱ型呼吸不全と診断され、人工呼吸器が装着されたが、肺炎は改善せず、投与開始から 5 日後には TAZ/PIPC (1:8) の投与が中止された。本例はその後 9 日後に死亡したが、治験責任医師は、原疾患の悪化によると考え、TAZ/PIPC (1:8) との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、TAZ/PIPC (1:8) 群 3 例 5 件及び CAZ 群 6 例 8 件に認められ、TAZ/PIPC (1:8) 群 2 例 2 件 (間質性肺疾患、急性腎不全) 及び CAZ 群 2 例 2 件 (麻痺性イレウス、ALT 増加) が副作用とされた。

投与中止に至った有害事象は、TAZ/PIPC (1:8) 群 11 例 17 件及び CAZ 群 10 例 20 件に認められ、うち CAZ 群の 1 例 1 件を除く全ての事象は副作用とされた。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 相試験

海外第 相試験 13 試験 (D68P32 試験、D68P503 試験、D68P3 試験、D68P34 試験、D68P22 試験、D68P23 試験、D68P37 試験、D68P31 試験、D68P30 試験、D68P46 試験、D68P501 試験、D68P41 試験、D68P42 試験) の各試験については、「4 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照。

また、これら 13 試験において 5%以上の発現が認められた有害事象は下表の通りである。

	全資料 統合
被験者数	274
何らかの有害事象	115 (42.0%)
胃腸障害	
下痢	45 (16.4%)
神経系障害	
頭痛	30 (10.9%)

2) 海外第 相試験

尿路感染症を対象とした海外臨床第 相試験【試験番号：D68P514、公表論文：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

TAZ/PIPC (1:8) に感受性の細菌による複雑性尿路感染症の入院患者を対象 (目標症例数：220 例) に、TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、海外 32 施設で実施された。

用法・用量は、TAZ/PIPC (1:8) を 1 回 4.5g、8 時間毎に点滴静脈内投与することとされた。また、投与期間は 5 日以上で、かつ感染症状が消失した 48 時間後まで投与を継続することとされた。

本試験には 217 例が組み入れられ、全例に TAZ/PIPC (1:8) が投与、安全性解析対象とされた。また、135 例が臨床効果評価可能症例、113 例が細菌学的評価可能症例とされた。

安全性について、有害事象は、10.6% (23/217 例、30 件) に認められ、消化管障害が最も多く認められ (6.9%、15/217 例) ついで皮膚及び付属器障害 (1.4%、3/217 例) が認められた。

死亡は、本試験期間中及び治験薬投与 30 日以内に 3 例、30 日以後に 2 例に認められたが、いずれも TAZ/PIPC (1:8) との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 6 例 7 件に発現し、うち胃出血と敗血症性ショックを除いた 5 件 (アレルギー性皮膚反応、表在性静脈炎、掻痒及び発疹、発疹) は TAZ/PIPC (1:8) との因果関係は否定されなかった。

Expert Report【公表論文なし、実施期間 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、参考資料】

本資料は、欧州にて作成されていた日本の「申請添付資料概要」に相当する資料で、欧州での申請者である Wyeth 社が当局に提出し、受け付けられた資料であると申請者は説明した。以下の複数の試験の review である。

各 Expert Report に含まれる試験は以下の通りである。

Expert Report 1991 (成人)

健康成人対象試験				
D68P32 試験	健康成人男子	TAZ/PIPC (1:8) 各 2.25g、3.375g 及び 4.5g	8 例	
D68P503 試験	健康成人男子	TAZ/PIPC (1:8) 各 2.25g、3.375g 及び 4.5g	24 例	
比較試験 (欧州)				
D68P505 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	47 例	IPM/CS との比較
D68P521 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	91 例	IPM/CS との比較
非比較試験 (欧州)				
D68P512 試験	尿路感染症・下気道感染症・皮膚・皮膚組織感染症	2.5g TID	208 例	
D68P513 試験	下気道感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	278 例	
D68P514 試験	尿路感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	254 例	
D68P515 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	166 例	
D68P516 試験	皮膚感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	139 例	
D68P517 試験	重症肺感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID	71 例	アミカシン (AMK) 併用
D68P523 試験	好中球減少症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID	172 例	AMK 併用

Expert Report 1992 (成人)

比較試験 (北米)				
D68P9 試験	皮膚感染症	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g QID	161 例	チカルシリン (TIPC) /CVA との比較
D68P17 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g QID	232 例	クリンダマイシン (CLDM) + ゲンタマイシン (GM) との比較
D68P19 試験	好中球減少症	TAZ/PIPC (1:8) 3.375g、1 日 6 回	110 例	TOB 併用、IPM/CS + TOB との比較
比較試験 (欧州)				
D68P505 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8)	47 例	IPM/CS との比較
D68P521 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	91 例	IPM/CS との比較
D68P533 試験	好中球減少症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID	48 例	AMK 併用、CAZ + AMK との比較
非比較試験 (欧州)				
D68P512 試験	尿路感染症・下気道感染症・皮膚・皮膚組織感染症	2.5g TID	208 例	
D68P513 試験	下気道感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	278 例	
D68P514 試験	尿路感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	254 例	
D68P515 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	166 例	
D68P516 試験	皮膚感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	139 例	
D68P517 試験	重症肺感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID	71 例	AMK、GM 又は TOB 併用
D68P519 試験	骨・関節感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	50 例	
D68P522 試験	婦人科感染症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID	103 例	
D68P523 試験	好中球減少症	TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID	172 例	AMK 併用

Expert Report 2000 (小児)

比較試験 (欧州)				
D68P304 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg TID	273 例	セフトキシム (CTX) + メトロニダゾール (MNZ) との比較
D68P542 試験	発熱性顆粒球減少症	TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg QID	76 例	AMK 併用、CAZ + AMK との比較
D68P543	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID	168 例	CTX + MNZ との比較
非比較試験 (北米)				
D68P30 試験	細菌性髄膜炎を除く感染	TAZ/PIPC (1:8) 56.25mg/kg 単回	23 例	

	症	TAZ/PIPC (1:8) 112.5mg/kg 単回	24 例	
D68P62 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID	13 例	
D68P64 試験	皮膚感染症	TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID	103 例	
D68P67 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID	82 例	
非比較試験 (中南米)				
D68P544 試験	腹腔内感染症	TAZ/PIPC (1:8) 90mg/kg TID	60 例	

なお、5%以上の症例に認められた有害事象として提出された事象は、下表の通りである。

資料名	Expert Report1991	Expert Report1992	Expert Report2000
被験者数	1111	2101	273 (D68P304 試験)
何らかの有害事象	不明	529(25.2%)	73(26.7%)
胃腸障害			
下痢	64(5.8%)	170(8.1%)	20(7.3%)

院内肺炎を対象とした IPM/CS 対照比較第 相臨床試験【試験番号：D68P303、公表論文：Respir Med.2006;100(9):1554-1565、実施期間 19 年 月～20 年 月、参考資料】

急性の院内肺炎（病院又は施設に入院後、48 時間以上経過して発症した肺炎又は 3 日以上入院した患者のうち、退院後 7 日以内に発症した肺炎）を発症又は発症を疑う入院患者を対象（目標症例数：444 例）に、IPM/CS を対照として、TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検比較試験が、海外 66 施設で実施された。

用法・用量は、TAZ/PIPC (1:8) を 1 回 4.5g、6 時間毎に点滴静脈内投与することとされた。また、IPM/CS は、1 回 1g (IPM 0.5g、CS 0.5g) を 6 時間毎に点滴静脈内投与することとされた。また、起炎菌が判明するまでの間、全例に非盲検下で TOB 5mg/kg QID 点滴静脈内投与され、緑膿菌が検出されなかった症例では TOB 投与は中止してよいとされた。TOB に耐性である緑膿菌が検出された場合には AMK 15mg/kg/日への変更が許容された。投与期間は 5 日間以上、21 日間以下とされた。

本試験には 437 例 (TAZ/PIPC 群 222 例、IPM/CS 群 215 例) が組み入れられ、全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象とされた。「選択除外基準違反」63 例、「投与期間不足 (5 日間未満)」27 例、「他の抗菌薬併用」98 例、「観察期間の逸脱」16 例、「起炎菌不明又は感受性試験未実施」36 例を除いた 197 例 (TAZ/PIPC 群 98 例、IPM/CS 群 99 例) が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与終了 7 日以後 (test-of-cure) における臨床効果 (有効、無効及び判定不能) は、TAZ/PIPC (1:8) 群及び IPM/CS 群の治癒率は 68.4% (67/98 例) 及び 60.6% (60/99 例) であり、治癒率の差 [95%CI] は 7.8% [-6.6, 22.1%] で、95%CI の下限値 (%) が事前に設定した非劣性マージンである -10% を上回ったことから、TAZ/PIPC 群の IPM/CS 群に対する非劣性が検証された。

安全性について、TEAE (Treatment-Emergent Adverse Event) は、TAZ/PIPC (1:8) 群で 91.9% (204/222 例)、IPM/CS 群で 92.1% (198/215 例) に認められた。最も多く認められた TEAE である下痢は各々 25.2% (56/222 例)、18.1% (39/215 例) であった。

両群間に有意差が認められた($p < 0.05$ 、Fisher's exact test)。TEAE は、頭痛(4.5% < 10/222 例>、9.8% < 21/215 例>) 便秘 (7.7% < 17/222 例>、14.4% < 31/215 例>) 血小板減少症 (12.2% < 27/222 例>、6.5% < 14/215 例>) 不眠 (3.6% < 8/222 例>、9.8% < 21/215 例>) 呼吸不全 (3.6% < 8/222 例>、0.5% < 1/215 例>) であった。

重篤な有害事象は各々18.9% (42/222 例) 19.1% (41/215 例) に認められた。主な事象は、いずれの群においても呼吸器系障害であり、群間に特段の差異は見受けられなかった。

重篤な有害事象 (SOC)

SOC	TAZ/PIPC (1:8) (N = 222)		IPM/CS (N=215)	
	例数	発現率	例数	発現率
胃腸障害	4	1.8	10	4.7
感染症及び寄生虫症	10	4.5	14	6.5
肝胆道系障害	3	1.4	2	0.9
血液及びリンパ系障害	1	0.5	-	-
外科及び内科処置	-	-	2	0.9
血管障害	5	2.3	5	2.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	20	9	18	8.4
傷害・中毒・処置合併症	4	1.8	4	1.9
腎及び尿路障害	5	2.3	1	0.5
神経系障害	5	2.3	4	1.9
新生物	1	0.5	1	0.5
心臓障害	9	4.1	7	3.3
全身障害及び投与局所様態	3	1.4	2	0.9
代謝及び栄養障害	2	0.9	1	0.5
皮膚及び皮下組織障害	2	0.9	-	-

死亡例は各々10.4% (23/222 例) 7.9% (17/215 例) に認められたが、両群間に有意差は認めなかった ($p = 0.410$ 、Fisher's exact test)。

中止に至った有害事象は、各々11.3% (25/222 例) 6.5% (14/215 例) に認められた。TAZ/PIPC (1:8) 群における主な事象は心停止 (心肺停止を含む) 6 例、呼吸不全 3 例などであった。

中止に至った有害事象 (SOC)

SOC	TAZ/PIPC (1:8) (N = 222)		IPM/CS (N=215)	
	例数	発現率	例数	発現率
胃腸障害	1	0.5	1	0.5
感染症及び寄生虫症	1	0.5	1	0.5
血液及びリンパ系障害	1	0.5	2	0.9
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	-	2	0.9
血管障害	1	0.5	-	-
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7	3.2	-	-
傷害・中毒・処置合併症	1	0.5	1	0.5
腎及び尿路障害	4	1.8	1	0.5
神経系障害	2	0.9	1	0.5
心臓障害	7	3.2	4	1.9
精神障害	-	-	1	0.5
皮膚及び皮下組織障害	-	-	1	0.5

< 機構における審査の概略 >

機構は、TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性について以下の通り評価を行った。

- ・ TAZ/PIPC (1:4) にて既承認の適応菌種及び適応症に対する有効性について
TAZ/PIPC (1:8) は、TAZ/PIPC (1:4) の PIPC を増量した製剤であり、TAZ/PIPC (1:4) と同等ないしはそれ以上の有効性が得られると考えられる。この点を前提に、PIPC 単剤ではなく、TAZ が配合された TAZ/PIPC (1:8) を必要とする理由等を主な論点として、国内臨床試験成績に基づいて評価を行った。
- ・ 新たに申請された適応症に対する有効性について
CAZ 対照比較試験である国内の市中肺炎を対象とした比較試験 (10038070/YP18-P3YCD 試験、以下、国内市中肺炎比較試験) とともに、参考資料である海外の院内肺炎を対象とした比較試験 (D68P303 試験、以下、海外院内肺炎試験) 等を参考にして評価を行なった。
TAZ/PIPC (1:4) において未承認適応症であった感染性心内膜炎については、提出された臨床試験成績における有効性、申請適応症における起炎菌としての重要度、薬剤感受性成績等を基に評価を行った。
- ・ 新たに申請された適応菌種に対する有効性について
国内臨床試験において、収集された臨床分離株を中心に評価を行った。
- ・ 安全性について
安全性については、提出された国内臨床試験を基に評価を行った。また、TAZ/PIPC (1:4) における安全性プロファイルや海外臨床試験成績については、参考として評価した。
- ・ 小児について
小児に対する有効性・安全性についても、既承認効能・効果については、成人同様、曝露量から TAZ/PIPC (1:4) の有効性と同等ないしはそれ以上の効果が得られるものと考えられる。今般の申請に際し、提出された国内の小児細菌性感染症を対象とした試験 (YP18-P3PED 試験、以下、小児感染症試験) 成績は、登録された症例のほとんどが肺炎であったことから、成人との薬物動態の比較及び起炎菌の相違を踏まえつつ、成人の肺炎を対象とした臨床試験成績との類似性を中心に有効性及び安全性の評価を行った。

(1) 成人における有効性について

機構は、有効性の主要な評価資料と位置づけた国内市中肺炎比較試験は、市中肺炎対象にもかかわらず CAZ を対照薬に選択する等、プロトコルデザインに問題があるため、その有効性については複数の論点から総合的な判断を行うこととした (詳細は「1) 肺炎に対する有効性について 国内市中肺炎比較試験の対照薬について」の項、参照)。具体的には、「抗菌薬使用のガイドライン (日本感染症学会・日本化学療法学会編)」等より、第3世代セフェム系薬の投与が推奨されると考えられる基礎疾患の合併例、他の抗菌薬の既治療例の層別解析を行った結果、TAZ/PIPC (1:8) は承認最高用量の CAZ と比較して、臨床効果に臨床的に問題となるような大きな差異は認められないこと、海外院内肺炎試験では、IPM/CS との非劣性が検証されていることから、既存の抗菌薬と同程度であ

ることが示唆されているものと判断した。また、敗血症及び感染性心内膜炎対象試験（YP18-P3SEP 試験、以下、敗血症試験）複雑性尿路感染症対象試験（YP18-P3UTI 試験、以下、尿路感染症試験）の結果及び薬物動態学的観点から、TAZ/PIPC（1:4）の用量を上回る TAZ/PIPC（1:8）の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎及び敗血症に対する有効性は、TAZ/PIPC（1:4）に劣ることはないものとする。感染性心内膜炎に対しては 1 例において有効性は認められたものの、当該症例の起炎菌は β -lactamase 産生能を有しておらず、 β -lactamase 阻害剤を配合した TAZ/PIPC（1:8）の感染性心内膜炎の治療における臨床的意義は不明と考える。さらに、 β -lactamase 産生菌、ESBL 産生菌及びメタロ β -lactamase 産生菌に対する臨床効果も期待できるものとする。

上記の機構の見解については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

以下に、有効性の議論の詳細を記載する。

1) 肺炎に対する有効性について

国内市中肺炎比較試験の対照薬について

本試験においては、CAZ が対照薬とされた。

機構は、市中肺炎に対する治療薬として、CAZ を対照として選択した理由の説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

TAZ/PIPC（1:8）と抗菌スペクトルの類似していること、これまで多くの比較試験において対照薬として使用され、特に肺炎を対象とした比較試験での実績及びデータが豊富であるため、対照薬として相応しいと考えた。

機構は以下の通り考える。

申請者の回答における、対照薬として CAZ が使用された臨床試験 8 試験のうち 6 試験は、入院患者を対象としているものの、院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP、nosocomial pneumonia：NP：入院時すでに感染していたものを除く、入院後 48 時間以上を経てから発症した肺炎 [Curr Opin Pulm Med 1996;2:161-165、MMWR Recomm Rep 2004;53（RR-3）:1-36、Am J Med 1991; 91（3B）: 44s-53s、Am J Respir Crit Care Med. 1995; 153: 1711-1725]）と、市中肺炎の区別がなされずに、両者を対象とされたものであり、これらを根拠に市中肺炎のみを対象とした本試験の対照薬を選定したという申請者の見解は了承し難い。

市中肺炎の原因微生物は、一般細菌では肺炎球菌、インフルエンザ菌、*S. milleri* グループ、クレブシエラ、黄色ブドウ球菌などが多く、それ以外では、マイコプラズマ、肺炎クラミジアなどが多い（Chest 1998; 114: 1588-1593）。「成人市中肺炎診療ガイドライン（日本呼吸器学会）」においても、市中肺炎の主たる起炎菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、黄色ブドウ球菌が挙げられており、治療薬としては下記を推奨している。

成人市中肺炎（外来管理）

- ・ 基礎疾患・危険因子がない場合： β -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬
- ・ 65 歳以上あるいは軽症の基礎疾患がある場合： β -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬 ± マクロライド系薬又はテトラサイクリン系薬

成人市中肺炎（入院管理）

- ・ 基礎疾患なし又は若年成人：β-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系注射薬
- ・ 65 歳以上あるいは軽症の基礎疾患がある場合：β-lactamase 阻害薬配合ペニシリン系注射薬 PIPC（高用量）又はセフェム系注射薬

上記ガイドラインにおいて、入院管理が必要とされ、かつ、65 歳以上又は基礎疾患がある市中肺炎患者においては、セフェム系注射薬が推奨されているものの、市中肺炎の主たる起炎菌に対しては、ペニシリン系薬、第一世代、第二世代、第三世代セフェム系薬の順で使用が推奨されている。したがって、重症又は治療抵抗性でない市中肺炎症例に CAZ の承認最高用量（1 日 4g）を使用する必要性や、基礎疾患を有さない若年患者に対しても CAZ を投与するプロトコール設定の適切性については疑問がある。結果的に、国内市中肺炎比較試験の症例の多く [TAZ/PIPC（1:8）群の 98/104 例（94.2%） CAZ 群の 102/109 例（93.6%）] が中等症であったことを踏まえると、国内市中肺炎比較試験は市中肺炎の検証試験としては対照薬又は対象患者の設定が不適切であったものと考えられ、有効性の評価にあたっては、海外院内肺炎試験の結果も踏まえ、複数の論点から、総合的に判断する必要があるものとする。

市中肺炎に対する有効性について

国内市中肺炎比較試験では、TAZ/PIPC（1:8）は CAZ に対する非劣性が検証された【TAZ/PIPC（1:8）群の有効率：91.3%（95/104 例）、CAZ 群の有効率：89.9%（98/109 例）、有効率の差 [95%CI]（1.4% [-6.4、9.3%]）】。

なお、TAZ/PIPC（1:8）は、主薬である PIPC に β-lactamase 阻害剤である TAZ を配合し、β-lactamase 産生菌に対する PIPC の抗菌力を保持させることが薬剤設計コンセプトであるため、β-lactamase 産生菌における両群間の有効性の比較を行った（下表参照）が、CAZ 群においても β-lactamase 産生菌で全例有効という結果が得られていることから、TAZ/PIPC（1:8）を PIPC に β-lactamase 阻害薬である TAZ を配合することの臨床的意義については、本試験では確認できない。

国内市中肺炎比較試験結果の概略

投与群	有効率（%）		菌消失率（%）	
	全症例	β-lactamase 産生菌検出患者	全菌株	β-lactamase 産生菌分離株
TAZ/PIPC（1:8）	95/104 例（91.3）	4/5 例	49/50 例（98.0）	6/6 例（100）
CAZ	98/109 例（89.9）	8/8 例（100）	47/51 例（92.2）	8/8 例（100）

TAZ/PIPC（1:8）群：1 回 4.5g TID CAZ 群：1 回 2g BID

次に、機構は、中等症以上の成人市中肺炎初期治療において、「抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会・日本化学療法学会編）」等より、第3世代セフェムの投与が推奨され则认为られる基礎疾患及び慢性の呼吸器疾患を有する場合の有効性を検討したところ、TAZ/PIPC（1:8）は CAZ と比較して、臨床効果に臨床的に問題となるような大きな差異は認められないことを機構は確認した。

患者背景別臨床効果（PPS）

項目	カテゴリー	投与終了時又は中止時の臨床効果*1（%）	
		TAZ/PIPC（1:8）群	CAZ 群
		症例数 104	症例数 109

全体			95/104 (91.3)	98/109 (89.9)
感染症診断名及び重症度	診断名	細菌性肺炎 その他 ^{*2}	94/103 (91.3)	97/108 (89.8)
	重症度	中等症 重症	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)
基礎疾患合併症の有無			89/98 (90.8)	92/102 (90.2)
抗菌薬の治療歴の有無			6/6 (100.0)	6/7 (85.7)
			22/22 (100.0)	17/17 (100.0)
			73/82 (89.0)	81/92 (88.0)
			80/86 (93.0)	81/90 (90.0)
			15/18 (83.3)	17/19 (89.5)

*1：臨床効果：有効率＝有効と判定された症例数／解析対象症例数

*2：TAZ/PIPC（1:8）群及びCAZ群のいずれも細菌性肺炎、敗血症の混合感染例

院内肺炎に対する有効性について

急性の院内肺炎（病院又は施設に入院後、48時間以上経過して発症した肺炎又は3日以上入院した患者のうち、退院後7日以内に発症した肺炎）を発症又は発症を疑う成人入院患者を対象に、アミノ配糖体併用時でのTAZ/PIPC（1:8）4.5g QIDとIPM/CS 1.0g QIDを5～21日間投与した海外院内肺炎試験では、TAZ/PIPC（1:8）のIPM/CSに対する非劣性が検証された（試験薬の最終投与後7日以後におけるTAZ/PIPC（1:8）群とIPM/CS群における治癒率の差〔95%CI〕（7.8%〔-6.6、22.1〕）。

起炎菌が同定された患者（Efficacy-evaluable population）における、final day of treatment（投与終了時）、follow-up visit（投与終了1日後から6日後）及びtest-of-cure visit（投与終了7日後以降）の臨床効果及び細菌学的効果は下表の通りであった。

院内肺炎に対する臨床効果（海外院内肺炎試験、評価可能集団）

薬剤	有効率（％）		
	投与終了時	1～6日後	7日後以降
TAZ/PIPC（1:8）	74.5（73/98）	68.4（67/98）	68.4（67/98）
IPM/CS	72.7（72/99）	70.7（70/99）	60.6（60/99）

院内肺炎に対する細菌学的効果（海外院内肺炎試験、評価可能集団）

薬剤	菌消失率（％）		
	投与終了時	1～6日後	7日後以降
TAZ/PIPC（1:8）	60.2（59/98）	57.1（56/98）	63.3（62/98）
IPM/CS	66.7（66/99）	64.6（64/99）	58.6（58/99）

院内肺炎の治療に際しては、「当初から広域で強力な抗菌薬を十分量、短期間投与し、かつ施設における抗菌薬の選択をできるだけ偏りのない多様なものとする」（日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方）ことが抗菌薬選択の原則とされ、肺炎は軽症であるが危険因子を有すると判断される患者及び誤嚥性肺炎患者に対してはカルバペネム系薬単独が、肺炎が中等症以上で危険因子を有すると判断される患者及び危険因子の有無に関係なく肺炎が重症と判断される患者に対してはカルバペネム系薬及びアミノ配糖体が選択肢として挙げられている（日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方）。よって、本試験において、アミノ配糖体併用下でIPM/CSが対照薬として設定されたことは妥当と考える。したがって、当該試験結果から、院内肺炎の治療において、主たる

起炎菌及びその感受性は国内外で異なることより、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID は IPM/CS 1.0g QID に劣らない有効性が示されたものと機構は判断した。なお、本邦では、国内の院内肺炎を対象とした非盲検試験 (10038020 試験、以下、国内院内肺炎試験) が実施されており、投与終了 7 日後の有効率 [95%CI] は、PPS で 66.7% (12/18 例、[41.0、86.7%]) であり、臨床効果について、外国人に大きく劣らない結果が得られていることを機構は確認した。

以上の ~ から、総合的に判断して、TAZ/PIPC (1:8) は、既存の抗菌薬に対して同程度の有効性が示唆され、また、市中肺炎、院内肺炎ともに有効性が示唆されたと機構は判断した。しかしながら、本試験では対照薬に CAZ が用いられ、CAZ との比較検討がなされている。よって、CAZ の臨床的位置づけも加味し、TAZ/PIPC (1:8) についても、CAZ の投与が推奨される集団 (合併症を有する症例など) を投与推奨対象とする必要性については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい (4. () < 機構における審査の概略 > (3) 臨床的位置付けの項、参照)。

2) 感染性心内膜炎に対する有効性について

TAZ/PIPC (1:4) では、平成 9 年 10 月 20 日の新医薬品第四調査会審議の結果、「ペニシリン系抗生物質に β -lactamase 阻害薬を配合する意義を明らかにするためには、 β -lactamase 産生菌を起炎菌とする感染症において、配合剤の有効率が単剤の有効率に有意に優ることを検証する必要がある。」という指摘を受け「感染性心内膜炎 1 例は起炎菌が β -ラクタマーゼ産生株ではなかったことから、効能・効果に含めなかったと申請者は回答し、審査センターは了承した」(平成 13 年 2 月 23 日 衛研発第 2182 号 注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム審査報告書)。

機構は、敗血症試験における感染性心内膜炎 1 例患者で有効例が認められ (1/1 例) 起炎菌であった *G. morbillorum* の β -lactamase 産生能、及び一般的な感染性心内膜炎の起炎菌の β -lactamase 産生能について説明するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

国内臨床試験で感染性心内膜炎の症例から検出された起炎菌である *G. morbillorum* はレンサ球菌属の近縁菌種であり β -lactamase 産生能を有していない。

感染性心内膜炎は、人工弁置換術後に見られる感染性心内膜炎 (prosthetic valve endocarditis : PVE) と PVE 以外の感染性心内膜炎 (native valve endocarditis : NVE) に大別され、PVE では黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌が 2 大起炎菌となり、NVE では α 溶血性連鎖球菌 (緑色連鎖球菌) が起炎菌として多く、次いで黄色ブドウ球菌、腸球菌が起炎菌となる。レンサ球菌属及び腸球菌属については β -lactamase 産生能を有していないものの、ブドウ球菌属の多くは β -lactamase 産生能を有していること、感染性心内膜炎の主な起炎菌に対する TAZ/PIPC (1:8) の MIC₉₀ は 0.5 ~ 8 μ g/mL であり、TAZ/PIPC (1:8) 4.5g TID における TAM₉₀ (%) は 72.4 ~ 99.9% を示し、 β -lactamase 産生の有無を問わず TAZ/PIPC (1:8) は感染性心内膜炎の主な起炎菌に対する効果が期待できると考える。

感染性心内膜炎の主要起炎菌の β -lactamase 産生能、MIC 及び %TAM₉₀ (%)

	β -lactamase 産生の有無	MIC (μ g/mL)		TAZ/PIPC (1:8) (4.5g TID)
		MIC range	MIC ₉₀	TAM ₉₀ (%)
ブドウ球菌属	+	0.06 ~ 8	2	99.2
レンサ球菌属	-	0.06 ~ 0.5	0.5	99.9
腸球菌属	-	2 ~ 16	8	72.4
<i>G.morbilorum</i>	-	-	1	99.9

機構は、以下の通り考える。

感染性心内膜炎は罹患例数が少ないため、臨床試験において評価に十分な症例数を集積することが困難である点は理解できる。また、抗菌薬臨床評価のガイドライン（厚生省医薬安全局審査管理課長通知 平成 10 年 8 月 25 日 医薬審 第 743 号）において、「起炎菌が証明された患者で有効患者が 5 例（感染性心内膜炎の 1 例を含む）あれば、敗血症、感染性心内膜炎を適応症として決定して差し支えない」との記載があり、今般提出された国内臨床試験の 1 例において有効性は示されており、PK/PD から効果は期待できることから、TAZ/PIPC（1:8）が有効であるとする点に異論はない。しかしながら、欧米で感染性心内膜炎患者を対象とした臨床試験は行われておらず、2008 年 3 月 1 日現在、海外においても、TAZ/PIPC（1:8）の適応症として感染性心内膜炎を有している国はない。また、TAZ/PIPC（1:8）の主薬である PIPC においても本邦で適応は取得しておらず、米国心臓学会のガイドラインでも TAZ/PIPC（1:8）は治療薬の選択肢として挙げられていない（Circulation 2005; 111: 3167-3185）。感染症学の標準的教科書（Principles and practice of infectious diseases 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia）には、治療抵抗性の緑膿菌による感染性心内膜炎に対し、高用量の TOB とともに PIPC を併用することが、治療選択の 1 つとして挙げられているが、日本人において、TOB との併用についての有効性及び安全性は示されていない。

また、抗菌薬臨床評価のガイドライン（平成 10 年 8 月 25 日 医薬審 第 743 号）には、「投与期間が 4 週間以上の長期になることがあるので、長期投与例での副作用、臨床検査値異常については必ず調べられていることが必要である」と記載されているが、海外市販後の 1992 年 7 月～2007 年 7 月までに TAZ/PIPC（1:8）が 4 週間以上投与され、投与開始 5 週目以降に発現した重篤な副作用は 22 例 53 件報告されているものの、TAZ/PIPC（1:8）の国内及び海外の臨床試験において 4 週間以上の投与期間が設定された臨床試験成績はなく、臨床試験からの 4 週間以上の長期投与の安全性情報は入手されていないこと、国内臨床試験で確認された感染性心内膜炎の 1 例の投与期間は 29 日間であり、長期投与例での副作用、臨床検査値異常について、十分な情報が得られていないものとする。

以上から、敗血症試験において、TAZ/PIPC（1:8）は感染性心内膜炎の 1 例に有効ではあったものの、感染性心内膜炎については TAZ/PIPC（1:8）の適応症として承認しないことが適切であると機構は考える。この点については、専門委員の意見も踏まえ、最終的に判断したい。

3) 敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に対する有効性について

敗血症試験、肺炎 3 試験（国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、市中肺炎臨床薬

理試験) 尿路感染症試験及び小児感染症試験の併合解析(PPS 集団、301 例)では、申請適応症での有効率((著効患者数+有効患者数)/対象患者数×100)は全体で 93.4%(281/301 例)、菌消失率[(起炎菌消失患者数/対象患者数)×100]は 94.8%(183/193 例)であった。

肺炎及び感染性心内膜炎以外の申請適応症に対する有効性について、TAZ/PIPC(1:8)は、PK/PD の観点から、TAZ/PIPC(1:4)を下回らないことから、TAZ/PIPC(1:8)の有効性は TAZ/PIPC(1:4)を下回らないと判断した。

また、TAZ/PIPC(1:8)承認後、TAZ/PIPC(1:4)については承認整理が予定されていることから、TAZ/PIPC(1:4) BID 投与において十分な効果が得られると考えられる症例に対しても、PIPC として 2 倍量である 1 日最低 8g が投与されることとなる。今般実施された臨床試験において TAZ/PIPC(1:8)の有効性・安全性は確認されていること、抗菌化学療法においては安全性に問題の無い限り、治療開始時より十分量を投与すべきであることは周知であることから TAZ/PIPC(1:4)を承認整理し、TAZ/PIPC(1:8)に全面的に切り替えて差し支えないと機構は判断した。

4) 薬剤耐性株に対する TAZ/PIPC(1:8)の有効性について

緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌ではメタロ β-lactamase 産生による薬剤耐性菌の出現という日本発の問題が発生し(Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 2023-2027)、多剤耐性緑膿菌(MDRP: multi-drug resistant *P. aeruginosa*)を始めとした多剤耐性菌の感染症が問題となりつつある。また、第 3 世代以降のセフェム系薬の使用により、グラム陰性桿菌が産生する penicillinase のうち、変異によって第 3 世代セフェム系薬を分解できる通りになった基質拡張型 β-lactamase(Extended-Spectrum β-lactamase; ESBL)産生菌が尿路感染症を中心に大腸菌、クレブシエラ属という日和見感染菌以外の腸内細菌科に広まっている(Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 42: 193-198)。TAZ/PIPC(1:4)の市販後特別調査で収集された臨床分離菌における β-lactamase 産生率について、申請者は、以下の通り説明した; MSSA 58.3%(67/115 株)、MSCNS 33.3%(21/63 株)、*H. influenzae* 8.8%(9/102 株)、*E. coli* 97.3%(107/110 株)、*K. pneumoniae* 86.0%(92/107 株)、*P. mirabilis* 15.8%(12/76 株)、*Providencia* spp. 100%(16/16 株)、*E. cloacae* 100%(100/100 株)、*S. marcescens* 96.2%(101/105 株)、*C. freundii* 98.7%(75/76 株)、*P. aeruginosa* 90.5%(105/116 株)、*B. fragilis* 91.8%(56/61 株)。

TAZ は PIPC を分解する penicillinase、cephalosporinase 及び oxyiminocephalosporinase(Class A、C 及び D に相当する β-lactamase)のほか、近年問題となっている分解基質のスペクトルが拡大した ESBL も強く阻害し、PIPC の抗菌力を回復させるとの報告がなされている(Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:1181-1186、同 1989; 33:1964-1969)。一方で、TAZ/PIPC(1:8)の ESBL 産生菌に対する有効性は明確ではないとの報告(J Antimicrob Chemother 1999; 43: 389-397)もある。

機構は、TAZ/PIPC(1:8)の TAZ 配合意義は、TAZ/PIPC(1:4)の承認時と同様、現時点においても、β-lactamase 産生菌に対する抗菌作用にあるものとする。機構は、提出された臨床試験において、薬剤耐性菌に対する TAZ/PIPC(1:8)の有効性について説明す

るよう求めたところ、申請者は以下の ～ の旨を回答した。

β-lactamase 産生菌に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性について

β-lactamase 産生菌を起炎菌とする成人の敗血症・感染性心内膜炎患者は、起炎菌判明 7 例のうち 3 例 (42.9%)、肺炎患者では 80 例のうち 16 例 (20.0%)、複雑性腎盂腎炎・複雑性膀胱炎患者では 60 例のうち 47 例 (78.3%) であった。TAZ/PIPC (1:8) の β-lactamase 産生菌検出患者に対する有効率は、敗血症・感染性心内膜炎患者で 3/3 例、肺炎患者で 87.5% (14/16 例)、複雑性腎盂腎炎・複雑性膀胱炎患者で 97.9% (46/47 例) であった。また、小児の β-lactamase 産生菌検出患者に対する有効率は肺炎患者で 100% (12/12 例)、腎盂腎炎・複雑性膀胱炎患者で 5/5 例であった。

TAZ/PIPC (1:8) の β-lactamase 産生菌検出患者に対する有効率 (96.4%) は、β-lactamase 非産生菌検出患者 (92.2%) と同程度であった。

適応疾患別臨床効果の有効率・菌消失率

(申請適応症・申請適応菌種のための患者のうち β-lactamase 産生菌分離患者)

(敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、尿路感染症試験及び小児感染症試験の併合解析、n=301)

適応疾患		有効率 (%)	菌消失率 (%)
全身感染症	敗血症	100% (3/3)	100% (3/3)
呼吸器感染症	肺炎	92.6% (25/27)	81.5% (22/27)
尿路感染症	腎盂腎炎	96.4% (27/28)	96.4% (27/28)
	複雑性膀胱炎	100% (22/22)	100% (22/22)
	小 計	98.0% (49/50)	98.0% (49/50)
合 計		96.3% (77/80)	92.5% (74/80)

有効率 = (著効患者数 + 有効患者数) / 対象患者数 × 100 消失率 = (起炎菌消失患者数 / 対象患者数) × 100
分母が 5 例以下の場合は分数表示とした。

ESBL 産生菌に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性について

TAZ/PIPC (1:4) での使用成績調査 (調査期間：平成 13 年 6 月 27 日～平成 17 年 3 月 31 日) では、初回使用症例数 4086 例のうち、起炎菌に ESBL 産生株が認められた症例は 7 例で、うち 6 例は臨床効果が「有効」、残りの 1 例は臨床効果が「判定不能」であった。ただし、投薬終了後の細菌検査が実施されていないため、細菌学的効果は不明である。また、第 1 回～第 3 回の特別調査「β-ラクタマーゼ産生菌による複雑性尿路感染症に対するタゾバクタム・ピペラシリンの有効性と安全性の検討」(調査期間：第 1 回 (平成 13 年 9 月～平成 14 年 3 月) 第 2 回 (平成 15 年 9 月～平成 16 年 3 月) 第 3 回 (平成 17 年 9 月～平成 18 年 3 月)) では、第 1 回～第 3 回までに ESBL 産生株が 26 株 (*E. coli* 12 株、*K. pneumoniae* 6 株、*P. mirabilis* 8 株) 収集され、TAZ/PIPC (1:4) が臨床から分離された ESBL に対し他剤に比較すると比較的良好な抗菌力を示した。

ESBL 産生菌に対する TAZ/PIPC の抗菌力 (MIC: μg/mL) (TAZ/PIPC (1:4) 特別調査「β-ラクタマーゼ産生菌による複雑性尿路感染症に対するタゾバクタム・ピペラシリンの有効性と安全性の検討」(調査期間：第 1 回 (平成 13 年 9 月～平成 14 年 3 月) 第 2 回 (平成 15 年 9 月～平成 16 年 3 月) 第 3 回 (平成 17 年 9 月～平成 18 年 3 月))

菌種	TAZ/PIPC	PIPC	SBT/ABPC	SBT/CPZ	CAZ	CFPM	CTRX	CTX	CVA/CAZ	CVA/CTX
<i>E. coli</i>	2	> 128	64	16	2	8	> 128	> 128	0.25	0.25
	4	> 128	128	64	16	> 128	> 128	> 128	0.5	0.25

	8	> 128	64	16	1	4	> 128	128	0.5	0.25
	2	> 128	64	32	4	128	> 128	> 128	0.25	0.25
	8	> 128	32	8	64	> 128	> 128	> 128	1	0.25
	4	> 128	64	16	4	64	> 128	> 128	0.5	0.25
	16	> 128	64	16	128	> 128	> 128	> 128	2	0.5
	4	> 128	64	32	8	> 128	> 128	> 128	0.5	0.25
	2	> 128	64	16	4	16	> 128	> 128	0.25	0.25
	4	> 128	32	16	64	128	> 128	> 128	1	0.25
	> 128	> 128	> 128	32	8	1	0.12	0.25	0.5	0.25
	4	> 128	32	1	0.5	0.06	0.25	0.5	0.5	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	2	> 128	64	32	8	> 128	> 128	> 128	0.5	0.25
	4	> 128	64	16	2	> 128	> 128	> 128	0.25	0.25
	4	> 128	16	1	2	0.5	16	8	0.25	0.25
	> 128	> 128	> 128	128	8	128	> 128	> 128	1	0.25
	2	> 128	16	4	16	16	> 128	> 128	0.25	0.25
	4	> 128	32	16	4	8	> 128	128	0.5	0.25
<i>P. mirabilis</i>	0.25	> 128	16	32	0.5	> 128	ND	ND	ND	ND
	0.5	> 128	16	8	0.25	> 128	> 128	> 128	0.25	0.25
	0.5	> 128	16	4	0.25	4	> 128	> 128	0.25	0.25
	1	> 128	16	8	0.5	16	> 128	> 128	0.25	0.25
	0.5	> 128	16	4	0.25	8	> 128	> 128	0.25	0.25
	0.25	> 128	16	4	0.25	8	> 128	> 128	0.25	0.25
	0.5	128	16	4	0.25	2	> 128	> 128	0.25	0.25
	0.5	> 128	32	4	0.25	> 128	> 128	> 128	0.25	0.25

ND: not determined

以上の結果及び各種公表論文（日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 347-351 など）を基に、ESBL 産生菌に対する有効性については、PIPC の投与量が多い配合比を 1:8 に変更した TAZ/PIPC（1:8）で、より高い有効性が期待できる。

メタロ β -lactamase 産生菌に対する TAZ/PIPC（1:8）の有効性について

TAZ/PIPC（1:4）の市販後成績調査及び特別調査では、メタロ β -actamase 産生菌の検出状況に関する調査成績は報告されているが、臨床的な有効性についての情報はない。海外において、院内感染を引き起こしたメタロ β -lactamase 産生カルバペネム耐性緑膿菌（IPM 及び MEPM の MIC > 32 μ g/mL、CAZ の MIC > 256 μ g/mL）が PIPC 及び TAZ/PIPC（1:8）に感受性（8～16 μ g/mL）であったことが報告されており（Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 255-258）、国内でも抄録レベルでの報告例は数例ある。PIPC はメタロ β -lactamase 産生菌に対して、他剤に比べて比較的感受性を保持している。一般的に、メタロ β -lactamase 産生菌は緑膿菌に見られるような透過性の変異など複数の耐性メカニズムを同時に保有する菌株も珍しくなく、耐性を示す薬剤のパターンも一様ではない。しかし、その中でも TAZ/PIPC（1:8）は比較的感受性を保持している薬剤の一つであることより、TAZ/PIPC（1:8）感受性の結果、TAZ/PIPC（1:8）に感受性であることが判明していれば、TAZ/PIPC（1:8）の有効性が期待できると考える。

多剤耐性菌に対する有効性について

TAZ/PIPC（1:8）の臨床試験では、MDRP を含めた多剤耐性菌は検出されていない。

機構は、 β -lactamase 産生菌、ESBL 産生菌、及びメタロ β -lactamase 産生菌に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性の情報は極めて限定的ではあるものの、上記の有効性の結果を踏まえ、TAZ/PIPC(1:8)に感性の β -lactamase 産生菌、ESBL 産生菌、及びメタロ β -lactamase 産生菌に対する臨床効果は期待できるものと判断した。

5) 複数菌感染患者に対する有効性について

複数菌感染患者に対する有効性の結果は下表の通りであった。

複数菌感染患者に対する有効率（敗血症試験、尿路感染症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験及び小児感染症試験の併合解析）

項目		有効率（％）					合計
		成人			小児		
		敗血症・感染性 心内膜炎	肺炎	腎盂腎炎・ 複雑性膀胱炎	肺炎	腎盂腎炎・ 複雑性膀胱炎	
複数菌感染	有	-	6/6（100）	21/22（95.5）	19/20（95.0）	-	46/48（95.8）
	無	20/21（95.2）	142/159（89.3）	38/38（100）	30/30（100）	5/5	235/253（92.9）
合計		20/21（95.2）	148/165（89.7）	59/60（98.3）	49/50（98.0）	5/5	281/301（93.4）

有効率 = (著効患者数 + 有効患者数) / 対象患者数 × 100、分母が 5 例以下の場合は分数表示

申請者が主張する複数菌感染は、培養によって複数菌が検出されたことを示すものであり、起炎性についての評価はなされていないことから、保菌状態の菌も含まれている可能性は否定できない。しかしながら、複数菌検出の有無にかかわらず、TAZ/PIPC (1:8) の有効性は確認されていることから、複数菌検出患者に対して TAZ/PIPC (1:8) を使用することに問題はないと考える。

6) 腎機能障害患者に対する有効性について

成人の肺炎患者に対する TAZ/PIPC (1:8) の Ccr 別の有効率は、腎機能低下とともに低下した。また、国内臨床試験（敗血症試験、尿路感染症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験及び小児感染症試験）における結果は以下の通りである（下表参照）。

Ccr 別有効率（敗血症試験、尿路感染症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験及び小児感染症試験の併合解析）

Ccr (mL/min)	有効率 (%)				
	成人			小児	
	敗血症・ 感染性心内膜炎	肺炎	腎盂腎炎・ 複雑性膀胱炎	細菌性肺炎	腎盂腎炎・ 複雑性膀胱炎
合計	20/21 (95.2)	148/165 (89.7)	59/60 (98.3)	49/50 (98.0)	5/5
Ccr < 40mL/min			1/1		
40 Ccr < 60mL/min	11/11 (100)	34/41 (82.9)	30/30 (100)		
60 Ccr < 80mL/min	7/7 (100)	54/60 (90.0)	10/10 (100)		
80mL/min Ccr	2/3	60/64 (93.8)	18/19 (94.7)		

有効率 = (著効患者数 + 有効患者数) / 対象患者数 × 100、分母が 5 名以下の場合は分数表示

機構は、腎機能と TAZ/PIPC (1:8) の有効率の関係について説明を求めたところ、申請者は、敗血症、尿路感染症及び小児感染症での無効症例は症例数が少ないために腎機能

との関係は明確ではないことを理由に、臨床効果が無効と判定された肺炎患者 17 例（市中肺炎 15 例、院内肺炎 2 例）の結果を踏まえて、以下の通り回答した。

TAZ/PIPC（1:8）は腎機能低下に伴い TAZ 及び PIPC の血中半減期が延長し AUC が増大することが確認されている。また、市中肺炎患者における Ccr と起炎菌の MIC 及び TAM の関係を検討した結果、MIC が 2µg/mL の菌に対する TAZ/PIPC（1:8）4.5g TID の TAM は、Ccr 40mL/min、Ccr 80mL/min 及び Ccr 120mL/min の患者で各々 99.9%、99.9% 及び 83.0%、MIC が 0.06µg/mL の菌ではいずれの Ccr においても TAM は 99.9% で、市中肺炎患者で分離された *K. pneumoniae* 及び *S. pneumoniae* に対して TAM から TAZ/PIPC（1:8）は十分な臨床効果が期待できると推測できる。したがって、これらの無効症例は腎機能低下によって無効となった患者とは考え難い。

機構は、薬物動態の観点からは、有効性については大きな問題はないとする申請者の回答は受け入れられるものの、安全性の懸念も含め、腎機能障害患者に対してやむを得ず TAZ/PIPC（1:8）を使用する際には、十分な注意を払う必要があると考える。

（2）安全性について

機構は、申請製剤である TAZ/PIPC（1:8）では現行製剤の TAZ/PIPC（1:4）と比較して、PIPC の投与量が増加することから、TAZ/PIPC（1:8）と現行製剤の TAZ/PIPC（1:4）の安全性の差異について検討した。

1) TAZ/PIPC（1:4）との安全性の差異について

TAZ/PIPC（1:8）の海外製造販売後における安全性については、下表の通りである。

CCDS（第 9 版、調査期間：2004 年 10 月 1 日～2006 年 9 月 30 日）における
TAZ/PIPC（1:8）の副作用

種類	頻度 common (1～10%)	uncommon (0.1～1%)	rare (0.01～0.1%)	very rare (0.01%未満)
感染症及び寄生虫症		カンジダ感染		
血液及びリンパ系		白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症	貧血、出血傾向（紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む）、好酸球増加症、溶血性貧血	無顆粒球症、直接クームス試験陽性、汎血球減少症、部分トロンボラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長、血小板血症
免疫系障害		過敏症反応	アナフィラキシー・アナフィラキシー様反応（ショックを含む）	
代謝及び栄養障害				血中アルブミン減少、血糖減少、血中総蛋白減少、低カリウム血症
神経系障害		頭痛、不眠		
血管障害		低血圧、静脈炎、血栓性静脈炎	潮紅	
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐	便秘、消化不良、黄疸、口内炎	腹痛、偽膜性大腸炎	
肝胆道系障害		ALT 上昇、AST 上昇	ビリルビン上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、肝炎	
皮膚及び皮下組織障害	発疹	掻痒、蕁麻疹	水疱性皮膚炎、多形紅斑	スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症
筋骨格系、結合組織及び骨障害			関節痛	
腎及び尿路障害		血中クレアチニ	間質性腎炎、腎不全	BUN 上昇

		ン上昇		
全身障害及び投与局所様態		発熱、投与部位反応	悪寒	

機構は、TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) の安全性の比較し説明を求めたところ、申請者は、以下の通り回答した。

TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) の PK パラメータを直接比較できるデータはないが、TAZ は両製剤ともに 1 回あたり 0.5g 投与であることから TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) において PK に大きな違いはないと推測される。一方、PIPC は 2g から 4g に増加することから、 C_{max} は約 2.3 倍 (122 μ g/mL から 286 μ g/mL)、AUC は約 2.9 倍 (125 μ g $\cdot$ hr/mL から 366 μ g $\cdot$ hr/mL) 増加することが予想される【機構注：30 分点滴静注時】。PIPC の AUC 及び C_{max} が増加することで予測される安全性の差異は、質的毒性ではなく、量的毒性の増加が考えられ、量的影響が考えられる事象は、下痢等の消化管障害であり、TAZ/PIPC (1:8) では TAZ/PIPC (1:4) に比べ、これらの増加が推測される。更に、PIPC 大量投与時に知られているけいれん等の神経症状が増加する可能性も考えられる。

機構は、TAZ/PIPC (1:4) と TAZ/PIPC (1:8) の有害事象発現状況の比較を指示したところ、申請者は以下の通り回答した。

下痢及び肝機能異常の発現率が TAZ/PIPC (1:4) に比べ TAZ/PIPC (1:8) で高く (下痢：3.0% < 67/2221 例> 及び 33.9% < 131/386 例>、ALT 増加：5.0% < 110/2221 例> 及び 16.6% < 64/336 例>、AST 増加：3.6% < 79/222 例> 及び 12.4% < 48/386 例>、 γ -GTP 増加：0.1% < 3/2221 例> 及び 12.2% < 47/386 例>)、特に TAZ/PIPC (1:4) では成人であまり見られなかった下痢が TAZ/PIPC (1:8) では小児及び成人とも多く発現している (TAZ/PIPC (1:4) 小児：10.2% < 33/324 例>、TAZ/PIPC (1:8) 小児：50.0% < 33/66 例>、TAZ/PIPC (1:4) 成人：1.8% < 34/1897 例>、TAZ/PIPC (1:8) 成人：30.6% < 98/320 例>) と回答した。他の事象については大きな差はなかった (下表参照)。

TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) の臨床試験における有害事象発現頻度 (SOC)

SOC	TAZ/PIPC (1:8) (386 例)				TAZ/PIPC (1:4) (2221 例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	発現患者数	発現率	発現患者数	発現率	発現患者数	発現率	発現患者数	発現率
何らかの有害事象	289	74.9	235	60.9	394	17.7	368	16.6
血液及びリンパ系障害	2	0.5	1	0.3	1	0.05		
心臓障害	3	0.8	3	0.8	3	0.1	3	0.1
耳及び迷路障害	1	0.3	1	0.3				
眼障害	1	0.3						
胃腸障害	162	42.0	136	35.2	83	3.7	70	3.2
全身障害及び投与局所様態	33	8.5	18	4.7	17	0.8	14	0.6
肝胆道系障害	3	0.8	2	0.5	2	0.1		
感染症及び寄生虫症	22	5.7	8	2.1				
傷害、中毒及び処置合併症	4	1.0						
臨床検査	174	45.1	141	36.5	279	12.6	269	12.1
代謝及び栄養障害	5	1.3	3	0.8	3	0.1	3	0.1
筋骨格系及び結合組織障害	15	3.9	3	0.8	2	0.1	2	0.1
神経系障害	19	4.9	10	2.6	5	0.2	5	0.2
精神障害	10	2.6	2	0.5				
腎及び尿路障害	6	1.6	4	1.0	3	0.1	3	0.1

呼吸器，胸郭及び縦隔障害	18	4.7	6	1.6	6	0.3	5	0.2
皮膚及び皮下組織障害	34	8.8	22	5.7	37	1.7	35	1.6
血管障害	11	2.8	7	1.8				

解析対象集団：TAZ/PIPC（1:8）：386 例（治験薬投与患者；敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、尿路感染症試験及び小児感染症試験）TAZ/PIPC（1:4）：2221 例（副作用評価対象患者）（製造承認申請時データより再集計）。なお、TAZ/PIPC（1:4）では、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「多分関係なし（関係ないらしい）」、「関係不明」を副作用とした。

機構は、以上の結果から、TAZ/PIPC（1:4）と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容性に特段の問題はないこと、海外における安全性情報から、予測できない副作用が発現する可能性は極めて低いものと推測されたとする申請者の回答は概ね了承できるものとする。ただし、PIPC 及び TAZ のいずれも、1 日用量が現行製剤 [PIPC 及び TAZ/PIPC（1:4）] よりも増加するため、特に消化管障害及び肝機能障害には、注意を払う必要があると判断した。また、機構は、疾患別に発現した有害事象についても同様に確認したが、疾患特異的な事象は認めなかった。さらに、提出された臨床試験での症例数が限られていることもあり、臨床試験においては TAZ/PIPC（1:4）との差異は明らかでなかったが、PIPC 増量に伴うリスクとして、TAZ/PIPC（1:8）がペニシリン系薬剤であることよりアナフィラキシーショック等のアレルギー症状の発現が考えられるため、製造販売後には引き続き情報収集が必要と機構は考える。

2) 消化管障害（下痢）について

国内で実施された臨床試験（敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、尿路感染症試験及び小児感染症試験の併合解析）において、74.9%（289/386 例）解析対象患者集団 386 例中 289 例（74.9%）に有害事象が発現し、うち、最も多く発現した有害事象は下痢 33.9%（131/386 例）であった。投与中止以外の処置を要した事象が認められた症例は 39.4%（152/386 例）であり、事象として下痢の発現例数が最も多かった（51/386 例、13.2%）。また、下痢は投与開始早期から発現した（3 日以内発現：66.4%＜87/131 例＞、4～7 日以内：29.0%＜38/131 例＞）。投与期間中に有害事象の下痢が回復した症例は 56.5%（74/131 例）で、治験期間終了までに下痢の回復が確認されなかったのは 3 例であった。

TAZ/PIPC（1:8）の海外単剤比較試験（D68P17 試験、D68P28 試験、D68P9 試験、D68P39 試験、D68P5 試験）においても、消化管障害は 29.5%（245/830 例）に発現（対照薬 23.3%＜113/485＞）し、うち、下痢が最も多く発現した事象であった（TAZ/PIPC（1:8）11.4%＜95/830＞、対照薬 5.8%＜28/485 例＞）。

治験期間中に発現した下痢及び消化器関連有害事象
（敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、
尿路感染症試験及び小児感染症試験の併合解析、
解析対象集団：治験薬投与患者（386 例））

SOC・PT	有害事象発現例（頻度%）	副作用発現例（頻度%）
何らかの有害事象	289（74.9）	235（60.9）
胃腸障害	162（42.0）	136（35.2）
腹部不快感	1（0.3）	1（0.3）
腹痛	2（0.5）	1（0.3）
上腹部痛	1（0.3）	

異常便	5 (1.3)	5 (1.3)
腹水	1 (0.3)	
口唇炎	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸ポリープ	1 (0.3)	
便秘	15 (3.9)	9 (2.3)
下痢	131 (33.9)	119 (30.8)
白色便	1 (0.3)	1 (0.3)
舌炎	1 (0.3)	1 (0.3)
痔核	3 (0.8)	
口腔内白斑症	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	7 (1.8)	4 (1.0)
肛門周囲炎	3 (0.8)	
胃不快感	2 (0.5)	1 (0.3)
口内炎	7 (1.8)	3 (0.8)
歯痛	1 (0.3)	
嘔吐	13 (3.4)	5 (1.3)
口唇のひび割れ	1 (0.3)	1 (0.3)
痔出血	1 (0.3)	
臨床検査	174 (45.1)	141 (36.5)
血中カリウム減少	16 (4.1)	12 (3.1)
血中尿素増加	5 (1.3)	4 (1.0)
尿量減少	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝及び栄養障害	5 (1.3)	3 (0.8)
食欲不振	1 (0.3)	
低血糖症	1 (0.3)	
低カリウム血症	2 (0.5)	2 (0.5)
食欲減退	1 (0.3)	1 (0.3)

申請者は、PIPC の増量が腸内の常在菌に及ぼす影響について、以下の通り説明した。

国内で実施した臨床試験での下痢・軟便について、TAZ/PIPC (1:4) と TAZ/PIPC (1:8) と比較すると、下痢・軟便による中止例の発現頻度は同程度であるものの、TAZ/PIPC (1:8) の下痢・軟便の発現頻度は TAZ/PIPC (1:4) に比べて高値を示しており、下痢の発現頻度が高くなる可能性が示唆される。

TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) の臨床試験における下痢・軟便の発現頻度

薬剤	対象	症例数	下痢・軟便発現患者数 (頻度%)		
			有害事象	副作用	中止症例
TAZ/PIPC (1:8)	成人	320	98 (30.6)	88 (27.5)	2
	小児	66	33 (50.0)	31 (47.0)	0
	合計	386	131 (33.9)	119 (30.8)	2
TAZ/PIPC (1:4)	成人	1897	34 (1.8)	33 (1.7)	11
	小児	324	33 (10.2)	25 (7.7)	0
	合計	2221	67 (3.0)	58 (2.6)	11

機構は、下痢の発現は抗菌薬投与時に一般的に認められるものの、TAZ/PIPC (1:8) の海外単剤比較試験 (試験 D68P17、D68P28、D68P9、D68P39、D68P5) の併合解析では、対照 (CLDM/GM、TIPC/CVA) よりも TAZ/PIPC (1:8) で下痢が多く発現しており (下表参照)、注意が必要と考える。ただし、TAZ/PIPC (1:8) による重篤な下痢は、国内臨床試験で発現しておらず、中止に至った下痢は、敗血症試験: 1 例、国内院内肺炎試験: 1 例、国内市中肺炎比較試験: TAZ/PIPC (1:8) 群に 4 例、CAZ 群に 2 例認められたものの、全例が対処療法によって軽快しており、忍容は可能と考えた。

海外単剤比較試験（試験 D68P17、D68P28、D68P9、D68P39、D68P5）の併合解析において、TAZ/PIPC（1:8）群で1%以上の頻度で発現した有害事象

器官分類 有害事象	TAZ/PIPC (1:8) (830 例)	CLDM /GM (230 例)	TIPC /CVA (247 例)	CAZ (8 例)
消化管障害	245 (29.5)	55 (23.9)	56 (22.7)	2 (25.0)
下痢	95 (11.4)	14 (6.1)	12 (4.9)	2 (25.0)
便秘	68 (8.2)	16 (7.0)	25 (10.1)	0 (0)
悪心	49 (5.9)	16 (7.0)	14 (5.7)	0 (0)
消化不良	29 (3.5)	6 (2.6)	10 (4.0)	0 (0)
嘔吐	26 (3.1)	5 (2.2)	7 (2.8)	0 (0)
便の変化	19 (2.3)	5 (2.2)	2 (0.8)	0 (0)
腹痛	8 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.8)	0 (0)
鼓腸	10 (1.2)	5 (2.2)	0 (0)	0 (0)
皮膚・皮膚付属器障害	58 (7.0)	23 (10.0)	16 (6.5)	0 (0)
そう痒	26 (3.1)	10 (4.3)	8 (3.2)	0 (0)
発疹	20 (2.4)	14 (6.1)	4 (1.6)	0 (0)
中枢神経系障害	90 (10.8)	16 (7.0)	17 (6.9)	1 (12.5)
頭痛	68 (8.2)	13 (5.7)	12 (4.9)	0 (0)
眩暈	13 (1.6)	2 (0.9)	4 (1.6)	0 (0)
一般的全身障害	64 (7.7)	9 (3.9)	22 (8.9)	1 (12.5)
発熱	17 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (12.5)
末梢性浮腫	8 (1.0)	0 (0)	5 (2.0)	0 (0)
胸痛	12 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.6)	0 (0)
疼痛	11 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0)
適用部位障害	18 (2.2)	7 (3.0)	1 (0.4)	0 (0)
注射部位反応	(1.3)	6 (2.6)	0 (0)	0 (0)
精神障害	92 (11.1)	21 (9.1)	31 (12.6)	0 (0)
興奮	21 (2.5)	4 (1.7)	7 (2.8)	0 (0)
不眠	57 (6.9)	13 (5.7)	17 (6.9)	0 (0)
不安	12 (1.4)	2 (0.9)	8 (3.2)	0 (0)
泌尿器障害	16 (1.9)	9 (3.9)	0 (0)	0 (0)
呼吸器障害	43 (5.2)	7 (3.0)	17 (6.9)	0 (0)
呼吸困難	11 (1.3)	1 (0.4)	7 (2.8)	0 (0)
抵抗機構障害	11 (1.3)	0 (0)	4 (1.6)	0 (0)
自律神経障害	26 (3.1)	12 (5.2)	12 (4.9)	0 (0)
高血圧	13 (1.6)	8 (3.5)	5 (2.0)	0 (0)
心拍数・リズム障害	15 (1.8)	5 (2.2)	5 (2.0)	0 (0)
頻脈	9 (1.1)	3 (1.3)	2 (0.8)	0 (0)
心停止	2 (1.0)	0 (0)	2 (0.8)	0 (0)

3) 肝機能障害について

国内で実施された臨床試験（386 例）において、最も多く発現した下痢に次いで、ALT 増加 16.6%（64/386 例）、AST 増加 12.4%（48/386 例）、 γ -GTP 増加 12.2%（47/386 例）が多く認められた。ALT 増加では 79.7%（51/64 例）、AST 増加では 60.4%（29/48 例）、 γ -GTP 増加では 83.0%（39/47 例）が 7 日以内に発現した。肝機能障害により治験薬投与中止に至った有害事象発現例数は 1.0%（4/386 例）であった。

TAZ/PIPC（1:4）の国内市販後使用成績調査（470 施設、4002 例、平成 13 年 6 月 27 日～平成 17 年 3 月 31 日実施）においては、最も多く報告された副作用は肝胆道系障害（111 件（2.77%））であり、うち 12 件（0.30%）が重篤とされた。また、投与前肝機能障害を有する症例では、投与前肝機能障害無しの症例に比べて、副作用発現頻度及び肝機能悪化頻度が高かった。

投与前肝機能別副作用発現状況（現行製剤使用成績調査[期間:平成 13 年 6 月 27 日～平成 17 年 3 月 31 日]）

投与前肝機能	例数	副作用発現数 (発現頻度%)	肝機能異常悪化/発現数 (悪化/発現頻度(%))
異常あり	1079	94 (8.7)	37 (3.4)
異常なし	2799	136 (4.9)	51 (1.8)
不明	124	3 (2.4)	1 (0.8)
合計	4002	233 (5.8)	89 (2.2)

臨床試験における肝機能障害の有害事象及び副作用発現頻度では、いずれも重篤な事象は見られなかったが、下表の通り、TAZ/PIPC (1:4) に比べて高値を示しており、TAZ/PIPC (1:4) から TAZ/PIPC (1:8) に切り替えることにより肝機能障害の発症頻度が高くなる可能性が示唆された。

TAZ/PIPC (1:8) と TAZ/PIPC (1:4) の臨床試験における肝機能障害の発現頻度

薬剤	対象患者	肝機能障害発症頻度 (頻度%) (発症患者数/対象患者数)					
		AST		ALT		ALP	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
TAZ/PIPC (1:8)	成人	12.8% (41/320)	11.9% (38/320)	17.8% (57/320)	16.3% (52/320)	6.3% (20/320)	5.3% (17/320)
	小児	10.6% (7/66)	9.1% (6/66)	10.6% (7/66)	9.1% (6/66)	0% (0/66)	0% (0/66)
	合計	12.4% (48/386)	11.4% (44/386)	16.6% (64/386)	15.0% (58/386)	5.2% (20/386)	4.4% (17/386)
TAZ/PIPC (1:4)	成人	3.6% (68/1897)	3.6% (68/1897)	5.3% (100/1897)	5.3% (100/1897)	1.4% (27/1897)	1.4% (27/1897)
	小児	3.4% (11/324)	3.4% (11/324)	3.1% (10/324)	3.1% (10/324)	0% (0/324)	0% (0/324)
	合計	3.6% (79/2221)	3.6% (79/2221)	5.0% (110/2221)	5.0% (110/2221)	1.2% (27/2221)	1.2% (27/2221)

解析対象集団： TAZ/PIPC (1:8) : 386 例 (治験薬投与患者；敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、尿路感染症試験及び小児感染症試験) TAZ/PIPC (1:4) : 2221 例 (副作用評価対象患者) (製造承認申請時データより再集計)

以上より、機構は、TAZ/PIPC (1:4) と比較して PIPC 用量が増加する TAZ/PIPC (1:8) の投与の際には、肝機能障害例のみならず、肝機能正常例に対しても、より一層の注意が必要であり、肝機能の定期的な検査が必要と考える。肝機能障害患者に対する TAZ/PIPC (1:8) の安全性については、申請者も述べている通り、製造販売後調査において更なる情報収集を行うとともに、頻回かつ定期的な肝機能検査と注意深い臨床症状の観察を周知徹底すること、また、肝機能障害患者に対しては TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性は確立されていないことを情報提供した上で注意して投与することが必要と考える。

以上の機構の見解については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したいと考える。

(3) 臨床的位置付けについて

1) TAZ/PIPC (1:8) の臨床的位置付けについての国内外の教科書・ガイドラインの記載

機構は、申請適応症とされた各疾患の、教科書及びガイドラインにおける記載は下記の通りであることを確認した。

米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society: ATS) のガイドライン (Guidelines and

critical pathways for severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2001; 119: 412S-41:8S) 感染症学の標準的教科書 (Principles and practice of infectious diseases 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia) 内科学の標準的教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw-Hill, Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Saunders) では、TAZ/PIPC (1:8) は院内肺炎の治療選択肢の 1 つ (ただし、1 回 3.375g QID) として挙げられている。市中肺炎においては、「抗菌薬使用のガイドライン (前出)」には TAZ/PIPC (1:8) はエンピリック治療の選択肢としての記載はなされていなかった。また、日本小児呼吸器疾患学会及び日本小児感染症学会による小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 では、TAZ/PIPC (1:8) は、肺炎の初期治療としての記載はなされていなかった。

腎盂腎炎については、感染症学の標準的教科書 (Principles and practice of infectious diseases 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia) には院内発症の場合に治療選択肢の 1 つ (ただし 18g/日) として挙げられており、内科学の標準的教科書 (Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Saunders) には、緑膿菌が起炎菌である場合の選択薬の 1 つとして記載されている。抗菌薬使用のガイドライン (前出) の泌尿器科感染症部分には、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対する抗菌化学療法として、 β -lactamase 阻害薬配合ペニシリン系薬が選択薬の 1 つとして挙げられている。

敗血症については、感染症学の標準的教科書 (Principles and practice of infectious diseases 6th ed. 前出) には、腹部に感染巣が疑われる場合のエンピリック治療の選択肢の 1 つとして、TAZ/PIPC (1:8) (ただし、1 回 4.5g QID 又は 1 回 3.375g を 4 時間毎) が挙げられている。内科学の標準的教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw-Hill) では、免疫不全のない成人 (1 回 3.375g を 4~6 時間毎)、好中球減少時及び後天性免疫不全症候群 (TOB と併用し、1 回 3.375g を 4 時間毎) に対し、TAZ/PIPC (1:8) が選択薬の 1 つとして挙げられている。また、抗菌薬使用のガイドラインでは、免疫正常者における重症敗血症の初期治療 (明らかな感染源が不明で、腎機能正常の成人の場合) において、TAZ/PIPC (1:4) (1 回 2.5g、1 日 4~6 回) が推奨薬の 1 つとして挙げられている。

感染性心内膜炎の予防治療に関するガイドライン ~ Guidelines for the Prevention and Treatment of Infective Endocarditis (JCS2003) ~ (Circulation J. 2003; 67: 1039-1109) では、感染性心内膜炎の治療において重要な点は、感染の進行による弁の破壊を防ぎ、それによる心不全の発生や進行を抑えること、また塞栓症による重篤な臓器障害の予防・治療であり、結果として治療後にできるだけ再発させないことであって、疣贅内の菌を殺菌するには十分な抗菌薬の血中濃度が必要で、かつ投与も長期間となること、高用量の抗菌薬投与が行なわれ、また相乗効果を期待して併用療法も行なわれる、と記載されている。本ガイドラインには、成人及び小児ともに、PIPC 及び TAZ/PIPC (1:8) は、治療選択薬としての記載はなされていなかった。米国心臓学会のガイドラインでも TAZ/PIPC (1:8) は治療薬として挙げられていない (Circulation 2005; 111: 3167-3185)。また、内科

学の標準的教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw-Hill）循環器学の標準的教科書（Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th ed. Saunders, philadelphia）及び日本感染症学会並びに日本化学療法学会のガイドライン（抗菌薬使用のガイドライン）には、PIPC 及び TAZ/PIPC（1:8）は、治療選択薬としての記載はなされていないが、感染症学の標準的教科書（Principles and practice of infectious diseases 6th ed. Churchill Livingstone, philadelphia）には、治療抵抗性の緑膿菌による感染性心内膜炎に対し、高用量の TOB とともに PIPC を併用すること、また、*B. fragilis* などの嫌気性菌が起炎菌の場合に感受性を確認した上で、TAZ/PIPC（1:8）が治療の選択肢の 1 つとして挙げられている。

2) TAZ/PIPC（1:8）の臨床的意義について

本邦では、TAZ/PIPC は配合比 1:4 の製剤 [TAZ/PIPC（1:4）] が、承認・製造販売されている（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等」の項、参照）。

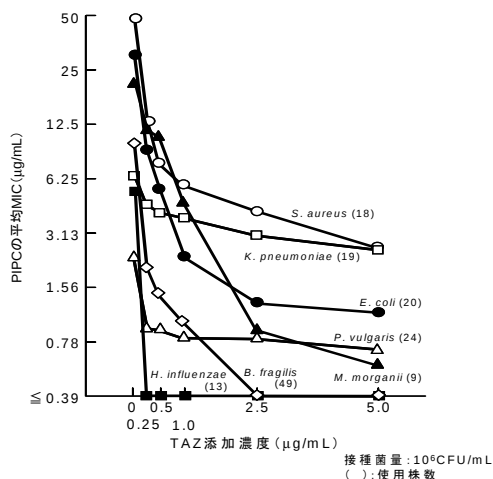
申請者は、海外では TAZ/PIPC の配合比 1:8 の製剤が承認を取得していたにもかかわらず、本邦においては TAZ/PIPC（1:4）の承認を取得した理由について、以下の通り説明した。

海外では、各種細菌の産生する β -lactamase を十分阻害するのに必要な TAZ 濃度は、4 ~ 5 μ g/mL であること、TAZ/PIPC（1:4）と 1:8 製剤の併用効果はほぼ同様であり、ヒトにおいて TAZ 濃度 4 ~ 5 μ g/mL の血中濃度を得るための TAZ 投与量は 0.25 ~ 0.5g であること、海外において PIPC の臨床投与量は 1 回 2 ~ 4g であることから、配合比 1:8 の TAZ/PIPC（1:8）2.25g、TAZ/PIPC（1:8）3.375g 及び TAZ/PIPC（1:8）4.5g 製剤を申請し、承認を取得した。国内では、各種細菌の産生する β -lactamase を阻害するのに必要十分な TAZ 濃度は 2.5 ~ 5 μ g/mL【機構注：海外では 4 ~ 5 μ g/mL とされているが、申請者はこの違いを基礎試験に用いる菌種・菌株の違いにより、 β -lactamase の種別、酵素・産生量等が異なるためと説明している】、必要接触時間は 1 ~ 2 時間であったこと、TAZ の PIPC に対する比率が 1:8 以上で一定の併用効果を示し、ヒトにおいて TAZ 濃度 2.5 ~ 5 μ g/mL を得るための TAZ の投与量は 0.25 ~ 0.5g であったこと、国内で PIPC の臨床投与量が 1 ~ 2g であったことから、TAZ/PIPC（1:4）の開発を行った。以上から、日本では PIPC の通常 1 回投与量であった 1 ~ 2g に TAZ の 0.25 ~ 0.5g を加えた TAZ/PIPC（1:4）1.25g 製剤及び 2.5g 製剤を開発し、一方、欧州では PIPC の通常 1 回投与量である 4g に TAZ 0.5g を加えた TAZ/PIPC（1:8）4.5g 製剤が、米国では PIPC の通常 1 回投与量の 3g に TAZ の 0.375g を加えた TAZ/PIPC（1:8）3.375g 製剤が、さらに、英仏米で TAZ/PIPC（1:8）2.25g 製剤、ドイツで TAZ/PIPC（1:4）2.5g 製剤が開発された。

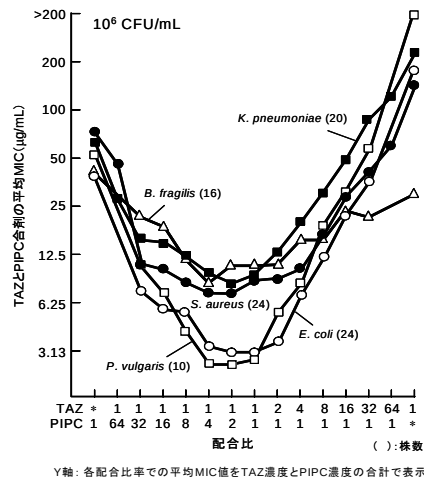
申請者は、TAZ/PIPC の製剤設計にあたり、TAZ の配合量を決定する目的で TAZ の β -lactamase 阻害に要する濃度と接触時間を検討した結果、TAZ は PIPC 併用時において菌種によっては 0.25 μ g/mL の低濃度の添加で菌の発育を阻止するが、各種の β -lactamase 産生菌の発育を阻害するには 2.5 ~ 5.0 μ g/mL が必要であったこと、配合比率の検討では、TAZ の PIPC に対する比率が 1:8 以上（PIPC に対する TAZ の量が 1/8 以上）で一定の十分な併

用効果を示したこと(下図参照)、2.5~5.0 $\mu\text{g/mL}$ のTAZ濃度が約1~2時間、 β -lactamase産生菌に接触することにより十分な酵素阻害効果が発現することを説明した。

β -lactamase 産生菌に対する PIPC の抗菌力に及ぼす TAZ の添加効果



配合比率による平均 MIC の変化



以上を踏まえ、申請者は、PIPC の常用量である 1 回 2g BID 又は 1 日最大投与量 8g を考慮して、1 日投与量が 8g 以内の場合は、PIPC 2g に TAZ 0.5g を配合した TAZ/PIPC (1:4) が妥当であること、1 日の投与量が 12g 以上の場合は、1 回投与量が 3g 又は 4g となり、これに TAZ 0.375g 又は 0.5g を配合した TAZ/PIPC (1:8) が妥当であると説明した。また、安全性の観点からは、TAZ/PIPC (1:8) は下痢及び肝機能障害の発症を考慮する必要があるが、注意して使用することで副作用の発生は十分コントロール可能な薬剤であり、個別患者レベルで得られるメリットがデメリットを上回ると考える。

機構は、上記のような理由から、本邦においては当初 TAZ/PIPC (1:4) を開発したにもかかわらず、本申請において、1:8 製剤へと TAZ/PIPC の配合比率を変更する臨床的意義について説明を求めたところ、申請者は、以下の通り説明した。

安全性が担保できる範囲で十分な量を投与することにより、重症難治性を含む中等症以上の感染症に対して、より確実な効果を示す薬剤を医療現場に提供することにあると考える。また、重症・難治性を含む中等症以上の感染症の治療に新たな選択肢を提供することができること、国内ではカルバペネム系薬剤又は第 3 世代以降のセフェム系薬剤に偏重している重症・難治性感染症治療に対してペニシリン系薬剤での治療という、もう一つの選択肢をもたらす、耐性菌出現抑制にも寄与するものと期待されることに意義がある。

機構は以下の通り考える。

申請者が説明した通り、ペニシリン系薬は、TAM(%)が 30%以上で増殖抑制効果 (static effect) 50%で最大殺菌効果 (maximum bactericidal effect) を示すことが報告されている (Clin Infect Dis. 1998; 26:1-12、Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47:1643-1646) ことを踏まえると、TAZ/PIPC (1:4) よりも TAZ/PIPC (1:8) で増殖抑制効果が上回り、有効な菌種・菌属のスペクトラムが広がることは自明である (下表参照)。

臨床分離菌に対する PIPC、TAZ/PIPC (1:4) 及び TAZ/PIPC (1:8) の TAM₉₀ (%) 値

菌属・菌種	株数	PIPC (2g BID)	TAZ/PIPC (1:4) (2.5g BID)	TAZ/PIPC (1:8) (4.5g BID)	TAZ/PIPC (1:8) (4.5g TID)	TAZ/PIPC (1:8) (4.5g QID)
		TAM ₉₀	TAM ₉₀	TAM ₉₀	TAM ₉₀	TAM ₉₀
ブドウ球菌属 (メチシリン耐性株を除く)	393	20.8	57.2	66.1	99.2	99.8
レンサ球菌属	37	—	74.9	83.8	99.9	99.8
肺炎球菌	308	57.2	57.2	66.1	99.2	99.8
腸球菌属	304	39.3	39.3	48.2	72.4	97.3
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	50	66.1	99.9	99.9	99.9	99.8
大腸菌	322	0	48.2	57.2	85.9	99.8
シトロバクター属	190	0	10.9	20.8	31.4	42.5
クレブシエラ属	294	0	48.2	57.2	85.9	99.8
エンテロバクター属	243	0	0	10.9	16.6	22.8
セラチア属	232	0	10.9	20.8	31.4	42.5
プロテウス属	173	20.8	74.9	83.8	99.9	99.8
モルガネラ・モルガニー	21	—	66.1	74.9	99.9	99.8
プロビデンス属	40	10.9	48.2	57.2	85.9	99.8
インフルエンザ菌	268	83.8	92.6	99.9	99.9	99.8
緑膿菌	324	0	0	10.9	16.6	22.8
アシネトバクター属	50	10.9	20.8	30.2	45.3	61.2
バクテロイデス属	110	0	48.2	57.2	85.9	99.8
ブレボテラ属	83	—	99.9	99.9	99.9	99.8

また、「4 (iii) < 機構における審査の概略 > (1) 成人における有効性について及び (2) 安全性について」の項で検討した結果、TAZ/PIPC (1:8) の臨床使用に際しては大きな支障はないことを踏まえれば、TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。また、安全性については、既存の試験成績より、「(2) 安全性について 1) TAZ/PIPC (1:4) との安全性の差異について」の項に記載したような比較が行われているものの、TAZ/PIPC (1:8) は TAZ/PIPC (1:4) や PIPC 単剤との比較試験は実施されていない。

国内臨床試験成績 (審査報告 (1) 4. () 機構における審査の概略 (1) 成人に対する有効性の項、参照) 及び以上のような考えから、現段階においては、TAZ/PIPC (1:8) の投与が推奨される対象としては、比較検討された CAZ の臨床的位置づけも加味し、CAZ の投与が推奨される患者集団 (難治性又は中等症以上の感染症で、かつ、高リスク (合併症を有する症例など) の患者集団であると言わざるを得ない。なお、PIPC 単剤と TAZ/PIPC の使分けについては、どのような患者に対してどちらの薬剤を推奨すべきかという情報を更に集積し、適切に情報提供していく必要があると考える。

以上の TAZ/PIPC (1:8) の位置付けに関する機構の見解については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、先に記した PK/PD の観点より、PIPC の薬効と関連するパラメータである TAM は、TAZ/PIPC (1:8) は TAZ/PIPC (1:4) を下回らないことから、有効性については 1:4 製剤と同等ないしはそれ以上の効果が得られると判断した。

1) 適応症について

TAZ/PIPC (1:8) の申請適応症と、PIPC 及び TAZ/PIPC (1:4) の 2008 年 3 月現在の適応

症は、下表の通りである。

TAZ/PIPC (1:8) 申請適応症と、PIPC 及び TAZ/PIPC (1:4) の適応症 (2008 年 3 月)

	PIPC の適応症	TAZ/PIPC (1:4) の適応症	TAZ/PIPC (1:8) の申請適応症
(1) 敗血症	○	○	○
(2) 感染性心内膜炎	-	-	○
(3) 腎盂腎炎	○	○	○
(4) 複雑性膀胱炎	○*	○	○
(5) 単純性膀胱炎	○*	-	-
(6) 肺炎	○	-	○
(7) 急性気管支炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染	○	-	-
(8) 胆嚢炎、胆管炎	○	-	-
(9) バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	○	-	-
(10) 化膿性髄膜炎	○	-	-

* : PIPC の適応症は「膀胱炎」

機構は、() (1) 成人における有効性について 1) 2) の項に記載した評価の通り、TAZ/PIPC (1:8) の適応症は、敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎とすることが妥当であると判断した。また、TAZ/PIPC (1:8) の投与に際しては、原則として感受性を確認し、β-lactamase の関与が考えられ、TAZ/PIPC (1:8) に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合にのみ投与されることが望ましい旨を注意喚起することが適切であると考えた。

なお、海外で承認されている他の効能・効果（腹腔内感染症、発熱性好中球減少症、胆道感染症及び皮膚・軟部組織感染症等）については、申請者は、国内で開発する必要性は高いと認識しているため、これら疾患の開発については今後検討していく予定と説明し、機構は了承した。

3) 適応菌種について

今般提出された国内臨床試験における臨床効果（有効率）と細菌学的効果（菌消失率）は、下表の通りであった。

起炎菌別疾患別有効率・菌消失率（申請適応症・申請適応菌種のみ）

（敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、尿路感染症試験及び小児感染症試験の併合解析、N=301）

起炎菌 (適応菌種のみ)	有効率 n/N (%)					菌消失率 (n/N%)				
	敗血症	肺炎	腎盂腎炎	複雑性膀胱炎	合計	敗血症	肺炎	腎盂腎炎	複雑性膀胱炎	合計
ブドウ球菌属		5/5	2/2	8/8 (100)	15/15 (100)		5/5	2/2	8/8 (100)	15/15 (100)
<i>S. aureus</i>		5/5	1/1	1/1	7/7 (100)		5/5	1/1	1/1	7/7 (100)
<i>S. epidermidis</i>				2/2	2/2				2/2	2/2
<i>S. capitis</i>				1/1	1/1				1/1	1/1
Coagulase negative <i>Staphylococci</i> (CNS)			1/1	4/4	5/5			1/1	4/4	5/5
レンサ球菌属	1/1		3/3	3/3	7/7 (100)	1/1		3/3	3/3	7/7 (100)
<i>S. agalactiae</i>	1/1		2/2	1/1	4/4	1/1		2/2	1/1	4/4

<i>α-Streptococci</i>			1/1	1/1	2/2			1/1	1/1	2/2
Group D <i>Streptococcus</i>				1/1	1/1				1/1	1/1
肺炎球菌	1/1	69/72 (95.8)			70/73 (95.9)	1/1	71/72 (98.6)			72/73 (98.6)
腸球菌属			8/8 (100)	10/10 (100)	18/18 (100)			8/8 (100)	10/10 (100)	18/18 (100)
<i>E. faecalis</i>			8/8 (100)	9/9 (100)	17/17 (100)			8/8 (100)	9/9 (100)	17/17 (100)
<i>E. avium</i>				1/1	1/1				1/1	1/1
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス		16/16 (100)			16/16 (100)		16/16 (100)			16/16 (100)
大腸菌	2/2		23/25 (92.0)	10/10 (100)	35/37 (94.6)	2/2		23/25 (92.0)	10/10 (100)	35/37 (94.6)
シトロバクター属			1/1	1/1	2/2			1/1	1/1	2/2
<i>C. freundii</i>			1/1	1/1	2/2			1/1	1/1	2/2
クレブシエラ属		2/4	2/2	2/2	6/8 (75.0)		3/4	2/2	2/2	7/8 (87.5)
<i>K. pneumoniae</i>		2/4	2/2	1/1	5/7 (71.4)		3/4	2/2	1/1	6/7 (85.7)
<i>Klebsiella</i> sp.				1/1	1/1				1/1	1/1
エンテロバクター属			1/1	2/2	3/3			1/1	2/2	3/3
<i>E. aerogenes</i>			1/1	1/1	2/2			1/1	1/1	2/2
<i>E. cloacae</i>				1/1	1/1				1/1	1/1
セラチア属				2/2	2/2				2/2	2/2
<i>S. marcescens</i>				2/2	2/2				2/2	2/2
プロテウス属	1/1		1/1		2/2	1/1		1/1		2/2
<i>P. mirabilis</i>			1/1		1/1			1/1		1/1
<i>P. vulgaris</i>	1/1				1/1	1/1				1/1
インフルエンザ菌		46/47 (97.9)			46/47 (97.9)		43/47 (91.5)			43/47 (91.5)
緑膿菌		7/7 (100)	2/2	2/2	11/11 (100)		4/7 (57.1)	2/2	2/2	8/11 (72.7)
アシネトバクター属			1/1		1/1			1/1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>			1/1		1/1			1/1		1/1
合 計	5/5	145/151 (96.0)	44/46 (95.7)	40/40 (100)	234/242 (96.7)	5/5	142/151 (94.0)	44/46 (95.7)	40/40 (100)	231/242 (95.5)

小児感染症：腎盂腎炎 4 例（大腸菌 4 株） 複雑性膀胱炎 1 例（*S. marcescens* 1 株）であり、すべての株が有効、消失であった。

申請者は、細菌感染症に対してエンピリックな第一選択薬として投与される抗菌薬としての要件、すなわち、広範な抗菌スペクトルを有すること、耐性菌の出現頻度が低いと考えられること、PIPC と TAZ は拮抗作用を示さないこと、更に臨床試験成績でも高い臨床効果と菌消失率を示していることから、β-lactamase 非産生の細菌を TAZ/PIPC (1:8) の適応菌種に含めることが適切であると判断したと説明している。

機構は、TAZ/PIPC (1:4) 投与時に比して、TAZ/PIPC (1:8) 投与時には、PIPC の薬効と相関する PK/PD パラメータである TAM が増加することから、有効性が下回ることはないと考えられ、TAZ/PIPC (1:4) の適応菌種については TAZ/PIPC (1:8) の適応菌種として差し支えないと判断した。

また、新たに申請された適応菌種のうち、TAZ/PIPC (1:4) の適応菌種ではなく、今般実施された臨床試験において検出された菌種としては、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス及びアシネトバクター属がある。各々の菌種に対する有効性は下記の通りである。

起炎菌別疾患別有効率・菌消失率（申請適応症・申請適応菌種のみ）
（敗血症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、

尿路感染症試験及び小児感染症試験の併合解析)

起炎菌 (適応菌種のみ)	有効率 n/N (%)					菌消失率 n/N (%)				
	敗血症	肺炎	腎盂腎炎	複雑性膀胱炎	合計	敗血症	肺炎	腎盂腎炎	複雑性膀胱炎	合計
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス		16/16 (100)			16/16 (100)		16/16 (100)			16/16 (100)
アシネトバクター属			1/1		1/1			1/1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>			1/1		1/1			1/1		1/1
合 計	5/5	145/151 (96.0)	44/46 (95.7)	40/40 (100)	234/242 (96.7)	5/5	142/151 (94.0)	44/46 (95.7)	40/40 (100)	231/242 (95.5)

有効率=(著効株数+有効株数)/菌株数×100 菌消失率=消失菌株数/(菌株数-判定不能菌株数)×100、分母が5以下の場合
は分数表示。

小児感染症：腎盂腎炎4例(大腸菌4株)、複雑性膀胱炎1例(*S. marcescens* 1株)であり、すべての株が有効以上、消失とされた。

解析対象集団:PPS (301例)

臨床分離株における TAZ/PIPC (1:8) の MIC range、MIC₉₀ 値

菌属・菌種	株数	MIC (μg/mL)	
		Range	MIC ₉₀ 値
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス ^{a)}	50	0.06	0.06
アシネトバクター属 ^{a)}	50	0.06 ~ >128	32
モルガネラ・モルガニー ^{b)}	21	1 ~ 32	1
プロビデンス属	40	0.25 ~ 32	4
プレボテラ属 ^{c)}	83	0.06	0.06

MIC の測定方法：Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の測定方法に準拠 (TAZ 4μg/mL 添加して測定) MIC は PIPC 濃度で表示。

、a) 大鵬薬品工業株式会社 社内資料、02AA06、2002、b) Antimicrob. Agents Chemother. 2004;48:1384、c) J. Antimicrob. Chemother. 2002;50:735

機構は、以下の通り考える。モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリスについては国内臨床試験成績より、有効性が確認できたと判断する。アシネトバクターについては、集中治療室への長期収容や、人工呼吸器管理や broad-spectrum の抗菌薬が長期に使用された場合に発症した院内肺炎では、MRSA や緑膿菌同様、起炎菌となり得ること (Principles and practice of infectious diseases 6th ed.前出) しばしば重症化の原因となる (Guidelines and critical pathways for severe hospital-acquired pneumonia. Chest, 2001; 119: 412S-418S) こと、また、このような場合には、アミノ配糖体又はシプロフロキサシンとともに PIPC 又は TAZ/PIPC (1:8) の併用が治療の選択肢として挙げられている (Am J Respir Crit Care Med 1995; 153:1711-1725) ことを確認した。しかしながら、今回の臨床試験成績からは、アシネトバクターに対する有効性は確認できたとは言いがたい。しかしながら、分離頻度の高い菌種ではないこと、1例ではあるものの国内臨床試験により消失が認められていること、TAM₉₀ (%) が 30%を超えていることから、TAZ/PIPC (1:8) の適応菌種として承認して差し支えないと考えるものの、製造販売後に引き続き情報収集することが必要であると考ええる。

また、TAZ/PIPC (1:4) の適応でなく、かつ、国内臨床試験で検出されなかった菌種 (モルガネラ・モルガニー、バクテロイデス属、及びプレボテラ属) について、申請者は下記の理由から TAZ/PIPC (1:8) の適応菌種として申請したと述べている。

モルガネラ・モルガニー

国内で PIPC の適応菌種であること、及び一般的に TAM₉₀ (%) が投与期間の 30% を超える菌種は有効性が期待できるとされており (Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1643-1646、J Chemother. 1997; 9 (Suppl 3) : 38-44)、本菌種は TAM₉₀ (%) が 30%を超えていることから、臨床効果が期待できる。

バクテロイデス属及びプレボテラ属

バクテロイデス属は、国内で PIPC の適応菌種であること、敗血症、及び院内肺炎の主な起炎菌とされていること、「サンフォード感染症治療ガイド 2006(第 36 版)(ライフサイエンス出版株式会社; 2006: 112-3)」で PIPC 単独で効果が不十分で TAZ/PIPC (1:8) で効果があるとして投与が推奨されていること、及び TAM₉₀ (%) が 30%を超えているため、臨床効果が期待できることから適応菌種とすることが可能と判断したと申請者は説明した。また、プレボテラ属は、国内で PIPC の適応菌種であること、TAM₉₀ (%) が 30%を超えていること、及び本菌種はバクテロイデス属から分離、独立した菌種であり、性状、及び疫学的にバクテロイデス属と同様であることを踏まえ、臨床効果が期待できることから適応菌種とすることが可能と判断した。なお、プレボテラ属はバクテロイデス属から分離した新属の細菌であるため、バクテロイデス属と同じとした。

機構は、TAZ/PIPC (1:4) の適応でなく、かつ、国内臨床試験で検出されなかった 3 菌種 (モルガネラ・モルガニー、バクテロイデス属、及びプレボテラ属) については、臨床試験において有効性が確認されていないことから、TAZ/PIPC (1:8) の適応菌種としないことが適切であると考ええる。

機構は、以上の議論を踏まえ、TAZ/PIPC (1:8) の効能・効果は、適応症として、敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、適応菌種として、TAZ/PIPC (1:8) 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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、プロビデンシア属が妥当であると判断した。また、TAZ/PIPC (1:8) の投与にあたっては、原則として感受性を確認し、β-lactamase の関与が考えられ、TAZ/PIPC (1:8) に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合にのみ投与されることが望ましい旨を注意喚起することが適切であると考えた。なお、申請された適応症のうち、感染性心内膜炎については、前述のように、適応症として適切ではないと判断した。

以上の点については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(5) 用法・用量について

1) 高用量 (QID) について

申請者は、肺炎の場合、症状、病態に応じて QID に増量できること、入院後 48 時間以上経過して肺炎を発症した場合は QID 投与から治療を開始することが望ましいことから、

肺炎の用法・用量として「通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回 4.5g（力価）を1日3回静脈内注射又は点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。」としたと述べている。

「院内肺炎の治療に際しては、当初から広域で強力な抗菌薬を十分量、短期間投与し、かつ施設における抗菌薬の選択をできるだけ偏りのない多様なものとする」（日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方）との方針の下で、肺炎が軽症から中等症で危険因子を有しないと判断される患者、肺炎は軽症であるが危険因子を有すると判断される患者、肺炎が中等症以上で危険因子を有すると判断される患者、及び危険因子の有無に関係なく肺炎が重症と判断される患者に分類されて、各々に推奨される抗菌薬が挙げられているが、TAZ/PIPC（1:8）は含まれていないこと、誤嚥性肺炎の際の治療選択薬のひとつとして挙げられていることを機構は確認した。

また、ATSの院内肺炎ガイドラインでは、入院後4日目までの早期発症とそれ以後の発症に分けて、エンピリック治療薬を挙げているが、TAZ/PIPC（1:8）1回 4.5gを6時間毎に投与することが、早期以後の発症例に対する治療薬の一つとして挙げられている（Am. J. Res. Crit. Care. Med. 2005; 171: 388-416）ことを機構は確認した。

機構は、申請適応症の各疾患において、1回 4.5g QIDの高用量の必要性について説明を求めたところ、申請者は、国内臨床試験成績より、今般の申請適応症の敗血症、感染性心内膜炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に対しては、1回 4.5g TIDまでの用法・用量で TAZ/PIPC（1:8）感性菌による感染症を治療できると考える、と回答した。

機構は、1回 4.5g QIDでの日本人投与経験例における有効性及び安全性につき説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

第 相試験において6例の健康成人を対象に1回 4.5g QID、7日間の投与を実施し、副作用は、血中尿酸減少4例、下痢及び軟便各1例に認められた。また、国内院内肺炎試験では、PPSにおいて66.7%（12/18例[41.0～86.7%]）、FASにおいては46.2%（12/26例[26.6～66.6%]）であった。安全性については、発現した有害事象のうち、下痢の発現頻度が最も高く、次いでALT増加、AST増加、 γ -GTP増加及び血中ALP増加等が認められたものの、国内外で実施された試験及び外国での使用経験から予測できる範囲であった。下痢については、国内試験で発現した下痢の程度は軽度、又は中等度であり、重篤な下痢は発現しておらず、TAZ/PIPC（1:8）を投与する際には下剤の使用制限や、乳酸菌製剤や止瀉薬等の併用により下痢の発現をコントロールすることも可能と考えられる。また、一般的に偽膜性大腸炎の発現に注意する必要があると考えられるが、国内院内肺炎試験では偽膜性大腸炎の発現は認められていない。肝機能障害については、他の抗菌薬でも認められているものの、重篤に至らないためにも定期的な臨床検査が必要と考えられる。

以上を踏まえて、下痢、肝機能障害等に注意して使用すれば、コントロール可能であり、日本人においても安全に使用できるものと考えられた。したがって、国内においても、リスクとベネフィットの観点からもTAZ/PIPC（1:8）の1回 4.5g QIDを院内肺炎やMDRP等の多剤耐性菌による予後不良の難治性の感染症に使用する意義はある。

機構は、海外院内肺炎試験の結果も踏まえると、本邦においても院内肺炎などの重症・難治性肺炎に対しては、TAZ/PIPC（1:8）の4.5g QIDの有効性が期待でき、症例数は限ら

れているものの、忍容性についても許容範囲であると考え。しかしながら、製造販売後には安全性についての情報収集は必要と考える。

2) 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の用法・用量について

腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を対象とした国内臨床試験(尿路感染症試験及び小児感染症試験)では、TAZ/PIPC(1:8)の用法・用量は1回4.5g BID又はTIDとされた。

機構は、TAZ/PIPC(1:8)のBID又はTIDの使い分けについて説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

今般の尿路感染症試験において、TAZ/PIPC(1:8)BID投与された症例は54例であり、有効率は98.1%(53/54例)であった。そのうち、MIC₉₀が64µg/mLから>128µg/mLを示した*P. aeruginosa*を含む3株が各々起炎菌である3例では、いずれの症例も起炎菌は消失し、臨床効果は有効以上であった。以上から、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対して、TAZ/PIPC(1:8)は通常BIDが妥当であると考えが、病態によってはTIDが適した症例があると考えられる。なかでも、尿路性敗血症に進展する恐れがある患者においては、初期治療が患者の予後を左右することも考えられるため、十分量の抗菌薬での治療、すなわちTIDの対象になると考えた。なお、臨床試験において、該当症例(6例)に対するTAZ/PIPC(1:8)TIDの臨床効果は、著効5例、有効1例であった。

機構は、尿路感染症試験では、「治験薬投与開始前(-2~0日後)に測定した体温のうち尿路感染症に起因すると考えられる発熱が38.0以上で、かつ尿路性敗血症に進展する恐れのある患者には、TID点滴静注」とされていたこと、小児感染症試験においても同様に設定されていたことを踏まえ、「尿路性敗血症に進展する恐れのある患者」との治験担当医師の判断基準を画一化するためにとられた方策について、説明を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

SIRSの概念で体温が38.0以上となっていることから「治験開始2日前までに尿路感染症に起因すると考えられる発熱が38.0以上であること」を判断基準として設定した。発熱以外の判断基準については設定することは困難と考え、治験担当医師に判断を委ねた。

機構は、さらに、BIDで症状の改善が認められない場合の対応について説明を求めたところ、申請者は、起炎菌に対してTAZ/PIPC(1:8)が低感受性であることが考えられるため、抗菌スペクトルの異なる他の抗菌剤、又は作用機作の異なる抗菌剤への変更が適切であると回答した。

機構は以下の通り考える。TAZ/PIPC(1:4)と比較して、TAZ/PIPC(1:8)では、TAMが増加することから、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する有効性は、TAZ/PIPC(1:4)に劣らないことは期待できるものの、TAZ/PIPC(1:8)の必要性が示されていない。また、TID投与が適していると申請者が主張する「尿路性敗血症に進展する恐れがある場合」については、臨床試験においても判断基準が明確に設定されておらず、TID投与の必要性が現時点では説明されていないものと判断する。ただし、TAZ/PIPC(1:8)での忍容性は、尿路感染症試験で確認されているため、直前抗菌薬に抵抗性の、β-lactamase産生菌が起炎菌である場合には大きな支障はないこと、また、BIDで症状の改善が認められない場合

は、申請者の説明の通り、他の抗菌薬への変更が適切であると考えられる。以上から、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の用法・用量は1回4.5g BIDとし、症状の改善が認められない場合、他の抗菌薬への変更が望ましい旨の注意喚起をすることが適切であると考え。ただし、感染症学の標準的教科書（Principles and practice of infectious diseases 6th ed. 前出）には、院内発症の腎盂腎炎に対し、TAZ/PIPC（1:8）18g/日が治療選択肢の1つとして挙げられており、当該患者を対象とした日本人における臨床試験の実施が望ましいと考えるものの、この点については専門委員の意見を踏まえた上で、最終的に判断したいと考える。

機構は、以上の1)、2)の議論を踏まえ、TAZ/PIPC（1:8）の用法・用量は、敗血症及び肺炎の場合「通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回4.5g（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。」、また、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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回4.5g（力価）を1日2回点滴静注する。」とすること、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎において、1回4.5g BIDによって症状の改善が認められない場合は、他の抗菌薬への変更が望ましい旨の注意喚起をすることが適切であると考え。

各疾患における用法・用量の適切性については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

3) 静脈内注射の投与方法について

患者を対象とした市中肺炎臨床薬理試験、敗血症試験、尿路感染症試験、及び小児感染症試験においては、TAZ/PIPC（1:8）は30分以上（又は30～60分）で点滴静注として投与されている。また、患者を対象とした海外臨床試験においても、30分間又は1時間点滴静注として投与されている。機構は、申請用法・用量における投与方法を「静脈内注射又は点滴静注」と設定した理由について説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

国内第 相試験（10038010 試験）では、TAZ/PIPC（1:8）2.25g、3.375g 及び 4.5g の単回5分静注を各々8例（計24例）で検討した。これら24例において発現した有害事象と、30分点滴静注（単回及び反復）の成績と比較した結果、5分静脈内注射に起因すると考えられる有害事象が確認されなかったことから、TAZ/PIPC（1:8）においてもTAZ/PIPC（1:4）同様、静脈内注射が可能であると考えた。また、TAZ/PIPC（1:8）の5分静脈内注射と30分点滴静注のPKパラメータを検討した結果、5分静脈内注射において C_{max} が高いものの、 AUC_{0-INF} を含むその他のPKパラメータは類似していたため、投与方法の違いによる有効性に対する影響は少ない。臨床現場では、「静脈内注射」が実施されるケースとして、透析患者や心臓疾患等で水分制限のある症例が考えられ、また、TAZ/PIPC（1:4）の使用成績調査において、安全性評価対象症例のうち212/4002例（5.3%）で静脈内注射が実施されている。以上から、TAZ/PIPC（1:8）は、静脈内注射で投与されることも医療現場で想定されることから、静脈内注射による投与方法を提供することは重要であると判断し、「静脈内注射」についても設定した。

機構は、TAM の観点から静脈内注射と点滴静注を比較し、説明するよう求めたところ、申請者は下表を提出し、投与法の違い（5 分静脈内注射及び 30 分点滴静注）による有効性に対する影響はほとんどないと説明した。

TAZ/PIPC（1:8）4.5g を、5 分静脈内注射及び 30 分点滴静注した際の TAM（％）

投与方法	5 分静脈内注射			30 分点滴静注		
投与回数	1	2	3	1	2	3
MIC（ $\mu\text{g/mL}$ ）	TAM（％）					
0.125	35.8	71.6	99.9	36.0	72.1	99.9
0.25	32.7	65.4	98.1	33.0	65.9	98.9
0.5	29.6	59.2	88.8	29.9	59.8	89.6
1	26.5	52.9	79.4	26.8	53.6	80.5
2	23.4	46.8	70.1	23.8	47.5	71.3
4	20.3	40.5	60.8	20.7	41.3	62.0
8	17.2	34.3	51.5	17.5	35.0	52.5
16	14.0	28.1	42.1	14.4	28.8	43.3
32	10.9	21.8	32.8	11.3	22.5	33.8
64	7.8	15.5	23.3	7.9	15.8	23.8
128	4.5	9.1	13.6	4.4	8.8	13.1

機構は、TAZ/PIPC（1:8）では、TAZ/PIPC（1:4）と比較して $C_{\max}$ が高くなること、また、点滴静注と比較した場合、静脈内注射では $C_{\max}$ が高くなることによる安全性について説明を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

国内第 Ⅲ 相試験（10038010 試験）では、4.5g 5 分単回静脈内投与にて、7/8 例、11 件の有害事象（軟便、下痢各 2 件、口渇、悪寒、胸痛、熱感、流涎過多、悪心各 1 件）が発現し、いずれも、TAZ/PIPC（1:8）との因果関係は否定されなかった。これらの有害事象は TAZ/PIPC（1:8）の安全性プロファイルから説明できる事象であることから、TAZ/PIPC（1:8）の 5 分静脈内注射において、安全性に明らかな問題があるとは考えられない。

機構は、TAZ/PIPC（1:4）では「静脈内注射」が承認されており、また、英国及びドイツでの用法・用量として「静脈内注射」も承認されていることは確認したものの、透析患者や心臓疾患等で水分制限のある症例においても投与方法を工夫すれば点滴注射は可能であること、また他の抗菌薬の選択が可能であること、及び国内臨床試験成績から、TAZ/PIPC（1:8）では、TAZ/PIPC（1:4）よりも下痢、肝機能障害等が多く発現する懸念があることから、TAZ/PIPC（1:8）を静脈内注射することによる日本人における安全性に関する情報がない現時点においては、静脈内注射を TAZ/PIPC（1:8）の用法とすることは適切でないと考える。

以上の機構の見解については、専門委員の意見を踏まえた上で、最終的に判断したいと考える。

4) 投与期間について

各疾患における、臨床試験での投与期間は、下表の通りである。

	試験	対象疾患	投与期間
成人	敗血症試験	敗血症 感染性心内膜炎	原則 21 日間（連続 63 回投与）
	尿路感染症試験	腎盂腎炎 複雑性膀胱炎	5 日間
	市中肺炎臨床薬理試験	市中肺炎	最長 14 日間（連続 42 回投与）
	国内市中肺炎比較試験	市中肺炎	最長 14 日間（連続 42 回投与）

	国内院内肺炎試験	院内肺炎	最長 21 日間（連続 63 回投与）
小児	小児感染症試験	細菌性肺炎、腎盂腎炎、 複雑性膀胱炎の患者	最長 14 日間（連続 42 回投与、但し BID 投与では連続 28 回投与）
		敗血症、感染性心内膜炎の患者	最長 21 日間（連続 63 回投与）

機構は、さらに、各試験における最長の投与期間は各々29日間（敗血症試験）、6日間（尿路感染症試験）、15日間（市中肺炎臨床薬理試験）、15日間（国内市中肺炎比較試験）、16日間（国内院内肺炎試験）、12日間（小児感染症試験）であることを確認した。

機構は、TAZ/PIPC（1:8）の投与期間について、以下の通り考える。申請者は、国内外での28日以上長期投与例について検討し、発現した重篤な副作用は長期投与により特異的に発現する副作用ではなかったことから、現時点では長期投与において安全性上で特に問題となる点はないと説明しているが、TAZ/PIPC（1:8）では下痢及び肝機能障害には注意が必要であり、長期投与では、特に注意が必要と考える。また、不必要な長期投与は、耐性菌や偽膜性腸炎の出現のリスク因子となりうる。しかしながら、感染症の治療においては、その患者背景によっては、長期間の投与が必要な状況も想定され、長期投与に伴い予想される安全性の懸念について、一般の抗菌薬治療でも同様であることから、申請適応症に対する、適切な投与期間については、臨床試験で設定された投与期間を目安とすることが適切であり、添付文書での注意喚起が必要と考える。

各疾患の投与期間の適切性については、専門委員の意見も踏まえた上で、最終的に判断したいと考える。

5) 他の抗菌薬との併用について

院内肺炎患者を対象に TAZ/PIPC（1:8）4.5g QID 投与と IPM/CS 1.0g QID 投与のアミノ配糖体併用による海外第 Ⅲ 相試験（D68P303 試験）では、有効性の主要評価項目である治験薬の最終投与後 7 日以後（test-of-cure）における臨床効果とされ、TAZ/PIPC（1:8）群及び IPM/CS 群の治癒率は 68.4%（67/98 例）及び 60.6%（60/99 例）であり、治癒率の差 [95%CI] は 7.8% [-6.6, 22.1%] で、95%CI の下限値（%）が事前に設定した非劣性マージンである -10% を上回ったことから、TAZ/PIPC 群の IPM/CS 群に対する非劣性が検証された。

一方で、腹腔内感染症、皮膚組織感染症、下気道感染症、尿路感染症及び発熱性好中球減少症の 5 疾患を対象とした 9 試験（TAZ/PIPC（1:8）単独投与 7 試験 [D68P505 試験、D68P512 試験、D68P513 試験、D68P514 試験、D68P515 試験、D68P516 試験、D68P521 試験]、アミノ配糖体併用投与 2 試験 [D68P517 試験及び D68P523 試験]）から、各々敗血症患者のデータをまとめた成績を評価した結果、臨床効果（有効率）及び細菌学的効果はアミノ配糖体併用投与時の成績が劣る傾向にある。

敗血症患者に対する評価可能例での臨床効果（海外 9 試験併合）

	単独投与	併用投与	全患者
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
Favorable	42（85.7）	12（50.0）	54（74.0）
有効	40（81.6）	12（50.0）	52（71.2）

改善	2 (4.1)	—	2 (2.7)
Unfavorable	7 (14.3)	12 (50.0)	19 (26.0)
再発	5 (10.2)	3 (12.5)	8 (11.0)
無効	2 (4.1)	9 (37.5)	11 (15.1)
合計	49	24	73

敗血症患者に対する評価可能例での細菌学的効果（海外9試験併合）

	単独投与 例数 (%)	併用投与 例数 (%)	全患者 例数 (%)
消失	31 (96.9)	19 (82.6)	50 (90.9)
重複感染	—	1 (4.3)	1 (1.8)
存続	1 (3.1)	3 (13.1)	4 (7.3)
合計	32	23	55

機構は、TAZ/PIPC (1:8) 単独投与時に対してアミノ配糖体併用投与時の成績が劣る傾向となった理由について説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

単独投与時の成績の基となった7試験は、腹腔内感染症、皮膚組織感染症、下気道感染症及び尿路感染症を対象としており、比較的薬剤に対する反応性が高いと考えられる疾患を対象とした試験成績をまとめたものである。一方、アミノ配糖体併用投与時の成績の基となった2試験は、重症下気道感染症（ICU入院患者）及び発熱性好中球減少症患者を対象とした試験成績をまとめたものである。D68P517 試験では、重症下気道感染症を対象に「ICUの入院患者」、「動脈血ヘモグロビン酸素不飽和状態又は直ちに人工呼吸器が必要な状態」等の選択基準を設定し、また、D68P523 試験では、発熱性好中球減少症を対象に「好中球 $<500/\text{mm}^3$ 」等の選択基準を設定され、当該2試験の用法用量はTAZ/PIPC(1:8) 単独投与時の成績の基となった7試験に比べて多く設定されている（1回4.5g、6時間毎）通り、重症難治な疾患を対象とした試験成績をまとめており、TAZ/PIPC (1:8) 単独投与時の成績とアミノ配糖体併用投与時の成績の疾患群は大きく異なっている。したがって、アミノ配糖体併用投与時の試験成績とTAZ/PIPC (1:8) 単独投与時の試験成績の主な相違点は対象疾患であり、アミノ配糖体併用投与時の成績は薬剤の効果を示し難い素因を多く含んだ集団を対象としていることから、TAZ/PIPC (1:8) 単独投与時の試験成績に比べてアミノ配糖体併用投与時の成績が低い結果となったと考える。

機構は、TAZ/PIPC (1:8) とアミノ配糖体を含む他の抗菌薬との併用投与時の薬物動態上の相互作用について説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

TAZ/PIPC (1:8) とアミノ配糖体は、*in vitro* での混合により複合体を生成する（米国ZOSYN添付文書、本邦のトブラマイシン注60mg、90mg及び小児用10mgの添付文書）。また、VCMについては、欧米人の健康成人男子での薬物相互作用試験の結果、TAZ及びPIPCの薬物動態はVCMを併用しても変化はみられず、VCMの薬物動態もTAZ/PIPC(1:8)を併用しても変化はみられなかった。アミノ配糖体を含む他の抗菌薬に関する*in vitro*の配合変化試験の結果【機構注：2. 品質に関する資料参照】、TAZ/PIPC (1:8) は配合すると経時的に外観変化、pHの低下及び力価の低下を起こす薬剤があるため、配合する場合は十分に注意し、速やかに使用することが望まれる。配合にあたり、注意すべき品目は以下の通りである；セファロチン、セフスロジン、IPM/CS、アンピシリン・クロキサシリ

ン、セフォチアム、セフメノキシム、セフトリアキソン、セフォゾプラン、セフピロム、パニペナム/ベタミブロン、ミノサイクリン。また、アルベカシン、TOB 及びジベカシンの添付文書には、PIPC との混合により、アルベカシン、TOB 及びジベカシンの活性低下を来すと記載されているため、TAZ/PIPC1:8 の添付文書では「両剤の反応によりアミドを形成し、TAZ/PIPC (1:8) の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること」と記載されており、アミノ配糖体とは、別途調製し、混合せずに注射部位を変えて投与するなどの注意が必要である。しかしながら、尿路感染症試験の結果を踏まえても、アミノ配糖体を含む他の抗菌薬との併用投与の可否については、アミノ配糖体及び VCM との併用は可能であると考える。

機構は、TAZ/PIPC (1:8) と他の抗菌薬との併用投与については、ATS/IDSA の院内肺炎ガイドライン (Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388-416) では、重症度に関わりなく、多剤耐性の起炎菌による感染リスクを伴うことになる入院後 5 日以上経過して発症した晩期発症の、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎、及び老健施設関連肺炎では、TAZ/PIPC と、キノロン薬 (シプロフロキサシン、レボフロキサシン) 又はアミノ配糖体 (AMK、GM、TOB) を併用することが推奨され、さらに MRSA による感染のリスクがある場合には、リネゾリド又は VCM を併用することが推奨されると記載されていることを確認した。

申請者は、他の抗菌薬との併用投与の必要性について、TAZ/PIPC (1:8) による治療において、併用療法が必要な場合があると説明しているものの、現時点では、TAZ/PIPC (1:8) と他の抗菌薬との併用投与の有効性及び安全性に関する情報は、日本人で得られていないため、有効性及び安全性の情報は得られていない旨を注意喚起し、また、特に、英国添付文書に、アミノ配糖体と併用して投与することが明記されている発熱性好中球減少症については、「4. () 機構における審査の概略 (7) 製造販売後の検討について」に機構見解を記載する。

(6) 小児に対する適応について

機構は、小児に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性については、成人との薬物動態の比較、及び成人との起炎菌の相違を踏まえて、小児感染症試験を中心に評価した。

1) 小児に対する有効性について

機構は小児に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性について、以下の通り考える。現行製剤 [TAZ/PIPC (1:4)] では、小児における用法・用量は、「通常、小児には 1 日 60 ~ 150mg (力価) /kg を 3 ~ 4 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。」であり、今般の小児の申請用量である 1 回 112.5mg (力価) /kg TID 投与時には、TAM は TAZ/PIPC (1:4) 60 ~ 150mg/kg/日を上回ることから、同等ないしはそれ以上の有効性が得られることが期待される。したがって、TAZ/PIPC (1:4) が効能・効果として有している、敗血症、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する、TAZ/PIPC (1:8) の小児に対する有効性については大きな問題はないものとする。また、「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬効力学試験成績」の項において議論した通り、日本人小児と外国人小児における薬物動態パラメータの比較から、国内外の小児の薬物動態に大きな差はないこと、小児患者に TAZ/PIPC (1:8) を 112.5mg/kg、30 分間

点滴静注時の TAZ 及び PIPC の薬物動態パラメータは、国内第 Ⅲ 相試験（10038010 試験）において健康成人に TAZ/PIPC（1:8）4.5g、30 分間点滴静注時の薬物動態パラメータと大きな差異はないと考えられることから、成人と同様の菌種・菌属に対する有効性については大きな問題はないものとする（9 カ月齢未満の小児に対する有効性については、「4）小児に対する用法・用量について（9 カ月齢未満の小児用量について）」の項、参照）。

しかしながら、機構は、小児で多く認められる起炎菌又は特異的に認められる起炎菌に関して、TAZ/PIPC（1:8）の有効性を確認する必要があると考え、この点について説明を求めたところ、申請者は下表を提示し、以下の通り回答した。

小児感染症の主な起炎菌

疾患	起炎菌
敗血症・髄膜炎	B 群レンサ球菌（新生児）、大腸菌（新生児）、肺炎球菌、インフルエンザ菌(type b)、緑膿菌及びブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（コンブロマイズドホスト）、腸球菌属（コンブロマイズドホスト）
尿路感染症	大腸菌、その他の腸内細菌、緑膿菌（複雑性尿路感染症）、腸球菌（複雑性尿路感染症）
肺炎	肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌（新生児・乳児）、B 群レンサ球菌（新生児）、大腸菌（新生児）、緑膿菌（コンブロマイズドホスト）、クラミジア・トラコマティス（新生児・乳児）、肺炎クラミジア（幼児・学童）、肺炎マイコプラズマ

（日本感染症学会、日本化学療法学会編集。I-4-1 小児、新生児、抗菌薬使用のガイドライン。協和企画;2005 16、表 3 より抜粋）

小児は免疫機能が発達段階にあるため肺炎の起炎菌も年齢によって異なることが知られている。また、小児の尿路感染症は尿路奇形患児に多く発生し、起炎菌も成人に比べて特徴的とされている。また、敗血症では垂直感染の機会が多い新生児敗血症と肺炎及び尿路感染症から進展する敗血症が考えられる。肺炎においては、新生児でブドウ球菌、B 群レンサ球菌ときにクラミジア・トラコマティス、小児で肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、年長児ではマイコプラズマが多いとされている。尿路感染症においては、感染経路として上行性感染症が多いことから、腸内細菌科のグラム陰性桿菌、中でも大腸菌が最も多く、クレブシエラ属、プロテウス属などが続く。繰り返す場合には緑膿菌、腸球菌、エンテロバクター属が起炎菌として見られる（抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会、日本化学療法学会））。TAZ/PIPC（1:8）は小児肺炎で特徴的に見られるクラミジア及びマイコプラズマに対しては抗菌作用を発揮しない。したがって、小児肺炎の場合には年齢及び感染症状から非定型肺炎を鑑別して使用することが必要である。小児の尿路感染症では腸内細菌と緑膿菌が特徴的菌種であるが、TAZ/PIPC（1:8）は PIPC に TAZ を配合することによって PIPC 単剤に比べて有効性が改善されることが期待できる。

機構は、以下の通り考える。細菌性肺炎と非定型肺炎の臨床所見は両者を完全に区別できるほど明確ではない（日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方）が、成人においても、治療上、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別は重要視されているため、申請者の回答は概ね理解できる。したがって、TAZ/PIPC（1:8）投与時には、薬剤感受性を確認する必要があるものの、成人と同様に、PIPC 耐性で TAZ/PIPC（1:8）の感性の細菌感染症に対する有効性は期待できるものとする。

2) 小児に対する安全性について

機構は、小児における TAZ/PIPC（1:8）と TAZ/PIPC（1:4）との安全性の差異について申

請者に説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

TAZ/PIPC (1:8) において、発現頻度の高い事象は下痢及び肝機能異常であり、その他に紅斑及び白血球数減少の発現率がやや高かったが、小児において特異的に見られる有害事象はなかった。

また、海外 5 試験 (D68P30 試験、D68P543 試験、D68P542 試験、D68P544 試験、D68P64 試験) の併合解析では、2 カ月～2 歳未満と 2 歳以上の小児において、有害事象、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。

海外臨床試験における 2 カ月～2 歳未満と 2 歳以上の安全性
(試験 D68P30、D68P543、D68P542、D68P544、D68P64 併合解析)

	有害事象		重篤な有害事象		中止に至った有害事象	
	2 カ月～<2 歳	2 歳	2 カ月～<2 歳	2 歳	2 カ月～<2 歳	2 歳
n/N (発現頻度%)	13/72 (18.1%)	80/375 (21.3%)	1/72 (1.4%)	5/375 (1.3%)	1/72 (1.4%)	7/375 (1.9%)

また、小児感染症試験における背景因子別有害事象発現頻度は下表の通りであった。機構は、2 歳未満にやや発現頻度が高い懸念があると機構は考える。

年齢別有害事象発現頻度 (小児感染症試験、安全性解析対象 66 例)

	カテゴリー	症例数	有害事象発現例数 (%)	副作用発現例数 (%)
年齢	2 歳未満	26	21 (80.8)	18 (69.2)
	2 歳以上 6 歳未満	32	22 (68.8)	17 (53.1)
	6 歳以上 12 歳未満	6	5 (83.3)	4 (66.7)
	12 歳以上	2	2 (2/2)	2 (2/2)

小児において、有害事象の発現頻度が最も高かった下痢について、小児全体で有害事象発現頻度及び因果関係が否定できない有害事象発現頻度は、各々 48.5% (32/66 例)、45.5% (30/66 例) であり、年齢区分別では、2 歳未満の患者では、他の年齢区分より発現頻度が高かった (例数の少ない 12 歳以上を除く)。また、下痢以外の有害事象については、特に 1 歳未満での発現頻度が高い傾向が認められた (下表参照)

年齢区分別有害事象発現頻度 (小児感染症試験)

項目	カテゴリー	対象 例数	有害事象全体			下痢			下痢以外		
			発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
安全性解析対象		66	110	50	75.8	32	32	48.5	78	37	56.1
年齢	1 歳未満	11	28	10	90.9	5	5	45.5	23	10	90.9
	1 歳以上 2 歳未満	15	26	11	73.3	10	10	66.7	16	7	46.7
	2 歳以上 6 歳未満	32	38	22	68.8	14	14	43.8	24	14	43.8
	6 歳以上 12 歳未満	6	13	5	83.3	2	2	33.3	11	4	66.7
	12 歳以上	2	5	2	2/2	1	1	1/2	4	2	2/2

発現率 (%) = 発現患者数 / 対象患者数 × 100、分母が 5 以下の場合は分数表示とした。

機構は、TAZ/PIPC (1:8) の小児に対する安全性について、成人と比較して説明するよう求めたところ、申請者は以下の旨を説明した。

国内臨床試験における有害事象（下表参照）のうち、成人と比較して特に小児で発現率が高い有害事象は下痢 [30.9% (99/320 例) vs. 50.0% (33/66 例)] であったが、小児では軽度の下痢の頻度が高かった（下表参照）。また、小児のみで認められた有害事象は、腹痛 3.0% (2/66 例) 、口腔内白斑症 1.5% (1/66 例) 、ロタウイルス胃腸炎 1.5% (1/66 例) 、伝染性軟属腫 1.5% (1/66 例) 、水痘 1.5% (1/66 例) 、皮膚カンジダ 1.5% (1/66 例) 、擦過傷 1.5% (1/66 例) 、挫傷 1.5% (1/66 例) 、顆粒球数減少 1.5% (1/66 例) 、杆状核好中球数増加 1.5% (1/66 例) 、紅色汗疹 1.5% (1/66 例) 、点状出血 1.5% (1/66 例) 、静脈炎 1.5% (1/66 例) であったが、TAZ/PIPC (1:8) の安全性プロファイルと本質的に差がないことから、問題はないと考えた。

国内臨床試験における成人と小児の有害事象発現（敗血症試験、尿路感染症試験、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験、国内院内肺炎試験、及び小児感染症試験）

SOC・PT	成人感染症（320 例）				小児感染症（66 例）			
	有害事象		因果関係の否定できない有害事象		有害事象		因果関係の否定できない有害事象	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率	発現例数	発現率（%）
何らかの有害事象	239	74.7	194	60.6	50	75.8	41	62.1
血液及びリンパ系障害	2	0.6	1	0.3				
心臓障害	3	0.9	3	0.9				
耳及び迷路障害	1	0.3	1	0.3				
眼障害	1	0.3						
胃腸障害	123	38.4	101	31.6	39	59.1	35	53.0
全身障害及び投与局所様態	32	10.0	18	5.6	1	1.5		
肝胆道系障害	3	0.9	2	0.6				
感染症及び寄生虫症	18	5.6	7	2.2	4	6.1	1	1.5
傷害、中毒及び処置合併症	2	0.6			2	3.0		
臨床検査	156	48.8	127	39.7	18	27.3	14	21.2
代謝及び栄養障害	5	1.6	3	0.9				
筋骨格系及び結合組織障害	13	4.1	3	0.9	2	3.0		
神経系障害	18	5.6	10	3.1	1	1.5		
精神障害	10	3.1	2	0.6				
腎及び尿路障害	6	1.9	4	1.3				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18	5.6	6	1.9				
皮膚及び皮下組織障害	23	7.2	17	5.3	11	16.7	5	7.6
血管障害	9	2.8	6	1.9	2	3.0	1	1.5

下痢の重症度

SOC	PT		有害事象の程度（例数（発現頻度%））			
			軽度	中等度	高度	合計
胃腸障害	下痢	成人	86（26.9）	11（3.4）	1（0.3）	98（30.6）
		小児	28（42.4）	4（6.1）	1（1.5）	33（50.0）
		合計	114（29.5）	15（3.9）	2（0.5）	131（33.9）

解析対象集団: 治験薬投与患者（386 例）（敗血症試験、肺炎 3 試験、複雑性尿路感染症試験及び小児第 1 相試験の併合解析）

以上から、日本人小児における情報は限られているものの、これらの成績を総合的に判断して、TAZ/PIPC (1:8) の忍容は可能であると機構は判断した。

3) 小児に対する TAZ/PIPC (1:8) の臨床的位置付け及び効能・効果について

「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」(日本小児呼吸器疾患学会及び日本小児感

感染症学会)では、小児呼吸器感染症の特殊性として、年齢により好発する呼吸器感染症が異なる、免疫的に未熟なため重症化しやすい、臨床経過が速く、呼吸困難、呼吸不全に陥りやすい、集団生活を通しての感染症に罹患しやすい、抗菌薬投与量が体重によって異なる、安全面から投与が制限される抗菌薬がある、味や剤型によって薬剤の服用が困難なことがある、の7項目を挙げ、中等症以上、3歳以下の低年齢児、及び基礎疾患がある等、リスクのある患者は入院治療の対象とされている。機構は、当該ガイドラインにおいて、エンピリック治療薬の選択肢として、TAZ/PIPC(1:8)は挙げられていないこと、及びβ-lactamase positive AMPC/CVA resistant (BLPACR)が起炎菌と判明した際の抗菌薬選択肢の1つとしてTAZ/PIPC(1:8)が挙げられていることを確認した。

また、機構は、小児と成人におけるTAZ/PIPCの薬物動態に大きな差異は認めないこと(「(ii)臨床薬物動態及び臨床薬効力学試験成績の項」参照)、及び小児における有効性及び安全性の議論(「1)小児に対する有効性について」及び「2)小児に対する安全性について」参照)を踏まえ、成人と同様の効能・効果とすることで差し支えないと判断した。

4) 小児に対する用法・用量について

9カ月齢未満の小児用量について

機構は、小児への用法・用量、シミュレーション結果より、日本人小児においても米国同様、90mg/kg TID とすることが適切であると申請者は述べている(「4.(ii)臨床薬物動態及び臨床薬効力学試験成績の概要<機構における審査の概要>(2)小児における用量調節について」の項、参照)。

機構は、本邦におけるTAZ/PIPC(1:8)の新生児への投与経験の説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

TAZ/PIPC(1:8)の投与経験はないものの、TAZ/PIPC(1:4)の使用成績調査において、7/4002例に投与経験があり、うち超低出生児の1例にTAZ/PIPC(1:4)との因果関係のない肝不全及び腎不全(転帰:死亡)が認められたが、他の6例には有害事象は報告されていない。

機構は、小児感染症試験では、年齢による用量調節はなされていないため、同用法・用量(112.5mg/kg TID)下における、9カ月齢未満と9カ月齢以上の有害事象発現頻度について、説明を求めたところ、申請者は以下の表の通り回答した。

年齢区分別有害事象発現率(小児感染症試験)

項目	カテゴリー	対象患者数	有害事象全体			下痢			下痢以外		
			発現件数	発現患者数	発現頻度(%)	発現件数	発現患者数	発現頻度(%)	発現件数	発現患者数	発現頻度(%)
安全性解析対象集団		66	110	50	75.8	32	32	48.5	78	37	56.1
年齢	9カ月未満	7	19	7	100.0	4	4	57.1	15	7	100.0
(歳)	9カ月以上	59	91	43	72.9	28	28	47.5	63	30	50.8

発現頻度(%) = 発現患者数/対象患者数×100、分母が5以下の場合は分数表示。

機構は、海外臨床試験におけるTAZ/PIPC(1:8)1回112.5mg/kg TIDでの、9カ月齢

未満と 9 カ月齢以上の有害事象発現頻度の説明を求めたところ、申請者は、有害事象発現頻度は同程度以下であり、9 カ月齢未満の小児で安全性プロファイルが異なることはなかったと回答した。

**海外臨床試験における 9 カ月齢未満と 9 カ月齢以上の安全性のプロファイル
(D68P30 試験、D68P543 試験、D68P542 試験、D68P544 試験、D68P64 試験併合解析)**

試験名	有害事象		重篤有害事象		有害事象による中止		死亡	
	2 カ月～ <9 ヶ月	9 カ月	2 カ月～ <9 カ月	9 カ月	2 カ月～ <9 カ月	9 カ月	2 カ月～ <9 カ月	9 カ月
グループ 1 (比較試験)								
D68P543 試験	0/3 (0%)	38/158 (24.0%)	0/3 (0%)	1/158 (0.6%)	0/3 (0%)	2/158 (1.3%)	0/3 (0%)	0/158 (0%)
D68P542 試験	0/3 (0%)	27/112 (24.1%)	0/3 (0%)	3/112 (2.7%)	0/3 (0%)	5/112 (4.5%)	0/3 (0%)	2/112 (1.8%)
グループ 1 計	0/6 (0%)	65/270 (24.1%)	0/6 (0%)	4/270 (1.5%)	0/6 (0%)	7/270 (3.6%)	0/6 (0%)	2/270 (0.1%)
グループ 2 (比較試験以外の試験)								
D68P544 試験	0/1 (0%)	12/59 (20.3%)	0/1 (0%)	1/59 (1.7%)	0/1 (0%)	0/59 (0%)	0/1 (0%)	0/59 (0%)
D68P64 試験	2/14 (14.3%)	19/89 (21.3%)	0/14 (0%)	1/89 (1.1%)	0/14 (0%)	1/89 (1.1%)	0/14 (0%)	1/89 (1.1%)
グループ 2 計	2/15 (13.3%)	31/148 (20.9%)	0/15 (0%)	1/148 (0.7%)	0/15 (0%)	1/148 (0.7%)	0/15 (0%)	1/148 (0.7%)
グループ 3 (PK 試験)								
D68P30 試験	0/14 (0%)	2/33 (6.0%)	0/14 (0%)	0/33 (0%)	0/14 (0%)	0/33 (0%)	0/14 (0%)	0/33 (0%)
グループ 3 計	0/14 (0%)	2/33 (6.0%)	0/14 (0%)	0/33 (0%)	0/14 (0%)	0/33 (0%)	0/14 (0%)	0/33 (0%)
合計	2/35 (5.7%)	98/451 (21.7%)	0/35 (0%)	5/451 (1.1%)	0/35 (0%)	8/451 (1.8%)	0/35 (0%)	3/451 (0.7%)

機構は、以下の通り考える。小児感染症試験における 9 カ月齢未満の小児は 7 例と少なく、当該成績のみから、9 カ月齢未満の用量を 1 回 90mg/kg TID とする根拠には乏しい。112.5mg/kg TID における、9 カ月齢未満と 9 カ月齢以上の有害事象発現頻度からは、9 カ月齢未満においても 112.5mg/kg TID は忍容可能である。しかしながら、9 カ月齢未満に対して 90mg/kg TID 投与時の有効性についての情報が得られていないことから、現時点においては、9 カ月齢未満の小児に対する用量を 90mg/kg TID とする根拠は十分ではなく、112.5mg/kg TID とすることが適切であると考え。9 カ月齢未満の小児における曝露量が増加する可能性については、用法・用量に関連する使用上の注意として注意喚起するとともに、引き続き情報を収集することが適切であると考え。

小児における投与期間について

ア) 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する投与期間について

成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を対象とした尿路感染症試験では、TAZ/PIPC (1:8) の投与期間は 5 日間とされ、一方で、小児感染症試験での腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の投与期間は最長 14 日間とされた。機構は、小児と成人で、異なる投与期間を設定した理由について説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。尿路感染症試験の投与期間設定は、「UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案)」の「複雑性

尿路感染症における薬効評価基準」の項に記載されている投薬期間に従い5日間を設定した。小児においては、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」の判定基準を満たす結果を得るためには少なくとも7日以上投与期間の設定が必要となること、また、TAZ/PIPC（1:4）の小児感染症を対象とした臨床試験においては1日投与量を75～200mg/kg/日、投与期間を原則として3日以上14日間以内として実施され、その結果小児の尿路感染症の有効率は100%（34/34例）であったことから、最長14日間の投与期間を設定した。

機構は、以下の通り考える。小児の尿路感染症については、成人の感染症のように腎盂腎炎、膀胱炎と区別して治療が行われることが少ないなど、成人とは異なる点も知られていることから、投与期間の設定については、専門委員の意見も踏まえ、最終的に判断したいと考える。

イ）肺炎に対する投与期間について

成人肺炎を対象とした、市中肺炎臨床薬理試験、国内市中肺炎比較試験及び国内院内肺炎試験では、異なる投与期間が設定された（市中肺炎：最長14日間、院内肺炎：最長21日間）が、小児感染症試験では、細菌性肺炎を対象として、投与期間は最長14日間と設定された。機構は、小児において、市中肺炎と院内肺炎を細菌性肺炎とし、投与期間の設定を同一にした理由の説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

成人を対象とした国内院内肺炎試験の投与期間は、海外院内肺炎試験での21日間投与の経験から、21日間投与が可能と判断し設定した。成人における院内肺炎は「入院後48時間以降の入院患者に発症した肺炎」及び「呼吸器感染症に関するガイドライン」において定義されているが、小児の肺炎はほとんどが市中肺炎とされており、また、小児の院内肺炎に対する明確な定義は存在しない。したがって、国内院内肺炎試験においては院内肺炎、市中肺炎の区別なく細菌性肺炎を対象として臨床試験を実施した。また、TAZ/PIPC（1:4）の小児感染症を対象とした臨床試験では、投与期間を原則として3日以上14日間以内として実施し、有効率が96.3%（154/160例）であった点も踏まえ、小児においては成人市中肺炎と同様に最長14日間の投与期間を設定した。

機構は以下のように考える。申請者は、小児の院内肺炎を想定した臨床試験を実施しておらず、小児の細菌性肺炎においては、TAZ/PIPC（1:8）の14日間を超えて投与された症例はない。しかしながら、敗血症及び感染性心内膜炎の症例においては、最長21日間までの投与における忍容性が確認されていることから、院内肺炎においては、成人と同様、やむを得ない場合には、最長21日間までの投与は可能と考える。ただし、製造販売後には、投与期間の情報を収集し、適切な時期に再度評価が必要と考える。

（7）製造販売後の検討について

1）製造販売後調査について

申請者は、製造販売後の使用成績調査の骨子について、以下の通り説明した。

使用成績調査では、重点調査項目を 投与前肝機能別の投与前後の臨床検査値（AST、ALT、 γ -GTP、ALP） 投与前腎機能別の投与前後の臨床検査値（BUN、クレアチニン、Ccr） 下痢の発現状況有無とし、調査期間を 2 年間、中央登録方式で、収集例数を 1000 例 [発現率 0.5% の副作用を 99% の確率で少なくとも 1 例検出できる患者数（922 例が必要）より算出] とする。この調査で 1000 例を収集した場合、開発時や TAZ/PIPC（1:4）の製造販売後調査の結果より、腎機能障害者が 200 例以上、肝機能障害者が 200 例以上、高齢者が 600 例以上、小児が 30 例以上の収集が見込まれ、これらの特定の患者集団及び特定の部分集団に対する安全性・有効性は検討できるものとする。なお、小児においては、TAZ/PIPC（1:8）の使用成績調査により 30 例以上の収集を見込んでおり、得られたデータについては、まず TAZ/PIPC（1:8）の治験時で収集された 66 例の有効性及び安全性のデータと比較し、安全性及び有効性の問題点を確認し、次に、TAZ/PIPC（1:4）で実施した使用成績調査において収集した小児 111 例と比較し、TAZ/PIPC（1:8）における安全性及び有効性の問題点を確認する予定である。

また、特定使用成績調査の骨子について、申請者は以下の通り説明した。

9 カ月齢未満の敗血症、感染性心内膜炎、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の小児患者を対象に、調査期間を 2 年間として、中央登録方式で 50 例以上の症例を収集する。

経年的抗菌活性の変動（耐性化状況）を検討する目的で、TAZ/PIPC（1:8）の適応菌種、及び適応疾患の主要起炎菌の各菌種（属）を各 30～100 株を収集する。

さらに、乳幼児（2 歳未満）を対象に、腎嚢胞発現に関する追跡調査については、詳細な実施方法及び追跡調査の実現可能性を検討しているが、計画書（骨子案）を作成するまでには至っていない。

機構は、以下の通り考える。

提出された臨床試験成績において、特定された安全性上の問題点としては、有害事象の発生頻度が高い肝機能異常、下痢（特に 2 歳未満の小児で発生する下痢・軟便）があることから、これらについて十分な情報が収集出来るような調査を計画する必要がある。また、非臨床試験などから示唆されている安全性のリスクとしては、どのようなものがあるかといった潜在的なリスクについても検討し、情報が収集できる通りすべきである。

また、機構は、これまでの議論の通り、PIPC の薬効と相関するパラメータである TAM は TAZ/PIPC（1:8）は TAZ/PIPC（1:4）を下回らないことから、有効性については、1:4 製剤と同等ないしは、それ以上の効果が得られると考えるものの、臨床試験などで安全性についての直接的な比較検討はなされていないことから、リスク・ベネフィットの比較考察はできず、また、PIPC 単剤を対照とした比較臨床試験など直接的な比較データはないことから、PIPC 単剤と TAZ/PIPC（1:8）の臨床的意義等については、引き続き情報を収集する必要があると考える。

さらに、日本人における他の抗菌薬との併用投与時の有効性及び安全性に関する情報が得られていないことも踏まえ、日本人での他の抗菌薬との併用時の有効性及び安全性を検討することが望ましいと考える。加えて、小児における敗血症に対する症例は、今

般提出された臨床試験では認められていないため、その有効性及び安全性の情報を収集するためにも、一定例数以上の集積が必要と考える。

機構は、上記のような考えに則り、製造販売後調査全般を見直すように申請者に指示している。

2) 発熱性好中球減少症について

TAZ/PIPC (1:8) の英国添付文書では、発熱性好中球減少症に対してはアミノ配糖体と併用して投与することが明記されている。記載の根拠については、機構は、申請者に確認中である。

機構は、発熱性好中球減少症の患者では、緑膿菌による感染症など TAZ/PIPC (1:8) のニーズも高いと考えられることから、本邦においても速やかに開発を進めるべきであると考ええる。

(8) ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g [TAZ/PIPC (1:8)] の名称、及びタゾシン静注用 1.25g、同 2.5g [TAZ/PIPC (1:4)] からの切替えについて

機構は、ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g [TAZ/PIPC (1:8)] の名称について、タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g [TAZ/PIPC (1:4)] と誤用しないための方策及び TAZ/PIPC (1:8) 上市後における TAZ/PIPC (1:4) の取り扱いについて説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」の上市後には、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」から「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」へ全面的に切替える予定である。また、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」の場合、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」を連想させやすい名称であり、混同することによる医療事故も懸念される。したがって、切り替えに際しては、以下の点を確実に実施し、医療事故を効果的に防止する必要があると考える。

- ・ 「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」納入医療機関において、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」が採用された際には、TAZ/PIPC (1:4) を回収（返品）する。
- ・ 複数の医療機関に勤務する医師が「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」と「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」を取り違えることを防止するために、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」発売前に実施する「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」全納入医療機関の活動チェック表の調査の項目に非常勤医師の有無、薬剤管理センターからの納入、臨時採用の可否欄を設け調査し、それらの先の納入状況を MR が逐次フォローアップし確認する。
- ・ 「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」と「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」の包装形態（バイアルの大きさ、ラベル包装）、用法・用量、適応症の違いを明確に認識できる各種パンフレットを作成し、医療従事者に配布の上、注意喚起する。
- ・ 切り替えの期間中、薬剤部より「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」又は「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」を払い出す際に、医師、看護師へ用法・用量を再確認するよう薬剤師へ依頼し、また、感染対策にあたるのスタッフへも説明を行い、注意喚起する。
- ・ 大学等複数の医療機関に医師を派遣する医療機関での説明会を積極的に実施し情報

提供を徹底する。
機構は、これを了承した。

・資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

・総合評価

機構は、以上のような審査の結果、下記の効能・効果に対し、下記の用法・用量を投与した際の TAZ/PIPC (1:8) の安全性及び有効性は確認されたと考える。しかしながら、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- ・ TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性に関する機構の判断について
- ・ TAZ/PIPC (1:8) の投与推奨対象について
- ・ 用法・用量の適切性について
- ・ 投与期間設定の要否について

[効能・効果]

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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、プロビデンシア属

適応症 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎

[用法・用量]

- ・ 敗血症及び肺炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回 4.5g (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。

通常、小児には1回 112.5mg (力価) /kg を1日3回点滴静注する。なお、1回投与量の上限は成人における1回 4.5g (力価) を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。

- ・ 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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回 4.5g (力価) を1日2回点滴静注する。また、症状に応じて1日3回に増量できる。

通常、小児には 1 回 112.5mg (力価) /kg を 1 日 2 回点滴静注する。また、症状に応じて 1 日 3 回に増量できる。なお、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g (力価) を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。

(下線部は申請時からの変更箇所)

審査報告(2)

平成 20 年 4 月 14 日

・申請品目

[販 売 名]	ゾシン静注用 2.25g
	ゾシン静注用 4.5g
[一 般 名]	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
[申 請 者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 9 日

・審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について(平成19年5月8日付)」1及び2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 有効性について

機構は、主要な評価資料と位置づけられた国内市中肺炎比較試験は、対照薬(CAZ)の設定及び対象患者の設定に問題があると判断したが、PK/PDの観点から、PIPCの用量としてTAZ/PIPC(1:4)の用量を上回るTAZ/PIPC(1:8)の有効性は、TAZ/PIPC(1:4)に劣らないと考えられること、海外院内肺炎試験では、IPM/CSとの非劣性が検証されていること、CAZの投与が推奨されると考えられる患者層における有効性が示唆されたこと等から、総合的に判断して市中肺炎、院内肺炎ともにTAZ/PIPC(1:8)の有効性が示唆されたと判断した。

また、敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に対する有効性についても、TAZ/PIPC(1:8)は、PK/PDの観点から、TAZ/PIPC(1:4)を下回らないと判断した。

感染性心内膜炎については、敗血症試験において、TAZ/PIPC(1:8)は感染性心内膜炎の1例に有効ではあったものの、検出された起炎菌である*G.morbillorum*はレンサ球菌属の近縁菌種でありβ-lactamase産生能を有していないこと、欧米で感染性心内膜炎患者を対象とした臨床試験は行われておらず、2008年3月1日現在、海外においても、TAZ/PIPC(1:8)の適応症として感染性心内膜炎を有している国はないこと、PIPC及びTAZ/PIPC(1:4)においても本邦で適応は取得していないこと、臨床試験では、4週間以上の長期投与の安全性情報が限られていること等から、TAZ/PIPC(1:8)の適応症とすることは適切ではないと判断した。

以上の肺炎及び敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に対する機構の判断は、専門委員から支持された。しかしながら、感染性心内膜炎については、敗血症試験において、「抗菌薬臨床評価のガイドライン(平成10年8月25日 医薬審第742号)」で提示されている1

例で有効との基準を満たしながら、上記 から の理由により感染性心内膜炎を TAZ/PIPC (1:8) の適応症とすることは適切ではないと機構が判断していることを踏まえると、今後の感染性心内膜炎を適応症とする判断基準を明確にする必要があるとの指摘がなされた。

機構は、「抗菌薬臨床評価のガイドライン（前出）」を否定するものではないが、感染性心内膜炎の主たる起炎菌のうち TAZ/PIPC (1:8) が抗菌力を有する菌は、現時点において β -lactamase 産生能を獲得しておらず、既存のペニシリン系抗菌薬の治療抵抗性が問題となっている状況にはないことから、TAZ を配合した TAZ/PIPC (1:8) を用いて感染性心内膜炎を治療する臨床的な必要性は低いと考えた。したがって、上記 から の理由から総合的に判断して、TAZ/PIPC (1:8) の適応症とすることは適切ではないと考えた。この旨を専門委員に説明し、この機構の見解は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、TAZ/PIPC (1:8) の安全性の検討の結果、TAZ/PIPC (1:4) と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容性については特段の問題はないこと、また、海外における安全性情報から、予測できない副作用が発現する可能性は極めて低いものと考ええる。ただし、TAZ/PIPC (1:4) と比較して、TAZ/PIPC (1:8) では、1 回用量としても、1 日用量としても、PIPC 用量が増加することから、TAZ/PIPC (1:8) の投与の際には、有害事象、特に消化管障害及び肝機能障害には注意する必要があり、肝機能障害例のみならず、肝機能正常例に対しても、より一層の注意が必要であると判断した。したがって、肝機能障害患者に対する TAZ/PIPC (1:8) の安全性については、製造販売後調査において更なる情報収集を行うとともに、頻回に肝機能検査を行い、注意深く臨床症状を観察することが望ましい。また、肝機能障害患者に対しては TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性は確立されていないことを情報提供した上で注意して投与することが必要であると考ええる。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、ペニシリン系薬は、 TAM_{90} (%) が 30%以上で増殖抑制効果 (static effect) 50% で最大殺菌効果 (maximum bactericidal effect) を示すことが報告されている (Clin Infect Dis. 1998; 26:1-12、Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47:1643-1646) ことを踏まえると、TAZ/PIPC (1:4) よりも PIPC 用量が増加する TAZ/PIPC (1:8) で増殖抑制効果が上回り、TAZ/PIPC(1:4) では十分な効果が得られなかった菌に対しても効果が期待できると考える。また、安全性の観点からも、TAZ/PIPC (1:8) の臨床使用に際しては大きな問題はないと判断した。しかしながら、PIPC を増量する臨床的な意義は理解し得るものの、TAZ/PIPC(1:8) のみならず、PIPC 単剤の用量を増加させる必要性に関する検討も必要と機構は考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から、PIPC 単剤と TAZ/PIPC (1:8) の使い分けについては、積極的に検討することが望ましいとの意見が述べられたことから、製造販売後には、関連学会等と協力し、PIPC 単剤と TAZ/PIPC (1:8) の使い分けに関して情報収集をすることが望ましいと機構は考える。

(4) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の議論を踏まえ、TAZ/PIPC (1:8) の効能・効果は、適応症として、申請された適応症のうち、感染性心内膜炎を除いた敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎とし、適応菌種としては、TAZ/PIPC (1:8) に感性的ブドウ球菌属、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が妥当であると判断した。

また、今般提出された評価資料からは、日本人における TAZ/PIPC (1:8) のエンピリックな使用についての情報は得られておらず、PIPC 及び TAZ/PIPC (1:4) との比較試験が実施されていないため、PIPC 単剤、TAZ/PIPC (1:4) 及び TAZ/PIPC (1:8) 3 剤のリスクベネフィットバランスについては、比較考察することができず、異同を判断できないと考える。

さらに、TAZ/PIPC (1:8) の投与に際しては、原則として感受性を確認し、 β -lactamase の関与が考えられ、TAZ/PIPC (1:8) に感性的起炎菌による中等症以上の感染症である場合にのみ投与されることが望ましい旨を注意喚起することが適切であると考えた。

以上の機構の判断に対し、「TAZ/PIPC (1:8) の投与に際しては、原則として感受性を確認し、 β -lactamase の関与が考えられ、TAZ/PIPC (1:8) に感性的起炎菌による中等症以上の感染症である場合にのみ投与されることが望ましい」との注意喚起をするとの点については、専門委員に支持された。

また、専門委員より以下のような意見が述べられた。TAZ/PIPC (1:4) の適応菌種ではないものの、PIPC 単剤の適応菌種 [モルガネラ・モルガニー、プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く) 及びバクテロイデス属] については、PK/PD の観点から PIPC 単剤の用量を上回る TAZ/PIPC (1:8) の有効性は PIPC に劣ることはないと考えられること、及び TAZ/PIPC (1:8) の申請適応症のうちこれら菌種の分離頻度は高く、かつ β -lactamase 産生株も多いことから、これらの菌種を適応菌種にするか否かについては、総合的に判断することが望ましい。

以上の点について、機構は、モルガネラ・モルガニー、バクテロイデス属、及びプレボテラ属については、今回の申請された適応症における主たる起炎菌ではないこと、また、提出された臨床試験では検出されていないことから、現時点では適応菌種とすることが適切であるとは判断できないことを専門委員に説明し、この機構の見解は、専門委員に支持された。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、効能・効果を以下の通りとし、効能・効果に関する使用上の注意の項において、「TAZ/PIPC (1:8) の投与に際しては、原則として感受性を確認し、 β -lactamase の関与が考えられ、TAZ/PIPC (1:8) に感性的起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与すること」との旨を注意喚起することを指示した。

【効能・効果】

適応症 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、

適応菌種 本剤に感性的ブドウ球菌属、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

申請者はこれを了承した。

(5) 用法・用量について

肺炎及び敗血症、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する用法・用量について

機構は、TAZ/PIPC (1:8) の用法・用量は、敗血症及び肺炎の場合、「通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回 4.5g (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。」、また、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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1回 4.5g (力価) を1日2回点滴静注する。」とすること、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎において、1回 4.5g BID によって症状の改善が認められない場合は、他の抗菌薬への変更が望ましい旨の注意喚起をすることが適切であるとする。

上記の投与量及び投与回数に関する機構の見解は、専門委員に支持された。(なお、投与方法については、下記の 静脈投与法の必要性についての項、参照。)

投与期間について

投与期間については、提出された臨床試験のプロトコールに準じ、敗血症及び院内肺炎の治療に際しては、TAZ/PIPC (1:8) を最長 21 日間、市中肺炎では最長 14 日間、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎では 5 日間を目安に使用し、改善の兆しが見られないか、悪化する場合には、他の治療に切り替え、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる旨の注意喚起が必要であるとする。また、TAZ/PIPC (1:8) と他の抗菌薬との併用投与の有効性及び安全性に関する日本人での情報は得られていないため、有効性及び安全性の情報は得られていない旨を注意喚起する必要があるとする。

上記の機構の見解に対し、専門委員からは、以下の意見が述べられた。臨床試験では、定められた試験計画作成のガイドライン及び診療ガイドラインに則った投与期間が設定されており、現時点では臨床試験で設定された投与期間を目安とするしかないとする。しかしながら、臨床現場においては、臨床症状に応じて投与期間の短縮・延長がなされている状況であり、安全性を考慮し、投与することを前提とするのであれば、敢えて投与期間を用法・用量に記載する必要はない。一方で、臨床試験で実施された投与期間について情報提供し、耐性菌防止の観点から、不必要な長期投与を避けるよう注意喚起する必要があるとする。

機構は、臨床試験において TAZ/PIPC (1:8) の有効性・安全性が確認されている投与期間を添付文書に明記するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

静脈内投与法の必要性について

TAZ/PIPC (1:8) の静脈内注射時の日本人における安全性及び有効性に関する情報がない現時点においては、静脈内注射を TAZ/PIPC (1:8) の用法とすることは適切でないと判断した。

上記の機構見解に対し、専門委員からは、以下の意見が述べられた。急速静注は、 C_{max} が上昇するものの C_{max} が上昇しても TAZ/PIPC (1:8) の有効性の向上は期待できないのみならず、 C_{max} 上昇による未知の副作用が発現する可能性が否定できず、現時点では、敢えて静脈内投与を用法に含める必要はない。しかしながら、緩徐な静注については安全性に関する情報が得られていないものの、臨床実態に合わせて 30 分間の点滴静注に準じ選択可能な投与方法とすることが望ましいとの意見も述べられた。

機構は、以下の通り考える。投与速度を緩徐とした場合においても、静脈内注射については安全性に懸念があること、欧米においても TAZ/PIPC (1:8) の投与方法は 30 分間の静脈内投与とされていることから、TAZ/PIPC (1:8) の投与方法としては、点滴静注が推奨され则认为。しかしながら、著しい水分制限がかかっているような場合など点滴静注が困難な場合も想定されることから、このような場合においては、シリンジポンプなどを用い C_{max} の上昇が最小限に留められるような工夫をした上で緩徐な静脈内投与についても選択肢の一つとして差し支えないと考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、成人に対する用法・用量を以下の通りとするように申請者に指示した。

【成人の用法・用量】

- 敗血症及び肺炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g (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、静脈内注射することもできる。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

- 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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g (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、静脈内注射することもできる。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

申請者は、これを了承した。

(6) 小児について

機構は、小児に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性については、成人との薬物動態の比較、及び成人との起炎菌の相違を踏まえて、小児感染症試験を中心に評価した結果、成人と同様、 β -lactamase 産生菌、TAZ/PIPC (1:8) 感受性、PIPC 耐性の細菌感染症で、PIPC を含む他の抗生剤による治療に抵抗性の中等症以上の敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症に対しては、小児に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び忍容性は期待できるものと判断した。

また、用法・用量は、1 回 112.5mg/kg BID 又は TID とし、用法・用量に関連する使用上

の注意の項において、9 カ月齢未満の小児に対しては、クリアランスが低下するために安全性に留意する旨を注意喚起することが適切であること、投与期間についても、成人と同じ期間を目安とし、改善の兆しが見られないか、又は悪化する場合には、他の治療に切り替え、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる旨の注意喚起とすることで差し支えないと判断した。しかしながら、特に9 カ月齢未満の小児に対する用量の適切性、有効性及び安全性についての情報は極めて限られていることから、製造販売後には一定例数以上の情報を収集し、適切な時期に評価する必要があると考える。

以上の小児に対する TAZ/PIPC (1:8) の有効性及び安全性に対する機構の判断については、専門委員から支持された。

また、小児の用法・用量に関しては、専門委員より以下の意見が述べられた。

小児感染症試験では、9 カ月齢未満の小児に対しても、1 回 112.5mg/kg BID 又は TID の用法・用量が用いられていたものの、申請者の提示するように、薬物動態での検討結果から「90mg/kg TID」を用法・用量として設定することについては理解可能であると考ええる。また、臨床試験では9 カ月齢未満の小児の組入れは少数であったが、製造販売後には、使用される集団がより広くなることを考えると、根拠が十分とは言えないまでも、「90mg/kg TID」を用法・用量として設定しておく方が望ましいのではないかと意見が述べられた。

機構は、減量 (90mg/kg TID を投与) した際の、日本人小児に対する有効性への影響についての情報が得られていないことから、9 カ月齢未満の小児に対して 90mg/kg TID の用法・用量を推奨することが適切であるとは判断できないと考える。しかしながら、小児の用法・用量については、小児における臨床試験成績及び薬物動態の情報提供をした上で、適宜減量を検討する旨の注意喚起をすることを専門委員に提案し、専門委員から支持された。

したがって、機構は、申請者に小児の用法・用量を下記の通りとし、小児における臨床試験成績及び薬物動態の情報提供をするよう、申請者に指示した。

【小児用法・用量】

- 敗血症及び肺炎の場合

通常、小児には1 回 112.5mg (力価) /kg を1 日3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、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 4.5g (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、小児には1 回 112.5mg (力価) /kg を1 日2 回点滴静注する。なお、必要に応じて、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 4.5g (力価) を超えないものとする。

申請者はこれを了承した。

成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を対象とした尿路感染症試験では、TAZ/PIPC (1:8) の投与期間は5 日間とされ、一方で、小児感染症試験での腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎患者に

おける投与期間は最長 14 日間とされている。小児の尿路感染症については、成人の感染症のように腎盂腎炎、膀胱炎と区別して治療が行われることが少ないなど、成人とは異なる点も知られているが、小児感染症試験での投与期間（14 日間）を本剤の投与期間として設定した場合には、成人に対する投与期間と差異が生じる。この点については、専門委員より以下の意見が述べられた。

投与期間について小児と成人での差異が生じることについては、臨床試験で実施された投与期間を目安とする以上、現状ではやむを得ないと考える。また、臨床試験で実施された投与期間に関する情報提供をする必要はあると考えるものの、成人と同様に、用法・用量に取って投与期間を記載することは不要である。ただし、製造販売後において投与期間に関する情報収集をし、一定期間後には再度検討を行うことが望ましい。

機構は、小児の投与期間について、用法・用量に関連する使用上の注意の項に投与期間を目安として、臨床試験で得られた情報を記載するよう指示したところ、申請者は了承した。

（7）製造販売後調査及び臨床試験について

機構は、製造販売後の検討内容として、有害事象の発現頻度が高かった肝機能異常、下痢（特に 2 歳未満の小児で発生する下痢・軟便）について、非臨床試験などから示唆されている安全性の潜在的なリスクについて、PIPC 単剤と TAZ/PIPC（1:8）の臨床的意義等について、日本人での他の抗菌薬との併用時の有効性及び安全性について、小児における敗血症に対する有効性及び安全性についての情報を収集することが必要であると考え。また、機構は、発熱性好中球減少症の患者では、緑膿菌による感染症など TAZ/PIPC（1:8）のニーズも高いと考えられることから、本邦においても速やかに開発を進めるべきであると考え。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。さらに、上記に加え、薬剤感受性の継続調査、高齢者での安全性の情報収集が必要との意見が述べられた。また、腎嚢胞の発現に関する情報収集は必要と考えるが、一般的には腎嚢胞は発現までに長期間を要し、発現頻度も稀であることが予想され、さらに、腎嚢胞の発現による臨床症状への影響についても不明であることから、製造販売後において実施可能性も考慮した現実的な方策にて情報収集することが望ましいとの意見も述べられた。

以上の点について、申請者に指示したところ、申請者はこれを了解した。

（8）その他

機構は、ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g〔TAZ/PIPC（1:8）〕の名称、及びタゾシン静注用 1.25g、同 2.5g〔TAZ/PIPC（1:4）〕からの切替えについて、懸念される事項がないかどうかについて専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、臨床使用において、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」と「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」を併用させることのメリットは乏しいと考える。また、タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g から「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」へ適切に切り替えがなされるのであ

れば、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」との名称を用いることは特段問題ないと考えとの意見が述べられた。

機構は、「タゾシン静注用 1.25g、同 2.5g」から「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」に切り替えることを前提とするのであれば、「ゾシン静注用 2.25g、同 4.5g」との名称を用いることは可能であるとする。

(9) 審査報告 1 で確認中であった点について

審査報告(1)作成時に、申請者に照会中であった下記の点について、申請者より回答が提出され、機構は以下の内容を確認した。

TAZ/PIPC (1:8) の英国添付文書では、発熱性好中球減少症に対してはアミノ配糖体と併用して投与することが明記されている。機構は、この記載の根拠について説明を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

「発熱性好中球減少症に対してはアミノ配糖体と併用して投与すること」と記載された根拠になる試験として、好中球減少時の細菌感染患者対象に、4 試験 (D68P542 試験、D68P523 試験、D68P533 試験、D68P19 試験) が実施されている。このうち、D68P542 試験は pivotal study として、成人と小児を対象に、AMK 20mg/kg QD への上乗せとして TAZ/PIPC (1:8) 4.5g QID (小児 90mg/kg QID) と CAZ 2g TID (小児 35mg/kg TID) の比較試験が実施され、TAZ/PIPC (1:8) の有効性が示された。好中球減少症患者に TAZ/PIPC (1:8) とアミノ配糖体を併用した場合に、安全性上の新たなリスクが発現するという事はなかった。上記の回答を踏まえ、審査報告書(1)の機構見解についての変更はない。

(10) 有効期間の延長及び配合変化の検討結果について

1) 追加提出された安定性試験結果について

i) 長期保存試験について

継続中であった長期保存試験 (24 カ月) のデータが追加提出された。その結果、ゾシン静注用 4.5g では類縁物質の増加 (試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%)、TAZ 含量の低下 (試験開始時に比べ ■■■%) が認められた。ゾシン静注用 2.25g も同様に、類縁物質の増加 (試験開始時に比べ類縁物質総量として ■■■%)、TAZ 含量の低下 (試験開始時に比べ ■■■%) が認められたものの、その他の試験項目については変化が認められなかった。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドライン(平成 15 年 6 月 3 日発医薬審発第 0603004 号)」に基づき、ガラスバイアル密封で室温保存するとき、有効期間は 3 年とされた。

なお、長期保存試験を 36 カ月まで継続予定である。

2) 配合変化試験について

追加で下記の配合変化試験結果が提出された。

- ・配合方法 1:「ゾシン静注用 4.5g」1 本を取り、生理食塩液 100mL に溶解した後、配合薬剤を全量加え、混合する。

- ・配合方法 2 : 「ゾシン静注用 4.5g」1 本を取り、注射用水 20mL に溶解した後、配合薬剤を全量加え、混合する。
- ・配合方法 3 : 「ゾシン静注用 4.5g」1 本を取り、生理食塩液 100mL に溶解した後、配合薬剤と 1 : 1 の比率で混合する。

配合変化試験における変化所見

商 品 名	配合方法	変化所見 (- : 変化なし , + : 変化あり)		
		外 観	力価 ^{*1}	pH ^{*2}
アトラックス-P 注射液(25 mg/mL)	方法 1	-	-	+
コントミン筋注 25 mg	方法 1	-	-	+
ノバミン注	方法 1	-	-	+
ニコリン注射液 500 mg	方法 1	-	-	+
ソル・コーテフ 1000	方法 1	-	-	+
オルガトロノ注射液	方法 1	-	-	+
水溶性ヒドロコトノ注射液 500 mg	方法 1	-	-	+
セファランチン注 10 mg	方法 1	-	-	+
パントール注射液 100 mg	方法 1	-	-	+
フラッド注-30	方法 1	-	-	+
フラビタン注射液 10 mg	方法 1	-	-	+
ビタミン C 注「フソー」-500 mg	方法 1	-	+(6 時間)	+
ピタシミン注射液 100 mg	方法 1	-	+(24 時間)	+
静注用ピタノイリン	方法 1	- ^{*3}	-	-
ネオラミン・スリービー液 (静注用)	方法 1	-	-	-
大塚糖液 5%	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
キシリット注 5%「フソー」	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
ハイカリック液-2 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
5%フルクトン注	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
マンニトール S 注射液	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
トリパレン 1 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
アミカリック	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
アミカリック	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
強力モリアミン S	方法 2	-	+(3 時間)	+
	方法 3	-	-	+
モリブロン F	方法 2	-	+(3 時間)	+
	方法 3	-	-	-
プラスアミノ	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
ユニカリック L	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	+(1 時間)	- -	- -
ユニカリック N	方法 2	-	+(24 時間)	-
	方法 3	+(1 時間)	- -	- -
アミゼット B	方法 2	-	+(3 時間)	+
	方法 3	-	+(3 時間)	-

アミゼット XB	方法 2	-	+ (3 時間)	+
	方法 3	-	+ (3 時間)	+
ネオアミュー	方法 2	-	+ (3 時間)	+
	方法 3	-	-	+
キドミン	方法 2	-	+ (3 時間)	+
	方法 3	-	+ (3 時間)	+
マックアミン	方法 2	-	+ (3 時間)	+
	方法 3	-	-	+
アミノトリバ 2 号	方法 2	-	+ (24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
10%ES ポリタミン注射液	方法 2	-	+ (6 時間)	+
	方法 3	-	-	-
アデラビン 9 号	方法 1	-	-	+
アクチット注	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
EL-3 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
フィジオゾール・3 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
フルクトラクト注	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
ポタコール R	方法 2	-	+ (24 時間)	-
	方法 3	-	-	-
ラクテック注	方法 2	-	+ (24 時間)	+
	方法 3	-	-	-
ラクテック G 注	方法 2	-	+ (24 時間)	+
	方法 3	-	-	-
KN 補液 1A	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
KN 補液 3B	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
大塚食塩注 10%	方法 1	-	-	+
ヴィーン D 注 (500 mL)	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
レプチラーゼ=S 注	方法 1	-	-	+
グラン注射液 75	方法 1	-	-	+
タチオン注射用	方法 1	-	-	+
メイロン	方法 2	-	+ (6 時間)	+
	方法 3	-	-	-
注射用エンドキサン 500 mg	方法 1	-	-	+
キロサイド注	方法 1	-	-	+
注射用サンラビン	方法 1	+ (24 時間)	- -	- -
フトラフル注	方法 1	-	+ (3 時間)	+
アドリアシン注	方法 1	-	-	+
ダウノマイシン	方法 1	-	-	+
ブレオ注射用 15 mg	方法 1	-	-	+
ペブレオ注 10 mg	方法 1	-	-	+
マイトマイシン注用 2 mg	方法 1	+ (24 時間)	-	+
オンコピン注射用 1 mg	方法 1	-	-	+
タキソール注 30 mg	方法 1	-	-	+
ピシバニール 5 KE	方法 1	-	-	+
レチナン静注用 1 mg[味の素]	方法 1	-	-	+
カルチコール注射液 8.5% 10 mL	方法 1	-	-	+
ハベカシン注射液	方法 1	-	-	+
ダラシン S 注射液	方法 1	-	-	+
トブラシン注 90 mg	方法 1	-	-	+

ピクリン注射液	方法 1	-	-	+
アザクタム注射液 1 g	方法 1	-	-	+
注射用硫酸アミカシン「萬有」200 mg	方法 1	-	-	+
イセパシン注射液 200	方法 1	-	-	+
エボセリン静注用	方法 1	-	-	+
ケイペラゾン静注用	方法 1	-	-	+
注射用コアキシ	方法 1	+(6 時間)	-	+
セフォピッド注射液 1 g	方法 1	-	-	+
セフォペラジン注射液 1 g	方法 1	-	-	+
タケスリン静注用 1 g	方法 1	- *4	-	+
チエナム点滴用	方法 2	+(24 時間)	-	+
	方法 3	-	-	+
注射用ピクシリン	方法 1	-	+(24 時間)	+
パニマイシン注射液	方法 1	-	-	+
パンスポリン静注用 1 g	方法 1	+(3 時間)	-	+
ベストコール静注用 1 g	方法 1	+(6 時間)	-	+
ファーストシン静注用 1 g	方法 1	+(24 時間)	-	+
ブロアクト静注用	方法 1	+(24 時間)	-	+
メロペン点滴用 0.5 g	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
オメガシン点滴用 0.3 g	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
カルベニン点滴用 0.5 g	方法 2	+(24 時間)	-	+
	方法 3	-	-	+
ゲンタシン注 60	方法 1	-	-	+
フィニバックス点滴用 0.25 g	方法 1	-	-	+
スルペラゾン静注用 1 g	方法 1	-	-	+
点滴静注用ミノマイシン	方法 1	+(24 時間)	- -	- -
ザイボックス注射液	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
シプロキササン注 300 mg	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-
パシル点滴静注用 500 mg	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
ファンガード点滴用 75 mg	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
ジフルカン静注用 0.2%[200 mg]	方法 2	-	-	+
	方法 3	-	-	-
ソセゴン注射液 30 mg	方法 1	-	-	+
メチロン注 10%	方法 1	-	-	+
ピソルボン注射液	方法 1	-	-	+
ネオフィリン注	方法 1	-	+(3 時間)	+
フェジン	方法 1	+(3 時間)	- -	- -
ハイカリック液-2 号	方法 2	-	-	-
	方法 3	-	-	-

- - : 実施せず

*1 残存率 93.0%未満のとき変化ありとした。

*2 配合直後と最終時点の pH の差が 0.20 以上のとき変化ありとした。

*3 静注用ピタノイリン (配合方法 1) 24 時間後の UV 測定後、溶液に濁りが認められた (24 時間後 30 分間の間)

*4 タケスリン静注用 1g (配合方法 1) 24 時間後の UV 測定後、溶液に濁りが認められた (24 時間後 30 分間の間)

() 内は変化を認めた時点を示す。

・資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.2.5 [10038020]、5.3.3.1.1 [10038010]、5.3.5.2.1 [YP18-P3SEP]、5.3.5.2.2 [YP18-P3UTI]、5.3.5.2.3 [YP18-P3PED]、5.3.5.2.4 [10038030]、5.3.5.1.1 [10038070/YP18-P3YCD]）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、クレアチニンクリアランス（CCr）推定値の除外基準に抵触した症例の組入れ、治験実施計画書からの逸脱（一部の臨床検査等の未実施、細菌学的検査の外部検査、中止基準の不遵守）症例報告書と原資料との不整合（検査結果及び有害事象の未記載等）が認められたこと、治験依頼者において上記の症例報告書と原資料の不整合が認められたことに関し、適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいこと、が認められたが大きな問題は認められなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

・総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような審査を行った結果、TAZ/PIPC（1:8）は TAZ/PIPC（1:4）に比べ、PIPC 量が増加されていることから、有効性については、TAZ/PIPC（1:4）と同等ないしはそれ以上と考えられる。また、臨床試験成績から、申請された適応症のうち、敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を適応症とし、TAZ/PIPC（1:8）の投与対象は原則として感受性を確認し、β-lactamase の関与が考えられ、TAZ/PIPC（1:8）に感性的起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与されることが望ましいと判断した。

安全性については、TAZ/PIPC（1:4）に比べ、TAZ/PIPC（1:8）では PIPC 量が増加されることから、下痢及び肝機能障害等の副作用の発現に注意する必要があると考える。また、TAZ/PIPC（1:8）の小児に関する安全性、有効性、用法・用量に関する情報、高齢者や他の抗菌薬との併用時の安全性及び有効性に関する情報は限られていること、及び PIPC と TAZ/PIPC（1:8）の相互の使い分けについては明確ではないことから、これらの点については製造販売後に情報収集する必要があると考える。

したがって、下記の指示事項を付与した上で、下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 6 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[効能・効果]

適応菌種

本剤に感性的のブドウ球菌属、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

適応症

敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎

[用法・用量]

・敗血症及び肺炎の場合

通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g (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、静脈内注射することもできる。

通常、小児には 1 回 112.5mg(力価)/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、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 4.5g (力価) を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

・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ナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、1 回 4.5g (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、静脈内注射することもできる。

通常、小児には 1 回 112.5mg(力価)/kg を 1 日 2 回点滴静注する。必要に応じて、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 4.5g (力価) を超えないものとする。

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。

(下線は申請時からの変更箇所)

【指示事項】

・ 製造販売後において以下の情報を収集すること。

有害事象の発現頻度が高かった肝機能異常、下痢 (特に 2 歳未満の小児で発現する下痢・軟便) について

非臨床試験などから示唆されているヒトでの腎嚢胞の発現について

PIPC 単剤と TAZ/PIPC (1:8) の相互の使い分け等について

日本人での他の抗菌薬との併用時の有効性及び安全性について

小児における敗血症に対する有効性及び安全性について

薬剤感受性について

高齢者における安全性及び有効性について

- ・ 発熱性好中球減少症の患者に対する TAZ/PIPC (1:8) 開発を速やかに検討すること。

・ 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の訂正 (記載ミス) によっても、審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
3 (iii) 毒性試験成績の概要 < 提出された試験成績の概要 > (2) 反復投与毒性試験	・・・腎機能障害が認められないことから、毒性学的に重篤なものとは判断されている。	・・・当該病変に起因した腎機能障害は認められていない。
4 (iii) < 機構における審査の概略 > (3) 臨床的位置付けについて	疣贅	疣腫
4 (iii) < 機構における審査の概略 > (4) 効能・効果について 表「臨床分離株における TAZ/PIPC (1:8) の MIC range、MIC ₉₀ 値」	モルガネラ・モルガニー、プロピデシニア属、プレボテラ属の欄	削除
4 (iii) < 機構における審査の概略 > (6) 小児に対する適応について 表「海外臨床試験における 9 カ月齢未満と 9 カ月齢以上の安全性プロファイル」	38/158 (24.0%)	38/158 (24.1%)
4 (iii) < 機構における審査の概略 > (6) 小児に対する適応について 表「海外臨床試験における 9 カ月齢未満と 9 カ月齢以上の安全性プロファイル」	1/148 (0.7%)	2/148 (1.4%)
4 (iii) < 機構における審査の概略 > (6) 小児に対する適応について 表「海外臨床試験における 9 カ月齢未満と 9 カ月齢以上の安全性プロファイル」	5/451 (1.1%)	6/451 (1.3%)

審査報告書（２）

平成 20 年 5 月 30 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 2.25g
②ゾシン静注用 4.5g
[一 般 名] タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 5 月 9 日

[審 査 結 果]

審査報告書の下記の点について、誤記が認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告書の結論に影響がないことを確認した。

審査報告書 該当箇所	現行	訂正後
審査報告書 [化学構造]	[化 学 名] (日本名) (+)-(2<i>S</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3- メ チ ル -7- オ キ ソ -3-(1<i>H</i>-1,2,3- ト リ ア ズ ル -1- イ ル メ チ ル)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプ タン-2-カルボン酸 4,4-ジオキシド (英 名) (+)-(2<i>S</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-methyl-7-oxo-3-(1<i>H</i>-1 ,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicy clo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide	[化 学 名] ＜タゾバクタム＞ (日本名) (+)-(2<i>S</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3- メ チ ル -7- オ キ ソ -3-(1<i>H</i>-1,2,3- ト リ ア ズ ー ル -1- イ ル メ チ ル)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプ タン-2-カルボン酸 4,4-ジオキシド (英 名) (+)-(2<i>S</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-methyl-7-oxo-3-(1<i>H</i>-1,2 ,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide ＜ピペラシリン水和物＞ (日本名) (+)-(2<i>S</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-6-[(<i>R</i>)-2-(4- エ チ ル -2,3- ジ オ キ ソ -1- ピ ペ ラ ジ ン カ ル ボ キ サ ミ ド)-2-フェニルアセトアミド]-3,3-ジメ チル-7-オキシ-4-チア-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 一水和 物 (英 名) (+)-(2<i>S</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-6-[(<i>R</i>)-2-(4-ethyl-2,3-di oxo-1-piperazinecarboxamido)-2-pheny lacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia- 1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxyli c acid monohydrate
審査結果 [用法・用量]、審査 報告（２）Ⅱ.(6)【小児用法・用 量】及び審査報告（２）Ⅳ総合	修正後の記載へと変更する。	通常、小児には、1 回 112.5mg（力価） /kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、 必要に応じて、静脈内注射することも

審査報告書 該当箇所	現行	訂正後
評価 [用法・用量] ・敗血症及び肺炎の場合（小児に関する用法・用量）		できる。また、症状、病態に応じて <u>1</u> 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 4.5g（力価）を超えないものとする。
審査結果 [用法・用量]、審査報告 (2) II.(6) 【小児用法・用量】及び審査報告 (2) IV 総合評価 [用法・用量] ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合（小児に関する用法・用量）	修正後の記載へと変更する。	通常、小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて <u>1</u> 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 4.5g（力価）を超えないものとする。
審査報告 (1) II.1.P6 下から 9 行目	TAZ/PIPC (1:4) を併用し 1 回投与量を 4.5g として	TAZ/PIPC (1:4) <u>2.5g に PIPC 2g</u> を併用し 1 回投与量を 4.5g として・・
審査報告 (1) II.4.(iii) 〈提出された試験の概略〉P30 海外臨床試験一覧（参考資料）の表	(対象:敗血症) Expert Report 及び (対象:小児) Expert Report	Expert Report 19 ■■■ 及び Expert Report 20 ■■■
審査報告 (1) II.4.(iii) 〈提出された試験の概略〉 P39 Expert Report 1991 の表	健康成人対象試験欄 (D68P32 試験、D68P503 試験) の 2 行	削除
審査報告 (1) II.4.(iii) 〈機構における審査の概略〉 (1) 4)③1 行目	TAZ/PIPC(1:4)の市販後成績調査及び	TAZ/PIPC(1:4)の市販後 <u>使用</u> 成績調査及び
審査報告 (2) II.(10)配合変化試験における変化所見の表	商品名：アミカリック	2 つの表のうちの 1 つの表を削除
審査報告 (2) IV.総合評価 [用法・用量]・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合（成人に関する用法・用量）	症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。	症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。（下線あり）
審査報告 (2) IV.総合評価【指示事項】	・発熱性好中球減少症の患者に対する TAZ/PIPC(1:8)開発を速やかに検討すること。	・発熱性好中球減少症の患者に対する TAZ/PIPC(1:8) <u>の</u> 開発を速やかに検討すること。