

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 22 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ゾシン静注用 2.25、②同静注用4.5、③ゾシン配合点滴
静注用バッグ4.5
[一 般 名] タゾバクタム/ピペラシリン水和物
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] ①②平成 26 年 7 月 2 日、③平成 27 年 1 月 16 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 17 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の小児の発熱性好中球減少症に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5、③ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
[一 般 名]	タゾバクタム/ピペラシリン水和物
[申 請 者 名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	①②平成 26 年 7 月 2 日、③平成 27 年 1 月 16 日
[剤形・含量]	①1 バイアル中にタゾバクタム 0.25g（力価）及びピペラシリン水和物 2.0g（力価）を含有する用時溶解注射剤 ②1 バイアル中にタゾバクタム 0.5g（力価）及びピペラシリン水和物 4.0g（力価）を含有する用時溶解注射剤 ③1 キット中にタゾバクタム 0.5g（力価）及びピペラシリン水和物 4.0g（力価）を含有する用時溶解注射剤（溶解液（日局生理食塩液 100mL）と組み合わせたキット製品）
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 5 月 21 日

[販 売 名] ①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5、③ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
[一 般 名] タゾバクタム/ピペラシリン水和物
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] ①②平成 26 年 7 月 2 日、③平成 27 年 1 月 16 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本品目の発熱性好中球減少症に対する有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、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

2. 発熱性好中球減少症

(下線部追加)

[用法・用量] ①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

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、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g（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、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日2回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(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。~~

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回90mg(力価)/kgを1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

③ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日3回点滴静注する。なお、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。

・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。

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

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注する。

通常、小児には1回90mg(力価)/kgを1日4回点滴静注する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

(下線部追加・取り消し線部削除)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 25 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5
③ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
- [一 般 名] タゾバクタム/ピペラシリン水和物
- [申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] ①②平成 26 年 7 月 2 日
③平成 27 年 1 月 16 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にタゾバクタム 0.25g (力価) 及びピペラシリン水和物 2.0g (力価) を含有する用時溶解注射剤
②1 バイアル中にタゾバクタム 0.5g (力価) 及びピペラシリン水和物 4.0g (力価) を含有する用時溶解注射剤
③1 キット中にタゾバクタム 0.5g (力価) 及びピペラシリン水和物 4.0g (力価) を含有する用時溶解注射剤 (溶解液 (日局生理食塩液 100mL) と組み合わせたキット製品)
- [申請時効能・効果] 1. 一般感染症
<適応菌種>
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、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
2. 発熱性好中球減少症

(下線部追加)

- [申請時用法・用量] ①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5
1. 一般感染症
・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合
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。

2. 発熱性好中球減少症

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4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。

通常、小児には1回90mg（力価）/kgを1日4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。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。

③ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g（力価）を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日3回点滴静注する。なお、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。

・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g（力価）を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。

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

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g（力価）を1日4

回点滴静注する。

通常、小児には1回90mg（力価）/kgを1日4回点滴静注する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g（力価）を超えないものとする。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、申請効能・効果及び用法・用量に関する非臨床試験成績は過去の承認申請時に提出され、既に評価されていることから、今回の承認申請では新たな試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び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で創製された不可逆的 β -lactamase 阻害薬であるタゾバクタム（以下、「TAZ」）と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るピペラシリン水和物（以下、「PIPC」）を配合した注射用抗菌剤は、国内では2001年4月にTAZ/PIPCを1:4の比率（力価）で配合した製剤（販売名：タゾシン静注用1.25g、同静注用2.5g）として承認された。その後、薬物動態－薬力学解析と臨床分離菌の感受性状況の観点から、TAZ/PIPCの比率（力価）が1:8に見直され、TAZ/PIPC（1:8）製剤である本剤の臨床開発が進められた。本剤¹⁾は、敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎を効能・効果として2008年7月に承認され、2012年9月に腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能・効果が追加承認された。

発熱性好中球減少症（以下、「FN」）は、好中球数が1000/ μ L未満で500/ μ L未満になる可能性がある状況下で、腋窩温37.5℃以上（口腔内温38.0℃以上）の発熱が生じ、薬剤熱、腫瘍熱等、原因が明確なものを除外できる場合と定義されており²⁾、主に抗がん剤投与中に発症し、抗菌薬の早期投与が必要となる場合が多い。FNの推定原因菌は、グラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*、コアグラエゼ陰性 *Staphylococci*、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属、グラム陰性桿菌の *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella* 属、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae* 及び *Acinetobacter* 属、腸内細菌科（*Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Citrobacter* 属及び *Proteus* 属）等とされている³⁾。本邦においてFNの適応を有する抗菌薬はセフェピム塩酸塩水和物及びメロペネム水和物のみであるが、日常診療では特に重症・難治性感染症に対してセファロsporin系抗菌薬及びカルバペネム系抗菌薬が選択されることが多いため、両系統の抗菌薬に対する耐性菌の増加が指摘されている⁴⁾。

以上の背景から、公益社団法人日本化学療法学会より、本剤のFN適応追加について開発の要望書が提出され、厚生労働省の第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討結果を踏まえて、厚生労働省より申請者に対して開発要請がなされた（2010年12月13日付け医政研発1213第1号・薬食審査発1213第1号）。

申請者は、FN患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を根拠として、今般、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

¹⁾ 「ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5」については、医療現場での溶解操作の負担を軽減並びに細菌汚染及び異物混入の防止を目的として、2014年12月に承認された。

²⁾ 日本臨床腫瘍学会編、発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン、2-3、2012、Freifeld AG et al, *Clin Infect Dis*, 52: e56-e93, 2011

³⁾ 日本感染症学会、日本化学療法学会 編、抗菌薬使用のガイドライン、43-44、2005

⁴⁾ 山口恵三 他、*Jpn J Antibiot*, 59: 428-451, 2006、山口恵三 他、*日化療会誌*, 59: 177-187, 2011

なお、海外では、2014 年 8 月現在で、TAZ/PIPC (1:8) 製剤は、下気道感染症（市中肺炎及び院内肺炎）、尿路感染症、腹腔内感染症等の効能・効果で米国及び欧州を含む 112 カ国において承認されており、FN の効能は 66 カ国で承認（2009 年時点）されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

FN の原因菌の感受性について

機構は、国内外における FN の推定原因菌の分布及び TAZ/PIPC に対する感受性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験⁵⁾における FN の推定原因菌の TAZ/PIPC に対する感受性率は、表 1 のとおりであり、国内臨床試験ではグラム陽性菌が比較的多く分離され、特に *Streptococcus* 属の検出頻度が高かった（26.7%）。同様に、いずれの海外第Ⅲ相試験でも、グラム陽性菌が比較的多く検出され、最も多く検出された菌種はコアグラール陰性 *Staphylococci*（以下、「CNS」）（21.1～33.3%）であったが、次いで *Streptococcus* 属の検出頻度も高かった（9.5～27.4%）。国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験のいずれも、グラム陰性菌としては *Escherichia coli* (*E. coli*)、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属等が分離されたが、それらの分離頻度は国内及び海外でそれぞれ *E. coli* 13.3%及び 9.1～16.1%、*Klebsiella* 属 13.3%及び 6.5～9.1%並びに *Enterobacter* 属 6.7%及び 1.2～4.5%であり、分離頻度に大きな相違は認められておらず、また、国内外における FN の主な推定原因菌の TAZ/PIPC に対する感受性に大きな差異はないと考える⁶⁾。

国内臨床試験において、グラム陽性菌は *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 2 株、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 1 株、*Streptococcus mitis* (*S. mitis*) 4 株、*Corynebacterium* 属 1 株及び *Bacillus cereus* (*B. cereus*) 2 株が分離され、最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）範囲（PIPC 濃度で示され、検討された株が 1 株のみ又はいずれも同じ MIC であれば、MIC を記載）は、それぞれ、1、2、 $\leq 0.06 \sim 0.25$ 、 ≤ 0.06 及び $1 \mu\text{g/mL}$ であった。また、グラム陰性菌は *E. coli* 2 株、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株及び *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 1 株が分離され、MIC（PIPC 濃度）はいずれも $2 \mu\text{g/mL}$ であり、FN の原因菌に対する TAZ/PIPC の抗菌活性は期待できると考える⁷⁾。

⁵⁾ 国内第Ⅲ相試験（10038080 試験）及び海外第Ⅲ相試験（D68P19、D68P533、D68P523 及び D68P542 試験）

⁶⁾ 国内外の各臨床試験における「感受性」の判定基準は同一ではなかったものの、海外臨床試験で分離頻度の高かった菌種の国内臨床分離株（2012 年分離）における感受性率について、各試験の判定基準を基に算出したところ、国内外における FN の主な推定原因菌の *S. aureus*、CNS、*Streptococcus* 属、*Enterococcus* 属、*E. coli*、*Klebsiella* 属、*H. influenzae* 及び *P. aeruginosa* の TAZ/PIPC に対する感受性に大きな差異はないと申請者は説明している。

⁷⁾ 海外第Ⅲ相試験における TAZ/PIPC に対する感受性に係る成績については、いずれの試験も感受性率のみ集計された。

表 1 国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験における FN の推定原因菌の TAZ/PIPC に対する感受性率 (%)

菌種	海外第Ⅲ相試験								国内臨床試験	
	D68P19 試験		D68P533 試験		D68P523 試験		D68P542 試験		10038080 試験	
	株数	感受性率 ^{a)}	株数	感受性率 ^{b)}	株数	感受性率 ^{c)}	株数	感受性率 ^{c)}	株数	感受性率 ^{d)}
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i>	15	100	2	100	4	100	1	2	100
	CNS	17	76.5	6	100	28	71.4	8	1	100
	<i>Streptococcus</i> 属	17	100	3	100	23	100	7	4	100
	<i>S. pneumoniae</i>			1	— ^{e)}	5	100			
	<i>Enterococcus</i> 属	6	100	1	100	6	100	2		
	<i>Bacillus</i> 属					1	100	1	2	100
	<i>Corynebacterium</i> 属			2	50.0	2	100		1	100
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	15	100	2	100	10	100	5	2	100
	<i>Klebsiella</i> 属	7	100	2	0			2	2	100
	<i>Enterobacter</i> 属	3	100	1	100	1	100		1	100
	<i>Citrobacter</i> 属							1		
	<i>Serratia</i> 属	2	100					0		
	<i>H. influenzae</i>	2	100			2	50.0	1	— ^{e)}	
	<i>Moraxella</i> 属	2	100							
	<i>P. aeruginosa</i>	3	100	1	100	2	100	1	100	
その他	<i>Acinetobacter</i> 属	1	100					2	100	
合計	92	95.6	22	76.2	84	91.0	31	69.6	15	100

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

a) 感受性率: 測定に用いられた菌株において、MIC (数値は PIPC 濃度) として、*H. influenzae* 及び *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (*M. catarrhalis*) $\leq 16\mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* 及びその他のグラム陰性菌 $\leq 64\mu\text{g/mL}$ 、*Enterococci* $\leq 8\mu\text{g/mL}$ 、*Enterococci* 以外の *Streptococci* $\leq 1\mu\text{g/mL}$ 、*Staphylococci* 及びその他のグラム陽性菌 $\leq 16\mu\text{g/mL}$ 、嫌気性菌 $\leq 64\mu\text{g/mL}$ を示す菌株の割合

b) 感受性率: 測定に用いられた菌株において、MIC (数値は PIPC 濃度) として $\leq 8\mu\text{g/mL}$ を示す菌株の割合

c) 感受性率: 測定に用いられた菌株において、MIC (数値は PIPC 濃度) として、*H. influenzae* $\leq 1\mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* $\leq 64\mu\text{g/mL}$ 及びその他の微生物 $\leq 16\mu\text{g/mL}$ を示す菌株の割合

d) 感受性率: 測定に用いられた菌株において、MIC (数値は PIPC 濃度) として、*H. influenzae* $\leq 1\mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* 及び腸内細菌科 $\leq 16\mu\text{g/mL}$ 、その他のグラム陰性菌 $\leq 4\mu\text{g/mL}$ 、*Enterococci* $\leq 4\mu\text{g/mL}$ 、*Staphylococci* $\leq 8\mu\text{g/mL}$ 、*Enterococci* 以外の *Streptococci* 及びその他のグラム陽性菌 $\leq 4\mu\text{g/mL}$ 、嫌気性菌 $\leq 32\mu\text{g/mL}$ 、その他の微生物 $\leq 4\mu\text{g/mL}$ を示す菌株の割合

e) 感受性は不明、f) 1 株の感受性は不明

機構は、国内臨床試験において FN の推定原因菌の感受性が検討された菌株数が限られていることから、近年の国内臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性データをもとに、成人及び小児における FN の主な推定原因菌に対する TAZ/PIPC の抗菌活性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の特定使用成績調査 (2010 年及び 2012 年分離株) における成人及び小児由来の FN の推定原因菌⁸⁾ を含む臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性⁹⁾ は、表 2 のとおりであった。

表 2 成人及び小児由来の臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性

菌種	分離年	成人		小児	
		株数	MIC ₉₀ (μg/mL)	株数	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>S. aureus</i>	2010	249	2	44	2
	2012	240	2	44	2
CNS	2010	194	0.5	16	0.5
	2012	191	0.5	14	1
<i>S. pneumoniae</i>	2010	180	2	87	2
	2012	185	2	82	2
<i>Streptococcus</i> 属	2010	277	0.25	22	0.25
	2012	255	0.25	18	2
<i>Enterococcus</i> 属	2010	197	8	21	4
	2012	177	4	20	4
<i>M. catarrhalis</i>	2010	114	≤ 0.06	72	≤ 0.06
	2012	99	≤ 0.06	103	≤ 0.06
<i>E. coli</i>	2010	282	4	22	4
	2012	273	4	17	2

⁸⁾ 日本臨床腫瘍学会編、発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン、2-3、2012、Freifeld AG et al, *Clin Infect Dis*, 52: e56-e93, 2011

⁹⁾ TAZ 濃度を 4μg/mL に固定した PIPC の 2 倍希釈系列で測定された。

菌種	分離年	成人		小児	
		株数	MIC ₉₀ (μg/mL)	株数	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Citrobacter</i> 属	2010	216	32	18	128
	2012	230	128	13	128
<i>Klebsiella</i> 属	2010	216	8	15	32
	2012	197	8	10	4
<i>Enterobacter</i> 属	2010	186	128	11	8
	2012	148	128	20	>128
<i>Serratia</i> 属	2010	234	16	15	4
	2012	222	16	28	8
<i>Proteus</i> 属	2010	320	0.5	12	0.5
	2012	317	0.5	20	0.5
<i>Providencia</i> 属	2010	76	4	4	—
	2012	63	2	3	—
<i>H. influenzae</i>	2010	178	0.12	74	0.12
	2012	183	0.12	82	0.12
<i>P. aeruginosa</i>	2010	289	128	14	16
	2012	259	64	27	32
<i>Acinetobacter</i> 属	2010	210	64	30	>128
	2012	210	8	39	64
<i>Bacteroides</i> 属	2010	176	8	9	16
	2012	153	8	10	2

MIC₉₀：測定に用いられた90%の菌株において、発育を阻止する PIPC の最小濃度

成人及び小児ともに、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属及び *P. aeruginosa* の MIC₉₀ が、小児では *Acinetobacter* 属の MIC₉₀ が他の菌種と比較して高いものの、TAZ/PIPC のブレイクポイント¹⁰⁾ をもとに感受性率を算出した結果、いずれの菌種においても成人で 80%以上、小児で 60%以上の感受性率を示しており、TAZ/PIPC の抗菌活性は期待できると考える。

2012 年の小児由来臨床分離株では、*Streptococcus* 属及び *Acinetobacter* 属において成人由来臨床分離株と比較して PIPC の MIC₉₀ が 2 管（4 倍）以上高かった。一方、2012 年の *Streptococcus* 属における MIC₈₀（測定に用いられた 80%の菌株において、発育を阻止する最小濃度）は、成人及び小児いずれも 0.25μg/mL であり、感受性分布に大きな差異はないと考えた。また、小児由来の *Acinetobacter* 属において、2010 年と比較して 2012 年の臨床分離株の MIC₉₀ は低く、感受性率は高くなっており、2010 年成人由来臨床分離株と同様であった。以上より、FN の主な推定原因菌について、近年（2012 年）の成人及び小児由来臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性に大きな差異はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

FN の推定原因菌は、グラム陽性菌の *S. aureus*、CNS、*S. pneumoniae*、*Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属、グラム陰性桿菌の *P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属、*E. coli*、*H. influenzae* 及び *Acinetobacter* 属、腸内細菌科（*Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Citrobacter* 属及び *Proteus* 属）等と報告されており¹¹⁾、国内外における FN の推定原因菌の分離頻度に大きな差異はないと考える。FN の推定原因菌の感受性について、海外臨床試験における臨床分離株に対する TAZ/PIPC の MIC は不明であり、国内臨床試験において FN 患者から分離された株に対する感受性データは限られているものの、国内外の感受性率の比較及び国内臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性データを踏まえると、国内外の感受性に大きな差異はなく、FN の推定原因菌に対する TAZ/PIPC の抗菌活性は期待できると考える。

また、成人及び小児由来臨床分離株の本剤に対する感受性に大きな差異はないとする申請者の説明は受け入れ可能である。しかしながら、FN の推定原因菌について、2013 年以降の感受性は不明であることを踏まえ、今後も、TAZ/PIPC に対する感受性について情報収集する必要がある。

¹⁰⁾ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M100-S24, 2014

¹¹⁾ 日本感染症学会、日本化学療法学会 編、*抗菌薬使用のガイドライン*、43-44, 2005

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

血漿中のタゾバクタム（以下、「TAZ」）及びピペラシリン水和物（以下、「PIPC」）の濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー紫外検出法（定量下限 TAZ : 0.1864 μ g/mL、PIPC : 0.1919 μ g/mL）が用いられた。

なお、血漿中 PIPC 濃度は全てピペラシリン（無水物）としての量で示している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、新たに実施された国内臨床試験（10038080 試験）の薬物動態解析結果が提出された。

特に記載のない限り、TAZ/PIPC (1:8) 製剤である本剤の投与量は TAZ/PIPC (1:8) としての投与量を示し、薬物動態パラメータは平均値で示している。

国内臨床試験での小児患者における薬物動態解析 (5.3.3.2 : 12DA38)

生後 9 カ月以上の小児発熱性好中球減少症（以下、「FN」）患者（薬物動態評価例数 9 例）に対し、本剤 1 回 90mg/kg を 1 日 4 回、7 日間（最長 14 日間）¹²⁾ 点滴静脈内投与¹³⁾ した際の TAZ 及び PIPC の薬物動態が検討された。TAZ 及び PIPC の血漿中濃度は 1-コンパートメントモデルで記述されること¹⁴⁾ から、小児 FN 患者における TAZ 及び PIPC の薬物動態パラメータはコンパートメントモデル解析により算出された。

小児 FN 患者における TAZ の薬物動態パラメータについて、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は 21.83 μ g/mL、投与開始から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-inf} 」）は 34.26 μ g $\cdot$ h/mL、みかけの消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 0.8 時間、全身クリアランス（以下、「 CL_T 」）は 0.39L/h/kg、分布容積（以下、「 V_d 」）は 0.53L/kg であった。PIPC の薬物動態パラメータについて、 C_{max} は 175.3 μ g/mL、 AUC_{0-inf} は 265.3 μ g $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.8 時間、 CL_T は 0.39L/h/kg、 V_d は 0.49L/kg であった。

¹²⁾ 各被験者において投与 2~7 日目の任意の日に 2 点（点滴静脈内投与終了直前及び投与終了 1~3 時間後の任意の 1 時点）の採血が行われた。

¹³⁾ 30 分以上かけて投与することとされ、薬物動態測定時の点滴時間の範囲（例数）は 0.82~1.08 時間（9 例）であった。

¹⁴⁾ 初回承認申請時に、小児細菌感染症患者における母集団薬物動態解析において検討されている〔平成 20 年 4 月 14 日 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、<提出された試験成績の概要> (1) 国内臨床試験、3) 小児患者における薬物動態試験」〕。

<審査の概略>

薬物動態－薬力学的観点に基づく用法・用量について

PIPC を含むペニシリン系抗菌薬は、血漿中薬物濃度が最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）を超える時間の投与間隔に対する割合（% Time above MIC：以下、「% T>MIC」）が細菌学的効果と関連し、その値が 30% 以上の場合は菌の増殖抑制効果を示し、50% で最大殺菌作用を示すと考えられている¹⁵⁾。

申請者は、FN に対する抗菌薬治療に際しては、FN の推定原因菌とされる細菌を網羅すること、殺菌的に作用することが必要とされている¹⁶⁾ ことから、成人及び小児の FN 患者に対する用法・用量の適切性について、50% T>MIC 達成確率の検討に基づき、それぞれ以下のように説明している。

1) 成人における PK/PD について

TAZ/PIPC の薬物動態については、日本人健康成人及び日本人肺炎患者、外国人健康成人及び外国人 FN 患者、並びに日本人健康成人及び外国人健康成人において、それぞれ大きな差異は認められていない¹⁷⁾ ため、日本人成人 FN 患者の TAZ/PIPC の薬物動態プロファイルについても、健康成人及び他の成人患者集団と大きく異なる可能性は低いと考える。

成人の市中肺炎患者¹⁸⁾ の血漿中 PIPC 濃度データ（157 点）を用いて構築された母集団薬物動態モデル¹⁹⁾ により推定された血漿中 PIPC 濃度データと FN の推定原因菌¹⁶⁾ を含む、2010 年に収集された成人及び小児由来の臨床分離株²⁰⁾ 21 菌種 4,310 株の TAZ/PIPC に対する感受性データ²¹⁾ を用いて、一般感染症に対する本剤の既承認用法・用量である、1 回 4.5g、1 日 3 回点滴静脈内投与又は 1 回 4.5g、1 日 4 回点滴静脈内投与時の血漿中 PIPC 濃度（推定値）の % T>MIC 達成確率をモンテカルロ・シミュレーションにより算出した。

結果は表 3 のとおりであり、本剤 1 回 4.5g、1 日 3 回点滴静脈内投与に比べて 1 日 4 回点滴静脈内投与では全ての菌種で 50% T>MIC 達成確率が上昇した。

表 3 本剤 4.5g 1 日 4 回又は 3 回点滴静脈内投与時の臨床分離菌に対する % T>MIC 達成確率

菌種	株数	MIC ₉₀ (µg/mL)	30% T>MIC 達成確率 (%)		50% T>MIC 達成確率 (%)	
			1 日 4 回	1 日 3 回	1 日 4 回	1 日 3 回
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)	293	2	100	100	99.7	98.7
CNS (メチシリン感受性)	210	0.5	100	100	100	99.6
<i>S. pneumoniae</i>	267	2	100	100	99.8	99.1
<i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐性)	62	4	100	99.9	99.3	98.1
<i>Streptococcus</i> 属 (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	299	0.25	100	100	99.9	99.6
<i>E. faecalis</i>	218	8	100	99.6	98.8	96.8
<i>M. catarrhalis</i>	186	≤ 0.06	100	100	100	99.9
<i>E. coli</i>	304	4	98.1	97.9	97.4	96.0
<i>E. coli</i> (ESBL 産生菌)	54	8	100	99.8	99.1	97.0
<i>Citrobacter</i> 属	234	32	93.3	91.4	88.9	83.9
<i>K. pneumoniae</i>	231	8	98.6	98.0	97.0	94.4
<i>E. cloacae</i>	197	128	88.4	86.1	84.0	80.1
<i>S. marcescens</i>	249	16	98.1	96.4	94.4	90.0

¹⁵⁾ Drusano GL, *Clin Infect Dis*, 36(Suppl 1): S42-S50, 2003

¹⁶⁾ 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編, *抗菌薬使用のガイドライン*, 43-44, 2005

¹⁷⁾ 平成 20 年 4 月 14 日 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、<提出された試験成績の概要>」

¹⁸⁾ 平成 20 年 4 月 14 日 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、<提出された試験成績の概要> (1) 国内臨床試験、2) 市中肺炎患者における薬物動態試験」

¹⁹⁾ 線形 1-コンパートメントモデルで記述され、CL_T に対してクレアチニンクリアランスが統計学的に有意な共変量であった (平成 19 年 5 月 9 日申請 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5、CTD2.7.2.2.6.1)。

²⁰⁾ 成人及び小児由来の臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性に大きな差異はないと申請者は説明している (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> FN の原因菌の感受性について」の項参照)。

²¹⁾ 山口恵三 他, *日化療会誌*, 61: 514-525, 2013

菌種	株数	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	30% T>MIC 達成確率 (%)		50% T>MIC 達成確率 (%)	
			1日4回	1日3回	1日4回	1日3回
<i>P. mirabilis</i>	218	0.5	100	100	99.9	99.4
<i>Proteus</i> 属 (インドール陽性)	114	0.5	100	100	100	99.5
<i>Providencia</i> 属	80	4	98.6	98.4	97.6	95.4
<i>H. influenzae</i>	252	0.12	100	100	100	99.9
BLNAR	114	0.12	100	100	100	99.9
<i>P. aeruginosa</i>	303	64	89.7	87.7	84.6	76.3
<i>Acinetobacter</i> 属	240	128	88.7	87.4	85.9	83.0
<i>B. fragilis</i> group	185	8	98.5	97.8	97.1	94.9

MIC は PIPC 濃度

E. faecalis : *Enterococcus faecalis*, ESBL : Extended spectrum β -lactamase, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*, *P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*, BLNAR : β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*, *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*

2) 小児の用法・用量

小児 FN 患者に本剤 1 回 90mg/kg を 1 日 4 回点滴静脈内投与したとき（「＜提出された資料の概略＞国内臨床試験での小児患者における薬物動態解析」の項参照）、並びに小児細菌感染症患者²²⁾ に対して、1 回 112.5mg/kg を 1 日 2 回又は 3 回点滴静脈内投与したとき²³⁾ では、用法・用量は異なるものの、 $t_{1/2}$ 、 CL_T 及び V_d に顕著な違いは認められていない²⁴⁾ ことから、疾患によって本剤の薬物動態プロファイルが大きく異なる可能性は低いと考える。

小児 FN 患者（9 例：「＜提出された資料の概略＞国内臨床試験での小児患者における薬物動態解析」の項参照）及び小児細菌感染症患者（65 例）²⁵⁾ の血漿中 PIPC 濃度データ（147 点）を用いて構築された母集団薬物動態モデル²⁶⁾ により推定された血漿中 PIPC 濃度と、FN の推定原因菌¹⁶⁾ を含む、2010 年に収集された成人及び小児由来の臨床分離株²⁰⁾ 21 菌種 4,310 株の本剤に対する感受性データ²¹⁾ を用いて、本剤 1 回 90mg/kg、1 日 4 回点滴静脈内投与時と 1 回 112.5mg/kg、1 日 3 回点滴静脈内投与時の血漿中 PIPC 濃度（推定値）の % T>MIC 達成確率をモンテカルロ・シミュレーションにより、算出した。

結果は表 4 のとおりであり、本剤の 1 回 112.5mg/kg、1 日 3 回点滴静脈内投与に比べて、1 回 90mg/kg、1 日 4 回点滴静脈内投与では全ての菌種で 50% T>MIC 達成確率が上昇した。

表 4 本剤 90mg/kg 1 日 4 回点滴静脈内投与時及び 112.5mg/kg 1 日 3 回点滴静脈内投与時の % T>MIC 達成確率

菌種	株数	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	30% T>MIC 達成確率 (%)		50% T>MIC 達成確率 (%)	
			90mg/kg 1日4回	112.5mg/kg 1日3回	90mg/kg 1日4回	112.5mg/kg 1日3回
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)	293	2	100	100	99.7	95.6
CNS (メチシリン感受性)	210	0.5	100	100	100	99.6
<i>S. pneumoniae</i>	267	2	100	100	99.6	96.4
<i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐性)	62	4	100	99.9	98.6	88.2
<i>Streptococcus</i> 属 (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	299	0.25	100	100	100	99.4
<i>E. faecalis</i>	218	8	100	99.7	94.7	74.8
<i>M. catarrhalis</i>	186	≤ 0.06	100	100	100	100

²²⁾ 対象疾患は細菌性肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、敗血症及び感染性心内膜炎であった。

²³⁾ 平成 20 年 4 月 14 日 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜機構における審査の概略＞ (2) 小児における用量調節について」

²⁴⁾ 小児 FN 患者及び小児細菌感染症患者における TAZ の $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.8 及び 0.9～1.3 時間、 CL_T はそれぞれ 0.39 及び 0.22～0.31 L/h/kg、 V_d はそれぞれ 0.53 及び 0.36～0.40 L/kg であり、PIPC の $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.8 及び 0.8～1.3 時間、 CL_T はそれぞれ 0.39 及び 0.21～0.31 L/h/kg、 V_d はそれぞれ 0.49 及び 0.35～0.38 L/kg であった。

²⁵⁾ 平成 20 年 4 月 14 日 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜提出された試験成績の概要＞ (1) 国内臨床試験、3) 小児患者における薬物動態試験」

²⁶⁾ 小児細菌感染症患者における母集団薬物動態解析 (NONMEM ver. 5) (平成 20 年 4 月 14 日 ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜提出された試験成績の概要＞ (1) 国内臨床試験、3) 小児患者における薬物動態試験」) で得られた最終モデルの CL 及び V_d に試験間差を共変量として加えた検討を行ったところ、有意な影響とならなかったことから、試験の影響を組み込むことなく、小児細菌感染症患者における母集団薬物動態解析の最終モデル (線形 1-コンパートメントモデルで記述され、 CL 及び V_d それぞれに対して体重が共変量として選択された) が本母集団薬物動態解析にも用いられた (CTDS.4.32)。

菌種	株数	MIC ₉₀ (μg/mL)	30% T>MIC 達成確率 (%)		50% T>MIC 達成確率 (%)	
			90mg/kg 1日4回	112.5mg/kg 1日3回	90mg/kg 1日4回	112.5mg/kg 1日3回
<i>E. coli</i>	304	4	99.5	99.3	97.5	88.0
<i>E. coli</i> (ESBL 産生菌)	54	8	100	99.7	96.1	82.5
<i>Citrobacter</i> 属	234	32	94.1	91.7	84.1	71.6
<i>K. pneumoniae</i>	231	8	98.0	97.3	93.4	79.7
<i>E. cloacae</i>	197	128	88.6	86.9	81.8	69.7
<i>S. marcescens</i>	249	16	95.7	93.8	89.2	78.9
<i>P. mirabilis</i>	218	0.5	100	100	99.8	98.9
<i>Proteus</i> 属 (インドール陽性)	114	0.5	100	100	100	99.4
<i>Providencia</i> 属	80	4	98.2	97.3	95.0	89.7
<i>H. influenzae</i>	252	0.12	100	100	100	99.9
BLNAR	114	0.12	100	100	100	99.9
<i>P. aeruginosa</i>	303	64	90.6	86.5	73.1	52.6
<i>Acinetobacter</i> 属	240	128	93.6	91.9	87.8	80.9
<i>B. fragilis</i> group	185	8	98.2	97.5	93.9	86.9

MIC は PIPC 濃度

機構は、成人 FN 患者において、本剤 1 回 4.5g、1 日 3 回点滴静脈内投与に比べて 1 日 4 回点滴静脈内投与では全ての菌種で 50% T>MIC 達成確率が上昇し、小児 FN 患者においても、1 回 112.5mg/kg、1 日 3 回点滴静脈内投与に比べて 1 回 90mg/kg、1 日 4 回点滴静脈内投与では全ての菌種で 50% T>MIC 達成確率が上昇することを確認した。なお、成人及び小児の FN 患者に対する本剤の有効性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 有効性について」の項で議論する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験（10038080 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相試験 4 試験（D68P19、D68P533、D68P542 及び D68P523 試験）の成績が提出された。なお、本剤の投与量は TAZ/PIPC（1:8）としての投与量を示す。

表 5 臨床試験の概要

相	試験番号	対象	用法・用量	例数	試験の目的
評価資料（国内臨床試験）					
Ⅲ	10038080	成人 FN 患者	本剤 4.5g QID 点滴静脈内投与、7 日間（最長 14 日間）	118	有効性 安全性 薬物動態
		小児 FN 患者	本剤 90mg/kg QID 点滴静脈内投与、7 日間（最長 14 日間）	12	
参考資料（海外臨床試験）					
Ⅲ	D68P19	成人 FN 患者	TAZ/PIPC 3.375g 6 回/日及び TOB 5mg/kg/日点滴静脈内投与、7 日間	104	有効性 安全性
			IPM/CS 0.5g QID 及び TOB 5mg/kg/日点滴静脈内投与、7 日間	101	
Ⅲ	D68P533	成人 FN 患者	TAZ/PIPC 4.5g QID 及び AMK 7.5mg/kg BID 点滴静脈内投与、9 日間	48	有効性 安全性
			CAZ 2g TID 及び AMK 7.5mg/kg BID 点滴静脈内投与、9 日間	51	
Ⅲ	D68P542	小児 FN 患者	TAZ/PIPC 90mg/kg（最大 4.5g）QID 及び AMK 20mg/kg/日点滴静脈内投与、7 日間	76	有効性 安全性
			CAZ 35mg/kg TID 及び AMK 20mg/kg/日点滴静脈内投与、7 日間	70	
Ⅲ	D68P523	成人 FN 患者	TAZ/PIPC 4.5g QID 及びアミノグリコシド系抗抗菌薬（AMK 15mg/kg/日、TOB 5mg/kg/日又は GM 5mg/kg/日）点滴静脈内投与、7 日間	114	有効性 安全性

TOB：トブラマイシン、IPM：イミペネム、CS：シラスタチン、AMK：アミカシン、CAZ：セフトアジジム、GM：ゲンタマイシン、BID：1日2回、TID：1日3回、QID：1日4回

(1) 国内臨床試験 (5.3.5.2.1 : 10038080 試験<2012 年 1 月～2013 年 7 月>)

FN 患者²⁷⁾ (目標例数: 成人 100 例及び生後 9 カ月以上の小児 10 例以上) を対象に、本剤の有効性及び安全性並びに薬物動態 (小児のみ) を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 31 施設で実施された。

用法・用量は、成人では本剤 1 回 4.5g、1 日 4 回点滴静脈内投与²⁸⁾、小児では本剤 1 回 90mg/kg、1 日 4 回点滴静脈内投与²⁸⁾ することと設定され、投与期間は 7 日間²⁹⁾ と設定された。

本試験に登録された全例 (成人 118 例及び小児 12 例) に本剤が投与された。成人では、本剤が投与された 118 例のうち除外基準を逸脱した 1 例を除いた 117 例が安全性解析対象集団であり、安全性解析対象集団から 8 例 (いずれも組み入れ基準逸脱) を除いた 109 例が FAS (Full Analysis Set) であった。さらに 15 例 (併用禁止薬使用 10 例、評価不能 5 例) を除いた 94 例が PPS (Per Protocol Set) であり、PPS が有効性解析対象集団であった。小児では、本剤が投与された 12 例全てが安全性解析対象集団であり、そのうち 2 例 (組み入れ基準逸脱及び用法・用量逸脱各 1 例) を除いた 10 例が FAS であった。さらに 2 例 (用法・用量逸脱/評価不能及び併用禁止薬使用各 1 例) を除いた 8 例が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

成人及び小児において、主要評価項目である投与 4 日目に解熱効果³⁰⁾ が認められた被験者の割合 (有効率) は表 6 のとおりであった³¹⁾。なお、顆粒球コロニー刺激因子又は顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子製剤併用³²⁾ の有無別の有効率は、成人では「有」53.1% (17/32 例)、「無」48.4% (30/62 例)、小児では「有」0/2 例、「無」5/6 例であった。

表 6 成人及び小児における投与後 4 日目の解熱効果の有効率 (PPS)

	例数	有効	無効	有効率 ^{a)}
成人	94	47 (50.0)	47 (50.0)	50.0
小児	8	5 (62.5)	3 (37.5)	62.5

例数 (%)

a) 有効と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合 (百分率 %)

成人における安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は 75.2% (88/117 例) に認められ、副作用³³⁾ (臨床検査値異常変動含む) は 43.6% (51/117 例) に認められた。2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 7 のとおりであった。

²⁷⁾ 前観察期間開始時に以下の (1) ～ (3) 全ての基準を満たし、治験薬投与開始時に (4) 及び (5) をいずれも満たし、原因菌が特定できない患者。

(1) 組織学的又は細胞学的に悪性の固形腫瘍又は造血器腫瘍と診断されている患者、(2) 抗がん剤や造血幹細胞移植による治療予定又は治療中であり、その治療中に FN を発症することが予想される患者、(3) 治験参加期間中の生存が期待される患者。(4) 治験薬投与開始前の 1 回の検温 (腋窩温) で 38℃以上、又は 37.5℃以上の原因不明の発熱が 1 時間以上持続する場合、(5) 治験薬投与開始前の好中球数が 500/μL 未満の場合、又は 1000/μL 未満で 500/μL 未満に減少することが予測される場合。

²⁸⁾ 30 分以上かけて、点滴静脈内投与。

²⁹⁾ 治験責任医師又は治験分担医師の判断により最長 14 日まで投与可。

³⁰⁾ 治験薬を連続 12 回投与後の 1 日最高体温 (投与 4 日目) が 37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から 0.5℃以上解熱した場合、「有効」と判定された。

³¹⁾ FAS での投与後 4 日目の解熱効果の有効率は、成人で 45.9% (50/109 例) 及び小児で 50.0% (5/10 例) であった。

³²⁾ 治験薬投与開始 3 日以上前より顆粒球コロニー刺激因子又は顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子を使用している場合は、顆粒球コロニー刺激因子又は顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の併用を可能とし、増量又は薬剤の変更は禁止された。増量を行う場合又は新たに投与を開始する場合は、これらの投与による発熱への影響を除外するため、投与 4 日目における有効性の評価実施以降は可能とされた。

³³⁾ 治験薬との因果関係が「合理的な可能性がある」と治験責任 (分担) 医師又は治験依頼者により判定された有害事象。

表 7 成人において 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（117 例）	
	有害事象	副作用
全体	88 (75.2)	51 (43.6)
医療機器関連感染	3 (2.6)	0
低カリウム血症	11 (9.4)	7 (6.0)
高血圧	3 (2.6)	0
下痢	21 (17.9)	13 (11.1)
悪心	3 (2.6)	1 (0.9)
口内炎	8 (6.8)	1 (0.9)
肝機能異常	12 (10.3)	10 (8.5)
発疹	7 (6.0)	4 (3.4)
蕁麻疹	3 (2.6)	0
背部痛	4 (3.4)	0
腎機能障害	3 (2.6)	3 (2.6)
倦怠感	6 (5.1)	0
発熱	3 (2.6)	1 (0.9)
ALT 増加	3 (2.6)	3 (2.6)
血中クレアチニン増加	4 (3.4)	4 (3.4)
γ-GTP 増加	9 (7.7)	8 (6.8)
血小板数減少	4 (3.4)	0
体重増加	3 (2.6)	0

例数 (%)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（間質性肺疾患、敗血症性ショック、間質性肺疾患/低カリウム血症及び急性腸炎各 1 例）に認められ、間質性肺疾患及び間質性肺疾患/低カリウム血症は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。中止に至った有害事象は 7 例（敗血症性ショック、発熱、腎機能障害、肝機能異常、胸膜炎、間質性肺疾患及び発疹各 1 例）に認められた。そのうち、発熱、腎機能障害、肝機能異常、間質性肺疾患及び発疹の症例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

小児における安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動含む）は 83.3%（10/12 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動含む）は 16.7%（2/12 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下痢 4 例、FN 3 例及びアレルギー性輸血反応 2 例であり、2 例以上に認められた副作用は下痢 2 例であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 1 例（医療機器関連感染 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験

1) 成人 FN 患者を対象とした試験（5.3.5.1.1：D68P19 試験＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

成人 FN 患者³⁴⁾ [目標例数：TAZ/PIPC 群 100 例及びイミペネム/シラスタチン（以下、「IPM/CS」）群 100 例] を対象に、TAZ/PIPC の有効性及び安全性を検討することを目的として、IPM/CS を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国及びカナダの計 9 施設で実施された。

用法・用量は、TAZ/PIPC 群では TAZ/PIPC (1:8)³⁵⁾ 1 回 3.375g を 1 日 6 回点滴静脈内投与²⁸⁾、IPM/CS 群では IPM/CS 1 回 500mg を 1 日 4 回点滴静脈内投与²⁸⁾ することと設定され、投与期間は 7

³⁴⁾ 以下の全ての基準を満たす患者。

(1) 好中球減少症（顆粒球数が 1000/μL 未満で、少なくとも 5 日間持続すると予想される）、(2) 体温 38℃超、(3) 原因菌が治験薬に感受性であるか、感受性であることが予想される。

³⁵⁾ TAZ 0.375g 及び PIPC 3g の配合剤。

日間と設定された。また、全被験者に対して、トブラマイシン（以下、「TOB」）5mg/kg/日を点滴静脈内投与³⁶⁾することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 205 例³⁷⁾（TAZ/PIPC 群 104 例及び IPM/CS 群 101 例）が安全性解析対象集団であり、臨床評価不能例³⁸⁾ 96 例を除く 109 例（TAZ/PIPC 群 51 例及び IPM/CS 群 58 例）が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与終了時における臨床効果（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）について、有効率は、表 8 のとおりであり、TAZ/PIPC 群 37.3% (19/51 例) 及び IPM/CS 群 41.4% (24/58 例) であり、その群間差は-4.1 [-24.3, 16.1] %であった。

表 8 投与終了時における有効率（有効性解析対象集団）

	例数	治癒	改善	再燃	無効	有効率 ^{a)}	有効率の群間差 [95%信頼区間]
TAZ/PIPC 群	51	18 (35.3)	1 (2.0)	4 (7.8)	28 (54.9)	19 (37.3)	-4.1 [-24.3, 16.1]
IPM/CS 群	58	24 (41.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	32 (55.2)	24 (41.4)	

例数 (%)

a) 治癒又は改善と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合（百分率 %）

有害事象は TAZ/PIPC 群 75.0% (78/104 例) 及び IPM/CS 群 81.2% (82/101 例) に認められ、副作用³⁹⁾ は TAZ/PIPC 群 33.7% (35/104 例) 及び IPM/CS 群 44.6% (45/101 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

基本語	有害事象		副作用	
	TAZ/PIPC 群 (104 例)	IPM/CS 群 (101 例)	TAZ/PIPC 群 (104 例)	IPM/CS 群 (101 例)
全体	78 (75.0)	82 (81.2)	35 (33.7)	45 (44.6)
低血圧	11 (10.6)	6 (5.9)	0	0
胸痛	9 (8.7)	2 (2.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	5 (5.0)	0	0
疼痛	6 (5.8)	11 (10.9)	0	0
硬直	13 (12.5)	16 (15.8)	0	0
浮動性めまい	10 (9.6)	3 (3.0)	0	0
頭痛	14 (13.5)	12 (11.9)	1 (1.0)	3 (3.0)
腹痛	9 (8.7)	12 (11.9)	3 (2.9)	2 (2.0)
便秘	7 (6.7)	12 (11.9)	0	0
下痢	32 (30.8)	32 (31.7)	19 (18.3)	16 (15.8)
消化不良	9 (8.7)	8 (7.9)	5 (4.8)	2 (2.0)
痔核	2 (1.9)	6 (5.9)	0	0
悪心	23 (22.1)	35 (34.7)	10 (9.6)	21 (20.8)
口内炎	10 (9.6)	7 (6.9)	0	0
潰瘍性口内炎	1 (1.0)	5 (5.0)	0	0
嘔吐	14 (13.5)	20 (19.8)	8 (7.7)	13 (12.9)
鼻出血	3 (2.9)	11 (10.9)	0	0
不安	7 (6.7)	6 (5.9)	0	2 (2.0)
不眠症	7 (6.7)	10 (9.9)	3 (2.9)	0
呼吸困難	12 (11.5)	2 (2.0)	0	0
咽頭炎	1 (1.0)	6 (5.9)	0	0
紅斑性発疹	5 (4.8)	8 (7.9)	1 (1.0)	2 (2.0)
発疹	16 (15.4)	22 (21.8)	6 (5.8)	10 (9.9)

例数 (%)

³⁶⁾ 血清クレアチニン値 $\leq 1.0\text{mg/dL}$ 又はクレアチニンクリアランス $> 100\text{mL/分/1.73m}^2$ の患者には 5.0mg/kg/日を投与し、 100mL/分/1.73m^2
 $> \text{クレアチニンクリアランス} \geq 40\text{mL/分/1.73m}^2$ の患者には、添付文書記載の用量減量計算表から求め、必要量が投与された。

³⁷⁾ 208 例の被験者が無作為化されたが、重複登録例（2 例）、投薬ミス（1 例）の 3 例の被験者は除外。

³⁸⁾ 主な除外理由は、投与が不十分 49 例（TAZ/PIPC 群 29 例及び IPM/CS 群 20 例）、効果不十分 9 例（TAZ/PIPC 群 5 例及び IPM/CS 群 4 例）及びその他 17 例（TAZ/PIPC 群 8 例及び IPM/CS 群 9 例）

³⁹⁾ 治験薬との因果関係が「関係あり」、「多分関係あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象。

治験中もしくは投与完了又は中止後 30 日以内の死亡は TAZ/PIPC 群 13 例（原因不明 3 例、リンパ腫、急性骨髄性白血病及び肺癌各 2 例、敗血症、敗血症/心不全、敗血症/ホジキン病/ARDS 及び頭蓋内出血各 1 例）、IPM/CS 群 3 例（骨髄抑制、脳出血及び肺炎各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は、いずれも関係なし又は多分関係なしとされた。

重度の有害事象は、TAZ/PIPC 群 25.6% (20/104 例) 及び IPM/CS 群 24.4% (20/101 例) に認められ、そのうち TAZ/PIPC 群の 2 例（下痢及びメレナ各 1 例）、IPM/CS 群の 5 例（斑状丘疹状皮疹 2 例、頭痛/錯乱、紅斑性発疹及び発疹各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されず、転帰は TAZ/PIPC 群におけるメレナ 1 例（血小板数減少による脳出血で死亡）以外は回復であった。

中止に至った有害事象は TAZ/PIPC 群で 6 例（血清クレアチニン値上昇 2 例、下痢、低血圧/錯乱、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）値上昇及び血清ビリルビン値上昇各 1 例）、IPM/CS 群で 16 例（発疹 3 例、下痢、血清ビリルビン値上昇各 2 例、大腸炎、斑状丘疹性発疹、紅斑性発疹、肝酵素増加、悪心、ALP 値上昇、発疹/そう痒症、発熱及び血清クレアチニン値上昇各 1 例）に認められた。TAZ/PIPC 群における血清クレアチニン値上昇及び血清ビリルビン値上昇（各 1 例）、並びに IPM/CS 群における発疹（3 例）、大腸炎、斑状丘疹性発疹、紅斑性発疹、悪心、発疹/そう痒症、発熱及び血清クレアチニン値上昇（各 1 例）については、治験薬との因果関係は否定されず、TAZ/PIPC 群における下痢及び低血圧/錯乱（各 1 例）及び IPM/CS 群における発疹及び下痢（各 2 例）、大腸炎、斑状丘疹性発疹、紅斑性発疹及び発熱（各 1 例）の転帰は回復であった。

2) 成人 FN 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.2 : D68P533 試験<19 年 月～19 年 月>)

成人 FN 患者⁴⁰⁾ [目標例数：TAZ/PIPC 群 50 例及びセフトジジム（以下、「CAZ」）群 50 例] を対象に、TAZ/PIPC の有効性及び安全性を検討することを目的として、CAZ を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験がスペインの 6 施設で実施された。

用法・用量は、TAZ/PIPC 群では TAZ/PIPC (1:8)⁴¹⁾ 1 回 4.5g を 1 日 4 回点滴静脈内投与²⁸⁾、CAZ 群では CAZ 1 回 2g を 1 日 3 回点滴静脈内投与²⁸⁾ することと設定され、投与期間はいずれも 9 日間と設定された。また、全被験者に対して、アミカシン（以下、「AMK」）1 回 7.5mg/kg を 1 日 2 回点滴静脈内投与²⁸⁾ することと設定された。

無作為化された 99 例（TAZ/PIPC 群 48 例及び CAZ 群 51 例）が安全性解析対象集団であり、うち臨床評価不能例⁴²⁾ 40 例を除く 59 例（TAZ/PIPC 群 33 例及び CAZ 群 26 例）が有効性解析対象集団であった。

有効性の評価項目である投与終了時における臨床効果（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）について、有効率は、表 10 のとおりであり、TAZ/PIPC 群 39.4% (13/33 例) 及び CAZ 群 38.5% (10/26 例) であった。

⁴⁰⁾ 以下の基準を全て満たす患者。

(1) 顆粒球数が 500/ μ L 未満、又は急速に減少している場合は 1000/ μ L 未満、(2) 体温 38℃超、(3) 原因菌が治験薬に感受性であるか、感受性であることが予想される。

⁴¹⁾ TAZ 0.5g 及び PIPC 4g の配合剤。

⁴²⁾ 主な除外理由は、効果不十分 11 例（TAZ/PIPC 群 6 例及び CAZ 群 5 例）、原因菌が耐性菌 10 例（TAZ/PIPC 群 4 例及び CAZ 群 6 例）、プロトコル違反 1 例（CAZ 群）及びその他 18 例（TAZ/PIPC 群 5 例及び CAZ 群 13 例）

表 10 投与終了時における有効率（有効性解析対象集団）

	例数	治癒	改善	再燃	無効	有効率 ^{a)}
TAZ/PIPC 群	33	13 (39.4)	0	2 (6.1)	18 (54.5)	13 (39.4)
CAZ 群	26	10 (38.5)	0	4 (15.4)	12 (46.2)	10 (38.5)

例数 (%)

a) 治癒又は改善と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合（百分率 %）

有害事象は TAZ/PIPC 群 62.5% (30/48 例) 及び CAZ 群 72.5% (37/51 例) に認められ、副作用³⁹⁾ は TAZ/PIPC 群 18.8% (9/48 例) 及び CAZ 群 3.9% (2/51 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	TAZ/PIPC (48 例)	CAZ (51 例)	TAZ/PIPC (48 例)	CAZ (51 例)
全体	30 (62.5)	37 (72.5)	9 (18.8)	2 (3.9)
心不全	1 (2.1)	2 (3.9)	0	0
下痢	8 (16.7)	9 (17.6)	3 (6.3)	1 (2.0)
悪心	0	2 (3.9)	0	0
潰瘍性口内炎	1 (2.1)	5 (9.8)	0	0
嘔吐	1 (2.1)	3 (5.9)	0	0
呼吸困難	0	2 (3.9)	0	0
呼吸不全	1 (2.1)	2 (3.9)	0	0
紅斑性発疹	3 (6.3)	0	1 (2.1)	0
急性腎不全	3 (6.3) ^{a)}	0	2 (4.2)	0
脳出血	0	2 (3.9)	0	0

例数 (%)

a) 1 例は組み入れ時に腎不全を有していた。

死亡は TAZ/PIPC 群 13 例（感染症 4 例、腎不全 3 例、肺炎 2 例、多発性骨髄腫、肝不全、急性肝炎及びリンパ腫各 1 例）及び CAZ 群 17 例（リンパ腫、脳出血及び急性骨髄性白血病各 3 例、感染 2 例、胃腸出血、呼吸不全、肝不全、白血病、好中球減少症及び基礎疾患各 1 例）に認められ、TAZ/PIPC 群の肝不全及び腎不全（各 1 例）及び CAZ 群の胃腸出血（1 例）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、TAZ/PIPC 群で 3 例（脈管炎、肝性昏睡に至る生命を脅かす黄疸及び紅斑性発疹各 1 例）、CAZ 群で脳出血 1 例に認められた。CAZ 群における脳出血（1 例）を除く事象について、治験薬との因果関係は否定された。TAZ/PIPC 群における肝不全（1 例）及び CAZ 群における脳出血（1 例）の転帰は死亡であった。

3) 小児 FN 患者を対象とした試験（5.3.5.1.3 : D68P542 試験<19 年 月～19 年 月>）

小児 FN 患者⁴³⁾（目標例数：TAZ/PIPC 群 100 例及び CAZ 群 100 例）を対象に、TAZ/PIPC の有効性及び安全性を検討することを目的として、CAZ を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が英国、イタリア、フランス及びベルギーの計 5 施設で実施された。

用法・用量は、TAZ/PIPC 群では TAZ/PIPC (1:8)⁴¹⁾ 1 回 90mg/kg（体重が 50kg 以上の場合は 4.5g）を 1 日 4 回点滴静脈内投与⁴⁴⁾ することと設定され、CAZ 群では CAZ 1 回 35mg/kg を 1 日 3 回点滴静脈内投与⁴⁵⁾ することと設定された。投与期間はいずれも 7 日間と設定された。また、全被験者に対し

⁴³⁾ 以下の基準を全て満たす患者。

(1) 顆粒球数が 1000/μL 以下であり、24～48 時間以内に 500/μL 未満になると予測される、(2) 口腔温又は腋窩温 38.5℃以上であるか、12 時間の間に 2 回以上で体温 38℃以上。

⁴⁴⁾ TAZ/PIPC を 15～30 分かけて、点滴静脈内投与後、AMK を最大 60 分かけて、点滴静脈内投与。

⁴⁵⁾ CAZ を 15～30 分かけて、点滴静脈内投与後、AMK を 60 分かけて、点滴静脈内投与。

て、AMK 20mg/kg/日（最大 1.5g）を点滴静脈内投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 146 例（TAZ/PIPC 群 76 例及び CAZ 群 70 例）が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団であった。

有効性の評価項目である投与終了時における全体的反応（Overall Response、判定基準の定義は「V. その他」の項参照）について、有効率⁴⁶⁾は、TAZ/PIPC 群 52.6%（40/76 例）及び CAZ 群 50.0%（35/70 例）であった。

有害事象は TAZ/PIPC 群 26.3%（20/76 例）及び CAZ 群 10.0%（7/70 例）に認められ、副作用³⁹⁾は TAZ/PIPC 群 15.8%（12/76 例）及び CAZ 群 4.3%（3/70 例）に認められた。主な有害事象及び副作用は表 12 のとおりであった。

表 12 主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	TAZ/PIPC 群 (76 例)	CAZ 群 (70 例)	TAZ/PIPC 群 (76 例)	CAZ 群 (70 例)
全体	20 (26.3)	7 (10.0)	12 (15.8)	3 (4.3)
腎毒性	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	0
肝毒性	3 (3.9)	1 (1.4)	2 (2.6)	0
低カリウム血症	8 (10.5)	3 (4.3)	3 (3.9)	2 (2.9)
消化管毒性	2 (2.6)	2 (2.9)	1 (1.3)	1 (1.4)
発疹/蕁麻疹	7 (9.2)	0	6 (7.9)	0

例数 (%)

死亡は TAZ/PIPC 投与群で 2 例（基礎疾患である癌の進行及び多臓器不全各 1 例）、CAZ 投与群で 2 例（感染及び心不全各 1 例）に認められた。中止に至った有害事象は TAZ/PIPC 群で 5 例（いずれも発疹/蕁麻疹）に認められた。

4) 成人 FN 患者を対象とした試験（5.3.5.2.2 : D68P523 試験<19 年 月～19 年 月>）

成人 FN 患者⁴⁷⁾（目標例数：120 例）を対象に、TAZ/PIPC の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が英国、オランダ、フランス、ベルギー及び南アフリカの計 11 施設で実施された。

用法・用量は、TAZ/PIPC（1:8）⁴¹⁾ 1 回 4.5g を 1 日 4 回点滴静脈内投与²⁸⁾することと設定された。投与期間はいずれも 7 日間とされた。また、全被験者にアミノグリコシド系抗菌薬 [AMK 15mg/kg/日を 2 回に分割、TOB 5mg/kg/日を 3 回に分割又はゲンタマイシン 5mg/kg/日を 3 回に分割]⁴⁸⁾を点滴静脈内投与²⁸⁾することと設定された。

治験薬が投与された 114 例全例が安全性解析対象集団であり、臨床効果が判定不能であった 13 例を除く 101 例が有効性解析対象集団であった。

有効性について、投与終了時における臨床効果（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）について、有効率⁴⁹⁾は、51.5%（52/101 例）であった。

有害事象は 29.8%（34/114 例）に認められ、副作用³⁹⁾は 23.7%（27/114 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 13 のとおりであった。

⁴⁶⁾ 治癒又は改善と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合（百分率 %）

⁴⁷⁾ 以下の基準を全て満たす患者。

(1) 好中球減少症（顆粒球数が 500/ μ L 未満で、少なくとも 5 日間持続すると予想される）、(2) 体温 38℃超、(3) 原因菌が治験薬に感受性であるか、感受性であることが予想される。

⁴⁸⁾ アミノグリコシド系薬剤の選択について、治験責任医師の判断に委ねられた。

⁴⁹⁾ 治癒又は改善と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合（百分率 %）

表 13 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	TAZ/PIPC 及びアミノグリコシド系抗菌薬（114 例）	
	有害事象	副作用
全体	34 (29.8)	27 (23.7)
低血圧	2 (1.8)	1 (0.9)
下痢	14 (12.3)	11 (9.6)
悪心	7 (6.1)	6 (5.3)
嘔吐	5 (4.4)	5 (4.4)
多形紅斑	2 (1.8)	2 (1.8)
発疹	3 (2.6)	3 (2.6)
紅斑性発疹	2 (1.8)	1 (0.9)
例数 (%)		

死亡は 16 例〔投与期間中又は投与後 30 日以内に 14 例（基礎疾患 9 例、敗血症、感染症、感染症悪化、肺炎及び併発症各 1 例）、投与後 30 日以降に 2 例（基礎疾患 2 例）〕認められ、いずれの事象についても、治験薬との因果関係は否定された。重度又は生命を脅かし、かつ治験薬との因果関係が認められた有害事象は 4 例（高度の下痢 2 例、高度の悪心/嘔吐 1 例及びアスペルギルス症による高度の多形紅斑 1 例）に認められた。高度の下痢（1 例）及びアスペルギルス症による高度の多形紅斑（1 例）の転帰は死亡であり、他の事象の転帰はいずれも、回復であった。中止に至った有害事象は 9 例（発疹 4 例、血清クレアチニン値の上昇 2 例、筋肉痛/発熱、多形紅斑及び下痢各 1 例）に認められ、発疹 1 例を除く事象について、治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれの事象も回復であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を行ったところ、成人及び小児の FN における本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人小児 FN 患者における本剤の有効性に関する情報については、製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 国内臨床試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、FN 患者に対する本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

FN は、国内において、好中球数が 1000/ μ L 未満で 500/ μ L 未満になる可能性がある状況下で、腋窩温 37.5℃以上（口腔内温 38.0℃以上）の発熱が生じ、薬剤熱、腫瘍熱等、原因が明確なものを除外できる場合とされており⁵⁰⁾、海外における FN の定義⁵¹⁾ と大きな差異はない。

TAZ/PIPC（1:8）は、1999～2000 年に実施された海外第Ⅲ相試験（D68P19、D68P533、D68P542 及び D68P523 試験）の成績を根拠として（「<提出された資料の概略>（2）海外第Ⅲ相試験」の項参照）、成人 FN 患者では TAZ/PIPC（1:8）1 回 4.5g、1 日 4 回投与、小児 FN 患者では TAZ/PIPC（1:8）1 回 90mg/kg、1 日 4 回投与の用法・用量で欧州にて承認されている⁵²⁾。また、成人では公表論文⁵³⁾においても、TAZ/PIPC（1:8）1 回 4.5g、1 日 4 回投与の有効性及び安全性が確認されており、海外の主な診

⁵⁰⁾ 日本臨床腫瘍学会編、発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン、2-3、2012

⁵¹⁾ Freifeld AG et al, *Clin Infect Dis*, 52: e56-e93, 2011

⁵²⁾ 米国では、成人及び小児ともに TAZ/PIPC 製剤は FN の適応を有していない。

⁵³⁾ Bow EJ et al, *Clin Infect Dis*, 43: 447-459, 2006

療ガイドライン^{51, 54)}では、TAZ/PIPC (1:8) 投与が推奨されている。小児では、公表論文^{55, 56)}においても、TAZ/PIPC (配合比率 1:8) 1 回 90mg/kg、1 日 4 回投与の有効性と安全性が確認されている。

本邦における用法・用量について、上記の欧州における FN 患者に対する承認用法・用量、海外の診療ガイドラインの記載及び公表論文のデータに加え、FN の推定原因菌の分布及び TAZ/PIPC に対する感受性は国内外で差異がないこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞FN の原因菌の感受性について」の項参照）、並びに成人及び小児ともに国内外で薬物動態プロファイルは類似していること⁵⁷⁾ から、FN 患者に対する国内臨床試験の用法・用量として、欧州の承認用法・用量と同様、成人は 1 回 4.5g、1 日 4 回投与、小児は 1 回 90mg/kg、1 日 4 回投与と設定することは可能と考えた。また、臨床分離株の TAZ/PIPC に対する感受性分布と感染症患者の母集団薬物動態パラメータを用いた PK-PD 解析を実施し、本剤 1 回 4.5g を 1 日 2 回、3 回及び 4 回点滴静脈内投与したときの 50% T>MIC 達成確率を検討した結果⁵⁸⁾、1 回 4.5g、1 日 3 回点滴静脈内投与では、*Enterobacter* 属と *P. aeruginosa* では約 70%であった。これに対して、本剤 1 回 4.5g、1 日 4 回点滴静脈内投与では、*P. aeruginosa* に対する 50% T>MIC 達成確率は 80%を上回り、*Enterobacter* 属でも 79%の達成確率を示した。これらの結果から、FN の推定原因菌に対する本剤 1 回 4.5g、1 日 4 回点滴静脈内投与の有効性が期待できることが示唆された^{51, 54, 59, 60)}。

なお、FN に対して推奨される治療法として、海外第Ⅲ相試験の実施時点では *P. aeruginosa* に対する活性を有する抗菌薬を併用投与することが推奨されていたため^{51, 54, 59, 60)}、海外第Ⅲ相試験ではアミノグリコシド系抗菌薬との併用投与が行われた。しかしながら、β-ラクタム系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬との併用レジメンにおける治療効果は β-ラクタム系抗菌薬の単独投与（本剤 1 回 4.5g、1 日 4 回投与）と同様であることが報告⁶¹⁾ されていること、腎毒性等の有害事象が併用レジメンに多く認められることから、近年、原因菌が *P. aeruginosa* の場合や、耐性菌感染が疑われる場合を除いて⁶²⁾、β-ラクタム系抗菌薬の単独投与が推奨されている^{51, 59, 60, 63)}。

以上より、日本人 FN 患者を対象に成人では本剤 1 回 4.5g、1 日 4 回、小児では 1 回 90mg/kg、1 日 4 回の単独投与レジメンによる国内臨床試験を実施した。

機構は、以下のよう考える。

申請者の説明は受け入れ可能であり、成人では本剤 1 回 4.5g、1 日 4 回、小児では 1 回 90mg/kg、1 日 4 回の単独投与レジメンの国内臨床試験成績をもとに、日本人 FN 患者における本剤の有効性及び安全性を検討した上で、用法・用量の適切性を評価することは可能と判断した。

⁵⁴⁾ Baden LR et al, *J Natl Compr Canc Netw*, 10: 1412-1445, 2012

⁵⁵⁾ Corapcioglu F et al, *Pediatr Hematol Oncol*, 23: 177-186, 2006

⁵⁶⁾ Uygun V et al, *Pediatr Blood Cancer*, 53: 610-614, 2009

⁵⁷⁾ 平成 20 年 4 月 14 日 ノシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜提出された試験成績の概要＞」

⁵⁸⁾ 宇治達哉 他, *Bio Clin*, 27: 250-255, 2012

⁵⁹⁾ 日本臨床腫瘍学会編, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 18-21, 2012

⁶⁰⁾ Lehmbecher T et al, *J Clin Oncol*, 30: 4427-4438, 2012

⁶¹⁾ Del Favero et al, *Clin Infect Dis*, 33: 1295-1301, 2001

⁶²⁾ 原因菌が *P. aeruginosa* の場合や、耐性菌感染が疑われる場合等において、アミノグリコシド系抗菌薬との併用が推奨されている（日本臨床腫瘍学会編, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 18-21, 2012）。

⁶³⁾ Averbuch D et al, *Hematologica*, 98: 1826-1835, 2013

2) 成人 FN 患者における有効性について

申請者は、成人 FN 患者における有効性について、以下のように説明している。

国内臨床試験における有効性について、国内外の FN 診療ガイドライン^{51, 63, 64)}では、日常診療では FN の初期治療の効果判定時期として投与 3 又は 4 日後が推奨されていることから、主要評価項目を投与 4 日目の解熱効果と設定した。

国内臨床試験における有効性（解熱効果³⁰⁾及び臨床効果⁶⁵⁾）は、表 14 及び表 15 のとおりであり、主要評価項目である投与 4 日目における解熱効果が認められた被験者の割合は 50.0% (47/94 例) であった。細菌学的効果について、PPS（細菌学的評価可能例）13 例から 15 株の原因菌が検出（*S. mitis* 4 株、*S. aureus*、*B. cereus* 及び *E. coli* 各 2 株、*S. epidermidis*、*Corynebacterium sp.*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca* 及び *E. cloacae* 各 1 株）され、いずれも投与 4 日目までに消失した。

表 14 成人 FN 患者における解熱効果（PPS）

	例数	有効	無効	有効率 ^{a)}
投与 4 日目	94	47 (50.0)	47 (50.0)	50.0
投与 7 日目	93	51 (54.8)	42 (45.2)	54.8

例数 (%)

a) 有効と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合（百分率 %）

表 15 成人 FN 患者における臨床効果（PPS）

	例数	著効	有効	無効	判定不能	有効率 ^{a)}
投与 7 日目	54	23 (42.6)	20 (37.0)	11 (20.4)	0	79.6
投与終了/中止時	94	27 (28.7)	28 (29.8)	38 (40.4)	1 (1.1)	59.1

例数 (%)

a) 著効及び有効と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合（百分率 %）

以上より、日本人成人 FN 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、併用薬（海外第Ⅲ相試験ではアミノグリコシド系抗菌薬を併用）、評価時期及び評価方法に違いはあるものの、同じ用法・用量で実施された海外第Ⅲ相試験（D68P19、D68P533 及び D68P523 試験）の TAZ/PIPC 群における投与終了/中止時（投与 7 日又は 9 日目）の臨床効果（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）の有効率⁶⁶⁾は、それぞれ 37.3% (19/51 例)、39.4% (13/33 例) 及び 49.0% (24/49 例)、TAZ/PIPC 群における投与終了/中止時（投与 7 日又は 9 日目）の菌消失率は、それぞれ 14.3% (2/14 例)、50.0% (3/6 例) 及び 85.7% (12/14 例) であった。公表論文では、セフェピムを対照とした比較試験における TAZ/PIPC（単独投与）の臨床効果（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）の有効率⁶⁷⁾は、57.7%⁵³⁾、また AMK 併用の有無の影響を検討することを目的とした臨床試験における TAZ/PIPC の臨床効果（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）の有効率⁶⁷⁾は、AMK 非併用時 49%、AMK 併用時 53%と報告⁶¹⁾されている。

機構は、以下のように考える。

非対照試験として実施された国内臨床試験からの有効性評価には限界があるものの、本剤投与により一定の有効性が示されていることに加え、FN の推定原因菌に対する 50% T>MIC 達成確率の検討結

⁶⁴⁾ 日本臨床腫瘍学会編、発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン、36-37、2012

⁶⁵⁾ 臨床効果の判定基準の定義は以下のとおり。

著効：投与開始後 3～5 日以内に解熱（1 日最高体温が 37.5℃未満、かつ投与開始前から 0.5℃かつ以上の解熱）、さらに 2 日以上 37.0℃以下が続き、感染症に伴う徴候及び症状の消失や検査所見の改善がみられる場合。

有効：投与開始後 3～5 日以内に解熱傾向（投与開始前からの体温低下は認められるが上記基準は満たさない）がみられ、治験薬を継続しながら 7 日以内に解熱（上記基準）した場合で、感染症に伴う徴候及び症状や検査所見の改善がみられる場合。

⁶⁶⁾ 有効率＝治癒及び改善と判定された被験者数の評価例数に対する割合（百分率 %）

⁶⁷⁾ 有効率＝有効と判定された被験者数の評価例数に対する割合（百分率 %）

果（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞薬物動態－薬力学的観点に基づく用法・用量について」の項参照）を踏まえると、本剤の有効性は期待できると判断した。また、同様の用法・用量で実施された成人 FN 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験においても有効性は示されていると考える。ただし、細菌学的有効性に関する情報は限定的であったことから、製造販売後においても情報を収集し、新たな情報が得られた際には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

3) 小児 FN 患者における有効性について

申請者は、小児 FN 患者における有効性について、以下のように説明している。

国内臨床試験における有効性（解熱効果³⁰⁾及び臨床効果⁶⁵⁾）は、表 16 及び表 17 のとおりであり、主要評価項目である投与 4 日目における解熱効果が認められた被験者の割合は 62.5% (5/8 例) であった。小児ではいずれの患者からも FN の原因菌が検出されなかった。

表 16 小児 FN 患者における解熱効果 (PPS)

	例数	有効	無効	有効率 ^{a)}
投与 4 日目	8	5 (62.5)	3 (37.5)	62.5
投与 7 日目	8	5 (62.5)	3 (37.5)	62.5

例数 (%)

a) 有効と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合 (百分率 %)

表 17 小児 FN 患者における臨床効果 (PPS)

	例数	著効	有効	無効	判定不能	有効率 ^{a)}
投与 7 日目	7	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	0	57.1
投与終了/中止時	8	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	75.0

例数 (%)

a) 著効及び有効と判定された被験者数の評価対象例数に対する割合 (百分率 %)

以上より、日本人小児 FN 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、海外第Ⅲ相試験 (D68P542 試験) における TAZ/PIPC 群の投与 4 日及び 7 日目の解熱効果は、それぞれ 59.2% (45/76 例) 及び 63.2% (48/76 例) であり、投与 4 日及び 7 日目の臨床効果 (判定基準の定義は「V. その他」の項参照) は、それぞれ 83.9% (47/56 例) 及び 71.4% (40/56 例) であった。

機構は、以下のように考える。

日本人小児 FN 患者に対する本剤の情報は極めて限られているものの、国内臨床試験において本剤投与により一定の有効性は示唆されていることに加え、FN の推定原因菌に対する 50% T>MIC 達成確率の検討結果（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞薬物動態－薬力学的観点に基づく用法・用量について」の項参照）を踏まえると、日本人小児 FN 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。ただし、日本人小児 FN 患者における本剤の有効性に関する情報は限定的であることから、製造販売後において引き続き情報収集を行う必要がある。

(2) 安全性について

機構は、FN 患者に対する本剤投与時の安全性について、以下のような検討を行ったところ、これまでと同様に下痢等の有害事象の発現に対する注意喚起は必要と考えるが、成人及び小児 FN 患者における安全性は忍容可能と判断した。ただし、小児に対する安全性情報は限られており、小児 FN 患者に対

する用法・用量は既承認効能・効果に対する用法・用量と比較して、1日投与量は増量となることから、製造販売後も引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 成人における安全性について

機構は、成人 FN 患者と既承認効能・効果の患者における安全性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

FN 患者を対象とした国内臨床試験と既承認効能・効果の患者に対して実施された国内臨床試験 6 試験の併合データ⁶⁸⁾における有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。

表 18 FN 患者と既承認効能の患者のいずれかで 5%以上の発現が認められた有害事象 (成人)

事象名	有害事象		
	FN 患者	既承認効能の患者	
	1 日 4 回	1 日 4 回	1 日 3 回
例数	117	27	325
全体	88 (75.2)	26 (96.3)	265 (81.5)
便秘	0	0	18 (5.5)
下痢	21 (17.9)	11 (40.7)	92 (28.3)
口内炎	8 (6.8)	0	8 (2.5)
倦怠感	6 (5.1)	0	1 (0.3)
発熱	3 (2.6)	3 (11.1)	6 (1.8)
肝機能異常	12 (10.3)	1 (3.7)	6 (1.8)
ALT 増加	3 (2.6)	6 (22.2)	54 (16.6)
AST 増加	2 (1.7)	6 (22.2)	39 (12.0)
血中クロール減少	0	4 (14.8)	7 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9)	2 (7.4)	14 (4.3)
血中カリウム減少	0	6 (22.2)	16 (4.9)
血圧低下	2 (1.7)	2 (7.4)	1 (0.3)
血中尿素増加	0	4 (14.8)	1 (0.3)
好酸球数増加	0	4 (14.8)	35 (10.8)
γ-GTP 増加	9 (7.7)	6 (22.2)	43 (13.2)
尿中赤血球陽性	0	2 (7.4)	7 (2.2)
尿中タンパク陽性	1 (0.9)	7 (25.9)	15 (4.6)
血中 ALP 増加	1 (0.9)	4 (14.8)	16 (4.9)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	2 (7.4)	6 (1.8)
低カリウム血症	11 (9.4)	1 (3.7)	1 (0.3)
意識レベルの低下	0	2 (7.4)	0
発疹	7 (6.0)	2 (7.4)	8 (2.5)

例数 (%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
γ-GTP: γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

成人 FN 患者を対象とした国内臨床試験における下痢の発現割合は、17.9% (21/117 例) と発現割合が最も高い事象であったが、既承認効能の成人患者における発現割合と比較して高くはなかった。

また、成人 FN 患者を対象とした国内臨床試験における低カリウム血症の発現割合は、9.4% (11/117 例) であり、既承認効能患者 (1 日 4 回) [3.7% (1/27 例)] 及び既承認効能患者 (1 日 3 回) [0.3% (1/325 例)] と比較して高かったが、当該試験における血中カリウム減少の発現割合は 0% (0/117 例) であり、既承認効能患者 (1 日 4 回) [22.2% (6/27 例)] 及び既承認効能患者 (1 日 3 回) [4.9% (16/325 例)] と比較して低かった。

⁶⁸⁾ 10038030 試験 (市中肺炎)、1003820 試験 (院内肺炎)、10038070/YP18-P3YCD 試験 (市中肺炎)、YP18-P3SEP 試験 (敗血症、感染性心内膜炎)、YP18-P3UTI 試験 (複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)、10038090 試験 (腹腔内感染)

例)] を考慮すると、低カリウム血症に対する新たな懸念はないと考える⁶⁹⁾。

同様に、成人 FN 患者を対象とした国内臨床試験において、肝機能異常の発現割合は 10.3% (12/117 例) であり、既承認効能患者 (1 日 4 回) [3.7% (1/27 例)] 及び既承認効能患者 (1 日 3 回) [1.8% (6/325 例)] と比較して高かったが、肝機能検査値異常 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加等] の発現割合も考慮すると、肝機能障害について、新たな懸念はないと考える。なお、成人 FN 患者を対象とした国内臨床試験において、グレード 3 の肝機能異常が 5 例に認められたが、いずれも転帰は回復又は軽快であり、肝機能障害の発現に対する新たな懸念はないと考える。

なお、国内臨床試験において死亡は認められておらず、海外第Ⅲ相試験において認められた死亡は、表 19 のとおり対照群と同程度であった。また、セフェピムを対照とした比較試験⁵³⁾において認められた死亡は、TAZ/PIPC 群 8/265 例及び対照薬 (セフェピム) 群 15/263 例と報告されており、特段の差異は認められなかった。

表 19 海外第Ⅲ相試験における死亡 (安全性解析対象集団)

	D68P19 試験		D68P533 試験		D68P523 試験
	TAZ/PIPC 群 (104 例)	IPM/CS 群 (101 例)	TAZ/PIPC 群 (48 例)	CAZ 群 (51 例)	TAZ/PIPC 群 (114 例)
死亡	13	3	13	17	16

以上より、FN 患者と既承認効能の患者において認められた安全性プロファイルはほぼ同様であり、新たな注意喚起の必要はなく、本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

FN 患者を対象とした国内臨床試験における本剤の安全性プロファイルは、国内既承認効能を対象とした臨床試験成績とほぼ同様であり、新たな注意喚起は必要ないと考えますが、下痢、肝機能障害の事象の発現割合が高いため、引き続き、本剤の安全性については、留意する必要があると考える。

2) 小児における安全性について

機構は、小児 FN 患者と既承認効能・効果の患者における安全性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児 FN 患者を対象とした国内臨床試験と既承認効能・効果の患者を対象として実施された国内臨床試験⁷⁰⁾における有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 FN 患者と既承認効能の患者のいずれかで 5%の発現が認められた有害事象 (小児)

事象名	有害事象	
	FN 患者	既承認効能の患者
例数	12	66
全体	10 (83.3)	50 (75.8)
貧血	1 (8.3)	0
FN	3 (25.0)	0
便秘	1 (8.3)	2 (3.0)
下痢	4 (33.3)	35 (53.0)
口内炎	1 (8.3)	0
嘔吐	0	7 (10.6)

⁶⁹⁾ 本剤の有効成分である TAZ 及び PIPC はいずれもナトリウム塩を形成しているため、本剤の投与によってナトリウムが体内に吸収されることにより、カリウムが細胞外へ排出され、低カリウム血症が起こると申請者は説明している。

⁷⁰⁾ YP18-P3PED 試験 (生後 28 日以上 16 歳未満の敗血症、感染性心内膜炎、細菌性肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)

事象名	有害事象	
	FN 患者	既承認効能の患者
例数	12	66
全体	10 (83.3)	50 (75.8)
肛門そう痒症	1 (8.3)	0
発熱	1 (8.3)	0
肝機能異常	1 (8.3)	0
膀胱炎	1 (8.3)	0
带状疱疹	1 (8.3)	0
医療機器関連感染	1 (8.3)	0
医療機器関連敗血症	1 (8.3)	0
アレルギー性輸血反応	2 (16.7)	0
ALT 増加	0	7 (10.6)
AST 増加	0	7 (10.6)
血中尿酸減少	1 (8.3)	0
白血球数減少	0	4 (6.1)
低アルブミン血症	1 (8.3)	0
頭痛	1 (8.3)	0
不眠症	1 (8.3)	0
紅斑	0	5 (7.6)
例数 (%)		

FN 患者では下痢の発現割合が 33.3% (4/12 例) と高かったが、既承認効能の患者における発現割合と同程度であった。他の事象においては、検討例数が限られているが、既承認効能の患者と比較して特に高い発現割合の事象は認められていない。FN 患者において重篤な有害事象は認められておらず、グレード 3 の有害事象 (FN 3 例、膀胱炎、带状疱疹、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、低アルブミン血症及び肝機能異常各 1 例) は、いずれも本剤との因果関係は否定され、肝機能異常の未回復を除き転帰は回復又は軽快であった。

なお、国内臨床試験において死亡は認められておらず、海外第Ⅲ相試験 (D68P542 試験) において、死亡の頻度は、TAZ/PIPC 群 2/76 例及び CAZ 群 2/70 例であり、群間で偏りは認められていない。また、比較試験 (本剤単独投与)⁵⁵⁾ において、感染症に関連した死亡は報告されておらず、特段の差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

小児 FN 患者における安全性について、検討例数が限られているものの、既承認効能の患者における安全性プロファイルと大きな差異は検出されていないと考える。引き続き、下痢等の有害事象の発現に対する注意喚起は必要と考えるが、小児 FN 患者に対する用法・用量は既承認効能・効果に対する用法・用量と比較して、1 日投与量は増量となることから、製造販売後においては、引き続き安全性情報を収集し、新たな知見が得られた際には速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、FN 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

FN は、がん化学療法等の治療中に好中球数減少と発熱を伴う疾患である。好中球数の減少により易感染状態となり、がん患者においては細菌性又は真菌性敗血症が、リスク因子であるため、FN 発症時には抗菌薬治療の早期開始が必要とされている⁵⁹⁾。FN の推定原因菌は、グラム陽性菌の *S. aureus*、CNS、*S. pneumoniae*、*Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属、グラム陰性桿菌の *P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属、*E. coli*、*H. influenzae* 及び *Acinetobacter* 属、腸内細菌科 (*Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Citrobacter* 属

及び *Proteus* 属) 等とされているが⁷¹⁾、*E. coli*、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属等の腸内細菌科において ESBL 産生株が増加していることから⁷²⁾、国内外の診療ガイドラインでは FN 患者のうち重症化するリスクの高い成人と小児の患者に対する治療薬として、セフェピム及びメロペネムと同様の位置付けで本剤が推奨されている (表 21)。以上より、本剤は β -ラクタマーゼ産生菌を推定原因菌とする FN に対する治療薬において、重要な位置付けになると考える。

表 21 国内外の診療ガイドラインにおける FN 患者に対する推奨抗菌薬

ガイドライン	対象患者	推奨抗菌薬	備考
日本臨床腫瘍学会 ⁵⁹⁾	ハイリスクの患者: MASCC スコア ^{a)} 20 以下	セフェピム、メロペネム、IPM/CS*、TAZ/PIPC*、CAZ*等	*日本では適応を有していない
JAID/JSC 感染症治療ガイド ⁷³⁾	ハイリスクの患者: MASCC スコア ^{a)} 20 以下	セフェピム、TAZ/PIPC、カルバペネム系抗菌薬の単剤投与	
Infectious Diseases Society of America ⁵¹⁾	ハイリスクの患者: 好中球減少期間が 7 日間以上、好中球数が $\leq 100/\text{mm}^3$ 、合併症あり)	TAZ/PIPC、カルバペネム系抗菌薬、CAZ、セフェピムの単剤投与	アミノグリコシド系抗菌薬等の他剤併用は耐性菌が検出、疑われる場合等 (エビデンスレベルは低い)
National Comprehensive Cancer Network ⁵⁴⁾	ハイリスクの患者: 造血幹細胞移植、急性白血病患者。好中球数減少が 10 日間以上と予測される。	IPM/CS、メロペネム、TAZ/PIPC、セフェピム、CAZ*	*エビデンスレベルは他剤より低い
2011 4 th European Conference on Infections in Leukemia ⁶³⁾	ハイリスクの患者: 好中球減少期間が 7 日間以上	セフェピム、CAZ、TAZ/PIPC	カルバペネム系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬の併用は de-escalation の位置付け
American Society of Clinical Oncology ⁶⁰⁾	ハイリスクの患者 (小児): 患者特異的要因 (年齢、腫瘍悪性度、病態)、治療特異的要因 (化学療法と時期) 及びエピソード要因 (発熱の程度、低血圧の有無、粘膜の炎症、血球数及び C 反応性タンパク)	抗 <i>P. aeruginosa</i> 作用を有する β -ラクタム系抗菌薬又はカルバペネム系抗菌薬	アミノグリコシド系抗菌薬の併用は強い毒性を示す

a) 重症化するリスクの低い集団を選別するためのスコアで最大 26 点。21 点以上が低リスク、20 点以下が高リスク。

機構は、以下のように考える。

国内外の診療ガイドラインにおいて、本剤が FN 治療に対する推奨抗菌薬の一つとされていること、及び ESBL 産生菌が腸内細菌科に広まっているが⁷²⁾、FN の推定原因菌に対する 50% T>MIC 達成確率の検討結果 (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞薬物動態－薬力学的観点に基づく用法・用量について」の項参照) から、ESBL 産生菌に対して高い 50% T>MIC 達成確率を示していることを踏まえると、本剤は FN 治療に対する選択肢の一つになると考える。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討、並びに以下の検討を踏まえ、効能・効果は、申請のとおり以下のように設定することは可能と考える。

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプト

⁷¹⁾ 日本感染症学会、日本化学療法学会 編、*抗菌薬使用のガイドライン*、43-44、2005

⁷²⁾ 山口恵三 他、*日化療会誌* 61: 514-525、2013

⁷³⁾ JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編、*JAID/JSC 感染症治療ガイド* 2014、21-27、2014

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

2. 発熱性好中球減少症

(下線部追加)

また、機構は「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、用法・用量について、申請のとおり、成人では1回 4.5g、1日 4回投与、小児では1回 90mg/kg、1日 4回投与（1回最大 4.5g）と設定することは可能と考える。ただし、小児に対する用法・用量は、既承認効能・効果に対する用法・用量と比較して、1日投与量は増量となることから、小児における本剤投与時の安全性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

投与期間について

申請者は、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項において、FNに対する本剤の投与期間について14日間を目安とすることとした理由について、以下のように説明している。

診療ガイドラインにおいて、FNに対する抗菌薬治療は、治療開始3～5日後に原因菌が判明すれば、感受性を示す薬剤への変更又は追加を考慮すべきであるが、原因菌が不明でも全身状態が安定している場合は同じ薬剤をさらに4日以上投与すると記載されている⁷⁴⁾。また、感染巣が確認されている場合、適切な抗菌薬投与を10～14日間行う必要があり、細菌性血流感染症、肺炎等に対してはFNの回復後も抗菌薬投与を延長しなければならない場合があると記載されている⁵¹⁾。したがって、国内臨床試験の投与期間（7～14日）と同様に、本剤の投与期間の目安として14日間と設定し、注意喚起することとした。なお、敗血症及び院内肺炎の場合は、21日間を目安とすることを、現行添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項において既に記載している。

機構は、FNに対する投与期間の目安を14日間とすることに特段の問題はないと考える。ただし、FN治療において、本剤の適正使用の推進、耐性菌の発現抑制等は重要な課題であると考え、他の薬剤の併用、他の抗菌薬への切換え時期、本剤の投与期間等に関して、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請における本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

FNにおける本剤の安全性について、成人においては、既承認用法・用量の範囲内であり、安全性について新たな懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施の可否を検討する。一方、小児においては、小

⁷⁴⁾ Masaoka T, *Clin Infect Dis*, 39 (Suppl 1): S49-S52, 2004

児の FN 患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性の情報収集を目的として、以下の特定使用成績調査を計画している。

＜特定使用成績調査（小児の FN）＞

- 調査目的：小児の FN 患者における使用実態下での安全性及び有効性の情報収集
- 調査対象：小児の FN 患者
- 登録例数：120 例。なお、安全性評価症例数は 2 歳未満 23 例、2 歳以上 7 歳未満 46 例、7 歳以上 15 歳未満 46 例。

【設定根拠】小児の敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する特定使用成績調査では、副作用発現率は 16.4%（88/537 例）であり、主な副作用の発現割合は下痢 11.7%（63/537 例）、肝胆道系副作用（肝機能異常、肝障害、ALT 増加、AST 増加及びトランスアミナーゼ上昇）2.6%（14/537 例）であったことから、肝胆道系副作用に着目し、2.6%の副作用が 95%の検出力で 1 例以上に認められるための必要例数は 114 例となるため、脱落を見込み登録例数を 120 例と設定した。

- 登録期間：2 年 6 カ月間

機構は、国内臨床試験における固形癌の FN 患者に対する本剤の有効性について、主要評価項目である投与 4 日目に解熱効果が認められた被験者は、成人及び小児でそれぞれ 1/3 例と 2/3 例であり、得られた情報は限られていることから、製造販売後において、造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する FN 患者に対する安全性及び有効性に関しても情報収集を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）

IV. 総合評価

提出された資料から、成人及び小児の FN 患者における本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。なお、製造販売後において以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 造血管腫瘍以外の悪性腫瘍を有する FN 患者に対する安全性及び有効性に関する情報

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

V. その他

海外第Ⅲ相試験及び公表論文における臨床効果の判定基準の定義は、表 22 のとおりであった。

表 22 海外第Ⅲ相試験及び公表論文における臨床効果の判定基準の定義		
試験名	判定基準	定義
D68P19 試験 D68P523 試験	治癒	全治療コースを完遂し、評価時点において完全な回復がみられる（症状や感染所見が認められない）。
	改善	少なくとも 3 つの臨床評価項目（体温と 2 つの感染部位での特有な項目）が投与前と比較して改善し、いかなる項目の経過においても臨床的に重要な悪化がみられない。
	再燃	少なくとも 3 つの臨床評価項目の改善を示した後、治療中又は追跡調査期間中にこれらの項目うち 1 つ以上が臨床的に重要な悪化がみられる。
	無効	下記基準によって定義され、抗菌薬の変更又は追加を要する。 a) 血液培養において投与開始時での原因菌が存続するか、他に明らかな原因がなく治療中 3 日間以上にわたって悪寒が持続する。 b) 治療開始後 3 日間以上、上記のパラメータのうち少なくとも 3 つ改善がみられない。 c) 投与前と比較して上記パラメータのうち 3 つ以上に改善がみられるが、他のパラメータのいずれかに臨床的に問題となる悪化が認められる。 d) 他の抗菌薬療法の追加を要する新規感染が発現する。
D68P533 試験	治癒	全治療コースを完遂し、評価時点において完全な回復がみられる（症状や感染所見が認められない）。
	改善	投与前と比較して改善し、いかなる項目も臨床的に重要な悪化がみられない。
	再燃	発熱の改善を示した後、治療中又は追跡調査期間中に臨床的に重要な悪化がみられる。
	無効	下記基準によって定義され、抗菌薬の変更又は追加を要する。 a) 血液培養において投与開始時での原因菌が存続するか、他に明らかな原因がなく治療中 3 日間以上にわたって悪寒が持続する。 b) 治療開始後 3 日間以上、熱の改善がみられない。 c) 投与前と比較して発熱の改善がみられるが、臨床的に問題となる悪化が認められる。 d) 他の抗菌薬療法の追加を要する新規感染が発現する。
D68P542 試験	有効	治療変更・追加せず、次の全項目に該当する場合。 a) 正常体温（38 度未満）に復して連続 4 日間持続。 b) 特定できる感染部位がみられた場合には、その感染部位の感染症状と徴候が消失。 c) 血中又は局所感染部位から病原体が根絶。 d) 実施計画書に定める治療を中止したのち 1 週間以内に一次感染の再燃がみられない。
	無効	次の項目のうち 1 つ該当する場合。 a) 死亡。 b) 有効基準を満たさない。 c) 一次感染を根絶するため実施計画書に定める抗菌薬療法を変更するか、別の薬剤を追加する。 d) 割り付けた β-ラクタム系薬に対して原因菌が耐性である（ <i>in vitro</i> ）。
	判定不能	次の場合には判定不能とする。 a) 一次感染が真菌性又はウイルス性、細菌とウイルス又は真菌との混合感染。 b) 発熱が感染によるものではない（腫瘍熱、化学療法誘発性発熱、血液製剤の輸血に影響された発熱等）。 c) 実施計画書違反があつて患者の治験の評価が妨げられた。 d) 患者の臨床経過が効果の判定を妨げるもの。

試験名	判定基準	定義
Bow EJ et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 43: 447-459, 2006	解熱	口腔温が 38℃未満に低下し、48 時間以上持続する。
	有効	初期レジメンを変更することなく、感染の全ての徴候と症状が消失する。
	無効	感染症による死亡、持続性発熱に対する抗菌薬の追加投与、改善の欠如、進行性感染症又は新規の細菌感染症を発症。
	判定不能	追跡調査の未実施、初回発熱エピソードの原因がウイルス、真菌、寄生虫、もしくはマイコバクテリウムによるものであると判明した場合、又は無効以外の理由により患者が他の抗菌薬の投与を受けた症例。
Del Favero et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 33: 1295-1301, 2001	有効	発熱並びに感染症の臨床徴候が解消、初期治療を変更せずに原因菌が消失した場合。
	無効	患者が死亡、菌血症が最初の 24 時間の治療後に持続、ブレークスルー菌血症が裏付けられた場合、原因菌が患者の臨床反応を問わず TAZ/PIPC に耐性であった場合、悪化した患者、体温 38℃超が少なくとも 5 日間持続したため抗菌療法を変更、感染症が治療中止後 7 日間以内に再発、治療の中断を必要とする有害事象が発現した場合。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5、③ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
[一 般 名] タゾバクタム/ピペラシリン水和物
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] ①②平成 26 年 7 月 2 日、③平成 27 年 1 月 16 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他の点について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

(1) 有効性について

有効性に関する機構の判断（「審査報告 (1) II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項参照）について、専門協議では、機構の判断を支持するという意見に加えて、専門委員から以下のような意見も出された。

- 国内臨床試験において、発熱性好中球減少症（以下、「FN」）のリスク分類で低リスクとされる被験者が 74.5% (70/94 例) (PPS) と、過半数を超えている。国内臨床試験は非対照試験として実施されたものであり、その成績のみでは、本剤の有効率を厳密に評価することは困難であるが、国内外の診療ガイドラインにおいて経口抗菌薬でも有効とされている低リスク患者が多く組み入れられた国内臨床試験において、注射剤である本剤が 50.0% という有効率にとどまった原因を検討する必要がある。

機構は、専門協議を踏まえ、検討を行ったところ、以下の点から国内臨床試験における有効率は特段低いものではなく、FN に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

- 国内臨床試験において、投与 4 日目の解熱効果⁷⁵⁾ は 50.0% [低リスク群 58.6% (41/70 例)、高リスク群 25.0% (6/24 例)] であったが、米国の主要ガイドラインの一つである IDSA (Infectious Diseases Society of America) の診療ガイドライン⁷⁶⁾ では、FN における解熱に要する平均期間は、同試験で主に組み入れられている血液悪性腫瘍患者の場合で約 5 日とされており、十分な解熱効果が現れる前に解熱効果の評価が行われた可能性が考えられること。
- 国内臨床試験における投与開始前の 1 日最高体温は、低リスク群よりも高リスク群で高かった

⁷⁵⁾ 治験薬を連続 12 回投与後の 1 日最高体温（投与 4 日目）が 37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から 0.5℃以上解熱した場合、「有効」と判定された。

⁷⁶⁾ Freifeld AG et al, *Clin Infect Dis*, 52: e56-e93, 2011

ため、高リスク群の1日最高体温は減少傾向にあったものの、低リスク群に比べ、解熱効果判定基準の一つの要件である、投与4日目の1日最高体温が37.5℃未満になることを達成しにくい状況にあったと考えられること。

- 国内臨床試験において、投与7日目の臨床効果⁷⁷⁾は、解熱効果よりも高く〔臨床効果：79.6% (43/54例)、解熱効果：54.8% (51/93例)〕、臨床効果の値は、同様の試験計画で実施された海外臨床試験（D68P19、D68P533及びD68P523試験）における本剤群投与7日目（又は9日目）の値（それぞれ37.3%、39.4%及び51.5%）よりも高かったこと（「審査報告（I）II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）有効性について、2）成人FN患者における有効性について」の項参照）。
- 国内臨床試験で採用されている、各種診療ガイドラインにおけるMASCCスコア等によるリスク分類は、重症化リスクに関する分類であり、重症化リスクと薬剤の有効性（治療反応性）とは、必ずしも関連するものではないと考えること。
- 海外臨床試験のうち、国内外の診療ガイドラインで高リスク患者に対する推奨抗菌薬とされているイミペネム/シラスタチンやセフトジジムを対照とした比較試験においても、本剤の有効率は、対照薬の有効率と同程度であったこと。
- 高リスク患者を対象にセフェピムを対照とした海外比較試験においては、タゾバクタム（以下、「TAZ」）/ピペラシリン水和物（以下、「PIPC」）の有効率（投与4日目の臨床効果）は57.7%（153/265例）、セフェピムの有効率は48.3%（127/263例）であり⁷⁸⁾、IDSAのガイドライン⁷⁶⁾では、その成績を根拠に、高リスク患者に対する治療薬の一つとして、本剤の使用が推奨されていること。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後に対する機構の判断（「審査報告（I）、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）製造販売後の検討事項について」の項参照）は、専門委員から支持された。

機構は、製造販売後において、以下の点について情報収集し、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- 小児のFN患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性について
- 造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有するFN患者に対する安全性及び有効性について

なお、製造販売後においては、TAZ/PIPCに対する耐性に関しては引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23

⁷⁷⁾ 臨床効果の判定基準の定義は以下のとおり。

著効：投与開始後3～5日以内に解熱（1日最高体温が37.5℃未満、かつ投与開始前から0.5℃かつ以上の解熱）、さらに2日以上37.0℃以下が続き、感染症に伴う徴候及び症状の消失や検査所見の改善がみられる場合。

有効：投与開始後3～5日以内に解熱傾向（投与開始前からの体温低下は認められるが上記基準は満たさない）がみられ、治療薬を継続しながら7日以内に解熱（上記基準）した場合で、感染症に伴う徴候及び症状や検査所見の改善がみられる場合。

⁷⁸⁾ Bow EJ et al, *Clin Infect Dis*, 43: 447-459, 2006

に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査の計画の骨子（案）は表 25 のとおり提出された。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー（アナフィラキシーショックを含む） ・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） ・肝障害（劇症肝炎、黄疸を含む） ・急性腎不全・間質性腎炎 ・汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症 ・溶血性貧血 ・偽膜性大腸炎 ・間質性肺疾患、好酸球性肺炎（PIE 症候群を含む） ・横紋筋融解症 ・相互作用 抗凝血薬（ワルファリン等）	・腎機能障害患者への投与 ・肝機能障害患者への投与	・小児（15 歳未満）の患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・小児に対する有効性		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・小児の FN 患者を対象とした市販直後調査^{a)} ・特定使用成績調査－小児の FN における安全性及び有効性の情報収集－^{a)} ・特定使用成績調査－小児の腹腔内感染症における安全性及び有効性の情報収集－	・小児の FN 患者を対象とした市販直後調査^{a)}

a) 今般追加される効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の追加の医薬品安全性監視活動

表 25 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	小児の FN 患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児の FN 患者
調査期間（観察期間）	3 年間（本剤投与終了後 48 時間まで。なお、その後発現した有害事象も可能な限り集積する。）
予定症例数	登録症例数 120 例。なお、安全性評価症例数は 2 歳未満 23 例、2 歳以上 7 歳未満 46 例、7 歳以上 15 歳未満 46 例。
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、併用薬、有効性（臨床効果及び細菌学的効果）等

(3) その他

本剤の現行の用法及び用量において、「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。」と規定がなされている。このうち調製方法については、承認事項とすべき特に注意を要するものではなく、一般的な適用上の注意事項であることから、類薬と同様に敢えて承認事項と設定しなくとも医療現場で混乱が生じることはない等との専門委員からの意見を踏まえ、添付文書の「適用上の注意」の項に記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であり、小児に対する 1 日投与量の増加を伴うものであることから、今回、追加、変更する事項のうち、小

児の FN に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は、4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンスシア属、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

2. 発熱性好中球減少症

（下線部追加）

[用法・用量]

①ゾシン静注用 2.25、②同静注用 4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

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、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g（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、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には 1 回 112.5mg（力価）/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5g（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。~~

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1 回 4.5g（力価）を 1 日 4 回点

滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回 90mg（力価）/kg を1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5g（力価）を超えないものとする。

③ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5g（力価）を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。

通常、小児には1回 112.5mg（力価）/kg を1日3回点滴静注する。なお、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。

・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5g（力価）を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。

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

2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5g（力価）を1日4回点滴静注する。

通常、小児には1回 90mg（力価）/kg を1日4回点滴静注する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5g（力価）を超えないものとする。

（下線部追加・取り消し線部削除）

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。