

ゾシン静注用 2.25, 同静注用 4.5 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

ゾシン静注用 2.25

ゾシン静注用 4.5

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.5.1	製品開発の根拠	5
1.5.1.1	はじめに	5
1.5.1.2	国内及び外国における承認状況	5
1.5.2	腹腔内感染症の臨床的/病態生理学的側面と問題点	6
1.5.3	腹腔内感染症の診療ガイドライン	8
1.5.3.1	国内における診療ガイドライン	8
1.5.3.2	外国における診療ガイドライン	9
1.5.4	腹腔内感染症に対して臨床試験を行ったことを支持する科学的背景	9
1.5.5	開発計画	10
1.5.5.1	臨床開発の経緯	10
1.5.5.2	腹腔内感染症の開発計画及び今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ	11
1.5.5.3	試験デザイン及びGCP遵守に関する記述	12
1.5.6	有効性に関する結果	13
1.5.6.1	腹腔内感染症に対する有効性	13
1.5.6.2	β -Lactamase 産生菌検出症例に対する有効性	14
1.5.6.3	複数菌感染患者に対する有効率	15
1.5.6.4	他剤無効例に対する臨床効果	15
1.5.6.5	無効患者	15
1.5.6.6	存続菌	15
1.5.6.7	投与後出現菌	16
1.5.6.8	観察された効果の大きさと臨床意義	16
1.5.7	安全性に関する結果	17
1.5.7.1	比較的良好に見られる有害事象	17
1.5.7.2	有害事象による投与中止について	18
1.5.7.3	死亡及びその他の重篤な有害事象	18
1.5.7.4	その他の重要な有害事象	18
1.5.7.5	国内試験からの安全性の総括	18
1.5.7.6	外国での安全性	19
1.5.7.6	小児における安全性	20
1.5.7.7	安全性評価のまとめ	21
1.5.8	海外における開発状況	21
1.5.9	参考文献	22

略号一覧表

略号	内容（定義）
医薬品機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（旧 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）
ALP	alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase, アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve, 血中濃度-時間曲線下面積
CAZ	Ceftazidime, セフトアジジム
CEPase	cephalosporinase, セファロスポリナーゼ
CL _{CR}	creatinine clearance, クレアチニンクリアランス
CL _R	renal clearance, 腎クリアランス
CL _T	total body clearance, 全身クリアランス
CXase	oxyimino-cephalosporinase, オキシイミノセファロスポリナーゼ
C _{max}	maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CPZ	Cefoperazon, セフォペラゾン
CTD	Common Technical Document, コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）
CYP	Cytochrome P450 enzymes, チトクローム P450 酵素
DEt-PIPC	脱エチルピペラシリン vPIPC の活性代謝物
DIC	disseminated intravascular coagulation, 播種性血管内凝固
ESBL	extended spectrum β-lactamase, 基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
FAS	full analysis set, 適格例のうち、治験薬が 1 回でも投与された症例
GCP	Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IVH	intravenous hyperalimentation, 中心静脈栄養
M-1	TAZ の非活性代謝物
MBC	minimum bactericidal concentration, 最小殺菌濃度
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, ICH 国際医薬用語集日本語版
MIC	minimum inhibitory concentration, 最小発育阻止濃度
MPC	mutant prevention concentration, 耐性菌抑制濃度
PAE	postantibiotic effect, ある抗菌薬が微生物に短時間接触した後に薬剤がなくなっても持続してみられる増殖抑制効果で、薬剤の sub-MIC 効果によらないもの
PCase	Penicillinase, ペニシリンナーゼ
PD	Pharmacodynamics, 薬力学
PIPC	Piperacillin, ピペラシリン
PK	Pharmacokinetics, 薬物動態学
PSUR	Periodic Safety Update Report, 定期的安全性最新報告
PT	preferred terms, 基本語（有害事象の表示）
PTCD	percutaneous transhepatic cholangiographic drainage, 経皮経肝胆道ドレナージ
RTI	respiratory tract infection, 呼吸器感染症
SBT	sulbactam, スルバクタム
SBT/CPZ	SBT:CPZ = 1:1（力価比）（配合剤, セフォペラジン注射用）
SIRS	systemic inflammatory response syndrome, 全身性炎症反応症候群
SOC	system organ class, 器官別大分類（有害事象の表示）
t _{1/2}	elimination half life, 消失半減期
TAM	time above MIC, 薬剤の血中濃度が MIC 値を上回る時間
TAZ	Tazobactam, タゾバクタム
UTI	urinary tract infection, 尿路感染症
VAP	ventilator-associated pneumonia, 人工呼吸器関連肺炎
V _{SS}	Distribution volume at steady state, 定常状態分布容積
YP-14（外国）	TAZ:PIPC = 1:4（力価比）（配合剤, 外国での臨床試験又は市販後の 1:4 製剤）

略号	内容（定義）
YP-14（国内）	TAZ:PIPC = 1:4（力価比）（配合剤，国内での臨床試験又は市販後の製剤；タゾシン静注用）
YP-18	TAZ:PIPC = 1:8（力価比）（配合剤，本剤）
YP-18（外国）	TAZ:PIPC = 1:8（力価比）（配合剤，外国での臨床試験又は市販後の1:8製剤）
γ-GTP	γ-glutamyl transferase (γ-glutamyl transpeptidase), γ-グルタミルトランスフェラーゼ

本文中に記述された本剤及び他の抗菌薬の用量及び濃度は、すべて力価表示である。

略号一覧表（菌名）

略名	学名（定義）
<i>A. calcoaceticus</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>A. faecalis</i>	<i>Acinetobacter faecalis</i>
<i>A. lwoffii</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>A. xylosoxydans</i>	<i>Acinetobacter xylosoxydans</i>
<i>C. diversus</i>	<i>Citrobacter diversus</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i> , シトロバクター・フロインディ
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>E. avium</i>	<i>Enterococcus avium</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> , エンテロバクター・クロアカ
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> , 大腸菌
<i>E. durans</i>	<i>Enterococcus durans</i>
<i>E. avium</i>	<i>Enterococcus avium</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , 腸球菌
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , インフルエンザ菌
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , 肺炎桿菌
<i>M (B). catarrhalis</i>	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> , モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス
<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i> , モルガネラ・モルガニー
NFGNR	non-fermenting gram-negative rod, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , 髄膜炎菌
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 緑膿菌
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i> , プロテウス・ミラビリス
<i>P. stuartii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>P. rettgeri</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i> , プロテウス・ブルガリス
<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> , B群レンサ球菌
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , 黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> , メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
<i>S. capitis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
CNS	coagulase-negative staphylococci, コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 表皮ブドウ球菌
<i>S. haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>S. intermedius</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i> , 霊菌
<i>S. oralis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , 肺炎球菌
PRSP	penicillin-registant <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ペニシリン耐性肺炎球菌
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> , 化膿レンサ球菌
<i>S. rubidaea</i>	<i>Serratia rubidaea</i>

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 製品開発の根拠

1.5.1.1 はじめに

ゾシン（本剤）は広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗菌薬であるピペラシリン（PIPC）と、 β -lactamase 阻害剤であるタゾバクタム（TAZ）を、TAZ:PIPC の力価比 1:8 の割合で配合した注射用抗菌薬である（図 1.5.1.1-1）。

TAZ は、1983 年に大鵬薬品工業株式会社で創製された β -lactamase 阻害剤であり、各種細菌が産生するペニシリナーゼ（PCase）、セファロスポリナーゼ（CEPase）及び基質特異性拡張型 β -lactamase（extended spectrum β -lactamase, ESBL）などの β -lactamase を不可逆的に阻害する^{1,2)}。

PIPC は、富山化学工業株式会社で開発されたペニシリン系抗菌薬であり、ブドウ球菌属などのグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、安全性に優れていたことから国内で 1979 年に承認されて以来 30 年以上に渡り広く臨床の現場で使用されてきた。しかし、近年では、耐性菌の増加によりセファロスポリン系やカルバペネム系の抗菌薬に比べて相対的に抗菌力が低下し、重症・難治性感染症の治療には単独では使用しにくくなっている。

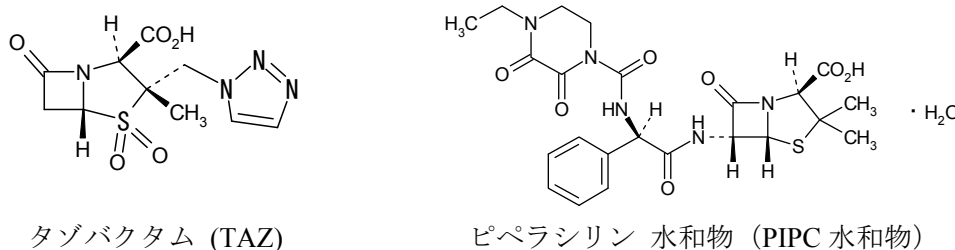


図 1.5.1.1-1 本剤の構造

PIPC 耐性は、主にブドウ球菌属、腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌及び嫌気性菌の産生する β -lactamase による不活化に起因する。PIPC はこれらの菌に対して基本的に広い抗菌スペクトルを有するため、これらの菌の産生する β -lactamase を阻害する TAZ を配合することにより、抗菌力が回復し、臨床的有用性の向上が期待されたことから、TAZ と PIPC の配合剤の臨床開発が国内と外国で進められた。

1.5.1.2 国内及び外国における承認状況

国内では、2001 年 4 月に「タゾシン静注用」（TAZ:PIPC の力価比 1:4 の配合剤、2009 年 4 月承認整理）の承認を得たが、その適応症は「敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」、用法及び用量は 1 日 2.5～5 g/分 2 であり、外国に比べ用量が低く、適応症も狭い範囲であった。そこで、申請者は、海外における本剤の用法及び用量を参考に、国内における用法及び用量を PK-PD 解析と最近の臨床分離菌の感受性状況の観点から見直し、敗血症、市中肺炎、院内肺炎、複雑性尿路感染症及び小児細菌感染症を対象に、1 回投与量を 4.5 g（小児では 112.5 mg/kg）とする臨床試験を実施した。本剤は、2008 年 7 月に承認され、その用法及び用量は、敗血症及び肺炎の場合、通常 1 回 4.5 g（小児では 112.5 mg/kg）1 日 3 回投与、重症・難治性肺炎では 1 日 4 回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の場合、通常 1 回 4.5 g（小児では 112.5 mg/kg）1 日 2 回投与、重症・難治性の場合 1 日 3 回投与となっている。

外国では、1992年7月にフランスで、次いで英国、ドイツ、米国において承認され、2011年10月現在では、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、発熱性好中球減少症を含む9適応症について90ヶ国以上で承認されている。これらの国における本剤の1回最大投与量は4.5g（TAZ 0.5g, PIPC 4g）、1日最大投与量は18g（TAZ 2g, PIPC 16g）であり、本剤は承認後、約20年に渡り重症・難治性感染症治療における標準的治療薬として繁用されてきた。

1.5.2 腹腔内感染症の臨床的/病態生理学的側面と問題点

腹腔には肝臓、胆嚢、脾臓、胃、腸管などや、腹膜に覆われる膵臓や腎臓などの多くの重要臓器があり、腹腔内は本来無菌である。腹腔内感染症の中でも、腹膜炎や胆道感染症は一般臨床で遭遇する頻度の高い感染症である。

腹膜炎はこの部位に生じた炎症であり、胃（胃潰瘍、胃癌など）、腸（十二指腸潰瘍など）、胆嚢（急性胆嚢炎、胆管炎など）などの穿孔、炎症により発症する。また、遠位の病原から血行性に腹膜に広がることもあり、経過中に膿が溜まった状態が腹腔内膿瘍である。

腹膜炎は、原発性細菌性腹膜炎と続発性（二次性）腹膜炎、及び三次性腹膜炎に分類される。一般に急性腹膜炎といえば、胃潰瘍穿孔あるいは虫垂炎穿孔のような消化管の穿孔あるいは炎症巣からの波及による腹膜炎（二次性）を指す。

原発性細菌性腹膜炎は、肝硬変腹水患者や腹膜透析患者などに見られる腹膜炎で、一次性腹膜炎とも言われる。大腸菌の分離頻度が最も高く、次いで、グラム陽性球菌（腸球菌属、*Streptococcus* 属、ブドウ球菌属など）と続く。

続発性（二次性）腹膜炎の原因としては、消化性潰瘍や外傷などによる消化管の穿孔、虫垂炎や憩室炎などの炎症巣からの波及などが挙げられ、それぞれに特徴のある基礎疾患を持つ。続発性腹膜炎からの分離菌は、*Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) をはじめとする嫌気性グラム陰性菌及び陽性菌の分離頻度が高く、好気性菌では大腸菌、腸球菌、*Streptococcus* 属及び *Klebsiella* 属などである。すなわち、一般に腹水中細菌は腸管内常在菌であり、穿孔から手術までの時間の経過の長い症例では感染の関与が大きい。また、*Bacteroides* 属などの嫌気性菌の単独感染は少なく、大腸菌などの好気性菌との混合感染が多い。胃・十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎（上部消化管）では腹水の菌陰性例が四分の一に見られ、陽性であっても単独菌感染が多い。菌種としては *Streptococcus* 属などのグラム陽性球菌が多く、真菌の分離頻度も高い。結腸（下部消化管）穿孔では、ほとんど全例で腹水中細菌陽性であり嫌気性菌も含めグラム陰性桿菌の分離頻度が高く、半数以上は2菌種以上の複数菌感染である。しかも汚染細菌数が多いので細菌性ショックとなりやすい。また、骨盤腹膜炎は、子宮付属器炎に引き続いて発症することが多いが、虫垂炎の破裂など消化管破裂に続発することもある。そのため、骨盤腹膜炎の原因菌は、子宮付属器炎と同様に、好気性グラム陰性桿菌、好気性グラム陽性球菌、嫌気性菌、淋菌、クラミジア属などが原因となり、複数菌感染が多く、好気性菌・嫌気性菌ともに β -lactamase 産生菌であることが多いとされている³⁾。

三次性腹膜炎は、ICUの極めて重症な患者などにおける腹腔内にドレナージを要するような明らかな感染源のない腹膜炎で、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌属、緑膿菌、カンジダ属などの耐性菌が高率に分離される。

腹膜炎の治療は手術療法と抗菌化学療法の組み合わせが原則であり、予後は以下の3点の良否で決まる。すなわち、(1)穿孔部に対する外科手術、(2)循環動態のサポート、(3)適切な抗菌薬投与である。穿孔部に対する外科的処置が不完全な場合には、細菌感染が持続し、抗菌薬の効果

が得られ難い。胃・十二指腸潰瘍穿孔では、細菌の関与が少なく、近年、保存的療法を行う症例が増加している。しかし、高齢者や食後3時間以内の穿孔例あるいは穿孔より時間の経過した症例では、保存的療法のみでは限界のあることがほとんどである。

腹腔内膿瘍は主に、術後、外傷後、又は腹部感染及び炎症に伴って発生し、特に腹膜炎又は穿孔が起こった場合に形成される。多くの腹部膿瘍は中空臓器の穿孔又は結腸悪性腫瘍に続いて発生する。他の膿瘍は、虫垂炎、憩室炎、クローン病、膵炎、骨盤内炎症性疾患などの病態又は汎発性腹膜炎を引き起こすあらゆる病態に起因する感染又は炎症の周囲への波及によって発生する。原因菌は、通常、正常な腸内細菌叢を反映し、嫌気性菌及び好気性菌が複雑に混合している。最も多い分離株は、好気性グラム陰性桿菌（大腸菌及び肺炎桿菌）並びに嫌気性菌（特に *B. fragilis*）である。

胆道感染症では腹部超音波検査やコンピュータ断層撮影などを駆使した診断と、それをもとにした的確な治療が要求される。治療では超音波ガイド下ドレナージや手術などの外科的処置を必要とすることが多く、これに抗菌化学療法が併用されはじめて適切な治療法が成立する。

急性胆嚢炎は何らかの原因で胆嚢管が閉塞し、内圧の上昇が起こっている病態であり、その約90%は結石による胆嚢管の閉塞を原因とする機械的・化学的炎症である。本来、最初から細菌感染が関与する病態ではないが、胆汁中細菌が陽性で、胆嚢管に結石が嵌頓した場合には、細菌感染は二次的であるが最初から関与し病態が重篤となる。一方、胆汁中細菌陰性例であっても胆嚢炎が発症すると、胆汁中細菌は陽性となる。胆汁中細菌は抗菌化学療法の目標となるため、その推定は治療上重要なポイントとなる。胆道感染からの分離菌のうち、好気性菌では腸球菌の分離頻度が最も高く、次いで大腸菌、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、緑膿菌の順である。嫌気性菌は続発性腹膜炎と比較し低率である。

急性胆管炎は、胆道の閉塞により胆道内圧が上昇し、胆汁中細菌やエンドトキシンが肝臓、肝静脈を経由し全身性に逆流することがその病態である。胆汁中の細菌、エンドトキシン、エキソトキシンあるいは細菌の代謝産物が関与し、最終的には細菌性ショックを呈し、多臓器不全となる。胆道内圧 20 cm H₂O 以上で見られ、閉塞性黄疸が高度なほど、しかも長く続いた症例ほど逆流は生じやすい。本症は、胆管結石症で多く見られる。外胆汁瘻を施行すると、10日～2週間後にはほとんどの症例で胆汁中細菌が陽性となるが、このような症例で胆汁の流出障害が生じると同様な病態となる。胆道に閉塞が生じても胆汁中細菌が陰性であれば重大な病態へと急速に進行していくことはない。したがって、閉塞性黄疸時に胆汁中細菌が陽性であるかどうかの判断は重要となる。重篤化を避けるためには、胆汁中細菌陽性要因を十分に認識して治療に当たらなければならない。経皮経肝胆道ドレナージなど確実な方法で胆道内圧を減圧することがポイントである。

腹腔内感染症では、主としてグラム陰性桿菌と嫌気性菌が関与しており、この2群の菌がカバーされていればエンピリカルな治療としては十分であることが多い。嫌気性菌（特に *B. fragilis* group）は、本剤のような、 β -lactamase 阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬もしくはカルバペネム系薬への耐性化は見られないが、セファマイシン系やクリンダマイシンに対する耐性化率が高いと報告されている。そのため、*B. fragilis* が十分にカバーされていない抗菌薬では、治療成績が不良となることも報告されている^{4,5,6,7}。また、国内では第3,4世代セファロsporin系薬とカルバペネム系薬の使用量が外国に比べて多く、これら抗菌薬の不適切で過量な使用は、耐性菌の出現を生じる可能性が指摘されている^{8,9}。

1.5.3 腹腔内感染症の診療ガイドライン

1.5.3.1 国内における診療ガイドライン

2005年に本感染症領域において初めての各論的ガイドラインとして、「科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン（第1版）」¹⁰⁾が公表され、次いで、東京でのコンセンサス会議を経て、国際版の「Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis」¹¹⁾が2007年に発刊されている。また、2005年に発刊された「抗菌薬使用のガイドライン」¹²⁾では、腹膜炎及び胆道感染症における抗菌薬使用の原則について述べている。

科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン¹⁰⁾では、世界に先駆けて急性胆管炎と急性胆嚢炎の診断基準、重症度判定基準、重症度別の診療などについて提示している。

本診療ガイドラインにおける抗菌薬の使用に関する基本的な投与方法については、「full doseの抗菌薬を静注投与することが原則である」とし、(1) 想定される起炎菌に対する抗菌力、(2) 抗菌薬の胆道移行性、(3) 胆管炎・胆嚢炎の重症度、(4) 胆道閉塞の有無、(5) その患者に対する過去の抗菌薬投与歴、(6) その施設での過去の起炎菌検出状況などを考慮するとされている。また、胆管胆汁中移行の良好な静注抗菌薬のひとつとして「タゾシン静注用」（TAZ:PIPCの力価比1:4の配合剤、2009年4月承認整理）が記載されている。

更に、本ガイドラインをもとに作成されたTokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis¹¹⁾では、胆管炎の重症度がmoderate（grade II）とsevere（grade III）の患者及び中等症の胆嚢炎に対する単剤治療薬として「タゾシン静注用」（TAZ:PIPCの力価比1:4の配合剤、2009年4月承認整理）を推奨しているが、投与量（1日5g）が米国承認用量（1日13.5g）に比べて少ないことが指摘されている。

2005年に公開された抗菌薬使用のガイドライン¹²⁾では、腹膜炎及び胆道感染症患者における抗菌薬投与方法について、以下のように記載している。

腹膜炎周術期における抗菌薬は、手術に関係なく、診断がついた時点から投与を開始する。穿孔部位が判明したら、使用している抗菌薬がその部位の腸内常在菌をカバーできる抗菌スペクトルを持っているかを確認する。易感染患者などの特殊な症例では手術中に採取した腹水の培養と薬剤感受性試験を施行し、使用している薬剤の感受性を確認する。更にドレーンからの排膿が続き、感染が持続する場合にも、細菌検査を行い、培養結果に基づいた薬剤に変更する。術後感染の原因菌は術後ドレーンより分離される細菌の頻度に類似する。感受性がありながら炎症が持続する場合には、画像診断による感染病巣の評価が必要となる。下部消化管穿孔性腹膜炎後では、時間を経過した後に嫌気性菌による感染（膿瘍形成）をとくに見るので注意する。上部消化管穿孔（胃・十二指腸穿孔など）ではグラム陽性球菌の占める割合が高いため、広域ペニシリン系薬（ β -lactamase阻害剤配合薬を含む）あるいは第1,2世代セファロsporin系抗菌薬が選択される。下部消化管穿孔ではグラム陰性桿菌や嫌気性菌の関与する頻度が高く、更に複数菌の感染であるため、これらに抗菌力を有し、更に β -lactamaseにも安定な抗菌薬が選択される。

また、急性胆嚢炎では、軽症では経口抗菌薬が適応となり、中等症以上では主に注射薬が使用される。原則的には胆汁中への移行が良好な薬剤、副作用の少ない薬剤で、大腸菌、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属などの好気性グラム陰性桿菌に抗菌力を有する薬剤が選択される。重症例では、良好な臨床効果が得られるカルバペネム系抗菌薬（胆汁への移行は低い原因菌に対する抗菌力に優れる）が選択される。急性胆管炎の抗菌薬非治療例では大腸菌、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属

をカバーする薬剤が適応となる。しかし、抗菌薬が投与されていた症例ではカルバペネム系薬あるいは注射用ニューキノロン系薬が適応となる。

以上のように、国内の腹腔内感染症に関連する診療ガイドラインにおいて、タゾシン静注用（TAZ:PIPC の力価比 1:4 の配合剤、2009 年 4 月承認整理）は、腹腔内感染症治療薬として有用な抗菌薬として推奨されているが、国内で承認されている投与量では少ないことが指摘されている。

1.5.3.2 外国における診療ガイドライン

外国における腹腔内感染症に関する診療ガイドラインとしては、米国外科感染症学会（Surgical Infection Society, SIS）及び米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America, IDSA）の共同（2009 年）¹³、ベルギー感染症諮問委員会（Infectious Disease Advisory Board, IDAB, 2006 年）¹⁴及びスペイン化学療法学会（2005 年）¹⁵がある。

米国外科感染症学会と米国感染症学会が共同で公表したガイドラインでは、2002 年と 2003 年に公表された各学会のガイドラインに、その後のエビデンスデータを加味するとともに、小児の腹腔内感染症に対する診断と治療についても書き加えられている。本ガイドラインにおける推奨薬は、重症度評価の指標である acute physiology and chronic health evaluation（APACHE）II スコアのほか臨床症状や臨床検査値も考慮した患者の重症度分類、抗菌薬の投与開始時期、細菌学的評価方法などを踏まえ、腹腔内感染症患者を市中感染型の軽症から中等症、市中感染型のハイリスク及び医療関連型に分類されている。小児の市中感染型腹腔内感染症、免疫不全や高齢などの危険因子を有する重症の腹腔内感染症及び胆道感染症において、本剤は単剤治療薬としてカルバペネム系抗菌薬と同じ位置付けで推奨されている。また、医療関連の複雑性腹腔内感染症についても、細菌学的な視点から耐性緑膿菌、ESBL 産生腸内細菌、*Acinetobacter* 属又はその他の多剤耐性グラム陰性菌の検出率が 20%未満の医療施設、ESBL 産生腸内細菌の検出される医療施設及び ceftazidime 耐性緑膿菌の分離率が 20%以上の医療施設における医療関連の複雑性腹腔内感染症に対する治療薬として、本剤はカルバペネム系抗菌薬と同様に推奨されている。

ベルギーIDAB のガイドラインでは、腹腔内感染症の原因菌を解説し、前投与薬による腸内細菌叢とそれに伴う原因菌への影響にも言及している。そのうえで感染症ごとの推定原因菌と推奨薬を記載しており、本剤は、前投与薬のある胆管炎、憩室炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、膵炎及び重症の胆嚢炎などに単剤での第一選択薬として記載されている。また、本ガイドラインでは、小児の穿孔性又は腹膜炎を併発する虫垂炎に本剤が推奨されている。

スペインのガイドラインは、米国外科感染症学会及び米国感染症学会のガイドラインも参考に、腹腔内感染症の重症度を判定し、感染症の原因菌を推定することにより、使用すべき抗菌薬を推奨している。本剤は、危険因子を有する患者及び免疫不全状態にある患者における第一選択薬として推奨されている。

以上のように、本剤は外国の主要なガイドラインにおいて、中等症以上の腹腔内感染症治療における単剤療法の推奨薬剤として位置付けられている。

1.5.4 腹腔内感染症に対して臨床試験を行ったことを支持する科学的背景

本剤は、ペニシリン系抗菌薬である PIPC に β -lactamase 阻害剤の TAZ を配合し、細菌の産生する薬剤耐性因子である β -lactamase を TAZ が不活化することにより PIPC の弱点を補強し、PIPC が本来有する広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を発揮させることができるようになった β -lactamase 阻害剤配合抗生物質製剤である。TAZ は PIPC を分解する PCase, CEPase 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ことが明らかにされている。「タゾシン静注用」（TAZ:PIPC の力価比 1:4 の配合剤、2009 年 4 月承認整理）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 産生率は、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 58.3% (67/115 株)、methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS) 33.3% (21/63 株)、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 8.8% (9/102 株)、*Escherichia coli* (*E. coli*) 97.3% (107/110 株)、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 86.0% (92/107 株)、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 15.8% (12/76 株)、*Providencia spp.* 100% (16/16 株)、*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 100% (100/100 株)、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 96.2% (101/105 株)、*Citrobacter spp.* 98.7% (75/76 株)、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 90.5% (105/116 株)、*B. fragilis* group 91.8% (56/61 株) であり¹⁶⁾、多くの菌種において β -lactamase が PIPC 耐性に関与していると考えられる。更に、PIPC に必要濃度の TAZ を添加した場合、PIPC 単独に比べて耐性菌出現頻度が低下することも実験的に証明されており、耐性菌出現抑制の観点からも、本剤は有用な抗菌薬と考えられる。

臨床分離菌の本剤に対する感受性分布と感染症患者の population PK パラメータを用いて、モンテカルロシミュレーション解析を行い、%Time above MIC の閾値を 30%及び 50%とした時の達成確率 (target attainment) を算出した。その結果を表 1.5.4-1 に示した。ペニシリン系抗菌薬は時間依存的な殺菌作用を示し、% Time above MIC が効果に相関するといわれており、% Time above MIC が 30%以上で増殖抑制効果 (static effect)、50%で最大殺菌効果 (maximum bactericidal effect) を示すことが示唆されている^{17,18)}。

増殖抑制効果を示すと考えられている %Time above MIC の 30%を閾値とした場合、本剤の 4.5 g を 1 日 3 回投与することで、MIC₉₀ が 128 μ g/mL を示すエンテロバクター属及び緑膿菌を含む全ての菌種で、達成確率は 80%を上回っていた。本剤は、腹腔内感染症の原因となるこれらの菌種に対して効果を示すことが予測され、腹腔内感染症に対して有効性が期待できると考えられた。

表 1.5.4-1 本剤を 4.5 g 1 日 3 回投与したときの、臨床分離菌に対するモンテカルロシミュレーション法による %Time above MIC 30%及び 50%の達成確率(%)

菌属・菌種	菌株数	MIC ₈₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)	達成確率 (%)	
				TAM 30%	TAM 50%
ブドウ球菌属(メチシリン耐性株を除く)	393	1	2	99.7	97.9
肺炎球菌	308	2	2	99.8	98.0
腸球菌属	304	8	8	98.9	95.2
大腸菌	322	2	4	97.7	95.9
シトロバクター属	190	32	64	87.5	81.0
クレブシエラ属	294	4	4	96.8	95.6
エンテロバクター属	243	64	128	82.9	73.1
セラチア属	232	32	64	88.0	80.3
プロテウス属	173	0.5	0.5	100	98.7
プロビデンスシア属	40	2	4	97.7	94.4
インフルエンザ菌	268	≤ 0.06	0.12	100	99.7
緑膿菌	324	32	128	85.1	70.3
バクテロイデス属	110	1	4	96.2	93.7
緑膿菌 ¹⁹⁾	3233	-	64	86.5	74.6

MIC は PIPC 濃度で表した。

1.5.5 開発計画

1.5.5.1 臨床開発の経緯

当初国内では、TAZ と PIPC の配合剤は配合比 1:4 の製剤「タゾシン静注用」（1 回投与量は 1.25

g 又は 2.5 g, 2009 年 4 月承認整理) 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・効果で承認になった。その後, 海外における本剤の用法及び用量を参考に, 国内における用法及び用量を PK-PD 解析と最近の臨床分離菌の感受性状況の観点から見直し, 1 回投与量を 4.5 g (小児では 112.5 mg/kg) とする臨床試験を実施した。本剤は, 2008 年 7 月に承認され, その用法及び用量は, 敗血症及び肺炎の場合, 通常 1 回 4.5 g (小児では 112.5 mg/kg) 1 日 3 回投与, 重症・難治性肺炎では 4 回投与, 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の場合, 通常 1 回 4.5 g (小児では 112.5 mg/kg) 1 日 2 回投与, 重症・難治性の場合には 3 回投与となっている。

本剤の開発過程における規制当局との医薬品追加相談での助言 (CTD 番号 2.5.1.6) も踏まえて, 申請者は, 本剤の外国における腹腔内感染症領域の臨床試験成績, 承認状況, 治療薬としての位置付けを精査した。更に, 本剤の体内動態と臨床分離菌の本剤感受性による PK-PD 解析結果も踏まえ, 外国と同じ用法及び用量で, また, 国内でも外国と同様の位置付けで使用できる腹腔内感染症治療薬として開発することとした。

1.5.5.2 腹腔内感染症の開発計画及び今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本剤は, 2008 年 7 月に承認され, その用法及び用量は, 敗血症及び肺炎の場合, 通常 1 回 4.5 g (小児では 112.5 mg/kg) 1 日 3 回投与, 重症・難治性肺炎では 1 日 4 回に増量することができ, 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の場合, 通常 1 回 4.5 g (小児では 112.5 mg/kg) 1 日 2 回投与, 重症・難治性の場合には 1 日 3 回に増量することができる。すなわち, 抗菌薬臨床評価のガイドライン (医薬審 743 号 平成 10 年 8 月 25 日付)²⁰⁾で述べている, 主軸となる感染症の呼吸器感染症と複雑性尿路感染症における本剤の臨床試験での有効性, 安全性及び TAZ と PIPC の配合意義は, 既に小児を含めて評価, 確立できていると考えた。そこで, 腹腔内感染症における本剤の有効性と安全性の評価は, 一般臨床試験で可能と考え, 同ガイドラインと「腹腔内感染症の臨床評価のためのガイドライン (案)」²¹⁾に従って菌推移検討症例の割合と β -lactamase 産生菌検出症例の割合を考慮して症例数を 100 例と決定した。一方, 外国の主要国 (米, 英, 独及び仏) における腹腔内感染症に対する 1 日用量は, 13.5 g (TAZ : 1.5 g, PIPC : 12 g) である。日本人と外国人における本剤の体内動態は大きく異なることが確認されていること, また, PK-PD 解析結果からも 13.5 g の 1 日用量 (4.5 g 1 日 3 回投与) の有効性が期待できることが確認できたことから, 日本人の腹腔内感染症患者における本剤の有効性と安全性を, 外国と同じ用量で評価することは妥当と考えられた。また, 小児については, 本剤が既に敗血症, 肺炎及び複雑性尿路感染症を適応症として同用量にて使用されていることに加えて, 日本人の感染症患児における本剤の体内動態が成人と異なることと, 小児の腹腔内感染症の原因菌が成人と同様であることから, 成人を対象とした試験成績から, 小児における本剤の有効性と安全性は類推可能と考えた。

本開発における国内臨床試験の概略を表 1.5.5.2-1 に示した。

日本人の安全性の評価については, 本剤の市販後調査における安全性定期報告書 (CTD 番号 5.3.6.1), 外国の提携会社である Pfizer 社が作成した定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report, PSUR) (CTD 番号 5.3.6.2) の概要, CCDS (第 17 版) (CTD 番号 別添 1.6.2) 及び Pfizer 社が外国で実施した臨床試験成績 (CTD 番号 5.3.5.4.1-4, 7-9) も国内における安全性を評価する上での参考資料とした。外国で実施された腹腔内感染症患者を対象とする臨床試験の一覧を表 1.5.5.2-2 に示した。

表 1.5.5.2-1 臨床試験一覧表

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬の用法・用 量及び投与方法	被験者数	被験者 (患者) の診断名	投与期間	主たる エンドポイント
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.2.1 (10038090)	オープンラ ベル多施設 共同試験	4.5 g を 1 日 3 回投 与(30 分以上で点 滴静注)	101 名 (FAS 95 名, PPS 87 名, 安全性解 析対象集団 100 名)	腹膜炎, 腹腔内 膿瘍, 胆嚢炎及 び胆管炎	原則として 最長 14 日間	投与終了時 (又は 中止時) の臨床効 果

表 1.5.5.2-2 外国臨床試験一覧表

試験の 種類	CTD 番号 (試験番号)	試験の 目的	試験 デザイン	被験薬の用法・用量 及び投与方法	被験者数 (登録)	患者 の診断名	投与 期間	資料の 取り扱い
臨床第 II 相試験	5.3.5.4.1 (D68P505)	有効性, 安全 性, 忍容性	無作為化オープン ラベル比較試験	4.5 g を 1 日 3 回投与 (30 分間点滴静注)	47 名	腹腔内感染症 (16 歳以上)	3 日間 以上	参考資料
臨床 第 II 相 試験	5.3.5.4.2 (D68P521)	有効性, 安全 性, 忍容性	無作為化オープン ラベル比較試験	4.5 g を 1 日 3 回投与 (30 分間点滴静注)	89 名	腹腔内感染症 (18 歳以上)	平均 6.3 日 間	参考資料
臨床 第 II 相 試験	5.3.5.4.3 (D68P515)	有効性, 安全 性, 忍容性	オープンラベル試 験	4.5 g を 1 日 3 回投与 (30 分間点滴静注)	155 名	腹腔内感染症 (16 歳以上)	5 日間 以上	参考資料
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.4.4 (D68P17)	有効性, 安全 性, 忍容性	無作為化オープン ラベル比較試験	3.375 g を 1 日 4 回投与 (30 分間点滴静注)	217 名	腹腔内感染症 (15 歳以上)	平均 3.1 日 間	参考資料
臨床薬理 試験	5.3.5.4.6 (D68P62)	薬物動態パ ラメータ, 安 全性, 忍容 性, 有効性	オープンラベル試 験	90 mg/kg を 1 日 3 回投 与 (30 分点滴静注)	13 名	腹腔内感染症 (小児, 6~12 歳)	6 日間	参考資料
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.4.7 (D68P543)	有効性, 安全 性, 忍容性	無作為化オープン ラベル比較試験	90 mg/kg を 1 日 3 回投 与 (30 分点滴静注)	168 名	腹腔内感染症 (小児, 2 ヶ月 ~16 歳)	3 日間 以上	参考資料
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.4.8 (D68P544)	有効性, 安全 性, 忍容性	オープンラベル試 験	90 mg/kg を 1 日 3 回投 与 (30 分点滴静注)	60 名	腹腔内感染症 (小児, 2 ヶ月 ~6 歳)	3 日間 以上	参考資料
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.4.9 (D68P304)	有効性, 安全 性, 忍容性	無作為化オープン ラベル比較試験	112.5 mg/kg を 1 日 3 回 投与 (30 分~1 時間点 滴静注)	273 名	腹腔内感染症 (小児, 2~12 歳)	5~14 日間	参考資料

1.5.5.3 試験デザイン及び GCP 遵守に関する記述

本剤については、既に敗血症、肺炎（院内肺炎を含む）、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎について国内治験を実施して効能を取得しており、製造販売後調査においても、その有効性と安全性は確立されつつある。また、海外では 80 ヶ国以上で腹腔内感染症の効能を有しており、その使用実績は豊富である。

したがって、本剤の腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎）患者における有効性及び安全性の評価は、抗菌薬臨床評価のガイドライン（医薬審第 743 号、平成 10 年 8 月 25 日）²⁰⁾に従って、オープンラベル試験とした。

本剤承認申請のために実施した臨床試験は「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して実施した。

1.5.6 有効性に関する結果

有効性の評価に用いた試験の概略を表 1.5.6-1 に示した。

有効性の概括評価は、国内で実施した腹腔内感染症の本剤に対する臨床第 III 相試験の臨床効果に基づいて行った。

表 1.5.6-1 有効性の評価に用いた試験

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験者数	感染症診断名	投与期間	エンド ポイント
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.2.1 (10038090)	オープンラベル多 施設共同試験	101 名 (FAS 95 名, PPS 87 名, 安全性解析対象 集団 100 名)	腹膜炎, 腹腔内 膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎	原則とし て最長 14 日間	投与終了時 (又 は中止時) の臨 床効果

1.5.6.1 腹腔内感染症に対する有効性

腹腔内感染症患者に対する本剤の有効性は、本剤が投与された 100 名の結果に基づき評価した。PPS は 87 名であった。そのうち、腹膜炎患者は 31 名、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎患者は 6 名、腹腔内膿瘍患者は 28 名、胆嚢炎患者は 18 名及び胆管炎患者 4 名であった。

投与終了時又は中止時の臨床効果（有効率）は 93.1%（81/87 名）であり、感染症診断名別では、腹膜炎 90.3%（28/31 名）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 83.3%（5/6 名）、腹腔内膿瘍 92.9%（26/28 名）、胆嚢炎 100%（全 18 名）、胆管炎 100%（全 4 名）であった（表 1.5.6.1-1）。

検出された原因菌は、好気性グラム陽性菌 42 株、嫌気性グラム陽性菌 16 株、好気性グラム陰性菌 71 株及び嫌気性グラム陰性菌 35 株の計 164 株であった。このうち 5 株以上検出された菌種は、*E. coli*（28 株）、*B. fragilis*（11 株）、*E. faecalis* 及び *P. aeruginosa*（各 9 株）、*S. anginosus*、*K. pneumoniae* 及び *K. oxytoca*（各 7 株）、*E. avium*（5 株）であった。

原因菌 160 株（「除外」株数を除く）のうち、投与終了時又は中止時に 146 株が消失し、菌消失率は 91.3%であった。感染症診断名別での消失率は腹膜炎 88.0%（22/25 名）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 100%（全 1 名）、腹腔内膿瘍 76.9%（20/26 名）、胆嚢炎 100%（全 14 名）、胆管炎 100%（全 4 名）であり、菌消失率は腹膜炎 91.1%（51/56 株）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 100%（全 2 株）、腹腔内膿瘍 85.9%（55/64 株）、胆嚢炎 100%（全 30 株）、胆管炎 100%（全 8 株）であった（表 1.5.6.1-2）。

表 1.5.6.1-1 感染症診断名別における投与終了時又は中止時の臨床効果

診断名	対象 症例数	治癒(%)	改善(%)	無効(%)	判定 不能	有効率*1 (%)	95% 信頼区間
全体	87	46 (52.9)	35 (40.2)	6 (6.9)	0	81 (93.1)	[85.6, 97.4]
腹膜炎	31	16 (51.6)	12 (38.7)	3 (9.7)	0	28 (90.3)	[74.2, 98.0]
骨盤内炎症性 疾患の腹膜炎	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	5 (83.3)	[35.9, 99.6]
腹膜炎及び骨盤内炎 症性疾患の腹膜炎 (小計)	37	18 (48.6)	15 (40.5)	4 (10.8)	0	33 (89.2)	[74.6, 97.0]
腹腔内膿瘍	28	10 (35.7)	16 (57.1)	2 (7.1)	0	26 (92.9)	[76.5, 99.1]
胆嚢炎	18	14 (77.8)	4 (22.2)	0 (0)	0	18 (100)	[81.5, 100]
胆管炎	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0	4 (100)	[39.8, 100]

*1：有効率＝有効と判定された被験者（治癒＋改善）／（対象症例数－判定不能）×100

表 1.5.6.1-2 感染症診断名別における投与終了時又は中止時の細菌学的効果
(消失率, 菌消失率)

感染症診断名	消失率*1 (%)		菌消失率*2 (%)	
	対象症例数	消失率	対象菌株数	菌消失率
全体	61/70 名	87.1	146/160 株	91.3
腹膜炎	22/25 名	88.0	51/56 株	91.1
骨盤内炎症性疾患の腹膜炎	1/1 名	100	2/2 株	100
腹膜炎及び骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 (小計)	23/26 名	88.5	53/58 株	91.4
腹腔内膿瘍	20/26 名	76.9	55/64 株	85.9
胆嚢炎	14/14 名	100	30/30 株	100
胆管炎	4/4 名	100	8/8 株	100

*1: 消失率 = 「消失」 / (対象症例数 - 「除外」) × 100

当該時点の被験者別での細菌学的効果が「判定不能」は「除外」としてカウントした。また、被験者別での細菌学的効果の判定における「消失」, 「推定消失」及び「定着」を「消失」にカウントした。

*2: 菌消失率 = 「消失」 / (対象菌株数 - 「除外」) × 100

当該時点の原因菌別での細菌学的効果が「判定不能」か又は未実施の症例については「除外」としてカウントした。また、原因菌別での細菌学的効果の判定における「消失」, 「推定消失」及び「定着」を「消失」に、「存続」, 「推定存続」及び「再燃」を「存続」にカウントした。

1.5.6.2 β-Lactamase 産生菌検出症例に対する有効性

β-Lactamase 産生菌検出症例の投与終了時又は中止時の臨床効果 (有効率) は 91.8% (45/49 名) であり、感染症診断名別では、腹膜炎 83.3% (15/18 名)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 100% (全 2 名)、腹腔内膿瘍 93.8% (15/16 名)、胆嚢炎 100% (全 11 名)、胆管炎 100% (全 2 名) であった (表 1.5.6.2-1)。

表 1.5.6.2-1 β-Lactamase 産生菌検出症例の感染症診断名別における投与終了時
又は中止時の臨床効果

診断名	対象症例数	治癒 (%)	改善 (%)	無効 (%)	判定不能	有効率*1 (%)	95%信頼区間
全体	49	24 (49.0)	21 (42.9)	4 (8.2)	0	45 (91.8)	[80.4, 97.7]
腹膜炎	18	9 (50.0)	6 (33.3)	3 (16.7)	0	15 (83.3)	[58.6, 96.4]
骨盤内炎症性疾患の腹膜炎	2	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0	2 (100)	[15.8, 100]
腹膜炎及び骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 (小計)	20	9 (45.0)	8 (40.0)	3 (15.0)	0	17 (85.0)	[62.1, 96.8]
腹腔内膿瘍	16	5 (31.3)	10 (62.5)	1 (6.3)	0	15 (93.8)	[69.8, 99.8]
胆嚢炎	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0)	0	11 (100)	[71.5, 100]
胆管炎	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0	2 (100)	[15.8, 100]

*1: 有効率 = 有効と判定された被験者 (治癒 + 改善) / (対象症例数 - 判定不能) × 100

β-Lactamase 産生菌検出症例の投与終了時又は中止時の細菌学的効果 (消失率, 菌消失率) は、それぞれ 85.4% (41/48 名) 及び 92.0% (69/75 株) であった。感染症診断名別での消失率は、腹膜炎 83.3% (15/18 名)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 100% (全 1 名)、腹腔内膿瘍 75.0% (12/16 名)、胆嚢炎 100% (全 11 名)、胆管炎 100% (全 2 名) であり、菌消失率は、腹膜炎 92.6% (25/27 株)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 100% (全 1 株)、腹腔内膿瘍 83.3% (20/24 株)、胆嚢炎 100% (全 20 株)、胆管炎 100% (全 3 株) であった (表 1.5.6.2-2)。

β-Lactamase 産生菌検出例においても、有効率、消失率及び菌消失率は原因菌全体と同様であった。

表 1.5.6.2-2 β-Lactamase 産生菌検出症例の感染症診断名別における投与終了時
又は中止時の細菌学的効果（消失率，菌消失率）

感染症診断名	消失率*1 (%)		菌消失率*2 (%)	
	消失例数/対象症例数	率 (%)	消失例数/対象菌数	率 (%)
全体	41/48 名	85.4	69/75 株	92.0
腹膜炎	15/18 名	83.3	25/27 株	92.6
骨盤内炎症性疾患の腹膜炎	1/1 名	100	1/1 株	100
腹膜炎及び骨盤内炎症性疾患の腹膜炎（小計）	16/19 名	84.2	26/28 株	92.9
腹腔内膿瘍	12/16 名	75.0	20/24 株	83.3
胆嚢炎	11/11 名	100	20/20 株	100
胆管炎	2/2 名	100	3/3 株	100

*1：消失率＝「消失」／（対象症例数－「除外」）×100

当該時点の被験者別での細菌学的効果が「判定不能」は「除外」としてカウントした。また、被験者別での細菌学的効果の判定における「消失」，「推定消失」及び「定着」を「消失」にカウントした。

*2：菌消失率＝「消失」／（対象菌株数－「除外」）×100

当該時点の原因菌別での細菌学的効果が「判定不能」か又は未実施の症例については「除外」としてカウントした。また、原因菌別での細菌学的効果の判定における「消失」，「推定消失」及び「定着」を「消失」に、「存続」，「推定存続」及び「再燃」を「存続」にカウントした。

1.5.6.3 複数菌感染患者に対する有効率

投与終了時又は中止時の複数菌感染患者に対する有効率は 91.5%（43/47 名）であり，単独菌感染患者 95.8%（23/24 名）と同様であった（CTD 番号 2.5.4.3.2）。

1.5.6.4 他剤無効例に対する臨床効果

投与終了時又は中止時の有効率は，92.6%（25/27 名）であり，全体の有効率と同様であったことから，本剤の有効性は前投与薬の有無による影響は受けにくいと考えられた。他剤無効例のうち，投与終了時又は中止時の臨床効果が「無効」と判定されたのは，本治験薬の投与開始前に「カルバペネム系」を使用した 2 名のみであった。なお，2 剤以上無効であった 3 名の投与終了時又は中止時の臨床効果は，「治癒」が 1 名，「改善」が 2 名であった（CTD 番号 2.7.3.2.1.5）。

1.5.6.5 無効患者

投与終了時又は中止時の臨床効果が無効と判定された患者は，腹膜炎患者 3 名，腹腔内膿瘍患者 2 名及び骨盤内炎症性疾患の腹膜炎患者 1 名であった（CTD 番号 2.7.3.2.1.6）。

1.5.6.6 存続菌

投与終了時又は中止時に消失しなかった存続菌は 14 株（8.8%）であった。そのうち 4 株は検査未実施等により推定存続と判定された。その他の 10 株は，すべて投与後の MIC は上昇することとはなかった。

臨床効果が無効であった存続菌は，症例番号 02-03 の腹膜炎患者の *E. coli* 1 株（MIC:2 µg/mL），症例番号 04-02 の腹膜炎患者の 3 株（*E. faecium* MIC:16 µg/mL，*P. aeruginosa* MIC:4 µg/mL 及び *B. uniformis* MIC:8 µg/mL の各 1 株：すべて推定存続）及び症例番号 29-01 の腹膜炎患者の *E. casseliflavus* 1 株（MIC:16 µg/mL）であった。そのうち，症例番号 02-03 では，MIC が 2 µg/mL であり，本来本剤に感受性であると考えられるが，治験薬投与日に敗血症，投与 1 日後には全身性炎症反応症候群及び播種性血管内凝固，投与 2 日後に腸閉塞が発現し，これらの要因で臨床効果は改善しなかったと考えた。また，症例番号 29-01 では，投与 4 日後に有害事象（縫合断裂）が発現したことにより臨床効果は改善しなかったと考えた（CTD 番号 2.7.3.2.1.6）。

1.5.6.7 投与後出現菌

投与後出現菌は、全部で4株みられた。グラム陽性好気性菌の *E. faecium*, *S. aureus* が各1株、グラム陰性好気性菌の *E. coli*, Aerobic gram-negative rod が各1株であった。*E. faecium* 及び *S. aureus* はそれぞれ菌交代症、*E. coli* 及び G(-) rod(aerobic)は重複感染（同一被験者）と判定された被験者での出現菌であった（CTD番号 2.7.3.2.1.8）。

1.5.6.8 観察された効果の大きさと臨床意義

腹腔内感染症に対する本剤の有効性について、以下のことが確認できた。

- (1) 腹腔内感染症患者に対する本剤の有効率は、93.1%（81/87名）であり、感染症診断名別では、腹膜炎 90.3%（28/31名）、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎 83.3%（5/6名）、腹腔内膿瘍 92.9%（26/28名）、胆嚢炎 100%（全18名）、胆管炎 100%（全4名）であったことより、各疾患に対して着実な治療効果が期待できること。その用法・用量は、1回4.5g、1日3回投与が妥当であること。
- (2) β -Lactamase 産生菌検出患者、複数菌感染患者及び他剤無効患者等の部分集団に対して、着実な治療効果が期待できること。
- (3) 本剤投与後も存続した菌の MIC は投与前と比べて上昇することはなく、耐性菌を誘導する可能性は低いこと。

本剤は外国の主要なガイドラインにおいて、中等症以上の腹腔内感染症治療における単剤療法の推奨薬剤として位置付けられている。本剤が、国内においても臨床使用されるようになれば、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の治療に新たな選択肢を提供することができる。特に本剤の臨床使用により、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し、耐性菌出現抑制にも寄与するものと考えられる。

1.5.7 安全性に関する結果

安全性評価の対象とした臨床試験一覧表を表 1.5.7-1 に示した。

本剤の腹腔内感染症患者における安全性を検討するために、国内で実施した臨床第 III 相試験 100 名の安全性を評価した。

表 1.5.7-1 安全性の評価に用いた臨床試験

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬の用法・用 量及び投与方法	被験者数	被験者 (患者) の診断名	投与期間	主たる エンドポイント
臨床第 III 相試 験	5.3.5.2.1 (10038090)	オープンラ ベル多施設 共同試験	4.5 g を 1 日 3 回投 与(30 分以上で点 滴静注)	101 名 (FAS 95 名, PPS 87 名, 安全性解 析対象集団 100 名)	腹膜炎, 腹腔内 膿瘍, 胆嚢炎及 び胆管炎	原則として 最長 14 日間	投与終了時 (又は 中止時) の臨床効 果

1.5.7.1 比較的良好に見られる有害事象

腹腔内感染症に対する臨床第 III 相試験における患者集団 100 名に発現した有害事象の概略を表 1.5.7.1-1 に示した。

治験薬投与例 100 名において、有害事象は 85 名 289 件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は 85.0%（76.5～91.4%）であった。主な有害事象（発現割合 5%以上）を発現割合の高い順に示すと、下痢 20 名（20.0%）、好酸球数増加 17 名（17.0%）、リンパ球数減少 10 名（10.0%）、血中カリウム減少、ヘマトクリット減少及び肝機能検査異常各 9 名（9.0%）、尿中蛋白陽性 8 名（8.0%）、尿中ブドウ糖陽性 7 名（7.0%）、不眠症、便秘、悪心、肝機能異常、カテーテル留置部位疼痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少各 6 名（6.0%）、嘔吐、血中クロール減少及び赤血球数減少各 5 名（5.0%）であった。発現した有害事象を程度別に見ると、軽度が 65.0%（65/100 名）、中等度が 17.0%（17/100 名）、高度が 3.0%（3/100 名）であり、軽度が最も多かった。

治験薬との因果関係が 1～4 の有害事象（因果関係の否定できない有害事象）は 62 名 122 件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は 62.0%（51.7～71.5%）であった。主な因果関係の否定できない有害事象（因果関係 1～4、発現割合 3%以上）を発現割合の高い順に示すと、下痢 17 名（17.0%）、好酸球数増加 10 名（10.0%）、肝機能検査異常 8 名（8.0%）、肝機能異常 6 名（6.0%）、リンパ球数減少 5 名（5.0%）、便秘、嘔吐及び血中ビリルビン増加各 4 名（4.0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び尿中蛋白陽性各 3 名（3.0%）であった。

治験薬との因果関係が 1～3 の有害事象（副作用）は 45 名 74 件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は 45.0%（35.0～55.3%）であった。主な副作用（因果関係 1～3、発現割合 3%以上）を発現割合の高い順に示すと、下痢 15 名（15.0%）、好酸球数増加 6 名（6.0%）、肝機能異常、血中ビリルビン増加及び肝機能検査異常各 4 名（4.0%）、便秘 3 名（3.0%）であった。

表 1.5.7.1-1 有害事象発現例数の概略

有害事象名(SOC・PT)	N=100					
	程度			発現割合		中等度以上 N (%)
	軽度 N (%)	中等度 N (%)	高度 N (%)	N (%)	95%CI(%)	
有害事象発現例数 (因果関係 1～5)	65(65.0)	17(17.0)	3(3.0)	85(85.0)	76.5～91.4	20(20.0)
有害事象発現例数 (因果関係 1～4)	52(52.0)	8(8.0)	2(2.0)	62(62.0)	51.7～71.5	10(10.0)
副作用発現例数 (因果関係 1～3)	40(40.0)	4(4.0)	1(1.0)	45(45.0)	35.0～55.3	5(5.0)

1.5.7.2 有害事象による投与中止について

治験薬の中止を要した有害事象は 100 名のうち 6 名（6.0%）に 7 件発現した。その内訳は、下痢 2 件、肝酵素上昇、骨盤膿瘍、血小板数減少、消化器痛、縫合断裂が各 1 件であった。そのうち、因果関係が否定されなかったのは、下痢 2 件、血小板数減少、消化器痛各 1 件であった。因果関係が否定された骨盤膿瘍を除いて、いずれの事象も薬物療法等の処置若しくは無処置で回復又は軽快した。

1.5.7.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

今回腹腔内感染症患者に対して国内で実施した臨床試験で、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は 100 名のうち 2 名（2.0%）に 2 件発現した。その内訳は、子宮留膿症及びイレウスが各 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、薬物療法等の処置若しくは無処置で回復又は軽快した。

1.5.7.4 その他の重要な有害事象

今回腹腔内感染症患者に対して国内で実施した臨床試験では、他の重要な有害事象を定義しなかった。

有効性の評価に影響を与えうる有害事象として、縫合断裂及び創傷感染を発現した被験者の集計を行ったところ、3 名に 3 件認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の過量投与を受けた症例が 1 名認められた。症例番号：22-03 において、治験薬と同時に、同成分であるゾシン[®]静注用を各 4.5 g、TAZ/PIPC として 9 g が、約 20 時間の間に延べ 3 回ずつ投与された。本被験者は治験薬投与開始日に有害事象（肝機能検査異常）を発現した。治験責任医師は治験薬との因果関係を「多分関係なし」と判断した。申請者は、今回の過量投与に至った原因について、担当医師間の連絡不足によるものと考え、ゾシンの薬剤特性や治験の実施計画に起因するものではないと判断した。

1.5.7.5 国内試験からの安全性の総括

国内で実施した臨床第 III 相試験の安全性評価は、1 回でも治験薬が投与された治験薬投与例 100 名を対象として解析を行った。

有害事象は 85 名 289 件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は 85.0%（76.5～91.4%）であった。治験薬との因果関係が 1～4 の有害事象（因果関係の否定できない有害事象）は 62 名 129 件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は 62.0%（51.7%～71.5%）であった。治験薬との因果関係が 1～3 の有害事象（副作用）は 45 名 74 件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は 45.0%（35.0～55.3%）であった。

主な有害事象は、下痢等の胃腸障害、好酸球数増加等の血液・リンパ系に関する事象、肝機能異常・血中ビリルビン増加・肝機能検査異常等の肝機能に関する事象であった。

β-ラクタム系の抗菌薬で、下痢を含む胃腸障害、血球減少（赤血球、白血球、血小板）、及び肝機能障害（AST、ALT、Al-P、LDH の上昇等）が起こることはよく知られている。本剤においても、使用上の注意の 4.(1)重大な副作用の項に「汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血」及び「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸」を、4.(2)その他の副作用の項に「下痢」、「白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少」、「ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇」を記載し、注意喚起を行っている。

好酸球については、I型アレルギー反応に伴って上昇するとされており、 β -ラクタム系抗菌薬で好酸球数増加が発現する事が知られている。本剤においても、使用上の注意の4.(2)その他の副作用の項に「好酸球増多」を記載し、注意喚起を行っている。

リンパ球数減少については、類薬での発現が知られておらず、本剤の使用上の注意でも注意喚起をしていない。本治験で発現が認められた10件のうち、副作用と判断された2件については、いずれも白血球数全体の減少に付随して変動していた。既知の事象（白血球数減少）に付随する変動であり、程度が全て軽度であったことも考慮すると、臨床的に意義のある変動とは考えにくい。

本治験での有害事象の発現割合 85.0% (85/100名) は、既承認効能の承認取得時に実施した臨床試験（敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎、小児感染症を対象とした6試験）での有害事象発現割合 74.9% (289/386名) と、大きく変わるものではなかった。また、本治験で最も多く発現した有害事象は下痢であり、既承認効能6試験の併合結果と同様であった。

今回国内で実施した臨床第III相試験での、ゾシン1回4.5g、1日3回投与での安全性プロファイルは、既に国内で実施された試験で認められた事象の範囲内であり、発現頻度及び程度も著しく上回るものではなかったと考えられる。

1.5.7.6 外国での安全性

安全性評価のための参考資料とした外国で実施された腹腔内感染症患者を対象とする臨床試験の一覧表を表 1.5.7.6-1 に示した。

表 1.5.7.6-1 外国臨床試験一覧表

試験の種類	CTD番号 (試験番号)	試験の目的	試験デザイン	被験薬の用量 (投与方法・経路)	被験者数 (登録)	患者の診断名	投与期間	資料の取り扱い
臨床第II相試験	5.3.5.4.1 (D68P505)	有効性, 安全性, 忍容性	無作為化オープンラベル比較試験	4.5gを1日3回投与 (30分間点滴静注)	47名	腹腔内感染症 (16歳以上)	3日間以上	参考資料
臨床第II相試験	5.3.5.4.2 (D68P521)	有効性, 安全性, 忍容性	無作為化オープンラベル比較試験	4.5gを1日3回投与 (30分間点滴静注)	89名	腹腔内感染症 (18歳以上)	平均6.3日間	参考資料
臨床第II相試験	5.3.5.4.3 (D68P515)	有効性, 安全性, 忍容性	オープンラベル試験	4.5gを1日3回投与 (30分間点滴静注)	155名	腹腔内感染症 (16歳以上)	5日間以上	参考資料
臨床第III相試験	5.3.5.4.4 (D68P17)	有効性, 安全性, 忍容性	無作為化オープンラベル比較試験	3.375gを1日4回投与 (30分間点滴静注)	217名	腹腔内感染症 (15歳以上)	平均3.1日間	参考資料
臨床第III相試験	5.3.5.4.7 (D68P543)	有効性, 安全性, 忍容性	無作為化オープンラベル比較試験	90mg/kgを1日3回投与 (30分点滴静注)	168名	腹腔内感染症 (小児, 2ヶ月~16歳)	3日間以上	参考資料
臨床第III相試験	5.3.5.4.8 (D68P544)	有効性, 安全性, 忍容性	オープンラベル試験	90mg/kgを1日3回投与 (30分点滴静注)	60名	腹腔内感染症 (小児, 2ヶ月~6歳)	3日間以上	参考資料
臨床第III相試験	5.3.5.4.9 (D68P304)	有効性, 安全性, 忍容性	無作為化オープンラベル比較試験	112.5mg/kgを1日3回投与 (30分~1時間点滴静注)	273名	腹腔内感染症 (小児, 2~12歳)	5~14日間	参考資料

外国で行われた腹腔内感染症患者における臨床試験で、有害事象の発現頻度は、51%であったD68P17試験を除くといずれも20%台前後であった。またD68P17試験を含む比較試験で、対照薬との間に発現頻度の大きな差は認められなかった。最も多く見られた有害事象は下痢であった。しかしながら、試験の中止に至った下痢の発現はなく、その程度は軽いものと考えられた。また、臨床検査値異常としては肝機能に関する異常値が多く、次いで血小板数や好酸球数の変動も認め

られた。これらの腹腔内感染症患者で見られた安全性は、ゾシンの既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、腹腔内感染症患者に特有の安全性の問題点は認められなかった。

外国提携企業である米国のPfizer社が作成したゾシンのPSUR等の市販後安全性情報からは、新たな安全性の問題は明らかにならなかった。また、最新のCCDS（第17版、CTD番号別添1.6.2）においては、腹腔内感染症患者に対する特別な注意の必要性は指摘されていない。

以上より、ゾシンの外国での安全性情報からは、国内での腹腔内感染症患者に対する投与に際して注意しなければならない新たな重要な因子は認められなかった。

1.5.7.7 小児に対する安全性

小児での腹腔内感染症における本剤の安全性に関しては、国内製造販売後調査（第5回定期報告：平成23年7月15日時点、227名）において、該当する患者が現時点で登録されておらず、得られた情報はなかった。そこで、海外臨床試験、Pfizer社から入手したCCDS及び海外における製造販売後調査の情報を整理し、他の適応症における本剤の安全性に関する情報と比較した。

海外において実施された小児の腹腔内感染症に対する臨床試験として、D68P543試験（CTD 5.3.5.4.7）、D68P544試験（CTD 5.3.5.4.8）、D68P304試験（CTD 5.3.5.4.9）が報告されている。いずれの試験においても、有害事象発現割合は20%台であり、主な有害事象及び臨床検査異常変動は、下痢等の消化器症状、GOT(AST)等の肝機能に関する数値、及び好酸球や血小板等の血球数の変動であった。これらの小児腹腔内感染症患者でみられた安全性プロファイルは、海外における成人の腹腔内感染症患者や他の感染症患者における安全性プロファイルと大きく異なるものではなかった。

海外提携会社Wyeth社（現Pfizer社）が作成したCCDS（第17版）においては、腹腔内感染症患者特有の安全性上の注意事項は記載されていない。Pfizer社より入手した情報によると、2011年1月1日～12月31日の間にPfizer社が入手した、海外における本剤の製造販売後の安全性情報（516名1280件）のうち、小児（18歳未満）の腹腔内感染症患者からの報告は3名（原疾患：感染性腹膜炎2名、腸管穿孔1名）であった。報告された有害事象6件の内訳は、「好中球減少症（重篤）」1名、「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、好酸球増加症、肝損傷、斑状丘疹状皮疹（いずれも重篤）」1名、「過眠症（非重篤）」1名であった。これらの有害事象報告による、海外における使用上の注意の変更等の安全性上の措置は行われていない。

国内で、既承認効能の取得の際に実施した小児感染症試験（肺炎及び尿路感染症、YP-18P3PED試験）においては、副作用発現割合は62.1%（41/66名、因果関係1～4）であった。最も多く見られた副作用は下痢（47.0%、31/66名）、次いでAST増加等の肝機能に関する異常であり、下痢の発現割合が高かったことを除いて、今回の治験及び成人既承認効能5試験における安全性プロファイルと大きく異なるものではなかった。

以上の調査結果から、小児の腹腔内感染症患者における本剤の安全性プロファイルは、情報が少ないものの、他の適応症の小児患者と比較して著しい差はないと考えられた。他の適応症と同様に、低年齢の小児に対してゾシンを投与する場合、下痢を中心とした有害事象の発現に注意する必要があると考えられる。

なお、低年齢の小児で下痢が発現しやすいことについては、既承認のゾシン添付文書、及び今回申請資料中の添付文書（案）の使用上の注意において、小児等への投与時の注意点として、「(2) 乳・幼児（2歳未満）については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。〔下痢・軟

便の副作用発現率は2歳未満で57.7%（15例/26例）、2歳以上6歳未満で40.6%（13例/32例）であった]」を記載し、注意喚起を行っている。

1.5.7.8 安全性評価のまとめ

本剤は、国内で2008年7月に敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を適応症として承認されて以来、小児患者を含む70万人以上の患者に使用されたと推定される（CTD番号5.3.6.1）。また、外国では1993年に承認されて以来、腹腔内感染症患者を含む累計2700万人以上の患者に使用されたと推定されており²²⁾、海外での安全性に関するプロファイルは確立していると考えられる。

今回、本剤の腹腔内感染症患者における安全性を検討するために、国内で実施した臨床第III相試験では、投与例100名のうち有害事象は85名（85.0%）に289件発現した。今回の治験での有害事象の発現割合は、既承認効能の承認取得時に実施した臨床試験（敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎、小児感染症を対象とした6試験）と大きく変わるものではなかった。また、主に発現した事象の傾向も同様であった。

外国で行われた腹腔内感染症患者における臨床試験で見られた安全性は、本剤の既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、腹腔内感染症患者に特有の安全性の問題点は認められなかった。また、外国で承認・販売されている同一成分の製剤に関する外国の提携会社であるPfizer社が作成した、本剤の最新のCCDS（第17版、CTD番号別添1.6.2）においては、腹腔内感染症患者に対する特別な注意の必要性は指摘されていない。

以上の通り、今回国内で実施した腹腔内感染症患者に対する臨床試験の有害事象発現傾向は、既承認効能（敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）の承認申請時に実施した臨床試験の成績、外国で腹腔内感染症患者に対して実施された臨床試験の成績、国内外の市販後使用経験データと比較して、副作用発現プロファイルは類似の傾向であり、発現頻度及び程度も著しく上回るものではなく、腹腔内感染症患者に対する忍容性も既承認効能と同様に確認されたと考えられる。

1.5.8 海外における開発状況

本剤は1992年7月にフランスで初めて承認になり、次いで英国、ドイツ、米国において承認になった。Pfizer社における企業中核データシート（CCDS 第17版、2009年11月現在、CTD番号別添1.6.2）によると、効能・効果は成人では「下気道感染症（市中肺炎、院内肺炎）、尿路感染症、腹腔内感染症、皮膚・皮膚組織感染症、敗血症、婦人科感染症、発熱性好中球減少症（アミノ配糖体との併用）、骨・関節感染症、複数菌感染症」及び小児では「発熱性好中球減少症（アミノ配糖体との併用）、腹腔内感染症」である。また、Pfizer社のPeriodic Safety Update Report (PSUR, 2009年9月現在、CTD番号5.3.6.2)では90ヶ国以上において承認されていることが報告されている。

1.5.9 参考文献

1. Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S. Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:567-574.
2. Ma L, Ishii Y, Ishiguro M, Matsuzawa H, Yamaguchi K. Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2, a class A β -lactamase preferentially inhibited by tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(5):1181-1186.
3. 日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会, 編集. 嫌気性菌感染症診断・診療ガイドライン 2007. 東京: 協和企画; 2005. 123-131.
4. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer EJ, Goldstein JC, Finegold SM, et al., National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends for 1997-2000. *Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 1):S126-134.
5. Bieluch VM, Cuchural GJ, Snyderman DR, Gorbach SL, Tally FP. Clinical importance of cefoxitin-resistant *Bacteroides fragilis* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1987;7:119-126.
6. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Magener W, Harrell L, et al., Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis.* 2000;30:870-876.
7. Snyderman DR, Cuchural GJ, Jr., McDermott L, Gill M, Correlation of various in vitro testing methods with clinical outcomes in patients with *Bacteroides fragilis* group infectious treated with cefoxitin: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:540-544.
8. Tanaka A, Takeda T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al., Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 59-67.
9. Yoshida M, Takeda T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, et al., Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 83-90.
10. 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会編. 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン (第1版). 東京: 医学図書出版; 2005. 36-43, 69-81, 131-142.
11. Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, Sekimoto M et al., Background: Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 1-10.
12. 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 編集. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京: 協和企画; 2005. 165-172.
13. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al., Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 133-164.
14. Laterre PFr, Colardyn F, Delmée M, Waele JDe, Legrand J-CI, Eldera JV, et al., Antimicrobial therapy for intra-abdominal infection: guidelines from infectious disease advisory board (IDAB). *Acta Chir Belg.* 2006; 106: 2-21.

15. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al., Pautas de tratamiento antibiótico empirico de las infecciones intraabdominales. *Emergencias*. 2005; 17: 221-227.
16. 山口恵三, 石井良和, 伊藤喜久, 賀来満夫, 山本達男, 小林芳夫ほか. 2001年～2006年臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性. *日化療会誌*. 2011; 59: 177-187.
17. 戸塚恭一, 三嶋廣繁 監修, 宮崎修一, 森田邦彦, 山岸由佳. 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD, 東京: ユニオンエース; 2010. 21-29.
18. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum β -lactamase: report. from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1643-1646.
19. Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S. An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. *J Infect Chemother*. 2005; 11:64–70.
20. 抗菌薬臨床評価ガイドライン. 医薬審第 743 号. 平成 10 年 8 月 25 日付.
21. 腹腔内感染症の臨床評価のためのガイダンス（案）. 日本化学療法学会 2008.
22. Wyeth Reports. Estimated data based on AMR cost/patient data (from launch to October 2008). Madison, New Jersey. Wyeth.

ゾシン静注用 2.25

ゾシン静注用 4.5

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1	外国における使用状況.....	3
1.6.2	外国での開発の経緯.....	4
1.6.3	参考文献.....	5
別添 1.6.1 最新の外国の添付文書		
別添 1.6.1.1	Tazocilline の添付文書（フランス）	
別添 1.6.1.2	Tazocin の添付文書（英国）	
別添 1.6.1.3	Tazobac の添付文書（ドイツ）	
別添 1.6.1.4	Zosyn の添付文書（米国）	
別添 1.6.2	ワイス社企業中核データシート（CCDS）	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

1986年9月に大鵬薬品工業（株）はタゾバクタム（TAZ）及びピペラシリン（PIPC）との配合剤を米国のAmerican Cyanamid社（その後Wyeth社、現Pfizer社）に導出し、American Cyanamid社によりTAZとPIPCの臨床開発が欧米を中心に進められた。TAZとPIPCの配合比は1:8製剤が主であるが、ドイツ等では配合比が1:4製剤も開発された。

本剤は1992年7月にフランスで初めて承認になり、次いで英国、ドイツ、米国において承認になった。Wyeth社における企業中核データシート（CCDS 17版、2009年11月現在、CTD番号別添1.6.2）によると、効能・効果は成人では「下気道感染症（市中肺炎、院内肺炎）、尿路感染症、腹腔内感染症、皮膚・皮膚組織感染症、敗血症、婦人科感染症、発熱性好中球減少症（アミノ配糖体との併用）、骨・関節感染症、複数菌感染症」及び小児では「発熱性好中球減少症（アミノ配糖体との併用）、腹腔内感染症」である。また、Wyeth社のPeriodic Safety Update Report（PSUR、2009年9月現在、CTD番号5.3.6.2）では90ヶ国以上において承認されていることが報告されている。欧米の主要4ヶ国での剤型・含量、効能・効果及び用法・用量について表1.6.1-1に示した。

表 1.6.1-1 外国における許可取得等の状況

国名 (販売名) 承認年月日	剤型・含量 (TAZ:PIPC)	効能・効果（概略）	用法・用量（概略）	備考
フランス (Tazociline) 1992年 7月2日	バイアル 2.25 g (1:8) 4.5 g (1:8)	本剤感受性菌の下記感染症 (成人) 下気道感染症、尿路感染症 (前立腺炎を除く)、腹腔内感染症、 胆道感染症、皮膚感染症、発熱性好中球減少症	(成人) 成人に、4.5 gを8時間ごとに投与。 重症度、部位、体重に応じ、1日18 gまで 投与可能。13歳以上の若年に通常、270~360 mg/kg/日を3~4回に分割投与。 (点滴静注のみ)	2008年3月改訂版 Mentions Legales Completesによる。
英国 (Tazocin) 1992年 12月2日	バイアル 2.25 g (1:8) 4.5 g (1:8)	本剤感受性菌の下記感染症 (成人) 下気道感染症、尿路感染症 (複雑性、単純性)、腹腔内感染症、 皮膚・皮膚組織感染症、敗血症、 複数菌感染症、好中球減少時 における細菌感染（アミノ配糖体 との併用） (小児) 腹腔内感染症（虫垂炎、腹 膜炎）、好中球減少時における細菌 感染（アミノ配糖体との併用）	(成人) 成人、13歳以上の若年に通常、4.5 g を8時間ごとに投与。重症度、部位に応じ2.25 ~4.5 gを6又は8時間ごとに投与。好中球減 少症の場合、成人に4.5 gを6時間ごとにア ミノ配糖体と併用して投与。 (小児) 2~12歳の小児には、112.5 mg/kgを8 時間ごとに投与。好中球減少症の場合、90 mg/kgを6時間ごとにアミノ配糖体と併用し て投与。 (点滴静注・静注)	2011年2月21日改 訂版 Tazocin, Summary of Product Characteristics last updated on the eMC による。
ドイツ (Tazobac) 1993年 7月13日	バイアル 4.5 g (1:8)	ピペラシリン耐性、本剤感受性菌の 下記感染症 (成人) 腹腔内感染症、市中感染に よる肺、皮膚・皮膚組織感染症、 院内肺炎、細菌感染が疑われる好 中球減少症 (小児) 腹腔内感染症（虫垂炎、腹 膜炎、胆道感染症）	(成人) 成人、12歳以上の若年に通常、4.5 g を1日3回投与。院内肺炎及び細菌感染が 疑われる好中球減少症の場合、4.5 gを1日 3~4回投与。 (小児) 2~12歳、体重40 kg未満の小児には、 112.5 mg/kgを8時間ごとに投与。体重40 kg 以上の腎機能正常な小児には成人用量を8 時間ごとに投与。 (点滴静注・静注)	2010年2月改訂版 FACHINFORMATION による。
米国 (Zosyn) 1993年 10月22日	バイアル 2.25 g (1:8) 3.375 g (1:8) 4.5 g (1:8)	β-lactamase産生菌、本剤感受性、ピ ペラシリン耐性の中等症~重症の下 記感染症 (成人) 虫垂炎、腹膜炎、皮膚・皮 膚組織感染症、蜂巣炎、皮膚膿瘍、 虚血性/糖尿病性脚部感染、産後子 宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患、市 中肺炎（中等症のみ）、院内肺炎 （中等症~重症） (小児) 重症腹腔内感染症（虫垂炎、 腹膜炎）	(成人) 通常、3.375 gを6時間ごとに投与（初 期に院内肺炎を推定した場合、4.5 gを6時 間ごとに投与）。 (小児) 9ヶ月以上、体重40 kg未満の小児に は、112.5 mg/kgを8時間ごとに投与。2ヶ 月以上9ヶ月未満は90 mg/kgを8時間ごと に投与。なお、体重40 kg以上の腎機能正常 な小児には成人用量を投与。 (点滴静注のみ)	2011年4月改訂版 Package Insertによ る。

ドイツでは1997年3月26日に承認取得した2.5g製剤(TAZとPIPCの配合比1:4製剤, 効能・効果: PIPC耐性, 本剤感受性菌の術後・外傷後の創傷感染症)を製品戦略上の理由で2008年2月に承認を取り下げている。

最新の外国の添付文書(フランス, 英国, ドイツ, 米国; 2011年2月調査)の原文及びその和訳を別添1.6.1に添付した。また, 2009年11月現在のWyeth社における最新のCCDS(17版)を別添1.6.2に添付した。

※ EF製剤: 「2006年より米国を初めいくつかの国ではエデト酸ナトリウム(EDTA)を添加したEF製剤が市販されている。このEF製剤はY字管を使用してアミカシン又はゲンタマイシンと同時投与することを可能にした新規な製剤である。」

なお, 2009年9月現在の国別(92ヶ国), 効能・効果別, 用法・用量別の承認日, 再審査期間満了日・予定日, 承認継続・販売有無・承認整理の状況リストはWyeth社PSUR(CTD番号5.3.6.2), Piperacillin/Tazobactam Injection-Worldwide Marketing Authorization Status¹⁾に示した。

1.6.2 外国での開発の経緯

1986年に導出し, TAZとPIPCの配合剤を開発すべく基礎研究, 特に毒性試験を大鵬薬品とWyeth社の共同で開始した。当初, TAZとPIPCの配合比が1:4である製剤の開発を世界共通で目指したが, 欧米では主剤のPIPCの1回投与量は3~4gであり, 日本の1~2gと比較して多いこと, 細菌の β -lactamaseを阻害するのに必要なTAZの量は日本人と欧米人で差がないと想定されたことから, 日本ではTAZとPIPCの配合比が1:4製剤を開発することとし, 欧米ではWyeth社が1:8製剤を開発することで合意した。なお, ドイツでは, 1:8製剤である4.5g製剤に加えて, 2.5g製剤の開発が行われた(年 月に承認整理)。

外国での健康成人に対する第I相試験は1987年に英国で実施された。TAZの薬物動態がPIPCのそれと良く一致していたことから, 体内で配合比率が保たれることが明らかになった。更に, TAZの1回投与量が0.25~0.5gあれば各種細菌の産生する β -lactamaseを十分阻害する濃度を必要時間保つことができることが示された^{2,3)}。

そこで, 欧州では1回投与量が4.5g製剤を用いた用法・用量を中心にして, 米国では3.375g製剤を用いた用法・用量を中心にして幅広い感染症に対して臨床試験が実施された。

臨床試験の結果から, PIPCの常用量に0.25~0.5gのTAZを加えることにより, 本剤は β -lactamase産生菌に対してはPIPCとTAZの相乗作用で有効性を発揮し, β -lactamase非産生菌に対してもPIPCとTAZは拮抗作用を示さないことから有効であることが確認された。

欧州の申請においては, EMEAに対して一括申請が認められるようになった時期ではあったが, 各国別の申請が行われた。

フランスでは, 「下気道感染症, 尿路感染症, 腹腔内感染症, 皮膚感染症, 発熱性好中球減少症」の効能・効果で1992年7月2日に承認され, これが国際誕生日になっている。

英国では, 「下気道感染症, 尿路感染症, 腹腔内感染症, 皮膚・皮膚組織感染症, 敗血症, 複数菌感染症」の効能・効果で1992年12月2日に承認された。好中球減少時における細菌感染の効能は成人及び小児について1998年5月8日に承認されている。また, 小児に対する腹腔内感染症の効能が2001年2月9日に承認されている。

ドイツでは, 4.5g製剤に対して「腹腔内感染症, 市中感染による肺, 皮膚・皮膚組織感染症」の効能で1993年7月13日に承認になっている。2000年10月10日には小児に対する腹腔内感染症が承認になっている。2003年10月9日には, 成人に対する細菌感染が疑われる好中球減少症

の効能が承認になっている。また、院内肺炎に対する効能が2005年1月10日に承認になっている。

米国においては「腹腔内感染症，皮膚・皮膚組織感染症，市中肺炎，婦人科感染症」の効能・効果で1993年10月22日に承認になっている⁴⁾。1996年5月に院内肺炎の効能が3.375g 1日6回の用法・用量で承認になっている⁵⁾。この院内肺炎の効能については，2003年4月28日に用法・用量を4.5g 1日4回の用法・用量に置き換えて承認になっている。また，2006年7月26日に小児に対する重症腹腔内感染症の効能・効果が承認になっている⁶⁾。

2009年9月現在，本剤は成人及び小児に対する9つの効能・効果で90ヶ国以上において承認・市販されている。

国際誕生日から現在までに，本剤は全世界で2700万人以上の患者に使用されたと推計されている⁷⁾。

1.6.3 参考文献

1. Wyeth. 11.1 Appendix1: Worldwide Marketing Authorization Status for Piperacillin/Tazobactam. Piperacillin/Tazobactam Periodic Safety Update Report(PSUR). 31 August 2008 to 01 September 2009.
2. Cheung WK, Greene DS, Kuye O, Smith MPJ, Holder A, Fernandez P, et al. Pharmacokinetics of YTR 830H in healthy human subjects. Proceedings of the 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Chemotherapy. 1989;1(Suppl. 4):505-6.
3. Cheung WK, Greene DS, Kuye O, Shin K, Tonelli AP, Houston A, et al. Pharmacokinetics of YTR 830H and piperacillin after intravenous coadministration. Proceedings of the 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Chemotherapy. 1989;1(Suppl. 4):507-8.
4. James Bilstad. Approval letter for Intra-abdominal, Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections, Gynecological Infetions, and Community Acquired Pneumonia. Approval letter. CDER, FDA; Oct 22 1993. Report No.: NDA 50-684.
5. Marry Fanning. Approval letter for Nosocomial Pneumonia . Approval letter. CDER, FDA; May 17 1996. Report No.: NDA 50-684/S-001.
6. Janice M Soreth. Approval letter for Pediatric Patients with Appendicitis and/or Peritonitis. Approval letter. CDER, FDA; Aug 1 2006. Report No.: NDA 50-684/S-046.
7. Wyeth Reports. Estimated data based on AMR cost/patient data (from launch to October 2008). Madison, New Jersey. Wyeth.

ゾシン静注用 2.25

ゾシン静注用 4.5

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6.1 最新の外国の添付文書

別添 1.6.1.1 Tazocilline の添付文書（フランス）

別添 1.6.1.2 Tazocin の添付文書（英国）

別添 1.6.1.3 Tazobac の添付文書（ドイツ）

別添 1.6.1.4 Zosyn の添付文書（米国）

**別添 1.6.1.1 Tazocilline の添付文書
(フランス)**

別添 1.6.1.1 Tazocilline の添付文書（原本）

MENTIONS LEGALES COMPLETES

**TAZOCILLINE® 2g/250mg et 4g/500mg
poudre pour solution pour perfusion.
*pipéracilline, tazobactam***

FORMES/PRESENTATIONS

Poudre pour solution pour perfusion IV à 2 g/ 250 mg ou 4 g/ 500 mg : Flacons (verre).

COMPOSITION

Tazocilline 2 g/250 mg : pipéracilline (DCI) sodique, exprimé en pipéracilline : 2 g, tazobactam (DCI) sodique, exprimé en tazobactam : 250 mg, par flacon. Teneur en sodium : 128 mg (5,56 mmol).

Tazocilline 4 g/500 mg : pipéracilline (DCI) sodique, exprimé en pipéracilline : 4 g, tazobactam (DCI) sodique, exprimé en tazobactam : 500 mg, par flacon. Teneur en sodium : 256 mg (11,12 mmol).

Excipients :

Acide citrique monohydraté, édétate disodique (EDTA)

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du produit. Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations :

- respiratoires basses,
- urinaires à l'exclusion des prostatites,
- intra-abdominales et biliaires,
- cutanées,
- épisodes fébriles chez les patients neutropéniques.

Il n'existe pas de documentation d'efficacité de pipéracilline/tazobactam pour certaines infections, telles que les prostatites, méningites ou ostéo-arthrites posant des problèmes spécifiques de diffusion de l'antibiotique et de l'inhibiteur.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Voie d'administration : perfusion.

Posologie :

Adulte : la posologie usuelle est de 4 g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 8 heures, soit 12 g/1,5 g (pipéracilline/tazobactam) par jour.

La posologie dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection, ainsi que du poids du malade ; elle peut être augmentée jusqu'à 4g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 heures, soit 16 g/2 g (pipéracilline/tazobactam) par jour.

Enfant de plus de 12 ans : la posologie est de 240 mg/30 mg à 320 mg/40 mg par kg par jour de pipéracilline et de tazobactam, répartis en 3 à 4 perfusions.

En cas d'insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine ml/min	Dose maximale recommandée quotidienne
> 40	pas d'ajustement
20-40	12 g (pipéracilline) - 1,5 g (tazobactam) répartis en 3 injections (4 g/500 mg x 8 h)
< 20 et hémodialyse	8 g (pipéracilline) - 1 g (tazobactam) répartis en 2 injections (4 g/500 mg x 12 h)

Chez le patient hémodialysé, la posologie quotidienne sera de 8 g/1 g, en deux administrations à 12 heures d'intervalle ; après chaque séance d'hémodialyse, une administration supplémentaire

de 2 g/250 mg sera faite.

Chez les sujets âgés dont la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min, pas de modifications posologiques ; si elle est inférieure à 40 ml/min, l'adaptation sera la même que pour les insuffisants rénaux.

Information sur l'administration de l'association de pipéracilline/tazobactam et des aminosides :

En raison de l'inactivation *in vitro* des aminosides par les bêta-lactamines, l'administration de l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'édétate disodique (EDTA) et des aminosides doit se faire séparément. L'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA et les aminosides doivent être reconstitués et dilués séparément lorsqu'un traitement concomitant avec les aminosides est indiqué.

Une administration simultanée de l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA et d'aminoside par une perfusion en Y peut entraîner une inactivation de l'aminoside par l'association pipéracilline/tazobactam (cf. Incompatibilités).

Mode d'administration :

Chaque flacon de Tazocilline sera reconstitué dans du sérum physiologique ou de l'eau pour préparations injectables.

Les flacons de 2 g/250 mg seront reconstitués dans 10 ml, ceux de 4 g/500 mg dans 20 ml. La reconstitution doit se faire par une agitation constante ne dépassant pas 10 minutes.

La solution ainsi reconstituée sera diluée dans 50 ou 100 ml de glucose à 5 % ou de NaCl à 0,9%. Elle sera administrée au cours d'une perfusion de 30 min.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêta-lactamines (incluant pénicillines et céphalosporines) ou inhibiteurs de bêta-lactamases.

MISES EN GARDE/PRECAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie/réaction anaphylactoïde (incluant le choc)) sévères et parfois fatales ont été observées chez des malades traités par des pénicillines, dont l'association pipéracilline/tazobactam. Ces réactions sont plus fréquentes chez les personnes ayant des antécédents d'allergie multiples.

L'administration de pénicillines nécessite donc un interrogatoire préalable.

Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle. L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est allergique connu aux céphalosporines.

Des colites pseudomembraneuses induites par les antibiotiques peuvent se manifester par des diarrhées sévères, persistantes, pouvant mettre en cause le pronostic vital. La survenue des symptômes de colites pseudomembraneuses peut se produire pendant ou après le traitement antibactérien.

Interactions avec les examens para-cliniques

Comme toute autre pénicilline, l'administration de pipéracilline/tazobactam peut induire une réaction faussement positive lors de la recherche de glycosurie par la méthode de réduction du cuivre. Il est recommandé d'utiliser des tests de détection du glucose basés sur les réactions enzymatiques de la glucose oxydase.

Réactions croisées avec le test Platelia Aspergillus EIA

Des résultats positifs ont été rapportés avec le test immuno-enzymatique « Platelia *Aspergillus enzyme immunoassay* (EIA) » des laboratoires Bio-Rad chez des patients traités par pipéracilline/tazobactam, qui se sont avérés par la suite indemnes d'aspergillose. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses d'origine non-aspergillaire ont été rapportées avec le test « Platelia *Aspergillus* EIA » des Laboratoires Bio-Rad. Dans ces conditions, des résultats positifs observés chez des patients traités par pipéracilline/tazobactam doivent être interprétés avec précaution et confirmés par d'autres tests diagnostiques.

Précautions d'emploi :

En cas d'insuffisance rénale ou d'hémodialyse, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (cf. Posologie/Mode d'administration).

Pour les aminopénicillines, il a été observé un risque accru d'accidents cutanés en cas d'infections par les virus du groupe herpès virus, ainsi que lors de la mononucléose infectieuse.

Des saignements peuvent se produire. Ces réactions ont été parfois associées à des anomalies des tests de coagulation tels que le temps de prothrombine et le temps de saignement. Ces manifestations se produisent plus fréquemment chez les insuffisants rénaux. La survenue de ces troubles nécessite l'arrêt de l'antibiotique ainsi que la mise en place d'un traitement approprié.

Tenir compte de la quantité de sodium contenue dans la spécialité : 128 mg (5,56 mmol) par flacon de 2 g/250 mg ; 256 mg (11,12 mmol) par flacon de 4 g/500 mg.

Ce produit contient 64 mg (2,79 mmol) de sodium par gramme de pipéracilline, ce qui peut augmenter la quantité de sodium apportée au patient.

Chez des patients ayant une kaliémie basse et recevant une thérapeutique susceptible de diminuer celle-ci: il y a un risque d'hypokaliémie nécessitant un contrôle régulier du ionogramme.

Des leucopénies et neutropénies peuvent apparaître, particulièrement lors de traitements prolongés ; par conséquent, un contrôle de la numération formule sanguine doit être effectué périodiquement.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Associations déconseillées :

- **Méthotrexate** : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

Associations à prendre en compte :

- **Tobramycine** : la pipéracilline, seule ou en association avec le tazobactam, ne modifie pas significativement les paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline, du tazobactam et du métabolite M1 ne sont pas significativement modifiés par l'administration de tobramycine.
- **Vancomycine** : les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine et de l'association pipéracilline/tazobactam n'ont pas été modifiés.

Problème particulier du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont d'avantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse de la pipéracilline ou du tazobactam chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pipéracilline ni du tazobactam lorsqu'ils sont administrés au cours de la grossesse.

L'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement :

La pipéracilline passe dans le lait maternel, cependant l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (diarrhée, candidose)

ou d'éruption, il est nécessaire d'interrompre l'allaitement ou de le suspendre jusqu'à la fin du traitement.

EFFETS INDESIRABLES

Système sanguin et lymphatique :

Très rare : anémie, anémie hémolytique, Test de Coombs direct positif, saignements (dont purpura, épistaxis, allongement du temps de saignement), allongement du temps de thromboplastine partiel, allongement du temps de prothrombine, éosinophilie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopenie, agranulocytose, thrombocytose.

Troubles du système immunitaire :

Très rare : hypersensibilité, réactions anaphylactoïdes.

Métabolisme et troubles nutritionnels :

Très rare : Hypokaliémie.

Troubles neurologiques :

Rare : hallucination.

Troubles hépatobiliaires :

Rare : augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la gamma glutamyl transférase et de la bilirubine.

Troubles vasculaires :

Hypotension.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements,

Rare : constipation, stomatite, bouche sèche,

Très rare : colites pseudo-membraneuses.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquent : rash, érythème, assez nombreuses réactions cutanées de type allergique (3,1 % sur 1 200 patients), prurit, urticaire.

Rare : érythème polymorphe, éruption cutanée, rash maculopapuleux, exanthème, eczéma,

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse.

Troubles du tissu conjonctif, osseux et musculo-squelettique :

Arthralgie, faiblesse musculaire, myalgie.

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquent : augmentation de la créatininémie,

Très rare : néphrite interstitielle, insuffisance rénale, augmentation de l'urémie.

Troubles généraux :

Rare : fièvre, asthénie.

Le traitement par pipéracilline a été associé à une augmentation de l'incidence de la fièvre et des rashes chez les patients atteints de mucoviscidose.

L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives).

SURDOSAGE

Des cas de surdosage par l'association pipéracilline/tazobactam ont été rapportés. Les patients peuvent présenter une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions (particulièrement en cas d'insuffisance rénale).

En cas de surdosage, il n'y a pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique. Des concentrations sériques excessives de tazobactam ou de pipéracilline peuvent être réduites par hémodialyse.

PHARMACODYNAMIE

ASSOCIATIONS DE PENICILLINES – inhibiteurs de bêta-lactamases inclus

J01CR05 – Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme

La pipéracilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines, du type des uréidopénicillines.

Le tazobactam est un inhibiteur de bêta-lactamases (pénicillinases chromosomiques et plasmidiques; bêta-lactamases à large spectre); c'est un acide sulfone triazolyméthylpénicillanique.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières des résistantes :

Entérobactéries : S ≤ 8 mg/l et R > 64 mg/l

Pseudomonas aeruginosa : S ≤ 16 mg/l et R > 64 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée entre parenthèses [Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)] ci-dessous :

ESPECES SENSIBLES :

- Aérobie à Gram positif : *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus méti-S*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* (30-70%).

- Aérobie à Gram négatif : *Acinetobacter* (20-50%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Capnocytophaga*, *Citrobacter freundii* (15-25%), *Citrobacter koseri*, *Eikenella*, *Enterobacter* (5-25%), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* (?), *Providencia* (?), *Pseudomonas aeruginosa* (15-35%), *Salmonella*, *Serratia* (?), *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*.

- Anaérobies : *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*, *Veillonella*.

- Autres : *Bartonella*

ESPECES RESISTANTES :

- Aérobie à Gram positif : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus méti-R* *

- Aérobie à Gram négatif : *Legionella*.

- Autres : *Chlamydia*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

PHARMACOCINETIQUE*Distribution :*

		Taux plasmatiques moyens (µg/ml) après :						
Voie	Piper/Tazo	30 min	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h	6 h
IV (5 min)	2 g/250 mg	76,3/8	38,2/4,5		12,9/1,7	6,3/0,9	2,7/0,7	0,9/0
IV (5 min)	4 g/500 mg	165/17,9	92,3/10,8		37/4,8	15,6/2	7,2/0,9	1,6/0,6
perf.(30 min)	2 g/250 mg	88,1/14,8	56,8/7,2	29,4/4,2	17,1/2,6	5,2/1,1	2,5/0,7	0,8/0
perf.(30 min)	4 g/500 mg	298/33,8	141/17,3	87/11,7	46,6/6,8	16,4/2,8	6,9/1,3	1,4/0

Chez le sujet sain, la demi-vie d'élimination de l'association varie de 0,7 à 1,2 heure, non modifiée par la dose ni par la durée d'administration.

La pipéracilline est liée aux protéines à 21%, et le tazobactam à 23%.

Distribution tissulaire :

Dose unique 4 g/500 mg pipéracilline/tazobactam en perfusion IV de 30 minutes.

tissus	Temps écoulé après la fin de perfusion	tazobactam		pipéracilline	
		Concentrations moyennes (µg/g)	ratio tissu/plasma	concentrations moyennes (µg/g)	ratio tissu/plasma
peau	30 à 60 min	7,73	0,507	94,2	0,837
	2 à 4 h	3,99	0,626	34,8	0,952
tissu adipeux	30 à 60 min	1,25	0,097	9,69	0,088
	2 à 4 h	0,695	0,111	3,95	0,109
muscle	30 à 60 min	2,68	0,190	23,3	0,180
	2 à 4 h	1,38	0,248	9,35	0,284
muqueuse intestinale	30 à 60 min	22,7	-	67,8	-
	1 à 2 h	14,5	2,08	31,2	0,588
appendice	30 à 60 min	18,6	1,35	64,1	0,533
	1 à 2 h	9,12	1,14	26,5	0,498
exsudat de vésicule cutanée	80 à 90 min	11,3	0,92	77,2	0,896

Métabolisme :

La pipéracilline n'est pas métabolisée.

Le tazobactam est métabolisé en un métabolite bactériologiquement inactif.

Elimination :

La pipéracilline est éliminée sous forme inchangée, dans l'urine (65 % de la dose administrée) et dans la bile (35 % de la dose administrée).

Le tazobactam est éliminé essentiellement dans l'urine, 80 % étant inchangé, le reste étant métabolisé.

Dans l'insuffisance rénale : les demi-vies de la pipéracilline et du tazobactam sont allongées, un ajustement de la posologie est nécessaire (cf. Posologie et Mode d'administration).

La pipéracilline et le tazobactam sont hémodialysables : 31 % (pipéracilline) et 39 % (tazobactam) des doses administrées sont filtrés ; un ajustement de la posologie est nécessaire (cf. Posologie et Mode d'administration).

Lors d'une dialyse péritonéale, 5 % de la pipéracilline et 12 % du tazobactam administrés sont retrouvés dans le dialysat. Compte tenu de cette faible épuration, les malades traités par DPCA recevront la même posologie que les malades insuffisants rénaux sévères non dialysés.

Dans l'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques sont un peu plus augmentées que chez les témoins et la demi-vie est un peu plus longue. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

INCOMPATIBILITES

Le mélange pipéracilline/tazobactam avec un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside. Par conséquent, l'association pipéracilline/tazobactam ne doit pas être mélangée dans une même seringue ou un même flacon de perfusion avec un aminoside ou toute autre molécule dont la compatibilité n'a pas été établie.

Une administration simultanée de l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA et d'aminoside par une perfusion en Y peut entraîner une inactivation de l'aminoside par l'association pipéracilline/tazobactam (cf. Posologie/Mode d'administration). En raison d'une instabilité chimique, l'association pipéracilline/tazobactam ne doit pas être perfusée dans une solution de bicarbonate de sodium.

La solution de Ringer-lactate isotonique est compatible avec l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'édétate disodique (EDTA).

Elle ne doit pas être ajoutée à des produits dérivés du sang et hydrolysats d'albumine.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 4°C et 8°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durée et condition de conservation après reconstitution et avant

utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la reconstitution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

LISTE I

AMM 369 192.1 (1992, rév 07-07-2006) 2 g/250 mg (flacon).
369 194.4 (1992, rév 07-07-2006) 4 g/500 mg (flacon).

PRIX :

12,66 € (1 flacon 2g/250 mg)

Coût du traitement journalier : 1,52 à 2,02 €/ kg (240 mg/30 mg à 320 mg/40 mg par kg par jour)

21,43 € (1 flacon 4g/500mg)

Coût du traitement journalier : 64,29 € (12g/1,5g/jour)

Remb. Séc. Soc. à 65% - Collect. AP de Paris.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Wyeth Pharmaceuticals France

Coeur Défense -Tour A

La Défense 4

92931 Paris La Défense Cedex

Information médicale :

Tél : 01 41 02 78 58

Pharmacovigilance :

Tél : 01 41 02 79 64

MLC TAZOC 03-08 A

別添 1.6.1.1 Tazocilline の添付文書（和訳）

法定記載事項全文

タゾシリン[®] 2g/250mg 及び 4g/500mg 点滴用粉末

ピペラシリン， タゾバクタム

剤形／包装

2g/250mg 又は 4g/500mg の静脈内点滴用粉末：バイアル（ガラス製）。

組 成

タゾシリン 2g/250mg：1 バイアルあたりピペラシリン 2g に相当するピペラシリン（INN）ナトリウム， タゾバクタム 250mg に相当するタゾバクタム（INN）ナトリウム． ナトリウム含量：128mg（5.56mmol）。

タゾシリン 4g/500mg：1 バイアルあたりピペラシリン 4g に相当するピペラシリン（INN）ナトリウム， タゾバクタム 500mg に相当するタゾバクタム（INN）ナトリウム． ナトリウム含量：256mg（11.12mmol）。

賦形剤：

クエン酸一水和物， エデト酸二ナトリウム（EDTA）

適応症

適応症は，本剤の抗菌作用と，薬物動態学的特徴に基づく．本剤の使用は，感受性であることが知られた病原微生物による以下の感染症に限る：

- －下気道感染症，
- －前立腺炎を除く尿路感染症，
- －腹腔内感染症及び胆道感染症，
- －皮膚感染症，
- －好中球減少症患者における発熱性のエピソード。

前立腺炎，髄膜炎，変形性関節症などの，本抗生剤及び本阻害剤の組織内濃度が問題となる一部の感染症について，ピペラシリン／タゾバクタムの有効性に関する資料は存在しない。

抗生剤の適切な使用に関する公式勧告を考慮すること。

用法・用量

投与経路：点滴

成人：通常用量は、8時間おきに4g/500mg（ピペラシリン/タゾバクタム），すなわち、1日あたり12g/1.5g（ピペラシリン/タゾバクタム）である。

用量は、感染の重篤度及び部位，そして患者の体重に応じて調節する。6時間おきに4g/500mg（ピペラシリン/タゾバクタム），すなわち、1日あたり16g/2g（ピペラシリン/タゾバクタム）まで増量してもよい。

13歳以上の若年：1日1kgあたり240mg/30mgから320mg/40mgまでのピペラシリン及びタゾバクタムを、3～4回に分けて点滴投与する。

腎不全患者について

クレアチニンクリアランス mL/分	推奨1日最大量
> 40	調整不要
20-40	12g（ピペラシリン）－1.5g（タゾバクタム） 3回に分けて注入（4g/500mg×8時間）
< 20 及び血液透析患者	8g（ピペラシリン）－1g（タゾバクタム） 2回に分けて注入（4g/500mg×12時間）

血液透析患者では、1日用量は8g/1gを12時間間隔で2回投与する。血液透析を行った後は毎回2g/250mgの追加投与を行う。

クレアチニンクリアランスが40mL/分を超える高齢者では、用量の調整を行わない。40mL/分以下の場合、腎不全患者と同様に用量を調整する。

アミノグリコシド系抗生物質はβ-ラクタム系抗生物質により不活性化されることが*in vitro*試験で明らかになっているため、エデト酸二ナトリウム(EDTA)を含むピペラシリン・タゾバクタム合剤とアミノグリコシド系抗生物質を併用する場合は、両剤を別々に投与すること。

EDTAを含むピペラシリン・タゾバクタム合剤とアミノグリコシド系抗生物質の併用療法が適応される場合は、両剤は別々に調製(溶解、希釈)すること。

EDTAを含むピペラシリン・タゾバクタム合剤を点滴投与中にアミノグリコシド系抗生物質を側管から投与すると、アミノグリコシド系抗生物質がピペラシリン・タゾバクタム合剤により不活性化されることがある(「配合禁忌」参照)。

投与方法：

タゾシリンの各バイアルを、生理的血清又は注射用水で再溶解する。

2g/250mgのバイアルは10mLで、4g/500mgのバイアルは20mLで再溶解する。再溶解は、10分を超えない一定した攪拌により行う。

このようにして再溶解された溶液は、50mL又は100mLの5%グルコース又は0.9%NaCl中に希釈する。

これを、30分間の点滴で投与する。

禁忌

βラクタム剤（ペニシリン及びセファロスポリンを含む）又はβラクタマーゼ阻害剤に対するアレルギーの患者。

警告／使用上の注意**警 告：**

アレルギー症状が現れた場合は、必ず処置を中止すること。

場合によっては致命的となる重篤な過敏性反応（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））が、ペニシリン類の投与を受けた患者で報告されているが、ピペラシリン／タゾバクタム合剤はペニシリン類に含まれる。これらの反応は、複数のアレルギーの既往歴のある患者で発生しやすい。

このため、ペニシリンの投与に際しては、事前の問診を要する。

これらの薬剤への典型的なアレルギーの既往歴がある場合は絶対禁忌である。ペニシリンに対するアレルギーは、5 から 10%の割合でセファロスポリンに対するアレルギーと交差性がある。このため、患者がセファロスポリンに対するアレルギーを有する場合には、ペニシリンの投与は厳禁である。

抗生剤の投与が原因の偽膜性大腸炎により、重篤で持続性の下痢が発生することがあり、場合によっては生死に関わる可能性がある。偽膜性大腸炎の症状は、抗生剤投与中、又は投与後に発生する可能性がある。

臨床検査との相互作用

他のペニシリンと同様に、ピペラシリン／タゾバクタムの投与により、銅還元法による糖尿の検査の際に擬陽性反応が現れることがある。グルコースオキシダーゼの酵素反応に基づくグルコース検出試験の使用が推奨される。

Platelia Aspergillus EIA 試験との交差反応

ピペラシリン／タゾバクタムを投与された患者で、Bio-Rad 研究所の免疫酵素学的試験「*Platelia Aspergillus* 酵素免疫アッセイ（EIA）」で陽性の結果を得たが、その後アスペルギルス症でないことが判明したケースが報告されている。多糖類と非アスペルギルス由来のポリフラノースとの交差反応が、「*Platelia Aspergillus* EIA」試験で報告されている。こうした状況を考慮し、ピペラシリン／タゾバクタムを投与された患者で得られた陽性結果は慎重に解釈し、他の診断試験によって確認しなければならない。

使用上の注意事項：

腎不全患者又は血液透析患者では、用量をクレアチニンクリアランスに応じて調整すること（用量／投与方法を参照）。

アミノペニシリンについて、ヘルペスウイルス群のウイルスによる感染症の場合、伝染性単核球症の場合と同様に皮膚での事故のリスクが高まることが報告されている。

出血が起こる場合がある。この反応は、ときとして、プロトロンビン時間や出血時間などの凝固試験での異常値を伴う。この症状は、腎不全患者でより頻繁に起こる。この障害が現れた際には、抗生剤の投与を中止すると共に、適切な処置を施す必要がある。

製剤中に含まれるナトリウムの量を考慮すること：2g/250mg のバイアル1本あたり 128mg (5.56mmol) , 4g/500mg のバイアル1本あたり 256mg (11.12mmol) のナトリウムが含まれる。

本剤は、ペペラシリン1グラムあたり 64mg (2.79mmol) のナトリウムを含んでおり、これにより患者に投与されるナトリウムの量が増えることがある。

血中カリウム濃度が低く、これを減少させる可能性のある治療を受けている患者：低カリウム血症のリスクがあるため、イオノグラムを定期的に検査する必要がある。

白血球減少症や好中球減少症が、特に長期間の処置の際に発生することがある。このため、血球数の検査を定期的に行わなければならない。

相互作用

医薬相互作用

併用禁忌：

- **メトトレキサート**：ペニシリンによる腎尿細管分泌の阻害によるメトトレキサートの作用及び血液毒性の増強。

併用注意：

- **トブラマイシン**：ペペラシリンは、単独又はタゾバクタムとの併用で、腎機能が正常な患者又は軽度から中程度の腎不全患者におけるトブラマイシンの薬物動態学的パラメーターを有意に変化させることはない。ペペラシリン、タゾバクタム及び代謝物 M1 の薬物動態学的パラメーターは、トブラマイシンの投与によって有意に変化することはない。
- **バンコマイシン**：バンコマイシン及びペペラシリン/タゾバクタム合剤の薬物動態学的パラメーターは変化が認められなかった。

INR不均衡の問題

経口抗凝固剤の活性の増強が、抗生剤を投与された多くの患者について報告されている。顕著な感染症又は炎症の存在、患者の年齢及び一般状態が危険因子と考えられる。このような状況において、INRの不均衡の発生が感染性の病態によるものなのか、もしくはその治療によるものなのかを区別するのは困難と考えられる。しかしながら、一部の抗生剤、特にフルオロキノロン、マクロライド、サイクリン、コトリモキサゾール及び一部のセファロスポリンはより強く関与している。

妊娠／授乳

妊 娠：

動物でのペペラシリン又はタゾバクタムの催奇形性については、信頼できるデータが存在しない。

臨床において、ピペラシリン及びタゾバクタムを妊娠中に投与した場合の催奇形性又は胎児毒性の可能性を評価するのに適したデータは現在のところ存在しない。

ピペラシリン／タゾバクタム合剤の使用は、妊娠中は必要な場合にのみ検討すること。

授乳：

ピペラシリンは母乳に移行するが、ピペラシリンが投与されていても授乳は可能である。乳児に消化障害（下痢，カンジダ症）又は発疹が発生した場合には、授乳を中止するか，処置が終わるまで中断する必要がある。

副作用

血液及びリンパ系：

ごくまれに起こる：貧血，溶血性貧血，直接クームス試験陽性，出血（紫斑，鼻出血，出血時間の延長を含む），部分トロンボプラスチン時間の延長，プロトロンビン時間の延長，好酸球血症，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症，汎血球減少症，無顆粒球症，血小板血症

免疫系の障害：

ごくまれに起こる：過敏症，アナフィラキシー様反応

代謝及び栄養障害：

ごくまれに起こる：低カリウム血症

神経障害：

まれに起こる：幻覚

肝胆道系障害：

まれに起こる：トランスアミナーゼ，アルカリホスファターゼ， γ -グルタミルトランスフェラーゼ及びビリルビンの増加

血管障害：

低血圧

胃腸障害：

よく起こる：下痢，悪心，嘔吐

まれに起こる：便秘，口内炎，口渇

ごくまれに起こる：偽膜性大腸炎

皮膚及び皮下障害：

よく起こる：皮疹，紅斑，良く見られるアレルギー性皮膚反応（患者 1200 人中 3.1%），掻痒症，蕁麻疹

まれに起こる：多形紅斑，皮膚発疹，斑状丘疹状発疹，発疹，湿疹

ごくまれに起こる：スチーブン・ジョンソン症候群，ライエル症候群，水疱性皮膚炎

結合組織，骨組織，筋骨格組織の障害：

関節痛，筋虚弱，筋肉痛

腎及び尿路障害：

ときに起こる：血中クレアチニン濃度の上昇

ごくまれに起こる：間質性腎炎，腎不全，血中尿素濃度の上昇

全身性の障害：

まれに起こる：発熱，衰弱

ピペラシリンの投与により，嚢胞性線維症罹患患者において発熱と皮疹の発生率の増加が認められた。

高用量のベータラクタミンの投与により，特に腎不全患者において，脳障害（意識障害，異常動作，けいれん発作）が発生することがある。

過量投与

ピペラシリン／タゾバクタム合剤の過量投与の症例が報告されている。患者は，神経筋の興奮性又は痙攣を呈することがある（特に腎不全患者において）。

過量投与の場合に，特異的な解毒剤はない。対症療法を行う。タゾバクタム又はピペラシリンの過剰な血清濃度は，血液透析により低下させることが可能である。

薬力学

ペニシリン合剤－ベータラクタマーゼ阻害剤を含む

J01CR05－ピペラシリンと酵素阻害剤

ピペラシリンはベータラクタム系抗生物質であり，ペニシリン系，ウレイドペニシリン系に属する。

タゾバクタムは，ベータラクタマーゼ（染色体性かつプラスミド性ペニシリナーゼ，広域ベータラクタマーゼ）の阻害剤であり，トリアゾリルメチルペニシリン酸スルホンである。

抗菌スペクトル：

境界濃度により，感受性菌と中程度の感受性菌，そして耐性菌に分ける：

腸内細菌：S \leq 8mg/L，R>64mg/L

緑膿菌：S \leq 16mg/L，R>64mg/L

獲得耐性の出現頻度は，一部の菌種に関して地理と時間に応じて変化することがある。したがって，局所の耐性菌の出現頻度についての情報を有していることが，特に重篤な感染症の治療のために有用である。これらのデータは，ある種の細菌のこの抗生剤に対する感受性の割合について1つの指針をもたらすに過ぎない。

ある細菌について，フランスでの耐性菌の出現頻度に差があることが知られている場合，それを

以下の括弧内に示す。「フランスにおける耐性菌の出現頻度（>10%）（極限值）」：

感受性菌

- グラム陽性好気性菌：ジフテリア菌，エンテロコッカス・フェカリス，リステリア・モノサイトゲネス，ノカルジア・アステロイデス，メチシリン感受性ブドウ球菌，連鎖球菌，肺炎球菌（30~70%）
- グラム陰性好気性菌：アシネトバクター属（20~50%），アクチノバシラス・アクチノミセテムコミタンス，百日咳菌，ブランハメラ・カタラーリス，カプノサイトファーガ属，シトロバクター・フロインディ（15~25%），シトロバクター・コセリ，エイケネラ属，エンテロバクター属（5~25%），大腸菌，インフルエンザ菌，クレブシエラ属，モルガネラ・モルガニー，淋菌，プロテウス・ミラビリス，プロテウス・ブルガリス，プロビデンシア属，緑膿菌（15~35%），サルモネラ属，セラチア属，シゲラ属，コレラ菌，エルシニア・エンテロコリチカ
- 嫌気性菌：アクチノミセス属，バクテロイデス属，クロストリジウム属，ユウバクテリウム属，フソバクテリウム属，ペプトストレプトコッカス属，ポルフィロモナス属，プレボテラ属，プロピオニバクテリウム・アクネス，ベイヨネラ属
- その他：バルトネラ属

耐性菌

- グラム陽性好気性菌：エンテロコッカス・フェシウム，メチシリン耐性ブドウ球菌*
- グラム陰性好気性菌：レジオネラ属
- その他：クラミジア属，マイコバクテリウム属，マイコプラズマ属，リケッチア属

*メチシリン耐性の頻度は，ブドウ球菌属全体の30~50%であり，特に院内感染菌の一つである。

薬物動態

分布：

経路	Piper/Tazo	投与後の平均血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）						
		30 min	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h	6 h
静脈内（5分間）	2 g/250 mg	76,3/8	38,2/4,5		12,9/1,7	6,3/0,9	2,7/0,7	0,9/0
静脈内（5分間）	4 g/500 mg	165/17,9	92,3/10,8		37/4,8	15,6/2	7,2/0,9	1,6/0,6
点滴（30分間）	2 g/250 mg	88,1/14,8	56,8/7,2	29,4/4,2	17,1/2,6	5,2/1,1	2,5/0,7	0,8/0
点滴（30分間）	4 g/500 mg	298/33,8	141/17,3	87/11,7	46,6/6,8	16,4/2,8	6,9/1,3	1,4/0

健常者では，本合剤の排泄半減期は0.7から1.2時間であり，用量や投与時間によっては変化しない。

タンパク質との結合は、ピペラシリンが 21%、タゾバクタムが 23%である。

組織分布：

ピペラシリン／タゾバクタム 4g／500mg を、30 分間の点滴で単回投与

組織	点滴終了後の経過時間	タゾバクタム		ピペラシリン	
		平均濃度 (µg/g)	組織／血漿比	平均濃度 (µg/g)	組織／血漿比
皮膚	30 ～ 60 分	7,73	0,507	94,2	0,837
	2 ～ 4 時間	3,99	0,626	34,8	0,952
脂肪組織	30 ～ 60 分	1,25	0,097	9,69	0,088
	2 ～ 4 時間	0,695	0,111	3,95	0,109
筋	30 ～ 60 分	2,68	0,190	23,3	0,180
	2 ～ 4 時間	1,38	0,248	9,35	0,284
腸粘膜	30 ～ 60 分	22,7	-	67,8	-
	1 ～ 2 時間	14,5	2,08	31,2	0,588
虫垂	30 ～ 60 分	18,6	1,35	64,1	0,533
	1 ～ 2 時間	9,12	1,14	26,5	0,498
小水疱滲出液	80 ～ 90 分	11,3	0,92	77,2	0,896

代謝：

ピペラシリンは代謝されない。

タゾバクタムは、細菌学的に不活性な代謝物に代謝される。

排泄：

ピペラシリンは無変化のまま、尿中（投与量の 65%）及び胆汁中（投与量の 35%）に排泄される。タゾバクタムは主として尿中に排泄され、このうち 80%が未変化体であり、それ以外は代謝物である。腎不全患者では、ピペラシリンとタゾバクタムの血中半減期が延長するため、用量の調整が必要である（用量及び投与方法を参照）。

ピペラシリンとタゾバクタムは血液透析可能である：投与量の 31%（ピペラシリン）及び 39%（タゾバクタム）がろ過されるため、用量の調整が必要である（用量及び投与方法を参照）。

腹膜透析の際には、投与されたピペラシリンの 5%及びタゾバクタムの 12%が透析液中に認められる。このようにろ過されにくいことを考慮し、CAPD を受けている患者の用量は、透析を受けていない重症腎不全患者と同量とする。

肝不全患者では、健常者よりも血漿中濃度がやや高く、半減期はやや長い、用量の調整は不要である。

配合禁忌

ピペラシリン／タゾバクタムとアミノグリコシドを *in vitro* で混合すると、アミノグリコシドの高度の不活化が生じることがある。このため、ピペラシリン／タゾバクタム合剤は、同じシリンジ又は同じ点滴バイアル中で、アミノグリコシド又は適合性が確立されていない他の薬剤と混合しないこと。EDTA を含むピペラシリン・タゾバクタム合剤を点滴投与中にアミノグリコシド系抗生物質を側管から投与すると、アミノグリコシド系抗生物質がピペラシリン・タゾバクタム合剤により不活性化されることがある（「用法・用量」参照）。化学的安定性の観点から、ピペラシリン／タゾバクタム合剤は炭酸水素ナトリウム溶液で点滴しないこと。

乳酸リンゲル等張液は、エデト酸二ナトリウム（EDTA）を含むピペラシリン／タゾバクタム合剤に適合性である。

本剤は、血液由来製品及びアルブミン加水分解物に添加しないこと。

貯蔵条件

25°Cを超えない温度で貯蔵すること。

再溶解後：4°Cから8°Cまでの温度において、48時間の物理化学的安定性が証明されている。

しかるに、微生物学的観点から、本製品は直ちに使用しなければならない。直ちに使用しない場合は、再溶解した後から使用する前までの貯蔵時間及び貯蔵条件は、専ら使用者の責任に帰するものであるが、再溶解が適正に制御され、かつ認められた無菌条件で行われた場合を除き、通常は2°Cから8°Cまでの温度において、24時間を超えてはならない。

リスト1

AMM 369 192.1 (1992年, 2007年4月改訂) 2g/250mg (バイアル)
369 194.4 (1992年, 2007年4月改訂) 4g/500mg (バイアル)

価格：

12.62ユーロ (2g/250mg バイアル1本)

1日あたりの治療費用：1.51~2.02ユーロ/kg (1日1kgあたり240mg/30mg~320mg/40mg)

21.37ユーロ (4g/500mg バイアル1本)

1日あたりの治療費用：64.11ユーロ (12g/1.5g/日)

社会保険払い戻し率 65% - Collect.

病院処方薬である。

Wyeth Pharmaceuticals France

Cœur Défense -Tour A

La Défense 4

92931 Paris La Défense Cedex

医薬情報：

電話番号：01 41 02 78 58

ファーマコビジランス：

電話番号：01 41 02 79 64

MLC TAZOC 03-08 A

**別添 1.6.1.2 Tazocin の添付文書
(英国)**

別添 1.6.1.2 Tazocin の添付文書（原本）**Wyeth Pharmaceuticals**

Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berks, SL6 0PH

Telephone: +44 (0)1628 604 377

Fax: +44 (0)1628 666 368

Medical Information e-mail: EUMEDINFO@Pfizer.com

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 23/06/2011

Tazocin 2g/0.25g and 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Tazocin* 2 g / 0.25 g powder for solution for infusion

Tazocin* 4 g / 0.5 g powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains piperacillin (as sodium salt) equivalent to 2 g and tazobactam (as sodium salt) equivalent to 0.25 g.

Each vial of Tazocin 2 g / 0.25 g contains 5.58 mmol (128 mg) of sodium.

Each vial contains piperacillin (as sodium salt) equivalent to 4 g and tazobactam (as sodium salt) equivalent to 0.5 g.

Each vial of Tazocin 4 g / 0.5 g contains 11.16 mmol (256 mg) of sodium.

Excipients:

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

Tazocin is indicated for the treatment of the following infections in adults and children over 2 years of age (see sections 4.2 and 5.1):

Adults and adolescents

- Severe pneumonia including hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia
- Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
- Complicated intra-abdominal infections
- Complicated skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)

Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.

Tazocin may be used in the management of neutropenic patients with fever suspected to be due to a bacterial infection.

Children 2 to 12 years of age

- Complicated intra-abdominal infections

Tazocin may be used in the management of neutropenic children with fever suspected to be due to a bacterial infection.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration**Posology**

The dose and frequency of Tazocin depends on the severity and localisation of the infection and expected pathogens.

Adult and adolescent patients

Infections

The usual dose is 4 g piperacillin / 0.5 g tazobactam given every 8 hours.

For nosocomial pneumonia and bacterial infections in neutropenic patients, the recommended dose is 4 g piperacillin / 0.5 g tazobactam administered every 6 hours. This regimen may also be applicable to treat patients with other indicated infections when particularly severe.

The following table summarises the treatment frequency and the recommended dose for adult and adolescent patients by indication or condition:

Treatment frequency	Tazocin 4 g / 0.5 g
Every 6 hours	Severe pneumonia
	Neutropenic adults with fever suspected to be due to a bacterial infection.
Every 8 hours	Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
	Complicated intra-abdominal infections
	Skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)

Renal impairment

The intravenous dose should be adjusted to the degree of actual renal impairment as follows (each patient must be monitored closely for signs of substance toxicity; medicinal product dose and interval should be adjusted accordingly):

Creatinine clearance (ml/min)	Tazocin (recommended dose)
> 40	No dose adjustment necessary
20-40	Maximum dose suggested: 4 g / 0.5 g every 8 hours
< 20	Maximum dose suggested: 4 g / 0.5 g every 12 hours

For patients on haemodialysis, one additional dose of piperacillin / tazobactam 2 g / 0.25 g should be administered following each dialysis period, because haemodialysis removes 30%-50% of piperacillin in 4 hours.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary (see section 5.2).

Dose in elderly patients

No dose adjustment is required for the elderly with normal renal function or creatinine clearance values above 40 ml/min.

Paediatric population (2-12 years of age)

Infections

The following table summarises the treatment frequency and the dose per body weight for paediatric patients 2-12 years of age by indication or condition:

Dose per weight and treatment frequency	Indication / condition
80 mg Piperacillin / 10 mg Tazobactam per kg body weight / every 6 hours	Neutropenic children with fever suspected to be due to bacterial infections*
100 mg Piperacillin / 12.5 mg Tazobactam per kg body weight / every 8 hours	Complicated intra-abdominal infections*

* Not to exceed the maximum 4 g / 0.5 g per dose over 30 minutes.

Renal impairment

The intravenous dose should be adjusted to the degree of actual renal impairment as follows (each patient must be monitored closely for signs of substance toxicity; medicinal product dose and interval should be adjusted accordingly):

Creatinine clearance (ml/min)	Tazocin (recommended dose)
> 50	No dose adjustment needed.
≤50	70 mg piperacillin / 8.75 mg tazobactam / kg every 8 hours.

For children on haemodialysis, one additional dose of 40 mg piperacillin / 5 mg tazobactam / kg should be administered following each dialysis period.

Use in children aged below 2 years

The safety and efficacy of Tazocin in children 0- 2 years of age has not been established.

No data from controlled clinical studies are available.

Treatment duration

The usual duration of treatment for most indications is in the range of 5-14 days. However, the duration of treatment should be guided by the severity of the infection, the pathogen(s) and the patient's clinical and bacteriological progress.

Route of administration

Tazocin 2 g / 0.25 g is administered by intravenous infusion (over 30 minutes).
Tazocin 4 g / 0.5 g is administered by intravenous infusion (over 30 minutes).
For reconstitution instructions, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, any other penicillin-antibacterial agent or to any of the excipients.

History of acute severe allergic reaction to any other beta-lactam active substances (e.g. cephalosporin, monobactam or carbapenem).

4.4 Special warnings and precautions for use

The selection of piperacillin / tazobactam to treat an individual patient should take into account the appropriateness of using a broad-spectrum semi-synthetic penicillin based on factors such as the severity of the infection and the prevalence of resistance to other suitable antibacterial agents.

Before initiating therapy with Tazocin, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, other beta-lactam agents (e.g. cephalosporin, monobactam or carbapenem) and other allergens. Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic/anaphylactoid [including shock]) reactions have been reported in patients receiving therapy with penicillins, including piperacillin / tazobactam. These reactions are more likely to occur in persons with a history of sensitivity to multiple allergens. Serious hypersensitivity reactions require the discontinuation of the antibiotic, and may require administration of epinephrine and other emergency measures.

Antibiotic-induced pseudomembranous colitis may be manifested by severe, persistent diarrhoea which may be life-threatening. The onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antibacterial treatment. In these cases Tazocin, should be discontinued.

Therapy with Tazocin may result in the emergence of resistant organisms, which might cause super-infections.

Bleeding manifestations have occurred in some patients receiving beta-lactam antibiotics. These reactions sometimes have been associated with abnormalities of coagulation tests, such as clotting time, platelet aggregation and prothrombin time, and are more likely to occur in patients with renal failure. If bleeding manifestations occur, the antibiotic should be discontinued and appropriate therapy instituted.

Leukopenia and neutropenia may occur, especially during prolonged therapy; therefore, periodic assessment of haematopoietic function should be performed.

As with treatment with other penicillins, neurological complications in the form of convulsions may occur when high doses are administered, especially in patients with impaired renal function.

Each vial of Tazocin 2 g / 0.25 g contains 5.58 mmol (128 mg) of sodium and Tazocin 4 g / 0.5 g contains 11.16 mmol (256 mg) of sodium. This should be taken into consideration for patients who are on a controlled sodium diet.

Hypokalaemia may occur in patients with low potassium reserves or those receiving concomitant medicinal products that may lower potassium levels; periodic electrolyte determinations may be advisable in such patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Non-depolarising muscle relaxants

Piperacillin when used concomitantly with vecuronium has been implicated in the prolongation of the neuromuscular blockade of vecuronium. Due to their similar mechanisms of action, it is expected that the neuromuscular blockade produced by any of the non-depolarising muscle relaxants could be prolonged in the presence of piperacillin.

Oral anticoagulants

During simultaneous administration of heparin, oral anticoagulants and other substances that may affect the blood coagulation system including thrombocyte function, appropriate coagulation tests

should be performed more frequently and monitored regularly.

Methotrexate

Piperacillin may reduce the excretion of methotrexate; therefore, serum levels of methotrexate should be monitored in patients to avoid substance toxicity.

Probenecid

As with other penicillins, concurrent administration of probenecid and piperacillin / tazobactam produces a longer half-life and lower renal clearance for both piperacillin and tazobactam; however, peak plasma concentrations of either substances are unaffected.

Aminoglycosides

Piperacillin, either alone or with tazobactam, did not significantly alter the pharmacokinetics of tobramycin in subjects with normal renal function and with mild or moderate renal impairment. The pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam, and the M1 metabolite were also not significantly altered by tobramycin administration.

The inactivation of tobramycin and gentamicin by piperacillin has been demonstrated in patients with severe renal impairment.

For information related to the administration of piperacillin / tazobactam with aminoglycosides please refer to sections 6.2 and 6.6.

Vancomycin

No pharmacokinetic interactions have been noted between piperacillin / tazobactam and vancomycin.

Effects on laboratory tests

Non-enzymatic methods of measuring urinary glucose may lead to false-positive results, as with other penicillins. Therefore, enzymatic urinary glucose measurement is required under Tazocin therapy.

A number of chemical urine protein measurement methods may lead to false-positive results. Protein measurement with dip sticks is not affected.

The direct Coombs test may be positive.

Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA tests may lead to false-positive results for patients receiving Tazocin. Cross-reactions with non-Aspergillus polysaccharides and polyfuranoses with Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA test have been reported.

Positive test results for the assays listed above in patients receiving Tazocin should be confirmed by other diagnostic methods.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or a limited amount of data from the use of Tazocin in pregnant women.

Studies in animals have shown developmental toxicity, but no evidence of teratogenicity, at doses that are maternally toxic (see section 5.3).

Piperacillin and tazobactam cross the placenta. Piperacillin / tazobactam should only be used during pregnancy if clearly indicated, i.e. only if the expected benefit outweighs the possible risks to the pregnant woman and foetus.

Breast-feeding

Piperacillin is excreted in low concentrations in human milk; tazobactam concentrations in human milk have not been studied. Women who are breast-feeding should be treated only if the expected benefit outweighs the possible risks to the woman and child.

Fertility

A fertility study in rats showed no effect on fertility and mating after intraperitoneal administration of tazobactam or the combination piperacillin / tazobactam (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions (occurring in 1 to 10 patients in 100) are diarrhoea, vomiting, nausea and rash.

In the following table, adverse reactions are listed by system organ class and MedDRA-preferred term. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Very rare (< 1/10,000)
Infections and infestations		candidal superinfection		
Blood and lymphatic system disorders		leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia	anaemia, haemolytic anaemia, purpura, epistaxis, bleeding time prolonged, eosinophilia	agranulocytosis, pancytopenia, activated partial thromboplastin time prolonged, prothrombin time prolonged, Coombs direct test positive, thrombocythaemia
Immune system disorders		hypersensitivity	anaphylactic/anaphylactoid reaction (including shock)	
Metabolism and nutrition disorders				hypokalaemia, blood glucose decreased, blood albumin decreased, blood protein total decreased
Nervous system disorders		headache, insomnia		
Vascular disorders		hypotension, thrombophlebitis, phlebitis	flushing	
Gastrointestinal disorders	diarrhoea, vomiting, nausea	jaundice, stomatitis, constipation, dyspepsia	pseudo-membranous colitis, abdominal pain	
Hepatobiliary disorders		alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased	hepatitis, blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased	
Skin and subcutaneous tissue disorders	rash, including maculopapular rash	urticaria, pruritus	erythema multiforme, dermatitis bullous, exanthema	toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome
Musculoskeletal and connective tissue disorders			arthralgia, myalgia	
Renal and urinary disorders		blood creatinine increased	renal failure, tubulointerstitial nephritis	blood urea increased
General disorders and administration site conditions		pyrexia, injection-site reaction	chills	

Piperacillin therapy has been associated with an increased incidence of fever and rash in cystic fibrosis patients.

4.9 Overdose Symptoms

There have been post-marketing reports of overdose with piperacillin / tazobactam. The majority of those events experienced, including nausea, vomiting, and diarrhoea, have also been reported with the usual recommended dose. Patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

Treatment

In the event of an overdose, piperacillin / tazobactam treatment should be discontinued. No specific antidote is known.

Treatment should be supportive and symptomatic according to the patient's clinical presentation. Excessive serum concentrations of either piperacillin or tazobactam may be reduced by haemodialysis (see section 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, Combinations of penicillins incl. beta-lactamase inhibitors; ATC code: J01C R05

Mechanism of action

Piperacillin, a broad-spectrum, semisynthetic penicillin exerts bactericidal activity by inhibition of both septum and cell-wall synthesis.

Tazobactam, a beta-lactam structurally related to penicillins, is an inhibitor of many beta-lactamases, which commonly cause resistance to penicillins and cephalosporins but it does not inhibit AmpC enzymes or metallo beta-lactamases. Tazobactam extends the antibiotic spectrum of piperacillin to include many beta-lactamase-producing bacteria that have acquired resistance to piperacillin alone.

Pharmacokinetic / Pharmacodynamic relationship

The time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) is considered to be the major pharmacodynamic determinant of efficacy for piperacillin.

Mechanism of resistance

The two main mechanisms of resistance to piperacillin / tazobactam are:

- Inactivation of the piperacillin component by those beta-lactamases that are not inhibited by tazobactam: beta-lactamases in the Molecular class B, C and D. In addition, tazobactam does not provide protection against extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the Molecular class A and D enzyme groups.
- Alteration of penicillin-binding proteins (PBPs), which results in the reduction of the affinity of piperacillin for the molecular target in bacteria.

Additionally, alterations in bacterial membrane permeability, as well as expression of multi-drug efflux pumps, may cause or contribute to bacterial resistance to piperacillin / tazobactam, especially in Gram-negative bacteria.

Breakpoints

EUCAST Clinical MIC Breakpoints for Piperacillin / Tazobactam (2009-12-02, v 1). For Susceptibility Testing Purposes, the Concentration of Tazobactam is Fixed at 4 mg/l	
Pathogen	Species-related breakpoints (S< / R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gram-negative and Gram-positive anaerobes	8/16
Non-species related breakpoints	4/16

The susceptibility of *streptococci* is inferred from the penicillin susceptibility.

The susceptibility of *staphylococci* is inferred from the oxacillin susceptibility.

Susceptibility

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that

the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Groupings of relevant species according to piperacillin / tazobactam susceptibility
COMMONLY SUSCEPTIBLE SPECIES
<u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-susceptible [‡]
<i>Staphylococcus species</i> , coagulase negative, methicillin-susceptible
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Group B streptococci
<u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobic Gram-positive micro-organisms</u>
<i>Clostridium species</i>
<i>Eubacterium species</i>
<i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Anaerobic Gram-negative micro-organisms</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> group
<i>Fusobacterium species</i>
<i>Porphyromonas species</i>
<i>Prevotella species</i>
SPECIES FOR WHICH ACQUIRED RESISTANCE MAY BE A PROBLEM
<u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+}
<i>Streptococcus pneumonia</i>
<i>Streptococcus viridans</i> group
<u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter species</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia species</i>
INHERENTLY RESISTANT ORGANISMS
<u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u>
<i>Legionella species</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Other microorganisms</u>
<i>Chlamydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Species showing natural intermediate susceptibility.
⁺ Species for which high-resistance rates (more than 50%) have been observed in one or more areas/countries/regions within the EU.
[‡] All methicillin-resistant staphylococci are resistant to piperacillin / tazobactam.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The peak piperacillin and tazobactam concentrations after 4 g / 0.5 g administered over 30 minutes by intravenous infusion are 298 µg/ml and 34 µg/ml respectively.

Distribution

Both piperacillin and tazobactam are approximately 30% bound to plasma proteins. The protein binding of either piperacillin or tazobactam is unaffected by the presence of the other compound. Protein binding of the tazobactam metabolite is negligible.

Piperacillin / tazobactam is widely distributed in tissues and body fluids including intestinal mucosa, gallbladder, lung, bile, and bone. Mean tissue concentrations are generally 50 to 100% of those in plasma. Distribution into cerebrospinal fluid is low in subjects with non-inflamed meninges, as with other penicillins.

Biotransformation

Piperacillin is metabolised to a minor microbiologically active desethyl metabolite. Tazobactam is metabolised to a single metabolite that has been found to be microbiologically inactive.

Elimination

Piperacillin and tazobactam are eliminated via the kidney by glomerular filtration and tubular secretion.

Piperacillin is excreted rapidly as unchanged substance, with 68% of the administered dose appearing in the urine. Tazobactam and its metabolite are eliminated primarily by renal excretion, with 80% of the administered dose appearing as unchanged substance and the remainder as the single metabolite. Piperacillin, tazobactam, and desethyl piperacillin are also secreted into the bile.

Following single or multiple doses of piperacillin / tazobactam to healthy subjects, the plasma half-life of piperacillin and tazobactam ranged from 0.7 to 1.2 hours and was unaffected by dose or duration of infusion. The elimination half-lives of both piperacillin and tazobactam are increased with decreasing renal clearance.

There are no significant changes in piperacillin pharmacokinetics due to tazobactam. Piperacillin appears to slightly reduce the clearance of tazobactam.

Special populations

The half-life of piperacillin and of tazobactam increases by approximately 25% and 18%, respectively, in patients with hepatic cirrhosis compared to healthy subjects.

The half-life of piperacillin and tazobactam increases with decreasing creatinine clearance. The increase in half-life is two-fold and four-fold for piperacillin and tazobactam, respectively, at creatinine clearance below 20 ml/min compared to patients with normal renal function.

Haemodialysis removes 30% to 50% of piperacillin / tazobactam, with an additional 5% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite. Peritoneal dialysis removes approximately 6% and 21% of the piperacillin and tazobactam doses, respectively, with up to 18% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite.

Paediatric population

In a population PK analysis, estimated clearance for 9 month-old to 12 year-old patients was comparable to adults, with a population mean (SE) value of 5.64 (0.34) ml/min/kg. The piperacillin clearance estimate is 80% of this value for paediatric patients 2-9 months of age. The population mean (SE) for piperacillin volume of distribution is 0.243 (0.011) l/kg and is independent of age.

Elderly patients

The mean half-life for piperacillin and tazobactam were 32% and 55% longer, respectively, in the elderly compared with younger subjects. This difference may be due to age-related changes in creatinine clearance.

Race

No difference in piperacillin or tazobactam pharmacokinetics was observed between Asian (n=9) and Caucasian (n=9) healthy volunteers who received single 4 g / 0.5 g doses.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity and genotoxicity. Carcinogenicity studies have not been conducted with piperacillin / tazobactam.

A fertility and general reproduction study in rats using intraperitoneal administration of tazobactam or the combination piperacillin / tazobactam reported a decrease in litter size and an increase in

fetuses with ossification delays and variations of ribs, concurrent with maternal toxicity. Fertility of the F1 generation and embryonic development of F2 generation were not impaired.

Teratogenicity studies using intravenous administration of tazobactam or the combination piperacillin / tazobactam in mice and rats resulted in slight reductions in rat fetal weights at maternally toxic doses but did not show teratogenic effects.

Peri/postnatal development was impaired (reduced pup weights, increase in stillbirths, increase in pup mortality) concurrent with maternal toxicity after intraperitoneal administration of tazobactam or the combination piperacillin / tazobactam in the rat.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Edetate disodium (EDTA)

Citric acid monohydrate

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Whenever Tazocin is used concurrently with another antibiotic (e.g. aminoglycosides), the substances must be administered separately. The mixing of beta-lactam antibiotics with an aminoglycoside in vitro can result in substantial inactivation of the aminoglycoside.

Tazocin should not be mixed with other substances in a syringe or infusion bottle since compatibility has not been established.

Due to chemical instability, Tazocin should not be used in solutions containing only sodium bicarbonate.

Tazocin should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

6.3 Shelf life

Unopened vial: 3 years

Reconstituted solution in vial

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 24 hours at 25°C and for 48 hours when stored in a refrigerator at 2-8°C, when reconstituted with one of the compatible solvents for reconstitution (see section 6.6).

Diluted infusion solution

After reconstitution, chemical and physical in-use stability of diluted infusion solutions has been demonstrated for 24 hours at 25°C and for 48 hours when stored in a refrigerator at 2-8°C, when reconstituted using one of the compatible solvents for further dilution of the reconstituted solution at the suggested dilution volumes (see section 6.6).

From a microbiological point of view, the reconstituted and diluted solutions should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 12 hours at 2-8°C, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vials: Do not store above 25°C.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

30 ml Type I glass vial with a bromo-butyl rubber stopper and flip-off seal.

70 ml Type I glass vial with a bromo-butyl rubber stopper and flip-off seal.

Pack sizes: 1 vial per carton.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The reconstitution and dilution is to be made under aseptic conditions. The solution is to be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The solution should only be used if the solution is clear and free from particles.

Intravenous use

Reconstitute each vial with the volume of solvent shown in the table below, using one of the compatible solvents for reconstitution. Swirl until dissolved. When swirled constantly, reconstitution generally occurs within 5 to 10 minutes (for details on handling, please see below).

Content of vial	Volume of solvent* to be added to vial
2 g / 0.25 g (2 g piperacillin and 0.25 g tacobactam)	10 ml
4 g / 0.5 g (4 g piperacillin and 0.5 g tacobactam)	20 ml

* Compatible solvents for reconstitution:

- 0.9% (9 mg/ml) sodium chloride solution for injection
- Sterile water for injections⁽¹⁾
- Glucose 5%

⁽¹⁾ Maximum recommended volume of sterile water for injection per dose is 50 ml.

The reconstituted solutions should be withdrawn from the vial by syringe. When reconstituted as directed, the vial contents withdrawn by syringe will provide the labelled amount of piperacillin and tazobactam.

The reconstituted solutions may be further diluted to the desired volume (e.g. 50 ml to 150 ml) with one of the following compatible solvents:

- 0.9% (9 mg/ml) sodium chloride solution for injection
- Glucose 5%
- Dextran 6% in 0.9% sodium chloride
- Lactated Ringers injection
- Hartmann's solution
- Ringer's acetate
- Ringer's acetate/malate

Co-administration with aminoglycosides

Due to the in vitro inactivation of the aminoglycoside by beta-lactam antibiotics, Tazocin and the aminoglycoside are recommended for separate administration. Tazocin and the aminoglycoside should be reconstituted and diluted separately when concomitant therapy with aminoglycosides is indicated.

In circumstances where co-administration is recommended, Tazocin is compatible for simultaneous co-administration via Y-site infusion only with the following aminoglycosides under the following conditions:

Aminoglycoside	Tazocin Dose	Tazocin diluent volume (ml)	Aminoglycoside concentration range* (mg/ml)	Acceptable diluents
Amikacin	2 g / 0.25 g 4 g / 0.5 g	50, 100, 150	1.75 – 7.5	0.9% sodium chloride or 5% glucose
Gentamicin	2 g / 0.25 g 4 g / 0.5 g	50, 100, 150	0.7 – 3.32	0.9% sodium chloride or 5% glucose

* The dose of aminoglycoside should be based on patient weight, status of infection (serious or life-threatening) and renal function (creatinine clearance).

Compatibility of Tazocin with other aminoglycosides has not been established. Only the concentration and diluents for amikacin and gentamicin with the dose of Tazocin listed in the above table have been established as compatible for co-administration via Y-site infusion. Simultaneous co-administration via Y-site in any manner other than listed above may result in inactivation of the aminoglycoside by Tazocin.

See section 6.2 for incompatibilities.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

For single use only. Discard any unused solution.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

John Wyeth & Brother Limited
Trading as Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00011/0292 (Tazocin 2g/0.25g)
PL 00011/0293 (Tazocin 4g/0.5g)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 January 2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

21 February 2011

* Trade marks

Ref: TA 2_0

「<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2239/SPC/Tazocin+2g+0.25g+and+4g+0.5g+Powder+for+Solution+for+Injection+or+Infusion/>」 [Tazocin 2g/0.25g and 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion - Summary of Product Characteristics (SPC) - electronic Medicines Compendium (eMC)] より転記

別添 1.6.1.2 Tazocin の添付文書（和訳）

Wyeth Pharmaceuticals

Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berks, SL6 0PH

Telephone: +44 (0)1628 604 377

Fax: +44 (0)1628 666 368

医薬情報問い合わせ窓口（e-mail）：EUMEDINFO@Pfizer.com

eMC の最終更新日：2011 年 6 月 23 日

Tazocin 2g/0.25g and 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion

1. 販売名

タゾシン* 2 g / 0.25 g powder for solution for infusion

タゾシン* 4 g / 0.5 g powder for solution for infusion

2. 製剤の組成

1 バイアル中にピペラシリン(ナトリウム塩)2g(力価)及びタゾバクタム(ナトリウム塩)0.25g(力価)を含有する。

タゾシン 2g/0.25g の 1 バイアル中にナトリウム 5.58mmol(128mg)を含有する。

1 バイアル中にピペラシリン(ナトリウム塩)4g(力価)及びタゾバクタム(ナトリウム塩)0.5g(力価)を含有する。

タゾシン 4g/0.5g の 1 バイアル中にナトリウム 11.16 mmol(256mg)を含有する。

添加物：

添加物の一覧については 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

点滴静注のため溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

白色～微黄白色の粉末である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

成人及び 2 歳以上の小児の感染症治療(4.2 及び 5.1 項を参照)

成人及び若年成人

-院内肺炎や人工呼吸器関連肺炎などの重症肺炎

-複雑性尿路感染症(腎盂腎炎など)

-複雑性腹腔内感染症

-複雑性皮膚・軟部組織感染症(糖尿病性足感染症など)

上記の感染症に関連する、又はその疑いがある菌血症患者の治療

タゾシンは、細菌感染症に起因する疑いのある発熱性好中球減少症の患者の治療にも使用できる。

小児(2～12 歳)

-複雑性腹腔内感染症

タゾシンは、細菌感染症に起因する疑いのある発熱性好中球減少症の小児患者の治療にも使用できる。

抗菌薬の適正使用については正式なガイダンスを参照すること。

4.2 用法及び用量

用量

タゾシンの投与量及び投与回数は、感染症の重症度や部位及び病原菌によって異なる。

成人及び若年成人

感染症

通常、ピペラシリン 4g/タゾバクタム 0.5g を 8 時間ごとに投与する。

好中球減少症患者の院内肺炎及び細菌感染には、推奨用量としてピペラシリン 4g/タゾバクタム 0.5g を 6 時間ごとに投与する。本投与方法は、特に重症度が高い場合には、他の感染症の治療にも適用できる。

成人及び若年成人の適応症又は病態別の治療頻度及び推奨用量を、以下の表に要約する。

投与間隔	タゾシン 4g/0.5g
6 時間ごと	重症肺炎
	細菌感染に起因する疑いがある発熱性好中球減少症の患者
8 時間ごと	複雑性尿路感染症(腎盂腎炎など)
	複雑性腹腔内感染症
	皮膚・軟部組織感染症(糖尿病性足感染症など)

腎障害

実際の腎障害の程度に応じて、以下のとおり静注投与量を調節すること(毒性の徴候について各患者を綿密にモニタリングすること。状況に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節すること)。

クレアチニンクリアランス(ml/min)	タゾシン(推奨用量)
>40	投与量調節不要
20～40	最大投与量：8 時間ごとに 4g/0.5g
<20	最大投与量：12 時間ごとに 4g/0.5g

血液透析患者では、透析によって 4 時間でピペラシリンの 30～50%が除去されるため、各透析期間後にピペラシリン/タゾバクタム 2g/0.25g の追加投与を 1 回行うこと。

肝障害

投与量の調節は不要である(5.2 項を参照)。

高齢者に対する用量

腎機能が正常な高齢者やクレアチニンクリアランス値が 40ml/min を超える高齢者では、投与量の調節は不要である。

小児患者(2～12 歳)

感染症

小児患者(2～12 歳)の適応症又は病態別の治療頻度及び体重当たりの投与量を下記の表に要約する。

体重当たりの投与量及び治療頻度	適応症/病態
6 時間ごとにピペラシリン 80mg/タゾバクタム 10mg/kg 体重	細菌感染症*に起因する疑いがある発熱性好中球減少症の小児患者
8 時間ごとにピペラシリン 100mg/タゾバクタム 12.5mg/kg 体重	複雑性腹腔内感染症*

*30 分間の投与で最大投与量 4g/0.5g を超えないこと。

腎不全

実際の腎障害の程度に応じて、以下のとおり静注投与量を調節すること(毒性の徴候について各患者を綿密にモニタリングすること。状況に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節すること)。

クレアチニンクリアランス(ml/min)	タゾシン(推奨用量)
>50	投与量調節不要
≤50	8 時間ごとにピペラシリン 70mg/タゾバクタム 8.75mg/kg

血液透析を受けている小児患者に対しては、各透析期間後にピペラシリン 40mg/タゾバクタム 5mg/kg の追加投与を 1 回行うこと

2 歳未満の小児に対する使用

0～2 歳の小児におけるタゾシンの安全性及び有効性は確立していない。比較対照臨床試験によるデータは得られていない。

治療期間

大部分の適応症に対する治療期間は、通常 5～14 日間である。ただし治療期間は、感染症の重症度、起炎菌、患者の臨床的及び細菌学的病態進行状況により決定すること。

投与経路

タゾシン 2g/0.25g を点滴静注する(30 分間)

タゾシン 4g/0.5g を点滴静注する(30 分間)

溶解方法については 6.6 項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分、他のペニシリン系抗菌薬、又は添加物に対する過敏症を有する患者。

他のβラクタム系抗生物質(セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネムなど)の有効成分に対する重症の急性アレルギー反応の既往歴を有する患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

各患者の治療に対してピペラシリン/タゾバクタムを選択する場合、感染症の重症度や他の適切な抗菌薬に対する耐性出現率などの因子に基づき、広域スペクトル半合成ペニシリン系抗生物質の使用の妥当性を考慮すること。

タゾシンによる治療開始前に、ペニシリン系抗生物質、他のβラクタム系抗生物質(セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネムなど)、他のアレルゲンに対する過敏症の既往歴に関して、慎重に確認すること。重篤な過敏症及び場合によっては致死性の過敏症(アナフィラキシー/アナフィラキシー様[ショックなど])が、ピペラシリンやタゾバクタムなどのペニシリン系抗菌薬の投与を受けた患者で報告されている。これらの反応は、複数のアレルゲンに対して過敏症の既往歴を有する場合に発現することが多い。重篤な過敏症では抗生物質の服用中止が必要となり、エピネフリン投与や他の緊急処置を要することもある。

抗生物質による偽膜性大腸炎の発現時に、持続的な重度の下痢が起こり、死に至ることがある。偽膜性大腸炎は抗菌薬による治療中又は治療後に発現することがある。この場合、タゾシンの投与を中止すること。

タゾシンによる治療により、耐性菌が出現し、重複感染を引き起こすことがある。

βラクタム系抗生物質の投与を受けた患者の一部で、出血症状が発現している。これらの症状は、凝固時間、血小板凝集、プロトロンビン時間などの血液凝固検査異常を伴うことがあり、腎不全患者に発現することが多い。出血症状が見られた場合、抗生物質の投与を中止し、適切な治療を開始すること。

長期投与では白血球減少症及び好中球減少症が発現することがあるため、定期的に骨髄機能を評価すること。

特に腎機能不全患者では、他のペニシリン系抗生物質と同様に、本剤の高用量投与時に痙攣などの神経系合併症が発現することがある。

タゾシン 2g/0.25g は 1 バイアル中にナトリウムを 5.58mmol(128mg)を含有し、タゾシン 4g/0.5g は 11.16mmol(256mg)を含有するため、ナトリウム制限食を摂取している患者では注意すること。

カリウム貯蔵量が不足している患者やカリウム量を低下させる併用薬の投与を受けている患者では、低カリウム血症が発現することがあるため、定期的に電解質濃度を評価すること。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

非脱分極性筋弛緩薬

ピペラシリンはベクロニウムと併用した場合、ベクロニウムの神経筋遮断作用を延長させるとの報告がある。いずれの非脱分極性筋弛緩薬も作用機序が類似することから、ピペラシリンにより、これらの薬剤の神経筋遮断作用の遷延が予測される。

経口抗凝固薬

ヘパリン、経口抗凝固薬、及び血小板機能などの血液凝固系に影響を及ぼす他の薬剤を同時併用する際には、適切な血液凝固検査を高頻度で実施し、定期的にモニタリングすること。

メトトレキセート

ピペラシリンによりメトトレキセートの排泄量が低下することがあるため、血清中メトトレキセ

ート濃度をモニタリングし、毒性の発現を回避すること。

プロベネシド

他のペニシリン系抗生物質と同様に、プロベネシド及びピペラシリン/タゾバクタムの併用によりピペラシリンとタゾバクタム両者の半減期が延長し、腎クリアランスが低下する。しかし、最大血漿中濃度はいずれの場合も影響を受けない。

アミノグリコシド系抗生物質

腎機能が正常な患者、あるいは軽度又は中等度の腎不全患者では、ピペラシリンの単独投与又はタゾバクタムとの併用投与による、トブラマイシンの薬物動態の有意な変化は認められなかった。また、ピペラシリン、タゾバクタム、M1 代謝物の薬物動態も、トブラマイシン投与によって有意に変化しなかった。

ピペラシリンによるトブラマイシン及びゲンタマイシンの不活化が重度の腎障害患者で報告されている。

ピペラシリン/タゾバクタム及びアミノグリコシド系抗生物質との併用投与については 6.2 項及び 6.6 項を参照すること。

バンコマイシン

ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンの間で薬物動態に関する相互作用は報告されていない。

臨床検査値に対する影響

非酵素法による尿中グルコース測定値が、他のペニシリン系抗生物質と同様に、偽陽性となることがある。したがって、タゾシン治療中は、酵素法を用いて尿中グルコースを測定すること。尿タンパクの化学的測定法の多くでは、偽陽性の結果が得られる。尿試験紙を用いるタンパク測定は影響を受けない。

直接クームス試験の結果が陽性になることがある。

タゾシン投与患者では、Bio-Rad Laboratories 社の *Platelia Aspergillus* EIA 試験結果が偽陽性となることがある。Bio-Rad Laboratories 社の *Platelia Aspergillus* EIA 試験による非 *Aspergillus* 由来多糖類とポリフラノースの交差反応が報告されている。

タゾシン投与患者で上記検査結果が陽性となった場合には、他の診断法により確認すること。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦に対するタゾシンの使用に関するデータは存在しないか、限られている。母体毒性を示す用量を用いた動物試験では、生殖発生毒性が認められたが、催奇形性は認められなかった(5.3 項を参照)。

ピペラシリン及びタゾバクタムは胎盤を通過する。妊婦及び胎児に対して期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回ることが明らかな場合にのみ、本剤を妊婦に投与すること。

授乳婦

ピペラシリンはヒト乳汁中に低濃度で移行する。ヒト乳汁中のタゾバクタム濃度は検討されていない。授乳婦及び乳児に対して期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ、本剤を授乳婦に投与すること。

生殖能

ラットを用いた生殖試験では、タゾバクタム又はピペラシリン/タゾバクタム配合剤の腹腔内投与により、生殖能力や交尾能力に対する影響は認められなかった(5.3 項を参照)。

4.7 自動車運転及び機械操作能への影響

自動車運転及び機械操作能に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。

4.8 副作用

最も多く発現した副作用(100 例中 1~10 例に発現)は、下痢、嘔吐、悪心、発疹であった。器官別大分類及び MedDRA 基本語別の副作用を以下の表に示す。発現頻度の各群では、重症度の

降順で副作用を示す。

器官別大分類	非常に多い ≥1/100～<1/10	多い ≥1/1,000～<1/100	稀 ≥1/10,000～<1/1,000	非常に稀 (<1/10,000)
感染症及び寄生虫症		カンジダ重複感染		
血液及びリンパ系障害		白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症	貧血, 溶血性貧血, 紫斑, 鼻出血, 出血時間延長, 好酸球増加症	無顆粒球症, 汎血球減少症, 活性化部分トロンボプラスチン時間延長, プロトロンビン時間延長, 直接クームス試験陽性, 血小板血症
免疫系障害		過敏症	アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応(ショックなど)	
代謝及び栄養障害				低カリウム血症, 血中ブドウ糖減少, 血中アルブミン減少, 血中総タンパク減少
神経系障害		頭痛, 不眠症		
血管障害		低血圧, 血栓性静脈炎, 静脈炎	潮紅	
胃腸障害	下痢, 嘔吐, 悪心	黄疸, 口内炎, 便秘, 消化不良	偽膜性大腸炎, 腹痛	
肝胆道系障害		アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	肝炎, 血中ビリルビン増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	
皮膚及び皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹などの発疹	蕁麻疹, そう痒症	多形紅斑, 水疱性皮膚炎, 発疹	中毒性表皮壊死融解症, ステューブンス・ジョンソン症候群
筋骨格系及び結合組織障害			関節, 筋肉痛	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	腎不全, 尿細管間質性腎炎	血中尿素増加
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱, 注射部位反応	悪寒	

ピペラシリン投与により嚢胞性線維症患者で発熱及び発疹の発現率が増加している。

4.9 過量投与 症状

ピペラシリン/タゾバクタムの過量投与が市販後に報告されている。過量投与で報告された悪心, 嘔吐, 下痢などの事象の多くは, 通常の推奨用量でも発現する。推奨用量よりも高用量を静脈内投与した場合には, 神経筋興奮や痙攣を引き起こすおそれがある(特に腎不全患者)。

治療

過量投与の場合には, ピペラシリン/タゾバクタムの投与を中止すること。特定の解毒剤は知られていない。

患者の臨床症状に応じて, 支持療法及び対症療法を実施すること。

ピペラシリン又はタゾバクタムの血清中濃度は血液透析によって大幅に低下する可能性がある(4.4 項を参照)。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬効分類: 全身投与用の抗菌薬, βラクタマーゼ阻害剤とペニシリン系抗生物質の配合剤; ATC 分類: J01C R05

作用機序

ピペラシリンは, 広域スペクトルを有する半合成ペニシリンであり, 隔壁形成及び細胞壁合成の

阻害による殺菌活性を有する。

タゾバクタムは、構造的にペニシリンに関連するβラクタム環を有し、ペニシリン及びセファロsporin系抗生物質に対する耐性を引き起こす多くのβラクタマーゼを阻害する。ただし、AmpC酵素やメタロβラクタマーゼは阻害しない。タゾバクタムによりピペラシリンの抗菌スペクトルが広がり、ピペラシリン単剤で耐性となった多くのβラクタマーゼ産生菌で効果が得られる。

薬物動態/薬力学的特性の関係

最小発育阻止濃度を上回る時間(time above MIC, T>MIC)は、ピペラシリンの有効性に対する重大な薬効決定因子であると考えられている。

耐性機序

ピペラシリン/タゾバクタムに対する主要な2つの耐性発現機序は以下の通りである。

- ・ タゾバクタムが阻害しないβラクタマーゼ(分子クラス B, C, D のβラクタマーゼ)によるピペラシリン成分の不活化。タゾバクタムは分子クラス A 及び D の酵素群の基質特異性拡張型βラクタマーゼ(ESBL)に対する保護作用は示さない。
- ・ ペニシリン結合タンパク質(PBP)の変性により、ピペラシリンの細菌内分子標的に対する親和性が低下する。

また、特にグラム陰性菌では、ピペラシリン/タゾバクタムの耐性発現の原因又は寄与因子として、細菌の膜透過性の変化や多剤排出ポンプの発現が挙げられる。

ブレイクポイント

EUCAST によるピペラシリン/タゾバクタムの臨床 MIC ブレイクポイント(2009年12月2日, 第1版). 感受性試験に用いたタゾバクタム濃度は4mg/lに固定	
起炎菌	菌種に関連したブレイクポイント(S≤/R>)
腸内細菌科	8/16
シュードモナス属	16/16
グラム陰性及びグラム陽性好気性細菌	8/16
菌種に関連しないブレイクポイント	4/16

Streptococci に対する感受性はペニシリン感受性から推定している。

Staphylococci に対する感受性はオキサシリン感受性から推定している。

感受性

獲得耐性率は地理的条件によって異なり、また選択した菌種によって時間経過に伴い異なる。特に重症の感染症を治療する場合には、耐性に関する該当地域の情報が必要である。該当地域で、少なくとも一部の感染症で、本剤の有用性が疑問視されるような耐性出現率が確認された場合、必要に応じて専門家の助言を求めること。

ピペラシリン/タゾバクタムの感受性に対する関連菌種の分類

感受性の高い菌種

好気性グラム陽性菌

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus, メチシリン感受性[‡]

Staphylococcus species, coagulans 陰性, メチシリン感受性

Streptococcus pyogenes

Group B streptococci

好気性グラム陰性菌

Citrobacter koseri

Haemophilus influenza

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

嫌気性グラム陽性菌

Clostridium 種

Eubacterium 種

Peptostreptococcus 種

嫌気性グラム陰性菌

Bacteroides fragilis 群
Fusobacterium 種
Porphyromonas 種
Prevotella 種
耐性獲得が問題視されている菌種
好気性グラム陽性菌
Enterococcus faecium^{§,+}
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans 群
好気性グラム陰性菌
Acinetobacter baumannii[§]
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter 種
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia 種
内因性耐性菌
好気性グラム陽性菌
Corynebacterium jeikeium
好気性グラム陰性細菌
Legionella 種
Stenotrophomonas maltophilia^{+,§}
その他の細菌
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

§中等度の自然感受性を有する菌種

+高い耐性率(>50%)が1つ以上のEU地域/国/地方で認められている。

£すべてのメチシリン耐性ブドウ球菌はペペラシリン/タゾバクタム耐性である。

5.2 薬物動態

吸収

ピペラシリン/タゾバクタム 4g/0.5g を 30 分間かけて点滴静注したところ、最高血中濃度はピペラシリン 298µg/ml、タゾバクタム 34µg/ml であった。

分布

ピペラシリン及びタゾバクタムはともに約 30%が血漿タンパクに結合する。ピペラシリン、タゾバクタムいずれのタンパク結合も、他の化合物による影響を受けない。タゾバクタムの代謝物のタンパク結合はごくわずかである。

ピペラシリン/タゾバクタムは腸粘膜、胆嚢、肺、胆汁、骨などの組織中及び体液中に広く分布する。平均組織中濃度は、通常、血漿中濃度の 50~100%である。他のペニシリン系抗生物質と同様に、非炎症性髄膜を有する患者の脳脊髄液にはほとんど移行しない。

代謝

ピペラシリンは、微量の微生物学的活性を有するデスメチル代謝産物に代謝される。タゾバクタムは、微生物学的に不活性である 1 種類の代謝物に代謝される。

排泄

ピペラシリン及びタゾバクタムは、糸球体濾過及び尿細管分泌により腎臓から排泄される。

ピペラシリンは、投与量の 68%が未変化体として尿中に急速に排泄される。タゾバクタム及びその代謝物は、主に腎臓から排泄され、投与量の 80%が未変化体として排泄され、20%が 1 種類の

代謝物として排泄される。ピペラシリン、タゾバクタム、デスエチルピペラシリンは、胆汁中でも分泌される。

健康被験者に対するピペラシリン/タゾバクタムの単回投与又は反復投与後のピペラシリン及びタゾバクタムの血漿中半減期は0.7～1.2時間で、投与量や点滴時間の影響を受けなかった。ピペラシリン及びタゾバクタムの消失半減期は、ともに腎クリアランス低下により延長する。

ピペラシリンの薬物動態はタゾバクタムにより有意な影響を受けなかった。タゾバクタムのクリアランスは、ピペラシリンによりわずかに低下すると考えられた。

特殊集団への投与

肝硬変患者におけるピペラシリン及びタゾバクタムの半減期は、健康被験者と比較して、それぞれ約25%及び18%延長する。

ピペラシリン及びタゾバクタムの半減期は、クレアチニンクリアランスの低下に伴い延長する。クレアチニンクリアランスが20ml/min未満の場合、ピペラシリン及びタゾバクタムの半減期は腎機能が正常な患者と比較して、それぞれ2倍及び4倍延長する。

血液透析により、ピペラシリン及びタゾバクタムの30～50%が除去され、さらにタゾバクタム投与量の5%がタゾバクタム代謝物として除去される。腹膜透析により、ピペラシリンの約6%及びタゾバクタムの約21%が除去され、最大18%のタゾバクタム投与量がタゾバクタム代謝物として除去される。

小児集団

母集団PK解析の結果、生後9ヵ月～12歳の小児を対象としたクリアランス推定値は成人と同様であり、母平均値(SE)は5.64(0.34)ml/min/kgであった。生後2～9ヵ月の小児では、ピペラシリンのクリアランス推定値は、9ヵ月～12歳の小児の80%であった。ピペラシリンの分布容積の母平均値は0.243(0.011)l/kgで、年齢には依存しなかった。

高齢患者

高齢患者におけるピペラシリン及びタゾバクタムの平均半減期は、若年患者と比較して、それぞれ32%及び55%延長した。この差は、年齢に関連するクレアチニンクリアランスの変化に起因している可能性がある。

人種

本剤4g/0.5gの単回投与を受けた健康志願者のアジア人(9例)及び白人(9例)の間で、ピペラシリン又はタゾバクタムの薬物動態に差は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

通常反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験による非臨床データからは、ヒトに対する特定の毒性は認められなかった。ピペラシリン/タゾバクタムのがん原性試験は実施されていない。

ラットにタゾバクタム又はピペラシリン/タゾバクタム配合剤を腹腔内投与する受胎能及び一般生殖能試験では、一腹子数が低下し、肋骨骨化の遅延や変化を伴う胎仔が増加し、母体毒性も認められた。F1世代の生殖能及びF2世代の胚発生は阻害されなかった。

マウス及びラットにタゾバクタム又はピペラシリン/タゾバクタム配合剤を静脈内投与する催奇形性試験では、母体毒性用量でラット胎仔の体重がわずかに減少したが、催奇形性は認められなかった。

タゾバクタム又はピペラシリン/タゾバクタム配合剤をラットに腹膜内投与した後に、母体毒性がみられ、周産期/生後の発育が阻害された(出生仔の体重減少、死産の増加、出生後の死亡率増加)。

6. 製剤

6.1 添加物

エデト酸二ナトリウム(EDTA)

クエン酸一水塩

6.2 配合禁忌

本剤は、6.6項に記載された以外の他の製剤と配合しないこと。

タゾシンを他の抗生物質(アミノグリコシド系抗生物質など)と併用する際には、投与間隔において投与すること。βラクタム系抗生物質をアミノグリコシド系抗生物質と *in vitro* で配合すると、ア

ミノグリコシド系抗生物質の顕著な不活化が起こる。

適合性が確認されていないため、タゾシンはシリンジ内又は点滴ボトル内で他剤と混合しないこと。

化学的に不安定なため、タゾシンは炭酸水素ナトリウムのみを含有する溶液中で使用しないこと。タゾシンは血液製剤やアルブミン加水分解物に添加しないこと。

6.3 有効期限

未開封バイアル：3年間

バイアル中の溶解液

使用目的では、本剤を適合性のある溶媒を用いて溶解した場合、25°Cで24時間、2～8°Cの冷蔵保存で48時間、化学的及び物理的に安定していることが実証されている(6.6項を参照)。

点滴静注用の希釈溶液

バイアル中で本剤を溶解後に点滴静注のためにさらに調製した希釈溶液の使用目的では、指示された量でさらに希釈するためにバイアル中の溶解液を適合性のある溶媒を用いて溶解した場合、25°Cで24時間、2～8°Cの冷蔵保存で48時間、化学的及び物理的に安定していることが実証されている(6.6項を参照)。

微生物学的観点から、溶解液及び希釈溶液はただちに使用すること。ただちに使用しない場合は、使用時までの保存時間及び保存条件については使用者の責任となる。厳格に管理された無菌条件下で溶解及び希釈を行わない限り、保存は2～8°Cで12時間を超えないこと。

6.4 貯法

未開封バイアル：25°Cを超えないこと。

溶解後及び希釈後の製剤の保存条件については6.3項を参照すること。

6.5 容器の材質

プロモブチルゴム製ストッパーとフリップオフシール付きのタイプ I 30 ml ガラスバイアル

プロモブチルゴム製ストッパーとフリップオフシール付きのタイプ I 70 ml ガラスバイアル

包装数量：1箱中に1バイアル

6.6 廃棄及び他の取扱い上の注意

溶解及び希釈は無菌条件下で行うこと。投与前に粒子状物質や変色がないか目視確認すること。透明で粒子状物質がない場合にのみ使用すること。

静脈内投与

適合性のある溶媒を用いて、下記の表の溶媒量で、各バイアルの内容物を溶解すること。溶解するまで攪拌すること。5～10分間連続して攪拌すると通常は溶解する(取り扱いの詳細については下記参照)。

バイアル中の含量	バイアルに添加する溶媒*量
2g/0.25g(ピペラシリン 2g 及びタゾバクタム 0.25g)	10ml
4g/0.5g(ピペラシリン 4g 及びタゾバクタム 0.5g)	20ml

*溶解のために用いる適合性のある溶媒：

-0.9%(9mg/ml) 塩化ナトリウム注射液

-注射用滅菌水⁽¹⁾

-5%ブドウ糖注射液

(1)注射用滅菌水の1回最大推奨用量は50mlである

溶解液はバイアルからシリンジを用いて吸引すること。指示に従い溶解した場合、シリンジで吸引されるバイアル内容物はピペラシリン及びタゾバクタムの表示量となる。

溶解液は、以下のいずれかの適合性のある溶媒を用いて、必要用量(50～150mlなど)に適宜希釈できる。

-0.9%(9mg/ml)塩化ナトリウム注射液

-5%ブドウ糖注射液

-6%デキストラン含有0.9%塩化ナトリウム溶液

- 注射用乳酸リンゲル液
- ハルトマン液
- 酢酸リンゲル液
- 酢酸/リンゴ酸リンゲル液

アミノグリコシド系抗生物質との併用投与

in vitro でβラクタム系抗生物質によりアミノグリコシド系抗生物質が不活化されたことから、タゾシンとアミノグリコシド系抗生物質は投与間隔をおいて投与すること。併用投与が適応される場合には、タゾシン及びアミノグリコシド系抗生物質の溶解及び希釈は個別に行うこと。併用投与が推奨される状況下では、以下のアミノグリコシド系抗生物質に限り、側管を用いてタゾシンを同時併用投与できる。

アミノグリコシド系抗生物質	タゾシン	タゾシン希釈量 (ml)	アミノグリコシド系抗生物質の濃度範囲 [*] (mg/ml)	許容される希釈剤
アミカシン	2g/0.25g 4g/0.5g	50, 100, 150	1.75 - 7.5	0.9%塩化ナトリウム溶液又は5%ブドウ糖注射液
ゲンタマイシン	2g/0.25g 4g/0.5g	50, 100, 150	0.7 - 3.32	0.9%塩化ナトリウム溶液又は5%ブドウ糖注射液

*アミノグリコシド系抗生物質の投与量は、患者の体重、感染症の病態(重篤又は致死性)、腎機能(クレアチニンクリアランス)に基づいて決定すること。

タゾシンと上記以外のアミノグリコシド系抗生物質との適合性は確立されていない。上記表中の濃度のアミカシン及びゲンタマイシンと希釈溶媒を用いて、上記表中の含量のタゾシンと併用する場合のみ、側管を用いた併用投与の適合性が確立されている。上記以外の条件で側管を用いて同時併用投与すると、タゾシンによりアミノグリコシド系抗生物質が不活化するおそれがある。配合禁忌については 6.2 項を参照すること。

未使用の製剤又は廃棄物質は、各地域の要件に従い廃棄すること。
再使用不可。未使用の溶液は廃棄すること。

7. 市販承認取得者

John Wyeth & Brother Limited (販売者名 Wyeth Pharmaceuticals)
Huntercombe Lane South
Taplow
Maidenhead
Berkshire SL6 0PH
英国

8. 市販承認番号

PL 00011/0292 (タゾシン 2g/0.25g)
PL 00011/0293 (タゾシン 4g/0.5g)

9. 初回承認日/承認更新日

2004年1月30日

10. 改訂日

2011年2月21日

*商標

参照：TA 2_0

別添 1.6.1.3 Tazobac の添付文書 (ドイツ)

別添 1.6.1.3 Tazobac の添付文書（原本）

FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC)

TazobacR EF 4 g/0,5 g

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tazobac® EF 4 g/0,5 g
 Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung
 Wirkstoffe: Piperacillin/Tazobactam

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 4,8651 g Lyophilisat enthält:
 – 4 g Piperacillin entsprechend 4,17 g Piperacillin-Natrium
 – 0,5 g Tazobactam entsprechend 0,5366 g Tazobactam-Natrium
 Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionsoder Infusionslösung
 Weißliches bis weißes Lyophilisat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tazobac EF 4 g/0,5 g ist angezeigt zur Behandlung der folgenden systemischen und/ oder lokalen bakteriellen Infektionen, bei denen empfindliche Erreger nachgewiesen wurden oder vermutet werden.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥40 kg)

- Ambulant erworbene Pneumonie (nur bei mäßigem Schweregrad)
- Nosokomiale Pneumonie (mäßig bis schwer)
- Außerhalb des Krankenhauses erworbene Haut- und Weichteilinfektionen
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Intraabdominelle Infektionen
- Bakterielle Infektionen bei neutropenischen Erwachsenen in Kombination mit einem Aminoglykosid
- Bakterielle Sepsis

Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren

- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Appendizitis mit Perforations- und Abszesskomplikationen, Peritonitis und Galleninfektion
- Bakterielle Infektionen bei neutropenischen Kindern in Kombination mit einem Aminoglykosid

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu beachten.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Tazobac EF 4 g/0,5 g ist kontraindiziert bei Kindern unter 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung:

Tazobac EF 4 g/0,5 g ist geeignet für die intravenöse Injektion und Infusion.

Die Anwendung erfolgt vorzugsweise als intravenöse Kurzinfusion (20 – 40 Minuten) oder gegebenenfalls als langsame intravenöse Injektion (3 – 5 Minuten).

Lösungs- und Verdünnungsmittel siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung und Art der Anwendung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten.

Standard-Dosierungstabelle:

Altersgruppe	Normale Dosierung	Anwendungsintervall
– Erwachsene	4 g Piperacillin/0,5 g	3× täglich alle 8
– Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren(≥40 kg)	Tazobactam	Stunden

Spezielle Dosierungen und Anwendungsempfehlungen

Dosierung bei nosokomialer Pneumonie und zur empirischen Behandlung von Fieberepisoden neutropenischer Erwachsener und Kinder über 12 Jahren (≥40 kg) bei Verdacht auf bakterielle Infektionen, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten anderen Antibiotika:

Altersgruppe	Dosierung	Anwendungsintervall
– Erwachsene	4 g Piperacillin/ 0,5 g	3 bis 4×täglich alle 8 Stunden bzw.
– Jugendliche ab 12 Jahren (≥40 kg)	Tazobactam	alle 6Stunden

Dosierung bei Kindern mit intraabdominellen Infektionen und Kindern mit Neutropenie:

Altersgruppe	Dosierung	Anwendungsintervall
2 bis 12Jahre <40 kg	112,5mg/kg [(100mg Piperacillin/12,5mgTazobactam)/kg]	3× täglich alle 8 Stunden
2 bis 12Jahre ≥40 kg	Erwachsenendosis: 4,5 g (4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam)	3× täglich alle 8 Stunden

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die Dosierung dem jeweiligen Grad der Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden. Die folgenden Empfehlungen sind obere Dosisbegrenzungen und gelten für ein durchschnittliches Erwachsenengewicht von 70 kg:

Bis zu einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min kann ein normales Dosierungsintervall (8 Stunden) beibehalten werden; bei einer Kreatinin-Clearance von unter 20ml/min soll das Dosierungsintervall auf 12 Stunden verlängert werden (siehe Tabelle).

Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

GFR [ml/min]	Plasma-Kreatinin [mg/dl]	Piperacillin/Tazobactam [g]	Dosierungsintervall [h]	Tagesdosis Piperacillin/Tazobactam [g]
>40	<2	keine Dosisanpassung erford		
40~20	2~3.2	4/0,5	8	12/1,5
<20	3.3~10	4/0,5	12	8/1,0
Dialysepatienten*	-	4/0,5	12	8/1,0

* Bei Patienten mit Hämodialyse beträgt die Maximaldosis 2×täglich 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam. Da durch die Hämodialyse 30 – 50% des Piperacillins und ca. 39% des Tazobactams in 4 Stunden entfernt werden, soll eine zusätzliche Dosis von 2 g Piperacillin und 0,25 g Tazobactam nach jeder Dialyseperiode gegeben werden. Durch Peritonealdialyse werden nur 6% der Piperacillin- und 21% der Tazobactamdosierung entfernt.

Die Serum-Kreatininwerte sind Richtwerte, die nicht für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genau den gleichen Grad der Einschränkung angeben; falls zu Beginn der Therapie nur das Serumkreatinin bekannt ist, kann mit folgender Formel die Kreatinin-Clearance annäherungsweise bestimmt werden:

Manner:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \text{Gewicht [kg]} \times (140 - \text{Alter})/72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}$$

bzw.

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \text{Gewicht [kg]} \times (140 - \text{Alter})/0,814 \times \text{Serumkreatinin [\mu mol/l]}$$

Frauen: 0,85× dem obigen Wert

Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Siehe Tabelle oben

Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik von Piperacillin/Tazobactam wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Es gilt folgende Dosisanpassung:

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Piperacillin/Tazobactam-Dosis
>50ml/min	112,5 mg/kg [(100mg Piperacillin/12,5 mg Tazobactam)/kg] alle 8 h
<50ml/min	78,75 mg/kg [(70 mg Piperacillin/8,75mg Tazobactam)/kg] alle 8 h

Bei dieser Dosisanpassung handelt es sich nur um Richtwerte. Jeder Patient sollte gründlich auf Anzeichen einer Arzneimitteltoxizität hin beobachtet werden.

Die Arzneimitteldosierung und das Dosierungsintervall sollten dementsprechend angepasst werden.

Dosierung bei Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeiten von Piperacillin und Tazobactam verlängert. Dosierungsanpassungen bei dieser Patientengruppe sind jedoch nicht erforderlich.

Dauer der Anwendung

Die Therapiedauer mit Tazobac EF 4 g/0,5 g sollte bei akuten Infektionen entsprechend der Schwere der Infektion und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten festgelegt werden und 2 – 4Tage über das Abklingen der klinischen Hauptsymptome bzw. der erhöhten Temperatur hinausgehen.

Kinder mit intraabdominellen Infektionen:

DieTherapiesolltemindestens5undhöchstens 14 Tage andauern, wobei zu berücksichtigen ist, dass die

vorgegebene Dosis mindestens 48 Stunden über das Abklingen der klinischen Hauptsymptome beibehalten werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Tazobac EF 4 g/0,5 g bei Patienten mit erwiesener Überempfindlichkeit gegenüber Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Piperacillin und Cephalosporine), Betalaktamase-Inhibitoren (Tazobactam) oder einem der sonstigen Bestandteile von Tazobac EF 4 g/0,5 g nicht angewendet werden.

Die Anwendung von Tazobac EF 4 g/0,5 g ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert bis weitere Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft ist das Risiko für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Tazobac EF 4 g/0,5 g mit besonderer Vorsicht angewendet werden sollte. Vor der Einleitung einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam sollte eine sorgfältige Untersuchung hinsichtlich vorangegangener Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen und anderen Allergenen erfolgen. Eine Kreuzallergie mit Cephalosporinen und Betalaktamase-Inhibitoren kann bestehen. Bei Patienten, die eine Therapie mit Penicillinen einschließlich Piperacillin/Tazobactam erhielten, wurde über schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock) berichtet.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) muss die Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam sofort abgebrochen und anerkannte Notfallmaßnahmen durch fachkundige Personen sofort eingeleitet werden.

Bei einigen mit Betalaktam-Antibiotika behandelten Patienten traten Blutungen auf. Diese Reaktionen wurden in einigen Fällen mit Anomalien der Blutgerinnungstests wie z. B. der Blutgerinnungs-, Thrombozytenaggregations- und Prothrombinzeit in Zusammenhang gebracht; ihr Auftreten ist wahrscheinlicher bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz. Bei auftretenden Blutungssymptomen sollte das Antibiotikum abgesetzt und geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Es können Leukopenie und Neutropenie auftreten, insbesondere während einer länger dauernden Therapie. Daher sollte die hämatopoetische Funktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Wie bei der Behandlung mit anderen Penicillinen können bei der Anwendung hoher Dosen neurologische Komplikationen in Form von Krämpfen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Wird Piperacillin/Tazobactam unter oder unmittelbar nach Operationen angewendet, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien zur neuromuskulären Blockade kommen (siehe auch 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Hierdurch können lebensbedrohliche Zustände eintreten. In diesen Fällen sind unverzüglich die erforderlichen Notfallmaßnahmen durch einen Arzt oder Notarzt einzuleiten.

Treten während oder in den ersten Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf (siehe auch 4.8 Nebenwirkungen), so ist an eine pseudomembranöse Colitis zu denken (in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium difficile*). Diese durch eine Antibiotika-Behandlung ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert eine sofortige und angemessene Behandlung. Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind (siehe auch 4.8 Nebenwirkungen). Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten (z. B. Pilzbefall der Schleimhäute). Folgeinfektionen sindentsprechend zu behandeln. Der klinische und/oder mikrobiologische Krankheitsverlauf sollte engmaschig überwacht und die Notwendigkeit der Modifikation der Antibiotika-Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Bei längerer Behandlungsdauer wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, der Leber- und Nierenwerte empfohlen.

Tazobac EF 4 g/0,5 g enthält 11,2mmol (256mg) Natrium, wodurch der Patient seine gesamte Natriumeinnahme erhöht. Hierdurch kann eine Hypokaliämie bei Patienten mit niedrigen Kaliumreserven und unter Begleitmedikationen, die die Kaliumwerte verringern können, auftreten. Daher wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Abständen Elektrolytbestimmungen durchzuführen.

Bei einer kochsalzarmen Diät ist dies zu berücksichtigen.

Bei gemeinsamer Anwendung von Tazobac EF 4 g/0,5 g mit Amikacin über ein Infusionsbesteck gibt es bisher keine ausreichenden Erfahrungen über das Auftreten spezieller Nebenwirkungen, wie beispielsweise verstärktes Nebenwirkungsprofil am Ort der Injektion bzw. Infusion.

Das Arzneimittel darf nur mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Lösungsmitteln gelöst werden.

Bei gemeinsamer Anwendung von Tazobac

EF 4 g/0,5 g mit Amikacin über ein Infusionsbesteck sind beide Arzneimittel ausschließlich mit den unter 6.6 beschriebenen Lösungsmitteln aufzulösen.

Einfluss auf labor diagnostische Untersuchungen

Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch positives Resultat ergeben. Deshalb ist der Harnzucker unter Therapiemittel Tazobac EF 4 g/0,5 g enzymatisch zu bestimmen.

Ebenso können der Urobilinogen-Nachweis und die Ninhydrin-Probe gestört sein.

Verschiedene chemische Methoden zur Eiweißbestimmung im Harn können ein falsch positives Resultat ergeben. Die Eiweißbestimmung mit Teststäbchen bleibt unbeeinflusst. Der direkte Coombs Test kann positiv ausfallen.

Bei mit Tazobac EF 4 g/0,5 g behandelten Patienten wurde bei Anwendung des Platelia® Aspergillus EIA Tests der Bio-Rad Laboratories GmbH über positive Testergebnisse berichtet. Weiterführende Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Patienten keine Aspergillus-Infektion hatten. Es wurde über Kreuzreaktionen von Nicht-Aspergillus Polysacchariden und Polyfuranosen mit dem Platelia® Aspergillus EIA Test der Bio-Rad Laboratories GmbH berichtet. Daher sollten positive Testergebnisse bei Patienten, die Tazobac EF 4 g/0,5 g erhalten, vorsichtig interpretiert und durch andere diagnostische Maßnahmen abgesichert werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hämodialyse-Patienten sollte die intravenöse Gabe entsprechend der Schwere der Niereninsuffizienz angepasst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Veränderung der Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam durch andere Arzneimittel

Bakteriostatische Antibiotika (z. B. Tetrazykline)

Piperacillin/Tazobactam soll insbesondere bei neutropenischen Patienten nicht gleichzeitig mit bakteriostatischen Antibiotika wie z. B. Tetrazyklinen eingesetzt werden, da andernfalls die bakterizide Wirkung von Piperacillin/Tazobactam herabgesetzt ist (ant-agonistischer Effekt). Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika (z. B. Aminoglykoside) kann zu einem synergistischen Effekt führen.

Da bei der kombinierten Gabe von Piperacillin und Tazobactam die Ausscheidung von Tazobactam im Vergleich zur alleinigen Gabe von Tazobactam vermindert ist, muss damit gerechnet werden, dass auch andere höher dosierte Betalaktamantibiotika die Halbwertszeit von Tazobactam eventuell zusätzlich verlängern könnten.

Probenecid

Wie bei anderen Penicillinen führt die gleichzeitigige Gabe von Probenecid und Piperacillin/Tazobactam zu einem signifikanten Anstieg der Halbwertszeit von Tazobactam und zu einer geringeren renalen Clearance bei Piperacillin und Tazobactam. Dennoch sind die maximalen Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Konzentration/Zeit-Kurve (AUC) von beiden Wirkstoffen nicht signifikant verändert.

Analgetika/Antipyretika

Bestimmte saure Pharmaka wie Indometacin, Phenylbutazon, Salizylate und Sulfinpyrazon hemmen die tubuläre Sekretion von Piperacillin/Tazobactam und führen dadurch zu erhöhten und verlängerten Serumkonzentrationen.

Veränderung der Wirksamkeit anderer Arzneimittel durch Piperacillin/Tazobactam

Tobramycin

Bei gemeinsamer Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam und Tobramycin (Aminoglykosid) wird die Pharmakokinetik von Tobramycin verändert: Die Fläche unter der Blutspiegel/Zeit-Kurve wird um 11 %, die renale Clearance um 32% und die Ausscheidung im Urin um 38% reduziert. Ursächlich für diese veränderte Pharmakokinetik von Tobramycin könnte eine Inaktivierung des Tobramycins in Gegenwart von Piperacillin/Tazobactam sein.

Muskelrelaxantien

Wird Piperacillin/Tazobactam unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ (z. B. Vecuroniumbromid) die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter, unter Umständen lebensbedrohlicher Zwischenfälle sein.

Blutgerinnungshemmende Medikamente

Bei gleichzeitiger Gabe von hoch dosiertem Heparin oder von anderen Mitteln, die das Blutgerinnungssystem oder die Funktion der Blutplättchen beeinflussen (Thrombozytenaggregationshemmer), sollten Gerinnungsparameter häufiger und regelmäßig überwacht werden.

Methotrexat

Piperacillin kann die Ausscheidung von Methotrexat vermindern. Daher sollten beim Patienten die Methotrexat-Spiegel überwacht werden, um eine Arzneimitteltoxizität zu vermeiden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Studien an Mäusen und Ratten zeigten nach intravenöser Anwendung für die Kombination aus Piperacillin/Tazobactam keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder die embryonale/fetale Entwicklung. Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien zur Anwendung der Piperacillin/Tazobactam-Kombination oder von Piperacillin oder Tazobactam allein bei Schwangeren vor. Piperacillin und Tazobactam passieren die Plazenta. Deshalb sollten Schwangere nur dann mit Tazobac EF 4g/0,5g behandelt werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken bei der Schwangeren und dem Fetus überwiegt.

Stillzeit

Piperacillin wird in geringen Konzentrationen mit der Muttermilch ausgeschieden. Inwieweit Tazobactam mit der Muttermilch ausgeschieden wird, wurde nicht untersucht. Tazobac EF 4 g/0,5 g sollte nur dann während der Stillzeit angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für Frau und Kind die möglichen Risiken überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tazobac EF 4 g/0,5 g hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (s. a. Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich gemeldeter Einzelfälle)

Infektionen

Gelegentlich: Infektion durch Pilze oder resistente Bakterien.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie.

Selten: Anämie, Blutungen (einschließlich Purpura, Epistaxis, Verlängerung der Blutungszeit), Eosinophilie sowie hämolytische Anämie.

Sehr selten: Agranulozytose, direkter Coombs Test positiv, Panzytopenie, Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Verlängerung der Prothrombinzeit, Thrombozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Exanthem.

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Urtikaria.

Selten: Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Schock, bullöse Dermatitis, Erythema exsudativum multiforme.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Insomnie.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Niedriger Blutdruck (Hypotonie), Phlebitis, Thrombophlebitis.

Selten: Hitzegefühl.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich: Konstipation, Dyspepsie, Stomatitis.

Selten: Bauchschmerzen, pseudomembranöse Colitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme (SGOT und SGPT), Ikterus.

Selten: Anstieg des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase und Gammaglutamyltransferase (c-GT), Hepatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Erhöhung der Kreatinin-Werte im Blut.

Selten: Interstitielle Nephritis, Nierenversagen.

Sehr selten: Erhöhung des Harnstoffwertes.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle.

Selten: Schüttelfrost.

Laboruntersuchungen

Sehr selten: Abnahme von Serumalbumin, Blutzucker und Gesamtprotein im Blut, Hypokaliämie.

Mukoviszidose

Bei Patienten mit Mukoviszidose wurde eine Therapie mit Piperacillin mit einem erhöhten Auftreten von Fieber und Exanthema in Zusammenhang gebracht.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Die bei der Überdosierung beobachteten Symptome entsprechen den unter Nebenwirkungen aufgeführten Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle.

In sehr hohen Dosen kann es – insbesondere bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz – zu zerebralen (epileptischen) Krämpfen, zentralnervösen Erregungszuständen und Myoklonien kommen. Für Tazobactam sind Intoxikationen bisher noch nicht bekannt geworden.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

– Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

– Im Notfall sind alle erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen angezeigt.

– Hohe Serumspiegel können durch Dialyse reduziert werden. Durch Hämodialyse werden 30 – 50% des Piperacillins und ca. 39% des Tazobactams in 4 Stunden entfernt, durch Peritonealdialyse nur 6% der Piperacillin- und 21% der Tazobactamdosierung.

– Bei motorischer Erregung oder Kramp fzuständen können Antikonvulsiva (wie Diazepam oder Barbiturate) angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Piperacillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Acylaminopenicillin. Tazobactam ist ein in seiner Struktur dem Piperacillin und anderen Penicillinen verwandter Betalaktamase-Inhibitor.

ATC-Code:

J01CR05

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Piperacillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung. In Kombination mit Tazobactam wird die Inaktivierung von Piperacillin durch bestimmte Betalaktamasen gehemmt. Tazobactam schützt Piperacillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, OXA) und bestimmten chromosomalkodierten Betalaktamasen von Gram-negativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen z. B. bei Escherichia coli, Klebsiella ssp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris und Haemophilus influenzae vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Piperacillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen durch Tazobactam hemmbar sind.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Piperacillin/Tazobactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Tazobactam nicht gehemmt werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Piperacillin: Die Resistenz von Pneumokokken und einigen

anderen Streptokokken gegenüber Piperacillin beruht zumeist auf Modifikationen vorhandener Penicillin-bindender Proteine (PBPs) als Folge einer Mutation. Methicillin-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Piperacillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika resistent.

– Unzureichende Penetration von Piperacillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.

– Durch Effluxpumpen kann Piperacillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Piperacillin/Tazobactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.

Grenzwerte

Die Testung von Piperacillin/Tazobactam erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe für Piperacillin in Anwesenheit einer konstanten Konzentration von 4 mg/l Tazobactam. Folgendeminimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

DIN (Deutsches Institut für Normung) Grenzwerte

Erreger	Sensibel**	Resistent**
Alle Bakterien außer <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Staphylococcus</i> ssp. *	≤4mg/l	>32mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8mg/l	>32mg/l

* Für Staphylokokken wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

** In Anwesenheit von konstant 4mg/l Tazobactam im Testansatz.

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte

Erreger	Sensibel**	Resistent**
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤16/4*mg/l	≥128/4*mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤64/4 mg/l	≥128/4mg/l
<i>Acinetobacter</i> ssp.	≤16/4mg/l	≥128/4mg/l
<i>Staphylococcus</i> ssp.*	≤8/4mg/l	≥16/4mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> und <i>H. parainfluenzae</i>	≤1/4mg/l	≥2/4mg/l
Anaerobier	≤32/4 mg/l	≥128/4mg/l

* Für Staphylokokken wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

** In Anwesenheit von konstant 4mg/l Tazobactam im Testansatz.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin/Tazobactam anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: 19.12.2006)

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> *\$\$
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *°
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{°^*}
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i> *
<i>Eikenella corrodens</i> *°
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<p><i>Moraxella catarrhalis</i> ° <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> #</p>
<p><i>Anaerobe Mikroorganismen</i> <i>Bacteroides fragilis</i> *° <i>Fusobacterium</i> spp.*° <i>Peptostreptococcus</i> spp.*° <i>Porphyromonas</i> spp.*° <i>Prevotella</i> spp.*°</p>
<p>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</p>
<p><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> *+ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> * + <i>Staphylococcus hominis</i> +</p>
<p><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Serratia marcescens</i> * <i>Burkholderia cepacia</i> °*</p>
<p>Von Natur aus resistente Spezies</p>
<p><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)</p>
<p><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><i>Andere Mikroorganismen</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

\$\$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.

* Die klinische Wirksamkeit für empfindliche Isolate wurde in zulassungsrelevanten klinischen Anwendungsgebieten nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Bioverfügbarkeit

Sowohl Piperacillin als auch Tazobactam werden nach oraler Gabe nicht resorbiert und sind daher nur parenteral anwendbar.

Verteilung

Sowohl Piperacillin als auch Tazobactam sind ungefähr zu 30% an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung von Piperacillin oder Tazobactam wird nicht von dem Vorhandensein der anderen Kombination beeinflusst.

Die Proteinbindung von Tazobactam-Metaboliten ist unbedeutend. Piperacillin/Tazobactam werden weitgehend in den Geweben und Körperflüssigkeiten, einschließlich der Darmschleimhaut, Gallenblase, Lunge, Galle und Knochen, verteilt. Die mittleren Gewebekonzentrationen belaufen sich in der Regel auf 50 bis 100% von der im Plasma.

Serumspiegel

Parameter	Tazobactam (0,5 g)	Piperacillin (4,0 g)
Cmax (mg/l)	27,9±7,7	259,0±81,8
Tmax (min)	30,6±1,8	30,6±1,8
AUC (µg×h/ml)	47,6±13,3	361,0±80,3

Metabolismus

Piperacillin wird zu einem unbedeutenden mikrobiologisch aktiven Desethyl-Metaboliten abgebaut.

Tazobactam wird zu einem einzigen Metaboliten metabolisiert, der mikrobiologisch inaktiv ist.

Elimination

Piperacillin und Tazobactam werden renal durch glomeruläre Filtration und durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Piperacillin wird schnell in unveränderter Form ausgeschieden und mit einem Anteil von 68% im Urin wiedergefunden. Tazobactam und dessen Metabolit werden primär renal ausgeschieden, wobei 80% der applizierten Dosis unverändert und als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden werden. Piperacillin, Tazobactam und Desethylpiperacillin werden ebenfalls in die Galle ausgeschieden.

Bei einmaliger oder mehrmaliger Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam an gesunde Probanden lag die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam zwischen 0,7 und 1,2 Stunden und war von der Dosis und Infusionszeit unabhängig. Sowohl bei Piperacillin als auch bei Tazobactam erhöhte sich die Eliminationshalbwertszeit mit einer sinkenden renalen Clearance.

Tazobactam führt zu keinen signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Piperacillin.

Piperacillin scheint die Eliminationsrate von Tazobactam zu verringern.

Linearität

Piperacillin wurde als Einzelsubstanz in Dosen von 2, 3 und 4 g pharmakokinetisch überprüft. Nach der 4 g-Dosis ergab sich eine maximale Serumkonzentration von 284 mg/l; dieser Wert entsprach vergleichsweise in etwa dem Doppelten nach einer Gabe von 2 g.

Die Pharmakokinetik von Tazobactam wurde über einen Dosisbereich von 0,1 bis 1,0 g untersucht. Die maximalen Plasmakonzentrationen am Ende der intravenösen Infusion fielen ungefähr nach der Höhe der verabreichten Dosis aus: 5,5 mg/l nach der niedrigsten (0,1 g) und 51,0 mg/l nach der höchsten Dosis (1,0 g). Der Anstieg des Plasmaspiegels im höheren Dosisbereich verlief jedoch nicht streng proportional, sondern überstieg diese Relation um bis zu 28%.

Spezielle Pharmakokinetik:

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam erhöht sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Bei einer Kreatinin-Clearance ≤ 20 ml/min liegt im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion bei Piperacillin ein zweifacher und bei Tazobactam ein vierfacher Anstieg der Halbwertszeit vor. Über die Hämodialyse werden 30 – 50% von Piperacillin/Tazobactam und weitere 5% der Tazobactam-Dosis in Form des Tazobactam-Metaboliten ausgeschieden. Die Peritonealdialyse eliminiert nahezu 6% der Piperacillin- und 21% der Tazobactam-Dosen, wobei bis zu 18% der Tazobactam-Dosis als Tazobactam-Metabolit eliminiert werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Zirrhose) erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Probanden die Halbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam um nahezu 25% bzw. 18%.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurde eine Verlängerung der Halbwertszeit von Tazobactam um 56% beobachtet, die durch die bei dieser Patientengruppe verminderte Nierenleistung erklärbar ist. Eine weitere – über den Grad der Nierenfunktionseinschränkung angepasste Dosierungsreduktion ist bei älteren Patienten nicht nötig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung und zur lokalen Verträglichkeit liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten könnten.

Außerdem ergab sich aus In-vivo- und In-vitro-Studien kein Hinweis auf ein klinisch relevantes mutagenes Potential. Langzeitstudien zu kanzerogenen Wirkungen wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie:

In einer Fertilitätsstudie an der Ratte war nach intraperitonealer Applikation von Tazobactam die Implantationsrate und bei den Tieren mit Geburt die Anzahl der Gelbkörper leicht niedriger. Die Wurfgröße war vermindert, die Totgeburtenrate leicht erhöht und die Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen verzögert. Bei der Dosiskombination von Tazobactam und Piperacillin war die Wurfgröße vermindert und es fanden sich vermehrt Feten mit verzögerter Ossifikation und Variationen der Rippen. Die Kombination hatte keinen Einfluss auf die Fertilität der F₁-Generation und Embryonalentwicklung der F₂-Generation.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Tazobactam und Piperacillin auf die Embryonalentwicklung bei der Maus zeigten nach intravenöser Applikation für Tazobactam alleine und für die Kombination aus Tazobactam/Piperacillin keine embryotoxischen Effekte. Bei der Ratte waren im maternal-toxischen Dosisbereich für Tazobactam alleine oder für die Kombination aus

Tazobactam/Piperacillin die Fetengewichte leicht vermindert. Beim Kaninchen wirkte Tazobactam oder die Kombination aus Tazobactam/Piperacillin deutlich toxisch (typischer Befund bei der Anwendung von Antibiotika in Kaninchen). Aussagen über einen Einfluss auf Reproduktionsparameter können nicht getroffen werden.

Die intraperitoneale Gabe von Tazobactam beeinflusste die Peri-Postnatalentwicklung bei der Ratte (verlängerte Trächtigkeitsdauer, verminderte Fetengewichte, erhöhte Totgeburtenrate, erhöhte Neugeborenensterblichkeit und verzögerte Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Citronensäure (Ph. Eur.)

Natriumedetat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Insbesondere darf Tazobac EF 4 g/0,5 g nicht mit natriumhydrogencarbonathaltigen Lösungen, Blutprodukten oder Eiweißhydrolysaten gemischt angewendet werden.

Grundsätzlich muss Piperacillin/Tazobactam bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antibiotika (z. B. Aminoglykosiden) getrennt angewendet werden. Eine gemeinsame Gabe von Piperacillin/Tazobactam und einem Aminoglykosid kann zu einer erheblichen Inaktivierung des Aminoglykosids führen, es sei denn, die unter dem Abschnitt 6.6 aufgeführten Bedingungen werden eingehalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lyophilisat: 2 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung in den unter Abschnitt 6.6 genannten Endvolumina wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (getestet bei 22 °C) und für 48 Stunden bei 2 °C– 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C– 8 °C aufzubewahren. Die zubereiteten oder gebrauchsfertigen Lösungen von Tazobac EF 4 g/0,5 g sollten nicht eingefroren werden. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

72ml Typ I-Glasdurchstechflasche mit einem grauen Butylgummistopfen und mit einer Aluminiumkappe als Siegel und einer violetten Plastikkappe.

Packungsgrößen:

Tazobac EF 4 g/0,5 g, Lyophilisat:

12× 1 Durchstechflasche

mit 4,8651 g Lyophilisat N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Art der Anwendung

Gebrauchsanweisung für die Rekonstitution und Verdünnung

Der Inhalt einer Durchstechflasche Tazobac EF 4 g/0,5 g soll in mindestens 20 ml eines der folgenden Lösungsmittel unter ständigem Schütteln rekonstituiert werden:

Natriumchloridlösung 0,9%

Wasser für Injektionszwecke

Glucoselösung 5%

Hierbei erfolgt die Auflösung innerhalb von 5 – 10 Minuten.

Die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung erfolgt unter weiterer Verdünnung bis zum gewünschten Volumen mit folgenden Lösungsmitteln:

Natriumchloridlösung 0,9% (Endvolumen 50 ml bis 150 ml)

Wasser für Injektionszwecke (Endvolumen 50 ml)

Glucoselösung 5% (Endvolumen 50 ml bis 150ml)
 Ringer-Lactat-Lösung (Endvolumen 250 ml bzw. 500ml)

Hinweise zur Verwendbarkeit der Lösungen

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Lösungen sind unmittelbar nach der Zubereitung zu verwenden.

Nicht verwendete Lösungen sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Die gleichzeitige Anwendung mit ausgewählten Aminoglykosiden

Aufgrund der In-vitro- Inaktivierung des Aminoglykosids durch Betalaktam-Antibiotika wird empfohlen, Piperacillin/Tazobactam und das Aminoglykosid getrennt anzuwenden. Piperacillin/Tazobactam und Aminoglykosid sollten normalerweise getrennt gelöst und weiterverdünnt werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Aminoglykosiden angezeigt ist.

Unter Einhaltung der in der Tabelle aufgeführten Bedingungen kann die gebrauchsfertige, Natriumedetat (Ph. Eur.) enthaltende Tazobac-EF-Lösung gemeinsam mit dem Aminoglykosid Amikacin wie folgt über ein Infusionsbesteck angewendet werden:

Siehe Tabelle

Aminoglykosid	Dosis (g) von Tazobac	Volumen der Weiterverdünnung (ml) von Tazobac	Konzentrationsbereich des Aminoglykosids* (mg/ml)	Zulässige Lösungsmittel
Amikacin	4,5	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% Natriumchlorid oder 5% Glucose

* Die Aminoglykosid-Dosis sollte entsprechend des Patientengewichts, des Infektionsgrades (schwerwiegend oder lebensbedrohlich) und der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) festgelegt werden. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung von Amikacin kann in der zugehörigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nachgelesen werden.

Die Kompatibilität von Piperacillin/Tazobactam mit anderen Aminoglykosiden wurde bislang noch nicht festgestellt. Nur die oben genannten Konzentrationen und Lösungsmittel für Amikacin erwiesen sich mit den oben aufgelisteten Tazobac-EF-Dosen als kompatibel für eine gemeinsame Anwendung über ein Infusionsbesteck. Bei der gemeinsamen Anwendung über ein Infusionsbesteck mit anderen Aminoglykosiden kann eine Inaktivierung des Aminoglykosids durch Piperacillin/Tazobactam auftreten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 030 550055-51000
 Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

23304.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:

13. Juli 1993

Datum der letzten Zulassungsverlängerung:

23. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

 Zentrale Anforderung an:
 Rote Liste Service GmbH
 FachInfo-Service
 Postfach 11 01 71

10831 Berlin

別添 1.6.1.3 Tazobac の添付文書（和訳）**医師用添付文書(製品概要/SmPC)****Tazobac[®] EF 4g/0.5g****1. 医薬品の名称**Tazobac[®] EF 4g/0.5g

注射液/点滴静注液調製用凍結乾燥剤

有効成分：ピペラシリン/タゾバクタム

2. 定性的および定量的組成

1 バイアル中に凍結乾燥剤 4.8651g を含む：

- ピペラシリン 4g はピペラシリンナトリウム 4.17g に相当する。
- タゾバクタム 0.5g はタゾバクタムナトリウム 0.5366g に相当する。

他の成分の詳細なリストについては、6.1 項参照。

3. 剤形

注射液/点滴静注液調製用凍結乾燥剤

黄白色から白色の凍結乾燥剤

4. 臨床情報**4.1 効能・効果**

Tazobac EF 4g/0.5g の適応は、感受性病原菌が証明または推定される、以下の全身ないしは局所細菌感染である。

成人および12歳以上(40kg以上)の小児

- ・ 市中感染性肺炎(中等症の場合のみ)
- ・ 院内肺炎(中等症から重症)
- ・ 病院外感染性皮膚・軟部組織感染
- ・ 合併性尿路感染
- ・ 腹腔内感染
- ・ 成人の好中球減少症における細菌感染、アミノ配糖体と併用
- ・ 細菌性敗血症

2歳～12歳の小児

- ・ 穿孔性合併症および膿瘍性合併症を伴う虫垂炎、腹膜炎および胆嚢感染などの腹腔内感染
- ・ 小児の好中球減少症における細菌感染、アミノ配糖体と併用

抗菌剤の適正使用に関する公式ガイドラインに留意する。

4.2 用法・用量Tazobac EF 4g/0.5g は2歳未満の小児では禁忌である(4.3 項参照)。**投与方法：**

Tazobac EF 4g/0.5g は静脈内注射および点滴静注に適している。主に、短時間点滴静注(20～40分)または場合によっては低速静注(3～5分)として使用する。

溶媒および希釈剤については6.6 項参照。

用量および用法は、感染の重症度、病原菌の感受性、および患者の病状に従う。

標準用量表：

年齢群	通常用量	使用間隔
- 成人	4g ピペラシリン/ 0.5g タゾバクタム	8時間間隔で1日3回
- 12歳以上の小児および未成年(40 kg 以上)		

特別用量および推奨用法

院内肺炎，ならびに細菌感染が疑われる好中球減少症の成人および12歳以上(40kg以上)の小児の経験的治療法，場合によっては他の適当な抗菌剤と併用：

年齢群	用量	使用間隔
- 成人	4g ピペラシリン/ 0.5g タゾバクタム	8時間または6時間間隔で1日 3～4回
- 12歳以上(40kg以上)の未成年		

腹腔内感染の小児および好中球減少症の小児における用量：

年齢群	用量	使用間隔
2～12歳 40kg未満	112.5mg/kg[(ピペラシリン100mg/タゾバクタム12.5mg)/kg]	8時間間隔で1日3回
2～12歳 40kg以上	成人用量:4.5g(ピペラシリン4g/タゾバクタム0.5g)	8時間間隔で1日3回

腎機能障害における用量：

腎機能不全の患者では，腎機能の低下度にあわせて用量を調整する。以下の推奨は，平均成人体重70kgに対する上限用量である：

クレアチニンクリアランス20mL/min以上では通常投与間隔(8時間)を維持できる。クレアチニンクリアランスが20mL/min未満の場合は投与間隔を12時間に延長する(表参照)。

血清クレアチニン値は指標値であり，すべての腎機能障害患者で同じ程度の機能低下を正確に示すわけではない。治療開始時に血清クレアチニンのみが知られている場合，下記の式でクレアチニンクリアランスを概算する：

男性：

$$\text{クレアチニンクリアランス[mL/min]} = \frac{[\text{体重[kg]} \times (140 - \text{年齢})]}{[72 \times \text{血清クレアチニン[mg/dL]}]}$$

または

$$\text{クレアチニンクリアランス[mL/min]} = \frac{[\text{体重[kg]} \times (140 - \text{年齢})]}{[0.814 \times \text{血清クレアチニン[\mu\text{mol/L}]}]}$$

女性：0.85 × 上限値

腎機能障害時における推奨用量：

糸球体ろ過率 [mL/min]	血漿クレアチニン [mg/dL]	ピペラシリン/ タゾバクタム[g]	投与間隔 [h]	1日量, ピペラシリン/タゾバクタム[g]
40超	2未満	用量調整不要		
40～20	2～3.2	4/0.5	8	12/1.5
20未満	3.3～10	4/0.5	12	8/1.0
透析患者*	-	4/0.5	12	8/1.0

*血液透析を受けている患者では，最大1日量はピペラシリン4g/タゾバクタム0.5gの2回投与である。血液透析によって4時間で30～50%のピペラシリンおよび約39%のタゾバクタムが除去されるため，各透析後にピペラシリン2gおよびタゾバクタム0.25gを追加投与する。腹膜透析では6%のピペラシリンおよび21%のタゾバクタムしか除去されない。

腎機能障害における推奨用量：

上記の表参照

腎機能障害を有する2～12歳の小児：

これらの患者ではピペラシリン/タゾバクタムの薬物動態は検討されていない。以下の用量調整を行う：

クレアチニンクリアランス	ピペラシリン/タゾバクタムの推奨用量
50mL/min超	112.5mg/kg[(ピペラシリン100mg/タゾバクタム12.5mg)/kg]，8時間間隔
50mL/min未満	78.75mg/kg[(ピペラシリン70mg/タゾバクタム8.75mg)/kg]，8時間間隔

この用量調整は指標値のみを考慮している。各患者を観察して薬物毒性の徴候の有無を調べる。それに応じて，薬剤の用量および投与間隔を調整する。

肝機能不全における用量：

肝機能が低下した患者ではピペラシリンおよびタゾバクタムの半減期が長くなる。しかし，これ

ら患者群では用量調整は不要である。

投与期間

急性感染における EF 4g/0.5g の投与期間は、疾患重症度、患者の臨床所見および細菌学的所見に応じて決定し、臨床症状および発熱の消失後さらに 2~4 日間投与する。

腹腔内感染の小児：

投与期間は短くとも 5 日間、長くとも 14 日間とし、臨床症状の消失後さらに投与を 48 時間続けることを考慮する。

4.3 禁忌

βラクタム系抗生物質(ペニシリン、ピペラシリンおよびセファロスポリン)、βラクタマーゼ阻害薬(タゾバクタム)、または Tazobac EF 4g/0.5g の他の成分に対する過敏症が証明されている患者では、アナフィラキシーショックの危険性があるため Tazobac EF 4g/0.5g を使用してはならない。Tazobac EF 4g/0.5g の使用は、2 歳未満の小児では、更なる使用経験が得られるまで禁忌である。

4.4 警告および使用上の注意

アレルギー反応素因を有する患者では、重篤な過敏反応の危険性があるため、Tazobac EF 4g/0.5g は特に慎重に使用するべきである。

ピペラシリン/タゾバクタムによる治療開始前に、ペニシリン、セファロスポリンおよび他のアレルギーに対する過敏反応の既往歴を慎重に調べる。セファロスポリン類やβラクタマーゼ阻害薬との交叉アレルギーが存在する可能性がある。ピペラシリン/タゾバクタムを含むペニシリンによる治療を受けている患者では、ときに致命的になる重篤な過敏反応(ショックを含むアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応)が報告されている。

重篤な急性過敏反応(例えば、アナフィラキシーショック)が発現した場合は、ピペラシリン/タゾバクタムの投与を直ちに中止し、専門知識を有する者が標準的救急治療を直ちに開始しなければならない。

βラクタム系抗生物質による治療を受けている患者では出血が現れることがある。これらの反応は、一部の症例では、例えば血液凝固検査、血小板凝集検査およびプロトロンビン時間などの凝固検査の異常と関連していた。特に腎機能不全患者では出血が発現する可能性が高い。出血症状が現れた場合は、抗生物質を中止し、適切な治療を開始する。

白血球減少症および好中球減少症が発現することもあり、特に長期投与では顕著である。したがって、造血機能検査を定期的に行うべきである。

他のペニシリン類による治療と同様に、高用量使用時に痙攣などの神経系合併症が現れることがあり、特に腎機能障害の患者では顕著である。

手術中または手術直後におけるピペラシリン/タゾバクタムと筋弛緩薬の同時使用により神経筋遮断が起こることがある(4.5 他の医薬品との相互作用および他の相互作用)。それによって生命を脅かす状態に陥ることがある。このような場合、医師または救急医は直ちに必要な救急治療を開始する。

治療期間中または治療終了後 1 週以内に重度の持続的下痢が現れることがあり(4.8 副作用の項も参照)、この場合、偽膜性大腸炎を考慮すべきである(ほとんどの場合、クロストリジウム・ディフィシルによる)。抗生物質療法によって誘発されるこの腸管疾患は生命を脅かすことがあり、適切な治療を即時行う必要がある。

抗生物質を使用するたびに、使用抗生物質に対して非感受性の病原菌が増殖する可能性がある(4.8 副作用の項も参照)。これら病原菌に起因する重感染の徴候(例えば、真菌性粘膜疾患)に留意する。重感染は適切に治療すべきである。

臨床的ないしは微生物学的疾患経過を綿密に監視し、抗生物質療法変更の必要性を定期的に検討すべきである。

長期投与の場合、血球数、肝臓検査値および腎臓検査値を定期的に確認することが望ましい。

Tazobac EF 4g/0.5g は 11.2mmol(256mg)のナトリウムを含有するため、患者の総ナトリウム摂取量が増加する。それによって、カリウム貯留の低い患者やカリウム値を低下させる可能性がある併用薬が投与されている患者では、低カリウム血症が発現することがある。したがって、これらの患者では、定期的に電解質測定を行うことが望ましい。

減塩療法の場合、これを考慮すべきである。

同じ注入器具を用いて Tazobac EF 4g/0.5g とアミカシンを同時投与する場合、特定の副作用、例えば、注射部位または注入部位の副作用プロファイル増強などの発現に関する十分な経験はない。本剤は、6.6 項に示す溶媒のみによって希釈する。

同じ注入器具を用いて Tazobac EF 4g/0.5g とアミカシンを同時投与する場合、両剤は 6.6 項に示す溶媒のみによって希釈する。

臨床検査に対する影響

非酵素的尿糖測定法で疑陽性の結果が得られることがある。したがって、Tazobac EF 4g/0.5g による治療期間中は酵素法で尿糖を測定する。

ウロビリノーゲン検出およびニンヒドリン検査も影響を受けることがある。

各種化学的尿蛋白測定法で疑陽性の結果が得られることがある。試験紙による蛋白測定は影響を受けない。直接クームス検査が陽性になることがある。

Tazobac EF 4g/0.5g による治療を受けている患者では、Bio-Rad Laboratories 社製の Platelia®アスペルギルス EIA 検査を使用すると陽性の試験結果が報告されている。ただし、その後の検査で、これらの患者がアスペルギルスに感染していないことが判明した。Bio-Rad Laboratories 社の Platelia®アスペルギルス EIA 検査では、アスペルギルス以外の多糖類とポリフラノースの交叉反応が報告されている。したがって、Tazobac EF 4g/0.5g による治療を受けている患者で陽性の検査結果が得られた場合、慎重に解釈し、他の診断法によって確認する。

腎機能障害

腎機能不全の患者や血液透析患者では、腎機能不全の重症度に応じて静脈内投与量を調整する。

4.5 他の医薬品との相互作用および他の相互作用

他の医薬品によるピペラシリン/タゾバクタムの有効性の変化

静菌性抗生物質(例えば、テトラサイクリン)

ピペラシリン/タゾバクタムは、特に好中球減少症の患者では、テトラサイクリンなどの静菌性抗生物質と併用してはならない。これは、ピペラシリン/タゾバクタムの殺菌作用が消失するためである(拮抗作用)。適切な抗生物質(例えば、アミノ配糖体)との併用療法では相乗的効果が得られることがある。

ピペラシリンとタゾバクタムの併用により、単独投与と比較してタゾバクタムの排泄が減少するため、高用量の他のβラクタム系抗生物質によってタゾバクタムの半減期がさらに延長する可能性があることを考慮しておかなければならない。

プロベネシド

他のペニシリン類と同様に、プロベネシドとピペラシリン/タゾバクタムの併用により、タゾバクタムの半減期が有意に延長し、ピペラシリンおよびタゾバクタムの腎クリアランスが低下する。それにもかかわらず、両有効成分の最高血漿中濃度および濃度/時間曲線下面積(AUC)は有意に変化しない。

鎮痛薬/解熱剤

インドメタシン、フェニルブタゾン、サリチル酸塩およびスルフィンピラゾンなどの特定の酸性薬物は、ピペラシリン/タゾバクタムの尿細管分泌を阻害することにより血清中濃度を上昇させ持続させる。

ピペラシリン/タゾバクタムによる他医薬品の有効性の変化

トブラマイシン

ピペラシリン/タゾバクタムとトブラマイシン(アミノ配糖体)の併用によってトブラマイシンの薬物動態が変化する：血中濃度/時間曲線下面積は 11%減少し、腎クリアランスは 32%低下し、尿中排泄は 38%減少する。ピペラシリン/タゾバクタムの存在下では、このトブラマイシンの薬物動態の変化によってトブラマイシンが不活化される可能性がある。

筋弛緩薬

手術中または手術直後にピペラシリン/タゾバクタムを投与する場合、非脱分極性筋弛緩薬(例えば、臭化ベクロニウム)の同時投与によって神経筋遮断が増強され、持続時間が延長する可能性がある。この相互作用は、場合によっては生命を脅かす予想外の状況の原因となることがある。

血液凝固阻害薬

高用量ヘパリン、あるいは血液凝固系または血小板機能に影響を与える薬物(血小板凝集阻害薬)

と併用する際は、凝固パラメータを頻繁かつ定期的に監視する。

メトトレキサート

ピペラシリンは、メトトレキサートの排泄を抑制する可能性がある。したがって、薬物毒性を避けるため、メトトレキサート濃度を監視する。

4.6 妊婦および授乳婦への投与

妊婦

マウスおよびラットを用いた試験では、ピペラシリン/タゾバクタムの静脈内投与による生殖または胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。妊婦におけるピペラシリン/タゾバクタム併用あるいはピペラシリンまたはタゾバクタムの単独投与に関する十分な比較試験は存在しない。ピペラシリンおよびタゾバクタムは胎盤を通過する。したがって妊婦では、期待される利益が、妊婦および胎児における潜在的危険性を上回る場合のみ Tazobac EF 4g/0.5g を投与する。

授乳婦

ピペラシリンの母乳中濃度は低い。タゾバクタムが母乳にどの程度移行するのか検討されていない。したがって、授乳婦では、女性および子供に対して期待される利益が、潜在的危険性を上回る場合のみ Tazobac EF 4g/0.5g を投与する。

4.7 自動車運転および機械使用に対する影響

Tazobac EF 4g/0.5g は自動車運転能力および機械操作能力に影響を与えない。

しかし、副作用の発現(4.8 副作用の項参照)により反射能力が変化し、自動車運転能力および機械の操作能力が影響を受けることがある。

4.8 副作用

副作用の評価は下記の発現頻度に基づく：

極めて多い(1/10 以上)

多い(1/100 以上～1/10 未満)

ときに(1/1,000 以上～1/100 未満)

まれ(1/10,000 以上～1/1,000 未満)

極めてまれ(1/10,000 未満、特殊例の報告を含む)

感染

ときに： 真菌または耐性細菌による感染

血液およびリンパ系障害

ときに： 白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症

まれ： 貧血，出血(紫斑，鼻血，出血時間延長を含む)，好酸球増加症および溶血性貧血

極めてまれ： 無顆粒球症，直接クームス検査陽性，汎血球減少，部分トロンボプラスチン時間延長，プロトロンビン時間延長，血小板増加症

免疫系障害

多い： 発疹

ときに： 過敏反応，そう痒症，蕁麻疹

まれ： ショック，水疱性皮膚炎，多形滲出性紅斑を含むアナフィラキシー反応

極めてまれ： 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

神経系障害

ときに： 頭痛，不眠症

血管障害

ときに： 血圧低下(低血圧)，静脈炎，血栓性静脈炎

まれ： 熱感

胃腸障害

多い： 下痢，悪心，嘔吐

ときに： 便秘，消化不良，口内炎

まれ： 腹痛，偽膜性結腸炎

肝胆道系障害

ときに： 肝酵素(SGOT および SGPT)増加，黄疸

まれ： ビリルビン増加，アルカリホスファターゼ増加， γ グルタミルトランスフェラーゼ増加(γ -GT)，肝炎

筋骨格系および結合組織障害

まれ： 関節痛

腎および尿路障害

ときに： 血中クレアチニン値上昇

まれ： 間質性腎炎，腎不全

極めてまれ： 尿素値上昇

全身障害および投与局所様態

ときに： 発熱，注射部位反応

まれ： 悪寒

臨床検査

極めてまれ： 血清アルブミン減少，血糖減少，血中総蛋白減少，低カリウム血症

腓線維症

腓線維症の患者では，ピペラシリン投与と発熱および発疹の発現が関連するとされた。

4.9 過量投与

a) 過量投与の症状

過量投与の際に見られる症状は，副作用の項で挙げた悪心，嘔吐および下痢等の症状である。極めて高用量では，特に腎機能不全が存在する場合，脳(てんかん)痙攣，中枢神経興奮状態およびミオクロヌスが起ることがある。これまでのところ，タゾバクタムでは中毒は知られていない。

b) 過量投与の治療法

- 特異的解毒薬は知られていない。
- 非常時には必要な集中治療をすべて行うことが望ましい。
- 高い血清中濃度は透析によって低下させることができる。
血液透析によって4時間で30～50%のピペラシリン，および約39%のタゾバクタムが除去され，腹膜透析では6%のピペラシリンおよび21%のタゾバクタムしか除去されない。
- 運動興奮または痙攣状態の場合，抗痙攣薬(ジアゼパムまたはバルビツレートなど)が適している。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類

ピペラシリンは半合成， β ラクタマーゼ非抵抗性アシルアミノペニシリンである。タゾバクタムは，その構造がピペラシリンや他のペニシリン類と類似する β ラクタマーゼ阻害薬である。

ATC コード：

J01CR05

作用機序

ピペラシリンの作用機序は，例えばトランスペプチダーゼなどのペニシリン結合蛋白質(PBP)の阻害による細菌細胞壁合成(増殖期)阻止作用に基づき，これにより殺菌作用を生じる。タゾバクタムと併用すると，特定の β ラクタマーゼによるピペラシリン不活化が阻害される。タゾバクタムは，大半のブドウ球菌 β ラクタマーゼ，ならびにグラム陰性菌のプラスミドコード β ラクタマーゼ(例えば，TEM，OXA)および染色体コード β ラクタマーゼによる分解からピペラシリンを保護する。これら β ラクタマーゼは，例えば，大腸菌，クレブシエラ，プロテウス・ミラビリス，変形菌およびインフルエンザ菌に存在する。ピペラシリンの抗菌作用スペクトルには，タゾバクタムによって阻害できる β ラクタマーゼを産生する細菌が含まれる。

薬物動態と薬力学の関係

有効性は，主に，病原菌の最小阻止濃度(MIC)より高い有効成分濃度の持続時間に依存する。

耐性機序

ピペラシリン/タゾバクタムに対する耐性は以下の機序に基づく：

- βラクタマーゼによる不活化：ピペラシリン/タゾバクタムは、タゾバクタムによって阻害されないβラクタマーゼを産生する細菌に対しては十分な活性を持たない。
 - PBP のピペラシリン親和性低下：ピペラシリンに対する肺炎球菌や他のレンサ球菌の耐性は、突然変異の結果としてのペニシリン結合蛋白質(PBP)の変化に起因する。メチシリン耐性ブドウ球菌は、ピペラシリンや他のすべてのβラクタム系抗生物質に対する親和性が低下した PBP の産生に基づいている。
 - グラム陰性菌では、ピペラシリンが外壁を十分透過しないため、PBP が十分阻害されない可能性がある。
 - 排出ポンプによってピペラシリンが細胞壁から能動的に排出される。
- ピペラシリン/タゾバクタムとペニシリン類、セファロスポリン類および他のβラクタム/βラクタマーゼ阻害薬配合剤の間には、部分的または完全な交叉耐性が存在する。

境界値

一定濃度 4mg/L のタゾバクタムの存在下に、ピペラシリンの一般的希釈系列を用いてピペラシリン/タゾバクタムの試験を行った。感受性および耐性菌で以下の最小阻止濃度を決定した：

DIN(ドイツ規格統一研究所)境界値

病原菌	感受性**	耐性**
緑膿菌およびブドウ球菌以外の全細菌*	4mg/L 以下	32mg/L 超
緑膿菌	8mg/L 以下	32mg/L 超

*ブドウ球菌については、オキサシリンの試験結果を引用。メチシリン(オキサシリン)耐性ブドウ球菌は、試験結果を問わず、耐性と評価する。

**試験調製物中に一定の 4mg/L のタゾバクタムが存在。

CLSI(米国臨床検査標準研究所)境界値

病原菌	感受性	耐性
腸内細菌	16/4*mg/L 以下	128/4*mg/L 以上
緑膿菌	64/4mg/L 以下	128/4mg/L 以上
アシネトバクター	16/4mg/L 以下	128/4mg/L 以上
ブドウ球菌*	8/4mg/L 以下	16/4mg/L 以上
インフルエンザ菌および パラインフルエンザ菌	1/4mg/L 以下	2/4mg/L 以上
嫌気性菌	32/4mg/L 以下	128/4mg/L 以上

*ブドウ球菌については、オキサシリンの試験結果を引用。メチシリン(オキサシリン)耐性ブドウ球菌は、試験結果を問わず、耐性と評価した。

**試験調製物中に一定の 4 mg/L のタゾバクタムが存在。

ドイツにおける耐性獲得菌存在率

各菌種の耐性獲得菌存在率は地域によって異なり、時間的経過によっても異なる。したがって、特に重症感染の適切な治療については、耐性状況に関する地域の情報が必要である。地域の耐性状況からピペラシリン/タゾバクタムの有効性が疑問視される場合、治療法について専門家の助言を求める。

重症感染または治療失敗の場合、病原菌検出による微生物学的診断を行い、ピペラシリン/タゾバクタムに対するその感受性を検討する。

全国耐性監視プロジェクトおよび調査の最近 5 年間のデータに基づく耐性獲得菌存在率(時点：2006 年 12 月 19 日)

通常感受性種
好気性グラム陽性菌
エンテロコッカス・フェカーリス* ^{SS}
黄色ブドウ球菌(メチシリン感受性)
ストレプトコッカス・アガラクチア ^o
肺炎球菌*
化膿レンサ球菌* ^o
ビリダンス群レンサ球菌 ^{o^*}
好気性グラム陰性菌
アシネトバクター・バウマンニ*

エイケネラ・コロデンス* 大腸菌* インフルエンザ菌* 肺炎桿菌 モラクセラ・カタラーリス ^o モルガネラ・モルガニイ プロテウス・ミラビリス* 変形菌* 緑膿菌 [#]
嫌気性菌 バクテロイデス・フラジリス* ^o フソバクテリウム* ^o ペプトストレプトコッカス* ^o ボルフィロモナス* ^o プレボテラ* ^o
使用時に耐性獲得が問題となる可能性がある種
好気性グラム陽性菌 黄色ブドウ球菌* 表皮ブドウ球菌* ⁺ 溶血性ブドウ球菌* ⁺ スタフィロコッカス・ホミニス ⁺
好気性グラム陰性菌 シトロバクター・フロインディー* エンテロバクター・クロアカエ* クレブシエラ・オキシトカ* セラチア・マルセッセンス* バークホルデリア・セバシア ^{o*}
本来、耐性である菌種
好気性グラム陽性菌 コリネバクテリウム・ジェイケイウム エンテロコッカス・フェシウム 黄色ブドウ球菌(メチシリン耐性)
好気性グラム陰性菌 ステノトロホモナス・マルトフィリア
他の微生物 クラミジア クラミドフィリア レジオネラ・ニューモフィラ マイコプラズマ ウレアプラズマ・ウレアリティカム

^o表の公表時にデータが存在しなかった。原論文，基準的学術書および治療推奨量から得た感受性。

^{SS}大半の分離株が中間域にある自然感受性である。

⁺ 少なくとも1つの地域で，耐性率が50%を超える。

[^] 異質レンサ球菌群の集合名。耐性は存在するレンサ球菌に応じて異なる。

[#] 集中治療室では耐性率は10%以上である。

* 感受性分離株に対する臨床有効性は承認関連臨床領域で証明された。

5.2 薬物動態学的特性

生物学的利用率

ピペラシリンもタゾバクタムも経口投与後に吸収されないため，非経口経路のみで使用される。

分布

ピペラシリンもタゾバクタムも約30%が血漿蛋白と結合する。ピペラシリンまたはタゾバクタムの蛋白結合は他の併用薬の存在による影響を受けない。

タゾバクタム代謝物の蛋白結合率は低い。

ピペラシリン/タゾバクタムは，腸管粘膜，胆嚢，肺，胆汁および骨を含む組織および体液に広く分布する。平均組織内濃度は一般に血漿の50～100%である。

血清中濃度

パラメータ	タゾバクタム(0.5g)	ピペラシリン(4.0 g)
C _{max} (mg/L)	27.9±7.7	259.0±81.8
T _{max} (min)	30.6±1.8	30.6±1.8
AUC(μg×h/mL)	47.6±13.3	361.0±80.3

代謝

ピペラシリンは分解されて微生物学的活性の低いデスエチル代謝物になる。タゾバクタムは唯一の代謝物に代謝され、この代謝物には微生物学的活性がない。

排泄

ピペラシリンおよびタゾバクタムは腎臓で糸球体ろ過および尿細管分泌によって排泄される。ピペラシリンは速やかに未変化体として排泄され、68%が尿から回収される。タゾバクタムとその代謝物は主に腎臓から排泄され、投与量の80%が未変化体および不活性代謝物として尿に排泄される。ピペラシリン、タゾバクタムおよびデスエチルピペラシリンは同様に胆汁中に排泄される。

健常被験者へのピペラシリン/タゾバクタムの単回または反復投与ではピペラシリンおよびタゾバクタムの血漿中半減期は0.7～1.2時間であり、用量および注入時間に依存した。ピペラシリンでもタゾバクタムでも、腎クリアランスが低い場合は消失半減期が長くなる。タゾバクタムはピペラシリンの薬物動態に有意な影響を与えない。ピペラシリンはタゾバクタムの排泄速度を低下させると思われる。

線形性

ピペラシリン単独投与時の薬物動態を2g、3gおよび4gの用量で検討した。4g投与後に284mg/Lの最高血清中濃度を認めた。この値は、2g投与後の値の約2倍に相当した。タゾバクタムの薬物動態は0.1～1.0gの用量範囲で検討した。点滴静注終了時の最高血漿中濃度は、ほぼ投与量に比例し、最低用量(0.1g)では5.5mg/L、最高投与量(1.0g)では51.0mg/Lであった。しかし、高用量範囲では血漿中濃度上昇は厳密に比例せず、比例値より28%高かった。

特殊薬物動態：

腎機能不全患者

ピペラシリンおよびタゾバクタムの半減期はクレアチニンクリアランスが低いほど長くなる。クレアチニンクリアランスが20mL/min以下の場合、正常腎機能患者と比較して半減期がピペラシリンでは2倍、タゾバクタムでは4倍に延長する。

血液透析によりピペラシリン/タゾバクタムの30～50%が除去され、さらにタゾバクタム投与量の5%がタゾバクタム代謝物の形で除去される。腹膜透析ではピペラシリン用量の約6%およびタゾバクタム用量の21%が除去され、タゾバクタム代謝物はタゾバクタム用量の18%以下が除去される。

肝機能不全の患者

肝機能低下(肝硬変)の患者では健常被験者と比較してピペラシリンおよびタゾバクタムの半減期が約25%および18%延長する。

高齢患者

高齢患者ではタゾバクタム半減期の56%延長が認められ、これは高齢患者群では腎機能が低下していることによって説明できる。高齢患者では、腎機能低下度にあわせてさらに減量する必要はない。

5.3 安全性に関する非臨床データ

反復投与毒性試験および局所忍容性試験では、これまでに知られていない副作用がヒトで発現する可能性があることを疑わせる所見は認めなかった。

さらに、in vivo 試験および in vitro 試験で、臨床的に意味のある変異原性を示唆する所見は認めなかった。長期癌原性試験は実施されていない。

生殖毒性：

ラットを用いた生殖試験で、タゾバクタムの腹腔内投与後に着床率が低下し、出産した動物では

黄体数がやや減少した。一腹児数が減少し、死産率がやや上昇し、産児の体重推移が遅延した。タゾバクタムおよびピペラシリンの併用投与では、一腹児数が減少し、骨化遅延および肋骨変異を有する胎児が増加した。この併用投与は F₁ 世代の生殖能力および F₂ 世代の胚発生に影響を与えなかった。

マウス胚発生に対するタゾバクタムおよびピペラシリンの作用に関する動物試験で、タゾバクタム単独投与でもタゾバクタム/ピペラシリン併用投与でも胎児毒性は認められなかった。ラットでは、タゾバクタム単独またはタゾバクタム/ピペラシリン併用の母胎毒性用量範囲で胎児体重が軽度減少した。ウサギでは、タゾバクタムまたはタゾバクタム/ピペラシリン併用は、明らかな毒性作用を示した(ウサギにおける抗生物質使用時の典型的所見)。生殖パラメータに対する影響を示唆する所見はなかった。

タゾバクタムの腹腔内投与は、ラットの周産期および出生後発生に影響を及ぼした(妊娠期間延長、胎児体重減少、死産率上昇、新生児死亡数増加および産児の体重推移遅延)。

6. 製剤学的情報

6.1 その他の成分のリスト

無水シトロネン酸(欧州薬局方)

エデト酸ナトリウム(欧州薬局方)

6.2 配合禁忌

本剤は 6.6 項に示すもの以外の他の医薬品と混合してはならない。

特に、Tazobac EF 4g/0.5g は、炭酸水素ナトリウムを含有する溶液、血液製剤または蛋白質加水分解物と混合して使用してはならない。

原則的に、ピペラシリン/タゾバクタムは、他の抗生物質(例えば、アミノ配糖体)と併用する場合は、別々に投与する。6.6 項に示す条件に従わずにピペラシリン/タゾバクタムをアミノ配糖体と同時に投与すると、アミノ配糖体が著しく不活化する。

6.3 有効期間

凍結乾燥剤：2年

6.6 項に示す最終容量の即時使用可能溶液は室温(22°C)では 24 時間、2~8°Cでは 48 時間、化学的にも物理的にも安定であることを認めた。微生物学的観点からは、即時使用可能溶液は直ちに使用すべきである。即時使用可能製剤を直ちに使用しない場合、使用者が保存期間および保存条件の責任を負う。即時使用可能製剤の調製が管理・バリデーションされた無菌条件で行われなかった場合、2~8°Cで 24 時間以上保存してはならない。Tazobac EF 4g/0.5g の調製溶液、または即時使用可能溶液は凍結させてはならない。

使用しなかった溶液は廃棄する。

6.4 保存に関する注意

なし。

6.5 容器の種類および内容

灰色ブチルゴム栓およびアルミキャップ密封、および紫色プラスチック製キャップ付きタイプ 1 ガラス製 72 mL バイアル

包装サイズ：

Tazobac EF 4g/0.5g, 凍結乾燥剤：

12×1 凍結乾燥剤 4.8651g 入りバイアル N3

6.6 廃棄処分に関する注意および取扱いに関する他の注意

適用上の注意

再溶解および希釈に関する説明

Tazobac EF 4g/0.5g バイアルの内容物を 20mL 以上の下記溶媒で攪拌しながら再溶解する：

塩化ナトリウム 0.9%

注射用水

ブドウ糖溶液 5%

この場合、5~10 分以内に溶解する。

即時使用可能溶液の調製は、以下の溶媒によって目標容量まで希釈しながら行う：

0.9%塩化ナトリウム(最終容量 50mL～150mL)

注射用水(最終容量 50mL)

5%ブドウ糖溶液(最終容量 50mL～150mL)

リンゲル乳酸塩溶液(最終容量 250mL または 500mL)

溶液の使用可能性に関する注意

本剤は1回のみ使用する。溶液は調製後直ちに使用する。使用しなかった溶液は国内規定に従って廃棄処分する。

特定アミノ配糖体との併用

βラクタム系抗生物質によってアミノ配糖体が *in vitro* で不活化されるため、ピペラシリン/タゾバクタムとアミノ配糖体は別々に投与することが望ましい。アミノ配糖体との同時使用が適応となる場合、ピペラシリン/タゾバクタムとアミノ配糖体は別々に溶解、希釈する。

表に示す条件に従えば、エデト酸ナトリウム(欧州薬局方)を含有する即時使用可能 Tazobac EF 溶液は、アミノ配糖体のアミカシンとともに、以下のように同じ注入器具を用いて投与できる：
表参照

アミノ配糖体	タゾバクタムの用量(g)	タゾバクタムの追加希釈容量(mL)	アミノ配糖体の濃度範囲*(mg/mL)	使用できる溶媒
アミカシン	4.5	50, 100, 150	1.75-7.5	0.9%塩化ナトリウムまたは5%ブドウ糖

*アミノ配糖体の用量は、患者体重、感染重症度(重症または生命を脅かす)、腎機能(クレアチニンクリアランス)に応じて決定する。アミカシンの用量、用法および投与期間は医薬品概要に記載されている。

これまでのところ、ピペラシリン/タゾバクタムと他のアミノ配糖体の配合試験は実施されていない。同じ注入器具を用いた場合、上記アミカシン濃度および溶媒のみが上記の Tazobac EF 用量と適合することが証明されている。同じ注入器具で他のアミノ配糖体と併用すると、ピペラシリン/タゾバクタムによってアミノ配糖体が不活化される可能性がある。

7. 市販承認取得者

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr10 10785 Berlin

電話：030 550055-51000

ファックス：030 550054-10000

8. 承認番号

23304.00.00

9. 承認取得日/承認更新日

初回承認日：1993年7月13日

最終承認更新日：2007年3月23日

10. 情報の時点

2010年2月

11 医薬品分類

要処方箋薬

中央(資料)請求先：

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

**別添 1.6.1.4 Zosyn の添付文書
(米国)**

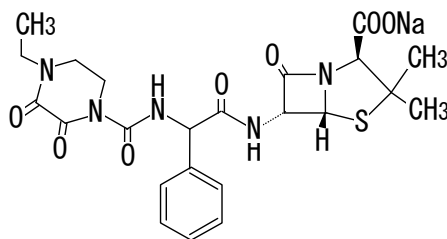
別添 1.6.1.4 Zosyn の添付文書（原本）**ZOSYN[®]**
(Piperacillin and Tazobactam for Injection, USP)**Rx only**

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZOSYN (piperacillin and tazobactam) injection and other antibacterial drugs, ZOSYN (piperacillin and tazobactam) should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

DESCRIPTION

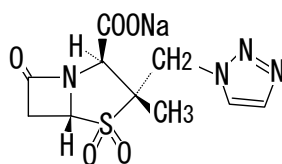
ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is an injectable antibacterial combination product consisting of the semisynthetic antibiotic piperacillin sodium and the β -lactamase inhibitor tazobactam sodium for intravenous administration.

Piperacillin sodium is derived from D(-)- α -aminobenzyl-penicillin. The chemical name of piperacillin sodium is sodium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate. The chemical formula is $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ and the molecular weight is 539.5. The chemical structure of piperacillin sodium is:



Tazobactam sodium, a derivative of the penicillin nucleus, is a penicillanic acid sulfone. Its chemical name is sodium (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-carboxylate-4,4-dioxide.

The chemical formula is $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$ and the molecular weight is 322.3. The chemical structure of tazobactam sodium is:



ZOSYN, piperacillin/tazobactam parenteral combination, is a white to off-white sterile, cryodesiccated powder consisting of piperacillin and tazobactam as their sodium salts packaged in glass vials. The formulation also contains edetate disodium dehydrate (EDTA) and sodium citrate.

Each ZOSYN 2.25 g single dose vial contains an amount of drug sufficient for withdrawal of piperacillin sodium equivalent to 2 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.25 g of tazobactam. The product also contains 0.5 mg of EDTA per vial.

Each ZOSYN 3.375 g single dose vial contains an amount of drug sufficient for withdrawal of piperacillin sodium equivalent to 3 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.375 g of tazobactam. The product also contains 0.75 mg of EDTA per vial.

Each ZOSYN 4.5 g single dose vial contains an amount of drug sufficient for withdrawal of piperacillin sodium equivalent to 4 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.5 g of tazobactam. The product also contains 1 mg of EDTA per vial.

ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) contains a total of 2.79 mEq (64 mg) of sodium (Na^+) per gram of piperacillin in the combination product.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Adults

Peak plasma concentrations of piperacillin and tazobactam are attained immediately after completion of an intravenous infusion of ZOSYN. Piperacillin plasma concentrations, following a 30-minute infusion of ZOSYN, were similar to those attained when equivalent doses of piperacillin were administered alone, with mean peak plasma concentrations of approximately 134, 242 and 298 µg/mL for the 2.25 g, 3.375 g and 4.5 g ZOSYN (piperacillin/tazobactam) doses, respectively. The corresponding mean peak plasma concentrations of tazobactam were 15, 24 and 34 µg/mL, respectively.

Following a 30-minute I.V. infusion of 3.375 g ZOSYN every 6 hours, steady-state plasma concentrations of piperacillin and tazobactam were similar to those attained after the first dose. In like manner, steady-state plasma concentrations were not different from those attained after the first dose when 2.25 g or 4.5 g doses of ZOSYN were administered via 30-minute infusions every 6 hours. Steady-state plasma concentrations after 30-minute infusions every 6 hours are provided in Table 1.

Following single or multiple ZOSYN doses to healthy subjects, the plasma half-life of piperacillin and of tazobactam ranged from 0.7 to 1.2 hours and was unaffected by dose or duration of infusion.

Piperacillin is metabolized to a minor microbiologically active desethyl metabolite. Tazobactam is metabolized to a single metabolite that lacks pharmacological and antibacterial activities. Both piperacillin and tazobactam are eliminated via the kidney by glomerular filtration and tubular secretion. Piperacillin is excreted rapidly as unchanged drug with 68% of the administered dose excreted in the urine. Tazobactam and its metabolite are eliminated primarily by renal excretion with 80% of the administered dose excreted as unchanged drug and the remainder as the single metabolite. Piperacillin, tazobactam and desethyl piperacillin are also secreted into the bile.

Both piperacillin and tazobactam are approximately 30% bound to plasma proteins. The protein binding of either piperacillin or tazobactam is unaffected by the presence of the other compound. Protein binding of the tazobactam metabolite is negligible.

Piperacillin and tazobactam are widely distributed into tissues and body fluids including intestinal mucosa, gallbladder, lung, female reproductive tissues (uterus, ovary, and fallopian tube), interstitial fluid, and bile. Mean tissue concentrations are generally 50% to 100% of those in plasma. Distribution of piperacillin and tazobactam into cerebrospinal fluid is low in subjects with non-inflamed meninges, as with other penicillins.

After the administration of single doses of piperacillin/tazobactam to subjects with renal impairment, the half-life of piperacillin and of tazobactam increases with decreasing creatinine clearance. At creatinine clearance below 20 mL/min, the increase in half-life is twofold for piperacillin and fourfold for tazobactam compared to subjects with normal renal function.

Dosage adjustments for ZOSYN are recommended when creatinine clearance is below 40 mL/min in patients receiving the usual recommended daily dose of ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP). (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section for specific recommendations for the treatment of patients with renal insufficiency.)

Hemodialysis removes 30% to 40% of a piperacillin/tazobactam dose with an additional 5% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite. Peritoneal dialysis removes approximately 6% and 21% of the piperacillin and tazobactam doses, respectively, with up to 16% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite. For dosage recommendations for patients undergoing hemodialysis, see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section.

The half-life of piperacillin and of tazobactam increases by approximately 25% and 18%, respectively, in patients with hepatic cirrhosis compared to healthy subjects. However, this difference does not warrant dosage adjustment of ZOSYN due to hepatic cirrhosis.

TABLE 1
STEADY STATE MEAN PLASMA CONCENTRATIONS IN ADULTS AFTER 30-MINUTE
INTRAVENOUS INFUSION OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM EVERY 6 HOURS

PIPERACILLIN								
		Plasma Concentrations** (µg/mL)						AUC **
Piperacillin/ Tazobactam Dose ^a	No. of Evaluable Subjects	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	AUC ₀₋₆
2.25 g	8	134 (14)	57 (14)	17.1 (23)	5.2 (32)	2.5 (35)	0.9 (14) ^b	131 (14)
3.375 g	6	242 (12)	106 (8)	34.6 (20)	11.5 (19)	5.1 (22)	1.0 (10)	242 (10)
4.5 g	8	298 (14)	141 (19)	46.6 (28)	16.4 (29)	6.9 (29)	1.4 (30)	322 (16)

TAZOBACTAM								
		Plasma Concentrations** (µg/mL)						AUC**
Piperacillin/ Tazobactam Dose ^a	No. of Evaluable Subjects	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	AUC ₀₋₆
2.25 g	8	14.8 (14)	7.2 (22)	2.6 (30)	1.1 (35)	0.7 (6) ^c	<0.5	16.0 (21)
3.375 g	6	24.2 (14)	10.7 (7)	4.0 (18)	1.4 (21)	0.7 (16) ^b	<0.5	25.0 (8)
4.5 g	8	33.8 (15)	17.3 (16)	6.8 (24)	2.8 (25)	1.3 (30)	<0.5	39.8 (15)

** Numbers in parentheses are coefficients of variation (CV%).

a: Piperacillin and tazobactam were given in combination.

b: N = 4

c: N = 3

Pediatrics

Piperacillin and tazobactam pharmacokinetics were studied in pediatric patients 2 months of age and older. The clearance of both compounds is slower in the younger patients compared to older children and adults.

In a population PK analysis, estimated clearance for 9 month-old to 12 year-old patients was comparable to adults, with a population mean (SE) value of 5.64 (0.34) mL/min/kg. The piperacillin clearance estimate is 80% of this value for pediatric patients 2-9 months old. In patients younger than 2 months of age, clearance of piperacillin is slower compared to older children; however, it is not adequately characterized for dosing recommendations. The population mean (SE) for piperacillin distribution volume is 0.243 (0.011) L/kg and is independent of age.

Microbiology

Piperacillin sodium exerts bactericidal activity by inhibiting septum formation and cell wall synthesis of susceptible bacteria. In vitro, piperacillin is active against a variety of gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. Tazobactam sodium has little clinically relevant in vitro activity against bacteria due to its reduced affinity to penicillin-binding proteins. It is, however, a β-lactamase inhibitor of the Richmond-Sykes class III (Bush class 2b & 2b') penicillinases and cephalosporinases. It varies in its ability to inhibit class II and IV (2a & 4) penicillinases. Tazobactam does not induce chromosomally-mediated β-lactamases at tazobactam concentrations achieved with the recommended dosage regimen.

Piperacillin/tazobactam has been shown to be active against most strains of the following microorganisms both in vitro and in clinical infections as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section.

Aerobic and facultative Gram-positive microorganisms:

Staphylococcus aureus (excluding methicillin and oxacillin-resistant isolates)

Aerobic and facultative Gram-negative microorganisms:

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (excluding β-lactamase negative, ampicillin-resistant isolates)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (given in combination with an aminoglycoside to which the isolate is susceptible)

Gram-negative anaerobes:

Bacteroides fragilis group (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, and *B. vulgatus*)

The following in vitro data are available, **but their clinical significance is unknown.**

At least 90% of the following microorganisms exhibit an in vitro minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoint for piperacillin/tazobactam.

However, the safety and effectiveness of piperacillin/tazobactam in treating clinical infections due to these bacteria have not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Aerobic and facultative Gram-positive microorganisms:

Enterococcus faecalis (ampicillin or penicillin-susceptible isolates only)

Staphylococcus epidermidis (excluding methicillin and oxacillin resistant isolates)

Streptococcus agalactiae†

Streptococcus pneumoniae† (penicillin-susceptible isolates only)

Streptococcus pyogenes†

Viridans group streptococci†

Aerobic and facultative Gram-negative microorganisms:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Gram-positive anaerobes:

Clostridium perfringens

Gram-negative anaerobes:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

†These are not β -lactamase producing bacteria and, therefore, are susceptible to piperacillin alone.

Susceptibility Testing Methods

As is recommended with all antimicrobials, the results of in vitro susceptibility tests, when available, should be provided to the physician as periodic reports, which describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting the most effective antimicrobial.

Dilution Techniques:

Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MICs should be determined using a standardized procedure. Standardized procedures are based on a dilution method (broth or agar) or equivalent with standardized inoculum concentrations and standardized concentrations of piperacillin and tazobactam powders.^{1,2} MIC values should be determined using serial dilutions of piperacillin combined with a fixed concentration of 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tazobactam. The MIC values obtained should be interpreted according to criteria provided in Table 2.

Diffusion Technique:

Quantitative methods that require measurement of zone diameters also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. One such standardized procedure^{1,3} requires the use of standardized inoculum concentrations. This procedure uses paper disks impregnated with 100 μg of piperacillin and 10 μg of tazobactam to test the susceptibility of microorganisms to piperacillin/tazobactam. The disk diffusion interpreted criteria are provided in Table 2.

Anaerobic Techniques

For anaerobic bacteria, the susceptibility to piperacillin/tazobactam can be determined by the reference agar dilution method.⁴

TABLE 2
SUSCEPTIBILITY INTERPRETIVE CRITERIA FOR PIPERACILLIN/TAZOBACTAM

Pathogen	Susceptibility Test Result Interpretive Criteria					
	Minimal Inhibitory Concentration (MIC $\mu\text{g/mL}$)			Disk Diffusion (Zone Diameter in mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 – 64	≥ 128	≥ 21	18 – 20	≤ 17
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	≤ 1	–	≥ 2	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 64	–	≥ 128	≥ 18	–	≤ 17
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	–	≥ 16	≥ 20	–	≤ 19
<i>Bacteroides fragilis</i> group	≤ 32	64	≥ 128	–	–	–

a: These interpretive criteria for *Haemophilus influenzae* are applicable only to tests performed using Haemophilus Test Medium inoculated with a direct colony suspension and incubated at 35°C in ambient air for 20 to 24 hours.

A report of S (“Susceptible”) indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentration usually achievable. A report of I (“Intermediate”) indicates that the results should be considered equivocal, and if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where high dosage of drug can be used. This category also provides a buffer zone, which prevents small, uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of R (“Resistant”) indicates that the pathogen is not likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentration usually achievable; other therapy should be considered.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of quality control microorganisms to control the technical aspects of the test procedures.^{1,2,3,4} Standard piperacillin/tazobactam powder should provide the following ranges of values noted in Table 3. Quality control microorganisms are specific strains of microorganisms with intrinsic biological properties relating to resistance mechanisms and their genetic expression within the microorganism; the specific strains used for microbiological quality control are not clinically significant.

TABLE 3
ACCEPTABLE QUALITY CONTROL RANGES FOR PIPERACILLIN/TAZOBACTAM TO BE USED IN VALIDATION OF SUSCEPTIBILITY TEST RESULTS

QC Strain	Acceptable Quality Control Ranges	
	Minimum Inhibitory Concentration Range (MIC in $\mu\text{g/mL}$)	Disk Diffusion Zone Diameter Ranges in mm
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 – 4	24 – 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0.5 – 2	24 – 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 – 8	25 – 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a ATCC 49247	0.06 – 0.5	–
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.25 – 2	–
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	–	27 – 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.12 – 0.5	–
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 – 16	–

a: This quality control range for *Haemophilus influenzae* is applicable only to tests performed using Haemophilus Test Medium inoculated with a direct colony suspension and incubated at 35°C in ambient air for 20 to 24 hours.

INDICATIONS AND USAGE

ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is indicated for the treatment of patients with moderate to severe infections caused by piperacillin-resistant, piperacillin/tazobactam-susceptible, β -lactamase producing strains of the designated microorganisms in the specified conditions listed below:

Appendicitis (complicated by rupture or abscess) and peritonitis caused by piperacillin-resistant, β -lactamase producing strains of *Escherichia coli* or the following members of the *Bacteroides fragilis* group: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, or *B. vulgatus*. The individual members of this group were studied in less than 10 cases.

Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections, including cellulitis, cutaneous abscesses and ischemic/diabetic foot infections caused by piperacillin-resistant, β -lactamase producing strains of *Staphylococcus aureus*.

Postpartum endometritis or pelvic inflammatory disease caused by piperacillin-resistant, β -lactamase producing strains of *Escherichia coli*.

Community-acquired pneumonia (moderate severity only) caused by piperacillin-resistant, β -lactamase producing strains of *Haemophilus influenzae*.

Nosocomial pneumonia (moderate to severe) caused by piperacillin-resistant, β -lactamase producing strains of *Staphylococcus aureus* and by piperacillin/tazobactam-susceptible *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* (Nosocomial pneumonia caused by *P. aeruginosa* should be treated in combination with an aminoglycoside). (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is indicated only for the specified conditions listed above. Infections caused by piperacillin-susceptible organisms, for which piperacillin has been shown to be effective, are also amenable to ZOSYN treatment due to its piperacillin content. The tazobactam component of this combination product does not decrease the activity of the piperacillin component against piperacillin-susceptible organisms. Therefore, the treatment of mixed infections caused by piperacillin-susceptible organisms and piperacillin-resistant, β -lactamase producing organisms susceptible to ZOSYN should not require the addition of another antibiotic. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

ZOSYN is useful as presumptive therapy in the indicated conditions prior to the identification of causative organisms because of its broad spectrum of bactericidal activity against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic organisms.

Appropriate cultures should usually be performed before initiating antimicrobial treatment in order to isolate and identify the organisms causing infection and to determine their susceptibility to ZOSYN. Antimicrobial therapy should be adjusted, if appropriate, once the results of culture(s) and antimicrobial susceptibility testing are known.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZOSYN (piperacillin and tazobactam) injection and other antibacterial drugs, ZOSYN (piperacillin and tazobactam) should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

CONTRAINDICATIONS

ZOSYN is contraindicated in patients with a history of allergic reactions to any of the penicillins, cephalosporins, or β -lactamase inhibitors.

WARNINGS

SERIOUS AND OCCASIONALLY FATAL HYPERSENSITIVITY (ANAPHYLACTIC/ANAPHYLACTOID) REACTIONS (INCLUDING SHOCK) HAVE BEEN REPORTED IN PATIENTS RECEIVING THERAPY WITH PENICILLINS INCLUDING ZOSYN. THESE REACTIONS ARE MORE LIKELY TO OCCUR IN INDIVIDUALS WITH A HISTORY OF PENICILLIN HYPERSENSITIVITY OR A HISTORY OF SENSITIVITY TO MULTIPLE ALLERGENS. THERE HAVE BEEN REPORTS OF INDIVIDUALS WITH A HISTORY OF PENICILLIN HYPERSENSITIVITY WHO HAVE EXPERIENCED SEVERE REACTIONS WHEN TREATED WITH CEPHALOSPORINS. BEFORE INITIATING THERAPY WITH ZOSYN, CAREFUL INQUIRY SHOULD BE MADE CONCERNING PREVIOUS HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO PENICILLINS, CEPHALOSPORINS, OR OTHER ALLERGENS. IF AN ALLERGIC REACTION OCCURS, ZOSYN SHOULD BE DISCONTINUED AND APPROPRIATE THERAPY INSTITUTED. **SERIOUS ANAPHYLACTIC/ANAPHYLACTOID REACTIONS (INCLUDING SHOCK) REQUIRE IMMEDIATE EMERGENCY TREATMENT WITH EPINEPHRINE. OXYGEN, INTRAVENOUS STEROIDS, AND AIRWAY MANAGEMENT, INCLUDING INTUBATION, SHOULD ALSO BE ADMINISTERED AS INDICATED.**

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including ZOSYN, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing

strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

PRECAUTIONS

General

Bleeding manifestations have occurred in some patients receiving β -lactam antibiotics, including piperacillin. These reactions have sometimes been associated with abnormalities of coagulation tests such as clotting time, platelet aggregation and prothrombin time, and are more likely to occur in patients with renal failure. If bleeding manifestations occur, ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) should be discontinued and appropriate therapy instituted.

The possibility of the emergence of resistant organisms that might cause superinfections should be kept in mind. If this occurs, appropriate measures should be taken.

As with other penicillins, patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

ZOSYN contains a total of 2.79 mEq (64 mg) of Na^+ per gram of piperacillin in the combination product. This should be considered when treating patients requiring restricted salt intake. Periodic electrolyte determinations should be performed in patients with low potassium reserves, and the possibility of hypokalemia should be kept in mind with patients who have potentially low potassium reserves and who are receiving cytotoxic therapy or diuretics.

As with other semisynthetic penicillins, piperacillin therapy has been associated with an increased incidence of fever and rash in cystic fibrosis patients.

In patients with creatinine clearance ≤ 40 mL/min and dialysis patients (hemodialysis and CAPD), the intravenous dose should be adjusted to the degree of renal function impairment. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

Prescribing ZOSYN (piperacillin and tazobactam) in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of development of drug-resistant bacteria.

Information for Patients

Patients should be counseled that antibacterial drugs including ZOSYN should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When ZOSYN is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by ZOSYN or other antibacterial drugs in the future.

Diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotics is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.

Laboratory Tests

Periodic assessment of hematopoietic function should be performed, especially with prolonged therapy, ie, ≥ 21 days. (See **ADVERSE REACTIONS, Adverse Laboratory Events**.)

Drug Interactions

Aminoglycosides

The mixing of beta-lactam antibiotics with aminoglycosides *in vitro* can result in substantial inactivation of

the aminoglycoside. However, amikacin and gentamicin have been shown to be compatible in vitro with reformulated Zosyn containing EDTA supplied in vials or bulk pharmacy containers in certain diluents at specific concentrations for a simultaneous Y-site infusion. (See DOSAGE AND ADMINISTRATION.) Reformulated ZOSYN containing EDTA is not compatible with tobramycin for simultaneous coadministration via Y-site infusion.

The inactivation of aminoglycosides in the presence of penicillin-class drugs has been recognized. It has been postulated that penicillin-aminoglycoside complexes form; these complexes are microbiologically inactive and of unknown toxicity. Sequential administration of ZOSYN with tobramycin to patients with normal renal function and mild to moderate renal impairment has been shown to modestly decrease serum concentrations of tobramycin but does not significantly affect tobramycin pharmacokinetics. When aminoglycosides are administered in combination with piperacillin to patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis, the concentrations of the aminoglycosides (especially tobramycin) may be significantly altered and should be monitored. Since aminoglycosides are not equally susceptible to inactivation by piperacillin, consideration should be given to the choice of the aminoglycoside when administered in combination with piperacillin to these patients.

Probenecid

Probenecid administered concomitantly with ZOSYN prolongs the half-life of piperacillin by 21% and that of tazobactam by 71%.

Vancomycin

No pharmacokinetic interactions have been noted between ZOSYN and vancomycin.

Heparin

Coagulation parameters should be tested more frequently and monitored regularly during simultaneous administration of high doses of heparin, oral anticoagulants, or other drugs that may affect the blood coagulation system or the thrombocyte function.

Vecuronium

Piperacillin when used concomitantly with vecuronium has been implicated in the prolongation of the neuromuscular blockade of vecuronium. ZOSYN (piperacillin/tazobactam) could produce the same phenomenon if given along with vecuronium. Due to their similar mechanism of action, it is expected that the neuromuscular blockade produced by any of the non-depolarizing muscle relaxants could be prolonged in the presence of piperacillin. (See package insert for vecuronium bromide.)

Methotrexate

Limited data suggests that co-administration of methotrexate and piperacillin may reduce the clearance of methotrexate due to competition for renal secretion. The impact of tazobactam on the elimination of methotrexate has not been evaluated. If concurrent therapy is necessary, serum concentrations of methotrexate as well as the signs and symptoms of methotrexate toxicity should be frequently monitored.

Drug/Laboratory Test Interactions

As with other penicillins, the administration of ZOSYN[®] (piperacillin and tazobactam for injection, USP) may result in a false-positive reaction for glucose in the urine using a copper-reduction method (CLINITEST[®]). It is recommended that glucose tests based on enzymatic glucose oxidase reactions (such as DIASTIX[®] or TES-TAPE[®]) be used.

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test in patients receiving piperacillin/tazobactam injection who were subsequently found to be free of *Aspergillus* infection. Cross-reactions with non-*Aspergillus* polysaccharides and polyfuranoses with the Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test have been reported.

Therefore, positive test results in patients receiving piperacillin/tazobactam should be interpreted cautiously and confirmed by other diagnostic methods.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted with piperacillin/tazobactam, piperacillin, or tazobactam.

Piperacillin/Tazobactam

Piperacillin/tazobactam was negative in microbial mutagenicity assays at concentrations up to 14.84/1.86 µg/plate. Piperacillin/tazobactam was negative in the unscheduled DNA synthesis (UDS) test at concentrations up to 5689/711 µg/mL. Piperacillin/tazobactam was negative in a mammalian point mutation (Chinese hamster ovary cell HPRT) assay at concentrations up to 8000/1000 µg/mL. Piperacillin/tazobactam was negative in a mammalian cell (BALB/c-3T3) transformation assay at concentrations up to 8/1 µg/mL. In vivo, piperacillin/ tazobactam did not induce chromosomal aberrations in rats dosed I.V. with 1500/187.5 mg/kg; this dose is similar to the maximum recommended human daily dose on a body-surface-area basis (mg/m²).

Piperacillin

Piperacillin was negative in microbial mutagenicity assays at concentrations up to 50 µg/plate. There was no DNA damage in bacteria (Rec assay) exposed to piperacillin at concentrations up to 200 µg/disk. Piperacillin was negative in the UDS test at concentrations up to 10,000 µg/mL. In a mammalian point mutation (mouse lymphoma cells) assay, piperacillin was positive at concentrations ≥ 2500 µg/mL. Piperacillin was negative in a cell (BALB/c-3T3) transformation assay at concentrations up to 3000 µg/mL. In vivo, piperacillin did not induce chromosomal aberrations in mice at I.V. doses up to 2000 mg/kg/day or rats at I.V. doses up to 1500 mg/kg/day. These doses are half (mice) or similar (rats) to the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²). In another in vivo test, there was no dominant lethal effect when piperacillin was administered to rats at I.V. doses up to 2000 mg/kg/day, which is similar to the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²). When mice were administered piperacillin at I.V. doses up to 2000 mg/kg/day, which is half the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²), urine from these animals was not mutagenic when tested in a microbial mutagenicity assay. Bacteria injected into the peritoneal cavity of mice administered piperacillin at I.V. doses up to 2000 mg/kg/day did not show increased mutation frequencies.

Tazobactam

Tazobactam was negative in microbial mutagenicity assays at concentrations up to 333 µg/plate. Tazobactam was negative in the UDS test at concentrations up to 2000 µg/mL. Tazobactam was negative in a mammalian point mutation (Chinese hamster ovary cell HPRT) assay at concentrations up to 5000 µg/mL. In another mammalian point mutation (mouse lymphoma cells) assay, tazobactam was positive at concentrations ≥ 3000 µg/mL. Tazobactam was negative in a cell (BALB/c-3T3) transformation assay at concentrations up to 900 µg/mL. In an in vitro cytogenetics (Chinese hamster lung cells) assay, tazobactam was negative at concentrations up to 3000 µg/mL. In vivo, tazobactam did not induce chromosomal aberrations in rats at I.V. doses up to 5000 mg/kg, which is 23 times the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²).

Pregnancy

Teratogenic effects—Pregnancy Category B

Piperacillin/tazobactam

Reproduction studies have been performed in rats and have revealed no evidence of impaired fertility due to piperacillin/tazobactam administered up to a dose which is similar to the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²).

Teratology studies have been performed in mice and rats and have revealed no evidence of harm to the fetus due to piperacillin/tazobactam administered up to a dose which is 1 to 2 times and 2 to 3 times the human dose of piperacillin and tazobactam, respectively, based on body-surface area (mg/m²).

Piperacillin and tazobactam cross the placenta in humans.

Piperacillin

Reproduction and teratology studies have been performed in mice and rats and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to piperacillin administered up to a dose which is half (mice) or similar (rats) to the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²).

Tazobactam

Reproduction studies have been performed in rats and have revealed no evidence of impaired fertility due to tazobactam administered at doses up to 3 times the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²).

Teratology studies have been performed in mice and rats and have revealed no evidence of harm to the

fetus due to tazobactam administered at doses up to 6 and 14 times, respectively, the human dose based on body-surface area (mg/m^2). In rats, tazobactam crosses the placenta.

Concentrations in the fetus are less than or equal to 10% of those found in maternal plasma.

There are, however, no adequate and well-controlled studies with the piperacillin/tazobactam combination or with piperacillin or tazobactam alone in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of the human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

Piperacillin is excreted in low concentrations in human milk; tazobactam concentrations in human milk have not been studied. Caution should be exercised when ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Use of ZOSYN in pediatric patients 2 months of age or older with appendicitis and/or peritonitis is supported by evidence from well-controlled studies and pharmacokinetic studies in adults and in pediatric patients. This includes a prospective, randomized, comparative, open-label clinical trial with 542 pediatric patients 2-12 years of age with complicated intra-abdominal infections, in which 273 pediatric patients received piperacillin/tazobactam. Safety and efficacy in pediatric patients less than 2 months of age have not been established (see CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

There are no dosage recommendations for ZOSYN in pediatric patients with impaired renal function.

Geriatric Use

Patients over 65 years are **not** at an increased risk of developing adverse effects solely because of age. However, dosage should be adjusted in the presence of renal insufficiency. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ZOSYN contains 64 mg (2.79 mEq) of sodium per gram of piperacillin in the combination product. At the usual recommended doses, patients would receive between 768 and 1024 mg/day (33.5 and 44.6 mEq) of sodium. The geriatric population may respond with a blunted natriuresis to salt loading. This may be clinically important with regard to such diseases as congestive heart failure.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Events From Clinical Trials

During the initial clinical investigations, 2621 patients worldwide were treated with ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) in phase 3 trials. In the key North American clinical trials (n=830 patients), 90% of the adverse events reported were mild to moderate in severity and transient in nature. However, in 3.2% of the patients treated worldwide, ZOSYN was discontinued because of adverse events primarily involving the skin (1.3%), including rash and pruritus; the gastrointestinal system (0.9%), including diarrhea, nausea, and vomiting; and allergic reactions (0.5%).

Adverse local reactions that were reported, irrespective of relationship to therapy with ZOSYN, were phlebitis (1.3%), injection site reaction (0.5%), pain (0.2%), inflammation (0.2%), thrombophlebitis (0.2%), and edema (0.1%).

Based on patients from the North American trials (n=1063), the events with the highest incidence in patients, irrespective of relationship to ZOSYN therapy, were diarrhea (11.3%); headache (7.7%); constipation (7.7%); nausea (6.9%); insomnia (6.6%); rash (4.2%), including maculopapular, bullous, urticarial, and eczematoid; vomiting (3.3%); dyspepsia (3.3%); pruritus (3.1%); stool changes (2.4%); fever (2.4%); agitation (2.1%); pain (1.7%); moniliasis (1.6%); hypertension (1.6%); dizziness (1.4%); abdominal pain (1.3%); chest pain (1.3%); edema (1.2%); anxiety (1.2%); rhinitis (1.2%); and dyspnea

(1.1%).

Additional adverse systemic clinical events reported in 1.0% or less of the patients in the initial North American trials are listed below within each body system.

Autonomic nervous system—hypotension, ileus, syncope

Body as a whole—rigors, back pain, malaise

Cardiovascular—tachycardia, including supraventricular and ventricular; bradycardia; arrhythmia, including atrial fibrillation, ventricular fibrillation, cardiac arrest, cardiac failure, circulatory failure, myocardial infarction

Central nervous system—tremor, convulsions, vertigo

Gastrointestinal—melena, flatulence, hemorrhage, gastritis, hiccough, ulcerative stomatitis

Pseudomembranous colitis was reported in one patient during the clinical trials. The onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antibacterial treatment. (See **WARNINGS**.)

Hearing and Vestibular System—tinnitus

Hypersensitivity—anaphylaxis

Metabolic and Nutritional—symptomatic hypoglycemia, thirst

Musculoskeletal—myalgia, arthralgia

Platelets, Bleeding, Clotting—mesenteric embolism, purpura, epistaxis, pulmonary embolism (See **PRECAUTIONS, General**).

Psychiatric—confusion, hallucination, depression

Reproductive, Female—leukorrhea, vaginitis

Respiratory—pharyngitis, pulmonary edema, bronchospasm, coughing

Skin and Appendages—genital pruritus, diaphoresis

Special senses—taste perversion

Urinary—retention, dysuria, oliguria, hematuria, incontinence

Vision—photophobia

Vascular (extracardiac)—flushing

Nosocomial Pneumonia Trials

In a completed study of nosocomial lower respiratory tract infections, 222 patients were treated with ZOSYN in a dosing regimen of 4.5 g every 6 hours in combination with an aminoglycoside and 215 patients were treated with imipenem/cilastatin (500 mg/500 mg q6h) in combination with an aminoglycoside. In this trial, treatment-emergent adverse events were reported by 402 patients, 204 (91.9%) in the piperacillin/tazobactam group and 198 (92.1%) in the imipenem/cilastatin group. Twenty-five (11.0%) patients in the piperacillin/tazobactam group and 14 (6.5%) in the imipenem/cilastatin group ($p > 0.05$) discontinued treatment due to an adverse event.

In this study of ZOSYN in combination with an aminoglycoside, adverse events that occurred in more than 1% patients and were considered by the investigator to be drug-related were: diarrhea (17.6%), fever (2.7%), vomiting (2.7%), urinary tract infection (2.7%), rash (2.3%), abdominal pain (1.8%), generalized edema (1.8%), moniliasis (1.8%), nausea (1.8%), oral moniliasis (1.8%), BUN increased (1.8%), creatinine

increased (1.8%), peripheral edema (1.8%), abdomen enlarged (1.4%), headache (1.4%), constipation (1.4%), liver function tests abnormal (1.4%), thrombocytopenia (1.4%), excoriations (1.4%), and sweating (1.4%).

Drug-related adverse events reported in 1% or less of patients in the nosocomial pneumonia study of ZOSYN with an aminoglycoside were: acidosis, acute kidney failure, agitation, alkaline phosphatase increased, anemia, asthenia, atrial fibrillation, chest pain, CNS depression, colitis, confusion, convulsion, cough increased, thrombocytopenia, dehydration, depression, diplopia, drug level decreased, dry mouth, dyspepsia, dysphagia, dyspnea, dysuria, eosinophilia, fungal dermatitis, gastritis, glossitis, grand mal convulsion, hematuria, hyperglycemia, hyponatremia, hypertension, hypertonia, hyperventilation, hypochromic anemia, hypoglycemia, hypokalemia, hyponatremia, hypophosphatemia, hypoxia, ileus, injection site edema, injection site pain, injection site reaction, kidney function abnormal, leukocytosis, leukopenia, local reaction to procedure, melena, pain, prothrombin decreased, pruritus, respiratory disorder, SGOT increased, SGPT increased, sinus bradycardia, somnolence, stomatitis, stupor, tremor, tachycardia, ventricular extrasystoles, and ventricular tachycardia.

In a previous nosocomial pneumonia study conducted with a dosing regimen of 3.375 g given every 4 hours with an aminoglycoside, the following adverse events, irrespective of drug relationship, were observed: diarrhea (20%); constipation (8.4%); agitation (7.1%); nausea (5.8%); headache (4.5%); insomnia (4.5%); oral thrush (3.9%); erythematous rash (3.9%); anxiety (3.2%); fever (3.2%); pain (3.2%); pruritus (3.2%); hiccough (2.6%); vomiting (2.6%); dyspepsia (1.9%); edema (1.9%); fluid overload (1.9%); stool changes (1.9%); anorexia (1.3%); cardiac arrest (1.3%); confusion (1.3%); diaphoresis (1.3%); duodenal ulcer (1.3%); flatulence (1.3%); hypertension (1.3%); hypotension (1.3%); inflammation at injection site (1.3%); pleural effusion (1.3%); pneumothorax (1.3%); rash, not otherwise specified (1.3%); supraventricular tachycardia (1.3%); thrombophlebitis (1.3%); and urinary incontinence (1.3%).

Adverse events irrespective of drug relationship observed in 1% or less of patients in the above study with ZOSYN and an aminoglycoside included: aggressive reaction (combative), angina, asthenia, atelectasis, balanoposthitis, cerebrovascular accident, chest pain, conjunctivitis, deafness, dyspnea, earache, ecchymosis, fecal incontinence, gastric ulcer, gout, hemoptysis, hypoxia, pancreatitis, perineal irritation/pain, urinary tract infection with trichomonas, vitamin B₁₂ deficiency anemia, xerosis, and yeast in urine.

Pediatrics

Studies of ZOSYN in pediatric patients suggest a similar safety profile to that seen in adults. In a prospective, randomized, comparative, open-label clinical trial of pediatric patients with severe intra-abdominal infections (including appendicitis and/or peritonitis), 273 patients were treated with ZOSYN (112.5 mg/kg every 8 hours) and 269 patients were treated with ZOSYN (112.5 mg/kg every 8 hours) and 269 patients were treated with cefotaxime (50 mg/kg) plus metronidazole (7.5 mg/kg) every 8 hours. In this trial, treatment-emergent adverse events were reported by 146 patients, 73 (26.7%) in the ZOSYN group and 73 (27.1%) in the cefotaxime/metronidazole group. Six patients (2.2%) in the ZOSYN group and 5 patients (1.9%) in the cefotaxime/metronidazole group discontinued due to an adverse event.

In this study, adverse events that were reported in more than 1% of patients, irrespective of relationship to therapy with ZOSYN were: diarrhea(7.0%), fever(4.8%), vomiting(3.7%), local reaction(3.3%), abscess(2.2%), sepsis(2.2%), abdominal pain(1.8%), infection(1.8%), bloody diarrhea(1.1%), pharyngitis(1.5%), constipation(1.1%) and SGOT increase(1.1%).

Adverse events reported in 1% or less of pediatric receiving ZOSYN are consistent with adverse events reported in adults.

Additional controlled studies in pediatric patients showed a singular safety profile as that described above.

Post-Marketing Experience

Additional adverse events reported from worldwide marketing experience with ZOSYN, occurring under circumstances where causal relationship to ZOSYN is uncertain:

Gastrointestinal—hepatitis, cholestatic jaundice

Hematologic—hemolytic anemia, anemia, thrombocytosis, agranulocytosis, pancytopenia

Immune—hypersensitivity reactions, anaphylactic/anaphylactoid reactions (including shock)

Infections—candidal superinfections

Renal—interstitial nephritis, renal failure

Skin and Appendages—erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Post-marketing experience with ZOSYN in pediatric patients suggested a similar safety profile to that seen in adults.

Adverse Laboratory Events (Seen During Clinical Trials)

Of the studies reported, including that of nosocomial lower respiratory tract infections in which a higher dose of ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) was used in combination with an aminoglycoside, changes in laboratory parameters, without regard to drug relationship, include:

Hematologic—decreases in hemoglobin and hematocrit, thrombocytopenia, increases in platelet count, eosinophilia, leukopenia, neutropenia. The leukopenia/neutropenia associated with ZOSYN administration appears to be reversible and most frequently associated with prolonged administration, ie, ≥ 21 days of therapy. These patients were withdrawn from therapy; some had accompanying systemic symptoms (eg, fever, rigors, chills).

Coagulation—positive direct Coombs' test, prolonged prothrombin time, prolonged partial thromboplastin time

Hepatic—transient elevations of AST (SGOT), ALT (SGPT), alkaline phosphatase, bilirubin

Renal—increases in serum creatinine, blood urea nitrogen

Urinalysis—proteinuria, hematuria, pyuria

Additional laboratory events include abnormalities in electrolytes (ie, increases and decreases in sodium, potassium, and calcium), hyperglycemia, decreases in total protein or albumin, blood glucose decreased, gamma-glutamyltransferase increased, hypokalemia, and bleeding time prolonged.

The following adverse reaction has also been reported for PIPRACIL[®] (piperacillin for injection):

Skeletal—prolonged muscle relaxation (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions.**)

Piperacillin therapy has been associated with an increased incidence of fever and rash in cystic fibrosis patients.

OVERDOSAGE

There have been postmarketing reports of overdose with piperacillin/tazobactam. The majority of those events experienced, including nausea, vomiting, and diarrhea, have also been reported with the usual recommended dosages. Patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

Treatment should be supportive and symptomatic according the patient's clinical presentation. Excessive serum concentrations of either piperacillin or tazobactam may be reduced by hemodialysis. Following a single 3.375 g dose of piperacillin/tazobactam, the percentage of the piperacillin and tazobactam dose removed by hemodialysis was approximately 31% and 39%, respectively. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY.**)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

ZOSYN should be administered by intravenous infusion over 30 minutes.

The usual total daily dose of ZOSYN for adults is 3.375 g every six hours totaling 13.5 g (12.0 g piperacillin/1.5 g tazobactam).

Nosocomial Pneumonia

Initial presumptive treatment of patients with nosocomial pneumonia should start with ZOSYN at a dosage of 4.5 g every six hours plus an aminoglycoside, totaling 18.0 g (16.0 g piperacillin/2.0 g tazobactam). Treatment with the aminoglycoside should be continued in patients from whom *Pseudomonas aeruginosa* is isolated. If *Pseudomonas aeruginosa* is not isolated, the aminoglycoside may be discontinued at the discretion of the treating physician.

Due to the *in vitro* inactivation of the aminoglycoside by beta-lactam antibiotics, ZOSYN and the aminoglycoside are recommended for separate administration. ZOSYN and the aminoglycoside should be reconstituted, diluted, and administered separately when concomitant therapy with aminoglycoside is indicated. (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions**)

In circumstances where co-administration via Y-site is necessary, reformulated ZOSYN containing EDTA supplied in vials or bulk pharmacy containers is compatible for simultaneous coadministration via Y-site infusion only with the following aminoglycosides under the following conditions:

The following compatibility information does not apply to the ZOSYN (piperacillin/tazobactam) formulation not containing EDTA. This information does not apply to ZOSYN in Galaxy[®] containers. Refer to the package insert for ZOSYN Galaxy containers for instructions.

TABLE 4

Aminoglycoside	ZOSYN Dose (g)	ZOSYN Diluent Volume (mL)	Aminoglycoside Concentration Range* (mg/mL)	Acceptable Diluents
Amikacin	2.25, 3.375, 4.5	50, 100, 150	1.75 – 7.5	0.9% Sodium Chloride or 5% Dextrose
Gentamicin	2.25, 3.375, 4.5	100, 150	0.7 – 3.32	0.9% Sodium Chloride

* :The concentration ranges in Table 4 are based on administration of the aminoglycoside in divided doses (10-15 mg/kg in two daily doses for amikacin and 3-5 mg/kg/day in three daily doses for gentamicin). Administration of amikacin or gentamicin in a single daily dose or in doses exceeding those stated above via Y-site with ZOSYN containing EDTA has not been evaluated. See package insert for each aminoglycoside for complete Dosage and Administration instructions.

ZOSYN is not compatible with tobramycin for simultaneous coadministration via Y-site infusion. Compatibility of ZOSYN with other aminoglycosides has not been established. Only the concentration and diluents for amikacin or gentamicin with the dosages of ZOSYN listed above have been established as compatible for coadministration via Y-site infusion. Simultaneous coadministration via Y-site infusion in any manner other than listed above may result in inactivation of the aminoglycoside by ZOSYN.

Renal Insufficiency

In patients with renal insufficiency (Creatinine Clearance \leq 40 mL/min), the intravenous dose of ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) should be adjusted to the degree of actual renal function impairment. In patients with nosocomial pneumonia receiving concomitant aminoglycoside therapy, the aminoglycoside dosage should be adjusted according to the recommendations of the manufacturer. The recommended daily doses of ZOSYN for patients with renal insufficiency are as follows:

Recommended Dosing of ZOSYN in Patients with Normal Renal Function and Renal Insufficiency (As total grams piperacillin/tazobactam)

Renal Function (Creatinine Clearance, mL/min)	All Indications (except nosocomial pneumonia)	Nosocomial Pneumonia
>40 mL/min	3.375 q 6 h	4.5 q 6 h
20 – 40 mL/min*	2.25 q 6 h	3.375 q 6 h
<20 mL/min*	2.25 q 8 h	2.25 q 6 h
Hemodialysis**	2.25 q 12 h	2.25 q 8 h
CAPD	2.25 q 12 h	2.25 q 8 h

* Creatinine clearance for patients not receiving hemodialysis

** 0.75 g should be administered following each hemodialysis session on hemodialysis days

For patients on hemodialysis, the maximum dose is 2.25 g every twelve hours for all indications other than nosocomial pneumonia and 2.25 g every eight hours for nosocomial pneumonia. Since hemodialysis removes 30% to 40% of the administered dose, an additional dose of 0.75 g ZOSYN should be administered following each dialysis period on hemodialysis days. No additional dosage of ZOSYN is

necessary for CAPD patients.

Duration of Therapy

The usual duration of ZOSYN treatment is from seven to ten days. However, the recommended duration of ZOSYN treatment of nosocomial pneumonia is 7 to 14 days. In all conditions, the duration of therapy should be guided by the severity of the infection and the patient's clinical and bacteriological progress.

Pediatric Patients

For children with appendicitis and/or peritonitis 9 months of age or older, weighting up to 40 kg, and with normal renal function, the recommended ZOSYN dosage is 100 mg piperacillin/12.5 mg tazobactam per kilogram of body weight, every 8 hours. For pediatric patients between 2 months and 9 months of age, the recommended ZOSYN dosage based on pharmacokinetic modeling, is 80 mg piperacillin/10 mg tazobactam per kilogram of body weight, every 8 hours (see **PRECAUTIONS, General, Pediatric Use and CLINICAL PHARMACOLOGY**). Pediatric patients weighting over 40 kg and with normal renal function should receive the adult dose. There are no dosage recommendations for ZOSYN in Pediatric patients with impaired renal function.

Directions for Reconstitution and Dilution for Use Intravenous Administration

For conventional vials, reconstitute ZOSYN per gram of piperacillin with 5 mL of a compatible reconstitution diluent from the list provided below.

2.25 g, 3.375 g, and 4.5 g ZOSYN should be reconstituted with 10 mL, 15 mL, and 20 mL, respectively. Swirl until dissolved.

Pharmacy vials should be used immediately after reconstitution. Discard any unused portion after 24 hours if stored at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]), or after 48 hours if stored at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]).

Compatible Reconstitution Diluents

0.9% Sodium Chloride for Injection
Sterile Water for Injection[‡]
Dextrose 5%
Bacteriostatic Saline/Parabens
Bacteriostatic Water/Parabens
Bacteriostatic Saline/Benzyl Alcohol
Bacteriostatic Water/Benzyl Alcohol

Reconstituted ZOSYN solution should be further diluted (recommended volume per dose of 50 mL to 150 mL) in a compatible intravenous diluent solution listed below. Administer by infusion over a period of at least 30 minutes. During the infusion it is desirable to discontinue the primary infusion solution.

Compatible Intravenous Diluent Solutions

0.9% Sodium Chloride for Injection
Sterile Water for Injection[‡]
Dextrose 5%
Dextran 6% in Saline
Lactated Ringer's Solution (Compatible only with reformulated ZOSYN containing EDTA)

[‡] Maximum recommended volume per dose of Sterile Water for Injection is 50 mL.

ZOSYN should not be mixed with other drugs in a syringe or infusion bottle since compatibility has not been established.

ZOSYN is not chemically stable in solutions that contain only sodium bicarbonate and solutions that significantly alter the pH.

ZOSYN should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

ZOSYN can be used in ambulatory intravenous infusion pumps.

Stability of ZOSYN Following Reconstitution

ZOSYN is stable in glass and plastic containers (plastic syringes, I.V. bags and tubing) when used with compatible diluents.

Pharmacy vials should be used immediately after reconstitution. Discard any unused portion after 24 hours if stored at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]), or after 48 hours if stored at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]). Vials should not be frozen after reconstitution.

Stability studies in the I.V. bags have demonstrated chemical stability (potency, pH of reconstituted solution and clarity of solution) for up to 24 hours at room temperature and up to one week at refrigerated temperature. ZOSYN contains no preservatives. Appropriate consideration of aseptic technique should be used.

Stability of ZOSYN in an ambulatory intravenous infusion pump has been demonstrated for a period of 12 hours at room temperature. Each dose was reconstituted and diluted to a volume of 37.5 mL or 25 mL. One-day supplies of dosing solution were aseptically transferred into the medication reservoir (I.V. bags or cartridge). The reservoir was fitted to a preprogrammed ambulatory intravenous infusion pump per the manufacturer's instructions. Stability of ZOSYN is not affected when administered using an ambulatory intravenous infusion pump.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

HOW SUPPLIED

ZOSYN[®] (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is supplied in the following sizes:

Each ZOSYN 2.25 g vial provides piperacillin sodium equivalent to 2 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.25 g of tazobactam. Each vial contains 5.58 mEq (128 mg) of sodium. Supplied 10 per box—NDC 0206-8852-16

Each ZOSYN 3.375 g vial provides piperacillin sodium equivalent to 3 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.375 g of tazobactam. Each vial contains 8.38 mEq (192 mg) of sodium. Supplied 10 per box—NDC 0206-8854-16

Each ZOSYN 4.5 g vial provides piperacillin sodium equivalent to 4 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.5 g of tazobactam. Each vial contains 11.17 mEq (256 mg) of sodium. Supplied 10 per box—NDC 0206-8855-16

ZOSYN should be stored at controlled room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) prior to reconstitution.

Also Available

ZOSYN[®] (piperacillin and tazobactam injection, USP) in Galaxy[®] Container (PL 2040 Plastic) is supplied as a frozen, iso-osmotic, sterile, nonpyrogenic solution in single dose plastic containers as follows:

2.25 g (piperacillin sodium equivalent to 2 g piperacillin/tazobactam sodium equivalent to 0.25 g tazobactam) in 50 mL. Each container has 5.58 mEq (128 mg) of sodium. Supplied 24/box—NDC 0206-8860-02

3.375 g (piperacillin sodium equivalent to 3 g piperacillin/tazobactam sodium equivalent to 0.375 g tazobactam) in 50 mL. Each container has 8.38 mEq (192 mg) of sodium. Supplied 24/box—NDC 0206-8861-02

4.5 g (piperacillin sodium equivalent to 4 g piperacillin/tazobactam sodium equivalent to 0.5 g tazobactam) in 100 mL. Each container has 11.17 mEq (256 mg) of sodium. Supplied 12/box—NDC 0206-8862-02

Also Available

ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is supplied as a powder in the pharmacy bulk vial as follows:

40.5 g pharmacy bulk vial containing piperacillin sodium equivalent to 36 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 4.5 grams of tazobactam. Each pharmacy bulk vial contains 100.4 mEq

(2,304 mg) of sodium. NDC 0206-8859-10

REFERENCES

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 13th Informational Supplement. NCCLS document M100-S13. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard—5th Edition. NCCLS document M7-A5. NCCLS, Wayne, PA, 2000.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard—8th Edition. NCCLS document M2-A8. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—5th ed. NCCLS document M11-A5. NCCLS, Wayne, PA, 2001.

DIASTIX[®] is a registered trademark of Bayer Healthcare LLC.

CLINITEST[®] is a registered trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

Galaxy[®] is a registered trademark of Baxter International, Inc.



This product's label may have been update. For current pac insert and further product information, please visit www.wyeth.com or call our medical communications department toll-free at 1-800-934-5556.



Distributed by
Wyeth Pharmaceuticals Inc
A subsidiary of Pfizer Inc
Philadelphia, PA 19101

LAB-0446-3.0
Revised April 2011

別添 1.6.1.4 Zosyn の添付文書（和訳）

Zosyn[®]
（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）

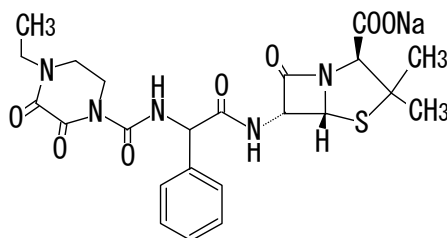
処方用医薬品

薬剤耐性菌の進展を減らし、かつ ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）注射及び他の抗菌薬の有効性を維持するために、ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）は細菌が証明されるか強く疑われる感染症を治療あるいは予防するためのみに使用すべきである。

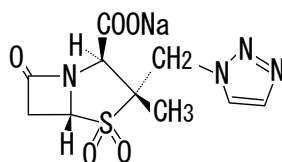
解 説

ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）は、注射用抗菌配合剤で、静注用として半合成抗生物質ペニシリンナトリウムとβ-ラクタマーゼ阻害剤タゾバクタムナトリウムを含有している。

ピペラシリンナトリウムは、D(-)-α-aminobenzyl-penicillin の誘導体である。ピペラシリンナトリウムの化学名は、sodium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate である。化学式は、C₂₃H₂₆N₅NaO₇S、分子量は、539.5 である。ピペラシリンナトリウムの化学構造式：



ペニシリン骨格の誘導体であるタゾバクタムナトリウムは、ペニシリン酸スルホンである。この化学名は、sodium (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-carboxylate-4,4-dioxide である。化学式は、C₁₀H₁₁N₄NaO₅S、分子量は、322.3 である。タゾバクタムナトリウムの化学構造式：



ZOSYN は、ピペラシリンとタゾバクタムの非経口配合剤で、ピペラシリン及びタゾバクタムがナトリウム塩として、ガラスバイアル中に包剤された白色から灰白色を呈する凍結乾燥の無菌粉末製剤である。本製剤にはエデト酸二ナトリウム二水和物(EDTA)及びクエン酸ナトリウムも含有している。

ZOSYN 2.25 g 1 回用バイアルは、ピペラシリン 2 g に相当するピペラシリンナトリウム及びタゾバクタム 0.25 g に相当するタゾバクタムナトリウムを含有する。本製品は 1 バイアル当たり 0.5 mg の EDTA も含有している。

ZOSYN 3.375 g 1 回用バイアルは、ピペラシリン 3 g に相当するピペラシリンナトリウム及びタゾバクタム 0.375 g に相当するタゾバクタムナトリウムを含有している。本製品は 1 バイアル当たり 0.75 mg の EDTA も含有している。

ZOSYN 4.5 g 1 回用バイアルは、ピペラシリン 4 g に相当するピペラシリンナトリウム及びタゾバクタム 0.5 g に相当するタゾバクタムナトリウムを含有している。本製品は 1 バイアル当たり 1 mg の EDTA も含有している。

ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）は、配合剤中のナトリウム(Na⁺)量をピペラシリン 1 g 当たり合計 2.79 mEq (64 mg) 含有している。

臨床薬理学

成人

ピペラシリン及びタゾバクタムの血中濃度は、ZOSYN 点滴静注終了直後に最高値に達する。ZOSYN 点滴静注 30 分後のピペラシリン血中濃度は、等量のピペラシリンを単独投与した時と同じような値であり、ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）2.25 g、ZOSYN 3.375 g、ZOSYN 4.5 g 投与の場合、平均最高血中濃度は、各々、約 134, 242, 298 µg/mL であり、タゾバクタムでは、各々 15, 24, 34 µg/mL であった。

ZOSYN 3.375 g の 6 時間毎の 30 分間点滴静注後、ピペラシリン及びタゾバクタムの定常血中濃度は、初回投与後の濃度とほぼ同じであった。同じような方法で、ZOSYN 2.25 g もしくは ZOSYN 4.5 g の 6 時間毎の 30 分間点滴静注を行うと、初回に達した値と変わらなかった。6 時間毎の 30 分間点滴静注後の定常血中濃度を表 1 に示してある。

健康者への ZOSYN の単回又は反復投与後、ピペラシリン及びタゾバクタムの血中半減期は、0.7~1.2 時間で、投与量及び投与時間の影響は受けなかった。

ピペラシリンは代謝されて、僅かに微生物学的活性を有する脱エチル代謝物になる。タゾバクタムは、薬理及び抗菌活性のない単一の代謝物に代謝される。ピペラシリン及びタゾバクタムは、糸球体濾過及び尿細管分泌によって腎臓から排泄される。ピペラシリンは、投与量の 68%が未変化のまま速やかに尿中に排泄される。タゾバクタム及びその代謝物は、投与量の 80%が未変化のまま、残りは単一の代謝物として主に腎臓から排泄される。ピペラシリン、タゾバクタム及び脱エチルピペラシリンは、胆汁中にも排泄される。

ピペラシリン及びタゾバクタムは、いずれも約 30%が血漿蛋白と結合している。ピペラシリンもしくはタゾバクタムの蛋白への結合は、他の化合物の有無による影響を受けない。タゾバクタム代謝物の蛋白結合は、ごく僅かである。

ピペラシリン及びタゾバクタムは、全身組織及び体液中、すなわち、腸粘膜、胆のう、肺、女性性生殖器（子宮、卵巣、卵管）、間質液、胆汁中などに広範囲に分布する。平均組織中濃度は、全般に血中濃度の 50~100%である。脳脊髄液へのピペラシリンとタゾバクタムの分布は、脳脊髄膜炎のない被験者において他のペニシリン剤と同様に低い。

腎機能障害のある患者へのピペラシリン/タゾバクタム単回投与後、ピペラシリン及びタゾバクタムの半減期は、クレアチニンクリアランスの低下とともに延長する。クレアチニンクリアランス 20 mL/分以下では、半減期の延長は、腎機能が正常な患者と比較して、ピペラシリンでは 2 倍、タゾバクタムでは 4 倍である。ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）の通常の 1 日量投与を受けている患者で、クレアチニンクリアランスが 40 mL/分以下では、ZOSYN 投与量の調節が必要である（腎不全患者の治療における特別な指示について用法・用量の項を参照のこと）。

ピペラシリン/タゾバクタム投与量の 30~40%は血液透析によって除去され、更に、タゾバクタムの 5%は、タゾバクタム代謝物として除去される。腹膜透析では、ピペラシリン及びタゾバクタムの約 6%及び 21%が各々除去され、タゾバクタムの 16%までがタゾバクタム代謝物として除去される。血液透析患者での適切な投与量については、用法・用量の項を参照のこと。

健康人に比べ肝硬変患者でのピペラシリン及びタゾバクタムの半減期は、各々、約 25%及び 18%延長する。しかし、肝硬変患者での ZOSYN 投与量の調節は必要ではない。

表 1 ピペラシリン/タゾバクタムの 6 時間毎の 30 分間点滴静注後の成人における定常平均血中濃度
ピペラシリン

ピペラシリン/タゾバクタム		血中濃度** (µg/mL)						AUC(µg · hr/mL)**
投与量 ^a	評価症例数	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	AUC ₀₋₆
2.25 g	8	134 (14)	57 (14)	17.1 (23)	5.2 (32)	2.5 (35)	0.9 (14) ^b	131 (14)
3.375 g	6	242 (12)	106 (8)	34.6 (20)	11.5 (19)	5.1 (22)	1.0 (10)	242 (10)
4.5 g	8	298 (14)	141 (19)	46.6 (28)	16.4 (29)	6.9 (29)	1.4 (30)	322 (16)

ピペラシリン/タゾバクタム		血中濃度** (µg/mL)						AUC(µg · hr/mL)**
投与量 ^a	評価症例数	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	AUC ₀₋₆
2.25 g	8	14.8 (14)	7.2 (22)	2.6 (30)	1.1 (35)	0.7 (6) ^c	<0.5	16.0 (21)
3.375 g	6	24.2 (14)	10.7 (7)	4.0 (18)	1.4 (21)	0.7 (16) ^b	<0.5	25.0 (8)
4.5 g	8	33.8 (15)	17.3 (16)	6.8 (24)	2.8 (25)	1.3 (30)	<0.5	39.8 (15)

**カッコ内の数値は変動係数 (CV%) である

a: ピペラシリン及びタゾバクタムは配合剤として投与

b: N=4 c: N=3

小児

生後2ヶ月以上の小児患者を対象にピペラシリン及びタゾバクタムの薬物動態試験を行った。小児患者の両化合物のクリアランスは、より年長の小児及び成人と比べてゆるやかである。ポピュレーション PK 解析によると、生後9ヶ月から12歳までの患者を対象にした推定クリアランスは5.64 (0.34) mL/min/kg の母平均 (SE) 値は2ヶ月から9ヶ月の小児患者の速度値の80%である。生後2ヶ月より年少患者を対象にしたピペラシリン速度は年長小児患者と比べてゆるやかであるが、推奨用量としては十分ではない。ピペラシリン分布用量の母平均 (SE) は0.243 (0.011) l/kg であり成人量である。

微生物学

ピペラシリンナトリウムは、感受性細菌の細胞壁合成阻害及び中隔形成阻害によって殺菌作用を示す。In vitro では、ピペラシリンは、種々のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、好気性菌及び嫌気性菌に作用する。タゾバクタムナトリウムは、ペニシリン結合蛋白に対する親和性が低いため、臨床に関連した in vitro 抗菌活性はほとんどないが、Richmond-Sykes クラス III (Bush class 2b & 2b') ペニシリナーゼ及びセファロスポリナーゼに対するβ-ラクタマーゼ阻害剤である。クラス II 及び IV (2a & 4) ペニシリナーゼに対する阻害能は、まちまちである。指示されている投与量で達するタゾバクタム濃度では、タゾバクタムは、染色体介在性β-ラクタマーゼを誘導しない。

効能及び用法の項で示すように、ピペラシリン/タゾバクタムは、in vitro 及び臨床感染症のいずれにおいても次に示したほとんどの菌株に対して抗菌活性を示した。

通性好気性グラム陽性菌：

Staphylococcus aureus (メチシリン/オキサシリン耐性分離菌は除く)

通性好気性グラム陰性菌：

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (β-ラクタマーゼ陰性、アンピシリン耐性分離菌は除く)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (分離菌が感受性のアミノ配糖体との併用)

グラム陰性嫌気性菌：

Bacteroides fragilis group (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* 及び *B. vulgatus*)

次の in vitro データがあるが、**臨床的有意性は不明**である。

以下の細菌の少なくとも90%は、ピペラシリン/タゾバクタムに対する感受性ブレイクポイントより低いか、あるいはそれに等しい in vitro 最小発育阻止濃度 (MIC) を示す。しかしながら、これらの細菌による臨床的感染症の治療におけるピペラシリン/タゾバクタムの安全性及び有効性は、よくコントロールされた臨床試験ではまだ確立されていない。

通性好気性グラム陽性菌：

Enterococcus faecalis (アンピシリン又はペニシリン感受性分離菌のみ)

Staphylococcus epidermidis (メチシリン及びオキサシリン耐性分離菌は除く)

Streptococcus agalactiae[†]

Streptococcus pneumoniae[†] (ペニシリン感受性分離菌のみ)

Streptococcus pyogenes[†]

Viridans group streptococci[†]

通性好気性グラム陰性菌：

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri
Salmonella enterica

グラム陽性嫌気性菌：

Clostridium perfringens

グラム陰性嫌気性菌：

Bacteroides distasonis
Prevotella melaninogenica

†印は、β-ラクタマーゼ産生菌ではない為、ピペラシリン単独でも感受性がある。

感受性試験方法

すべての抗菌剤で推奨されるように、*in vitro* 感受性試験の結果は、利用可能であれば院内及び市中で獲得された病原菌の感受性プロフィールを記載した定期的報告書として、医師に提供されるべきである。これらの報告書は、医師が最も効果的な抗菌剤の選択を行う際の助けとなるであろう。

希釈法：

定量法を使用して抗菌剤最小発育阻止濃度（MIC）を測定する。これらの MIC により抗菌剤の細菌に対する感受性を推測する。MIC は標準法で測定すること。

標準法では、希釈法（ブイヨン培地又は寒天培地）又は同等の方法により、標準接種濃度及び標準濃度のピペラシリン及びタゾバクタム粉末を使用して測定すること^{1,2}。MIC は、タゾバクタム濃度を 4 µg/mL に固定し、ピペラシリンを段階希釈して測定すること。得られた MIC は表 2 に示す基準によって判定すること。

拡散法：

阻止円の直径の測定を必要とする定量法で、抗菌剤に対する細菌の感受性を再現性をもって推測することができる。このような標準的方法の 1 つ^{1,3}では、標準接種濃度を使用する必要がある。

ピペラシリン/タゾバクタムに対する細菌の感受性を試験するために、100 µg/10 µg のピペラシリン/タゾバクタムを含浸させたディスクを使用する。ディスク拡散法により判定した基準を表 2 に示す。

嫌気性法

嫌気性菌については、ピペラシリン/タゾバクタムに対する感受性を、対照寒天希釈法によって測定することができる⁴。

表 2 ピペラシリン/タゾバクタムに対する感受性判定基準

病原菌	感受性試験結果判定基準					
	最小阻止濃度 (MIC µg/mL)			ディスク拡散(阻止円直径 mm)		
	S	I	R	S	I	R
腸内細菌科及び <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ^a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacteroides fragilis</i> group	≤16	32 – 64	≥128	≥21	18 – 20	≤17
	≤1	–	≥2	–	–	–
	≤64	–	≥128	≥18	–	≤17
	≤8	–	≥16	≥20	–	≤19
	≤32	64	≥128	–	–	–

^a *Haemophilus influenzae* に関するこれらの判定基準は、ヘモフィルス試験培地を用いてコロニー懸濁液を直接接種し、環境空气中 35°C で 20~24 時間培養した試験にのみ適用できる。

「感受性 (S)」の評価は、抗生剤の通常の到達血中濃度によって病原菌が阻止されることを示す。「中間型 (I)」の評価は、判定し難いと考えられ、もしも、細菌が臨床上使用可能な他の薬剤に充分感受性を示していない場合には、試験をやり直す必要がある。この結果は、薬剤が生理的に濃縮される各体部及び高濃度で投与が可能な状況では、臨床適用の可能性のあることを示唆している。また、この評価は、コントロールできない小さな技術上の要因が判定に大きな誤差を及ぼすのを防止するためのものでもある。「耐性 (R)」という評価は、抗菌剤の通常の血中濃度では細菌が阻止されない為、他の治療法を選択すべきことを示している。

品質管理

標準感受性試験では、試験手法を照査するために品質管理用標準株を用いる必要がある^{1,2,3,4}。標準ピペラシリン/タゾバクタム粉末は表3に示すような値の範囲を示す。品質管理用標準株とは耐性機構に関与する固有の生物学的特性及びその遺伝学的発現を有する特定の菌株である。微生物学的品質管理に用いられるこれら特定の菌株は、臨床上重要なものではない。

表3 感受性試験結果のバリデーションに使用されるピペラシリン/タゾバクタムに関する品質管理(QC)の許容範囲

QC 菌株	品質管理の許容範囲	
	最小阻止濃度 範囲 (MIC µg/mL)	ディスク拡散 阻止円直径範囲 (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 – 4	24 – 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0.5 – 2	24 – 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 – 8	25 – 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a ATCC 49247	0.06 – 0.5	–
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.25 – 2	–
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	–	27 – 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.12 – 0.5	–
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 – 16	–

^a*Haemophilus influenzae* に関するこの品質管理の範囲は、ヘモフィルス試験培地を用いてコロニー懸濁液を直接接種し、環境空气中 35°C で 20~24 時間培養した試験にのみ適用できる。

適用及び使用法

ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）は、以下の条件におけるβ-ラクタマーゼ産生、ピペラシリン/タゾバクタム感受性、ピペラシリン耐性株による中等度から重度の感染症患者の治療に適用する。

Escherichia coli もしくは *Bacteroides fragilis* group (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*) のピペラシリン耐性β-ラクタマーゼ産生株による虫垂炎（破裂もしくは膿瘍を合併）、腹膜炎。 *B. fragilis* group の各菌に対しては 10 症例未満で検討を行った。

Staphylococcus aureus のピペラシリン耐性β-ラクタマーゼ産生株による皮膚軟部組織感染症（合併症の有無にかかわらず）で、蜂巣炎、皮膚膿瘍、虚血性/糖尿病性脚部感染などを含む。

Escherichia coli のピペラシリン耐性β-ラクタマーゼ産生株による産後子宮内膜炎、又は、骨盤内炎症性疾患。

Haemophilus influenzae のピペラシリン耐性β-ラクタマーゼ産生株による市中肺炎（中等度のみ）。

Staphylococcus aureus のピペラシリン耐性β-ラクタマーゼ産生株及びピペラシリン/タゾバクタム感受性の *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* による院内肺炎はアミノ配糖体との併用により治療すること) による院内肺炎（中等度ないし重度）（用法・用量の項参照）。

ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）は以上の条件に限定した適用になっている。ピペラシリンの有効性が認められているピペラシリン感受性菌による感染症に対しても、そのピペラシリン含量に基づいて ZOSYN 治療ができる。この配合剤中のタゾバクタムはピペラシリン感受性菌に対してピペラシリンの活性を低下させることはない。このため、ピペラシリン感受性菌と ZOSYN 感受性のピペラシリン耐性β-ラクタマーゼ産生菌による複合感染の治療には他の抗生物質を併用する必要はない（用法・用量の項参照）。

ZOSYN は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌、好気性菌及び嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルを有するため、原因菌が同定されるまでのプリザンプティブセラピーとして有用である。

原因菌の分離と同定及び ZOSYN に対する感受性を測定するために、抗菌剤による治療を開始する前には、細菌培養を行うべきである。細菌培養及び抗菌感受性試験の結果によっては、抗菌剤治療を調整する必要がある。

薬剤耐性菌の進展を減らし、かつ ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）注射及び他の抗菌薬の有効性を維持するために、ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）は感受性菌が証明されるか強く疑われる感染症を治療あるいは予防するためのみに使用すべきである。細菌培養及び感受性情報が利用可能な場合、それらは抗菌性治療を選択するか修正する際に考慮すべきである。そのようなデータがない状態では、ローカルの疫学及び感受性パターンは、治療の経験的選択に寄与するかもしれない。

禁 忌

ペニシリン系抗生物質、セファロスポリン系抗生物質、 β -ラクタマーゼ阻害剤のいずれかにアレルギー性反応の既往歴のある患者には投与しないこと。

警 告

ZOSYN を含むペニシリン系抗生物質の投与を受けた患者では、重篤で、時には致死的な過敏性（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）が報告されている。この反応は、ペニシリン系抗生物質に対する過敏症の既往歴もしくは複数アレルゲンに感受性を有する患者で起こりやすい。ペニシリン系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者では、セファロスポリン系抗生物質投与を受けた際に、重篤な反応を発生した報告がされている。ZOSYN による治療を開始する前には、ペニシリン系抗生物質、セファロスポリン系抗生物質、他のアレルゲンに対する過敏性反応の既往歴について十分な問診が不可欠である。アレルギー反応が発生した場合は、ZOSYN 投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤なアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応（ショックを含む）には、直ちに、エピネフリンで救急処置を行う。酸素、ステロイド静注、気管チューブ挿管などの気道確保といった処置も指示通り行う。

ほとんどの抗生物質（ピペラシリン/タゾバクタムを含む）の投与によって、偽膜性大腸炎の発生が報告されており、軽度から致死の恐れのある重篤なものまである。したがって、抗生物質投与後に下痢を発症した患者では、この診断を下すことが重要である。

C. difficile の関連下痢（CDAD）は、ZOSYN を含むほとんどすべての抗菌薬の使用によって報告されており、軽度の下痢から致命的な大腸炎まで重症度が変わることがある。抗菌薬による処理は、*C. difficile* の増殖へと腸内細菌叢を変えさせてしまう。

C. difficile は、CDAD を引き起こす毒素 A、B を作り出す。

これらの感染が抗菌療法に手に負えない場合と結腸切除を必要とするとき、*C. difficile* が産生する Hypertoxin が病的状態と死亡率を増加させた。

CDAD は、下痢が続いている抗菌薬の使用をすべての患者で考えなければならない。

CDAD が抗菌剤治療の 2 カ月以上後に起こると報告されたので、Carefull 医学史が必要である。

CDAD が *C. difficile* に対して直接的ではなく、継続使用中の抗菌薬について疑われるなら、中止される必要があるかもしれない。

適切な体液、電解質管理、タンパク質補完、*C. difficile* の抗菌薬治療及び外科的の評価は、臨床的に示されるとして設けられるべきである。

注 意

一般的注意

ピペラシリンを含む β -lactam 系抗生物質投与を受けた患者では、出血がみられることがある。これらの反応は、血液凝固時間、血小板凝集、プロトロンビン時間などの血液凝固検査での異常値を示すこともあり、また、腎不全患者ではこれらの反応が発生しやすいようである。出血がみられた場合は、ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム、USP）投与を中止し、適切な処置を開始すべきである。

重複感染症を起こす耐性菌の出現の可能性を留意しておかなければならない。発生した場合は、適切な処置をとるべきである。

他のペニシリン系抗生物質と同様に、指示量よりも大量を静脈内投与すると、患者は神経筋興奮又はけいれんをおこすことがある（特に腎機能不全併発の場合）。

ZOSYN は、ピペラシリンの 1 ナトリウム塩とタゾバクタムの 1 ナトリウム塩であり、配合剤中ピペラシリン 1 g 当り Na^+ を合計 2.79 mEq (64 mg) 含有している。治療を受けている患者が塩分摂取制限を行っている場合は、この点を考慮すべきである。カリウム予備量が低い患者では定期的に電解質測定を行い、潜在的にカリウム予備量の低い患者や抗癌剤治療又は利尿薬を受けている患者では、低カリウム血症の可能性を心に留めておくべきである。

他の半合成ペニシリン系抗生物質と同様に、嚢胞性線維症患者では、発熱及び発疹の発生率がピペラシリン投与によって高くなる可能性がある。

クレアチニンクリアランス 40 mL/分以下の患者及び透析患者（血液透析及び CAPD）では、静脈内投与量は腎機能障害の程度に合わせて調節すべきである（用法・用量の項参照）。

細菌感染症が証明されないか強く疑われないかあるいは予防指示がない状態で ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）を処方することは、ほとんど患者に長所がなく、薬剤耐性菌を進展させる危険が増加する。

患者への情報

患者は細菌感染症治療のために、ZOSYN を含む抗菌剤の使用について相談するべきであり、ウイルス感染症（例えば普通の風邪）に対して投与されるべきではない。ZOSYN が細菌感染症に処方された場合、患者は治療の初期には改善するのが一般的であるが、投薬は決められたとおりに正しく実施されなければならない。投薬をスキップしたり投薬計画を完遂しなかったりすれば、効果の減弱や、将来的には細菌の薬剤耐性化や ZOSYN をはじめとする抗菌剤で治療ができなくなるが予測される。

下痢は抗菌薬によって引き起こされる共通の問題であるが、抗菌薬の中止により問題もなくなる。

抗菌薬の使用を始めてから時々、抗菌薬最終投与から遅ければ2箇月以上の後に水様性と血便（胃痙攣と発熱のあるなしにかかわらず）が現れることがある。

もしこれが起こるなら、患者はできるだけ早く医師に連絡するべきである。

臨床検査

定期的な造血機能検査を行う。特に 21 日間以上治療を行う場合は必要である（副作用、臨床検査所見の異常を参照）。

薬物相互作用

アミノ配糖体

In vitro で β -lactam 系抗生物質とアミノ配糖体を併用すると、アミノ配糖体の本質的不活化をもたらす。しかし *In vitro* でアミカシンやゲンタマイシンは Y 字管を使って、バイアル中又は原薬容器中に EDTA 液で再溶解されたある一定の濃度の ZOSYN と同時投与が可能である（用法・用量を参照）。しかしながら、EDTA 溶液で再溶解された ZOSYN は Y 字管を使った方法でもトブラマイシンとは同時投与を行うことはできない。

ペニシリン系抗生物質の存在下でアミノ配糖体が不活化されることが知られている。ペニシリンとアミノ配糖体の複合体は細菌学的に効果がなく、かつ未知の毒性を有しているとされている。腎機能が正常な患者及び軽度から中等度に低下している患者に対して ZOSYN とトブラマイシンを連続投与した場合、血清中トブラマイシン濃度のわずかな低下がみられたが、薬動力学的に有意な変化ではなかった。血液透析を必要とする腎機能の患者にアミノ配糖体をピペラシリンと併用投与した場合、アミノ配糖体（特にトブラマイシン）の濃度は著しく影響を受けることがあり、濃度のモニタリングが必要である。アミノ配糖体はピペラシリンに対して同等に不活化されるわけではなく、腎機能障害患者に対してアミノ配糖体とピペラシリンを併用投与する場合は、薬剤の選択に注意を払うべきである。

プロベネシド

ZOSYN とプロベネシドの併用投与により、ピペラシリンの半減期が 21%、タゾバクタムの半減期が 71%延長する。

バンコマイシン

ZOSYN とバンコマイシンには薬物動態学的相互作用は認められていない。

ヘパリン

大量のヘパリン、経口抗凝固剤、血液凝固系もしくは血小板機能に作用する他の薬物と同時に投与する間は、血液凝固パラメーターをより頻繁に検査し、定期的にモニターしなければならない。

ベクロニウム

ベクロニウムと併用した場合、ピペラシリンは、ベクロニウムの神経筋遮断を延長する。ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）も、ベクロニウムと併用すると同様の現象がおくることがある。作用機序の類似性から、非脱分極性筋弛緩剤によって生じる神経筋遮断は、ピペラシリンの存在によって延長され得ると思われる（臭化ベクロニウムの添付文書を参照）。

メトトレキサート

限られたデータであるが、メトトレキサートとピペラシリンを併用すると、腎排泄への競合によりメトトレキサートのクリアランスが低下する可能性が示唆されている。タゾバクタムがメトトレキサートの遊離に及ぼす影響については評価されていない。併用治療が必要な場合は、メトトレキサートの毒性の徴候及び症状のみならず、メトトレキサートの血清中濃度も頻回にモニターすべきである。

薬物/臨床検査相互作用

他のペニシリン系抗生物質と同様に、ZOSYN[®]（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）投与によって、銅還元法（CLINITEST[®]）による尿中グルコース検査で、偽陽性になることがある。グルコース検査はグルコースオキシダーゼ反応に基づく検査法（DIASTIX[®]もしくはTES-TAPE[®]）が適切である。

ピペラシリン/タゾバクタム注射を投与されている患者（後に *Aspergillus* 感染が否定されている）の中でバイオ・ラッド ラボラトリーズの *Platelia Aspergillus* EIA テストを使用した検査結果が陽性となった報告がある。

非 *Aspergillus* 多糖及びポリフラノースとバイオ・ラッド ラボラトリーズの *Platelia Aspergillus* EIA テストの交差反応性が報告された。

したがって、ピペラシリン/タゾバクタムを投与される患者の中で検査結果が陽性の場合には、慎重に解釈し、他の診断の方法により確認すべきである。

発癌性、変異原性、受精障害

ピペラシリン/タゾバクタム配合剤、ピペラシリン、タゾバクタムについての実験動物による長期発癌性試験は行わなかった。

ピペラシリン/タゾバクタム

ピペラシリン/タゾバクタムは、14.84/1.86 µg/plate 以下の濃度での細菌突然変異原性試験で陰性であった。ピペラシリン/タゾバクタムは、5689/711 µg/mL までの濃度での不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で陰性であった。ピペラシリン/タゾバクタムは、8000/1000 µg/mL までの濃度での哺乳類点突然変異（チャイニーズハムスター卵巣細胞 HPRT）試験で陰性であった。ピペラシリン/タゾバクタムは、8/1 µg/mL までの濃度での哺乳動物細胞（BALB/c-3T3）形質転換試験で陰性であった。*In vivo* 試験で、ピペラシリン/タゾバクタムは、1500/187.5 mg/kg の投与量でラット静脈投与を行った場合、染色体異常を誘導しなかった。この投与量は、体表面積（mg/m²）を基準にしたヒトでの1日最大推奨投与量に近似している。

ピペラシリン

ピペラシリンは、50 µg/plate までの濃度での細菌突然変異原性試験で陰性であった。200 µg/disk までの濃度のピペラシリンに暴露した細菌（Rec assay）では、DNA 損傷は、認められなかった。ピペラシリンは、10,000 µg/mL までの濃度での UDS 試験で陰性であった。哺乳動物点突然変異（マウスリンパ腫細胞）試験では、2500 µg/mL 以上の濃度でピペラシリンは陽性であった。ピペラシリンは 3000 µg/mL までの濃度での細胞（BALB/c-3T3）形質転換試験で陰性であった。*in vivo* 試験で、ピペラシリンは、マウスに 2000 mg/kg/日まで又はラットに 1500 mg/kg/日までの静脈内投与を行った場合、染色体異常を誘導しなかった。これらの投与量は、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトの1日最大推奨投与量の半分（マウス）もしくは、ほぼ等量（ラット）である。別の *in vivo* 試験では、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトの1日最大推奨投与量に近い濃度であるピペラシリン 2000 mg/kg/日までをラットに静脈内投与を行ったが、優性致死作用はみられなかった。体表面積（mg/m²）に基づいたヒトの1日最大推奨投与量の半分の濃度である 2000 mg/kg/日までのピペラシリンをマウスに静脈内投与し、マウスの尿を用いて細菌突然変異性試験を行ったが、突然変異原性はみられなかった。ピペラシリン 2000 mg/kg/日までの静脈内投与を受けたマウスの腹腔内に細菌を注射したが、突然変異原性頻度の増加はみられなかった。

タゾバクタム

タゾバクタムは、333 µg/plate までの濃度での細菌突然変異原性試験で陰性であった。タゾバクタムは、2000 µg/mL までの濃度での UDS 試験で陰性であった。タゾバクタムは、5000 µg/mL までの濃度の哺乳動物点突然変異（チャイニーズハムスター卵巣細胞 HPRT）試験で陰性結果であ

った。他の哺乳動物点突然変異（マウスリンパ腫細胞）試験では、タゾバクタムは 3000 µg/mL 以上の濃度で陽性であった。タゾバクタムは、900 µg/mL までの濃度での細胞（BALB/c-3T3）形質転換試験で陰性であった。in vitro 細胞遺伝学的試験（チャイニーズハムスター肺胞細胞）で、タゾバクタムは、3000 µg/mL までの濃度で陰性であった。in vivo 試験で、タゾバクタムは 5000 mg/kg の濃度をラットに静脈内投与した場合、染色体異常を誘発しなかった。この投与量は、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトの 1 日最大推奨投与量の 23 倍である。

妊 娠

催奇形性作用－妊娠カテゴリーB

ピペラシリン/タゾバクタム

ラットで生殖試験を行い、体表面積（mg/m²）にもとづくヒトの 1 日最大推奨投与量に近い量までのピペラシリン/タゾバクタムを投与したが、受精障害は認められなかった。

催奇形性試験をマウス及びラットで行い、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトでのピペラシリンとタゾバクタムの投与量の各々 1～2 倍及び 2～3 倍のピペラシリン/タゾバクタムを投与したが、胎児に対する有害な作用は認められなかった。

ピペラシリン及びタゾバクタムはヒト胎盤を通過する。

ピペラシリン

生殖試験及び催奇形性試験をマウス及びラットで行い、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトの 1 日最大推奨投与量の半分（マウス）及び近い用量（ラット）までのピペラシリンを投与したが、受精障害や胎児への有害作用は認められなかった。

タゾバクタム

ラットで生殖試験を行い、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトの 1 日最大推奨投与量の 3 倍までのタゾバクタムを投与したが、受精障害は認められなかった。

催奇形性試験をマウス及びラットで行い、体表面積（mg/m²）に基づいたヒトでの投与量の 6 倍及び 14 倍までのタゾバクタムを投与したが、胎児に対する有害作用は認められなかった。ラットでは、タゾバクタムは胎盤を通過する。胎児中の濃度は、母体血中濃度の 10%あるいは 10%未満である。

しかし、妊婦に対するピペラシリン/タゾバクタム配合剤もしくはピペラシリン単独あるいはタゾバクタム単独投与による適切でよくコントロールされた試験はなされていない。動物での生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測できるわけでないため、妊娠中には、必要性が明確な場合にのみ本剤を使用すべきである。

授乳中の母親

ピペラシリンの母乳中排泄は微量である。タゾバクタムの母乳中濃度は今まで研究されていない。ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）を授乳中の母親に投与する場合、注意が必要である。

小児への適用

生後 2 ヶ月以上の虫垂炎及び/又は腹膜炎の小児患者への ZOSYN の適用は成人及び小児患者を対象にした比較対照試験及び薬物動態試験から立証された。これは複雑性腹腔内感染症の 2～12 歳の 542 名の小児患者を対象にしたオープンラベル無作為化比較試験を含んでおり、そのうちの 273 名の小児患者にピペラシリン/タゾバクタムを投与した。生後 2 ヶ月未満の小児患者の有効性と安全性は確立されていない（臨床薬理及び用法・用量を参照）。

腎機能障害の小児患者への ZOSYN 推奨用量はない。

高齢者への適用

65 歳以上の高齢者への投与では、高齢のためという要因だけで有害作用発生率を高める可能性はない。しかし、腎機能障害を有する患者では、投与量を便宜増減する（用法・用量の項を参照）。

一般的に、高齢者に対する用量選択は注意深く行い、肝、腎、心機能の低下及び併用薬剤あるいは他の薬物療法の頻度が高いことを反映して、通常は用量範囲の最低限から開始する。

ZOSYN は配合剤中のピペラシリン 1 グラム当たり 64 mg (2.79 mEq) のナトリウムを含む。通常の推奨用量で、患者は 768～1024 mg/日 (33.5～44.6 mEq) のナトリウムを摂取する。高齢者集

団はナトリウム負荷に対するナトリウム利尿反応が鈍い可能性がある。このことはうっ血性心不全などの疾患に関しては臨床的に重要である。

本剤は実質的に腎から排泄されることが知られ、本剤に対する中毒反応の危険性は腎機能に障害のある患者においてより大きい。高齢者では腎機能の低下していることが多いので、用量選択は注意して行うべきであり、腎機能を監視することは有益であろう。

副作用

臨床試験における有害事象

臨床試験期間中、世界中の2621例の患者が第III相試験でZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）投与を受けた。北米の臨床試験（n=830）では、報告された副作用の90%は軽度から中等度で、症状は一過性であった。しかし、世界中で投与を受けた患者の3.2%で、副作用のためZOSYN投与を中止した。この副作用は主に皮膚症状（1.3%）で、発疹やそう痒感などであった。下痢、悪心、嘔吐など消化器症状（0.9%）、アレルギー反応（0.5%）もあった。

ZOSYN治療との因果関係にかかわらず、報告されている有害局所反応は、静脈炎（1.3%）、注射部位反応（0.5%）、疼痛（0.2%）、炎症（0.2%）、血栓性静脈炎（0.2%）、浮腫（0.1%）であった。

北米での臨床試験での患者にもとづき（n=1063）、患者で最も発現の多かった事象は、ZOSYN治療との因果関係にかかわらず、下痢（11.3%）、頭痛（7.7%）、便秘（7.7%）、悪心（6.9%）、不眠（6.6%）、斑丘疹、水疱、蕁麻疹、湿疹様発疹を含む発疹（4.2%）、嘔吐（3.3%）、消化不良（3.3%）、そう痒感（3.1%）、便変化（2.4%）、発熱（2.4%）、興奮（2.1%）、疼痛（1.7%）、モニリア症（1.6%）、高血圧（1.6%）、めまい感（1.4%）、腹痛（1.3%）、胸疼（1.3%）、浮腫（1.2%）、不安（1.2%）、鼻炎（1.2%）、呼吸困難（1.1%）であった。

最初の北米での試験の患者で、1.0%以下で報告された有害な全身性臨床症状を次に体系ごとに示してある。

自律神経系—低血圧、イレウス、失神

全身—硬直、背部疼痛、倦怠感

心血管系—上室性及び心室性の頻脈、徐脈、心房細動など不整脈、心室性細動、心停止、心不全、循環不全、心筋梗塞

中枢神経系—振せん、疼彎（痙攣）、めまい

消化器—メレナ、鼓腸、出血、胃炎、しゃっくり、潰瘍性口内炎

臨床試験期間中、偽膜性大腸炎は1例で報告された。偽膜性大腸炎の病状は、抗菌剤治療中及び治療後に生じる（警告の項参照）。

聴覚及び前庭系—耳鳴

過敏性—アナフィラキシー

代謝及び栄養—症候性低血糖、口渇感

筋骨格系—筋肉痛、関節痛

血小板、出血、血液凝固—腸間膜塞栓、紫斑、鼻出血、肺塞栓（注意、一般的注意の項を参照）

精神医学—錯乱、幻覚、うつ状態

生殖器、女性—帯下、膣炎

呼吸器—咽頭炎、肺浮腫、気管支痙攣、咳

皮膚及び附属器官—性器そう痒感、発汗

特殊感覚—味覚倒錯

尿路—尿貯留、排尿困難、乏尿、血尿、失禁

視覚—羞明

血管（心臓以外）—潮紅

院内肺炎試験

既に終了した院内下気道感染症に対する試験では、222例の患者にアミノ配糖体との併用でZOSYN 4.5 gを6時間毎に投与し、215例の患者にアミノ配糖体との併用でイミペネム/シラスタチン（500 mg/500 mg, 6時間毎）を投与した。この試験では、治療に伴って発現した有害事象が402例において報告され、204例（91.9%）がピペラシリン/タゾバクタム群、198例（92.1%）がイミペネム/シラスタチン群であった。ピペラシリン/タゾバクタム群の25例（11.0%）の患者及びイミペネム/シラスタチン群の14例（6.5%）の患者（p>0.05）が有害事象のために投与を中止した。

アミノ配糖体を併用したこの ZOSYN の試験において、1%を超える患者において発現し、治験責任医師によって薬剤との関連ありとみなされた有害事象は、下痢（17.6%）、発熱（2.7%）、嘔吐（2.7%）、尿路感染（2.7%）、発疹（2.3%）、腹痛（1.8%）、全身性浮腫（1.8%）、モニリア症（1.8%）、悪心（1.8%）、口腔内モニリア症（1.8%）、BUN 増加（1.8%）、クレアチニン増加（1.8%）、末梢性浮腫（1.8%）、腹部腫脹（1.4%）、頭痛（1.4%）、便秘（1.4%）、肝機能検査異常（1.4%）、血小板血症（1.4%）、擦過傷（1.4%）、発汗（1.4%）であった。

アミノ配糖体を併用した ZOSYN の院内肺炎試験において、1%以下の患者において報告された薬剤に関連した有害事象は、アシドーシス、急性腎不全、激越、アルカリホスファターゼ増加、貧血、無力症、心房細動、胸痛、中枢神経抑制、大腸炎、錯乱、痙攣、咳嗽増加、血小板減少症、脱水、うつ病、複視、薬物濃度低下、口内乾燥、消化不良、嚥下障害、呼吸困難、排尿困難、好酸球増加症、真菌性皮膚炎、胃炎、舌炎、大発作痙攣、血尿、高血糖、高ナトリウム血症、高血圧、緊張亢進、過換気、低色素性貧血、低血糖、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低酸素症、イレウス、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位反応、腎機能異常、白血球増加症、白血球減少症、処置に対する局所反応、メレナ、疼痛、プロトロンビン量減少、そう痒、呼吸障害、血清 GOT 増加、SGPT 増加、洞性徐脈、傾眠、口内炎、昏迷、振戦、頻脈、心室性期外収縮、心室性頻脈であった。

以前にアミノ配糖体と併用して 3.375 g を 4 時間毎に投与して行われた院内肺炎の試験において、以下の有害事象が薬剤との因果関係の有無にかかわらず観察された。下痢（20%）、便秘（8.4%）、激越（7.1%）、悪心（5.8%）、頭痛（4.5%）、不眠（4.5%）、驚口瘡（3.9%）、紅斑性発疹（3.9%）、不安（3.2%）、発熱（3.2%）、疼痛（3.2%）、そう痒（3.2%）、しゃっくり（2.6%）、嘔吐（2.6%）、消化不良（1.9%）、浮腫（1.9%）、体液加剰（1.9%）、便変化（1.9%）、食欲不振（1.3%）、心停止（1.3%）、錯乱（1.3%）、発汗（1.3%）、十二指腸潰瘍（1.3%）、鼓腸（1.3%）、高血圧（1.3%）、低血圧（1.3%）、注射部位の炎症（1.3%）、胸水滲出（1.3%）、気胸（1.3%）、他に特定されない発疹（1.3%）、上室性頻脈（1.3%）、血栓性静脈炎（1.3%）及び尿失禁（1.3%）。

ZOSYN とアミノ配糖体を用いた上記の試験において、薬剤との因果関係の有無にかかわらず 1%以下の患者において観察された有害事象は次のとおりであった：攻撃的（闘争的）、狭心症、無力症、無気肺、亀頭包皮炎、脳血管障害、胸痛、結膜炎、難聴、呼吸困難、耳痛、斑状出血、便失禁、胃潰瘍、痛風、喀血、低酸素症、腭炎、会陰部刺激/疼痛、トリコモナスによる尿路感染症、ビタミン B₁₂ 欠乏性貧血、乾燥症、尿中の酵母菌。

小児科

小児患者を対象にした ZOSYN 試験では成人患者と類似した安全性プロファイルが認められた。重度の腹腔内感染症（虫垂炎及び又は腹膜炎を含む）の小児患者を対象にしたオープンラベル無作為化比較試験において、小児患者のうち 273 名に ZOSYN（8 時間毎に 112.5 mg/kg）を、265 名に 8 時間毎にセフトキシム（50 mg/kg）にメトロニダゾール（7.5 mg/kg）を混合して投与した。本試験にて患者 146 名中 ZOSYN 群の 73 名（26.7%）及びセフトキシム/メトロニダゾール群の 73 名（27.1%）に緊急治療を要する有害事象が報告され、セフトキシム/メトロニダゾール群の患者 5 名が有害事象による投与を中止した。

本試験において ZOSYN を用いた治療との因果関係はなく、1%以上の小児患者から下痢（7.0%）、風邪（4.8%）、嘔吐（3.7%）、局所反応（3.3%）、膿瘍（2.2%）、敗血症（2.2%）、腹痛（1.8%）、感染症（1.8%）、出血性下痢（1.8%）、咽頭炎（1.5%）、便秘（1.1%）、血清 GOT 上昇（1.1%）の有害事象が報告された。

ZOSYN 投与された小児患者のうち 1%又はそれ以下の報告されている有害事象は成人患者のものと一致している。

小児患者を対象にした追加比較試験で上記と同様の安全性プロファイルが認められた。

市販後所見

ZOSYN との因果関係が不明確である、ZOSYN 投与による世界中の市販後に認められた追加有害事象。

消化器—肝炎、胆汁うっ滞性黄疸

血液学所見—溶血性貧血、貧血、血小板増加症、無顆粒球症、汎血球減少症

免疫—過敏症、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）

感染—カンジダ菌交代症

腎機能—まれに間質性腎炎，腎不全

皮膚及び付属器—多形性紅斑，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

小児患者における ZOSYN の市販後所見は成人患者にみられる安全性プロフィールと類似していると認められる。

臨床検査の有害事象（臨床試験中の所見）

高用量の ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）をアミノ配糖体と併用投与した院内下気道感染症の試験を含め報告された試験における臨床検査値の変化には，薬物投与との因果関係に関わりなく，下記のものがある。

血液学所見—ヘモグロビン減少，ヘマトクリット値低下，血小板減少症，血小板数増加，好酸球増加症，白血球減少症，好中球減少症. ZOSYN 投与に併う白血球減少及び好中球減少は可逆性で，長期投与，たとえば，21 日間以上の長期治療の場合に最も発生しやすい。これらの患者では，治療を中止した。全身症状（発熱，硬直，悪寒）を併発した例もある。

血液凝固—直接クームテスト陽性，プロトロンビン時間延長，部分的トロンボプラスチン時間の延長

肝機能—AST (SGOT)，ALT (SGPT)，アルカリホスファターゼ，ビリルビン値の一過性上昇

腎機能—血清クレアチニン，血液尿素窒素の上昇

尿分析—蛋白尿，血尿，膿尿

電解質異常を含む臨床検査所見（ナトリウム，カリウム，カルシウムの増加及び減少），高血糖，総蛋白又はアルブミンの減少，血糖低下， γ -GTP 上昇，低カリウム血症，及び出血時間延長。

次の有害反応も，PIPRACIL[®]（注射用ピペラシリン）で報告されている。

骨格—筋弛緩の延長（注意，薬物相互作用の項を参照）

ピペラシリン治療は嚢胞性線維症の患者における発熱及び発疹の発現頻度上昇に関連している。

過量投与

ピペラシリン/タゾバクタムの過量投与に関する市販後報告がある。悪心，嘔吐及び下痢を含むこれらイベントの大多数は，通常の推奨用量でも報告されたものである。推奨用量よりも大量の静注を行うと，神経筋興奮や痙攣を誘発することがある（特に腎不全のある場合）。

治療は患者の臨床症状により，支持的及び対症的なものとなる。ピペラシリンもしくはタゾバクタムの過剰血清中濃度は血液透析によって低下させることができる。3.375 g のピペラシリン/タゾバクタムの単回投与後に，血液透析によって除去されるピペラシリン及びタゾバクタムの比率は，それぞれ約 31%及び 39%であった（臨床薬理学の項参照）。

用法・用量

ZOSYN は 30 分間以上かけて，静脈内投与する。

成人での ZOSYN の通常の 1 日総用量は，13.5 g で，3.375 g として 6 時間毎に投与する（12.0 g ピペラシリン/1.5 g タゾバクタム）。

院内肺炎

初期に院内肺炎患者と推定した場合の治療は，ZOSYN 4.5 g を 6 時間毎に計 18 g（16.0 g ピペラシリン/2.0 g タゾバクタム）を投与し，アミノ配糖体を併用して開始する。*Pseudomonas aeruginosa* が分離された場合には，アミノ配糖体を継続投与する。*P. aeruginosa* が分離されなかった場合には，主治医の判断によりアミノ配糖体を中止してよい。

In vitro で β -ラクタム抗生物質によるアミノ配糖体の不活性化により ZOSYN 及びアミノ配糖体は別々に投与することを薦める。アミノ配糖体との併用療法の指示がある場合，アミノ配糖体を再溶解し，希釈してから別々に投与すること（注意，薬物相互作用を参照）。

Y 字管を使ってのアミノ配糖体との同時投与については，バイアル又は原薬容器に入った EDTA 液で再溶解した ZOSYN は，下記表中記載の条件下でこれらのアミノ配糖体液を用いて Y 字管を使った注入方法により同時投与が可能になる。

以下のアミノ配糖体との同時投与に関する方法は EDTA が入っていない ZOSYN（ピペラシリン/タゾバクタム）製剤には適用することができない。また，Galaxy 製剤の ZOSYN についても適用することができない。Galaxy 製剤の ZOSYN についての指示は添付文書を参照のこと。

表 4

アミノ配糖体	ZOSYN 用量 (grams)	ZOSYN 溶液量 (mL)	アミノ配糖体濃度範囲* (mg/mL)	許容し得る 希釈液
Amikacin	2.25, 3.375, 4.5	50, 100, 150	1.75-7.5	0.9%の塩化ナトリウム又は5%のブドウ糖
Gentamicin	2.25, 3.375, 4.5	100, 150	0.7-3.32	0.9%の塩化ナトリウム

*表 4 の濃度範囲はアミノ配糖体の分割投与量に基づいている（Amikacin の場合、10-15 mg/kg/day を 1 日 2 分割投与、Gentamicin の場合、3-5mg/kg/day を 1 日 3 分割投与）。Amikacin, Gentamicin の 1 日投与量濃度又は上記表中記載の濃度を超える条件で EDTA が入っている ZOSYN と Y 字管を使っての同時投与の可否については評価していない。厳密な用法・用量についてはそれぞれのアミノ配糖体の添付文書を参照すること。

ZOSYN は tobramycin とは Y 字管を使った方法でも同時投与することはできない。

ZOSYN とその他のアミノ配糖体との同時投与については確立していない。上記に挙げた ZOSYN の用量、溶液量とアミノ配糖体濃度、希釈液のみが Y 字管を使って同時投与が可能な条件である。結局、上記に挙げた以外の用法で Y 字管を使って同時投与すると、ZOSYN がアミノ配糖体の不活性化を起こす可能性がある。

腎不全

腎不全患者（クレアチニンクリアランス 40 mL/分以下）では、ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）の静注をする場合、実際の腎機能障害程度に応じて用量の調整を行う。アミノ配糖体を併用する院内肺炎の患者では、メーカーの勧めに応じてアミノ配糖体の用量を調節しなければならない。腎不全患者に推奨される ZOSYN の 1 日用量を次の表に示した。

腎機能正常及び腎機能低下患者における ZOSYN の推奨用量
(ピペラシリン/タゾバクタムの総投与量として)

腎機能（クレアチニンクリアランス, mL/分）	全適応症（院内肺炎以外）	院内肺炎
>40 mL/min	3.375 g 6 時間毎	4.5 g 6 時間毎
20 – 40 mL/min*	2.25 g 6 時間毎	3.375 g 6 時間毎
<20 mL/min*	2.25 g 8 時間毎	2.25 g 6 時間毎
血液透析**	2.25 g 12 時間毎	2.25 g 8 時間毎
CAPD	2.25 g 12 時間毎	2.25 g 8 時間毎

* 血液透析を受けていない患者のクレアチニンクリアランス

** 血液透析の日に各血液透析セッションの後に 0.75 g を投与する。

血液透析患者では、最大投与量は院内肺炎以外のすべての適応症に対して 12 時間毎に 2.25 g であり、院内肺炎では 8 時間毎に 2.25 g である。血液透析では投与量の 30~40% が除去されるため、ZOSYN 0.75 g の追加投与が各血液透析日における透析終了後に必要である。CAPD 患者において ZOSYN の追加投与は不要である。

治療期間

通常の ZOSYN の投与期間は、7~10 日である。しかし院内肺炎に対しては、7~14 日が推奨される。どの疾患に対しても、投与期間は、感染の程度と患者の臨床的及び細菌学的経過によって異なってくる。

小児患者

生後 9 ヶ月以上の虫垂炎及び/又は腹膜炎の体重 40 kg 未満の腎機能正常な子供における ZOSYN の推奨用量は 8 時間毎に体重 1 キログラム当たり 100 mg ピペラシリン/12.5 mg タゾバクタムとする。生後 2 ヶ月から 9 ヶ月までの小児患者における薬物動態モデルに基づく ZOSYN の推奨用量は 8 時間毎に体重 1 キログラム当たり 80 mg ピペラシリン/10 mg タゾバクタムとする（一般的注意、小児の適用、臨床薬理を参照）。体重 40 キログラム以上の腎機能正常な小児患者には成人用量を投与する。腎機能障害の小児患者における ZOSYN の推奨用量はない。

使用のための調製及び希釈に関する指示 静脈内投与

通常のバイアルについては、後述の適合調製用希釈液 5 mL でピペラシリン 1 グラム当りの ZOSYN を調製する。

2.25 g, 3.375 g, 4.5 g の ZOSYN を各々 10 mL, 15 mL, 20 mL で調整する。

溶解するまでよく振る。

薬局用バイアルは調製後直ちに使用すること。室温（20～25°C [68～77° F]）で 24 時間以上経過した、もしくは冷蔵庫（2～8°C [36～46° F]）で 48 時間以上経過した、使用しない調製済注射液は処分すること。

適合調製注射用希釈液

注射用 0.9% 塩化ナトリウム

注射用滅菌水[‡]

5% ブドウ糖液

静菌性生理食塩液/Parabens

静菌性蒸留水/Parabens

静菌性生理食塩液/ベンジルアルコール

静菌性蒸留水/ベンジルアルコール

調製済 ZOSYN 溶液は、下記の適合静注用希釈液で更に希釈する必要がある（1 回当たりの推奨容積は 50～150 mL である）。30 分以上かけて点滴する。点滴中、その他の点滴液は中断することが望ましい。

適合静注用希釈液

注射用 0.9% 塩化ナトリウム

注射用滅菌水[‡]

5% ブドウ糖液

6% デキストラン生理食塩液

乳酸リンゲル液は ZOSYN 希釈液（EDTA 含有の再形成した ZOSYN のみ混合可能）

[‡] 1 回投与当たりの滅菌注射用蒸留水の最大量は 50 mL である。

ZOSYN は適合性が確立していないので、注射器又は点滴瓶内で他の薬剤と混合しないこと。

ZOSYN は炭酸水素ナトリウムのみを含む溶液中及び著しく pH を変える溶液中では化学的に不安定である。

ZOSYN は血液製剤又はアルブミン水解物に加えないこと。

ZOSYN 投与には、歩行用点滴静注用ポンプを使用することができる。

調製済 ZOSYN の安定性

ZOSYN は、適合する希釈液で調製された場合、ガラス又はプラスチック容器内で安定である（プラスチック製注射器、静注バッグ、チューブ）。

薬局用バイアルは調整後直ちに使用すること。室温（20～25°C [68～77° F]）で 24 時間、冷蔵庫（2～8°C [36～46° F]）では 48 時間以上経過した、使用しない調製済注射液は処分すること。調整後のバイアルは凍結しないこと。

静注バッグ内での安定性試験では、24 時間室温及び冷蔵庫で 1 週間放置後の化学的安定性（力価、再調製液の pH 及び溶液の澄明性）が示されている。ZOSYN は保存剤を含んでいない。そのため適切な無菌操作の配慮が必要である。

室温において歩行用点滴静注用ポンプ中の ZOSYN は、12 時間安定であった。各投与量を調節し、37.5 mL もしくは 25 mL になるように希釈する。1 日分の投与溶液は、無菌的に薬物保存容器（静注バッグもしくはカートリッジ）に移すこと。保存容器は製造元の指示通りに設定された歩行用の点滴静注用ポンプに取り付ける。ZOSYN の安定性は歩行用の点滴静注用ポンプによる投与によって影響を受けない。

溶液と容器を使うときにはいつも、注射用製剤を目視により粒子状物質と変色がないかどうか処理の前で確認するべきである。

包装

ZOSYN[®]（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）は次のような包装。

ZOSYN 2.25 g

1 バイアルは、ピペラシリン 2 g に相当するピペラシリンナトリウムとタゾバクタム 0.25 g に相当するタゾバクタムナトリウムを含有。1 バイアル中ナトリウム 5.58 mEq (128 mg) を含有。

1 箱 10 バイアル入り—NDC 0206-8852-16

ZOSYN 3.375 g

1 バイアルは、ピペラシリン 3 g に相当するピペラシリンナトリウムとタゾバクタム 0.375 g に相当するタゾバクタムナトリウムを含有。1 バイアル中ナトリウム 8.38 mEq (192 mg) を含有。

1 箱 10 バイアル入り—NDC 0206-8854-16

ZOSYN 4.5 g

1 バイアルは、ピペラシリン 4 g に相当するピペラシリンナトリウムとタゾバクタム 0.5 g に相当するタゾバクタムナトリウムを含有。1 バイアル中ナトリウム 9.39 mEq (216 mg) を含有。

1 箱 10 バイアル入り—NDC 0206-8455-25

ZOSYN 通常バイアルは、調製前は室温（20～25°C [68～77 ° F]）に温度調節された室内で保存すること。

その他の包装

プラスチック容器に凍結、等浸透圧、滅菌、非発熱性溶液の入った Galaxy[®]容器（PL 2040 プラスチック）入りの ZOSYN[®]（注射用ピペラシリン/タゾバクタム）の次のような包装：

2.25 g（ピペラシリン 2 g に相当するピペラシリンナトリウム/タゾバクタム 0.25 g に相当するタゾバクタムナトリウム）の 50 mL 溶液。1 容器中ナトリウム 5.58 mEq (128 mg) を含有。1 箱 24 個入り—NDC 0206-8860-02

3.375 g（ピペラシリン 3 g に相当するピペラシリンナトリウム/タゾバクタム 0.375 g に相当するタゾバクタムナトリウム）の 50 mL 溶液。1 容器中ナトリウム 8.38 mEq (192 mg) を含有。1 箱 24 個入り—NDC 0206-8861-02

4.5 g（ピペラシリン 4 g に相当するピペラシリンナトリウム/タゾバクタム 0.5 g に相当するタゾバクタムナトリウム）の 100 mL 溶液。1 容器中ナトリウム 11.17 mEq (256 mg) を含有。1 箱 12 個入り—NDC 0206-8862-02

その他の包装

調剤用バルクバイアル入りの粉末の ZOSYN（注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP）の次のような包装：

ピペラシリン 36 g に相当するピペラシリンナトリウム及びタゾバクタム 4.5 g に相当するタゾバクタムナトリウム入りの 40.5 g 調剤用バルクバイアル。1 バルクバイアル中ナトリウム 100.4 mEq (2,304 mg) を含有。NDC 0206-8859-10

引用文献

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 13th formational Supplement. NCCLS Document M100-S13. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – 5th Edition. NCCLS document M7-A5. NCCLS, PA, 2000.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test – 8th Edition. NCCLS document M2-A8. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing for Anaerobic Bacteria; Approved Standard – 5th ed. NCCLS document M11-A5. NCCLS, Wayne, PA, 2001.

DIASTIX[®]は Bayer Healthcare LLC の登録商標である。

CLINITEST[®]は Siemens Healthcare Diagnosis Inc.の登録商標である。

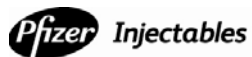
Galaxy[®]は Baxter International, Inc.の登録商標である。



【資料請求先】

www.wyeth.com

TEL : 1-800-934-5556.



Distributed by
Wyeth Pharmaceuticals Inc
A subsidiary of Pfizer Inc
Philadelphia, PA 19101

LAB-0446-3.0
Revised April 2011

ゾシン静注用 2.25

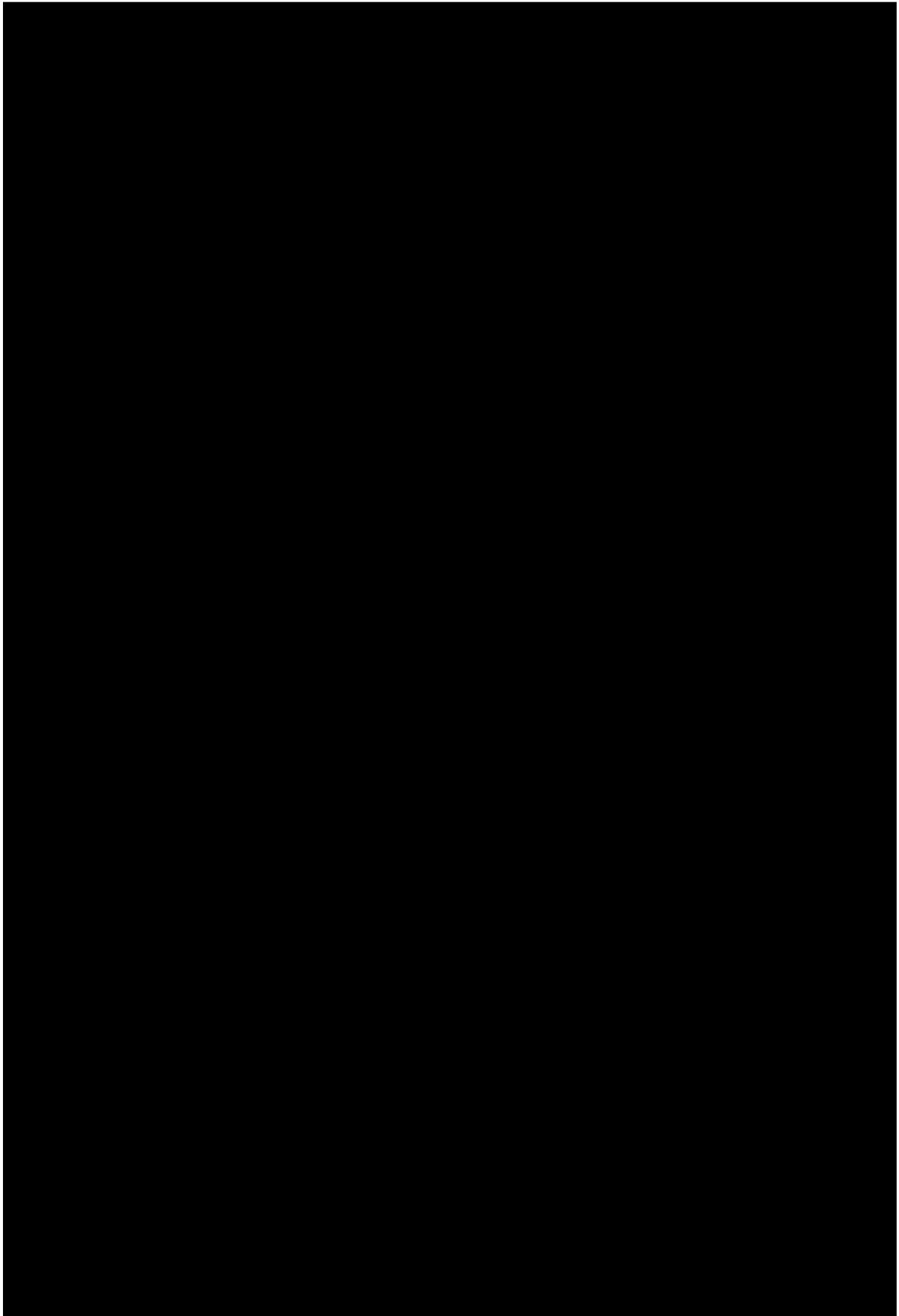
ゾシン静注用 4.5

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

別添 1.6.2 ワイス社企業中核データシート (CCDS)

- ・ PIPERACILLIN-TAZOBACTAM CORE DATA SHEET (Ver. 17.0)



p.2～17 削除

ゾシン静注用 2.25

ゾシン静注用 4.5

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.7 同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表..... 3

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-2)

一般的名称	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													
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1.1 日4回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち1日4回投与が必要な患者を選択し使用する。</p> <p>2. 本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、市中肺炎及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>3. 本剤は通常、点滴静注するのが望ましいが、著しい水分摂取制限がかかっている場合等点滴静注が困難な場合には、必要に応じて緩徐に静脈内投与できる。</p> <p>4. 腎機能障害患者では、血漿半減期の遅延及びAUCの増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。</p>													
禁忌(右の患者には投与しないこと)	<p>1. 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 伝染性単核球症の患者〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕</p>													
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 〔ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと〕</p> <p>(2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者 〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕</p> <p>(3)腎障害のある患者（血液透析患者を含む） 〔高い血中濃度が持続するので、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 〔食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと〕</p> <p>(5)出血素因のある患者〔出血傾向を助長するおそれがある〕</p> <p>(6)肝障害のある患者〔血中濃度が持続するおそれがある〕</p> <p>(7)高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(8)乳・幼児〔乳・幼児（2歳未満）については下痢、軟便が発現しやすい(「7.小児等への投与」の項参照)〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2)本剤の投与に際しては、頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うことが望ましい。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。</td> <td>腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>メトトレキサート</td> <td>メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。</td> <td>腎尿細管分泌の阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>抗凝血薬(ワルファリン等)</td> <td>血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。</td> <td>プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>承認申請時での副作用評価可能症例数は386例で、副作用発現率は60.9%（235例）であった。主な副作用は下痢30.8%、発熱及び便秘2.3%、発疹2.1%、頭痛1.6%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてALT（GPT）上昇15.0%、γ-GTP上昇11.7%、AST（GOT）上昇11.4%、好酸球増多5.4%、Al-P上昇4.4%等であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、喘息様発作、痒痒等）（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全（0.4%）、間質性腎炎（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。	メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。	抗凝血薬(ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。												
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。												
抗凝血薬(ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。												

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-3)

一般的名称	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																																																
使用上の注意 (続き)	<p>5)汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，溶血性貧血：汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，溶血性貧血（初期症状：発熱，咽頭痛，皮下・粘膜出血，貧血，黄疸等）（頻度不明）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>6)偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）があらわれることがあるので，腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>7)間質性肺炎，PIE 症候群：間質性肺炎（0.2%），PIE 症候群等（頻度不明）（初期症状：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8)横紋筋融解症：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>発疹，蕁麻疹，発赤，紅斑，掻痒，発熱，潮紅，浮腫</td> <td>水疱性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増多</td> <td>白血球減少，好中球減少，顆粒球減少，単球減少，血小板減少，貧血，赤血球減少，ヘマトクリット減少，好中球増多，リンパ球増多，単球増多，血小板増多</td> <td>出血傾向（紫斑，鼻出血，出血時間延長を含む）</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇</td> <td>LDH上昇，ALP上昇，ビリルビン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢，軟便</td> <td>悪心，嘔吐，食欲不振，便秘，腹部不快感，腹痛，白色便，口内炎，口唇炎</td> <td>胸やけ，腹部膨満感，下血</td> </tr> <tr> <td>中枢神経</td> <td>痙攣等の神経症状^{注3)}</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>菌交代症</td> <td></td> <td></td> <td>カンジダ症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ビタミン欠乏症</td> <td>ビタミンK欠乏症状，ビタミンB群欠乏症状^{注4)}</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>意識レベル低下，めまい，不眠，頭痛，関節痛，CK（CPK）上昇，クレアチニン上昇，BUN上昇，アンモニア上昇，低カリウム血症，クロール減少，蛋白尿，尿中ブドウ糖陽性，尿中ウロビリウム陽性</td> <td>動悸，発汗，胸内苦悶感，胸部痛，背部異常感，悪寒，総蛋白減少，アルブミン低下，血糖値低下</td> </tr> </tbody> </table> <p>注3) 大量投与すると痙攣等の神経症状を起こすことがある。 注4) ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症，出血傾向等），ビタミンB群欠乏症状（舌炎，口内炎，食欲不振，神経炎等）</p>				種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	過敏症			発疹，蕁麻疹，発赤，紅斑，掻痒，発熱，潮紅，浮腫	水疱性皮膚炎	血液		好酸球増多	白血球減少，好中球減少，顆粒球減少，単球減少，血小板減少，貧血，赤血球減少，ヘマトクリット減少，好中球増多，リンパ球増多，単球増多，血小板増多	出血傾向（紫斑，鼻出血，出血時間延長を含む）	肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇	LDH上昇，ALP上昇，ビリルビン上昇		消化器		下痢，軟便	悪心，嘔吐，食欲不振，便秘，腹部不快感，腹痛，白色便，口内炎，口唇炎	胸やけ，腹部膨満感，下血	中枢神経	痙攣等の神経症状 ^{注3)}				菌交代症			カンジダ症		ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状，ビタミンB群欠乏症状 ^{注4)}				その他			意識レベル低下，めまい，不眠，頭痛，関節痛，CK（CPK）上昇，クレアチニン上昇，BUN上昇，アンモニア上昇，低カリウム血症，クロール減少，蛋白尿，尿中ブドウ糖陽性，尿中ウロビリウム陽性	動悸，発汗，胸内苦悶感，胸部痛，背部異常感，悪寒，総蛋白減少，アルブミン低下，血糖値低下
種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																																													
過敏症			発疹，蕁麻疹，発赤，紅斑，掻痒，発熱，潮紅，浮腫	水疱性皮膚炎																																													
血液		好酸球増多	白血球減少，好中球減少，顆粒球減少，単球減少，血小板減少，貧血，赤血球減少，ヘマトクリット減少，好中球増多，リンパ球増多，単球増多，血小板増多	出血傾向（紫斑，鼻出血，出血時間延長を含む）																																													
肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇	LDH上昇，ALP上昇，ビリルビン上昇																																														
消化器		下痢，軟便	悪心，嘔吐，食欲不振，便秘，腹部不快感，腹痛，白色便，口内炎，口唇炎	胸やけ，腹部膨満感，下血																																													
中枢神経	痙攣等の神経症状 ^{注3)}																																																
菌交代症			カンジダ症																																														
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状，ビタミンB群欠乏症状 ^{注4)}																																																
その他			意識レベル低下，めまい，不眠，頭痛，関節痛，CK（CPK）上昇，クレアチニン上昇，BUN上昇，アンモニア上昇，低カリウム血症，クロール減少，蛋白尿，尿中ブドウ糖陽性，尿中ウロビリウム陽性	動悸，発汗，胸内苦悶感，胸部痛，背部異常感，悪寒，総蛋白減少，アルブミン低下，血糖値低下																																													
	<p>5. 高齢者への投与 高齢者には次の点に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1)高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く，副作用が発現しやすいので，患者の状態を十分に観察し，例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。 (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。</p> <p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (2)動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されているので，授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。</p> <p>7. 小児等への投与 (1)低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 (2)乳・幼児（2歳未満）については下痢，軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。 〔下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%（15例/26例），2歳以上6歳未満で40.6%（13例/32例）であった〕</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1)本剤の投与により，クリニテスト，ベネディクト試薬，フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では，偽陽性を呈することがあるので注意すること。 (2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>9. 適用上の注意 (1)調製方法： 1)溶解後は速やかに使用すること。 2)アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）の混注により，アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので，本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。 (2)調製時： 1)下記製剤と配合すると，不溶物が析出することがあるので，配合しないこと。 ジェムザール注射用1g，サンラビン点滴静注用250mg，ユニカリックL輸液，ユニカリックN輸液，フェジン静注40mg 2)下記製剤と配合すると，3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので，配合しないこと。 アミゼットB輸液，アミゼットXB輸液，キドミン輸液，フトラフル注400mg，5-FU注250協和，ネオフィリン注250mg</p>																																																

表 1.7-1 同種同効品一覧表(1-4)

一般的名称	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
使用上の注意 (続き)	<p>3)下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること。 アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液、マックアミン輸液、アミノフリード輸液</p> <p>4)下記製剤と配合すると、3時間後で色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること。 パンスポリン静注用1 g、ロセフィン静注用1 g</p> <p>(3)投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。</p> <p>(4)静脈内投与時：次のことから、静脈内注射にあつては注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度はできるかぎり緩徐にし、必要に応じて輸液等で希釈して注射すること。</p> <p>1)静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。</p> <p>2)ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。</p> <p>3)ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉・血管）において、注射局所に刺激性が認められた。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1)外国において嚢胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。</p> <p>(2)併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。</p> <p>(3)幼若イヌを用いた反復投与毒性試験（生後2～4日のイヌに720 mg/kg/日を5週間、あるいは生後52～64日のイヌに4,500 mg/kg/日を7週間）で、散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月日	—
備 考	(本剤)

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-1)

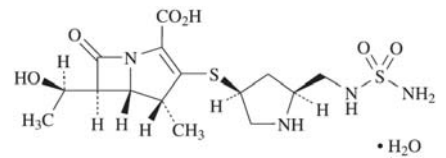
一般的名称	ドリペネム水和物																										
販売名	(1) フィニボックス点滴静注用 0.25 g, (2) フィニボックス点滴静注用 0.5 g																										
会社名	塩野義製薬株式会社																										
承認年月日	2005年7月25日																										
再評価年月日	-																										
再審査年月日	-																										
規制区分	処方せん医薬品																										
化学構造式	 <p style="text-align: center;">ドリペネム水和物</p>																										
剤型・含量	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%;">販売名</td> <td style="width: 15%;">フィニボックス点滴静注用0.25 g</td> <td style="width: 15%;">フィニボックス点滴静注用0.5 g</td> </tr> <tr> <td></td> <td>剤型</td> <td>バイアル</td> <td>バイアル</td> </tr> <tr> <td></td> <td>成分・含量 (1バイアル中)</td> <td>ドリペネム水和物0.25 g (力価)</td> <td>ドリペネム水和物0.5 g (力価)</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">(キット製品 略)</p>				販売名	フィニボックス点滴静注用0.25 g	フィニボックス点滴静注用0.5 g		剤型	バイアル	バイアル		成分・含量 (1バイアル中)	ドリペネム水和物0.25 g (力価)	ドリペネム水和物0.5 g (力価)												
	販売名	フィニボックス点滴静注用0.25 g	フィニボックス点滴静注用0.5 g																								
	剤型	バイアル	バイアル																								
	成分・含量 (1バイアル中)	ドリペネム水和物0.25 g (力価)	ドリペネム水和物0.5 g (力価)																								
効能・効果	<p>(適応菌種)</p> <p>ドリペネムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く), モラクセラ (プランハメラ)・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, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属</p> <p>(適応症)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○敗血症, 感染性心内膜炎 ○深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎 ○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ○骨髄炎, 関節炎 ○咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む) ○肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染 ○複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎) ○腹膜炎, 腹腔内膿瘍 ○胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍 ○子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎 ○化膿性髄膜炎 ○眼窩感染, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼内炎 (全眼球炎を含む) ○中耳炎 ○顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎 																										
用法・用量	<p>通常, 成人にはドリペネムとして1回0.25 g (力価)を1日2回又は3回, 30分以上かけて点滴静注する。なお, 年齢・症状に応じて適宜増減するが, 重症・難治性感染症には, 1回0.5 g (力価)を1日3回投与し, 増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0 g (力価), 1日量として3.0 g (力価)まで投与できる。</p> <p>通常, 小児にはドリペネムとして1回20 mg (力価)/kgを1日3回, 30分以上かけて点滴静注する。なお, 年齢・症状に応じて適宜増減するが, 重症・難治性感染症には, 1回40 mg (力価)/kgまで増量することができる。ただし, 投与量の上限は1回1.0 g (力価)までとする。</p>																										
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 注射液の調製方法</p> <p>(1)フィニボックス点滴用0.25 g (力価) 10 mL容量瓶, フィニボックス点滴用0.5 g (力価) 20 mL容量瓶</p> <p>通常, 生理食塩液100 mLを用いて, よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また, L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると, 著しく力価が低下するので, 配合しないこと。</p> <p>(2)フィニボックスキット点滴用0.25 g (力価) (略)</p> <p>2. 高度の腎障害のある患者では, 投与量を減らすか, 投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し, 慎重に投与すること。腎機能障害患者への投与に際しては, 下表を目安に投与量を調節すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p style="text-align: center;">腎機能正常者の1日投与量に対応するCcr別の1日投与量の目安</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ccr (mL/min)</th> <th colspan="4">腎機能正常者(70≦Ccr)の1日投与量に対応する1日投与量(力価)</th> </tr> <tr> <th>0.25 g×2回</th> <th>0.25 g×3回</th> <th>0.5 g×3回</th> <th>1.0 g×3回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50≦Ccr<70</td> <td>0.25 g×2回</td> <td>0.25 g×2~3回</td> <td>0.5 g×2~3回</td> <td>1.0 g×2回^{※1}</td> </tr> <tr> <td>30≦Ccr<50</td> <td colspan="2">0.25 g×2回</td> <td>0.25 g×3回又は0.5 g×2回</td> <td>0.5 g×3回</td> </tr> <tr> <td>Ccr<30</td> <td colspan="3">0.25 g×2回^{※2}</td> <td>0.25 g×3回^{※2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ccr: クレアチニンクリアランス</p> <p>※1: 1.0 g×3回投与は避けることが望ましい。</p> <p>※2: 低体重患者では安全性に留意し, 慎重に投与すること。</p> <p>3. 本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>4. 本剤の使用に際しては, 投与開始後3日を目安として更に継続投与が必要か判定し, 投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。</p>			Ccr (mL/min)	腎機能正常者(70≦Ccr)の1日投与量に対応する1日投与量(力価)				0.25 g×2回	0.25 g×3回	0.5 g×3回	1.0 g×3回	50≦Ccr<70	0.25 g×2回	0.25 g×2~3回	0.5 g×2~3回	1.0 g×2回 ^{※1}	30≦Ccr<50	0.25 g×2回		0.25 g×3回又は0.5 g×2回	0.5 g×3回	Ccr<30	0.25 g×2回 ^{※2}			0.25 g×3回 ^{※2}
Ccr (mL/min)	腎機能正常者(70≦Ccr)の1日投与量に対応する1日投与量(力価)																										
	0.25 g×2回	0.25 g×3回	0.5 g×3回	1.0 g×3回																							
50≦Ccr<70	0.25 g×2回	0.25 g×2~3回	0.5 g×2~3回	1.0 g×2回 ^{※1}																							
30≦Ccr<50	0.25 g×2回		0.25 g×3回又は0.5 g×2回	0.5 g×3回																							
Ccr<30	0.25 g×2回 ^{※2}			0.25 g×3回 ^{※2}																							

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-2)

一般的名称	ドリペネム水和物							
禁忌(右の患者には投与しないこと)	1.本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2.バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者 [てんかんの発作が再発するおそれがある。(「相互作用」の項参照)]							
原則禁忌(右の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者							
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)ドリペネムに関する注意</p> <p>1)カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者</p> <p>3)高度の腎障害のある患者 [血中からの消失が遅延するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>4)肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある.]</p> <p>5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと.]</p> <p>6)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>7)てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者 [痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい.]</p> <p>(2)生理食塩液に関する注意</p> <p>1)心臓、循環器系機能障害のある患者 [ナトリウムの負荷及び循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>2)腎障害のある患者 [水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2)発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム デパケン、バレリン、ハイセレニン等</td> <td>バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。</td> <td>機序は不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>〈成人〉</p> <p>承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例 (4.4%) に認められた。主なものは、下痢 6 例 (0.7%)、発疹 5 例 (0.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 818 例中、195 例 (23.8%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 102 例/806 例 (12.7%)、AST (GOT) 上昇 78 例/807 例 (9.7%) であった。</p> <p>重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0 g (力価) 1 日 3 回投与による臨床試験の安全性評価対象例 101 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 42 例 (41.6%) に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 14 例 (13.9%)、AST (GOT) 上昇 13 例 (12.9%)、γ-GTP 上昇 9 例 (8.9%)、下痢 9 例 (8.9%)、Al-P 上昇 7 例 (6.9%) であった。</p> <p>〈小児〉</p> <p>承認時における安全性評価対象例 107 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 30 例 (28.0%) に認められた。主なものは、下痢 14 例 (13.1%)、血小板増多 6 例 (5.6%)、ALT (GPT) 上昇 6 例 (5.6%) であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)偽膜性大腸炎 (0.1~1%)：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3)肝機能障害、黄疸（頻度不明）：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5)汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）：汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6)中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7)間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸ナトリウム デパケン、バレリン、ハイセレニン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
バルプロ酸ナトリウム デパケン、バレリン、ハイセレニン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明						

表 1.7-1 同種同効品一覧表(2-3)

一般的名称	ドリペナム水和物																																																					
使用上の注意 (続き)	<p>(2)重大な副作用（類薬）</p> <p>1)痙攣、意識障害：他のカルバペネム系抗生物質で、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。</p> <p>2)溶血性貧血：他のカルバペネム系抗生物質で、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)肺好酸球増加症（PIE 症候群）：他のカルバペネム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球增多等を伴う肺好酸球増加症（PIE 症候群）があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)血栓性静脈炎：他のカルバペネム系抗生物質で、血栓性静脈炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>5%以上</th> <th>0.5～5%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1}</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>顆粒球減少、血小板増多</td> <td>貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）、血小板減少、好塩基球増多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇</td> <td>LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、LAP上昇、ビリルビン上昇</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN上昇</td> <td>血清クレアチニン上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> <td>嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛</td> <td>食欲不振</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>しびれ感、振戦</td> <td></td> </tr> <tr> <td>菌交代症</td> <td></td> <td></td> <td>口内炎</td> <td>カンジダ症</td> </tr> <tr> <td>ビタミン欠乏症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>血清カリウム上昇</td> <td>頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛</td> <td>電解質異常（血清カリウム、血清ナトリウム、血清クロール）</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1)本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>(2)高齢者では、ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(1)テストテープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>(2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>(3)ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2)調製方法：通常、生理食塩液 100 mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと。</p> <p>(3)調製時：</p> <p>1)調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では 8 時間以内に、冷蔵庫保存では 24 時間以内に使用すること。（「取扱い上の注意」の項参照）</p> <p>2)キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。</p>				種類\頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1}		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹		血液		顆粒球減少、血小板増多	貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）、血小板減少、好塩基球増多		肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、LAP上昇、ビリルビン上昇			腎臓			BUN上昇	血清クレアチニン上昇	消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛	食欲不振	精神神経系			しびれ感、振戦		菌交代症			口内炎	カンジダ症	ビタミン欠乏症				ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）	その他		血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛	電解質異常（血清カリウム、血清ナトリウム、血清クロール）
種類\頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明																																																		
過敏症 ^{注1}		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹																																																			
血液		顆粒球減少、血小板増多	貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）、血小板減少、好塩基球増多																																																			
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、LAP上昇、ビリルビン上昇																																																				
腎臓			BUN上昇	血清クレアチニン上昇																																																		
消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛	食欲不振																																																		
精神神経系			しびれ感、振戦																																																			
菌交代症			口内炎	カンジダ症																																																		
ビタミン欠乏症				ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）																																																		
その他		血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛	電解質異常（血清カリウム、血清ナトリウム、血清クロール）																																																		
添付文書の 作成年月日	2012 年 5 月改訂（第 12 版）																																																					
備考	フィニバックスキット点滴用 0.25 g についての記載は省略した。																																																					

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-1)

一般的名称	メロペネム水和物		
販売名	(1)メロペン点滴用バイアル 0.25 g, (2)メロペン点滴用バイアル 0.5 g		
会社名	大日本住友製薬株式会社		
承認年月日	1995年6月30日		
再評価年月日	2004年9月		
再審査年月日	2004年9月		
規制区分	処方せん医薬品		
化学構造式	 <p style="text-align: center;">メロペネム水和物</p>		
剤型・含量	販売名	メロペン点滴用バイアル0.25 g	メロペン点滴用バイアル0.5 g
	剤型	バイアル	
	成分・含量 (1バイアル中)	日局メロペネム水和物 0.25 g (力価)	日局メロペネム水和物 0.5 g (力価)
効能・効果	<p>1. 一般感染症 <適応菌種> メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、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、シュードモナス属、緑膿菌、パークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p><適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>		
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>発熱性好中球減少症</p> <p>(1)本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。 ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱 ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合</p> <p>(2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。</p> <p>(3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。</p> <p>(4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。</p>		
用法・用量	<p>本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。</p> <p>さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1日3g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g(力価)を超えないこととする。</p>		
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1)高度の腎機能障害（例えばクレアチニンクリアランス値：30ml/分以下等）の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」、〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>(2)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p>		
禁忌(右の患者には投与しないこと)	<p>(1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者</p> <p>(2)パルブロン酸ナトリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>		
原則禁忌(右の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-2)

一般的名称	メロペネム水和物							
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)メロペネム水和物に関する注意</p> <p>1)カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすいつ体制を有する患者</p> <p>3)高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中樞神経症状が起りやすい。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照。〕</p> <p>4)高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕</p> <p>5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>6)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕</p> <p>7)てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中樞神経症状が起りやすい。〕</p> <p>(2)生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液 100 mL を含有)</p> <p>1)心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2)腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2)投与後 3～5 日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。</p> <p>(3)本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後 3 日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。</p> <p>(4)患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。</p> <p>(5)患者の状態などから判断して、7 日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。</p> <p>(6)AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇があらわれることがあるので、1 週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。</p> <p>(7)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。</p> <p>1)本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>2)好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。</p> <p>3)腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム デバケン バレリン ハイセレニン等</td> <td>本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。</td> <td>機序は解明されていない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>○一般感染症</p> <p>承認時までの臨床試験における調査例数 2683 例中 47 例(1.8%)に副作用が、また、399 例(14.9%)に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇(7.9% : 203 例/2573 例)、AST(GOT)上昇(6.9% : 178 例/2573 例)、好酸球増多(3.5% : 82 例/2345 例)等であった。</p> <p>市販後の使用成績調査 5242 例中 567 例(10.8%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は ALT(GPT)上昇(3.3% : 174 件)、AST(GOT)上昇(3.0% : 155 件)等であった。(再審査終了時)</p> <p>小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 52 例中 23 例 (44.2%) に、海外の小児臨床試験では 703 例中 107 例(15.2%)に認められた。主な副作用は下痢(4.5% : 34 例/755 例)、ALT(GPT)上昇(3.8% : 29 例/754 例)、AST(GOT)上昇(3.1% : 23 例/754 例) 等であった。</p> <p>○発熱性好中球減少症</p> <p>承認時までの国内臨床試験(成人及び小児)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 107 例中 50 例(46.7%)に認められた。主な副作用は肝機能障害(9.3% : 10 例)、ALT(GPT)上昇(8.4% : 9 例)、下痢(6.5% : 7 例)、AST(GOT)上昇(4.7% : 5 例)等であった。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明*) 観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)急性腎不全等の重篤な腎障害 (0.1%未満) 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸ナトリウム デバケン バレリン ハイセレニン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
バルプロ酸ナトリウム デバケン バレリン ハイセレニン等	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。						

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-3)

一般的名称	メロペナム水和物			
使用上の注意 (続き)	<p>3)劇症肝炎（頻度不明^{※1)}、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（0.1%未満） 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（0.1%未満） 観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5)間質性肺炎、PIE 症候群（0.1%未満） 観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6)痙攣、意識障害等の中枢神経症状（0.1%未満） 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。</p> <p>7)中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{※1)}) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8)汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血（頻度不明^{※1)}、白血球減少、血小板減少（0.1%未満） 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9)血栓性静脈炎（頻度不明^{※1)}) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>			
	(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{※1)}	
過敏症 ^{※2)}	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱、発赤等	熱感	
血液 ^{※2)}	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少等	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球の出現等		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、LA P、 γ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下等	黄疸		
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 β_2 -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性		
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振	
菌交代症		口内炎	カンジダ症	
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)		
その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK(CPK)上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加	ミオクローヌス、せん妄、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)	
	^{※1)} 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。			
	^{※2)} このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
5. 高齢者への投与	高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。			
	(1)高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。			
	(2)高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。			
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕			
	(2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕			
7. 小児等への投与	低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。			
	国内の小児臨床試験では、軽度の AST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。〔副作用〕の項参照			
8. 臨床検査結果に及ぼす影響	(1)テストテープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿酸検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。			
	(2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。			
	(3)ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。			
9. 適用上の注意	(1)投与経路			
	本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。			
	(2)調整時			
	1)溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存で6時間以内に、5℃保存では24時間以内に使用すること。			
	0.5 g パイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解した時の残存力価が90%以上を示した時間については、「取り扱い上の注意」の項参照。			
	2)本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表(3-4)

一般的名称	メロペネム水和物
使用上の注意 (続き)	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。</p> <p>(2)動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500 mg/kg及び1000 mg/kgともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180 mg/kg及び500 mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値（ALP, γ-GTP, NAG）の増加が認められ、また500 mg/kgでは尿細管障害像が認められた。</p> <p>(3)ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120 mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)及びALT(GPT)上昇が雌の240 mg/kg以上の投与で認められた。</p>
添付文書の 作成年月日	2012年1月改訂（第15版）
備 考	メロペン点滴用キット0.5 gについての記載は省略した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表(4-2)

一般的名称	スルパクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム				
使用上の注意 (続き)	<p>3. 相互作用 スルパクタム、アンピシリンともほとんど代謝されず、未変化体として尿中に排泄される。[「薬物動態」の項参照]。</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p>				
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		
	アロプリノール	アンピシリンとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序不明だが薬剤性の発疹がアロプリノールとアンピシリンを併用していた67例の入院患者のうち22.4%に認められ、アンピシリン単独服用例の1,257例では7.5%に認められた。またアンピシリンを併用しないアロプリノール服用患者283例のうち2.1%が薬剤性発疹を経験したという報告がある。		
	抗凝血薬	ペニシリン注射液が血小板の凝集・凝固に影響を与え、出血傾向を増強するおそれがある。	抗凝血作用とペニシリン注射液の血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される可能性がある。		
	経口避妊薬	アンピシリンとの併用により避妊効果が減弱したとの報告がある。	本剤は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、それにより経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。		
	メトトレキサート	ペニシリンとの併用により、メトトレキサートのクリアランスが減少するおそれがある。	メトトレキサートの尿細管分泌が阻害され、体内からの消失が遅延し、メトトレキサートの毒性が増強する可能性がある。		
	プロベネシド	併用により、本剤の血中濃度上昇、血中濃度半減期の延長、本剤の持つ毒性リスクの上昇のおそれがある。	プロベネシドの尿細管分泌抑制作用により本剤の排泄が遅延するおそれがある。		
	<p>4. 副作用 開発時:承認時における一般臨床試験及び比較臨床試験合計 1,593 例中 265 例 (16.64%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。このうち、副作用は 66 例 (4.14%)で、主なものは下痢 (1.51%)、発疹 (1.38%)、発熱 (0.50%) 等であった。臨床検査値異常は 217 例 (13.62%)で、主なものは ALT (GPT)上昇 (6.48%)、AST (GOT)上昇 (6.02%)、Al-P 上昇 (1.62%)等であった。 市販後における使用成績調査 (再審査終了時) : 3,566 例中 269 例 (7.54%)に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは肝機能異常 (2.89%)、ALT (GPT)上昇 (0.84%)、AST (GOT)上昇 (0.81%)、発疹 (0.67%)、下痢 (0.59%)等であった。 1 日用量 12 g (力価) を投与した一般臨床試験 (承認事項一部変更承認時) : 中等度から重度の市中肺炎患者を対象に、1 日用量 12 g (力価)を投与した一般臨床試験では、47 例中 10 例 (21.3%) に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは ALT (GPT) 上昇(10.6%)、AST (GOT) 上昇(10.6%)、Al-P 上昇(8.5%)、γ-GTP 上昇(6.4%)、下痢(4.3%) 等であった。</p>				
	<p>(1)重大な副作用</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(自発報告のため頻度不明)。</p> <p>2)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(自発報告のため頻度不明)。</p> <p>3)血液障害：無顆粒球症、貧血(溶血性貧血を含む)(0.38%)、血小板減少(0.19%)等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと(無顆粒球症は自発報告のため頻度不明)。</p> <p>4)急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全 (0.1%未満)、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと(間質性腎炎は自発報告のため頻度不明)。</p> <p>5)偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと(自発報告のため頻度不明)。</p> <p>6)肝機能障害：肝機能障害 (0.10%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7)間質性肺炎、好酸球性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎 (0.1%未満)、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと(好酸球性肺炎は自発報告のため頻度不明)。</p>				
	<p>(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>				
		1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
	皮膚 ^{注2)}		発疹、そう痒感	蕁麻疹	多形紅斑
	血液 ^{注3)}	好酸球増多	白血球減少		
	肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	Al-P 上昇、LAP 上昇、ビリルビン値上昇、γ-GTP 上昇	黄疸	
	消化器		下痢・軟便、悪心・嘔吐	腹部不快感	
	中枢神経				痙攣等の神経症状
	菌交代症				口内炎、カンジダ症
	その他	発熱		ビタミン K 欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)	ビタミン B 群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
	<p>注1)：自発報告のため頻度不明。 注2)：発現した場合には投与を中止すること。 注3)：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>				

表 1.7-1 同種同効品一覧表(4-3)

一般的名称	スルパクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム
使用上の注意 (続き)	<p>5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1)高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)アンピシリンの大量（3,000 mg/kg/日）投与でラットに催奇形性が報告されているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (2)母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。</p> <p>7. 小児等への投与 (1)低出生体重児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 (2)新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 (3)1歳以下の小児では下痢・軟便の発現頻度が高いので、慎重に投与すること。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1)本剤の投与により、クリニテスト、ベネディクト試薬、あるいはフェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。 (2)妊婦へのアンピシリン投与により、総結合型エストリオール、エストリオール-グルクロニド、結合型エストロン、エストラジオールの一時的な血清中濃度の減少を呈することがあるので注意すること。</p> <p>9. 過量投与 β-ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用を引き起こすことが考えられるので、腎障害患者に過量投与された場合は血液透析を用いて体内から除去すること。</p> <p>10. 適用上の注意 (1)調製時：溶解後は速やかに使用すること（特にグルコース、フルクトース、キシリトール、マルトース等の糖質含有溶解液に溶解した場合にはアンピシリンの力価が低下するので、速やかに使用し、保存しないこと）。 (2)投与時：静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。 (3)配合変化としてアンピシリンとアミノグリコシド系抗生物質製剤（硫酸ジベカシン、硫酸アルベカシン等）を混合すると力価が低下したとの報告がある。 併用に際しては投与部位を変える及び1時間以上投与間隔をあけるなど投与方法に注意すること。</p>
添付文書の 作成年月日	2012年8月改訂(第11版)
備考	—

表 1.7-1 同種同効品一覧表(5-2)

一般的名称	イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム																	
使用上の注意 (続き)	<p>4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕</p> <p>6)てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕</p> <p>7)肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2)生理食塩液に関する注意（キット製品では生理食塩液 100 mL を含有）</p> <p>1)心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2)腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2)痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状があらわれることがある。特に、腎障害や中枢神経障害のある患者で起りやすいので、これらの患者に投与するにあたっては減量等を考慮すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルプロ酸ナトリウム： デパケン</td> <td>本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ガンシクロビル</td> <td>痙攣の発現が報告されている。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ファロペネムナトリウム</td> <td>ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇することが報告されている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>臨床試験（治験）</p> <p>総症例 2,619 例中 114 例（4.35%）、152 件の副作用が認められた。その主なものは、発疹 25 件（0.95%）、下痢 27 件（1.03%）、嘔気 35 件（1.34%）、嘔吐 14 件（0.53%）、食欲不振 10 件（0.38%）であり、中枢神経系の副作用として痙攣 2 件（0.08%）が認められた。また、臨床検査値異常は 2,592 例中 295 例（11.38%）、509 件に認められ、主なものは AST (GOT) 上昇 131 件、ALT (GPT) 上昇 135 件、ALP 上昇 43 件、好酸球増多 53 件、血小板増多 25 件等であった。</p> <p>使用成績調査（再審査終了時）</p> <p>総症例 11,993 例中 486 例（4.05%）、649 件の副作用（副作用と判定された臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、発疹 57 件（0.48%）、発熱 13 件（0.11%）、下痢 22 件（0.18%）、嘔気 120 件（1.00%）、嘔吐 53 件（0.44%）、食欲不振 17 件（0.14%）、肝機能異常 57 件（0.48%）、AST (GOT) 上昇 33 件（0.28%）、ALT (GPT) 上昇 35 件（0.29%）、好酸球増多 17 件（0.14%）等であった。なお中枢神経系の副作用として痙攣 18 件（0.15%）、意識障害 2 件（0.02%）が認められた。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>1)痙攣(0.14%)、呼吸停止(頻度不明)、意識障害(0.1%未満)、意識喪失(頻度不明)、呼吸抑制(頻度不明)、錯乱(頻度不明)、不穏(頻度不明)：中枢神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。特に、腎障害や中枢神経障害のある患者に起りやすいので、投与する場合には注意すること。</p> <p>2)ショック、アナフィラキシー様症状(ともに頻度不明)：初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。</p> <p>3)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(ともに頻度不明)</p> <p>4)重篤な肝障害：劇症肝炎(頻度不明)、肝炎(頻度不明)等の重篤な肝障害、肝不全(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</p> <p>5)気管支痙攣(0.1%未満)、間質性肺炎(頻度不明)、PIE 症候群(頻度不明)：喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6)汎血球減少症(0.1%未満)、骨髄抑制(0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明)：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</p> <p>7)急性腎不全、尿崩症(ともに頻度不明)：重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</p> <p>8)偽膜性大腸炎(0.1%未満)：血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9)血栓性静脈炎(0.1%未満)</p>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルプロ酸ナトリウム： デパケン	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明	ファロペネムナトリウム	ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇することが報告されている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
バルプロ酸ナトリウム： デパケン	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明																
ファロペネムナトリウム	ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇することが報告されている。																

表 1.7-1 同種同効品一覧表(5-3)

一般的名称	イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム		
使用上の注意 (続き)	(2)その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
	種類/頻度	頻度不明	0.1～5%未満
	過敏症		発疹、癢疹、発熱
	血液		顆粒球減少、好酸球増多、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少
	肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、尿ウロビリノーゲン上昇
	腎臓	乏尿、血尿	BUN上昇
	消化器	血中アミラーゼ上昇、舌変色	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振
	精神神経系	幻覚、譫妄	
	菌交代症		
	ビタミン欠乏症		
その他			
<p>5. 高齢者への投与 本剤は腎排泄型の薬剤である。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、副作用〔「副作用」の項参照〕があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、他の抗生物質(セフェム系、アミノグリコシド系等)を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1)テストープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。 (2)直接クームス試験陽性を呈することがある。</p> <p>9. 適用上の注意 (1)投与経路：本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。 (2)調製方法： 1)本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認して使用すること。 2)溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で4時間以内に使用すること。 3)本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。 4)寒冷期には溶解液を体温程度に温めて使用すること。</p> <p>10. その他の注意 本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。</p>			
添付文書の 作成年月日	2010年10月改訂（第16版）		
備考	チェナム点滴静注用キット0.5gについての記載は省略した。		

表 1.7-1 同種同効品一覧表(6-1)

一般的名称	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム		
販売名	(1)スルペラゾン静注用 0.5 g, (2)スルペラゾン静注用 1 g		
会社名	ファイザー株式会社		
承認年月日	1986年4月30日		
再評価年月日	2004年9月		
再審査年月日	1993年9月		
規制区分	処方せん医薬品		
化学構造式	<p style="text-align: center;">スルバクタムナトリウム セフォペラゾンナトリウム</p>		
剤型・含量	販売名	スルペラゾン静注用0.5 g	スルペラゾン静注用1 g
	剤型	バイアル	
(1)バイアル中)	成分・含量	日局スルバクタムナトリウム0.25 g (力価)	日局スルバクタムナトリウム0.5 g (力価)
		日局セフォペラゾンナトリウム0.25 g (力価)	日局セフォペラゾンナトリウム0.5 g (力価)
(キット製品 略)			
効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属，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・レットゲリ，モルガネラ・モルガニー，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</p> <p>〈適応症〉</p> <p>敗血症，感染性心内膜炎，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍，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</p>		
用法・用量	<p>スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムとして，通常成人には1日1～2 g (力価)を2回に分けて静脈内注射する．小児にはスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムとして，1日40～80 mg (力価)/kgを2～4回に分けて静脈内注射する．</p> <p>難治性又は重症感染症には，症状に応じて成人では1日量4 g (力価)まで増量し2回に分けて投与する．小児では1日量160 mg (力価)/kgまで増量し2～4回に分割投与する．</p> <p>〈静脈内注射の場合〉</p> <p>日局注射用水，日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し，緩徐に投与する．</p> <p>〈点滴静脈内注射の場合〉</p> <p>補液に溶解して用いる．(注意：注射用水を用いると溶液が等張にならないため用いないこと)</p> <p>〈キットの場合〉</p> <p>(略)</p> <p>なお，溶解後は速やかに使用すること．</p>		
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，β-ラクタマーゼ産生菌，かつセフォペラゾン耐性菌を確認し，疾病の治療に必要な最少限の期間の投与にとどめること．		
禁忌(右の患者には投与しないこと)	本剤の成分によるショックの既往歴のある患者		
原則禁忌(右の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること)	本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者		
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>バイアル及びキット共通</p> <p>(1)ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者</p> <p>(3)高度の肝障害のある患者〔血中濃度半減期が延長するので，投与量・投与間隔に注意すること．〕</p> <p>(4)高度の腎障害のある患者〔血中濃度半減期が延長するので，投与量・投与間隔に注意すること．〕</p> <p>(5)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがあるので観察を十分に行うこと．〕</p> <p>(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>キットのみ</p> <p>(略)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤によるショック，アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること．</p> <p>(1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと．なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること．</p> <p>(2)投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと．</p> <p>(3)投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと．特に，投与開始直後は注意深く観察すること．</p>		

表 1.7-1 同種同効品一覧表(6-2)

一般的名称	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム																																										
使用上の注意 (続き)	<p>3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="331 284 1385 510"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 288 459 315">薬剤名等</th> <th data-bbox="464 288 906 315">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="911 288 1380 315">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 320 459 398">利尿剤(フロセミド等)</td> <td data-bbox="464 320 906 398">類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告されているので、併用する場合には腎機能に注意すること。</td> <td data-bbox="911 320 1380 398">機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿細管細胞へのセフェム薬の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 403 459 506">アルコール</td> <td data-bbox="464 403 906 506">ジスルフィラム様作用(潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛等)があらわれることがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間はアルコールの摂取を避けること。</td> <td data-bbox="911 403 1380 506">テトラゾールチオメチル基が、肝におけるエタノールの分解を阻害することで、血中アセトアルデヒドの蓄積が生じ、潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛などがあらわれることがある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	利尿剤(フロセミド等)	類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告されているので、併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿細管細胞へのセフェム薬の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。	アルコール	ジスルフィラム様作用(潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛等)があらわれることがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間はアルコールの摂取を避けること。	テトラゾールチオメチル基が、肝におけるエタノールの分解を阻害することで、血中アセトアルデヒドの蓄積が生じ、潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛などがあらわれることがある。																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																									
利尿剤(フロセミド等)	類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告されているので、併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿細管細胞へのセフェム薬の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。																																									
アルコール	ジスルフィラム様作用(潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛等)があらわれることがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間はアルコールの摂取を避けること。	テトラゾールチオメチル基が、肝におけるエタノールの分解を阻害することで、血中アセトアルデヒドの蓄積が生じ、潮紅, 悪心, 頻脈, 多汗, 頭痛などがあらわれることがある。																																									
	<p>4. 副作用 開発時及び承認後6年間の調査(再審査終了時)において、12,808例中1,023例(7.99%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、下痢(0.75%)、発疹(0.45%)、発熱(0.21%)等であった。臨床検査値異常の主なものは、ALT(GPT)上昇(3.41%)、AST(GOT)上昇(3.18%)、Al-P上昇(1.05%)等であった。</p>																																										
	<p>(1)重大な副作用(自発報告のため頻度不明)</p> <p>1)ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難等): ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)急性腎不全: 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)偽膜性大腸炎: 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4)間質性肺炎、PIE症候群: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6)血液障害: 溶血性貧血、汎血球減少症、顆粒球減少(無顆粒球症を含む)、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7)劇症肝炎: 劇症肝炎が起こることがあるので定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>																																										
	<p>(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td></td> <td>発疹(斑状丘疹性皮疹等), そう痒</td> <td>蕁麻疹, 紅斑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>赤血球減少, 血小板増多, 白血球減少, 好酸球増多</td> <td>貧血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT), ALT(GPT), Al-Pの上昇等の肝機能障害</td> <td>ビリルビンの上昇</td> <td>黄疸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢, 軟便, 悪心・嘔吐</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>中枢神経</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>痙攣</td> </tr> <tr> <td>菌交代</td> <td></td> <td></td> <td>口内炎, カンジダ症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>発熱^{注2)}</td> <td>頭痛, 血尿</td> <td>ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症, 出血傾向等), ビタミンB群欠乏症状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎等), 低血圧, 血管炎, 注射部静脈炎, 注射部痛</td> </tr> </tbody> </table>				1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}		発疹(斑状丘疹性皮疹等), そう痒	蕁麻疹, 紅斑		血液		赤血球減少, 血小板増多, 白血球減少, 好酸球増多	貧血		肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), Al-Pの上昇等の肝機能障害	ビリルビンの上昇	黄疸		消化器		下痢, 軟便, 悪心・嘔吐			中枢神経				痙攣	菌交代			口内炎, カンジダ症		その他		発熱 ^{注2)}	頭痛, 血尿	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症, 出血傾向等), ビタミンB群欠乏症状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎等), 低血圧, 血管炎, 注射部静脈炎, 注射部痛
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																							
過敏症 ^{注2)}		発疹(斑状丘疹性皮疹等), そう痒	蕁麻疹, 紅斑																																								
血液		赤血球減少, 血小板増多, 白血球減少, 好酸球増多	貧血																																								
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT), Al-Pの上昇等の肝機能障害	ビリルビンの上昇	黄疸																																								
消化器		下痢, 軟便, 悪心・嘔吐																																									
中枢神経				痙攣																																							
菌交代			口内炎, カンジダ症																																								
その他		発熱 ^{注2)}	頭痛, 血尿	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症, 出血傾向等), ビタミンB群欠乏症状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎等), 低血圧, 血管炎, 注射部静脈炎, 注射部痛																																							
	<p>注1: 自発報告のため頻度不明。 注2: 発現した場合には投与を中止すること。</p>																																										
	<p>5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>																																										
	<p>(1)高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。</p>																																										
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。</p>																																										
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</p>																																										
	<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1)テストペ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。 (2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。</p>																																										
	<p>9. 過量投与 β-ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用を引き起こすことが考えられるので、腎障害患者に過量投与された場合は血液透析等を用いて体内から除去すること。</p>																																										

表 1.7-1 同種同効品一覧表(6-3)

一般的名称	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム
使用上の注意 (続き)	<p>10. 適用上の注意</p> <p>(1)調製時：本剤の使用に当っては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず溶液保存を必要とする場合でも、室温保存で6時間以内に、冷蔵庫保存では48時間以内に使用すること。</p> <p>但し、キットの場合は残液を決して使用しないこと。</p> <p>(2)投与前：</p> <p>①輸注に際しては、感染に対する配慮をすること(患者の皮膚や器具消毒)。</p> <p>②寒冷期には体温程度に温めて使用すること。</p> <p>(3)投与时：本剤は静脈内のみ投与し、皮下や筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(4)静脈内大量投与により、まれに血管痛、血栓性静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するために注射液の調製、注射部位、注射方法などについて十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、血管痛があらわれた場合には、注射部位を変更するか、場合によっては投与を中止すること。</p> <p>11. その他の注意</p> <p>幼若ラットに皮下投与した実験において精巣萎縮、精子形成抑制作用が発現したとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月日	2009年6月改訂（第9版）
備 考	スルペラゾンキット静注用1gについての記載は省略した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表(7-1)

一般的名称	セフトジジム水和物																										
販売名	モダシン静注用 0.5 g, モダシン静注用 1 g																										
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社																										
承認年月日	1986年4月30日																										
再評価年月日	2004年9月																										
再審査年月日	1994年9月																										
規制区分	処方せん医薬品																										
化学構造式	 <p style="text-align: center;">セフトジジム</p>																										
剤型・含量	販売名	モダシン静注用0.5 g	モダシン静注用1 g																								
	剤型	バイアル																									
	成分・含量 (1バイアル中)	日局セフトジジム 0.5 g (力価)	日局セフトジジム 1 g (力価)																								
効能・効果	<p>〈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, 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, シュードモナス属, 緑膿菌, パークホルデリア・セバシア, ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</p> <p>〈適応症〉 敗血症, 感染性心内膜炎, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症), 腹膜炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍, 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, 化膿性髄膜炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</p>																										
効能・効果に関連する使用上の注意	—																										
用法・用量	<p>成人：通常，成人には1日1～2 g (力価)を2回に分け静脈内に注射する。なお，難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を4 g (力価)まで増量し，2～4回に分けて投与する。</p> <p>小児：通常，小児には1日40～100 mg (力価)/kgを2～4回に分けて静脈内に注射する。なお，難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を150 mg (力価)/kgまで増量し，2～4回に分けて投与する。</p> <p>未熟児・新生児：通常，未熟児・新生児の生後0～3日齢には1回20 mg (力価)/kgを1日2～3回，また，生後4日齢以降には1回20 mg (力価)/kgを1日3～4回静脈内に注射する。なお，難治性又は重症感染症には，症状に応じて1日量を150 mg (力価)/kgまで増量し，2～4回に分けて投与する。</p> <p>静脈内注射に際しては，日局注射用水，日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し，緩徐に投与する。なお，本剤は糖液，電解質液又はアミノ酸製剤などの補液に加えて30分～2時間かけて点滴静注することもできる。</p>																										
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1)本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2)腎機能障害患者では，血中濃度半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められ，血中濃度が増大するので，腎機能障害の程度に応じて投与量，投与間隔の調節が必要である。</p> <p>下表に投与方法の一例を示す。〔外国人のデータ〕</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2">腎機能検査値</th> <th colspan="2">投与方法</th> </tr> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> <th>血清クレアチニン (mg/dL)</th> <th>1回投与量 [g(力価)]</th> <th>投与間隔 (時間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50～31</td> <td>1.7～2.3</td> <td>1.0</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>30～16</td> <td>2.3～4.0</td> <td>1.0</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>15～6</td> <td>4.0～5.6</td> <td>0.5</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td><5</td> <td>>5.6</td> <td>0.5</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table>			腎機能検査値		投与方法		クレアチニンクリアランス (mL/min)	血清クレアチニン (mg/dL)	1回投与量 [g(力価)]	投与間隔 (時間)	50～31	1.7～2.3	1.0	12	30～16	2.3～4.0	1.0	24	15～6	4.0～5.6	0.5	24	<5	>5.6	0.5	48
腎機能検査値		投与方法																									
クレアチニンクリアランス (mL/min)	血清クレアチニン (mg/dL)	1回投与量 [g(力価)]	投与間隔 (時間)																								
50～31	1.7～2.3	1.0	12																								
30～16	2.3～4.0	1.0	24																								
15～6	4.0～5.6	0.5	24																								
<5	>5.6	0.5	48																								
禁忌(右の患者には投与しないこと)	本剤の成分によるショックの既往歴のある患者																										
原則禁忌(右の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること)	本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者																										
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者</p> <p>(3)高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので，投与量を減ずるか，投与間隔をあけて使用すること〕(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)</p>																										

表 1.7-1 同種同効品一覧表(7-2)

一般的名称	セフトジジム水和物																																						
使用上の注意 (続き)	(4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと〕																																						
	(5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)																																						
	2. 重要な基本的注意																																						
	(1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。																																						
	1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。																																						
	2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。																																						
	3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。																																						
	(2)本剤の投与に際しては定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。																																						
	3. 相互作用																																						
	併用注意(併用に注意すること)																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>利尿剤 フロセミド等</td> <td>動物実験(ラット)でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。</td> <td>機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。危険因子：高度の腎障害</td> </tr> <tr> <td>経口避妊薬</td> <td>経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。</td> <td>腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	利尿剤 フロセミド等	動物実験(ラット)でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。危険因子：高度の腎障害	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。																													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
利尿剤 フロセミド等	動物実験(ラット)でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。危険因子：高度の腎障害																																					
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。																																					
	4. 副作用																																						
	総症例 25005 例中、869 例 (3.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST (GOT)、ALT (GPT)上昇等の肝機能異常 460 例 (1.8%)、好酸球増多、白血球減少等の血液像異常 172 例 (0.7%)、発疹、痒痒等の皮膚症状 117 例 (0.5%)であった(再審査終了時)。																																						
	(1)重大な副作用																																						
	1)ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、気管支痙攣、呼吸困難、顔面潮紅、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。																																						
	2)急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明 ^{注1)})があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。																																						
	3)汎血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明 ^{注1)})、血小板減少(0.1%未満)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。																																						
	4)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明 ^{注1)})があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。																																						
	5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明 ^{注1)})、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明 ^{注1)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。																																						
	6)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(頻度不明 ^{注1)})、PIE 症候群(頻度不明 ^{注1)})等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。																																						
	7)肝炎、肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う急性肝炎、肝機能障害や黄疸があらわれることがある(頻度不明 ^{注1)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。																																						
	8)精神神経症状：脳症、昏睡、意識障害、痙攣、振戦、ミオクローヌス等の精神・神経症状があらわれることがある(頻度不明 ^{注1)})。特に、腎機能障害患者で減量を行わなかった場合にあらわれやすい。																																						
	(2)その他の副作用																																						
	以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1%~1.8%</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>発疹、発熱</td> <td>蕁麻疹、紅斑、痒痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>顆粒球減少、好酸球増多</td> <td>貧血、血小板増多</td> <td>リンパ球増多</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、γ-GTP等の上昇</td> <td>黄疸、ビリルビン等の上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN等の上昇</td> <td>クレアチニン等の上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振</td> <td></td> </tr> <tr> <td>菌交代症</td> <td></td> <td>口内炎、カンジダ症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ビタミン欠乏症</td> <td></td> <td></td> <td>ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>めまい、頭痛、味覚障害、口渇感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		0.1%~1.8%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、痒痒		血液	顆粒球減少、好酸球増多	貧血、血小板増多	リンパ球増多	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、γ-GTP等の上昇	黄疸、ビリルビン等の上昇		腎臓	BUN等の上昇	クレアチニン等の上昇		消化器	下痢	悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振		菌交代症		口内炎、カンジダ症		ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	その他		めまい、頭痛、味覚障害、口渇感			
	0.1%~1.8%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																				
過敏症 ^{注2)}	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、痒痒																																					
血液	顆粒球減少、好酸球増多	貧血、血小板増多	リンパ球増多																																				
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、γ-GTP等の上昇	黄疸、ビリルビン等の上昇																																					
腎臓	BUN等の上昇	クレアチニン等の上昇																																					
消化器	下痢	悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振																																					
菌交代症		口内炎、カンジダ症																																					
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)																																				
その他		めまい、頭痛、味覚障害、口渇感																																					
	注1) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。																																						
	注2) このような場合には投与を中止すること。																																						
	5. 高齢者への投与																																						
	高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。																																						
	(1)高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。																																						
	(2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。																																						

表 1.7-1 同種同効品一覧表(7-3)

一般的名称	セフトジジム水和物
使用上の注意 (続き)	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。</p> <p>(2)授乳婦への投与は慎重に行うこと〔ヒト母乳中への移行が報告されている〕。</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(1)テストテープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>(2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>過量投与による大脳刺激により、痙攣、意識障害等の精神・神経症状を起こすことがある。なお、本剤の血中濃度は透析により下げることができる。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)静脈内大量投与：静脈内大量投与により血管痛、血栓性静脈炎等を起こすことがあるので、これを予防するため注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分に注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。</p> <p>(2)調整時：配合時には配合変化データを参照すること。次の注射剤と混合後、配合変化を起こすことが確認されているので注意すること。</p> <p>1)バンコマイシン塩酸塩、ガベキサートメシル酸塩、プロムヘキシシリン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、カンレノ酸カリウム、ジピリダモールと配合すると白濁・沈殿を生じることがあるため、混注しないこと。</p> <p>2)フルオロウラシル、テガフル、アミノフィリン水和物と配合すると時間の経過とともに本剤の力価が低下することがあるため、速やかに使用すること。</p> <p>3)本剤の安定性が低下するため、炭酸水素ナトリウム注射液を溶解や希釈に用いないこと。</p> <p>(3)調製後：調製後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で6時間、冷蔵庫保存で72時間以内に使用すること。</p>
添付文書の 作成年月日	2009年11月改訂（第14版）
備考	—

表 1.7-1 同種同効品一覧表(8-1)

一般的名称	ピペラシリンナトリウム		
販売名	ペントシリン注射用 1 g, ペントシリン 注射用 2 g		
会社名	富山化学工業株式会社		
承認年月日	1979年5月22日		
再評価年月日	2004年9月		
再審査年月日	-		
規制区分	処方せん医薬品		
化学構造式	 <p style="text-align: center;">ピペラシリンナトリウム</p>		
剤型・含量	販売名	ペントシリン 注射用 1 g	ペントシリン 注射用 2 g
	剤型	バイアル	
	成分・含量(1バイアル中)	日局ピペラシリンナトリウム1 g (力価)	日局ピペラシリンナトリウム2 g (力価)
効能・効果	<p>(適応菌種)</p> <p>ピペラシリンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌属, 腸球菌属, 大腸菌, シトロバクター属, 肺炎桿菌, 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, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)</p> <p>(適応症)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症 ・急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染 ・膀胱炎, 腎盂腎炎 ・胆嚢炎, 胆管炎 ・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 ・化膿性髄膜炎 		
用法・用量	<p>ピペラシリンナトリウムとして, 通常成人には, 1日2~4g(力価)を2~4回に分けて静脈内に投与するが, 筋肉内に投与もできる。</p> <p>通常小児には1日50~125mg(力価)/kgを2~4回に分けて静脈内に投与する。</p> <p>なお, 難治性又は重症感染症には症状に応じて, 成人では1日8g(力価), 小児では1日200mg(力価)/kgまで増量して静脈内に投与する。</p> <p>静脈内投与に際しては, 日局注射用水, 日局生理食塩水又は日局ブドウ糖注射液に溶解し緩徐に注射する。</p> <p>点滴による静脈内投与に際しては, 通常本剤1~2g(力価)を100~500mLの補液に加え, 1~2時間で注射する。</p> <p>筋肉内投与に際しては, 通常本剤1g(力価)を日局リドカイン注射液(0.5w/v%)3mLに溶解し注射する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・点滴静注時の溶解にあたっての注意 ・点滴静注にあたっては, 注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため)。 		
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 高度の腎障害のある患者には, 投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。 2. 本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 		
禁忌(右の患者には投与しないこと)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 2. 伝染性単核球症の患者 [ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある] 		
原則禁忌(右の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)	本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者		
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> (1)セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 [ショックがあらわれるおそれがあるので, 十分な問診を行うこと] (2)本人又は両親兄弟に気管支喘息, 発疹, 蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者 [アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので, 十分な問診を行うこと] (3)高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」項参照)] (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者, 全身状態の悪い患者 [食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では, ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと] (5)出血素因のある患者 [出血傾向を助長するおそれがある] (6)肝障害のある患者 [血中濃度が持続するおそれがある] (7)高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照] 2. 重要な基本的注意 <p>本剤によるショック, アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので, 次の措置をとること。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお, 抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 		

表 1.7-1 同種同効品一覧表(8-2)

一般的名称	ピペラシリンナトリウム																												
使用上の注意 (続き)	(2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 (3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。																												
	3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メトトレキサート</td> <td>メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。 血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。</td> <td>腎尿細管分泌の阻害により、メトトレキサートの腎排泄が遅延させると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。 血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、メトトレキサートの腎排泄が遅延させると考えられる。																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。 血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、メトトレキサートの腎排泄が遅延させると考えられる。																											
	4. 副作用 承認時までの調査では、副作用(臨床検査値の変動を含む)は2,432例中148例(6.09%)であった。また、承認後4年間(1979年5月～1983年8月)の使用成績調査では、19,884例中396例(1.99%)であった。 承認時及び承認後4年間の調査において、副作用は総症例22,316例中544例(2.44%)に認められ、発現件数は1,119件であった。その主なものは、発疹175件(0.78%)、AST(GOT)上昇152件(0.68%)、ALT(GPT)上昇143件(0.64%)、発熱120件(0.54%)、白血球減少66件(0.30%)等であった。 なお、本項には承認時以降発現した頻度が不明な副作用も含む。																												
	(1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、蕁麻疹等)(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)汎血球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(0.1%未満)、血小板減少(0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6)発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7)横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 8)肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																												
	(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>0.1～1.0%未満又は頻度不明</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発熱、発疹、痒痒</td> <td>浮腫、蕁麻疹、リンパ節腫脹</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>顆粒球減少、好酸球増多</td> <td>血小板減少、貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇</td> <td>黄疸</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐</td> <td>下痢、食欲不振、腹痛</td> </tr> <tr> <td>中枢神経</td> <td>腎不全患者大量投与で痙攣等の神経症状^{注2)}</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>菌交代症</td> <td>—</td> <td>口内炎、カンジダ症</td> </tr> <tr> <td>ビタミン欠乏症</td> <td>ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)^{注2)}</td> <td>ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>—</td> <td>頭痛、筋肉痛、しびれ</td> </tr> </tbody> </table>		種類	0.1～1.0%未満又は頻度不明	0.1%未満	過敏症	発熱、発疹、痒痒	浮腫、蕁麻疹、リンパ節腫脹	血液	顆粒球減少、好酸球増多	血小板減少、貧血	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇	黄疸	消化器	悪心・嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛	中枢神経	腎不全患者大量投与で痙攣等の神経症状 ^{注2)}	—	菌交代症	—	口内炎、カンジダ症	ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等) ^{注2)}	ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	その他	—	頭痛、筋肉痛、しびれ
種類	0.1～1.0%未満又は頻度不明	0.1%未満																											
過敏症	発熱、発疹、痒痒	浮腫、蕁麻疹、リンパ節腫脹																											
血液	顆粒球減少、好酸球増多	血小板減少、貧血																											
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇	黄疸																											
消化器	悪心・嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛																											
中枢神経	腎不全患者大量投与で痙攣等の神経症状 ^{注2)}	—																											
菌交代症	—	口内炎、カンジダ症																											
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等) ^{注2)}	ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)																											
その他	—	頭痛、筋肉痛、しびれ																											
	注2) 頻度不明																												
	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。																												
	(1)高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。																												
	(2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。																												
	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。																												
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。																												
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の投与により、クリニテスト、ベネディクト試薬等の還元法による尿糖検査では、偽陽性を呈することがあるので注意すること。																												

表 1.7-1 同種同効品一覧表(8-3)

一般的名称	ピペラシリンナトリウム
使用上の注意 (続き)	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)溶解後：</p> <p>1)溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも冷蔵庫中(約5℃)に保存し、24時間以内に使用すること。</p> <p>2)アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)と配合すると、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。</p> <p>(2)静脈内投与時：静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。</p> <p>(3)筋肉内投与時：筋肉内注射にあたっては、組織、神経への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>1)神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>2)繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行うこと。</p> <p>3)新生児、低出生体重児、乳・幼・小児には筋肉内投与しないこと。</p> <p>4)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。</p> <p>5)日局リドカイン注射液(0.5 w/v%)で溶解した溶液は静脈内への注射を絶対避けること。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1)本剤の投与に際しては、定期的に血液検査、肝機能検査等を行うことが望ましい。</p> <p>(2)外国において嚢胞性線維症の患者で本剤の過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。</p> <p>(3)併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月日	2009年7月改訂（第13版）
備 考	—

ゾシン静注用 2.25

ゾシン静注用 4.5

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.8 添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

目次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠.....	19
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	25

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を4～7ページに示した。

今回の承認事項一部変更承認申請に伴う変更箇所を下線で示した。

201●年●月改訂（第●版）（第3版（2011年1月改訂）をもとに作成）

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱及びラベルに表示の期限内に使用すること
 β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤
 処方せん医薬品^{※1}

日本標準商品分類番号
 876139

ゾシン®静注用2.25

ゾシン®静注用4.5

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

最新の添付文書を参照する

	ゾシン静注用 2.25	ゾシン静注用 4.5
承認番号	22000AMX01706000	22000AMX01707000
薬価収載	2008年9月	2008年9月
販売開始	2008年10月	2008年10月
効能追加	201●年●月	201●年●月

ZOSYN®

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 伝染性単核球症の患者
[ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある]

【組成・性状】

販売名	ゾシン静注用 ^{※1} 2.25	ゾシン静注用 ^{※1} 4.5
成分・含量 (バイアル中)	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))	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))
添加物	炭酸水素ナトリウム ^{※2}	
色・製剤	用時溶解して用いる白色～微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤	

注1) 溶解補助剤として使用しているが、凍結乾燥により炭酸ガス及び水として消失している。

溶解時のpH及び浸透圧比

溶解液	濃度	pH	浸透圧比 ^{※2)}
注 射 用 水	4.5g(力価)/20mL	5.7~6.0	約3
生 理 食 塩 液	4.5g(力価)/20mL	5.7~6.0	約4
	4.5g(力価)/100mL	5.0~5.6	約2
5%(w/v)ブドウ糖注射液	4.5g(力価)/20mL	5.7~6.0	約4
	4.5g(力価)/100mL	5.1~5.7	約2

注2) 生理食塩液に対する比

Na含有量：ゾシン静注用4.5中、Na 9.39 mEq (216 mg) を含有する。

【効能又は効果】

<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、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、ブレボテラ属

<適応症>

敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、β-lactamaseの関与が考えられ、本剤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。

【用法及び用量】

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合
 通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・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。
 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。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。

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。

●小児の用量について

小児の「臨床成績」及び「薬物動態」を参照のこと。

●点滴静注時の溶解にあたっての注意

点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと（溶液が等張にならないため）。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 1日4回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち1日4回投与が必要な患者を選択し使用すること。
2. 本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
3. 本剤は通常、点滴静注するのが望ましいが、著しい水分摂取制限がかかっている場合等点滴静注が困難な場合には、必要に応じて緩徐に静脈内投与できる。
4. 腎機能障害患者では、血漿半減期の遅延及びAUCの増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
[ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと]
- (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
[アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと]
- (3)腎障害のある患者（血液透析患者を含む）
[高い血中濃度が持続するので、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態」の項参照）]
- (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
[食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと]
- (5)出血素因のある患者
[出血傾向を助長するおそれがある]
- (6)肝障害のある患者
[血中濃度が持続するおそれがある]
- (7)高齢者
[「5.高齢者への投与」の項参照]
- (8)乳・幼児

[乳・幼児（2歳未満）については下痢，軟便が発現しやすい（「7.小児等への投与」の項参照）]

2.重要な基本的注意

(1)本剤による**ショック，アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。

- 1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2)投与に際しては，必ず**ショック等**に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3)投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。

(2)本剤の投与に際しては，**頻回に血液検査，肝機能・腎機能検査等**を行うことが望ましい。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により，プロベネシドがタゾバクタム，ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し，メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により，ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。
抗凝血薬（ワルファリン等）	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので，凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長，出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。

4.副作用

腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験における副作用評価可能症例数は486例で，副作用発現率は61.1%（297例）であった。主な副作用は下痢28.6%，便秘2.7%，発疹2.1%，嘔吐及び発熱1.9%，肝機能異常及び頭痛1.4%等であった。また，臨床検査値の変動は主としてALT（GPT）上昇12.6%，γ-GTP上昇9.9%，AST（GOT）上昇9.7%，好酸球増多6.4%，AI-P上昇3.7%等であった。

(1)重大な副作用

- 1)**ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状（呼吸困難，喘息様発作，痒痒等）（頻度不明）を起こすことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2)**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 3)**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸**：劇症肝炎等の重篤な肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害，黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4)**急性腎不全，間質性腎炎**：急性腎不全（0.4%），間質性腎炎（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5)**汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，溶血性貧血**：汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少症，溶血性貧血（初期症状：発熱，咽頭痛，皮下・粘膜出血，貧血，黄疸等）（頻度不明）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 6)**偽膜性大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）があらわれることがあるので，腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 7)**間質性肺炎，PIE 症候群**：間質性肺炎（0.2%），PIE 症候群等（頻度不明）（初期症状：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常，好酸球増多等）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8)**横紋筋融解症**：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，

CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症			発疹，蕁麻疹，発赤，紅斑，痒痒，発熱，潮紅，浮腫	水疱性皮膚炎
血液		好酸球増多	白血球減少，好中球減少，顆粒球減少，単球減少，血小板減少，貧血，赤血球減少，ヘマトクリット減少，好中球増多，リンパ球増多，単球増多，血小板増多	出血傾向（紫斑，鼻出血，出血時間延長を含む）
肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP 上昇	LDH 上昇，AI-P 上昇，ビリルビン上昇	
消化器		下痢，軟便	悪心，嘔吐，食欲不振，便秘，腹部不快感，腹痛，白色便，口内炎，口唇炎	胸やけ，腹部膨満感，下血
中枢神経	痙攣等の神経症状 ^{注3)}			
菌交代症			カンジダ症	
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状，ビタミンB群欠乏症状 ^{注4)}			
その他			意識レベル低下，めまい，不眠，頭痛，関節痛，CK（CPK）上昇，クレアチニン上昇，BUN 上昇，アンモニア上昇，低カリウム血症，クロール減少，蛋白尿，尿中ブドウ糖陽性，尿中ウロビリリン陽性	動悸，発汗，胸内苦悶感，胸部痛，背部異常感，悪寒，総蛋白減少，アルブミン低下，血糖値低下

注3) 大量投与すると痙攣等の神経症状を起こすことがある。

注4) ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症，出血傾向等），ビタミンB群欠乏症状（舌炎，口内炎，食欲不振，神経炎等）

5.高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く，副作用が発現しやすいので，患者の状態を十分に観察し，例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。
- (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2)動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されているので，授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

7.小児等への投与

- (1)低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。
- (2)乳・幼児（2歳未満）については下痢，軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。

[下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%（15例/26例），2歳以上6歳未満で40.6%（13例/32例）であった]

8.臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)本剤の投与により，クリニテスト，ベネディクト試薬，フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では，偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

9.適用上の注意

(1)調製方法：

- 1)溶解後は速やかに使用すること。
- 2)アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）の混注により，アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので，本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

(2)調製時[※]：

1) 下記製剤と配合すると、不溶物が析出することがあるので、配合しないこと。

ジェムザール注射液 1g, サンラビン点滴静注用 250mg, ユニカリック L 輸液, ユニカリック N 輸液, フェジン静注 40mg

2) 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起すことがあるので、配合しないこと。

アミゼット B 輸液, アミゼット XB 輸液, キドミン輸液, フラフルール注 400mg, 5-FU 注 250 協和, ネオフィリン注 250mg

3) 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起すことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること。

アミノレバン点滴静注, モリアミン S 注, モリブロン F 輸液, ネオアミニュー輸液, マックアミン輸液, アミノフリード輸液

4) 下記製剤と配合すると、3時間後で色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること。

パンスポリン静注用 1g, ロセフィン静注用 1g

(3) 投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。

(4) 静脈内投与時：次のことから、静脈内注射にあつては注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度はできるかぎり緩徐にし、必要に応じて輸液等で希釈して注射すること。

1) 静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起すことがある。

2) ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

3) ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉・血管）において、注射局所に刺激性が認められた。

10. その他の注意

(1) 外国において囊胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。

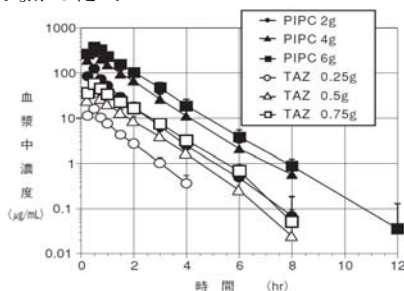
(2) 併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

(3) 幼若イヌを用いた反復投与毒性試験（生後 2~4 日のイヌに 720 mg/kg/日を 5 週間、あるいは生後 52~64 日のイヌに 4,500 mg/kg/日を 7 週間）で、散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{3,9)}

健康成人に本剤（2.25g, 4.5g 及び 6.75g）^{注5)}を、30分点滴静注したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは図1のとおりであり、タゾバクタム(TAZ), ピペラシリン(PIPC)の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した。なお、4.5g, 30分点滴静注反復投与時の薬物動態は変化せず、蓄積性はみられなかった⁹⁾。

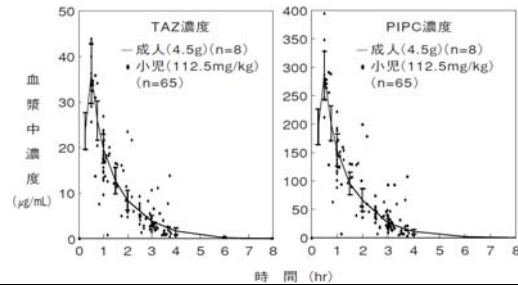


投与量	TAZ				
	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _T (mL/min)
2.25g ^{※1)}	17.5±2.0	16.1±0.7	0.698±0.091	12.9±1.1	241±34
4.5g ^{※2)}	47.4±9.5	36.3±6.5	0.814±0.106	12.0±1.4	182±34
6.75g ^{※1)}	83.4±12.1	58.2±9.2	0.876±0.118	11.4±2.0	153±22

投与量	PIPC				
	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _T (mL/min)
2.25g ^{※1)}	125±19	122±9	0.820±0.110	13.9±1.2	272±44
4.5g ^{※2)}	366±68	286±43	0.868±0.080	12.0±1.6	188±36
6.75g ^{※1)}	557±108	380±43	0.893±0.124	12.8±2.1	186±37

図1 健康成人における30分点滴静注時の血漿中濃度
注5) 本剤の承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

小児患者に本剤を 112.5 mg/kg, 30 分点滴静注した時の血漿中濃度の推移は、国内の臨床第 I 相試験で健康成人に本剤を 4.5 g, 30 分点滴静注した時の平均血漿中薬物濃度推移と類似していた（図 2）。なお、年齢区分別薬物動態パラメータを検討した結果、TAZ, PIPC とともに 2 歳未満の患者の AUC_{0-∞} は他の年齢区分より高かった。C_{max}, 半減期 (t_{1/2}) は各年齢区分で類似していた³⁾。



年齢区分 [例数]	年齢 [体重(kg)]	薬剤	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
<9ヶ月 [n=7]	7.3±0.5 [8.0±1.0]	TAZ	57.9±10.1	27.2±0.8	1.3±0.2	0.22±0.04	0.40±0.01
		PIPC	480.1±87.9	227.5±6.7	1.3±0.2	0.21±0.04	0.38±0.01
9ヶ月~2歳 [n=19]	14.6±4.0 [9.5±1.3]	TAZ	48.0±10.8	26.8±0.9	1.1±0.2	0.27±0.04	0.39±0.01
		PIPC	388.3±94.5	222.9±7.5	1.0±0.2	0.27±0.04	0.38±0.00
2~6歳 [n=31]	3.3±1.2 [14.7±2.8]	TAZ	40.9±5.1	27.2±0.7	0.9±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
		PIPC	330.3±39.9	224.2±6.0	0.8±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
6~12歳 [n=6]	8.7±1.5 [31.5±12.3]	TAZ	44.1±6.7	26.9±3.1	1.0±0.3	0.29±0.07	0.36±0.00
		PIPC	365.1±141.1	222.2±26.5	1.0±0.3	0.28±0.07	0.35±0.00
≥12歳 [n=2]	12.14歳 [46.2, 48]	TAZ	41.1±1.1	23.3±1.7	1.0±0.0	0.26±0.00	0.36±0.00
		PIPC	340.2±14.6	191.3±16.5	1.0±0.1	0.25±0.02	0.35±0.00

(平均±標準偏差)

図2 小児患者における30分点滴静注時の血中濃度分布図 (PK 解析)

2. 組織内移行^{10~19)}

TAZ と PIPC の配合比が 1:4 製剤において喀痰、肺、腎、女性性器、腹腔内滲出液、胆汁等への移行が認められている。

3. 代謝²⁰⁾

ヒト血漿、尿中に TAZ の非活性代謝物である 2-アミノ-3-メチル-3-スルフィノ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酪酸 (M-1) 及び PIPC の活性代謝物である PIPC の脱エチル体 (DET-PIPC) が認められている。

4. 排泄^{9, 10)}

健康成人に本剤 4.5 g を 30 分点滴静注したときの 12 時間までの尿中排泄率は TAZ が 71.2%, PIPC が 52.9% であった⁹⁾。また、TAZ と PIPC の配合比が 1:4 製剤での小児患者における投与後 6 時間までの尿中排泄率は TAZ が 43.3~56.9%, PIPC が 39.9~56.4% であった¹⁰⁾。

5. 腎機能障害患者での薬物動態²¹⁾

腎機能障害患者において、腎機能の低下に依存した本剤の t_{1/2} の遅延及び AUC_{0-∞} の増加が認められており、腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合にはその障害の程度により投与量の減量又は投与間隔をあけて投与する必要がある。

3.375g 30分点滴静注時、5日目のパラメータ[外国人]^{注5)}

Ccr (mL/min)	例数	1日 投与間隔	TAZ		PIPC	
			AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
>90	6	4時間ごと	24.9	0.71	196	0.95
41~60	6	4時間ごと	65.9	2.15	437	1.71
21~40	1	6時間ごと	56.1	1.89	301	0.99
≤20	3	8時間ごと	107	6.00	592	2.89

【臨床成績】

臨床効果

全国延べ 240 施設で実施された臨床成績の概要は次表のとおりである^{1~7)}。

●疾患群別有効率^{※3)}

疾患群	有効率	原因菌判明例の有効率	適応菌種のみ有効率
敗血症	19/20 (95.0%)	6/6 (100%)	5/5 (100%)
肺炎	148/165 (89.7%)	76/80 (95.0%)	76/80 (95.0%)
腎盂腎炎	30/31 (96.8%)	30/31 (96.8%)	28/29 (96.6%)
複雑性膀胱炎	29/29 (100%)	29/29 (100%)	26/26 (100%)
腹膜炎	33/37 (89.2%)	23/26 (88.5%)	23/26 (88.5%)
腹腔内膿瘍	26/28 (92.9%)	24/26 (92.3%)	22/24 (91.7%)
胆嚢炎	18/18 (100%)	14/14 (100%)	13/13 (100%)
胆管炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
小肺炎	49/50 (98.0%)	40/41 (97.6%)	40/41 (97.6%)

児腎盂腎炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
複雑性膀胱炎	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
合計	361/387 (93.3%)	251/262 (95.8%)	242/253 (95.7%)

※3 投与終了時又は中止時の有効率

※4 院内肺炎の投与終了時又は中止時及び投与終了7日後の有効率は各々16/18 (88.9%) 及び12/18 (66.7%) であった。

●菌種別菌消失率（適応症のみの菌消失率）

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	19/20 (95.0%)	2/2 (100%)	21/22 (95.5%)
レンサ球菌属	20/21 (95.2%)		20/21 (95.2%)
肺炎球菌属	50/50 (100%)	22/23 (95.7%)	72/73 (98.6%)
腸球菌属	35/39 (89.7%)		35/39 (89.7%)
シカセリ(ブドウ球菌)カテリス	5/5 (100%)	11/11 (100%)	16/16 (100%)
大腸菌	58/61 (95.1%)	4/4 (100%)	62/65 (95.4%)
シトロバクター属	6/7 (85.7%)		6/7 (85.7%)
クレブシエラ属	22/23 (95.7%)		22/23 (95.7%)
エンテロバクター属	11/11 (100%)		11/11 (100%)
セラチア属	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)
プロテウス属	2/2 (100%)		2/2 (100%)
インフルエンザ菌	18/18 (100%)	25/29 (86.2%)	43/47 (91.5%)
緑膿菌	16/20 (80.0%)		16/20 (80.0%)
アシネトバクター属	1/1 (100%)		1/1 (100%)
ペプトストレプトコッカス属	6/7 (85.7%)		6/7 (85.7%)
クロストリジウム属	4/4 (100%)		4/4 (100%)
バクテロイデス属	26/28 (92.9%)		26/28 (92.9%)
ブレボテラ属	1/2 (50.0%)		1/2 (50.0%)
合計	301/320 (94.1%)	65/70 (92.9%)	366/390 (93.8%)

【薬効薬理】

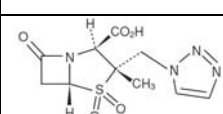
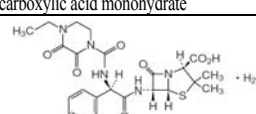
1. 抗菌作用 22~27)

- (1)ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌等のグラム陰性菌及び嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。
- (2)β-ラクタマーゼ産生のピペラシリン耐性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

2. 作用機序 28~33)

タゾバクタムがβ-ラクタマーゼのペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ及び基質特異性拡張型β-ラクタマーゼを強く不活性化するため、ピペラシリンがこれらの酵素によって加水分解されることを防御し、ピペラシリン耐性菌に対して抗菌力を示す。また、ピペラシリンは細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を示す。

【有効成分に関する理化学的見聞】

項目	タゾバクタム	ピペラシリン水和物
一般名	タゾバクタム (Tazobactam) (略号：TAZ)	ピペラシリン水和物 (Piperacillin hydrate) (略号：PIPC・H ₂ O)
化学名	(2S,3S,5R)-3-Methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide	(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-[(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-phenylacetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid monohydrate
構造式		
分子式	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₇ S・H ₂ O
分子量	300.29	535.57
性状	白色～微黄白色の結晶性の粉末である。 ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくい。 炭酸水素ナトリウム溶液(3→100)に溶ける。	白色の結晶性の粉末である。 メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドにや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
融点	184℃付近(分解)	150～160℃(分解)
分配係数	1.5×10 ⁻³ (1-オクタノール/水,pH7)	7.1×10 ⁻² (1-オクタノール/水,pH7)

【包装】

ゾシン静注用 2.25 : 10 バイアル

ゾシン静注用 4.5 : 10 バイアル

【主要文献】

- 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 73-87(2010)
- 荒川創一ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 62-72(2010)
- 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 88-102(2010)
- 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 11-28(2010)
- 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 29-49(2010)
- 相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 50-61(2010)
- 社内資料, 腹腔内感染症に対する YP-18 の臨床第Ⅲ相試験(2011)
- 社内資料, 配合変化試験(2008)
- 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 1-10(2010)
- 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot., **48**(3), 311-345(1995)
- 大石和徳ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 452-467(1994)
- 渡辺 彰ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 332-345(1994)
- 宮本直哉ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 636-641(1994)
- 北川敏博ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 559-567(1994)
- 谷村 弘ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 612-628(1994)
- 清水宏之ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 568-571(1994)
- 保田仁介ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 657-665(1994)
- 神崎寛子ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 666-670(1994)
- 穴戸春美ほか：社内資料, 肺組織及び胸水中移行(1:4 製剤)
- 松本慶蔵ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 281-299(1994)
- ワイス社 社内資料 腎機能障害患者での薬物動態(1991)
- 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(2006)
- 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(β-ラクタマーゼ産生菌)(2006)
- 田中知暁ほか：富山化学工業(株) 社内資料, 抗菌作用(BLPACR)(2006)
- 福田淑子ほか：富山化学工業(株)社内資料, 抗菌作用(ESBL産生菌)(2007)
- 山口恵三ほか：日本化学療法学会雑誌, **59**(2), 177-187(2011)
- Kuck, NA. et al. : Antimicrob. Agents chemother., **33**(11), 1964-1969(1989)
- 西野武志ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 73-101(1994)
- 樺田千恵子ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 135-155(1994)
- Higashitani, F. et al. : J. Antimicrob. Chemother., **25**(4), 567-574 (1990)
- 薬原(新井)京子ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 51-61(1994)
- 南 新三郎ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 164-177(1994)
- 石井良和ほか：Therapeutic Research, **15**, 4135-4139(1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 03-3985-5599

発売



大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

登録商標

大鵬薬品工業株式会社
富山化学工業株式会社

1.8.2 効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 申請する効能・効果

ゾシン（本剤）の本申請における適応菌種及び適応症を以下に示した（今回申請する適応菌種及び適応症は下線で示した）。

<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，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，ペプトストレプトコッカス属，クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く），バクテロイデス属，プレボテラ属

<適応症>

敗血症，肺炎，腎盂腎炎，複雑性膀胱炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎，胆管炎

1.8.2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠

本剤は外国では腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎などの腹腔内感染症を適応症として 80 ヶ国以上で承認され広く使用されている。腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎の原因菌は，グラム陽性，陰性の好気性菌及び嫌気性菌にまで広範に及ぶこと，また，多くの原因菌が β -lactamase を産生することから，腹腔内感染症の治療には広域抗菌スペクトルを有し，かつ， β -lactamase に安定な抗菌薬が望まれる。本剤が，これらの適応症と菌種に対して適応を取得し，本症の治療に使用できる抗菌薬の選択肢を加えることで，その有効性と共に耐性菌出現の抑制が期待できることから，医療現場の利益につながると考えられる。

本申請における適応菌種と適応症の設定根拠を以下に示した。

1.8.2.1.2.1 適応菌種の設定根拠

適応菌種は，国内における臨床分離菌の本剤感受性と PK-PD（Pharmacokinetics-Pharmacodynamics）解析の結果，及び国内における腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎を対象とした臨床試験における臨床効果及び細菌学的効果から設定した。以下にその検討結果を示した。

1.8.2.1.2.1.1 臨床分離株に対する抗菌力と PK-PD 解析

本剤の主剤である PIPC はペニシリン系抗菌薬であり，% Time above MIC が効果に相関し，その値が 30%を上回る場合は有効性が期待できるとされている¹⁾。表 1.8.2.1.2.1.1-1 に本剤の% Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC 値（%Time above MIC が 30%を上回る MIC 値）を示した。クレアチニンクリアランス（Ccr）別にブレイクポイント MIC 値をみた場合，日本人の市中肺炎患者〔平均クレアチニンクリアランス（Ccr）推定値 82.6 mL/min〕に本剤を投与した時（4.5 g 30 分点滴静注，1 日 3 回）のブレイクポイント MIC 値は 32 μ g/mL であった²⁾。

表 1.8.2.1.2.1.1-1 % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC 値

1 回投与量（投与時間）	2.25 g（30 分点滴静注）			4.5 g（30 分点滴静注）		
	2	3	4	2	3	4
1 日投与回数（回）						
クレアチニンクリアランス（mL/min）	ブレイクポイント MIC*（ $\mu\text{g/mL}$ ）					
0	32	32	64	64	64	128
10	16	32	64	64	64	128
20	16	32	32	32	64	64
30	16	32	32	32	64	64
40	16	32	32	32	64	64
50	16	32	32	32	64	64
82.6（肺炎患者の平均値）	8	16	32	16	32	64
120	8	16	32	16	32	64

*: %Time above MIC が 30%を上回る MIC 値、MIC は PIPC の濃度で表した。

また、本剤の臨床分離菌他数株を用いた PK-PD 解析として、タゾシン静注用（TAZ:PIPC の力価比 1:4 の配合剤、2009 年 4 月承認整理）の市販後特別調査で収集された臨床分離菌の本剤に対する感受性分布³⁾と感染症患者の母集団薬物動態（Population PK）パラメータ⁴⁾を用いて、モンテカルロシミュレーション解析を行い、%Time above MIC の閾値を 30%及び 50%とした時の達成確率を算出した。その結果を表 1.8.2.1.2.1.1-2 に示した。ペニシリン系抗菌薬は時間依存的な殺菌作用を示し、% Time above MIC が効果に相関するといわれており、% Time above MIC が 30%以上で増殖抑制効果、50%で最大殺菌効果を示すことが示唆されている^{1,5)}。

%Time above MIC の 30%を閾値とした場合、本剤の 4.5 g を 1 日 3 回投与することで、緑膿菌を含む全ての菌種で、達成確率は 80%を上回っていた。本剤は、腹腔内感染症の原因となるこれらの菌種に対して効果を示すことが予測され、腹腔内感染症に対して有効性が期待できると考えられた。

表 1.8.2.1.2.1.1-2 本剤を 4.5 g 1 日 3 回投与したときの、臨床分離菌に対するモンテカルロシミュレーション法による %Time above MIC 30%及び 50%の達成確率 (%)

菌属・菌種	菌株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	達成確率 (%)	
				TAM 30%	TAM 50%
ブドウ球菌属(メチシリン耐性株を除く)	393	1	2	99.7	97.9
肺炎球菌	308	0.25	2	99.8	98.0
腸球菌属	304	4	8	98.9	95.2
大腸菌	322	2	4	97.7	95.9
シトロバクター属	190	2	64	87.5	81.0
クレブシエラ属	294	2	4	96.8	95.6
エンテロバクター属	243	2	128	82.9	73.1
セラチア属	232	2	64	88.0	80.3
プロテウス属	173	0.25	0.5	100	98.7
プロビデンシア属	40	0.5	4	97.7	94.4
インフルエンザ菌	268	≤ 0.06	0.12	100	99.7
緑膿菌	324	8	128	85.1	70.3
バクテロイデス属	110	0.25	4	96.2	93.7
緑膿菌 ⁶⁾	3233	64	64	86.5	74.6

MIC は PIPC の濃度で表した。

(表 1.5.4-1 より引用)

1.8.2.1.2.1.2 臨床試験における原因菌別臨床効果及び細菌学的効果

本剤の適応菌種に設定した菌属・菌種について国内臨床試験での原因菌別疾患別有効率と菌消失率を表 1.8.2.1.2.1.2-1 に示した。さらに、国内及び海外で実施された臨床試験における申請適応菌種の本剤感受性、申請適応菌種が分離された症例の臨床効果及び細菌学的効果を表 1.8.2.1.2.1.2-2 に示した。

表 1.8.2.1.2.1.2-1 原因菌別疾患別有効率・菌消失率（申請適応症・申請適応菌種のみ）

原因菌	有効率(%)					菌消失率(%)					備考
	腹膜炎	腹腔内膿瘍	胆嚢炎	胆管炎	合計	腹膜炎	腹腔内膿瘍	胆嚢炎	胆管炎	合計	
ブドウ球菌属	5/5	2/2			7/7 (100)	5/5	1/2			6/7 (85.7)	△
レンサ球菌属	2/2	8/8	2/2	2/2	14/14 (100)	2/2	7/8	2/2	2/2	13/14 (92.9)	△
腸球菌属	3/5	10/12	3/3	1/1	17/21 (81.0)	3/5	10/12	3/3	1/1	17/21 (81.0)	△
大腸菌	13/14	10/11	3/3		26/28 (92.9)	13/14	11/11	3/3		27/28 (96.4)	△
シトロバクター属		1/1	4/4		5/5 (100)		0/1	4/4		4/5	△
クレブシエラ属	1/3	2/2	7/7	3/3	13/15 (86.7)	3/3	2/2	7/7	3/3	15/15 (100)	△
エンテロバクター属	1/1	3/3	3/3	1/1	8/8 (100)	1/1	3/3	3/3	1/1	8/8 (100)	△
緑膿菌	5/6	3/3			8/9 (88.9)	5/6	3/3			8/9 (88.9)	△
ペプトストレプトコッカス属	3/3	4/4			7/7 (100)	3/3	3/4			6/7 (85.7)	○
クロストリジウム属		1/2	2/2		3/4		2/2	2/2		4/4	○
バクテロイデス属	10/14	11/12	2/2		23/28 (82.1)	13/14	11/12	2/2		26/28 (92.9)	○
プレボテラ属		1/1	1/1		2/2		0/1	1/1		1/2	○
合計	43/53 (81.1%)	56/61 (91.8%)	27/27 (100%)	7/7 (100%)	133/148 (89.9%)	48/53 (90.6%)	53/61 (86.9%)	27/27 (100%)	7/7 (100%)	135/148 (91.2%)	

有効率= (治癒株数+改善株数) / 菌株数×100, 菌消失率=消失菌株数/(菌株数-判定不能菌株数)×100. 有効率, 菌消失率の合計の分母が5以下の場合は分数表示のみとした. 備考欄△(既承認の適応菌種), ○(今回申請の適応菌種)

表 1.8.2.1.2.1.2-2 国内及び海外臨床試験で分離された菌種別の本剤感受性, 臨床効果及び細菌学的効果

原因菌	対象患者	実施国	試験番号 (CTD 番号)	薬剤	株数	MIC (µg/mL)			感受性株/耐性株 (感受性率)	臨床効果	細菌学的効果
						MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			
Peptostreptococcus spp.	成人	国内	10038090 (5.3.5.2.1)	TAZ/PIPC	7	≤0.06	≤0.06	≤0.06	-	①7/7 ②6/7	①6/7 ②7/7
				PIPC	7	≤0.06	≤0.06	≤0.06	-	-	-
		海外	D68P515 (5.3.5.4.3)	TAZ/PIPC	4	-	-	-	4/0	②3/3	①3/3 ②3/3
				PIPC	4	-	-	-	4/0	-	-
			D68P17 (5.3.5.4.4)	TAZ/PIPC	13	<0.12 - 2	0.12	2	13/0(100%)	②7/10(70.0%)	①6/10(60.0%) ②7/10(70.0%)
				PIPC	13	<0.12 - 16	0.12	16	13/0(100%)	-	-
	小児	D68P543 (5.3.5.4.7)	TAZ/PIPC	3	0.06 - 128	0.06	128	2/1	①5/5(100%) ②4/4	①5/5(100%) ②4/4	
			PIPC	3	0.06 - 128	0.06	128	2/1	-	-	
		D68P304 (5.3.5.4.9)	TAZ/PIPC	25	<0.01 - 32	<0.06	0.5	25/0(100%)	②12/13(92.3%)	①13/13(100%) ②13/13(100%)	
			PIPC	25	0.015 - 256	0.125	2	24/1(96.0%)	-	-	

臨床効果及び細菌学的効果の評価時期：国内試験；①投与終了（又は中止）時，②投与終了1-2週後，海外試験；①投与終了時，②投与終了4-14日後（P304試験のみ投与終了2-3週後）
TAZ/PIPCのMICはPIPCの濃度で表した。

表 1.8.2.1.2.1.2-2 国内及び海外臨床試験で分離された菌種別の本剤感受性、臨床効果及び細菌学的効果（続き）

原因菌	対象患者	実施国	試験番号 (CTD 番号)	薬剤	株数	MIC (µg/mL)			感受性株/耐性株 (感受性率)	臨床効果	細菌学的効果
						MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			
<i>Clostridium</i> spp. (<i>C. difficile</i> 除く)	成人	国内	10038090 (5.3.5.2.1)	TAZ/PIPC	4	≤0.06 - 1	0.12	1	-	①3/4 ②2/2	①4/4 ②2/2
				PIPC	4	≤0.06 - 1	0.12	1	-	-	-
		海外	D68P505 (5.3.5.4.1)	TAZ/PIPC	3	-	-	-	3/0	②1/1	①1/1 ②1/1
				PIPC	3	-	-	-	3/0	-	-
			D68P521 (5.3.5.4.2)	TAZ/PIPC	14	-	-	-	14/0(100%)	②4/6(66.7%)	①6/6(100%) ②6/6(100%)
				PIPC	14	-	-	-	14/0(100%)	-	-
		D68P515 (5.3.5.4.3)	TAZ/PIPC	8	-	-	-	8/0(100%)	②7/7(100%)	①7/7(100%) ②7/7(100%)	
			PIPC	8	-	-	-	8/0(100%)	-	-	
		D68P17 (5.3.5.4.4)	TAZ/PIPC	17	<0.12 - 8	0.12	8	17/0(100%)	②13/14(92.9%)	①14/14(100%) ②15/15(100%)	
			PIPC	17	<0.12 - 16	0.25	8	17/0(100%)	-	-	
	小児	D68P543 (5.3.5.4.7)	TAZ/PIPC	14	0.06 - 2	0.12	2	14/0(100%)	①7/9(77.8%) ②7/9(77.8%)	①9/9(100%) ②9/9(100%)	
			PIPC	13	0.06 - 2	1	2	13/0(100%)	-	-	
		D68P544 (5.3.5.4.8)	TAZ/PIPC	1	0.5	0.5	0.5	1/0	①3/3 ②3/3	①3/3 ②3/3	
			PIPC	1	0.5	0.5	0.5	1/0	-	-	
D68P304 (5.3.5.4.9)		TAZ/PIPC	23	0.016 - 8	0.19	2	23/0(100%)	②8/9(88.9%)	①9/10(90.0%) ②9/10(90.0%)		
		PIPC	21	0.016 - >256	0.5	8	20/1(95.2%)	-	-		
<i>Bacteroides</i> spp.	成人	国内	10038090 (5.3.5.2.1)	TAZ/PIPC	28	0.12 - >128	1	8	-	①23/28(82.1%) ②19/19(100%)	①26/28(92.9%) ②20/20(100%)
				PIPC	28	2 - >128	16	>128	-	-	-
		海外	D68P505 (5.3.5.4.1)	TAZ/PIPC	16	-	-	-	14/2(87.5%)	②6/6(100%)	①6/6(100%) ②6/6(100%)
				PIPC	27	-	-	-	24/3(88.9%)	-	-
			D68P521 (5.3.5.4.2)	TAZ/PIPC	111	-	-	-	107/4(96.4%)	②22/26(84.6%)	①25/27(92.6%) ②25/27(92.6%)
				PIPC	111	-	-	-	71/40(64.0%)	-	-
		D68P515 (5.3.5.4.3)	TAZ/PIPC	21	-	-	-	21/0(100%)	②16/19(84.2%)	①19/20(95.0%) ②19/19(100%)	
			PIPC	23	-	-	-	19/4(82.6%)	-	-	
		D68P17 (5.3.5.4.4)	TAZ/PIPC	154	<0.12 - 32	4	16	154/0(100%)	②93/105(88.6%)	①97/106(91.5%) ②97/105(92.4%)	
			PIPC	155	0.5 - >256	16	64	139/16(89.7%)	-	-	
	小児	D68P543 (5.3.5.4.7)	TAZ/PIPC	144	0.06 - 16	0.5	8	144/0(100%)	①79/83(95.2%) ②77/82(93.9%)	①79/83(95.2%) ②78/82(95.1%)	
			PIPC	147	0.5 - 128	4	16	120/27(81.6%)	-	-	
		D68P544 (5.3.5.4.8)	TAZ/PIPC	2	1 - 2	1	2	2/0	①15/18(83.3%) ②15/18(83.3%)	①16/17(94.1%) ②16/17(94.1%)	
			PIPC	2	0.5 - 2	0.5	2	2/0	-	-	
		D68P304 (5.3.5.4.9)	TAZ/PIPC	150	<0.016 - >256	0.5	6	147/3(98.0%)	②60/68(88.2%)	①71/76(93.4%) ②68/70(97.1%)	
			PIPC	129	0.016 - >256	3	>256	99/30(76.7%)	-	-	
<i>Prevotella</i> spp.	成人	国内	10038090 (5.3.5.2.1)	TAZ/PIPC	2	≤0.06	≤0.06	≤0.06	-	①2/2 ②1/2	①1/2 ②2/2
				PIPC	2	0.25 - 16	0.25	16	-	-	-
	小児	海外	D68P304 (5.3.5.4.9)	TAZ/PIPC	35	<0.01 - 2	0.016	1	35/0(100%)	②17/19(89.5%)	①20/20(100%) ②20/20(100%)
				PIPC	31	<0.016 - 128	0.25	6	30/1(96.7%)	-	-

臨床効果及び細菌学的効果の評価時期：国内試験；①投与終了（又は中止）時，②投与終了1-2週後，海外試験；
①投与終了時，②投与終了4-14日後（P304試験のみ投与終了2-3週後）

TAZ/PIPCのMICはPIPCの濃度で表した。

1.8.2.1.2.1.3 申請適応菌種の設定根拠

本剤の申請適応菌種の設定要件を以下の(1)～(3)に示した。本剤は、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，臨床試験成績でも高い有効率（臨床効果）と菌消失率（細菌学的効果）を示していること，及び国内における最新の臨床分離菌の本剤感受性と日本人における薬物動態による PK-PD 解析の成績から， β -lactamase を産生する菌種に加えて， β -lactamase 非産生の菌種もその臨床的意義を考慮して本剤の適応菌種に含めることが適切であると判断した。

本邦における最新の臨床分離株の本剤に対する感受性情報を本剤の特定使用成績調査と文献より集計し，国内臨床試験において得られた臨床分離株の感受性と併せて表 1.8.2.1.2.1.3-1 に示した。

表 1.8.2.1.2.1.3-1 本邦における臨床分離株に対する TAZ/PIPC の抗菌力

菌名	菌株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	出典	分離年
ペプトストレプトコッカス属	23	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2	2010
	7	≤0.06	-	-	3	2010
クロストリジウム属	15	≤0.06 - 4	0.25	2	2	2009
	4	≤0.06 - 1	-	-	3	2010
バクテロイデス属	169	≤0.06 - >128	0.5	8	1	2010
	28	0.12 - >128	1	8	3	2010
プレボテラ属	18	≤0.06	≤0.06	≤0.06	2	2009
	2	≤0.06	-	-	3	2010

TAZ/PIPC の MIC は PIPC の濃度で表した。

1：ゾシン 2.25, 4.5 特定使用成績調査（社内資料）

2：品川長夫，平田公一，古畑智久，水口徹，長内宏之，柳内良之ほか. 外科感染症分離菌とその薬剤感受性. Jpn J Antibiotics. 2011; 64: 125-169. (参考文献 7)

3：国内臨床試験

(1) PIPC（国内）の適応である菌種

本剤は，PIPC に β -lactamase 阻害剤である TAZ を力価比 1:8 配合している。TAZ は，*Acinetobacter* 属などの一部の菌種に抗菌力を有しているが，基本的に抗菌力はほとんど有していない。TAZ の配合により PIPC の抗菌力は改善されるが，PIPC の抗菌力が減弱されることはなく，拮抗作用は示さない。したがって，PIPC が有効な適応菌種に対しては，本剤も有効であると考えられる。PIPC は，申請したペプトストレプトコッカス属，クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く），バクテロイデス属及びプレボテラ属のうち，バクテロイデス属及びプレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）に適応を有している。

(2) 腹腔内感染症（腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎）の原因となる菌種

本剤は，腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎に対して，エンピリックに使用されることを想定している。そのため，国内臨床試験成績とともに海外臨床試験成績も参考に，これら疾患で臨床的に重要で，科学的に有効性が期待できるペプトストレプトコッカス属，クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く），バクテロイデス属及びプレボテラ属については，適応菌種になると判断した。

(3) %Time above MIC 30%の達成確率が 80%を上回る，又は，MIC が 32 μ g/mL 以下である菌種

主剤である PIPC はペニシリン系抗菌薬であり，その臨床的効果は，投与期間に占める MIC を上回る時間の割合(% Time above MIC)に依存するとされている¹⁾。一般的に% Time above MIC が

投与期間の30%を上回る菌種、モンテカルロシミュレーション法による%Time above MIC 30%の達成確率が80%を上回る菌種は有効性が期待できるとされている^{1,5)}。更に、本剤4.5gを日本人の市中肺炎患者に1日3回投与したときの血漿中濃度から、%Time above MICが30%を上回る最大のMICが32 µg/mLであったことより、これらの条件を満たす場合も、申請適応菌種の根拠となると判断した。

以下に適応菌種設定の根拠を記載した。

(1) ペプトストレプトコッカス属

本菌種はヒトの口腔内、上気道、生殖器、尿道及び皮膚などの粘膜において正常細菌叢を構成する菌種であり、無芽胞嫌気性桿菌や通性嫌気性菌とともに複数菌感染菌として分離され、腹腔内感染症のみならず誤嚥性肺炎の原因となる。小児においては、脳膿瘍などの中枢神経系の感染症、歯性感染症などの上気道感染症、誤嚥性肺炎などの下気道感染症、腹腔内膿瘍などの腹腔内感染症及び卵管卵巣膿瘍などの女性生殖器感染症に関与するといわれている。

本菌種はβ-lactamaseを産生せず、ペニシリン系やセファロsporin系抗菌薬に感受性を示す菌株が多い。しかし、複数菌感染では、しばしばβ-lactamase産生菌と同時に分離されることから、本菌種による治療に際して抗菌薬を選択する際には、β-lactamaseの関与も考慮しなければならない。PIPCは本菌種に対して適応を有していない。

国内臨床試験において、本菌種は原因菌として腹膜炎及び腹腔内膿瘍の7症例から7株検出され、臨床効果（有効例数/評価例数）は7/7例（100%）、細菌学的効果（消失株数/検出株数）は6/7株（85.7%）であった。本剤の7株に対するMICは ≤ 0.06 µg/mLであり、PK-PD解析による本菌種に対する効果の予測性が臨床試験で示されていると考えた。海外で実施された臨床試験において、本菌種の関与する症例に対する臨床効果は70~100%、本菌種の本剤感受性率は66.7~100%、細菌学的効果は60~100%であった（表 1.8.2.1.2.1.2-2）。

国内において、最近の外科感染症から分離された本菌種に対する本剤の抗菌力（MIC₉₀）は ≤ 0.06 µg/mLであり（表 1.8.2.1.2.1.3-1）、本剤のPK-PD解析から導いたブレイクポイントMIC（32 µg/mL）以下であった（表 1.8.2.1.2.1.1-1）。

これらのことより、本菌種の関与する腹腔内感染症に対して、本剤の有効性が期待されると考え、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

(2) クロストリジウム属（クロストリジウム・デフィシルを除く）

本菌種は、ガス壊疽や食中毒の他、壊疽性胆嚢炎・胆管炎の原因菌となることが知られている。本菌種は、PIPCの適応菌種ではないが、申請適応菌種の設定要件の(2)腹腔内感染症の原因菌とされていること、(3)MICが32 µg/mL以下であることのいずれの条件も満たしており、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

クロストリジウム属には40種以上の菌種が存在し、医学細菌学的に重要なボツリヌス症及び破傷風の原因菌は主に土壌中に存在し、ガス壊疽や薬剤関連腸炎の原因菌など、その他の多くの菌種は動物やヒトの下部消化管内の常在菌である⁸⁾。以下に、クロストリジウム・デフィシルを除く菌種毎の腹腔内感染症における臨床的意義を説明した。

1) *Clostridium perfringens*

C. perfringens は、外傷による外因性のガス壊疽、消化管穿孔による内因性のガス壊疽、食中毒、壊死性腸炎及び重症の胆道感染症などから分離される。小児では、腹腔内膿瘍、二次性腹膜炎、虫垂炎、穿孔性外傷、バルトリン腺膿瘍や卵管卵巣膿瘍などの女性生殖器感染症、蜂巣炎や直腸周囲蜂巣炎などの皮膚・軟部組織感染症及び敗血症に関与するといわれている。

2) *Clostridium septicum*

C. septicum は、土壌及び動物の腸管に存在し、ガス壊疽菌群のひとつである。造血器、血液あるいは腸管の悪性腫瘍を有する患者の血液からの分離例が多い。本菌種の産生する α -毒素は致死的に作用する溶血毒である。

3) *Clostridium clostridioforme*

ヒトの消化管に存在する。市販のキットではうまく同定できない場合が多く、誤って *Bacteroides* spp. と同定される可能性が高い。

4) *Clostridium ramosum*

ヒトの消化管に存在し、他の無芽胞嫌気性菌とともに感染巣から分離されることが多い。グラム染色性が不定の菌種で、陰性に染まると *Bacteroides* spp. と同定される可能性が高い。

β -lactamase 産生株あるいはクリンダマイシン耐性株が存在する。

5) その他のクロストリジウム属

C. botulinum は、食品中で産生された毒素による食中毒、腸管内で産生された毒素による創傷ボツリヌス症や小児ボツリヌス症の原因となる。*C. tetani* は、硬直性痙攣を起こす神経毒と酸素感受性の溶血毒を産生する。いずれの菌種もクロストリジウム属では重要であるが、腹腔内感染症における臨床的意義は小さい。

クロストリジウム属の腹腔内感染症からの分離頻度は、続発性（二次性）腹膜炎では分離される嫌気性菌の 1.5%、胆管炎では全分離菌の 3~12.7%と報告されている。海外の腹腔内感染症患者及び胆道炎患者における調査では、29%及び 7%の患者に *Clostridium* 属の菌種が検出されたとしている^{9,10}。

国内で本菌種に適応を有する抗菌薬は、ベンジルペニシリン、マクロライド系、テトラサイクリン系及びクロラムフェニコールのみであり、本菌種による感染症の治療に使用できる抗菌薬の種類は限定されている。本菌種の関与する腹腔内感染症では、 β -lactamase 産生菌と同時に分離されることから、本菌種による治療に際して抗菌薬を選択する際には、 β -lactamase の関与も考慮しなければならない。したがって、本菌種の関与する腹腔内感染症の治療に推奨される抗菌薬は、 β -lactamase に安定であることが要件であり、 β -lactamase 阻害剤の配合抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬及びキノロン系抗菌薬の一部が推奨されている。

国内臨床試験において、本菌種が原因菌として腹腔内膿瘍及び胆嚢炎の 4 症例から 4 株検出され、本剤の 4 株に対する MIC は $\leq 0.06 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ であった。臨床効果（有効例数/評価例数）は 3/4 例、細菌学的効果（消失株数/検出株数）は 4/4 株であった。これらの結果から、PK-PD 解析による本菌種に対する効果の予測性が、臨床試験で示されたものと考えた。海外で実施された臨床試験において、本菌種の関与する症例に対する臨床効果は 66.7~100%、本菌種の本剤感受性率は 100%、細菌学的効果は 90%以上であった（表 1.8.2.1.2.1.2-2）。

また、最近の外科感染症から分離されたクロストリジウム属 15 株に対する本剤の抗菌力 (MIC₉₀) は $2 \mu\text{g/mL}$ であり（表 1.8.2.1.2.1.3-1）、本剤の PK-PD 解析から導いたブレイクポイント MIC (32 $\mu\text{g/mL}$) 以下であった（表 1.8.2.1.2.1.1-1）。

これらのことより、本菌種の関与する腹腔内感染症に対して、本剤の有効性が期待されると考え、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

なお、本菌種には重篤な感染症である偽膜性大腸炎（抗菌薬関連下痢症）の原因とされるクロストリジウム・ディフィシルが含まれる。本剤の本菌種に対する抗菌力は、他のクロストリジウム属の菌種に比べて弱いこと（MIC₉₀は16 µg/mL¹⁵⁾）に加えて、本症に対してはバンコマイシンが標準的治療薬として本菌種の適応を有していることから、本剤がクロストリジウム・ディフィシルの適応を取得する臨床的意義は小さいと考えている。したがって、本剤の適応菌種に関するクロストリジウム属の記載から、クロストリジウム・ディフィシルを除くことが適切と考えている。

(3) バクテロイデス属

本菌種は、申請適応菌種の設定要件の(1) PIPC の適応菌種であること、(2) 腹腔内感染症の主要な原因菌とされていること、(3) % Time above MIC₉₀が30%を超えていること、かつ、%Time above MIC 30%の達成確率は90%以上であることのいずれの条件も満たしており、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

本菌種は、主に下部消化管に常在する嫌気性の無芽胞グラム陰性桿菌であり、臨床材料から分離される嫌気性菌としては最優勢である。本菌種が関与する疾患としては、菌血症、心内膜炎、肝膿瘍、壊疽性虫垂炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、消化管術後感染症、子宮内膜炎、卵管卵巣膿瘍、バルトリン腺膿瘍、細菌性膣症及び肛門周囲膿瘍が知られている。小児では、脳膿瘍、下気道感染症、腹腔内膿瘍、二次性腹膜炎、虫垂炎、穿孔性外傷、バルトリン腺膿瘍や卵管卵巣膿瘍などの女性生殖器官感染症、蜂巣炎や直腸周囲蜂巣炎などの皮膚・軟部組織感染症及び敗血症に関与するといわれている。本菌種の臨床分離株の大半がβ-lactamaseを産生する。*Bacteroides fragilis* groupの産生するβ-lactamaseはoxyiminocephalosporinaseであり、本菌種は、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬などのβ-ラクタム系抗菌薬に耐性を示す。その他、キノロン系薬、マクロライド系薬及びテトラサイクリン系薬の多くにも耐性を示す。また、クリンダマイシン耐性菌も30~40%存在する。*Bacteroides thetaiotaomicron*などの*Bacteroides fragilis*以外の菌種は耐性傾向が強く、セファマイシンには耐性である。PIPCは本菌種に対して適応を有している。

国内臨床試験において、本菌種が腹膜炎、腹腔内膿瘍及び胆嚢炎の原因菌として28症例から28株検出され、臨床効果（有効例数/評価例数）23/28例（82.1%）、細菌学的効果（消失株数/検出株数）は26/28株（92.9%）であった。これら28株に対する本剤のMIC₉₀は、臨床試験での分離株と同じ8 µg/mLであった。海外で実施された臨床試験において、本菌種の関与する症例に対する臨床効果は83.3%以上、本菌種の本剤感受性率は87.5%以上、細菌学的効果は91.5%以上であった（表 1.8.2.1.2.1.2-2）。

ゾシン 2.25, 4.5 特定使用成績調査で収集された臨床分離株に対する本剤の抗菌力（MIC₉₀）は8 µg/mLであり（表 1.8.2.1.2.1.3-1）、PK-PD 解析から導いたブレイクポイント MIC（32 µg/mL）以下であった（表 1.8.2.1.2.1.1-1）。また、%Time above MIC 30%の達成確率は90%以上であった（表 1.8.2.1.2.1.1-2）。

これらのことより、本菌種の関与する腹腔内感染症に対して、本剤の有効性が期待されると考え、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

(4) プレボテラ属

本菌種の多くは β -lactamase を産生し、一般にセファマイシン、 β -lactamase 阻害剤の配合薬及びカルバペネム系薬を除く多くの β -ラクタム系薬に耐性を示す。更に、キノロン系薬、テトラサイクリン系薬及びクリンダマイシンに耐性を示す菌株が存在することが知られている。

本菌種は、申請適応菌種の設定要件の (1) PIPC の適応菌種であること、(2) 腹腔内感染症の主要な原因菌とされていること、(3) MIC が 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であること、のいずれの項目も満たしていることから、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

本菌種の一部は、以前は *Bacteroides* 属に分類されていた菌種であり、主に口腔・膣内に存在し、とくに上気道、呼吸器感染症及び皮膚・軟部組織感染症には高頻度に関与している。小児では、菌性膿瘍などの上気道感染、二次性腹膜炎、虫垂炎、穿孔性外傷、バルトリン腺膿瘍や卵管卵巣膿瘍などの女性生殖器感染症及び蜂巣炎などの皮膚・軟部組織感染症に関与するといわれている。

本菌種に特徴的なことは、多くの菌株が β -lactamase を産生し、一般にセファマイシン、 β -lactamase 阻害剤の配合薬及びカルバペネム系薬を除く多くの β -ラクタム系薬に耐性を示す。更に、キノロン系薬、テトラサイクリン系薬及びクリンダマイシンに耐性を示す菌株が存在することが知られている。PIPC は本菌種（プレボテラ・ビビアを除く）に適応を有している。

国内臨床試験において、本菌種が腹腔内膿瘍及び胆嚢炎の原因菌として 2 症例から 2 株検出され、臨床効果（有効例数/評価例数）は 2/2 例、細菌学的効果（消失株数/検出株数）は 1/2 株であった。検出された 2 株に対する本剤の MIC は $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、PK-PD 解析による本菌種に対する効果の予測性が、臨床試験で示されていると考えた。海外で実施された臨床試験において、本菌種の関与する症例に対する臨床効果は 89.5%、本菌種の本剤感受性率は 100%、細菌学的効果は 100%であった（表 1.8.2.1.2.1.2-2）。

最近の外科感染症から分離された臨床分離菌の MIC₉₀ は $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり（表 1.8.2.1.2.1.3-1）、本剤の本剤の PK-PD 解析から導いたブレイクポイント MIC（32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）以下であった（表 1.8.2.1.2.1.1-1）。

これらのことより、本菌種の関与する腹腔内感染症に対して、本剤の有効性が期待されと考え、本菌種を適応菌種とすることが適切と判断した。

PIPC は本菌種の適応を有しているが、プレボテラ・ビビアは除外されている。抗菌薬の現在の適応症と適応菌種は、平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号厚生労働省医薬食品局長通知「医療用医薬品再評価結果 平成 16 年度（その 3）について」をもって再評価され、旧適応菌種名のバクテロイデス属は、バクテロイデス属とプレボテラ属に読み替えられた。同時に読み替えられたカルバペネム系抗菌薬や β -lactamase 阻害剤配合抗菌薬のスルバクタム/セフォペラゾンでは、プレボテラ・ビビアが除外されていないことから、PIPC やセファロsporin 系抗菌薬のプレボテラ属に関する記載にプレボテラ・ビビアが除外されている理由は、本菌種の β -lactamase 産生性が理由と推測される。本剤においては、プレボテラ・ビビアの産生する β -lactamase には安定であることから、臨床分離の多数株に対しても強い抗菌力（MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹¹⁾）を有していることが報告されており、本菌種を含めてプレボテラ属全てを適応菌種とすることが適切と判断した。

1.8.2.1.2.2 適応症の設定根拠

抗菌薬臨床評価ガイドライン（医薬審第 743 号 平成 10 年 8 月 25 日付）¹²⁾では、外科領域感染症（胆嚢炎、胆管炎、腹腔内膿瘍及び腹膜炎を含む）の適応を決定する場合には、主軸となる呼吸器感染症と複雑性尿路感染症での評価ができていないことを要件としている。本剤は、2008 年

7月に敗血症，肺炎，複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎を適応症として承認されていることから，本ガイドラインの定める要件を満たしていると考え，腹腔内感染症（腹膜炎，腹腔内膿瘍，胆嚢炎及び胆管炎）を対象とした一般臨床試験を実施した．本試験では，同ガイドラインに従い，これらの疾患各々について必要症例数を集積して，主要な原因菌に対する有効性ととも，本剤の特徴であるβ-lactamase 産生菌の関与する症例についても評価できるよう配慮した．以下に，各適応症ごとに設定根拠を記載した．

1.8.2.1.2.2.1 腹膜炎

抗菌薬臨床評価ガイドライン¹²⁾では，腹膜炎の適応の決定に必要な症例数は5症例とされている．実施した治験では，40症例が集積され，37症例が有効性の評価対象とされた．その結果を表1.8.2.1.2.2.1-1に示した．

表 1.8.2.1.2.2.1-1 腹膜炎患者における臨床効果及び細菌学的効果

全体		β-Lactamase 産生菌検出症例	
臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果
33/37 (89.2%)	23/26 (88.5%)	17/20 (85.0%)	16/19 (84.2%)
臨床効果=治癒患者数+改善患者数/対象患者数×100		細菌学的効果=原因菌消失患者数/対象患者数×100	

本剤の腹膜炎患者37例における臨床効果は89.2%（33/37例）であり，細菌学的効果は88.5%（23/26例）であったことから，本剤の細菌学的効果が臨床効果に反映されていると考えられた．また，β-lactamase 産生菌検出症例においても，本剤の臨床効果と細菌学的効果は，それぞれ85.0%（17/20例）及び84.2%（16/19例）であり，本剤の腹膜炎に対する有効性はβ-lactamase 産生菌の関与に影響を受けにくいと考えられた．

一般的に，本疾患の主要な原因菌として原発性細菌性腹膜炎では大腸菌の分離頻度が最も高く，次いで，グラム陽性球菌（腸球菌属，連鎖球菌属，ブドウ球菌など）も分離される．続発性腹膜炎からの分離菌は，バクテロイデス属（主として *Bacteroides fragilis*）をはじめとする嫌気性グラム陰性菌及び陽性菌の分離頻度が高く，好気性菌では大腸菌，腸球菌，連鎖球菌属及びクレブシエラ属などである．前述のように，これらの菌種の臨床分離菌に対する本剤の%Time above MIC 30%の達成確率は80%を上回っており，本疾患に対する有効性が期待できると考えられる．本治験において検出された原因菌もこれらの菌種が代表的なものであったことから，本治験で確認された有効性は臨床を反映していると考えられ，腹膜炎を本剤の適応症として申請することは適切であると考えた．

1.8.2.1.2.2.2 腹腔内膿瘍

抗菌薬臨床評価ガイドライン¹²⁾では，腹腔内膿瘍の適応の決定に必要な症例数は5症例とされている．実施した治験では，34症例が集積され，28症例が有効性の評価対象とされた．その結果を表1.8.2.1.2.2.2-1に示した．

表 1.8.2.1.2.2.2-1 腹腔内膿瘍患者における臨床効果及び細菌学的効果

全体		β-Lactamase 産生菌検出症例	
臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果
26/28 (92.9%)	20/26 (76.9%)	15/16 (93.8%)	12/16 (75.0%)
臨床効果=(治癒患者数+改善患者数)/対象患者数×100		細菌学的効果=(原因菌消失患者数/対象患者数)×100	

本剤の腹腔内膿瘍患者 28 例における臨床効果は 92.9% (26/28 例) であり、細菌学的効果は 76.9% (20/26 例) であったことから、本剤の細菌学的効果が臨床効果に反映されていると考えられた。また、 β -lactamase 産生菌検出症例においても、本剤の臨床効果と細菌学的効果は、それぞれ 93.8% (15/16 例) 及び 75.0% (12/16 例) であり、本剤の腹膜炎に対する有効性は β -lactamase 産生菌の関与に影響を受けにくいと考えられた。

腹腔内膿瘍は、主に、術後、外傷後、又は腹部感染及び炎症に伴って発生し、特に腹膜炎又は穿孔が起こった場合に形成される。原因菌は、通常、正常な腸内細菌叢を反映し、嫌気性菌及び好気性菌が複雑に混合している。最も多い分離株は、好気性グラム陰性桿菌（大腸菌及び肺炎桿菌）並びに嫌気性菌（特に *Bacteroides fragilis*）である。

これらの主要な原因菌の臨床分離菌に対する本剤の %Time above MIC 30% の達成確率は 80% を上回っており、本疾患に対する有効性が期待できると考えられる。本治験においても大腸菌、肺炎桿菌及びバクテロイデス属を含む主要な原因菌が検出されていたことから、本治験で確認された有効性は臨床を反映していると考えられ、腹腔内膿瘍を本剤の適応症として申請することは適切であると考えた。

1.8.2.1.2.2.3 胆嚢炎

抗菌薬臨床評価ガイドライン¹²⁾では、胆嚢炎の適応の決定に必要な症例数は 3 症例とされている。実施した治験では、20 症例が集積され、18 症例が有効性の評価対象とされた。その結果を表 1.8.2.1.2.2.3-1 に示した。

表 1.8.2.1.2.2.3-1 胆嚢炎患者における臨床効果及び細菌学的効果

全体		β -Lactamase 産生菌検出症例	
臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果
18/18 (100%)	14/14 (100%)	11/11 (100%)	11/11 (100%)
臨床効果=(治癒患者数+改善患者数)/対象患者数×100		細菌学的効果=(原因菌消失患者数/対象患者数)×100	

本剤の胆嚢炎患者 18 例における臨床効果は 100% (18/18 例) であり、細菌学的効果も同様に 100% (14/14 例) であったことから、本剤の細菌学的効果が臨床効果に反映されていると考えられた。また、 β -lactamase 産生菌検出症例においても、本剤の臨床効果と細菌学的効果は、それぞれ 100% (11/11 例) 及び 100% (11/11 例) であり、本剤の胆嚢炎に対する有効性は β -lactamase 産生菌の関与に影響を受けにくいと考えられた。

急性胆嚢炎は何らかの原因で胆嚢管が閉塞し、内圧の上昇が起こっている病態であり、その約 90% は結石による胆嚢管の閉塞を原因とする機械的・化学的炎症である。胆嚢管に結石が嵌頓した場合には、細菌感染は二次的であるが最初から関与し病態が重篤となる。好気性菌では腸球菌の分離頻度が最も高く、次いで大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌の順である。嫌気性菌は続発性腹膜炎と比較し低率である。

これらの主要な原因菌の臨床分離菌に対する本剤の %Time above MIC 30% の達成確率は 80% を上回っており、本疾患に対する有効性が期待できると考えられる。本治験においても大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属及び緑膿菌を含む主要な胆嚢炎の原因菌が検出されていたことから、本治験で確認された有効性は臨床を反映していると考えられ、胆嚢炎を本剤の適応症として申請することは適切であると考えた。

1.8.2.1.2.2.4 胆管炎

抗菌薬臨床評価ガイドライン¹²⁾では胆管炎の適応の決定に必要な症例数は3症例とされている。実施した治験では、5症例が集積され、4症例が有効性の評価対象とされた。その結果を表

1.8.2.1.2.2.4-1 に示した。

表 1.8.2.1.2.2.4-1 胆管炎患者における臨床効果及び細菌学的効果

全体		β-Lactamase 産生菌検出症例	
臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果
4/4	4/4	2/2	2/2

臨床効果=(治癒患者数+改善患者数)/対象患者数×100 細菌学的効果=(原因菌消失患者数/対象患者数)×100
分母が5名以下のため分数表示とした。

本剤の胆管炎患者4例における臨床効果は全例有効であり、全例で原因菌が消失したことから、本剤の細菌学的効果が臨床効果に反映されていると考えられた。また、β-lactamase 産生菌検出症例においても、本剤の臨床効果と細菌学的効果は、それぞれ全例有効と消失であり、本剤の胆管炎に対する有効性はβ-lactamase 産生菌の関与に影響を受けにくいと考えられた。

急性胆管炎は、胆道の閉塞により胆道内圧が上昇し、胆汁中細菌やエンドトキシンが肝臓、肝静脈を経由し全身性に逆流することがその病態である。胆嚢炎と同様、好気性菌では腸球菌の分離頻度が最も高く、次いで大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌の順である。嫌気性菌は続発性腹膜炎と比較し低率である。

これらの主要な原因菌の臨床分離菌に対する本剤の%Time above MIC 30%の達成確率は80%を上回っており、本疾患に対する有効性が期待できると考えられる。本治験においても腸球菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属が検出されていたことから、本治験で確認された有効性は臨床を反映していると考えられ、胆管炎を本剤の適応症として申請することは適切であると考えた。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 申請する用法・用量

本剤の本申請における用法・用量について本剤の添付文書を参考に以下のように設定した。なお、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の用法・用量は従来どおりであるため、本項での記載は省略した。今回の承認事項一部変更承認申請に伴う変更箇所を下線で示した。

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタズ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。

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。

1.8.2.2.2 申請する用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.2.1 成人の用法・用量の設定根拠

成人の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎における用法・用量は、本剤の薬物動態、臨床分離菌に対する抗菌力、PK-PD解析結果、臨床試験における有効性と安全性、製造販売後調査における安全性情報及び外国における使用状況をもとに設定した。

本剤は、2008年7月に敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎を適応症として承認されており、その用法・用量は敗血症及び肺炎では1回4.5gを1日3回静脈内投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では1回4.5gを1日2回静脈内投与であり、肺炎では4回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では3回投与の増量が認められている。外国における腹腔内感染症に対する本剤の用法・用量は1回4.5gを1日3回投与、又は3.375gを1日4回投与であり、1日投与量としては世界共通の13.5gとなっている（表1.8.2.2.2.1-1）。

本剤の腹腔内滲出液、胆汁、胆嚢組織及び骨盤死腔液への移行性については、「タゾシン静注用」（TAZ:PIPCの力価比1:4の配合剤、2009年4月承認整理）において検討されており、いずれの組織においても高濃度のTAZとPIPCが配合比と同様の比で移行することが確認されている（CTD番号2.7.2.2.3）。また、成人の腹腔内感染症患者で特異的に本剤の薬物動態が大きく変動する可能性は低く、特別な用量調節は不要であると考えられる（CTD番号2.7.2.3.2）。

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の主要な原因菌としては、ブドウ球菌属、連鎖球菌及び腸球菌などの好気性グラム陽性球菌、大腸菌及びクレブシエラ属などの腸内細菌科及び緑膿菌のほか、嫌気性菌としては、バクテロイデス属などが知られている。これらの臨床分離株の本剤感受性分布と本剤の感染症患者における薬物動態から、PK-PD解析を行ったところ、増殖抑制効果を示すと考えられている%Time above MICの30%を閾値とした場合、本剤の4.5gを1日3回投与することで、MIC₉₀が128 µg/mLを示すエンテロバクター属及び緑膿菌を含む全ての菌種で、達成確率は80%を上回っていた。本剤は、4.5gを1日3回投与することで腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎などの腹腔内感染症に対して有効性が期待できると考えられた。

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を対象として実施した臨床試験は、PK-PD解析の結果と敗血症及び肺炎における承認用法・用量及び外国での使用状況をもとに、本剤の用法・用量を4.5g1日3回投与に設定して実施した。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎における臨床効果（有効率）は89.2%、92.9%、100%及び100%（全体では93.1%）、細菌学的効果は88.5%、76.9%、100%及び100%（全体では87.1%）であり、4.5g1日3回投与の有効性が確認できたと考えた。

安全性については、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を対象として実施した臨床試験で認められた副作用を、本剤の適応症である敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の承認時と比較した。

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を対象として実施した臨床試験では、治験薬との因果関係の否定できない有害事象は62名122件発現し、その発現割合（95%信頼区間）は62.0%（51.7～71.5%）であった。主な有害事象を発現割合の高い順に示すと、下痢17名（17.0%）、好酸球数増加10名（10.0%）、肝機能検査異常8名（8.0%）、肝機能異常6名（6.0%）、リンパ球数減少5名（5.0%）、便秘、嘔吐及び血中ビリルビン増加各4名（4.0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び尿中蛋白陽性各3名（3.0%）であった。程度別の有害事象発現割合は、軽度が52.0%（52/100名）、中等度が8.0%（8/100名）、高度が2.0%（2/100名）であり、軽度が最も多かった。有害事象のうち中等度は、下痢3名、便秘、消化器痛、嘔吐、血中カリウム減少、血小板数減少及び腹部創離開各1名、高度の事象は急性呼吸窮迫症候群及び急性腎不全の各1名であったが、治験薬の投与は継続され、有害事象は軽快した。また、因果関係の否定できない重篤な事象は認められなかった。

敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の患者を対象として実施した臨床試験（成人320名）では、発現した因果関係の否定できない有害事象は既存のβ-ラクタム薬においても認められてい

る事象であり、本剤に特有な事象は認められなかった。有害事象発現頻度に関しては、下痢(30.6%)、肝機能異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加 17.8%、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)増加 14.7%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加 12.8%) が高頻度に認められた。下痢の発現率は高かったものの有害事象の 87.8% (86/98 名) は軽度であり、重篤な患者は認められなかった。同様に γ -GTP 増加, ALT 増加, AST 増加においてもそのほとんどが軽度であり重篤な患者は認められなかった。

以上のように、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の患者に発現した副作用は、既承認の敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の患者で認められた事象の範囲であり、発現頻度及び程度も同様もしくは著しく上回るものではなかったことから、申請適応症において本剤 4.5 g を 1 日 3 回投与したときの安全性プロファイルは、敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の患者と同様であると考えられた。

本剤については、平成 21 年 1 月 1 日から 3 年間で収集目標を 3000 例とした使用成績調査を実施しており、平成 23 年 7 月 15 日までに投薬例として 3140 例が登録され、安全性は 1805 例で評価されている。副作用は 141 例 (159 件) に認められ、副作用発現 (症例) 率は 7.8% (141/1805 例) であった。そのうち 9 例 11 件が重篤症例 (肝障害 2 件, 肝機能障害, 腎不全, 右室不全, 間質性肺疾患, 低血糖症, 偽膜性大腸炎, 下痢, 血中クレアチニン増加, クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎各 1 件) であった。また、海外提携会社 (Pfizer 社) 及び海外文献学会情報から平成 22 年 7 月～平成 23 年 7 月の調査単位期間中に入手した情報のうち、因果関係の高い特定の有害事象や更なる注意喚起が必要な副作用はないと考えられた。これらのことから、現時点では使用上の注意の改訂等の特別な措置を講ずる必要はないと判断している (第 5 回安全性定期報告, 2011 年 9 月 13 日提出, **CTD 番号 5.3.6.1**)。また、外国の添付文書においても、本剤を腹腔内感染症患者に投与するにあたり、特異的な副作用の発現や特別な注意は記載されていない。

以上のように、本剤の有効性と安全性を勘案し、成人の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎における本剤の用法・用量は、4.5 g 1 日 3 回投与が適切であると考えた。

表 1.8.2.2.2.1-1 主な外国での本剤（外国）の効能・効果及び用法・用量（成人）

国名 (販売名)	剤型・含量 (TAZ:PIPC)	効能・効果 (概略)	用法・用量 (概略)
フランス (Tazocilline)	バイアル 2.25 g (1:8) 4.5 g (1:8)	本剤感受性菌の下記感染症 下気道感染症, 尿路感染症 (前立腺炎を除く), 腹腔内感染症, 胆道感染症, 皮膚感染症, 発熱 性好中球減少症	成人に, 4.5 g を 8 時間ごとに投与。重症度, 部位, 体重に応じ, 1 日 18 g まで投与可能。13 歳以上の 若年に通常, 270~360 mg/kg/日を 3~4 回に分割投 与。 (点滴静注のみ)
英国 (Tazocin)	バイアル 2.25 g (1:8) 4.5 g (1:8)	本剤感受性菌の下記感染症 下気道感染症, 尿路感染症 (複雑性, 単純性), 腹腔内感染症, 皮膚・皮膚組織感染症, 敗血症, 複数菌感染症, 好中球減少時における細菌感染 (アミノ配糖体との併用)	成人, 13 歳以上の若年に通常, 4.5 g を 8 時間ごとに 投与。重症度, 部位に応じ 2.25~4.5 g を 6 又は 8 時 間ごとに投与。好中球減少症の場合, 成人に 4.5 g を 6 時間ごとにアミノ配糖体と併用して投与。 (点滴静注・静注)
ドイツ (Tazobac)	バイアル 4.5 g (1:8)	ピペラシリン耐性, 本剤感受性菌の下記感染症 腹腔内感染症, 市中感染による肺, 皮膚・皮膚 組織感染症, 院内肺炎, 細菌感染が疑われる好 中球減少症	成人, 12 歳以上の若年に通常, 4.5 g を 1 日 3 回投 与。院内肺炎及び細菌感染が疑われる好中球減少症 の場合, 4.5 g を 1 日 3~4 回投与。 (点滴静注・静注)
米国 (Zosyn)	バイアル 2.25 g (1:8) 3.375 g (1:8) 4.5 g (1:8)	β -lactamase 産生菌, 本剤感受性, ピペラシリン 耐性の中等症~重症の下記感染症 虫垂炎, 腹膜炎, 皮膚・皮膚組織感染症, 蜂巣 炎, 皮膚膿瘍, 虚血性/糖尿病性脚部感染, 産後 子宮内膜炎, 骨盤内炎症性疾患, 市中肺炎 (中 等症のみ), 院内肺炎 (中等症~重症)	通常, 3.375 g を 6 時間ごとに投与 (初期に院内肺 炎を推定した場合, 4.5 g を 6 時間ごとに投与)。 (点滴静注のみ)

(表 1.6.1-1 より抜粋, 改変)

1.8.2.2.2.2 小児の用法・用量の設定根拠

小児の感染症は症状が急速に進展する場合が多いことから必要十分量の抗菌薬を早期に投与する必要がある。本剤の小児への適応は、呼吸器感染症及び尿路感染症を対象とした一般臨床試験を実施したうえで、成人と同様に2008年7月に敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎を適応症として承認を取得している。その用法・用量は敗血症及び肺炎では1回112.5 mg/kgを1日3回静脈内投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では1回112.5 mg/kgを1日2回静脈内投与であり、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では3回投与の増量が認められている。この用法・用量は、小児での血中濃度推移を成人での血中濃度推移に近似させることにより、小児においても成人と同様に十分な効果が得られるよう設定されている。また、小児の感染症患者における本剤の薬物動態が、成人と異なることが確認できている¹³⁾。さらに、小児の腹腔内感染症患者で特異的に本剤の薬物動態が大きく変動する可能性は低く、特別な用量調節は不要であると考えられる（CTD番号2.7.2.3.2）。したがって、本剤の小児における腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の用法・用量は、主軸となる既承認の呼吸器感染症及び尿路感染症の適応症での評価がなされていることに加えて、小児の感染症患者における薬物動態と本剤の臨床分離菌に対する抗菌力によるPK-PD解析結果、製造販売後調査における安全性及び外国における使用状況をもとにして設定した。また、外国における用法・用量も参考にした。

表1.8.2.2.2-1には、本剤を、成人（4.5 g）と小児（112.5 mg/kg）に1日3回投与したときの、臨床分離菌に対する% Time above MIC 30%の達成確率を示した。

成人における用法・用量の設定根拠に述べたように、成人に本剤4.5 gを1日3回投与することで、緑膿菌を含む全ての菌種で、達成確率は80%を上回っていたが、同様に、小児においても表に示したすべての菌種に対して達成確率は80%を上回っていた。また、その達成確率は成人と小児でほぼ同様であった。

表 1.8.2.2.2-1 本剤を成人 4.5 g 及び小児 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与したときの臨床分離菌に対するモンテカルロシミュレーション法による%Time above MIC 30%の達成確率 (%)

菌属・菌種	菌株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	TAM 30%の達成確率 (%)	
				成人	小児
ブドウ球菌属(メチシリン耐性株を除く)	393	1	2	99.7	100
肺炎球菌	308	0.25	2	99.8	100
腸球菌属	304	4	8	98.9	99.8
大腸菌	322	2	4	97.7	99.4
シトロバクター属	190	2	64	87.5	84.9
クレブシエラ属	294	2	4	96.8	99.6
エンテロバクター属	243	2	128	82.9	84.9
セラチア属	232	2	64	88.0	88.1
プロテウス属	173	0.25	0.5	100	100
プロビデンシア属	40	0.5	4	97.7	99.2
インフルエンザ菌	268	≤0.06	0.12	100	100
緑膿菌	324	8	128	85.1	85.6
バクテロイデス属	110	0.25	4	96.2	98.4
緑膿菌 ⁶⁾	3233	64	64	86.5	84.1

MIC は PIPC の濃度で表した。

(表 1.5.4-1 より引用)

臨床試験では、成人の1回投与量4.5 gに相当する小児の1回投与量112.5 mg/kgで、成人と同じ投与回数を設定して実施した結果、肺炎において成人と同様な有効性が得られている¹³⁾。

以上のように、有効性の観点からは、本剤の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に対する小児の用法・用量は、敗血症及び肺炎と同様に 112.5 mg/kg を 1 日 3 回投与とすることが適切と判断した。

小児における安全性については、小児の細菌性感染症（肺炎及び尿路感染症）を対象として実施した臨床試験及び製造販売後における特定使用成績調査において評価されている。

小児を対象とした臨床試験では、有害事象の 84.8%（28/33 名）は軽度であり、高度の有害事象も処置を必要とせず回復又は軽快した。小児に特異的な副作用は認められなかったが、下痢の副作用発現率が 34.8%と高値であった。本剤の臨床使用にあたっては下痢の発症を考慮する必要があると考え、添付文書の使用上の注意の慎重投与の項に「乳・幼児（2 歳未満）については下痢、軟便が発現しやすい」と記載し、小児等への投与の項に「乳・幼児（2 歳未満）については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。[下痢、軟便の副作用発現率は 2 歳未満で 57.7%（15 例/26 例）、2 歳以上 6 歳未満で 40.6%（13 例/32 例）であった]」と記載している。

特定使用成績調査－小児における安全性および有効性の検討－（使用成績調査の小児例を含む）では、平成 23 年 7 月 15 日までに 394 例が登録され、226 例を安全性評価対象とした。副作用は、45 例（54 件）に認められ、小児の副作用発現（症例）率は 19.9%（45/226 例）であった。副作用の内容は、下痢が 33 例（13.2%）と最も多く、肝機能異常、発疹が各 3 例（1.3%）、肝障害、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 例（0.9%）などであり、成人と比べて小児に特異的な副作用は認められていない。

また、成人と同様に、海外提携会社（Pfizer 社）及び海外文献学会情報から平成 22 年 7 月～平成 23 年 7 月の調査単位期間中に入手した情報のうち因果関係の高い特定の有害事象や更なる注意喚起が必要な副作用はないと考えられた。これらのことから、小児においても使用上の注意の改訂等の特別な措置を講ずる必要はないと判断している（第 5 回安全性定期報告，2011 年 9 月 13 日提出，CTD 番号 5.3.6.1）。

外国の添付文書においても、本剤を小児の腹腔内感染症患者に投与するにあたり、国内の添付文書に加えて、小児に特異的な副作用の発現や特別な注意は記載されていない。米国の添付文書では、小児の腹腔内感染症患者を対象に、本剤 112.5 mg/kg を 8 時間ごとに投与した比較試験において報告されている有害事象は、下痢（7.0%）、風邪（4.8%）、嘔吐（3.7%）、局所反応（3.3%）、膿瘍（2.2%）、敗血症（2.2%）、腹痛（1.8%）、感染症（1.8%）、出血性下痢（1.8%）、咽頭炎（1.5%）、便秘（1.1%）及び血清 GOT 上昇（1.1%）であり、これらは成人で認められている有害事象と同様であったと記載されている（CTD 番号 1.6.1.4 Zosyn 添付文書，CTD 番号 2.7.6.10）。

表 1.8.2.2.2.2-2 には、外国における小児の腹腔内感染症に対する本剤の小児に対する効能・効果と用法・用量を示した。外国における本剤の腹腔内感染症に対する用法・用量は、1 回 112.5 mg/kg を 1 日 3 回投与となっている。

表 1.8.2.2.2-2 主な外国での本剤（外国）の効能・効果及び用法・用量（小児）

国名 (販売名)	剤型・含量 (TAZ:PIPC)	効能・効果（概略）	用法・用量（概略）
英国 (Tazocin)	バイアル 2.25 g (1:8) 4.5 g (1:8)	本剤感受性菌の下記感染症 腹腔内感染症（虫垂炎、腹膜炎）、好中球減少時における細菌感染（アミノ配糖体との併用）	2～12歳の小児には、112.5 mg/kgを8時間ごとに投与。好中球減少症の場合、90 mg/kgを6時間ごとにアミノ配糖体と併用して投与。 (点滴静注・静注)
ドイツ (Tazobac)	バイアル 4.5 g (1:8)	β-ラクタム耐性、本剤感受性菌の下記感染症 腹腔内感染症（虫垂炎、腹膜炎、胆道感染症）	2～12歳、体重40 kg未満の小児には、112.5 mg/kgを8時間ごとに投与。体重40 kg以上の腎機能正常な小児には成人用量を8時間ごとに投与。 (点滴静注・静注)
米国 (Zosyn)	バイアル 2.25 g (1:8) 3.375 g (1:8) 4.5 g (1:8)	β-Lactamase産生菌、本剤感受性、ピペラシリン耐性の中等症～重症の下記感染症 重症腹腔内感染症（虫垂炎、腹膜炎）	9ヶ月以上、体重40 kg未満の小児には、112.5 mg/kgを8時間ごとに投与。2ヶ月以上9ヶ月未満は90 mg/kgを8時間ごとに投与。なお、体重40 kg以上の腎機能正常な小児には成人用量を投与。 (点滴静注のみ)

(表 1.6.1-1 より抜粋，改変)

以上から、小児の腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に対する有効性及び安全性が認められ、本剤の1回112.5 mg/kg、1日3回投与が適切であると判断した。

1.8.2.2.2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

用法及び用量に関連する使用上の注意については、本剤の添付文書を参考に以下のように設定した。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の投与期間については、臨床試験のプロトコールに準じて、本剤の投与期間は最長14日間を目安に使用し、疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめる旨の注意喚起が必要と考えた。今回の承認事項一部変更承認申請に伴う変更箇所を下線で示した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1.1日4回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち1日4回投与が必要な患者を選択し使用すること。
- 2.本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 3.本剤は通常、点滴静注するのが望ましいが、著しい水分摂取制限がかかっている場合等点滴静注が困難な場合には、必要に応じて緩徐に静脈内投与できる。
- 4.腎機能障害患者では、血漿半減期の遅延及びAUCの増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）については、本剤の添付文書を参考に、本剤の臨床試験における自他覚症状、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査成績を踏まえ、Wyeth 社（現 Pfizer 社）の CCDS、当該 CCDS を反映した既承認抗生物質製剤である本剤（ゾシン[®]、2008 年 7 月承認）及び同種同効品の配合剤の使用上の注意を参考に記載した（表 1.8.3-1）。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1.本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 2.伝染性単核球症の患者 [ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある]</p>	変更なし。
<p><効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、β-lactamase の関与が考えられ、本剤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投与すること。</p>	変更なし。
<p><用法及び用量に関連する使用上の注意> 1.1 日 4 回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち 1 日 4 回投与が必要な患者を選択し使用すること。 2. 本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は 5 日間、市中肺炎、<u>腹膜炎</u>、<u>腹腔内膿瘍</u>、<u>胆嚢炎</u>、<u>胆管炎</u>及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は 14 日間、敗血症及び院内肺炎の場合は 21 日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 3.本剤は通常、点滴静注するのが望ましいが、著しい水分摂取制限がかかっている場合等点滴静注が困難な場合には、必要に応じて緩徐に静脈内投与できる。 4.腎機能障害患者では、血漿半減期の遅延及び AUC の増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。</p>	本剤の臨床成績、Pfizer 社の CCDS、ゾシン [®] 及び同種同効品を参考にして作成した。
<p>【使用上の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 [ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと] (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者 [アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと] (3)腎障害のある患者(血液透析患者を含む) [高い血中濃度が持続するので、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること(「薬物動態」の項参照)] (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [食事摂取によりビタミン K を補給できない患者では、ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと] (5)出血素因のある患者 [出血傾向を助長するおそれがある] (6)肝障害のある患者 [血中濃度が持続するおそれがある] (7)高齢者 [「5.高齢者への投与」の項参照] (8)乳・幼児 [乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすい(「7.小児等への投与」の項参照)]</p>	1. 変更なし。
<p>2. 重要な基本的注意 (1)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 (2)本剤の投与に際しては、頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うことが望ましい。</p>	2. 変更なし。

使用上の注意（案）（続き）			設定根拠															
<p>3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。</td> <td>腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>メトトレキサート</td> <td>メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。</td> <td>腎尿細管分泌の阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>抗凝血薬 (ワルファリン等)</td> <td>血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。</td> <td>プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。	メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。	抗凝血薬 (ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。	<p>3. 変更なし。</p>			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。																
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。																
抗凝血薬 (ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。																
<p>4. 副作用 腹腔内感染症の効能追加承認申請時までの臨床試験における副作用評価可能症例数は486例で、副作用発現率は61.1%(297例)であった。主な副作用は下痢28.6%、便秘2.7%、発疹2.1%、嘔吐及び発熱1.9%、肝機能異常及び頭痛1.4%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてALT (GPT) 上昇12.6%、γ-GTP 上昇9.9%、AST (GOT) 上昇9.7%、好酸球増多6.4%、Al-P 上昇3.7%等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、喘息様発作、痒痒等)(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全 (0.4%)、間質性腎炎 (頻度不明) 等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血(初期症状：発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血、貧血、黄疸等)(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎、PIE 症候群：間質性肺炎 (0.2%)、PIE 症候群等(頻度不明)(初期症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 横紋筋融解症：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症 (0.2%) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、痒痒、発熱、潮紅、浮腫</td> <td>水疱性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増多</td> <td>白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、リンパ球増多、単球増多、血小板増多</td> <td>出血傾向(紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)</td> </tr> </tbody> </table>			種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	過敏症			発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、痒痒、発熱、潮紅、浮腫	水疱性皮膚炎	血液		好酸球増多	白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、リンパ球増多、単球増多、血小板増多	出血傾向(紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)	<p>4. 序文 本剤の臨床成績より作成した。</p> <p>4. (1) 本剤の臨床成績及びゾシン®を参考にし作成した。</p> <p>4. (1),(2) 最近の事象名表記法に則り、用語を変更した。</p> <p>4. (2) 変更なし。</p>
種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満														
過敏症			発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、痒痒、発熱、潮紅、浮腫	水疱性皮膚炎														
血液		好酸球増多	白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、リンパ球増多、単球増多、血小板増多	出血傾向(紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)														

使用上の注意（案）（続き）					設定根拠
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	
肝臓		ALT(GPT) 上昇, AST(GOT) 上昇, γ-GTP 上昇	LDH 上昇, Al-P 上昇, ビリルビン上昇		
消化器		下痢, 軟便	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 便秘, 腹部不快感, 腹痛, 白色便, 口内炎, 口唇炎	胸やけ, 腹部膨満感, 下血	
中枢神経	痙攣等の神経症状 ^{注3)}				
菌交代症			カンジダ症		
ビタミン欠乏症	ビタミン K 欠乏症状, ビタミン B 群欠乏症状 ^{注4)}				
その他			意識レベル低下, めまい, 不眠, 頭痛, 関節痛, CK(CPK)上昇, クレアチニン上昇, BUN 上昇, アンモニア上昇, 低カリウム血症, クロール減少, 蛋白尿, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中ウロビリリン陽性	動悸, 発汗, 胸内苦悶感, 胸部痛, 背部異常感, 悪寒, 総蛋白減少, アルブミン低下, 血糖値低下	
注3) 大量投与すると痙攣等の神経症状を起こすことがある。 注4) ビタミン K 欠乏症状(低プロトロンビン血症, 出血傾向等), ビタミン B 群欠乏症状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎等)					
5. 高齢者への投与 高齢者には次の点に注意し, 用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1)高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く, 副作用が発現しやすいので, 患者の状態を十分に観察し, 例えば 2.25 g の投与から開始するなど慎重に投与すること。 (2)高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。					5. 変更なし。
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 (2)動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されているので, 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。					6. 変更なし。
7. 小児等への投与 (1)低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。 (2)乳・幼児(2歳未満)については下痢, 軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。 [下痢, 軟便の副作用発現率は2歳未満で 57.7%(15例/26例), 2歳以上6歳未満で 40.6%(13例/32例)であった]					7. 変更なし。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1)本剤の投与により, クリニテスト, ベネディクト試薬, フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では, 偽陽性を呈することがあるので注意すること。 (2)直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。					8. 変更なし。
9. 適用上の注意 (1)調製方法: 1)溶解後は速やかに使用すること。 2)アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)の混注により, アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので, 本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。 (2)調製時: 1)下記製剤と配合すると, 不溶物が析出することがあるので, 配合しないこと。 ジェムザール注射用 1g, サンラビン点滴静注用 250 mg, ユニカリック L 輸液, ユニカリック N 輸液, フェジシン静注 40 mg 2)下記製剤と配合すると, 3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので, 配合しないこと。 アミゼット B 輸液, アミゼット XB 輸液, キドミン輸液, フトラフル注 400 mg, 5-FU 注 250 mg 協和, ネオフィリン注 250 mg					9. (1) 変更なし。 9. (2) 変更なし。

使用上の注意（案）（続き）	設定根拠
<p>3) 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること。 アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液、マックアミン輸液、アミノフリード輸液</p> <p>4) 下記製剤と配合すると、3時間後で色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること。 パンスポリン静注用1g、ロセフィン静注用1g</p> <p>(3) 投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。</p> <p>(4) 静脈内投与時：次のことから、静脈内注射にあつては注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度はできるかぎり緩徐にし、必要に応じて輸液等で希釈して注射すること。</p> <p>1) 静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。</p> <p>2) ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。</p> <p>3) ウサギを用いた局所刺激性試験(筋肉・血管)において、注射局所に刺激性が認められた。</p>	<p>9. (3), (4) 変更なし。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 外国において嚢胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。</p> <p>(2) 併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。</p> <p>(3) 幼若イヌを用いた反復投与毒性試験（生後2～4日のイヌに720 mg/kg/日を5週間、あるいは生後52～64日のイヌに4,500 mg/kg/日を7週間）で、散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。</p>	<p>10. (1), (2) 変更なし。</p> <p>10. (3) 変更なし。</p>

参考文献

1. 戸塚恭一, 三鴨廣繁 監修, 宮崎修一, 森田邦彦, 山岸由佳. 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD, 東京: ユニオンエース; 2010. 21-29.
2. 柴孝也. PK-PD を考慮したタゾバクタム/ピペラシリンの腎機能低下患者における用法・用量の調節. 日化療会誌. 2011;59:359-365.
3. 山口恵三, 石井良和, 伊藤喜久, 賀来満夫, 山本達男, 小林芳夫ほか. 2001 年～2006 年臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性. 日化療会誌. 2011;59:177-187.
4. 渡辺彰, 青木信樹, 二木芳人, 齋藤厚, 河野茂, 柴孝也. 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin（配合比 1:8 製剤）の臨床薬理試験. 日化療会誌. 2011;58(S-1):11-28.
5. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum β -lactamase: report from the ARREST program. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:1643-1646.
6. Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S. An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother. 2005;11:64-70.
7. 品川長夫, 平田公一, 古畑智久, 水口徹, 長内宏之, 柳内良之ほか. 外科感染症分離菌とその薬剤感受性. Jpn J Antibiotics. 2011;64:125-169.
8. 岡田 淳, 設楽政次, 森田耕司, 長沢光章, 渡邊邦友, 宮治誠ほか. 臨床検査学講座第 2 版, 微生物学/臨床微生物学. 医歯薬出版. 東京. 2008.
9. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al., Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50: 133–164.
10. 戸塚恭一, 橋本正良監修, サンプルード感染症ガイド 2010（第 40 版）, 東京, ライフサイエンス出版, 2010, 108.
11. Nagy E, Dowzicky MJ., *In vitro* activity of tigecycline and comparators against a European compilation of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). Scand J Infect Dis. 2010; 42: 33-38.
12. 厚生省医薬安全局審査管理課. 抗菌薬臨床評価のガイドライン, 医薬審第 743 号. 平成 10 年 8 月 25 日
13. 砂川慶介, 岩井直一, 尾内一信, 佐藤吉壮. 小児細菌感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin（配合比 1:8 製剤）の第 III 相試験. 日化療会誌. 2011;58(S-1):88-102.

ゾシン静注用 2.25

ゾシン静注用 4.5

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.12 添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書：該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書：該当なし

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD 番号	資料番号	報告書名
4.2.1.1.1	AAC09A3030	ゾシン静注用 2.25、4.5 特定使用成績調査 -ゾシンの各種細菌に対する耐性化状況の確認- (写) (試験期間：2010年11月5日～2011年7月7日)

4.2.1.2 副次的薬理試験：該当なし

4.2.1.1 安全性薬理試験：該当なし

4.2.1.1 薬力学的薬物相互作用試験：該当なし

4.2.2 薬物動態試験：該当なし

4.2.3 毒性試験：該当なし

4.3 参考文献

CTD 番号	表題
4.3.1	山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 保嶋 実, 諏訪部章ほか. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics. 2011; 64: 53-95.
4.3.2	品川長夫, 平田公一, 古畑智久, 水口徹, 長内宏之, 柳内良之ほか. 外科感染症分離菌とその薬剤感受性. 2009 年度分離菌を中心に. Jpn J Antibiotics. 2011; 64: 125-169.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書：該当なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書：該当なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書：該当なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書：該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書：該当なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD 番号	資料番号	報告書名
5.3.5.2.1	YP18-P3IAI	腹腔内感染症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験 総括報告書 (写) (試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日)

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD 番号	資料番号	報告書名
5.3.5.3.1	—	YP-18 腹腔内感染症効能追加のための併合解析 統計解析計画書/図表計画書, 統計解析報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD 番号	資料番号	報告書名
5.3.5.4.1	D68P505	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, COMPARATIVE, MULTICENTER, SAFETY, TOLERANCE AND EFFICACY STUDY OF PARENTERAL PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (CL 298,741) VERSUS IMPENEM/CILASTATIN IN THE TREATMENT OF HOSPITALISED PATIENTS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (腹腔内感染症入院患者におけるピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) とイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) の無作為化, 非盲検, 比較対照, 多施設共同, 安全性, 忍容性, 有効性試験) (試験期間: 19■■年■■月~19■■年■■月)
5.3.5.4.2	D68P521	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, COMPARATIVE, MULTICENTER, SAFETY, TOLERANCE AND EFFICACY STUDY OF PARENTERAL PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (CL 298,741) VERSUS IMPENEM/CILASTATIN IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (腹腔内感染症入院患者のピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) とイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) の無作為化, 非盲検, 比較対照, 多施設共同, 安全性, 忍容性, 有効性試験) (試験期間: 19■■年■■月~19■■年■■月)
5.3.5.4.3	D68P515	AN OPEN LABEL, NON-COMPARATIVE, MULTICENTRE, SAFETY, TOLERANCE AND EFFICACY STUDY OF PARENTERAL PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (CL 298,741) IN THE TREATMENT OF HOSPITALISED PATIENTS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (腹腔内感染症入院患者のピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) の非盲検, 非比較, 多施設共同, 安全性, 忍容性, 有効性試験) (試験期間: 19■■年■■月~19■■年■■月)
5.3.5.4.4	D68P17	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, COMPARATIVE, MULTICENTER, SAFETY, TOLERANCE AND EFFICACY STUDY OF PARENTERAL PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (CL 298,741) VERSUS CLINDAMYCIN PLUS GENTAMICIN IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (腹腔内感染症入院患者におけるピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) とクリンダマイシン+ゲンタマイシン (CLDM+GM) の無作為化, 非盲検, 比較対照, 多施設共同, 安全性, 忍容性, 有効性試験) (試験期間: 19■■年■■月~19■■年■■月)
5.3.5.4.5	—	Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau . Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. J Antimicrob Chemother. 2005;56:388-395.
5.3.5.4.6	D68P62	A MULTIPLE-DOSE, PHARMACOKINETIC, SAFETY, TOLERANCE, AND EFFICACY STUDY OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (腹腔内感染症小児入院患者を対象とするピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) 反復投与の薬物動態, 安全性, 忍容性, 有効性試験) (試験期間: 19■■年■■月~19■■年■■月)
5.3.5.4.7	D68P543	A PROSPECTIVE, MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED COMPARISON OF THE SAFETY, TOLERANCE, AND EFFICACY OF PARENTERAL PIPERACILLIN/TAZOBACTAM VERSUS CEFOTAXIME PLUS METRONIDAZOLE IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (腹腔内感染症小児入院患者のピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) とセフトキシム+メトロニダゾール (CTX+MNZ) の安全性, 忍容性及び

CTD 番号	資料番号	報告書名
		有効性に関する前向き，多施設共同，非盲検，無作為化比較試験 (試験期間：19■■年～19■■年)
5.3.5.4.8	D68P544	A NONCOMPARATIVE, MULTICENTER, SAFETY, TOLERANCE AND EFFICACY STUDY OF PARENTERAL PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS AGED 2 MONTHS TO 6 YEARS WITH INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS. (2ヶ月から6歳までの腹腔内感染症小児入院患者のピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) の非比較，多施設共同，安全性，忍容性，有効性試験) (試験期間：19■■年～19■■年)
5.3.5.4.9	D68P304	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED COMPARISON OF THE SAFETY AND EFFICACY OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM (100/12.5 mg/kg) AND CEFOTAXIME (50 mg/kg) PLUS METRONIDAZOLE (7.5 mg/kg) ADMINISTERED INTRAVENOUSLY EVERY EIGHT HOURS TO HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS FOR THE TREATMENT OF SEVERE INTRA-ABDOMINAL INFECTION. (重症腹腔内感染症小児入院患者におけるピペラシリン/タゾバクタム (TAZ/PIPC) (12.5/100 mg/kg) とセフトアキシム (CTX) (50 mg/kg) + メトロニダゾール (7.5 mg/kg) (MNZ) の安全性及び有効性に関する多施設，非盲検，無作為化比較試験) (試験期間：19■■年～19■■年)

5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書

CTD 番号	資料番号	報告書名
5.3.6.1	大鵬安全性定期報告書	ゾシン静注用 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 (5) (2010年7月16日～2011年7月15日)
5.3.6.2	ワイス社 PSUR	Periodic Safety Update Report (31 August 2008-01 September 2009)
5.3.6.3	ワイス社 CCDS	Piperacillin-tazobactam Core Data Sheet Version 17.0 2009年11月3日

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD 番号	試験番号	報告書名
5.3.7.1	YP18-P3IAI	腹腔内感染症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験 症例一覧表，有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値一覧表，臨床検査値推移図

5.4 参考文献

CTD 番号	表題
5.4.1	相川直樹，斎藤 厚，相馬一玄，渡辺 彰. 院内肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の第 III 相試験. 日化療会誌. 2010;58(S-1):50-61.
5.4.2	Alhambra I A, Cuadros JA, Cacho J, Gómez-Garcés JL, I. Alós JI. <i>In vitro</i> susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. J. Antimicrob Chemother. 2004;53:1090-1094.
5.4.3	Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains producing extended-spectrum β -lactamase: report. from the ARREST program. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:1643-1646.
5.4.4	荒川創一，石原 哲，押 正也，川原元司. 複雑性尿路感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の第 III 相試験. 日化療会誌. 2010;58(S-1):62-72.
5.4.5	Baron EJ, Jones RN. National survey of the <i>in vitro</i> spectrum of piperacillin-tazobactam tested against more than 40,000 aerobic clinical isolates from 236 medical centers. Diagn Microbiol Infect Dis. 1995; 21: 141-151
5.4.6	Barza, M, and Cuchural G. General principles of antibiotic tissue penetration. J. Antimicrob. Chemother. 1985; 15(Suppl.A):59-75.
5.4.7	Bieluch VM, Cuchural GJ, Snyderman DR, Gorbach SL, Tally FP. Clinical importance of

CTD 番号	表題
	cefotaxime-resistant <i>Bacteroides fragilis</i> isolates. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 1987;7:119-126.
5.4.8	微生物学的評価法のためのガイドランス（案）. 日本化学療法学会 2008.
5.4.9	Bohnen JMA, Solomkin JS, Dellinger EP, Bjornson HS, Page CP, Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. <i>Arch Surg.</i> 1992; 127: 83-89.
5.4.10	Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. <i>In vitro</i> activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. <i>Clin Infect Dis.</i> 2005;41 Suppl 5:S315-332.
5.4.11	Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant <i>Enterococcus</i> spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 1999; 43: 261-266.
5.4.12	Brink AJ, Botha RF, Poswa X, Senekal M, Badal RE, Grolman DC, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): Impact of the new carbapenem breakpoints. <i>Surg Infect (Larchmt).</i> 2012; 13: 1-7.
5.4.13	Brismer B, Malmborg AS, Tunevall G, Wretling B, Bergman L, Mentzing LO, et al., Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> , 1992; 36: 2766-2773.
5.4.14	Bush GH. Intravenous fluid therapy in paediatrics. <i>Ann Roy Coll Surg Engl.</i> 1971;49:92-101
5.4.15	Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). <i>Rev Esp Quimioter.</i> 2011; 24: 223-232.
5.4.16	Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Evaluating empiric treatment options for secondary peritonitis using pharmacodynamic profiling. <i>Surg Infect (Larchmt).</i> 2007; 8: 215-226.
5.4.17	Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. <i>In vitro</i> susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2009; 34: 585-588.
5.4.18	腹腔内感染症の臨床評価のためのガイドランス（案）. 日本化学療法学会 2008.
5.4.19	Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S. Inhibition of β -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 1990;25: 567-574.
5.4.20	木村正一, 福崎 篤, 大沼徹太郎, 光川史郎, 折笠精一ほか. 高令者の複雑性尿路感染症に対するペントシリンの使用経験. 診断と治療. 1981; 18: 259-263.
5.4.21	河田幸道, 石原哲, 松井隆, 津川昌, 松本哲朗, 渡邊邦友ほか. 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験. 日化療会誌. 2008; 56 (S-1): 81-91.
5.4.22	抗菌薬臨床評価ガイドライン（案）. 日本化学療法学会 2008.
5.4.23	抗菌薬臨床評価ガイドライン. 医薬審第 743 号. 平成 10 年 8 月 25 日付.
5.4.24	急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会編. 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン（第 1 版）. 東京: 医学図書出版; 2005. 36-43, 69-81, 131-142.
5.4.25	Laterre PFr, Colardyn F, Delmée M, Waele JDe, Legrand J-Cl, Eldera JV, et al., Antimicrobial therapy for intra-abdominal infection: guidelines from infectious disease advisory board (IDAB). <i>Acta Chir Belg.</i> 2006; 106: 2-21.
5.4.26	Ma L, Ishii Y, Ishiguro M, Matsuzawa H, Yamaguchi K. Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2, a class A β -lactamase preferentially inhibited by tazobactam. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1998;42(5):1181-1186.
5.4.27	松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏昭, 浦江隆次, 入江 伸, 他. Tazobactam/ Piperacillin の臨床第 I 相試験. <i>Chemotherapy.</i> 1994; 42(S-2): 281-299.
5.4.28	真下啓二, 品川長夫, 平田公一, 桂巻正, 向谷充宏, 牛島康栄ほか. 外科感染症分離菌とその薬剤感受性. 1999 年度分離菌を中心に. <i>Jpn J Antibiotics.</i> 2002; 55: 697-729.
5.4.29	三澤成毅, 小栗豊子, 中村文子, 田部陽子, 近藤成美, 三宅一徳ほか. 臨床材料からのメタロ- β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の検出状況と薬剤感受性. 日化療会誌. 2007, 55: 211-219.
5.4.30	Nagy E, Dowzicky MJ., <i>In vitro</i> activity of tigecycline and comparators against a European compilation of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). <i>Scand J Infect Dis.</i> 2010; 42: 33-38.
5.4.31	中桐善康, 石井良夫, 長谷川康貴, 片山峻介, 秋本暁久, 関場 香ほか. 産婦人科領域に

CTD 番号	表題
	おける Piperacillin の基礎的・臨床的検討. Jpn J Antibiotics. 1982; 35: 2371-2378.
5.4.32	Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Magener W, Harrell L, et al., Antimicrobial resistance and clinical outcome of Bacteroides bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. Clin Infect Dis. 2000; 30:870-876.
5.4.33	Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: models of tissue penetration and their meaning. Antimicrob Agents and Chemother. 1991; 35: 1947-1952.
5.4.34	Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: Impact of tissue penetration on infection response. Antimicrob Agents and Chemother. 1991; 35: 1953-1959.
5.4.35	日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会編, 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007, 東京, 協和企画, 2007, 110-122.
5.4.36	日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会編, 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007, 東京, 協和企画, 2007, 123-131.
5.4.37	日本感染症学会, 日本化学療法学会, 編集. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京: 協和企画; 2005. 165-172.
5.4.38	大毛宏喜, 末田泰二郎. 腹膜炎. 化学療法の領域. 2009; 25: 98-103.
5.4.39	Ohlin B, Cederberg A, Forssell H, Solhaug JH, Tveit E. Piperacillin/tazobactam compared with cefuroxime/ metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. Eur J Surg. 1999; 165: 875-884.
5.4.40	岡田 淳, 設楽政次, 森田耕司, 長沢光章, 渡邊邦友, 宮治誠ほか. 臨床検査学講座第2版, 微生物学/臨床微生物学. 医歯薬出版. 東京. 2008.
5.4.41	Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, et al. <i>In vitro</i> susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 965-973.
5.4.42	Reitberg DP, Cumbo TJ, Smith IL, Schentag JJ. Effect of protein binding on cefmenoxime steady-state kinetics in critical patients. Clin Pharmacol Ther. 1984; 35: 64-73.
5.4.43	Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis. 1996; 23: 118-124.
5.4.44	Ryan, D M, and Cars O. A problem in the interpretation of beta-lactam antibiotic levels in tissues. J Antimicrob Chemother. 1983; 12: 281-284.
5.4.45	柴孝也. Tazobactam_piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の第 I 相試験. 日化療会誌 2010; 58(S-1): 1-10.
5.4.46	柴 孝也. PK-PD を考慮したタゾバクタム/ピペラシリンの腎機能低下患者における用法・用量の調節. 日化療会誌. 2011;59:359-365.
5.4.47	柴 孝也, 石原 哲, 河合 伸, 三嶋廣繁, 横山 隆. 敗血症および感染性心内膜炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の第 III 相試験. 日化療会誌. 2010; 58(S-1): 73-87.
5.4.48	品川長夫, 平田公一, 古畑智久, 水口徹, 長内宏之, 柳内良之ほか. 外科感染症分離菌とその薬剤感受性. Jpn J Antibiotics. 2011;64:125-169.
5.4.49	品川長夫, 小出肇, 平田公一, 傳野隆一, 向谷充宏, 石引久彌ほか. 外科感染症分離菌とその薬剤感受性. 1995 年度分離菌を中心に. Jpn J Antibiotics. 1997; 50: 143-177.
5.4.50	品川長夫, 松野正紀, 平山隆, 田中隆, 岩井重富, 炭山嘉伸, 他. 外科領域感染症における Tazobactam/Piperacillin の基礎的・臨床的評価. Jpn J Antibiot. 1995; 48: 346-367
5.4.51	品川長夫, 由良二郎, 石川周, 水野章, 早坂滉, 白松幸繭ほか. 穿孔性腹膜炎よりの分離菌とその薬剤感受性. Chemotherapy. 1989; 37: 731-743.
5.4.52	Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer EJ, Goldstein JC, Finegold SM, et al., National survey on the susceptibility of <i>Bacteroides fragilis</i> group: Report and analysis of trends for 1997-2000. Clin Infect Dis. 2002;35(Suppl 1):S126-134.
5.4.53	Snydman DR, Cuchural GJ, Jr., McDermott L, Gill M, Correlation of various <i>in vitro</i> testing methods with clinical outcomes in patients with <i>Bacteroides fragilis</i> group infectious treated with cefoxitin: a retrospective analysis. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:540-544.
5.4.54	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al., Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis; 2010 50: 133-164.
5.4.55	Sorgel F and Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin

CTD 番号	表題
	/tazobactam. J Antimicrob Chemother. 1993; 31 Suppl A: 39-60.
5.4.56	砂川慶介, 岩井直一, 尾内一信, 佐藤吉壮. 小児細菌感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の第 III 相試験. 日化療会誌. 2011;58(S-1):88-102.
5.4.57	Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, Sekimoto M et al., Background: Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 1-10.
5.4.58	Tanaka A, Takeda T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al., Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 59-67.
5.4.59	谷村弘, 相川直樹, 炭山嘉伸, 横山隆. 外科感染症における doripenem の体内動態と臨床効果. 日化療会誌. 2005; 53(S1): 260-272.
5.4.60	タゾシン静注用製造承認申請書添付資料概要, ホ. 薬理作用, 3) β -Lactamase 阻害に要する TAZ の濃度と接触時間. 255~256.
5.4.61	タゾシン静注用製造承認申請書添付資料概要, ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄, 4. ヒトにおける体内動態. 346~357.
5.4.62	Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al., Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. Emergencias. 2005; 17: 221-227.
5.4.63	Tomaselli F, Dittrich P, Maier A, Woltsche M, Matzi V, Pinter J et al. Penetration of piperacillin and tazobactam into pneumonic human lung tissue measured by <i>in vivo</i> microdialysis. J Clin Pharmacol. 2003; 55: 620-624.
5.4.64	戸塚恭一, 三嶋廣繁 監修, 宮崎修一, 森田邦彦, 山岸由佳. 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD, 東京: ユニオンエース; 2010. 21-29.
5.4.65	戸塚恭一, 橋本正良監修, サンフォード感染症ガイド 2010 (第 40 版), 東京, ライフサイエンス出版, 2010, 77-79.
5.4.66	戸塚恭一, 橋本正良監修, サンフォード感染症ガイド 2010 (第 40 版), 東京, ライフサイエンス出版, 2010, 108.
5.4.67	Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S. An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother. 2005;11:64-70.
5.4.68	渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 柴 孝也. 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の臨床薬理試験. 日化療会誌. 2010; 58(S-1): 11-28.
5.4.69	渡辺 彰, 青木信樹, 千田金吾, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 他. 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の ceftazidime 対照第 III 相比較試験. 日化療会誌. 2010;58(S-1):29-49.
5.4.70	Westphal JF, Brogard JM, Sampara FC, Adloff M, Blicke JF, Monteil H, Jehl F. Assessment of biliary excretion of piperacillin-tazobactam in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 1636-1640.
5.4.71	Wise R, Logan M, Cooper M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin. Antimicrob. Agents and Chemother. 1991; 35: 1081-1084.
5.4.72	Wyeth Reports. Estimated data based on AMR cost/patient data (from launch to October 2008). Madison, New Jersey. Wyeth.
5.4.73	山口恵三, 石井良和, 伊藤喜久, 賀来満夫, 山本達男, 小林芳夫ほか. 2001 年~2006 年臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性. 日化療会誌. 2011; 59: 177-187.
5.4.74	吉田 勇, 藤村享滋, 伊藤喜久, 橘 峰司, 賀来満夫, 金光敬二. 各種抗菌薬に対する 2004 年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. 日化療会誌. 2008, 56: 562-579.
5.4.75	山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 保嶋 実, 諏訪部 章ほか. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics. 2011; 64: 53-95.
5.4.76	Yoshida M, Takeda T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, et al., Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 83-90.
5.4.77	由良二郎, 品川長夫, 石川周, 水野章, 早坂滉, 白松幸繭ほか. 外科感染症分離菌の様相と薬剤感受性の動向 (第 2 報). Jpn J Antibiotics. 1988; 41: 361-389.