

# ゾシン静注用 2.25, 同静注用 4.5 ゾシン配合点滴静注用バッグ 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, 同 4.5**

**ゾシン配合点滴静注用バッグ 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 | 国内及び外国での承認状況.....                            | 5  |
| 1.5.2   | 発熱性好中球減少症の臨床的／病態生理学的側面と問題点.....              | 6  |
| 1.5.3   | 発熱性好中球減少症に対する治療法に関するガイドライン.....              | 8  |
| 1.5.4   | 発熱性好中球減少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.....       | 11 |
| 1.5.5   | 開発計画.....                                    | 12 |
| 1.5.5.1 | 開発の経緯.....                                   | 12 |
| 1.5.5.2 | 発熱性好中球減少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..... | 13 |
| 1.5.5.3 | 試験デザイン及びGCP遵守に関する記述.....                     | 15 |
| 1.5.6   | 臨床薬理に関する結果.....                              | 15 |
| 1.5.6.1 | 発熱性好中球減少症患者における薬物動態.....                     | 16 |
| 1.5.7   | 有効性に関する結果.....                               | 16 |
| 1.5.7.1 | 成人での有効性.....                                 | 16 |
| 1.5.7.2 | 小児での有効性.....                                 | 19 |
| 1.5.7.3 | 観察された効果の大きさと臨床的意義.....                       | 21 |
| 1.5.8   | 安全性に関する結果.....                               | 22 |
| 1.5.8.1 | 比較的良好に見られる有害事象.....                          | 22 |
| 1.5.8.2 | 有害事象による投与中止について.....                         | 23 |
| 1.5.8.3 | 死亡及びその他の重篤な有害事象.....                         | 23 |
| 1.5.8.4 | その他の重要な有害事象.....                             | 24 |
| 1.5.8.5 | 国内試験からの安全性の総括.....                           | 24 |
| 1.5.8.6 | 外国での安全性.....                                 | 25 |
| 1.5.8.7 | 安全性評価のまとめ.....                               | 26 |
| 1.5.9   | 外国における開発状況.....                              | 26 |
| 1.5.10  | 参考文献.....                                    | 27 |

## 図一覧

|             |            |   |
|-------------|------------|---|
| 図 1.5.1.1-1 | 本剤の構造..... | 5 |
|-------------|------------|---|

## 表一覧

|             |                                 |    |
|-------------|---------------------------------|----|
| 表 1.5.1.2-1 | 外国での承認状況.....                   | 6  |
| 表 1.5.2-1   | 発熱性好中球減少症の定義.....               | 7  |
| 表 1.5.3-1   | MASCC スコア.....                  | 9  |
| 表 1.5.4-1   | 本剤に対する臨床分離菌の感受性と薬物動態-薬力学解析..... | 11 |

|   |    |
|---|----|
| 表 1.5.5.2-1 臨床試験一覧表（国内） .....                                       | 14 |
| 表 1.5.5.2-2 臨床試験一覧表（外国） .....                                       | 14 |
| 表 1.5.5.2-3 臨床試験一覧表（外国） 続き .....                                    | 15 |
| 表 1.5.6-1 小児の発熱性好中球減少症患者における薬物動態の評価に用いた試験                           | 15 |
| 表 1.5.7-1 有効性の評価に用いた試験 .....  | 16 |
| 表 1.5.7.1.1-1 投与 4 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS .....                 | 17 |
| 表 1.5.7.1.2.1-1 投与 7 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS .....               | 17 |
| 表 1.5.7.1.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS<br>.....           | 18 |
| 表 1.5.7.1.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人，評価時点の好中球<br>数別）：PPS ..... | 19 |
| 表 1.5.7.2.1-1 投与 4 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS .....                 | 19 |
| 表 1.5.7.2.2.1-1 投与 7 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS .....               | 20 |
| 表 1.5.7.2.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS<br>.....           | 20 |
| 表 1.5.7.2.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（小児，評価時点の好中球<br>数別）：PPS ..... | 21 |
| 表 1.5.8-1 安全性の評価に用いた臨床試験 .....                                      | 22 |
| 表 1.5.8.1-1 成人の有害事象発現例数の概略 .....                                    | 23 |
| 表 1.5.8.1-2 小児の有害事象発現例数の概略 .....                                    | 23 |
| 表 1.5.8.6-1 外国臨床試験一覧表 .....   | 25 |

## 略号一覧表

| 略号            | 内容   |
|---------------|--|
| ALT           | Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ                              |
| CCDS          | Company Core Data Sheet : 企業中核データシート                                     |
| ESBLs         | Extended spectrum $\beta$ -lactamases : 基質拡張型 $\beta$ -lactamase         |
| EU            | European Union : 欧州連合  |
| FAS           | Full analysis set : 最大の解析対象集団  |
| FN            | Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症  |
| $\gamma$ -GTP | $\gamma$ -Glutamyltransferase : $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ                 |
| IDSA          | Infectious Diseases Society of America : 米国感染症学会                         |
| MASCC スコア     | Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score |
| MIC           | Minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度                              |
| PK            | Pharmacokinetics : 薬物動態  |
| PK-PD         | Pharmacokinetics-Pharmacodynamics : 薬物動態-薬力学                             |
| PIPC          | Piperacillin : ピペラシリン  |
| PPS           | Per protocol set : 治験実施計画書に適合した解析対象集団                                    |
| PSUR          | Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告                               |
| PT            | Preferred terms : 基本語  |
| TAZ           | Tazobactam : タゾバクタム  |

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。

## 細菌・真菌名等の略号

| 略号   | 内容  |
|------|---|
| MDRP | Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 多剤耐性緑膿菌         |
| MRSA | Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 |

## 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生物質であるピペラシリン（Piperacillin : PIPC）と、 $\beta$ -lactamase 阻害剤であるタゾバクタム（Tazobactam : TAZ）を、TAZ:PIPC の力価比 1:8 の割合で配合した注射用抗生物質である（図 1.5.1.1-1）。

TAZ は、1983 年に大鵬薬品工業株式会社が創製した  $\beta$ -lactamase 阻害剤であり、各種細菌が産生するペニシリナーゼ、セファロスפורリナーゼ及び基質拡張型  $\beta$ -lactamase（Extended spectrum  $\beta$ -lactamases : ESBLs）等の  $\beta$ -lactamase を不可逆的に阻害するという特徴を有する<sup>1,2)</sup>。

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生物質であり、ブドウ球菌属等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 5 月に承認されて以来 30 年以上に渡り広く臨床の現場で使用されてきた<sup>3)</sup>。

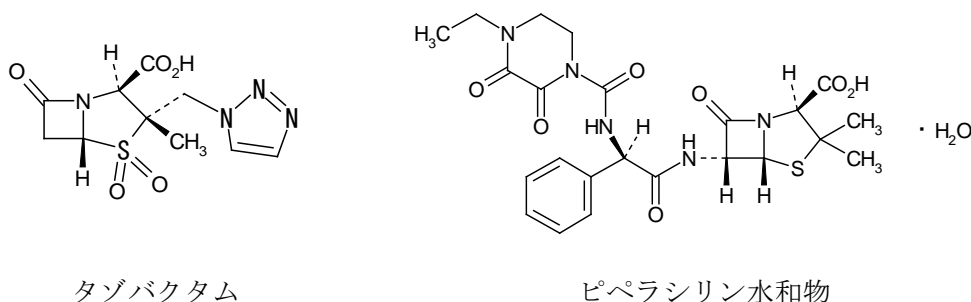


図 1.5.1.1-1 本剤の構造

PIPC 耐性菌の増加は主に腸内細菌科のグラム陰性桿菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、嫌気性グラム陰性桿菌の産生する  $\beta$ -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、これらの菌が産生する  $\beta$ -lactamase を阻害する TAZ を配合することにより、抗菌力の回復と臨床的有用性の向上が期待され、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 国内及び外国での承認状況

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、外国に比べて適応症は狭い範囲で用量も少なかった。そこで、申請者は、海外での本剤の用法及び用量を参考に、国内での用法及び用量を薬物動態-薬力学

（Pharmacokinetics-Pharmacodynamics : 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、成人の重症・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・難治性の場合には 1 日 3 回投与となっている。

また、2012年9月には、腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎）の適応症が承認され、その用法及び用量は、通常1回4.5g（小児では112.5mg/kg）1日3回投与である。

外国では、本剤は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、2014年8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（Febrile neutropenia：FN）を含む9適応症について112ヶ国で承認されている。これらの国での本剤の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）である。また、2009年の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）では、本剤のFNの効能は、66ヶ国（小児の記載があるのは21ヶ国）で承認されている。

表1.5.1.2-1には、本剤の欧州と米国における効能の承認状況と用法及び用量を示した。欧州連合（European Union：EU）における成人のFN患者に対する用法及び用量は本剤の4.5gを1日4回投与である。また、小児に対する用法及び用量は、90mg/kgを1日4回投与である。なお、米国では、本剤はFNの効能を取得していない。

表 1.5.1.2-1 外国での承認状況

| 国名 | 剤型・含量<br>(TAZ:PIPC)                               | 効能・効果（概略）  | 用法・用量（概略）   | 備考  |
|----|---|--|---|---|
| EU | バイアル<br>2.25g (1:8)<br>4.5g (1:8)                 | 本剤感受性菌の下記感染症<br>成人（13歳以上）：院内及び人工呼吸器関連の重症肺炎、複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む）、複雑性腹腔内感染症、複雑性皮膚及び軟部組織感染症（糖尿病性脚部感染を含む）、発熱性好中球減少症<br>小児（2から12歳）：複雑性腹腔内感染症、発熱性好中球減少症                   | 成人（13歳以上）：複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む）、複雑性腹腔内感染症、皮膚及び軟部組織感染症（糖尿病性脚部感染を含む）では、4.5gを8時間ごとに投与。<br>院内及び人工呼吸器関連の重症肺炎、発熱性好中球減少症の場合では成人に4.5gを6時間ごとに投与。<br>小児（2～12歳）：複雑性腹腔内感染症では、112.5mg/kgを8時間ごとに投与。発熱性好中球減少症では、90mg/kgを6時間ごとに投与（点滴静注・静注）。 | 2011年9月19日改訂版 Summary of Product Characteristics による。 |
| 米国 | バイアル<br>2.25g (1:8)<br>3.375g (1:8)<br>4.5g (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<br>（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/糖尿病性脚部感染を含む）、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）<br>（小児）腹腔内感染症（虫垂炎、腹膜炎） | （成人）通常、3.375gを6時間ごとに投与。<br>院内肺炎の場合、4.5gを6時間ごとに投与。<br>（小児）9ヶ月以上、体重40kg未満の小児には、112.5mg/kgを8時間ごとに投与。<br>2ヶ月以上9ヶ月未満は90mg/kgを8時間ごとに投与。なお、体重40kg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）。   | 2012年5月改訂版 Product label による。                         |

### 1.5.2 発熱性好中球減少症の臨床的／病態生理学的側面と問題点

FNの疫学と病態、国内及び外国のガイドライン及び文献等から、治療法及び問題点に関して記述した。FNは、主に悪性腫瘍や造血器腫瘍疾患の治療中に発症し、病状の進行が早いため、抗菌薬治療の早期開始が必要な場合が多い。特に、血液疾患では、疾患自体又は治療によって好中球減少がしばしば見られ、発熱をきたすことが多い。このような疾患は、血液培養での陽性率が低いため、国内では不明熱や敗血症疑いとして取り扱われた。

宿主の生体防御能において、好中球は病原微生物の侵入防止と侵入時に真っ先に始動する感染早期の中心的役割を果たしている。好中球数の減少は、防御機構の始動に対しても破綻をもたらす。細菌や真菌などの易感染化を引き起こす。

癌患者の治療には手術療法、化学療法、内分泌療法、放射線などを用いた集学的治療が行われる。抗癌剤の多くは、好中球の産生部位である骨髄に対して毒性を有している。白血病は最も強力な化学療法によって寛解導入療法が行われる疾患の代表であり、合併症として特に好中球減少

に伴う感染症と血小板減少に伴う出血傾向は避けることができない。固形癌においても、特に肺癌に対する化学療法は、比較的骨髄抑制作用の強い抗癌剤の併用療法が実施されることから、治療を受けた患者に好中球減少症は比較的高頻度に認められる。また、造血幹細胞移植時の好中球減少は、移植拒絶反応の予防と腫瘍細胞の根絶を目的とした強力な化学放射線療法によって引き起こされ、移植された幹細胞が好中球に分化するまで継続する。

FN は、後述の国内外のガイドライン<sup>4,5)</sup>では、好中球数が 1000 / $\mu$ L 未満で 500 / $\mu$ L 未満になる可能性がある状況下で、腋窩温で 37.5°C 以上（口腔内温  $\geq$  38.0°C）の発熱が生じ、薬剤熱、腫瘍熱、膠原熱、アレルギーなど原因がはっきりわかっているものを除外できる場合に定義される（表 1.5.2-1）。癌患者においては、細菌性又は真菌性敗血症が患者死因として最も重要な因子であるが、特に好中球減少時には原因菌の同定が困難な場合が多い。しかし、抗菌薬のエンピリック投与により 60%~70%が改善することから、FN の大半は何らかの細菌感染症によるものと考えられている。

表 1.5.2-1 発熱性好中球減少症の定義

| 日本臨床腫瘍学会 <sup>4)</sup>  | IDSA <sup>5)</sup>   |
|---|--|
| <b>1. 発熱</b><br>腋窩温 $\geq$ 37.5°C (単回測定時) 又は口腔内温 $\geq$ 38.0°C (単回測定時)  | <b>1. 発熱</b><br>口腔温 $\geq$ 38.3°C (単回測定時) 又は $\geq$ 38.0°C (1 時間以上持続)  |
| <b>2. 好中球数</b><br>好中球数 < 1000 / $\mu$ L で < 500 / $\mu$ L に減少すると予測される場合 | <b>2. 好中球数</b><br>< 500 / $\text{mm}^3$ 又は < 1000 / $\text{mm}^3$ で 48 時間以内に < 500 / $\text{mm}^3$ に減少することが予測される場合 |

IDSA：米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America）

FN の原因菌について、Klastersky<sup>6)</sup>らは、癌化学療法により FN を発症した 2142 人の患者を対象に検討し、グラム陰性菌では大腸菌、肺炎桿菌及び緑膿菌が、グラム陽性菌ではコアグラゼ陰性ブドウ球菌、連鎖球菌属及び黄色ブドウ球菌が多く、緑膿菌感染患者で最も死亡率が高かったと報告している。国内での検討<sup>7)</sup>でも、高頻度に検出される菌種としてブドウ球菌属、連鎖球菌属、緑膿菌が報告されている。

以上のように、FN の原因菌としての判明率は高くないが、主要な原因菌はこれらの菌種と考えられ、したがって、エンピリックセラピーの抗菌薬は、これらの菌種に対する抗菌力を考慮して選択すべきと考えられる。日本感染症学会と日本化学療法学会による「抗菌薬使用のガイドライン」<sup>8)</sup>では、FN の原因菌として、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、肺炎球菌、連鎖球菌属、腸球菌属、グラム陰性桿菌では緑膿菌、クレブシエラ属、大腸菌のほか、頻度は落ちるものの、腸内細菌科の諸菌種（エンテロバクター属、セラチア属、シトロバクター属、プロテウス属）、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、ステノトロフォモナス・マルトフィリア、嫌気性菌、アスペルギルス属、カンジダ属、ムコール属などが見られるとしている。

FN は、Klastersky により感染症として取り扱うことを提唱された疾患名であり<sup>9)</sup>、1990 年、米国では、FN の診療及び治療に関するガイドラインが米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）より公表された<sup>10)</sup>。IDSA のガイドラインはその後改訂され 2011 年には現在のガイドライン<sup>5)</sup>が作成されている。

がん薬物療法を行う場合、最も問題となる dose-limiting toxicity は骨髄抑制に伴う血球減少であり、好中球が減少すると FN の発症率が高くなり、生命への影響や入院期間の延長が必要になる。



また、全身状態の悪化は、がん薬物療法の有効性と安全性に影響を及ぼすことから、FN 患者では適切な抗菌薬治療を速やかに開始することが必要である。

前述のとおり、国内外で多くの FN 診療ガイドラインが公表されているが、これらに記載されている抗菌薬の用法・用量は必ずしも日本の保険診療に適合していない。また、FN 治療に適応を有する抗菌薬はセフェピムとメロペネムのみであり、外国での選択肢に比べて限定されている。上述のごとく、国内の FN 治療に関するガイドラインにおいて注射用抗菌薬投与の対象となる高リスクの FN 患者に推奨されている薬剤は、第三世代以降のセファロスポリン系抗菌薬及びカルバペネム系抗菌薬であり、本剤は推奨薬として記載されているものの、FN の適応を取得していないと註釈されている<sup>4)</sup>。一方では、日本感染症学会と日本化学療法学会による JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011<sup>11)</sup>では、IDSA のガイドラインを参考に、高リスクの FN 患者に対して本剤を推奨している。

国内では、特に重症・難治性感染症にセファロスポリン系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬が多く使用されてきたため、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<sup>12,13)</sup>。多剤耐性緑膿菌 (Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP) については、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) やペニシリン耐性肺炎球菌等と比較して発生頻度は少ないが、大学病院等でのアウトブレイクが報告され社会問題となった経験から (厚生労働省医政局指導課, 健康局結核感染課, 腸内細菌のカルバペネム耐性について, 事務連絡, 平成 25 年 3 月 22 日), 院内感染予防対策と並んで抗菌薬による治療法の確立が必要と考えられる。本剤は、MDRP に対して比較的感受性を保持している薬剤のひとつであり<sup>14)</sup>、吉澤ら<sup>15)</sup>は、MDRP による各種の感染症患者 18 人に対して本剤を投与し、菌消失が 8 人において認められ、臨床的には 17 人において有効であったことから、本剤が MDRP を原因とする感染症の一部に対して有効である可能性を示唆している。

また、第 3 世代以降のセファロスポリン系抗菌薬の使用により、ESBLs 産生菌が大腸菌、クレブジエラ属又はプロテウス属などの腸内細菌科に広まっている<sup>16)</sup>。近年、ESBLs 産生大腸菌による敗血症に対する本剤の有効性をカルバペネム系抗菌薬と比較し、本剤がエンピリック治療薬としてカルバペネム系抗菌薬の代替薬として適していることが報告されている<sup>17)</sup>。また、腸内細菌科の ESBLs 産生菌による感染症に対する  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤/ $\beta$ -ラクタム薬配合薬の有効性をカルバペネム系抗菌薬と比較したメタアナリシスでは、本剤を含む  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤/ $\beta$ -ラクタム薬配合薬が、カルバペネム系抗菌薬の代替薬となる可能性を示唆している<sup>18)</sup>。

以上のように、カルバペネム系抗菌薬及び第 3 世代以降のセファロスポリン系抗菌薬の繁用によって問題となる耐性菌を防止するためには、同じ  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬でありながら作用メカニズムが一部異なり、更に、有効性と安全性の両面からこれらの代替薬となる  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤を配合した抗緑膿菌性ペニシリン系抗菌薬が必要と考えられる。

### 1.5.3 発熱性好中球減少症に対する治療法に関するガイドライン

国内の FN の治療法に関するガイドラインとしては、2012 年に日本臨床腫瘍学会の発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン<sup>4)</sup>が公表され、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与、ガンマグロブリン製剤及び顆粒球コロニー刺激因子による FN 治療法のほか、FN 予防策としての抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与及びワクチン接種の有用性が解説されている。更に、環境要因として、食材の調理法、皮膚・口腔内の清潔、患者の隔離、医療従事者の衣類及び動植物等について述べられている。

本ガイドラインでは、FN 患者の定義を、好中球数が 500 / $\mu$ L 未満又は 1000 / $\mu$ L 未満で 48 時間以内に 500 / $\mu$ L 未満になると予測される状態で、腋窩温で 37.5°C 以上（口腔内温 38.0°C 以上）の発熱が生じた患者としており、表 1.5.3-1 に示す Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score（MASCC スコア）に従い、低リスクと高リスクに層別している。

表 1.5.3-1 MASCC スコア

| 項目                           | スコア |
|------------------------------|-----|
| 臨床症状の経過（下記の*印3項の内1項を選択）      |     |
| *無症状                         | 5   |
| *軽度の症状                       | 5   |
| *中等度の症状                      | 3   |
| 血圧低下なし                       | 5   |
| 慢性閉塞性肺疾患なし                   | 4   |
| 固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染の既往がない | 4   |
| 脱水症状なし                       | 3   |
| 外来管理中に発熱した患者                 | 3   |
| 60歳未満（16歳未満には適用しない）          | 2   |

\*スコアの合計の最大は 26 点。21 点以上を低リスク症例、20 点以下を高リスク症例とする。  
第 5.4.4 項 日本臨床腫瘍学会 1 章 2. 表 1

低リスクと高リスクの FN 患者の初期治療における抗菌薬投与は、以下のように記載されている。

低リスクの FN 患者に対する初期治療は、キノロン系抗菌薬の予防投与がなく外来治療が可能であれば、シプロフロキサシンとアモキシシリン/クラバン酸の併用が推奨されている。高リスク患者の初期治療は、抗緑膿菌作用を持つ  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬（単剤）として、セフェピム、本剤、イミペネム/シラスタチン、メロペネムなどを選択することが推奨されている。更に、MRSA が疑われるときは抗 MRSA 薬を、敗血症ショック、肺炎、緑膿菌感染を合併した重症例ではアミノグリコシド系抗菌薬又はキノロン系抗菌薬を併用することとしている。ただし、エンピリック治療に際しては、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬の併用療法の治療効果は、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬単独療法と同等で、有害事象（特に腎毒性）が併用療法に多くみられることから、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬単独療法を推奨している。なお、本剤は、十分なエビデンスはあるものの、国内では FN を適応症として有していないことが記載されている。

2011 年に日本感染症学会と日本化学療法学会が共同で作成した JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011<sup>11)</sup>でも、日本臨床腫瘍学会のガイドラインと同様の疾患定義と重症度分類（MASCC スコア）を取り入れ、低リスクの静注抗菌薬が必要な患者と高リスクの患者に対する選択薬の一つとして本剤の投与を推奨している。

欧州においては、European Society for Medical Oncology が FN の診療と治療に関するガイドライン<sup>19)</sup>を公表している。疾患の定義は、口腔内温が  $>38.5^{\circ}\text{C}$  又は  $>38.0^{\circ}\text{C}$  が 2 時間以上持続し、好中球数が 500 / $\mu$ L 未満又は 500 / $\mu$ L 未満に減少することが予測される場合としている。また、患者のリスク分類は、MASCC スコアを用いており、低リスクの患者には経口抗菌薬を、高リスクの患者には広域スペクトルを有する注射用抗菌薬を投与することを推奨している。

ドイツの German Society of Hematology and Oncology が作成したガイドライン<sup>20)</sup>では、FN の定義を、口腔内温が  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  又は  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  が 1 時間以上持続し、好中球数が 500 / $\mu$ L 未満又は 1000 / $\mu$ L 未満で 500 / $\mu$ L 未満に減少することが予測される場合としている。好中球減少の程度と期間により、抗菌薬療法の対象を低リスク群、中リスク群及び高リスク群に分類し、低リスク群では経口キノ

ロン系抗菌薬とアモキシシリン/クラバン酸の併用が、中リスク群と高リスク群には、本剤がセフトラジジム、セフェピム及びカルバペネム系抗菌薬と共に単剤での選択薬として推奨されている。また、低リスク群であっても、コンプライアンスに問題があるなど、経口剤投与に適していない患者には本剤の投与が推奨されている。

一方、米国では、National comprehensive cancer network (NCCN) による癌関連感染症の予防と治療に関するガイドライン (Prevention and treatment of cancer related infections)<sup>21)</sup>においては、FN を口腔内温が $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  又は $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  が1時間以上持続し、好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満又は $1000/\mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少することが予測される場合としている。患者の初期診断では、好中球減少の期間や患者の状態、更にはMASCCスコアも取り入れて高リスクと低リスクに評価し、低リスクの患者には注射用抗菌薬又は経口のシプロフロキサシンとアモキシシリン/クラバン酸の併用を、高リスクの患者には、抗緑膿菌作用を有する本剤、カルバペネム系抗菌薬及びセフェピムがエビデンスレベルの最も高い単剤治療薬として推奨されている。ただし、米国では本剤はFNの効能を有していない。

IDSAが2002年に公表した癌患者に発症した好中球減少症に対する抗菌薬使用のガイドライン<sup>22)</sup>では、主に好中球減少の程度により抗菌薬投与の対象を低リスクと高リスクの患者に分類し、低リスクの患者には経口のキノロン系抗菌薬及び $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬が、高リスクの患者には抗緑膿菌作用を有する第3世代セファロスポリン系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬が単剤治療薬として推奨されている。高リスクの患者に対する本剤の単剤治療は、これらの代替薬として推奨されていたが、他剤と同様のエビデンスを集積する必要があると指摘されていた。

Bowら(第5.3.5.1.4項)は、米国、カナダ及びオーストラリアの34施設において、血液悪性疾患患者の発熱性好中球減少エピソードに対するエンピリックセラピーとしての本剤とセフェピムとの有効性及び安全性に関する無作為化オープンラベル多施設共同比較試験を実施している。その結果、投与72時間後、投与終了時及び投与終了後7日以降の有効率について、セフェピムとの非劣性が証明され、更には72時間後の解熱効果は本剤で優れていた。IDSAは、この試験結果をもとに2010年に改訂された本ガイドライン<sup>5)</sup>で、本剤を高リスク患者に対する単剤治療薬の一つとして推奨している。また、本ガイドラインでは、多くのエビデンスをもとに、エンピリック治療として、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬の併用の意義について言及し、アミノグリコシド系抗菌薬の投与は、副作用を増強するのみで、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の有効性に対する上乗せ効果がないことを指摘している。

小児のFN患者の診療ガイドラインとしては、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology) が2012年に造血幹細胞移植と小児の癌患者における診療ガイドラインを公表している<sup>23)</sup>。小児のFN患者のリスク程度は、患者特異的要因(年齢、腫瘍悪性度、病態)、治療特異的要因(化学療法のタイプと時期)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反応性蛋白(C-reactive protein : CRP)]をもとに分類されるとしている。また、米国感染症学会の成人を対象としたガイドラインでは、好中球減少の期間をリスク要因としているのに対して、小児では、血小板減少症や白血球減少症の程度が重視されていることが異なっている。低リスクの小児患者では、経口の抗菌薬投与を考慮することとされ、高リスクの患者では、抗緑膿菌作用を有する $\beta$ -ラクタム系抗菌薬又はカルバペネム系抗菌薬の投与が推奨されていることは、成人を対象とするいずれのガイドラインでも同様である。

また、サンフォード感染症治療ガイド<sup>24)</sup>においても、高リスクの成人及び小児の FN 患者に対する選択薬として本剤が推奨されている。

なお、FN の診療ガイドラインの多くでは、MASCC スコアが患者の重症度判定に引用されているが、最近では、MASCC スコアのみでは入院と外来治療の選択ができないため、患者の基礎疾患・合併症を考慮して総合的に入院と外来での治療方法を判断するガイドラインの必要性が指摘されている<sup>25)</sup>。

#### 1.5.4 発熱性好中球減少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、海外のエビデンス（第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項、第 5.3.5.1.3 項及び第 5.3.5.2.2 項）に基づき、FN の適応が 60 ヶ国以上で承認されている。また、主要な FN の診療ガイドラインでは、成人と小児の FN 患者を対象に本剤の有効性と安全性を評価した論文（第 5.3.5.1.4 項、第 5.3.5.1.5 項、第 5.3.5.1.6 項及び第 5.3.5.1.7 項）をエビデンスとして、本剤が FN に対する単剤治療の第一選択薬として位置付けられている。また、本剤の薬物動態が日本人と外国人、成人と小児で大きく異なること、及び PK-PD 解析の成績から、海外での用法及び用量を日本人の FN 患者に適用すれば、海外でのエビデンスと同様の有効性が期待できると考えた。

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）の特定使用成績調査（2001 年～2006 年）で収集された臨床分離菌の本剤感受性<sup>14)</sup>と感染症患者における本剤の薬物動態<sup>26)</sup>により、PK-PD 解析を実施し、その成績を表 1.5.4-1 に示した<sup>27)</sup>。PK-PD 解析は、臨床分離菌の本剤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て、本剤 4.5 g を 1 日 2 回、3 回及び 4 回投与したときの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% としたときの達成確率を示した。

4.5 g を 1 日 3 回投与することで、%Time above MIC が増殖抑制効果を示す 30% 以上の達成確率は緑膿菌を含むすべての菌種に対して 80% 以上であったが、最大殺菌効果を示す 50% 以上の達成確率はエンテロバクター属と緑膿菌では約 70% であった。それに対して、4.5 g 1 日 4 回投与では、緑膿菌に対する %Time above MIC が 50% 以上になる達成確率は 80% を上回り、エンテロバクター属でも 79% の高い達成確率であった。

以上のように、臨床分離菌の感受性と PK-PD 解析の結果から、FN の原因となるこれらの菌種に対する本剤の有効性が期待できることが示唆されたことより、本剤の FN 患者を対象とした臨床試験を実施することが支持されると考えた。

表 1.5.4-1 本剤に対する臨床分離菌の感受性と薬物動態-薬力学解析

| 菌属・菌種              | 菌株数 | MIC <sub>90</sub><br>(µg/mL) | 4.5 g×2 回/日 |      | 4.5 g×3 回/日 |      | 4.5 g×4 回/日 |       |
|--------------------|-----|------------------------------|-------------|------|-------------|------|-------------|-------|
|                    |     |                              | 30%         | 50%  | 30%         | 50%  | 30%         | 50%   |
| ブドウ球菌属(メチシリン耐性を除く) | 393 | 2                            | 98.1        | 92.3 | 99.7        | 97.9 | 100         | 98.7  |
| 肺炎球菌               | 308 | 2                            | 98.3        | 93.1 | 99.8        | 98.0 | 100         | 98.9  |
| 腸球菌属               | 304 | 8                            | 96.7        | 67.1 | 98.9        | 95.2 | 99.9        | 98.0  |
| 大腸菌                | 322 | 4                            | 96.5        | 84.9 | 97.7        | 95.9 | 98.8        | 96.9  |
| シトロバクター属           | 190 | 64                           | 83.3        | 66.4 | 87.5        | 81.0 | 89.8        | 85.7  |
| クレブシエラ属            | 294 | 4                            | 96.2        | 82.0 | 96.8        | 95.6 | 98.2        | 96.6  |
| エンテロバクター属          | 243 | 128                          | 74.9        | 62.9 | 82.9        | 73.1 | 86.0        | 79.0  |
| セラチア属              | 232 | 64                           | 83.1        | 66.0 | 88.0        | 80.3 | 90.7        | 86.2  |
| プロテウス属             | 173 | 0.5                          | 99.2        | 96.5 | 100         | 98.7 | 100         | 99.8  |
| プロビデンス属            | 40  | 4                            | 95.5        | 86.5 | 97.7        | 94.4 | 98.9        | 96.9  |
| インフルエンザ菌           | 268 | 0.12                         | 99.9        | 98.1 | 100         | 99.7 | 100         | 100.0 |
| 緑膿菌                | 324 | 128                          | 74.2        | 46.0 | 85.1        | 70.3 | 88.2        | 80.7  |
| バクテロイデス属           | 110 | 4                            | 94.4        | 89.2 | 96.2        | 93.7 | 96.3        | 95.4  |

第 5.4.27 項 宇治 他 表 1

## 1.5.5 開発計画

### 1.5.5.1 開発の経緯

本剤の FN 開発については、初回承認時の審査報告書（平成 20 年 4 月 14 日付）の指示事項として「発熱性好中球減少症（以下、FN）の患者に対する TAZ/PIPC（1:8）の開発を速やかに検討すること」と記載された。

そこで、申請者は、本剤の FN に関する追加効能取得について、主として外国における本剤の承認状況、ガイドラインにおける位置付け及び使用状況等について調査し、

面談（平成 年 月 日実施）と 相談（薬機審長発 号，平成 年 月 日）において相談した。その結果、「機構は、

と考える。

と考える。なお、

との助言を受け、申請者は、「」と回答した。

一方、本剤は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議より、FN の効能追加の開発要請を受け（平成 22 年 12 月 13 日）、

その後、

相談（平成 年 月 日）を実施し、以下の助言を得た（薬機審長発 号，平成 年 月 日）。

(1) について

と考える。

(2) と考える。

(3) について

と考える。

また、

必要がある。

(4) について

と考える。

(5) [redacted] について

[redacted] と考える。

なお、 [redacted]

[redacted] と考える。

これらの助言を踏まえて、 [redacted]、 [redacted] 年 [redacted] 月に治験計画届を提出するに至った。なお、 [redacted]

[redacted] との指導を受けている。

### 1.5.5.2 発熱性好中球減少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

治験相談での助言に基づき、外国における本剤の FN の承認状況、FN に関する国内外の主要な診療ガイドライン及び教科書における本剤の位置付けを踏まえて、本剤の開発を計画した。

本剤は、海外におけるエビデンスに基づき、FN の適応が 60 ヶ国以上で承認されている。また、主要な FN の診療ガイドラインでは、本剤が FN 治療の第一選択薬として位置付けられている。また、本剤の薬物動態が日本人と外国人とで大きく異なること及び PK-PD 解析の成績から、海外での用法及び用量を日本人の FN 患者に適用すれば、海外でのエビデンスと同様の有効性が期待できると考えた。

一方、日本人の本剤の安全性については、院内肺炎患者を対象とした臨床試験で 4.5 g 1 日 4 回投与の実績があり、再審査期間中である本剤の発売開始後の使用経験で評価されているものの、FN 患者での使用実績は少ない。したがって、本剤が、既承認の適応症（敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、及び胆管炎）の患者と同様に、日本人の FN 患者にも有効で安全に使用できることを、成人（4.5 g 1 日 4 回投与）と小児（90 mg/kg 1 日 4 回投与）の FN 患者を対象としたオープンラベル試験で確認することを計画した。更に、小児用量の適切性を確認するために、小児の FN 患者を対象に本剤の薬物動態についても検討することとした。

FN 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。更に、本剤の日本人における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（第 5.3.6.1 項及び第 5.3.6.2 項）、外国の提携会社である Pfizer 社が作成した PSUR（第 5.3.6.3 項）、企業中核データシート

（Company Core Data Sheet : CCDS）（第 22 版）（第 1.6 項 別添 1.6.2）及び Pfizer 社が外国で実施した臨床試験成績（第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項、第 5.3.5.1.3 項及び第 5.3.5.2.2 項）も参考資料とした。外国で実施された FN 患者を対象とした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 (国内)

| 試験の種類           | CTD 番号<br>(試験番号)        | 試験<br>デザイン                 | 被験薬<br>投与方法・経路<br>(本剤の用量)  | 患者数  | 診断名               | 投与<br>期間                | 評価時期<br>及び<br>評価項目  | 資料の<br>取り扱い |
|-----------------|-------------------------|----------------------------|--|--|-------------------|-------------------------|---|-------------|
| 臨床<br>第Ⅲ相<br>試験 | 5.3.5.2.1<br>(10038080) | オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>試験 | 成人では 4.5 g<br>を, 小児では<br>90 mg/kg を 1 日 4<br>回投与 (30 分以<br>上で点滴静注) | 成人: 118 例 (FAS 109<br>例, PPS 94 例, 安全性<br>解析対象集団 117 例)<br>小児: 12 例 (FAS 10<br>例, PPS 8 例, 安全性<br>解析対象集団 12 例) | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間 (最<br>長 14 日<br>間) | 4 日目 (投与<br>72 時間後)<br>の解熱効果,<br>7 日目及び投<br>与終了時 (又<br>は中止時) の<br>解熱効果・臨<br>床効果など | 評価資料        |

FAS: Full analysis set, PPS: Per protocol set

表 1.5.5.2-2 臨床試験一覧表 (外国)

| 試験の種類           | CTD 番号<br>(試験番号)       | 試験<br>デザイン                                  | 被験薬<br>投与方法・経路<br>(本剤の用量)                                      | 患者数   | 診断名               | 投与<br>期間  | 評価時期<br>及び<br>評価項目   | 資料の<br>取り扱い |
|-----------------|------------------------|---|--|---|-------------------|-----------|--|-------------|
| 臨床<br>第Ⅲ相<br>試験 | 5.3.5.1.1<br>(D68P19)  | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験        | 3.375 g を 1 日 6<br>回<br>+ tobramycin<br>5 mg/kg/day            | 計 205 例 (成人)<br>TAZ/PIPC 群 104 例<br>IPM/CS 群 101 例                    | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間      | 治療終了/中止時<br>(終了時), 治療終<br>了 24~72 時間後<br>(早期追跡調査)<br>及び治療終了 7~<br>14 日後 (後期追跡<br>調査) の臨床効果<br>など | 参考資料        |
| 臨床<br>第Ⅲ相<br>試験 | 5.3.5.1.2<br>(D68P533) | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験        | 4.5g を 1 日 4 回<br>+ amikacin<br>7.5 mg/kg BID                  | 計 99 例 (成人)<br>TAZ/PIPC 群 48 例<br>CAZ 群 51 例                          | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 9 日間      | 治療終了/中止時<br>(終了時), 治療終<br>了 24~72 時間後<br>(早期追跡調査)<br>及び治療終了 7~<br>14 日後 (後期追跡<br>調査) の臨床効果<br>など | 参考資料        |
| 臨床<br>第Ⅲ相<br>試験 | 5.3.5.1.3<br>(D68P542) | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験        | 90 mg/kg を 1 日 4<br>回<br>+ amikacin<br>20 mg/kg/day            | 計 146 例 223 エピソ<br>ード (小児)<br>TAZ/PIPC 群 76 例<br>CAZ 群 70 例           | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間      | 治療開始 72~96 時<br>間後 (4 日目), 治<br>療終了時 (7 日目)<br>の臨床効果など   | 参考資料        |
| 臨床<br>試験        | 5.3.5.1.4<br>(論文)      | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験        | 4.5 g を 1 日 4 回  | 計 528 例 (成人)<br>TAZ/PIPC 群 265 例<br>CFPM 群 263 例                      | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 21 日<br>間 | 治療開始 72 時間<br>後, 治療終了時,<br>治療後 7 日以上経<br>過した時点 (治療<br>効果評価時) の臨<br>床効果など                         | 参考資料        |
| 臨床<br>試験        | 5.3.5.1.5<br>(論文)      | 無作為化<br>プラセボ<br>対象二重<br>盲検多施<br>設共同比<br>較試験 | 4.5 g を 1 日 3 回<br>+ with/without<br>amikacin<br>7.5 mg/kg BID | 計 733 例 (成人)<br>単剤療法 364 例<br>併用療法 369 例                              | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 不明        | 治療終了時の臨床<br>効果など   | 参考資料        |
| 臨床<br>試験        | 5.3.5.1.6<br>(論文)      | 無作為化<br>比較試験                                | 90 mg/kg を 1 日 4<br>回  | 計 27 例 50 エピソード<br>(小児)<br>TAZ/PIPC 群 25 エピソ<br>ード<br>CFPM 群 25 エピソード | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 不明        | 96 時間後の臨床効<br>果など  | 参考資料        |

表 1.5.5.2-3 臨床試験一覧表（外国）続き

| 試験の種類           | CTD 番号<br>(試験番号)       | 試験<br>デザイン                           | 被験薬<br>投与方法・経路<br>(本剤の用量)                                       | 患者数  | 診断名               | 投与<br>期間 | 評価時期<br>及び<br>評価項目   | 資料の<br>取り扱い |
|-----------------|------------------------|--------------------------------------|---|--|-------------------|----------|--|-------------|
| 臨床<br>試験        | 5.3.5.1.7<br>(論文)      | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験 | 90 mg/kg を 1 日 4<br>回   | 計 70 例 127 エピソード<br>(小児)<br>TAZ/PIPC 群 65 エピソ<br>ード<br>CFPM 群 62 エピソード | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 不明       | 治療終了時の臨床<br>効果など   | 参考資料        |
| 臨床<br>第Ⅲ相<br>試験 | 5.3.5.2.2<br>(D68P523) | オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>非比較試<br>験    | 4.5 g を 1 日 4 回<br>+ amikacin or<br>tobramycin or<br>gentamicin | 114 例 (成人)   | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間     | 治療終了/中止時<br>(終了時), 治療終<br>了 24~72 時間後<br>(早期追跡調査)<br>及び治療終了 7~<br>14 日後 (後期追跡<br>調査) の臨床効果<br>など | 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

本剤は、既に敗血症、肺炎（院内肺炎を含む）、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管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。したがって、本剤の FN 患者を対象とした有効性及び安全性の評価は、機構相談の上、オープンラベル試験とした。

本剤の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、薬事法、薬事法施行規則、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」に従って実施した。

### 1.5.6 臨床薬理に関する結果

日本人における本剤の臨床薬理試験としては、健康成人男子における単回投与試験と反復投与試験、市中肺炎患者における薬物動態試験及び小児細菌感染症患者における薬物動態試験を実施している。外国人における臨床薬理試験として、健康成人を対象とした単回投与試験、反復投与試験、高齢者における薬物動態試験、特殊な患者集団（腎機能障害患者、肝硬変患者など）における薬物動態試験及び薬物相互作用試験（TAZ と PIPC、本剤とプロベネシド、トブラマイシン又はバンコマイシン）が実施されている。以上の臨床薬理試験結果から、日本人における本剤の薬物動態は外国人と大きく異なることを確認している（ゾシン静注用初回申請時 第 2.7.2.2.5.3 項）。

FN 患者における本剤の臨床薬理試験としては、成人患者（外国人）の薬物動態試験が実施されている（ゾシン静注用初回申請時 第 2.7.2.2.6.5 項）。一方、小児患者における薬物動態は得られていなかったことから、本申請において薬物動態試験を実施した。小児 FN 患者における薬物動態の評価に用いた試験の概略を表 1.5.6-1 に示した。

表 1.5.6-1 小児の発熱性好中球減少症患者における薬物動態の評価に用いた試験

| 試験の種類           | CTD 番号<br>(試験番号)        | 試験の目的         | 試験<br>デザイン             | 被験薬の用量<br>(投与方法・経路)                     | 被験者数<br>(PK 評価) | 患者の<br>診断名                    | 投与<br>期間            |
|-----------------|-------------------------|---------------|------------------------|---|-----------------|-------------------------------|---------------------|
| 臨床<br>第Ⅲ相<br>試験 | 第 5.3.3.2 項<br>(12DA38) | 薬物動態<br>パラメータ | オープンラベル<br>多施設共同<br>試験 | 90 mg/kg を 1 日 4 回<br>投与 (1 時間点滴静<br>注) | 9 名             | 発熱性好中球<br>減少症 (小児,<br>1~13 歳) | 7 日間以上,<br>最長 14 日間 |



### 1.5.6.1 発熱性好中球減少症患者における薬物動態

日本人の健康成人及び成人肺炎患者、外国人の健康成人、成人 FN 患者及び成人腹腔内感染症患者における薬物動態 (PK) パラメータは、TAZ 及び PIPC 共に外国人成人腹腔内感染症患者において分布容積はやや高い傾向にあったが、各患者集団で消失半減期、全身クリアランス及び分布容積に顕著な違いはみられなかった。これらのことから、健康成人及び他の成人患者集団と成人 FN 患者で本剤の薬物動態が大きく異なる可能性は低く、成人 FN 患者で特別な用量調節は不要であると考えられた (第 2.5.3.1.1 項)。

日本人小児 FN 患者に本剤を 1 回 90 mg/kg の用量で 1 日 4 回点滴静注した際の TAZ 及び PIPC の血漿中濃度推移は、日本人小児細菌感染症患者及び成人 FN 患者 (外国人) と顕著な違いは認められなかった。本剤を 1 日 4 回 6 時間ごとに反復投与した場合のシミュレーション結果から、低年齢を含め日本人小児 FN 患者で蓄積性が認められる可能性は低いと考えられた。更に、日本人の小児 FN 患者及び小児細菌感染症患者、外国人の小児入院患者及び小児腹腔内感染症患者における TAZ 及び PIPC の PK パラメータ (消失半減期、全身クリアランス及び分布容積) は、各患者集団で類似していた。これらのことから、小児 FN 患者に 1 回 90 mg/kg を 1 日 4 回投与した場合、本剤の薬物動態が他の小児患者集団と小児 FN 患者で大きく異なる可能性は低く、小児 FN 患者では既承認の小児用量 (1 回 112.5 mg/kg を 1 日 3 回投与) よりも 1 日用量が高くなるため、必要十分な曝露が得られるものと考えられた (第 2.5.3.1.2 項)。

### 1.5.7 有効性に関する結果

有効性に関する概括評価は、国内で実施した FN に対する本剤の臨床第 III 相試験の臨床効果に基づいて行った (表 1.5.7-1)。

表 1.5.7-1 有効性の評価に用いた試験

| 試験の種類               | CTD 番号<br>(試験番号)        | 試験<br>デザイン                 | 被験薬<br>投与方法・経路<br>(本剤の用量)  | 患者数  | 投与期間               | 評価時期<br>及び<br>評価項目  |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|--|--|--------------------|---|
| 臨床<br>第 III 相<br>試験 | 5.3.5.2.1<br>(10038080) | オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>試験 | 成人では 4.5 g を、<br>小児では 90 mg/kg<br>を 1 日 4 回投与 (30<br>分以上で点滴静<br>注) | 成人 : 118 例<br>(Full analysis set(FAS) 109 例,<br>Per protocol set(PPS) 94 例, 安<br>全性解析対象集団 117 例)<br>小児 : 12 例<br>(FAS 10 例, PPS 8 例, 安全<br>性解析対象集団 12 例) | 7 日間<br>(最長 14 日間) | 4 日目 (投与<br>72 時間後) の<br>解熱効果。7<br>日目及び投与<br>終了時 (又は<br>中止時) の解<br>熱効果・臨床<br>効果など |

#### 1.5.7.1 成人での有効性

登録された患者 118 例全例に治験薬が投与され、このうち評価対象例の治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per protocol set : PPS) は 94 例であった。

##### 1.5.7.1.1 投与 4 日目の解熱効果 (主要評価項目)

主要評価項目である投与 4 日目の解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は、50.0% (47/94 例) [39.5%, 60.5%] であった (表 1.5.7.1.1-1)。また、評価時点における好中球数別での解熱効果の有効率は、好中球数 100 / $\mu$ L 未満で 37.5% (18/48 例) [24.0%, 52.6%], 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満で 62.5% (10/16 例) [35.4%, 84.8%], 500 / $\mu$ L 以上 1000 / $\mu$ L 未満で 1/2 例 [1.3%, 98.7%],

1000 / $\mu$ L 以上で 76.2% (16/21 例) [52.8%, 91.8%] であり、白血球分画不明では 28.6% (2/7 例) [3.7%, 71.0%] であった。

表 1.5.7.1.1-1 投与 4 日目の解熱効果 (成人, 評価時点の好中球数別) : PPS

| 好中球数区分( $\mu$ L) | 対象症例数 | 有効(%)                  | 無効(%)                  | 有効率* <sup>1</sup> (%) | 有効率の 95%信頼区間 |
|------------------|-------|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| 全体               | 94    | 47(50.0)               | 47(50.0)               | 47(50.0)              | [39.5,60.5]  |
| 100 未満           | 48    | 18(37.5)               | 30(62.5)               | 18(37.5)              | [24.0,52.6]  |
| 100 以上 500 未満    | 16    | 10(62.5)               | 6(37.5)                | 10(62.5)              | [35.4,84.8]  |
| 500 以上 1000 未満   | 2     | 1(50.0)                | 1(50.0)                | 1(50.0)               | [1.3,98.7]   |
| 1000 以上          | 21    | 16(76.2)               | 5(23.8)                | 16(76.2)              | [52.8,91.8]  |
| 白血球分画不明          | 7     | 2* <sup>2</sup> (28.6) | 5* <sup>3</sup> (71.4) | 2(28.6)               | [3.7,71.0]   |

\*1 : 有効率 = 有効と判定された被験者数 / PPS 症例数  $\times$  100

\*2 : 白血球数 : 170 / $\mu$ L 及び 300 / $\mu$ L

\*3 : 白血球数 : 150 / $\mu$ L, 200 / $\mu$ L, 300 / $\mu$ L, 400 / $\mu$ L 及び未測定

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-12

## 1.5.7.1.2 副次評価項目

### 1.5.7.1.2.1 投与 7 日目の解熱効果

投与 7 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 54.8% (51/93 例) [44.2%, 65.2%] であった (表 1.5.7.1.2.1-1)。また, 評価時点における好中球数別での解熱効果の有効率は, 好中球数 100 / $\mu$ L 未満で 50.0% (10/20 例) [27.2%, 72.8%], 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満で 81.3% (13/16 例) [54.4%, 96.0%], 500 / $\mu$ L 以上 1000 / $\mu$ L 未満で 3/5 例 [14.7%, 94.7%], 1000 / $\mu$ L 以上で 76.9% (20/26 例) [56.4%, 91.0%] であり, 白血球分画不明では 19.2% (5/26 例) [6.6%, 39.4%] であった。

表 1.5.7.1.2.1-1 投与 7 日目の解熱効果 (成人, 評価時点の好中球数別) : PPS

| 好中球数区分( $\mu$ L)      | 対象症例数 | 有効(%)    | 無効(%)    | 判定不能 | 有効率* <sup>1</sup> (%) | 有効率の 95%信頼区間 |
|-----------------------|-------|----------|----------|------|-----------------------|--------------|
| 全体                    | 93    | 51(54.8) | 42(45.2) | 0    | 51(54.8)              | [44.2,65.2]  |
| 100 未満                | 20    | 10(50.0) | 10(50.0) | 0    | 10(50.0)              | [27.2,72.8]  |
| 100 以上 500 未満         | 16    | 13(81.3) | 3(18.8)  | 0    | 13(81.3)              | [54.4,96.0]  |
| 500 以上 1000 未満        | 5     | 3(60.0)  | 2(40.0)  | 0    | 3(60.0)               | [14.7,94.7]  |
| 1000 以上               | 26    | 20(76.9) | 6(23.1)  | 0    | 20(76.9)              | [56.4,91.0]  |
| 白血球分画不明* <sup>2</sup> | 26    | 5(19.2)  | 21(80.8) | 0    | 5(19.2)               | [6.6,39.4]   |

\*1 : 有効率 = 有効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く)  $\times$  100

\*2 : 白血球数は未測定

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-15

### 1.5.7.1.2.2 投与終了/中止時の解熱効果

投与終了/中止時における解熱効果の有効率は, 61.7% (58/94 例) [51.1%, 71.5%] であった (表 1.5.7.1.2.2-1)。また, 評価時点における好中球数別での解熱効果の有効率は, 好中球数 100 / $\mu$ L 未満で 34.4% (11/32 例) [18.6%, 53.2%], 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満で 78.9% (15/19 例) [54.4%, 93.9%], 500 / $\mu$ L 以上 1000 / $\mu$ L 未満で 3/4 例 [19.4%, 99.4%], 1000 / $\mu$ L 以上で 85.3% (29/34 例) [68.9%, 95.0%] であり, 白血球分画不明では 0/5 例 [0%, 52.2%] であった。

表 1.5.7.1.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS

| 好中球数区分( $\mu\text{L}$ ) | 対象症例数 | 有効(%)    | 無効(%)                 | 判定不能 | 有効率* <sup>1</sup> (%) | 有効率の95%信頼区間 |
|-------------------------|-------|----------|-----------------------|------|-----------------------|-------------|
| 全体                      | 94    | 58(61.7) | 36(38.3)              | 0    | 58(61.7)              | [51.1,71.5] |
| 100未満                   | 32    | 11(34.4) | 21(65.6)              | 0    | 11(34.4)              | [18.6,53.2] |
| 100以上500未満              | 19    | 15(78.9) | 4(21.1)               | 0    | 15(78.9)              | [54.4,93.9] |
| 500以上1000未満             | 4     | 3(75.0)  | 1(25.0)               | 0    | 3(75.0)               | [19.4,99.4] |
| 1000以上                  | 34    | 29(85.3) | 5(14.7)               | 0    | 29(85.3)              | [68.9,95.0] |
| 白血球分画不明                 | 5     | 0(0)     | 5* <sup>2</sup> (100) | 0    | 0(0)                  | [0,52.2]    |

\*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く） $\times 100$

\*2：白血球数は150/ $\mu\text{L}$ ，200/ $\mu\text{L}$ ，300/ $\mu\text{L}$ ，400/ $\mu\text{L}$ 及び未測定（各1例）

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-18

### 1.5.7.1.2.3 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果

投与7日目における臨床効果の著効率は42.6%（23/54例），有効率は79.6%（43/54例）[66.5%，89.4%]であった（表1.5.7.1.2.3-1）．評価時点における好中球数別での臨床効果は，好中球数100/ $\mu\text{L}$ 未満で著効率は35.7%（5/14例），有効率71.4%（10/14例）[41.9%，91.6%]，100/ $\mu\text{L}$ 以上500/ $\mu\text{L}$ 未満で著効率は57.1%（8/14例），有効率85.7%（12/14例）[57.2%，98.2%]，500/ $\mu\text{L}$ 以上1000/ $\mu\text{L}$ 未満で著効率は1/2例，有効率1/2例[1.3%，98.7%]及び1000/ $\mu\text{L}$ 以上で著効率は37.5%（9/24例），有効率83.3%（20/24例）[62.6%，95.3%]であった．

また，投与終了/中止時における臨床効果の著効率は29.0%（27/93例），有効率は59.1%（55/93例）[48.5%，69.2%]であった．評価時点における好中球数別での臨床効果は，好中球数100/ $\mu\text{L}$ 未満で著効率は16.1%（5/31例），有効率35.5%（11/31例）[19.2%，54.6%]，100/ $\mu\text{L}$ 以上500/ $\mu\text{L}$ 未満で著効率は47.4%（9/19例），有効率68.4%（13/19例）[43.4%，87.4%]，500/ $\mu\text{L}$ 以上1000/ $\mu\text{L}$ 未満で著効率は1/4例，有効率2/4例[6.8%，93.2%]，1000/ $\mu\text{L}$ 以上で著効率は34.3%（12/35例），有効率82.9%（29/35例）[66.4%，93.4%]であり，白血球分画不明では著効率は0/4例，有効率0/4例[0%，60.2%]であった．

表 1.5.7.1.2.3-1 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS

| 評価時期         | 好中球数区分(/ $\mu$ L) | 対象症例数 | 著効(%)    | 有効(%)    | 無効(%)    | 判定不能 | 著効率*1(%) | 有効率*2(%) | 有効率の95%信頼区間 |
|--------------|-------------------|-------|----------|----------|----------|------|----------|----------|-------------|
| 投与7日目        | 全体                | 54    | 23(42.6) | 20(37.0) | 11(20.4) | 0    | 23(42.6) | 43(79.6) | [66.5,89.4] |
|              | 100未満             | 14    | 5(35.7)  | 5(35.7)  | 4(28.6)  | 0    | 5(35.7)  | 10(71.4) | [41.9,91.6] |
|              | 100以上<br>500未満    | 14    | 8(57.1)  | 4(28.6)  | 2(14.3)  | 0    | 8(57.1)  | 12(85.7) | [57.2,98.2] |
|              | 500以上<br>1000未満   | 2     | 1(50.0)  | 0(0)     | 1(50.0)  | 0    | 1(50.0)  | 1(50.0)  | [1.3,98.7]  |
|              | 1000以上            | 24    | 9(37.5)  | 11(45.8) | 4(16.7)  | 0    | 9(37.5)  | 20(83.3) | [62.6,95.3] |
|              | 白血球分画不明           | 0     | -        | -        | -        | -    | -        | -        | -           |
| 投与終了<br>/中止時 | 全体                | 94    | 27(28.7) | 28(29.8) | 38(40.4) | 1    | 27(29.0) | 55(59.1) | [48.5,69.2] |
|              | 100未満             | 32    | 5(15.6)  | 6(18.8)  | 20(62.5) | 1    | 5(16.1)  | 11(35.5) | [19.2,54.6] |
|              | 100以上<br>500未満    | 19    | 9(47.4)  | 4(21.1)  | 6(31.6)  | 0    | 9(47.4)  | 13(68.4) | [43.4,87.4] |
|              | 500以上<br>1000未満   | 4     | 1(25.0)  | 1(25.0)  | 2(50.0)  | 0    | 1(25.0)  | 2(50.0)  | [6.8,93.2]  |
|              | 1000以上            | 35    | 12(34.3) | 17(48.6) | 6(17.1)  | 0    | 12(34.3) | 29(82.9) | [66.4,93.4] |
|              | 白血球分画不明           | 4     | 0(0)     | 0(0)     | 4*3(100) | 0    | 0(0)     | 0(0)     | [0,60.2]    |

\*1：著効率＝著効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く）×100

\*2：有効率＝著効及び有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く）×100

\*3：白血球数は150/ $\mu$ L，200/ $\mu$ L，400/ $\mu$ L及び未測定（各1例）

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-21

## 1.5.7.2 小児での有効性

登録された患者12例全例に治験薬が投与され、このうち評価対象のPPSは8例であった。

### 1.5.7.2.1 投与4日目の解熱効果（主要評価項目）

主要評価項目である投与4日目の解熱効果の有効率〔95%信頼区間，以下同様〕は、62.5%（5/8例）〔24.5%，91.5%〕であった（表1.5.7.2.1-1）。また、評価時点の好中球数別患者数は、100/ $\mu$ L未満が6例，100/ $\mu$ L以上500/ $\mu$ L未満が2例であった。投与4日目の解熱効果の有効率は、好中球数100/ $\mu$ L未満で50.0%（3/6例），100/ $\mu$ L以上500/ $\mu$ L未満で2/2例であった。

表 1.5.7.2.1-1 投与4日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

| 好中球数区分(/ $\mu$ L) | 対象症例数 | 有効(%)   | 無効(%)   | 有効率*1(%) | 有効率の95%信頼区間 |
|-------------------|-------|---------|---------|----------|-------------|
| 全体                | 8     | 5(62.5) | 3(37.5) | 5(62.5)  | [24.5,91.5] |
| 100未満             | 6     | 3(50.0) | 3(50.0) | 3(50.0)  | [11.8,88.2] |
| 100以上500未満        | 2     | 2(100)  | 0(0)    | 2(100)   | [15.8,100]  |
| 500以上1000未満       | 0     | -       | -       | -        | -           |
| 1000以上            | 0     | -       | -       | -        | -           |
| 白血球分画不明           | 0     | -       | -       | -        | -           |

\*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数×100

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-30

## 1.5.7.2.2 副次評価項目

## 1.5.7.2.2.1 投与7日目の解熱効果

投与7日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった (表 1.5.7.2.2.1-1)。また, 評価時点の好中球数別患者数は, 好中球数 100 / $\mu$ L 未満が 4 例, 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満が 2 例, 1000 / $\mu$ L 以上が 2 例であった。投与7日目の解熱効果が「有効」であった患者の割合は, 好中球数 100 / $\mu$ L 未満で 3/4 例, 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満で 0/2 例, 1000 / $\mu$ L 以上で 2/2 例であった。

表 1.5.7.2.2.1-1 投与7日目の解熱効果 (小児, 評価時点の好中球数別) : PPS

| 好中球数区分( $\mu$ L) | 対象症例数 | 有効(%)   | 無効(%)   | 判定不能 | 有効率*1 (%) | 有効率の 95%信頼区間 |
|------------------|-------|---------|---------|------|-----------|--------------|
| 全体               | 8     | 5(62.5) | 3(37.5) | 0    | 5(62.5)   | [24.5,91.5]  |
| 100 未満           | 4     | 3(75.0) | 1(25.0) | 0    | 3(75.0)   | [19.4,99.4]  |
| 100 以上 500 未満    | 2     | 0(0)    | 2(100)  | 0    | 0(0)      | [0,84.2]     |
| 500 以上 1000 未満   | 0     | -       | -       | -    | -         | -            |
| 1000 以上          | 2     | 2(100)  | 0(0)    | 0    | 2(100)    | [15.8,100]   |
| 白血球分画不明          | 0     | -       | -       | -    | -         | -            |

\*1 : 有効率=有効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く)  $\times$  100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-32

## 1.5.7.2.2.2 投与終了/中止時の解熱効果

投与終了/中止時における解熱効果の有効率は, 62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった (表 1.5.7.2.2.2-1)。また, 評価時点の好中球数別患者数は, 好中球数 100 / $\mu$ L 未満が 3 例, 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満が 1 例, 500 / $\mu$ L 以上 1000 / $\mu$ L 未満が 1 例, 1000 / $\mu$ L 以上が 3 例であった。投与終了/中止時の解熱効果が「有効」であった患者の割合は, 好中球数 100 / $\mu$ L 未満で 2/3 例, 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満で 0/1 例, 500 / $\mu$ L 以上 1000 / $\mu$ L 未満で 1/1 例, 1000 / $\mu$ L 以上で 2/3 例であった。

表 1.5.7.2.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果 (小児, 評価時点の好中球数別) : PPS

| 好中球数区分( $\mu$ L) | 対象症例数 | 有効(%)   | 無効(%)   | 判定不能 | 有効率*1 (%) | 有効率の 95%信頼区間 |
|------------------|-------|---------|---------|------|-----------|--------------|
| 全体               | 8     | 5(62.5) | 3(37.5) | 0    | 5(62.5)   | [24.5,91.5]  |
| 100 未満           | 3     | 2(66.7) | 1(33.3) | 0    | 2(66.7)   | [9.4,99.2]   |
| 100 以上 500 未満    | 1     | 0(0)    | 1(100)  | 0    | 0(0)      | [0,97.5]     |
| 500 以上 1000 未満   | 1     | 1(100)  | 0(0)    | 0    | 1(100)    | [2.5,100]    |
| 1000 以上          | 3     | 2(66.7) | 1(33.3) | 0    | 2(66.7)   | [9.4,99.2]   |
| 白血球分画不明          | 0     | -       | -       | -    | -         | -            |

\*1 : 有効率=有効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く)  $\times$  100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-34

## 1.5.7.2.2.3 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果

投与7日目の臨床効果の著効率は 42.9% (3/7 例), 有効率は 57.1% (4/7 例) [18.4%, 90.1%] であった。投与終了/中止時の臨床効果の著効率は 62.5% (5/8 例), 有効率は 75.0% (6/8 例) [34.9%, 96.8%] であった (表 1.5.7.2.2.3-1)。また, 各評価時点において, 好中球数別に 100 / $\mu$ L 未満, 100 / $\mu$ L 以上 500 / $\mu$ L 未満, 500 / $\mu$ L 以上 1000 / $\mu$ L 未満, 1000 / $\mu$ L 以上及び白血球分画不明で臨床効果

を集計した。投与7日目の臨床効果が「著効」であった患者の割合はそれぞれ2/3例、0/2例、対象患者なし、1/2例及び対象患者なしであり、「有効」以上（「著効」及び「有効」）であった患者の割合はそれぞれ2/3例、0/2例、対象患者なし、2/2例及び対象患者なしであった。投与終了/中止時の臨床効果が「著効」であった患者の割合はそれぞれ2/3例、0/1例、1/1例、2/3例及び対象患者なし、「有効」以上であった患者の割合はそれぞれ2/3例、0/1例、1/1例、3/3例及び対象患者なしであった。

表 1.5.7.2.2.3-1 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

| 評価時期         | 好中球数区分<br>( $\mu\text{L}$ ) | 対象<br>症例数 | 著効(%)   | 有効(%)   | 無効(%)   | 判定<br>不能 | 著効率*1(%) | 有効率*2(%) | 有効率の<br>95%信頼区間 |
|--------------|-----------------------------|-----------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|-----------------|
| 投与7日目        | 全体                          | 7         | 3(42.9) | 1(14.3) | 3(42.9) | 0        | 3(42.9)  | 4(57.1)  | [18.4,90.1]     |
|              | 100未満                       | 3         | 2(66.7) | 0(0)    | 1(33.3) | 0        | 2(66.7)  | 2(66.7)  | [9.4,99.2]      |
|              | 100以上<br>500未満              | 2         | 0(0)    | 0(0)    | 2(100)  | 0        | 0(0)     | 0(0)     | [0,84.2]        |
|              | 500以上<br>1000未満             | 0         | -       | -       | -       | -        | -        | -        | -               |
|              | 1000以上                      | 2         | 1(50.0) | 1(50.0) | 0(0)    | 0        | 1(50.0)  | 2(100)   | [15.8,100]      |
|              | 白血球分画不明                     | 0         | -       | -       | -       | -        | -        | -        | -               |
| 投与終了<br>/中止時 | 全体                          | 8         | 5(62.5) | 1(12.5) | 2(25.0) | 0        | 5(62.5)  | 6(75.0)  | [34.9,96.8]     |
|              | 100未満                       | 3         | 2(66.7) | 0(0)    | 1(33.3) | 0        | 2(66.7)  | 2(66.7)  | [9.4,99.2]      |
|              | 100以上<br>500未満              | 1         | 0(0)    | 0(0)    | 1(100)  | 0        | 0(0)     | 0(0)     | [0,97.5]        |
|              | 500以上<br>1000未満             | 1         | 1(100)  | 0(0)    | 0(0)    | 0        | 1(100)   | 1(100)   | [2.5,100]       |
|              | 1000以上                      | 3         | 2(66.7) | 1(33.3) | 0(0)    | 0        | 2(66.7)  | 3(100)   | [29.2,100]      |
|              | 白血球分画不明                     | 0         | -       | -       | -       | -        | -        | -        | -               |

\*1：著効率＝著効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く） $\times 100$

\*2：有効率＝著効及び有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く） $\times 100$

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表 11-36

### 1.5.7.3 観察された効果の大きさと臨床的意義

FN患者を対象に成人では1回4.5g（力価）を，小児では1回90mg/kg（力価）を1日4回投与した本剤の有効性について，以下のことが確認できた。

- (1) 主要評価項目である投与4日目の解熱効果の有効率は成人が50.0%（47/94例），投与7日目及び投与終了/中止時の解熱効果の有効率がそれぞれ54.8%（51/93例）及び61.7%（58/94例）であり，小児はいずれの評価時点においても62.5%（5/8例）であった。成人及び小児とも投与72時間後までの解熱効果が期待でき，成人及び小児への用法及び用量が，成人では1回4.5g（力価）を，小児では1回90mg/kg（力価）を1日4回投与が妥当であること。
- (2) 投与4日目における好中球数別での解熱効果の有効率は，成人及び小児で100 $\mu\text{L}$ 未満が37.5%（18/48例）と50.0%（3/6例），100 $\mu\text{L}$ 以上500 $\mu\text{L}$ 未満が62.5%（10/16例）と2/2例，500 $\mu\text{L}$ 以上1000 $\mu\text{L}$ 未満が1/2例と小児該当患者なし，1000 $\mu\text{L}$ 以上が76.2%（16/21例）と小児該当患者なしであり，成人及び小児とも好中球数が500 $\mu\text{L}$ 未満でも解熱効果が期待できること。
- (3) 投与7日目及び投与終了/中止時における臨床効果の有効率は，成人及び小児でそれぞれ79.6%（43/54例）と62.5%（5/8例）及び59.1%（55/93例）と75.0%（6/8例）であり，成人及び小児ともFNに対する治療効果が期待できること。

国内において FN を適応症として承認されている注射用抗菌薬は、セフェム系抗菌薬のセフェピムとカルバペネム系抗菌薬のメロペネムの 2 剤のみである。本剤は外国の FN 診療ガイドラインにおいて高リスク患者に対する単剤治療薬のひとつとして推奨<sup>5)</sup>されていること、また、他の 2 剤とは異なるペニシリン系抗菌薬であることから、国内で臨床使用されるようになれば FN 治療の医療現場へ新たな選択肢を提供することができると考える。

### 1.5.8 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 1.5.8-1 に示した。

本剤の FN 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 130 例の安全性を評価した。

表 1.5.8-1 安全性の評価に用いた臨床試験

| 試験の種類               | CTD 番号<br>(試験番号)        | 試験<br>デザイン                 | 被験薬<br>投与方法・経路<br>(本剤の用量)   | 患者数  | 診断名               | 投与<br>期間                | 評価時期<br>及び<br>評価項目  | 資料の<br>取り扱い |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|---|--|-------------------|-------------------------|---|-------------|
| 臨床<br>第 III 相<br>試験 | 5.3.5.2.1<br>(10038080) | オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>試験 | 成人では 4.5 g<br>を、小児では<br>90 mg/kg を 1 日 4<br>回投与 (30 分以<br>上で点滴静注) | 成人：118 例 (FAS 109<br>例, PPS 94 例, 安全性<br>解析対象集団 117 例)<br>小児：12 例 (FAS 10<br>例, PPS 8 例, 安全性<br>解析対象集団 12 例) | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間 (最<br>長 14 日<br>間) | 4 日目 (投与<br>72 時間後) の<br>解熱効果。7<br>日目及び投<br>与終了時 (又<br>は中止時) の<br>解熱効果・臨<br>床効果など | 評価資料        |

第 5.2.1 項 表 5.2-1

#### 1.5.8.1 比較的良好に見られる有害事象

日本人の FN 患者に対する臨床第 III 相試験の患者集団 130 例に発現した有害事象の概略を成人は表 1.5.8.1-1 に、小児は表 1.5.8.1-2 に示した。

成人について治験薬投与例 118 例から安全性評価が妥当でないと判断された 1 例を除いた安全性評価採用例 117 例で解析した。有害事象は 75.2% (88/117 例)、副作用は 43.6% (51/117 例) 発現した。主な有害事象 (2%以上発現) を発現割合の高い順に示すと、下痢 17.9% (21/117 例)、肝機能異常 10.3% (12/117 例)、低カリウム血症 9.4% (11/117 例)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -Glutamyltransferase :  $\gamma$ -GTP) 増加 7.7% (9/117 例)、口内炎 6.8% (8/117 例)、発疹 6.0% (7/117 例)、倦怠感 5.1% (6/117 例)、背部痛、血中クレアチニン増加、血小板数減少各 3.4% (4/117 例)、医療機器関連感染、高血圧、悪心、蕁麻疹、腎機能障害、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase : ALT) 増加、体重増加各 2.6% (3/117 例) であった。また、主な副作用 (2%以上発現) を発現割合の高い順に示すと、下痢 11.1% (13/117 例)、肝機能異常 8.5% (10/117 例)、 $\gamma$ -GTP 増加 6.8% (8/117 例)、低カリウム血症 6.0% (7/117 例)、発疹及び血中クレアチニン増加各 3.4% (4/117 例)、腎機能障害及び ALT 増加各 2.6% (3/117 例) であった。

成人で、副作用のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 17.9% (21/117 例)、グレード 2 が 11.1% (13/117 例)、グレード 3 が 13.7% (16/117 例)、グレード 4 が 0.9% (1/117 例) であり、グレード 1 が最も多く、グレード 5 の副作用はなかった (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.9 及び表 14.3.10)。

小児について、治験薬投与例 12 例全例を安全性評価採用例として解析した。有害事象は 83.3% (10/12 例)、副作用は 16.7% (2/12 例) 発現した。2 例以上に発現した有害事象を発現割合の高い順に示すと、下痢 33.3% (4/12 例)、発熱性好中球減少症 25.0% (3/12 例)、アレルギー性輸血反応 16.7% (2/12 例) であった。副作用を発現割合の高い順に示すと、下痢 16.7% (2/12 例)、血中尿酸減少 8.3% (1/12 例) であった。

小児で、副作用のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 8.3% (1/12 例)、グレード 2 が 8.3% (1/12 例) であり、グレード 3 以上の副作用はなかった (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12.10 及び表 14.3.43)。

表 1.5.8.1-1 成人の有害事象発現例数の概略

|      | 最高発現グレード N=117 |             |      |             |      |             |      |             |      |             |
|------|----------------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|
|      | 全体             |             | 1    |             | 2    |             | 3    |             | 4    |             |
|      | 発現例数           | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 |
| 有害事象 | 88             | 75.2        | 32   | 27.4        | 24   | 20.5        | 26   | 22.2        | 6    | 5.1         |
| 副作用  | 51             | 43.6        | 21   | 17.9        | 13   | 11.1        | 16   | 13.7        | 1    | 0.9         |

\*1: 発現割合 (%) = [各集計カテゴリの被験者ごと、項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14-3-9 及び表 14-3-10 を合体

表 1.5.8.1-2 小児の有害事象発現例数の概略

|      | 最高発現グレード N=12 |             |      |             |      |             |      |             |      |             |
|------|---------------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|
|      | 全体            |             | 1    |             | 2    |             | 3    |             | 4    |             |
|      | 発現例数          | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 | 発現例数 | 発現割合 (%) *1 |
| 有害事象 | 10            | 83.3        | 1    | 8.3         | 1    | 8.3         | 8    | 66.7        | 0    | 0           |
| 副作用  | 2             | 16.7        | 1    | 8.3         | 1    | 8.3         | 0    | 0           | 0    | 0           |

\*1: 発現割合 (%) = [各集計カテゴリの被験者ごと、項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-12 及び表 14-3-43 を合体

### 1.5.8.2 有害事象による投与中止について

成人で、本剤の投与中止を要した有害事象は 7 例に 7 件発現した。その内訳 (基本語: Preferred terms: PT) は敗血症性ショック、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が各 1 例 1 件であり、敗血症性ショック及び胸膜炎を除く事象が副作用と判定された。本剤の投与中止を要した有害事象は薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

小児で、本剤の投与中止を要した有害事象は医療機器関連感染 1 例 1 件であり、本剤との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。本剤の中止を要した本事象は薬物療法などの治療で回復した。

### 1.5.8.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

今回 FN 患者を対象として、国内で実施した臨床第 III 相試験で、死亡例は認められなかった。

成人で、その他の重篤な有害事象は 4 例に 5 件発現した。その内訳 (PT) は間質性肺疾患が 2 例 2 件、敗血症性ショック、低カリウム血症及び腸炎が各 1 例 1 件であり、このうち副作用と判



定されたものは間質性肺疾患が2例2件及び低カリウム血症が1例1件であった。重篤な有害事象はいずれも薬物療法などの治療によって回復又は軽快した。

小児では重篤な有害事象の発現はなかった。

#### 1.5.8.4 その他の重要な有害事象

国内で実施した臨床第Ⅲ相試験では、他の重要な有害事象を定義しなかった。

米国で行われた主要な比較試験において最も多く発現し、米国で行われた他の試験、欧州及び本邦で行われた試験においても比較的高頻度であった下痢について、調査した。成人で、下痢は17.9% (21/117例) 発現した。いずれも非重篤であり、試験を中止することなく、0.9% (1/117例) を除いて薬物療法などの治療又は無処置で回復した。未回復で転帰観察を終了した1例(症例番号:01-10)は、患者が原病(白血病)により死亡したため経過観察を終了した。

小児で、下痢は3.4% (4例4件) 発現した。いずれもグレード1又はグレード2であり、試験を中止することなく、薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

#### 1.5.8.5 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、成人について治験薬投与例118例から安全性評価が妥当でないと判断された1例を除いた安全性評価採用例117例を対象として解析を行った。有害事象は75.2% (88/117例) 発現した。そのうち副作用は43.6% (51/117例) 発現した。

主な副作用(2%以上発現)を発現割合の高い順に示すと、下痢11.1% (13/117例)、肝機能異常8.5% (10/117例)、 $\gamma$ -GTP増加6.8% (8/117例)、低カリウム血症6.0% (7/117例)、発疹及び血中クレアチニン増加各3.4% (4/117例)、腎機能障害及びALT増加各2.6% (3/117例)であった。

小児について、治験薬投与例12例全例を安全性評価採用例として解析した。有害事象は83.3% (10/12例) 発現した。そのうち副作用は16.7% (2/12例) 発現した。

小児に発現した副作用を発現割合の高い順に示すと、下痢16.7% (2/12例)、血中尿酸減少8.3% (1/12例)であった。また、本試験は、小児一般感染症患者を対象とした試験と比較して、有害事象は同様に、副作用は低かった。

本試験での成人と小児を合わせた副作用の発現割合41.1% (53/129例)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、腹腔内感染症を対象とした7試験)での副作用発現割合61.1% (297/486例)より少なかった。また、本試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7試験の併合結果と同様であった。

以上より、今回FN患者を対象として国内で実施した臨床第Ⅲ相試験での、本剤を成人患者には1回4.5g、小児患者には1回90mg/kgを1日4回点滴静注したときの安全性プロファイルは、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、発現した副作用も臨床管理可能であったことから、FN患者に対する本剤の忍容性が確認されたと考えられた。

## 1.5.8.6 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 FN 患者を対象とする臨床試験の一覧表を表 1.5.8.6-1 に示した。

表 1.5.8.6-1 外国臨床試験一覧表

| 試験の種類               | CTD 番号<br>(試験番号)       | 試験<br>デザイン                           | 被験薬<br>投与方法・経路<br>(本剤の用量)                                       | 患者数   | 診断名               | 投与<br>期間 | 評価時期<br>及び<br>評価項目  | 資料の<br>取り扱い |
|---------------------|------------------------|--------------------------------------|---|---|-------------------|----------|---|-------------|
| 臨床<br>第 III 相<br>試験 | 5.3.5.1.1<br>(D68P19)  | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験 | 3.375 g を 1 日 6<br>回<br>+ tobramycin<br>5 mg/kg/day             | 計 205 例 (成人)<br>TAZ/PIPC 群 104 例<br>IPM/CS 群 101 例      | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間     | 治療終了/中<br>止時 (終了<br>時), 治療終了<br>24~72 時間<br>後 (早期追跡<br>調査) 及び治<br>療終了 7~14<br>日後 (後期追<br>跡調査) の臨<br>床効果など | 参考資料        |
| 臨床<br>第 III 相<br>試験 | 5.3.5.1.2<br>(D68P533) | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験 | 4.5g を 1 日 4 回<br>+ amikacin<br>7.5 mg/kg BID                   | 計 99 例 (成人)<br>TAZ/PIPC 群 48 例<br>CAZ 群 51 例            | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 9 日間     | 治療終了/中<br>止時 (終了<br>時), 治療終了<br>24~72 時間<br>後 (早期追跡<br>調査) 及び治<br>療終了 7~14<br>日後 (後期追<br>跡調査) の臨<br>床効果など | 参考資料        |
| 臨床<br>第 III 相<br>試験 | 5.3.5.1.3<br>(D68P542) | 無作為化<br>オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>比較試験 | 90 mg/kg を 1 日 4<br>回<br>+ amikacin<br>20 mg/kg/day             | 計 146 例 223 エピソード (小児)<br>TAZ/PIPC 群 76 例<br>CAZ 群 70 例 | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間     | 治療開始 72<br>~96 時間後<br>(4 日目), 治<br>療終了時 (7<br>日目) の臨床<br>効果など   | 参考資料        |
| 臨床<br>第 III 相<br>試験 | 5.3.5.2.2<br>(D68P523) | オープン<br>ラベル多<br>施設共同<br>非比較試<br>験    | 4.5 g を 1 日 4 回<br>+ amikacin or<br>tobramycin or<br>gentamicin | 114 例 (成人)  | 発熱性<br>好中球<br>減少症 | 7 日間     | 治療終了/中<br>止時 (終了<br>時), 治療終了<br>24~72 時間<br>後 (早期追跡<br>調査) 及び治<br>療終了 7~14<br>日後 (後期追<br>跡調査) の臨<br>床効果など | 参考資料        |

第 5.2.1 項 表 5.2-2 改変

外国で行われた FN 患者における臨床試験で、本剤を投与された 342 例のうち、何らかの有害事象を発現したのは、D68P19 試験では 78 例 (75.0%)、D68P523 試験では 34 例 (29.8%)、D68P533 試験では 22 例 (45.8%)、D68P542 試験では 20 例 (26.3%) であった。成人の FN 患者を対象とした比較臨床試験であった 2 試験 (D68P19, D68P533 試験) での有害事象発現割合は、本剤投与群と比較対照薬投与群で同程度であったが、小児の FN 患者を対象とした試験 (D68P542 試験) では本剤投与群が比較対照薬群より有意に高く、その理由は本剤投与群で低カリウム血症及び発疹の発現頻度が対照薬投与群よりも高かったためであった。成人の 3 試験 (D68P19, D68P523, D68P533 試験) で発現した有害事象で主に見られたものは、下痢、悪心・嘔吐等の消化器症状及

び発疹等の皮膚反応であった。また、小児（D68P542 試験）では、成人と比べ下痢の発現割合は低く、低カリウム血症及び発疹が多く見られた。以上のように、FN 患者に認められた本剤投与による主な副作用は、消化器症状及び皮膚反応であり、本剤の既承認効能で行われた試験での結果と比較して、FN 患者に特異的な有害事象の発現は見られなかった。

外国提携企業である米国の Pfizer 社が作成した本剤の PSUR（第 5.3.6.3 項）においては、新たな安全性に関する情報は特定されなかった。また、CCDS 第 22 版（第 1.6 項 別添 1.6.2）においては、FN 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、外国で行われた FN 患者を対象とした臨床試験の安全性に関する結果は、既承認効能での国内外の臨床試験・市販後での本剤の安全性プロファイルから予測可能な範囲内であり、FN 患者に特異的な安全性上の問題は認められなかった。

### 1.5.8.7 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、小児患者を含む約 200 万人（2013 年 12 月現在）の患者に使用されたと推定される。また外国では 1993 年に承認されて以来、2008 年までに 2700 万人（AMR cost/patient data, Pfizer）、2009 年から 2012 年の間には 3,523,035～9,864,497 人の患者に使用されたと推定されており、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（第 5.3.6.3 項）。

今回、本剤の FN 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、成人で治験薬投与例 118 例から安全性評価が妥当でないと判断された 1 例を除いた安全性評価採用例 117 例を対象として解析した。有害事象は 75.2%（88/117 例）発現した。そのうち副作用は 43.6%（51/117 例）発現した。また、小児で、治験薬投与例 12 例全例を安全性評価採用例として解析した。有害事象の発現割合は 83.3%（10/12 例）であった。そのうち副作用の発現割合は 16.7%（2/12 例）であった。本試験での有害事象及び副作用の発現割合は、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、腹腔内感染症を対象とした 7 試験）より少なかった。また、発現した事象の傾向も同様であった。

外国で行われた FN 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、FN 患者に特有の安全性の問題点は認められなかった。また、外国の提携会社である Pfizer 社が作成した最新の CCDS 第 22 版（第 1.6 項 別添 1.6.2）では、FN 患者に対する特別な注意の必要性は指摘されていない。

以上のとおり、今回国内で実施した FN 患者に対する臨床試験の副作用発現傾向は、既承認効能（敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎）の承認申請時に実施した臨床試験の成績、外国で FN 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、発現頻度及び程度は小さく、FN 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。

### 1.5.9 外国における開発状況

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、米国で承認になった。Pfizer 社における CCDS 第 22 版（2013 年 10 月、第 1.6 項 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。2014年8月現在では112ヶ国で承認されており、2009年のPSURでは、本剤のFNの効能は66ヶ国で承認されている。

### 1.5.10 参考文献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsunashi S. Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:567-574. (第5.4.1項)
- 2) Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, Lee VJ, Yang Y. Kinetic interactions of tazobactam with  $\beta$ -lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:851-858. (第5.4.2項)
- 3) 西野武志, 大槻雅子, 渡辺泰雄, 戸田正人, 中沢昭三. T-1220に関する細菌学的研究. *Chemotherapy.* 1977;25:731-746. (第5.4.3項)
- 4) 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. 1章 FNの概要と初期評価, 2章 FNに対する治療. 東京: 株式会社南江堂; 2012. (第5.4.4項)
- 5) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93. (第5.4.5項)
- 6) Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 (Suppl 1):S51-59. (第5.4.6項)
- 7) Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, Tanimoto M, Kuriyama K, Murakami H, et al. Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *Int J Hematol.* 1999;70:261-267. (第5.4.7項)
- 8) 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. I-4-9 (宿主条件と感染症) 好中球減少症. 東京: 株式会社協和企画; 2005. p.43-44. (第5.4.8項)
- 9) 正岡徹 編著. 発熱性好中球減少症の歴史: 発熱性好中球減少症. 東京: 医薬ジャーナル社; 2005. p.9-11. (第5.4.9項)
- 10) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis.* 1990;161:381-396. (第5.4.10項)
- 11) 舘田一博, 荒岡秀樹, 岩崎博道, 大曲貴夫, 竹村弘, 松本哲哉. II 発熱性好中球減少症. JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011. 東京: 日本感染症学会, 日本化学療法学会. 2011. p.14-19. (第5.4.11項)
- 12) 山口恵三, 大野章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘, 神田誠, 他. 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot.* 2006;59:428-451. (第5.4.12項)
- 13) 山口恵三, 石井良和, 伊藤喜久, 賀来満夫, 山本達男, 小林芳夫, 他. 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. (第5.4.13項)

- 14) 村谷哲郎, 山田陽司, 小林とも子, 清祐麻紀子, 木戸直徳, 中村たまき, 他. Metallo- $\beta$ -lactamase 産生 *Pseudomonas aeruginosa* の分離状況と治療例について. 化学療法の領域. 2008;24:100-110. (第 5.4.14 項)
- 15) 吉澤定子, 舘田一博, 山口恵三. 当院における緑膿菌抗菌薬感受性と治療の実際. 第 43 回緑膿菌感染症研究会抄録集. 2009.p.36. (第 5.4.15 項)
- 16) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水力, 諏訪部章, 賀来満夫, 他. 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査. 日化療会誌. 2013;61:514-525. (第 5.4.16 項)
- 17) Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, the Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase–producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis. 2012;54:167-174. (第 5.4.17 項)
- 18) Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2793-2803. (第 5.4.18 項)
- 19) de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2010;21 (Suppl 5):v252-256. (第 5.4.19 項)
- 20) Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003;82 (Suppl 2) :S105-117. (第 5.4.20 項)
- 21) Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10:1412-1445. (第 5.4.21 項)
- 22) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-751. (第 5.4.22 項)
- 23) Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2012;30:4427-4438. (第 5.4.23 項)
- 24) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. Table 1 (59) Systemic syndromes (Febrile/non-febrile/sepsis) . The Sanford guide to antimicrobial therapy 2013. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc. 2013.p.62-63. (第 5.4.24 項)
- 25) 高松 泰. 発熱性好中球減少症. 臨床血液. 2014. 54; 468-476. (第 5.4.25 項)
- 26) 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. (第 5.4.26 項)

- 27) 宇治達哉, 齋藤晶洋, 橋本好和. ペニシリン系抗菌薬を見直す-タゾバクタム/ピペラシリン (ゾシン<sup>®</sup>) の薬理学的特長, 臨床効果及び耐性菌出現への影響. *Bio Clin.* 2012;27:250-255. (第 5.4.27 項)

**ゾシン静注用 2.25, 同 4.5**

**ゾシン配合点滴静注用バッグ 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.....  | 4 |
| 1.6.1      | 外国における使用状況.....         | 4 |
| 1.6.2      | 外国での開発の経緯.....          | 5 |
| 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 | Tazocin の添付文書 (EU)      |   |
| 別添 1.6.1.2 | Zosyn の添付文書 (米国)        |   |
| 別添 1.6.2   | ファイザー社企業中核データシート (CCDS) |   |



## 略号一覧表

| 略号   | 内容                                   |
|------|--------------------------------------|
| CCDS | Company Core Data Sheet : 企業中核データシート |
| EU   | European Union : 欧州連合                |
| PIPC | Piperacillin : ピペラシリン                |
| TAZ  | Tazobactam : タゾバクタム                  |

## 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(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。

ゾシン(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、米国で承認になった。Pfizer社における企業中核データシート(CCDS 22版, 2013年10月, 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, 2014年8月現在では112ヶ国で承認され, 2009年のPeriodic Safety Update Reportでは, 本剤のFNの効能は66ヶ国(小児の記載があるのは21ヶ国)で承認されている。欧州と米国での剤形・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 | 剤形・含量<br>(TAZ:PIPC)                                  | 効能・効果(概略)  | 用法・用量(概略)  | 備考  |
|----|--|--|--|---|
| EU | バイアル<br>2.25 g (1:8)<br>4.5 g (1:8)                  | 本剤感受性菌の下記感染症<br>成人(13歳以上): 院内及び人工呼吸器関連の重症肺炎, 複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む), 複雑性腹腔内感染症, 複雑性皮膚及び軟部組織感染症(糖尿病性足感染を含む), 発熱性好中球減少症<br>小児(2から12歳): 複雑性腹腔内感染症, 発熱性好中球減少症                         | 成人(13歳以上): 複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む), 複雑性腹腔内感染症, 皮膚及び軟部組織感染症(糖尿病性足感染を含む)では, 4.5 gを8時間ごとに投与。院内及び人工呼吸器関連の重症肺炎, 発熱性好中球減少症の場合では成人に4.5 gを6時間ごとに投与。<br>小児(2~12歳): 複雑性腹腔内感染症では, 112.5 mg/kgを8時間ごとに投与。発熱性好中球減少症では, 90 mg/kgを6時間ごとに投与(点滴静注・静注)。 | 2011年9月19日改訂版 Summary of Product Characteristics による。 |
| 米国 | バイアル<br>2.25 g (1:8)<br>3.375 g (1:8)<br>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<br>(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/糖尿病性足感染を含む), 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)<br>(小児) 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。院内肺炎の場合, 4.5 gを6時間ごとに投与。<br>(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)。   | 2012年5月改訂版 Product label による。                         |

ドイツでは1997年3月26日に承認取得した2.5 g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[ ]でPfizer社が[ ]年[ ]月に承認を取り下げている。

最新の欧州連合(EU)及び米国の添付文書(2014年3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, Pfizer社の最新のCCDS(22版)を別添1.6.2に添付した。

なお, 2012年9月現在の国別, 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Pfizer社のPeriodic Safety Update Report(第5.3.6.3項)に示した。

### 1.6.2 外国での開発の経緯

1986年に大鵬薬品工業（株）が本剤を導出し、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工業（株）とAmerican Cyanamid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 $\beta$ -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（                    で          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 $\beta$ -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<sup>1,2)</sup>。

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 $\beta$ -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、 $\beta$ -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。

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。

米国では「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。1996年5月に院内肺炎の効能が3.375g1日6回の用法・用量で承認になっている。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4.5g1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。

2014年8月現在、本剤は成人及び小児に対する9つの効能・効果で112ヶ国で承認・市販されている。

### 1.6.3 参考文献

1. Cheung WK, Greene DS, Kuye O, Smith MP, Holder A, Fernandez P, et al. Pharmacokinetics of YTR 830H in healthy human subjects. J Chemother. 1989;1(Suppl. 4):505-506. (第5.4.28項)

2. Cheung WK, Greene DS, Kuye O, Shin K, Tonelli AP, Houston A, et al. Pharmacokinetics of YTR 830H and piperacillin after intravenous coadministration. J Chemother. 1989;1(Suppl. 4):507-508. (第 5.4.29 項)

# 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 Tazocin の添付文書（EU）

別添 1.6.1.2 Zosyn の添付文書（米国）

## **別添 1.6.1.1 Tazocin の添付文書 (EU)**

## 別添 1.6.1.1 Tazocin の添付文書（原本）

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS****1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

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 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):

| <b>Creatinine clearance (ml/min)</b> | <b>Tazocin (recommended dose)</b>                  |
|--------------------------------------|--|
| > 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:

| <b>Dose per weight and treatment frequency</b>                             | <b>Indication / condition</b>  |
|--|--|
| 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):

| <b>Creatinine clearance (ml/min)</b> | <b>Tazocin (recommended dose)</b>                           |
|--------------------------------------|---|
| > 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 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 falsepositive 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 falsepositive 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 Fertility, 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 breastfeeding 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<br>≥ 1/100 to < 1/10        | Uncommon<br>≥ 1/1,000 to < 1/100   | Rare<br>≥ 1/10,000 to < 1/1,000   | Very rare<br>(< 1/10,000)   |
|---|------------------------------------|--|---|---|
| <b>Infections and infestations</b>                          |                                    | candidal superinfection  |   |   |
| <b>Blood and lymphatic system disorders</b>                 |                                    | 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 |
| <b>Immune system disorders</b>                              |                                    | hypersensitivity   | anaphylactic/ anaphylactoid reaction (including shock)  |   |
| <b>Metabolism and nutrition disorders</b>                   |                                    |  |   | hypokalaemia, blood glucose decreased, blood albumin decreased, blood protein total decreased   |
| <b>Nervous system disorders</b>                             |                                    | headache, insomnia   |   |   |
| <b>Vascular disorders</b>                                   |                                    | hypotension, thrombophlebitis, phlebitis                                 | flushing  |   |
| <b>Gastrointestinal disorders</b>                           | diarrhoea, vomiting, nausea        | jaundice, stomatitis, constipation, dyspepsia                            | pseudomembranous colitis, abdominal pain  |   |
| <b>Hepatobiliary disorders</b>                              |                                    | alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased | hepatitis, blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyltransferase increased |   |
| <b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>               | rash, including maculopapular rash | urticaria, pruritus  | Erythema multiforme, dermatitis bullous, exanthema  | toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome  |
| <b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>      |                                    |  | arthralgia, myalgia   |   |
| <b>Renal and urinary disorders</b>                          |                                    | blood creatinine increased   | renal failure, tubulointerstitial nephritis   | blood urea increased  |
| <b>General disorders and administration site conditions</b> |                                    | 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

Pharmacotheapeutic 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 |
|---|
| <b>COMMONLY SUSCEPTIBLE SPECIES</b>   |
| <u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u>  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  |

|  |
|--|
| <p><i>Listeria monocytogenes</i><br/> <i>Staphylococcus aureus</i>, methicillin-susceptible<sup>‡</sup><br/> <i>Staphylococcus</i> species, <i>coagulase negative</i>, methicillin-susceptible<br/> <i>Streptococcus pyogenes</i><br/> <i>Group B streptococci</i></p> |
| <p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u><br/> <i>Citrobacter koseri</i><br/> <i>Haemophilus influenza</i><br/> <i>Moraxella catarrhalis</i><br/> <i>Proteus mirabilis</i></p>   |
| <p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u><br/> <i>Citrobacter koseri</i><br/> <i>Haemophilus influenza</i><br/> <i>Moraxella catarrhalis</i><br/> <i>Proteus mirabilis</i></p>   |
| <p><u>Anaerobic Gram-positive micro-organisms</u><br/> <i>Clostridium</i> species<br/> <i>Eubacterium</i> species<br/> <i>Peptostreptococcus</i> species</p>   |
| <p><u>Anaerobic Gram-negative micro-organisms</u><br/> <i>Bacteroides fragilis</i> group<br/> <i>Fusobacterium</i> species<br/> <i>Porphyromonas</i> species<br/> <i>Prevotella</i> species</p>  |

|  |
|--|
| <p><b>SPECIES FOR WHICH ACQUIRED RESISTANCE MAY BE A PROBLEM</b></p>   |
| <p><u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u><br/> <i>Enterococcus faecium</i><sup>§,+</sup><br/> <i>Streptococcus pneumonia</i><br/> <i>Streptococcus viridans</i> group</p>  |
| <p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u><br/> <i>Acinetobacter baumannii</i><sup>§</sup><br/> <i>Burkholderia cepacia</i><br/> <i>Citrobacter freundii</i><br/> <i>Enterobacter</i> species<br/> <i>Escherichia coli</i><br/> <i>Klebsiella pneumonia</i><br/> <i>Morganella morganii</i><br/> <i>Proteus vulgaris</i><br/> <i>Providencia ssp.</i><br/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br/> <i>Serratia</i> species</p> |
| <p><b>INHERENTLY RESISTANT ORGANISMS</b></p>   |
| <p><u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u><br/> <i>Corynebacterium jeikeium</i></p>   |
| <p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u><br/> <i>Legionella</i> species<br/> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i><sup>+,§</sup></p>  |
| <p><u>Other microorganisms</u><br/> <i>Chlamydia pneumonia</i><br/> <i>Mycoplasma pneumonia</i></p>  |
| <p><sup>§</sup> Species showing natural intermediate susceptibility.<br/> <sup>+</sup> Species for which high-resistance rates (more than 50%) have been observed in one or more areas/countries/regions within the EU.<br/> <sup>‡</sup> All methicillin-resistant staphylococci are resistant to piperacillin / tazobactam.</p>  |

## 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

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

Pack sizes: 1, 5, 10, 12 or 25 vials per carton.

Not all pack sizes may be marketed.

## 6.6 Special precautions for disposal

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 tazobactam) | 10 ml                                  |
| 4 g / 0.5 g (4 g piperacillin and 0.5 g tazobactam)   | 20 ml                                  |

\* Compatible solvents for reconstitution:

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

<sup>(1)</sup> 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<br>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<br>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**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

**8    MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PL 00057/1294

**9    DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

30/07/2011

**10   DATE OF REVISION OF THE TEXT**

19/09/2011

## 別添 1.6.1.1 Tazocin の添付文書（和訳）

## 製品特徴概要

## 1 医薬品名

タゾシン4 g／0.5 g点滴液用粉末

## 2 定性的・定量的組成

1バイアルにピペラシリン（ナトリウム塩として）4 g相当及びタゾバクタム（ナトリウム塩として）0.5 g相当を含む。

タゾシン4 g／0.5 gの1バイアルには、ナトリウム11.16 mmol（256 mg）が含まれる。

添加物：

添加物の詳細な一覧は6.1項を参照。

## 3 剤形

静注液用粉末

白色～黄色がかった白色の粉末

## 4 臨床関連詳細

## 4.1 治療適応症

タゾシンは、成人及び2歳を超える小児における感染症治療を適応とする（4.2項及び5.1項を参照）。

## 成人及び青年の場合

- 院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎を含む重度の肺炎
- 複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む）
- 複雑性腹腔内感染症
- 複雑性皮膚軟組織感染症（糖尿病性足感染を含む）

上記感染症に関連して生じる、または関連して生じたことが疑われる菌血症患者の治療

タゾシンは、原因として細菌感染が疑われる発熱がある好中球減少患者の管理に用いることも可能な場合がある。

## 2～12歳の小児

- 複雑性腹腔内感染症

タゾシンは、原因として細菌感染が疑われる発熱がある好中球減少小児患者の管理に用いることも可能である。

抗生物質の適切な使用の公式ガイドラインについては、配慮を必要とする。

## 4.2 用量及び投与方法

## 用量

タゾシンの用量及び投与頻度は、感染症の重症度と部位ならびに予測される病原菌に応じて異なる。

## 成人及び青年患者の場合

## 感染症

通常は4 gピペラシリン／0.5 gタゾバクタムを8時間おきに投与。

好中球減少患者における院内肺炎及び細菌感染の場合、4 gピペラシリン／0.5 gタゾバクタムを6時間おきに投与することが推奨される。この投与方法は適応症となっている他の感染症で特に重度の患者の治療にも用いることができる。

下表に成人・青年患者に対する投与頻度と推奨用量を適応症または疾病別にまとめる。

| 投与頻度  | タゾシン 4 g／0.5 g               |
|-------|------------------------------|
| 6時間おき | 重度の肺炎                        |
|       | 原因として細菌感染が疑われる発熱のある好中球減少成人患者 |
| 8時間おき | 複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む）            |
|       | 複雑性腹腔内感染症                    |
|       | 皮膚軟組織感染症（糖尿病性足感染を含む）         |

腎機能障害

静注用量は実際の腎機能障害の程度に合わせて調節する必要がある（薬剤毒性の兆候について各患者を注意深くモニタリングしなければならず、医薬品の用量及び投与間隔も適宜調整の必要がある）。

| クレアチニンクリアランス (mL/min) | タゾシン (推奨用量)             |
|-----------------------|-------------------------|
| > 40                  | 用量調整不要                  |
| 20~40                 | 最大推奨用量：4 g/8時間おきに0.5 g  |
| < 20                  | 最大推奨用量：4 g/12時間おきに0.5 g |

血液透析を受けている患者の場合、ピペラシリン2 g/タゾバクタム0.25 gを毎回の透析実施後に追加投与する必要がある。血液透析開始から4時間で30%~50%のピペラシリンが除去されてしまうからである。

肝障害

用量調整は不要（5.2項を参照）。

高齢患者における用量

腎機能が正常あるいはクレアチニンクリアランスが40 mL/minを超える高齢者において用量調整は不要。

小児患者 (2~12歳)感染症

下表に2~12歳の小児患者に対する投与頻度と体重1 kgあたりの用量を適応症または疾患別にまとめる。

| 体重1 kgあたりの用量及び投与頻度                        | 適応症/疾患                        |
|---|-------------------------------|
| 体重1 kgあたりピペラシリン80 mg/タゾバクタム10 mg/6時間おき    | 原因として細菌感染が疑われる発熱のある好中球減少小児患者* |
| 体重1 kgあたりピペラシリン100 mg/タゾバクタム12.5 mg/8時間おき | 複雑性腹腔内感染症*                    |

\*30分間で1回の投与量が最大用量である4 g/0.5 gを超えないこと。

腎機能障害

静注用量は実際の腎機能障害の程度に応じて次のように調節する必要がある（薬剤毒性の兆候について患者を注意深くモニタリングしなければならず、医薬品の用量及び投与間隔も適宜調整の必要がある）。

| クレアチニンクリアランス (mL/min) | タゾシン (推奨用量)                            |
|-----------------------|--|
| > 50                  | 用量調整不要                                 |
| ≤ 50                  | 1 kgあたりピペラシリン70 mg/タゾバクタム8.75 mg/8時間おき |

血液透析を受けている小児患者の場合、1 kgあたりピペラシリン40 mg/タゾバクタム5 mgを毎回の透析実施後に追加投与する必要がある。

2歳以下の小児での使用

0~2歳の小児におけるタゾシンの安全性及び有効性については確立されていない。

小児での対照試験データは得られていない。

投与期間

ほとんどの適応症に対する通常の投与期間は5~14日となっている。とはいえ、感染症の重症度、病原菌、患者の臨床経過、細菌学的検査の経緯に応じて投与期間を決定すべきである。

### 投与経路

タゾシン4 g／0.5 gを静注投与（30分間）。

再調整法については6.6項を参照。

### 4.3 禁忌

有効成分、その他のペニシリン系抗菌剤、添加物に対する過敏性

その他のβ-ラクタム系有効成分に対する重度の急性アレルギー反応歴（例：セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム）

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

個々の患者を治療するためにピペラシリン／タゾバクタムを選択する際、感染症の重症度そして他の適切な抗菌剤への耐性の出現率に基づいて、広域スペクトルの半合成ペニシリンを用いることの適切性について考慮する必要がある。

タゾシンでの治療を開始する前、ペニシリン、その他のβ-ラクタム系成分（例：セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム）、他のアレルギーに対する過敏性反応歴について慎重に問診する必要がある。ピペラシリン／タゾバクタムなどのペニシリンを用いた治療を受けている患者において、時には死に至る重度の過敏性（アナフィラキシー／アナフィラキシー様 [ショックを含む]）反応が報告されている。こうした反応は複数のアレルギーに対する感受性歴のある患者において起こりやすい。

重篤な過敏性反応の場合、抗生物質投与を中止することが求められ、エピネフリン投与やその他の緊急策が必要となることがある。

抗生物質誘発偽膜性大腸炎では、重度の持続性下痢が生じ、生命をおびやかす場合もある。偽膜性大腸炎の症状は抗生物質の投与時や投与後に起こりうる。こうした場合、タゾシンの投与を中止すべきである。

タゾシンを用いた治療を行うことで、耐性細菌が生じ、重複感染に至ることもある。

これまでにβ-ラクタム系抗生物質を投与された患者の一部で出血症状が発現している。こうした反応は時折、凝固時間や血小板凝集、プロトロンビン時間といった凝固検査の異常結果と関連していることがあり、腎不全患者で起こりやすい。出血症状が起きた場合、抗生物質の投与を中止し、適切な治療を始めることが求められる。

特に長期間の投与においては白血球減少症や好中球減少症が起こることがあるため、造血機能の評価を定期的に行う必要がある。

他のペニシリンを用いた治療と同様、高用量の投与時には、特に腎機能が損なわれている患者においてけいれんの形態での神経学的合併症が起こることがある。

タゾシン2 g／0.25 gの1バイアルにはナトリウムが5.58 mmol（128 mg）含まれ、タゾシン4 g／0.5 gの1バイアルにはナトリウムが11.16 mmol（256 mg）含まれる。ナトリウム制限食餌療法を実施している患者の場合、このことを考慮する必要がある。

カリウム貯蔵量が低い患者やカリウムレベルを下げる可能性のある薬剤を併用している患者においては、低カリウム血症が生じる可能性がある。こうした患者においては電解質量を定期的に測定することが望ましい。

### 4.5 他剤との相互作用及びその他の形態の相互作用

#### 非脱分極性筋弛緩剤

ベクロニウムの神経筋遮断の延長には、ピペラシリンとベクロニウムの併用が関与している。作用機序が類似していることから、非脱分極性筋弛緩剤による神経筋遮断は、ピペラシリン存在下で延長すると予測される。

### 経口抗凝固剤

ヘパリンと経口抗凝固剤、血小板機能などの血液凝固系に影響するその他の物質を同時に投与する場合、適切な凝固検査を頻度を上げて実施し、定期的にモニタリングをする必要がある。

### 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低減させることから、薬剤の毒性を回避するため、患者において血清中メトトレキサート濃度をモニタリングする必要がある。

### プロベネシド

他のペニシリンと同様、プロベネシドとピペラシリン/タゾバクタムを併用することで、ピペラシリン、タゾバクタム両方の半減期が延長され、腎クリアランスが低下するが、血漿中濃度ピーク値はいずれの薬剤についても影響はない。

### アミノグリコシド

ピペラシリンを単剤あるいはタゾバクタムと併用して投与しても、腎機能が正常な被験者と軽度あるいは中等度の腎機能障害を有する被験者において、トブラマイシンの薬物動態に有意な変化をもたらすことはなかった。トブラマイシンを投与することで、ピペラシリン、タゾバクタムの薬物動態、M1代謝物が有意に変化することはなかった。

ピペラシリンによってトブラマイシンとゲンタマイシンが不活性化されることが重度の腎機能障害患者において実証されている。

ピペラシリン/タゾバクタムとアミノグリコシドの併用に関する情報は、6.2項及び6.6項を参照。

### バンコマイシン

ピペラシリン/タゾバクタムとバンコマイシンの間に薬物動態相互作用はこれまで認められていない。

### 臨床検査値への影響

酵素を用いない尿糖測定法を行うことで、他のペニシリンと同様に偽陽性結果が出る可能性がある。よって、タゾシン療法では、酵素による尿糖測定が必要となる。

化学物質を用いた尿中タンパク測定法は多数存在するが、偽陽性結果が出る可能性がある。ディップスティックを使ったタンパク測定は影響を受けない。

直接クームス試験は陽性となる可能性がある。

Bio-Rad Laboratoriesの*Platelia Aspergillus* EIA試験は、タゾシン投与患者では偽陽性結果が出る可能性がある。非*Aspergillus*多糖類及びポリフラノースとBio-Rad Laboratoriesの*Platelia Aspergillus* EIA試験との交差反応について報告がなされている。

タゾシン投与患者において上記アッセイの試験結果が陽性となった場合は他の診断法で確認するべきである。

## 4.6 受胎能、妊娠、授乳の場合

### 妊娠

妊婦におけるタゾシン使用のデータは皆無、あるいは限られる。

母動物に毒性のある用量について、動物試験で発生毒性が示されているが、催奇形性のエビデンスはない（5.3項を参照）。

ピペラシリンとタゾバクタムは臍帯を通過する。適応が明確である場合、妊娠中はピペラシリン/タゾバクタムのみを使用すべきであり、すなわち、妊婦と胎児に対して、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ使用すべきである。

母乳での授乳の場合

ピペラシリンはヒト母乳中に低濃度で排泄される。ヒト母乳中タゾバクタム濃度について検討はなされていない。母乳で授乳している女性に対しては、母親と子どもに対して、ベネフィットが考えられるリスクを上回る場合にのみ投与すべきである。

受胎能

ラットでの生殖能力に関する試験において、タゾバクタム腹腔内投与後またはピペラシリン／タゾバクタム併用後の生殖能力及び交尾に対する影響は認められなかった(5.3項を参照)。

**4.7 機械類を操作・使用する能力への影響**

機械類の操作・使用能力に対する影響に関する試験はこれまで実施されていない。

**4.8 望ましくない効果**

最も報告が多い副作用（患者100例中1～10例に発現）は、下痢、嘔吐、悪心、発疹である。下表に器官別大分類及びMedDRA標準用語別副作用一覧を示す。各頻度分類内では、望ましくない効果を重篤度の高い順に記載している。

| 器官別大分類       | よく起こる<br>≥ 1/100～< 1/10 | あまり起こらない<br>≥ 1/1,000～< 1/100             | まれ<br>≥ 1/10,000～< 1/1,000                         | 非常にまれ<br>(< 1/10,000)  |
|--------------|-------------------------|---|--|--|
| 感染症及び寄生虫症    |                         | カンジダ性重複感染症                                |  |  |
| 血液系及びリンパ系の障害 |                         | 白血球減少症,<br>好中球減少症,<br>血小板減少症,             | 貧血,<br>溶血性貧血,<br>紫斑病,<br>鼻出血,<br>長時間の出血,<br>好酸球増加  | 無顆粒球症,<br>汎血球減少症,<br>活性化部分トロンボプラスチン時間延長,<br>プロトロンビン時間延長,<br>直接クームス試験陽性,<br>血小板血症 |
| 免疫系の障害       |                         | 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)                      |  |
| 代謝及び栄養の障害    |                         |   |  | 低カリウム血症,<br>血糖減少,<br>血中アルブミン減少,<br>血中総タンパク減少                                     |
| 神経系障害        |                         | 頭痛,<br>不眠症                                |  |  |
| 血管障害         |                         | 低血圧,<br>血栓性静脈炎<br>静脈炎                     | 顔面紅潮   |  |
| 胃腸障害         | 下痢, 嘔吐, 悪心              | 黄疸, 胃炎, 便秘, 消化不良                          | 偽膜大腸炎,<br>腹痛                                       |  |
| 肝胆汁性疾患       |                         | 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, 血中ビリルビン増大, 血中アルカリホスファターゼ増大, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増大 |  |
| 皮膚及び皮下組織の障害  | 斑点状丘疹を含む発疹              | じんましん,<br>掻痒                              | 多形性紅斑, 水疱性皮膚炎, 発疹                                  | 中毒性表皮剥離症,<br>スティーブンス・ジョンソン症候群  |
| 筋骨格及び結合組織の障害 |                         |   | 関節痛,<br>筋肉痛  |  |
| 腎障害及び尿障害     |                         | 血中クレアチニン増加                                | 腎不全,<br>尿細管間質性腎炎                                   | 血中尿素増加   |
| 全身病及び投与部位の疾患 |                         | 発熱,<br>注射部位反応                             | 悪寒   |  |

ピペラシリン療法は嚢胞性線維症患者における発熱及び発疹の発現増加との関連が認められている。

**4.9 過量投与**

**症状**

市販後調査において、ピペラシリン／タゾバクタムの過量投与が報告されている。悪心、嘔吐、下痢等の発現した事象の大部分は、通常の推奨用量使用下で報告されている。静注にて推奨用量を超える用量を投与すると、患者には神経筋の興奮またはけいれんが起こることがある（特に腎不全がある場合）。

**投与**

過量投与が行われた場合、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止すべきである。既知の解毒剤は特にはない。

患者の臨床症状に応じて支持療法や対症療法を行う必要がある。

ピペラシリンまたはタゾバクタムの血清中濃度が過度に高い場合、血液透析によって低下させることができる（4.4項を参照）。

**5 薬理学的特性****5.1 薬理学的特性**

薬物療法群：抗生物質を全身投与、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤等のペニシリンを併用、ATCコード：J01C R05

**作用機序**

ピペラシリン、広域スペクトル、半合成ペニシリンがスペクトルと細胞壁合成の両方を阻害することによって殺菌作用を発揮

タゾバクタム、構造的にペニシリンに関連する $\beta$ -ラクタム、一般的にペニシリンやセファロスポリンへの耐性を生じさせる多数の $\beta$ -ラクタマーゼの阻害薬であるが、AmpC酵素やメタロ- $\beta$ -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拡大し、ピペラシリン単剤に対する耐性を獲得した多くの $\beta$ -ラクタマーゼ生成細菌にも対応する。

**薬物動態学的／薬理学的関係**

最小発育阻止濃度超過時間（T>MIC）は、ピペラシリンの有効性の薬理を決定づける主要因と考えられる。

**耐性の機序**

ピペラシリン／タゾバクタムの耐性の機序は二つある。

- タゾバクタムによって阻害される $\beta$ -ラクタマーゼによるピペラシリン成分の不活性化：分子レベル分類B, C, Dの $\beta$ -ラクタマーゼ。加えて、タゾバクタムは分子レベル分類A及びDの酵素グループにおいて、拡大スペクトル $\beta$ -ラクタマーゼ（ESBLs）に対する防御作用をもたらすことはない。
- ペニシリン結合タンパク（PBP）の変化によりピペラシリンの細菌中の分子標的に対する親和性が低下。また、多剤排出ポンプの発現としての細菌膜浸透性の変化によって、特にグラム陰性菌において、ピペラシリン／タゾバクタムに対する細菌耐性が生じる可能性があり、あるいはその原因となる可能性もある。

**ブレイクポイント**

ピペラシリン／タゾバクタムのEUCAST臨床MICブレイクポイント（2009-12-02, v 1）。感受性テストを行う目的のため、タゾバクタム濃度を4 mg/Lに確定。

| 病原菌                | 菌種関連ブレイクポイント (S</R>) |
|--------------------|----------------------|
| Enterobacteriaceae | 8/16                 |
| Pseudomonas        | 16/16                |
| グラム陰性及びグラム陽性嫌気性微生物 | 8/16                 |
| 非菌種関連ブレイクポイント      | 4/16                 |

*Streptococci*の感受性はペリシリンの感受性から推察。

*Staphylococci*の感受性はオキサシリンの感受性から推察。

**感受性**

獲得耐性の出現率は地域で異なり、特定の菌種については時間によって違いが出ることもあり、特に重度の感染症を治療する際は、耐性の地域情報が求められる。耐性の出現率によって少なくとも数種類の感染症における薬剤の有用性に疑問が生じた場合は、必要に応じて専門家の助言を求めるべきである。

| ピペラシリン/タゾバクタム感受性による関連菌種の分類   |  |
|--|--|
| 一般的に感受性を有する菌種  |  |
| 好気性グラム陽性微生物  |  |
| <i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> , メチシリン感受性 <sup>f</sup><br><i>Staphylococcus</i> 種, 凝固酵素陰性, メチシリン感受性<br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Group B streptococci</i>   |  |
| 好気性グラム陰性微生物  |  |
| <i>Citrobacter koseri</i><br><i>Haemophilus influenza</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Proteus mirabilis</i>  |  |
| 好気性グラム陰性微生物  |  |
| <i>Citrobacter koseri</i><br><i>Haemophilus influenza</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Proteus mirabilis</i>  |  |
| 嫌気性グラム陽性微生物  |  |
| <i>Clostridium</i> 種<br><i>Eubacterium</i> 種<br><i>Peptostreptococcus</i> 種<br>嫌気性グラム陰性微生物<br><i>Bacteroides fragilis</i> 群<br><i>Fusobacterium</i> 種<br><i>Porphyromonas</i> 種<br><i>Prevotella</i> 種   |  |
| 獲得耐性が問題となりうる菌種   |  |
| 好気性グラム陽性微生物  |  |
| <i>Enterococcus faecium</i> <sup>s, +</sup><br><i>Streptococcus pneumonia</i><br><i>Streptococcus viridans</i> 群   |  |
| 好気性グラム陰性微生物  |  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>s</sup><br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter</i> 種<br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumonia</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Providencia ssp.</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia</i> 種 |  |
| 耐性を生得している微生物   |  |
| 好気性グラム陽性微生物  |  |
| <i>Corynebacterium jeikeium</i>  |  |
| 好気性グラム陰性微生物  |  |
| <i>Legionella</i> 種<br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+, s</sup>   |  |



|   |
|---|
| その他の微生物<br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                    |
| § 中等度の自然感受性を示す菌種<br>+ 高耐性率（50%超）がEU内の一つ以上の区域/国/地域で認められている菌種<br>£ メチシリン耐性ブドウ球菌はすべてピペラシリン/タゾバクタムに対する耐性を有する。 |

## 5.2 薬理学的特性

### 吸収

4 g, 0.5 g 静注投与後30分のピペラシリン及びタゾバクタムのピーク濃度は、それぞれ 298 µg/mL, 34 µg/mL となった。

### 分布

ピペラシリン及びタゾバクタムはいずれも血漿タンパクに約30%の割合で結合している。ピペラシリンまたはタゾバクタムのタンパク結合は他の化合物が存在しても影響は受けない。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、骨等、組織及び体液に広く分布する。組織中平均濃度は概して血漿中濃度の50～100%である。脳脊髄液内への分布は、他のペニシリンと同様、髄膜が炎症している被験者において低くなる。

### 生体内変化

ピペラシリンは代謝されると、小さくなり、微生物学的活性のあるデスエチル代謝物となる。タゾバクタムが代謝されると単一の代謝物になるが、これには微生物学的活性がないことがわかっている。

### 排泄

ピペラシリンとタゾバクタムは、腎臓を介して糸球体濾過及び尿細管分泌によって排泄される。

ピペラシリンは不変物質として急速に排泄され、尿中排泄は投与量の68%となる。タゾバクタムとその代謝物は主に腎排泄により排泄され、投与量の80%が不変物質であり、その残りは単一代謝物となる。

ピペラシリン、タゾバクタム、デスエチルピペラシリンは、胆汁中に分泌される。

ピペラシリン/タゾバクタムを健常人に単回投与または反復投与すると、ピペラシリンとタゾバクタムの血漿中半減期は0.7～1.2時間となり、用量や注入時間の影響は受けない。ピペラシリンとタゾバクタムの排泄半減期は腎クリアランスが低下するにつれて増大する。

タゾバクタムが存在するため、ピペラシリンの薬物動態には有意な変化はない。ピペラシリンはタゾバクタムのクリアランスをわずかに低下させるように思われる。

### 特殊集団

肝硬変患者では、健常人と比較して、ピペラシリンの半減期が約25%、タゾバクタムの半減期が約18%増大した。

ピペラシリンと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下するにつれて増大する。クレアチニンクリアランスが腎機能の正常な患者と比べて20 mL/min 下回ると、ピペラシリンの半減期は2倍、タゾバクタムの半減期は4倍に延びる。

血液透析によってピペラシリン/タゾバクタムは30%～50%除去され、その他にタゾバクタムの5%がタゾバクタムの代謝物として除去される。腹膜透析を行うと、ピペラシリンとタゾバクタムは約6%～21%除去されて、タゾバクタムの代謝物として最大タゾバクタムの18%が除去される。

### 小児患者集団

集団PK解析において、9か月から12歳までの患者のクリアランス推定値を成人と比較すると、集団平均 (SE) 値は5.64 (0.34) mL/min/kgであった。2～9か月の小児患者では、ピペラシリンのクリアランス推定値はこの値の80%となった。ピペラシリン分布容積の集団平均値 (SE) は0.243 (0.011) L/kgであり、年齢には依存しない。

### 高齢患者

ピペラシリンとタゾバクタムの平均半減期は、高齢患者では若年患者よりもそれぞれ32%と55%長くなった。この差は年齢に関するクレアチニンクリアランスの変化によるものと考えられる。

#### 人種

ピペラシリンとタゾバクタムの薬物動態は、4 g/0.5 gを単回投与されたアジア人 (n=9) と白人 (n=9) 健常被験者の間に差は認められなかった。

### 5.3 前臨床安全性データ

反復投与毒性と遺伝毒性のこれまでの試験に基づき、ヒトに対して特に危険はないことが前臨床データから示される。ピペラシリン/タゾバクタムを用いた発癌性に関する試験は実施されていない。

ラットにおけるタゾバクタム腹腔内投与またはピペラシリン/タゾバクタム併用時の受胎能試験を行った際に、産子数が低下し、骨化遅延と肋骨変異のある胎児が増加し、母体毒性が伴ったことが報告されている。F1世代の受胎能及びF2世代の胚発生の障害はなかった。

マウスとラットにおけるタゾバクタム静注またはピペラシリン/タゾバクタム併用時の催奇毒性試験では、母体毒性用量にてラット胎児体重がわずかに減少したが、催奇形作用は認められなかった。

ラットにタゾバクタムを腹腔内投与またはピペラシリン/タゾバクタムを併用した場合、周産期/生後発育の障害が生じ（幼獣体重の減少、死産の増加、幼獣死亡の増加）、母体毒性が伴った。

## 6 薬剤の詳細

### 6.1 添加物一覧

エデト酸2ナトリウム (EDTA)

クエン酸一水和物

### 6.2 配合変化

6.6項に記載されているもの以外の医薬品を本品と混合してはならない。

タゾシンと他の抗生物質（例：アミノグリコシド）を併用する場合は必ず別々に投与しなければならない。β-ラクタム系抗生物質とアミノグリコシドが混合されると、アミノグリコシドがかなりの程度で*in vitro*にて不活性化されることがある。

相溶性が確立されていないため、タゾシンと他の物質を注射器や点滴ボトル内で混合すべきではない。

化学的に不安定であることから、タゾシンを重炭酸ナトリウム入り溶液に用いるべきでない。タゾシンは血液製剤やアルブミン加水分解物に添加すべきでない。

### 6.3 保存期間

未開封状態のバイアル：3年

#### バイアル入り再調整液

再調整用の相溶性溶媒1種を用いて再調整した状態で、25°C保管にて最大24時間、2~8°Cの冷蔵庫保管にて48時間の化学的・物理的使用時安定性が実証されている（6.6項を参照）。

#### 希釈点滴液

推奨希釈量での再調整液をさらに希釈するための相溶性溶媒1種を用いて再調整した状態で、25°C保管にて24時間、2~8°Cの冷蔵庫保管にて48時間の化学的・物理的使用時安定性が実証されている（6.6項を参照）。

微生物学的観点から言えば、再調整液及び希釈液はすぐに使用すべきである。ただちに使用しない場合、使用時保管時間と使用前条件は使用者の責任となり、管理され有効性が確認されている無菌条件で再調整と希釈が行われていない限り、通常は2~8°Cで12時間以下とする。

### 6.4 保管上の特別な注意

未開封バイアル：25°Cを超える温度で保管しないこと。

再調整・希釈薬剤の保管条件については、6.3項を参照。

## 6.5 容器の性質及び内容物

70 mLタイプIガラス製バイアル，プロモブチルゴム栓及びフリップオフシール付き  
 包装単位：1箱にバイアル1/5/10/12/25本入り  
 すべての包装単位で製品が販売されているとは限らない。

## 6.6 適用に関する特別な注意事項

再調整，希釈は無菌条件下で行う必要がある。投与する前には，溶液に特別な物質や変色がないか目視により検査すること。透明で粒子のない状態の溶液のみを使用すべきである。

### 静注

再調整用の相溶性溶媒1種を用いて下表に示す溶媒量にて各バイアルを再調整する。溶解するまで攪拌する。攪拌を続けると，通常は5～10分以内に再調整ができる（詳しい取り扱いについては，下記を参照）。

| バイアルの中身                              | バイアルに添加する溶媒*の量 |
|--------------------------------------|----------------|
| 2 g/0.25 g (2 gピペラシリン及び0.25 gタゾバクタム) | 10 mL          |
| 4 g/0.5 g (4 gピペラシリン及び0.5 gタゾバクタム)   | 20 mL          |

\* 再調整用相溶性溶媒：

- 注射用0.9% (9 mg/mL) 塩化ナトリウム溶液
- 注射用滅菌水<sup>(1)</sup>
- グルコース5%

<sup>(1)</sup> 1回分の注射用滅菌水の最大推奨容量は50 ml

注射器を使って再調整した溶液をバイアルから取り出す。指示通りに再調整がなされていれば，注射器によりバイアルの中身を取り出すと，表示に記載されている量のピペラシリンとタゾバクタムが得られる。

次の溶液のいずれかを用いて再調整溶液を目的の容量（例：50 mL～150 mL）とするのにさらに希釈することができる。

- 0.9% (9 mg/mL) 注射用塩化ナトリウム溶液
- グルコース5%
- 0.9%塩化ナトリウム中にデキストラン6%を含むもの
- 乳酸加リンガー注射液
- ハルトマン液
- リンガー酢酸塩
- リンガー酢酸塩/リンゴ酸塩

### アミノグリコシドとの併用

β-ラクタム系抗生物質によりアミノグリコシドが*in vitro*で不活性化されることから，タゾシンとアミノグリコシドは別々に投与することが勧められる。アミノグリコシドとの併用療効果が適応となる場合，タゾシンとアミノグリコシドの再調整と希釈は別々に行うべきである。併用が推奨される状況において，次の条件下でアミノグリコシドと併用する場合に限り，Y部位注入による同時併用を行うのにタゾシンを混合することが可能となる。

| アミノグリコシド | タゾシン用量                  | タゾシン希釈液量 (mL) | アミノグリコシド濃度範囲* (mg/mL) | 認められる希釈剤               |
|----------|-------------------------|---------------|-----------------------|------------------------|
| アミカシン    | 2 g/0.25 g<br>4 g/0.5 g | 50, 100, 150  | 1.75～7.5              | 0.9%塩化ナトリウムまたは5% グルコース |
| ゲンタマイシン  | 2 g/0.25 g<br>4 g/0.5 g | 50, 100, 150  | 0.7～3.32              | 0.9%塩化ナトリウムまたは5% グルコース |

\*アミノグリコシドの用量は患者の体重，感染症の状態（重篤または生命をおびやかす程度）及び腎機能（クレアチニンクリアランス）に基づいて決定すべきである。

タゾシンと他のアミノグリコシドとの相容性は確立されていない。Y部位注入による併用のための相溶性が確立されているのは，上表中にあるタゾシン用量に対するアミカシン，ゲンタマイシンの濃度及び希釈剤だけである。上表以外の方法でのY部位を介した同時併用を行

うと、タゾシンによってアミノグリコシドが不活性化される場合がある。  
配合変化については6.2項を参照。  
未使用品や廃棄物は地域の要件に従い処分すること。  
繰り返しの使用は認められない。未使用溶液は廃棄のこと。

**7 販売許可保有者**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
United Kingdom

**8 販売許可番号**

PL 00057/1294

**9 初回許可日／許可の更新**

2011年7月30日

**10 本文改訂日**

2011年9月19日

## **別添 1.6.1.2 Zosyn の添付文書 (米国)**

## 別添 1.6.1.2 Zosyn の添付文書 (原本)

**ZOSYN<sup>®</sup>**  
(Piperacillin and Tazobactam for Injection, USP)

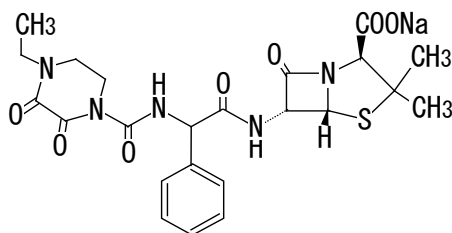
**Rx only**

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**

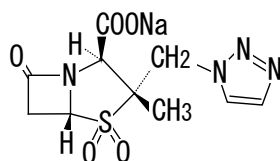
ZOSYN (piperacillin and tazobactam for injection, USP) is an injectable antibacterial combination product consisting of the semisynthetic antibiotic piperacillin sodium and the  $\beta$ -lactamase inhibitor tazobactam sodium for intravenous administration.

Piperacillin sodium is derived from D(-)- $\alpha$ -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 ( $\text{Na}^+$ ) 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  $\mu\text{g/mL}$  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  $\mu\text{g/mL}$ , 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 **DOSE 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                    |          |           |           |          |                       | AUC **             |
|---|------------------------------|---------------------------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------------------|--------------------|
|   |                              | Plasma Concentrations** (µg/mL) |          |           |           |          |                       | (µg · hr/mL)       |
| Piperacillin/<br>Tazobactam Dose <sup>a</sup> | No. of Evaluable<br>Subjects | 30 min                          | 1 hr     | 2 hr      | 3 hr      | 4 hr     | 6 hr                  | AUC <sub>0-6</sub> |
| 2.25 g  | 8                            | 134 (14)                        | 57 (14)  | 17.1 (23) | 5.2 (32)  | 2.5 (35) | 0.9 (14) <sup>b</sup> | 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                      |           |          |          |                       |      | AUC **             |
|---|------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|----------|-----------------------|------|--------------------|
|   |                              | Plasma Concentrations** (µg/mL) |           |          |          |                       |      | (µg · hr/mL)       |
| Piperacillin/<br>Tazobactam Dose <sup>a</sup> | No. of Evaluable<br>Subjects | 30 min                          | 1 hr      | 2 hr     | 3 hr     | 4 hr                  | 6 hr | AUC <sub>0-6</sub> |
| 2.25 g  | 8                            | 14.8 (14)                       | 7.2 (22)  | 2.6 (30) | 1.1 (35) | 0.7 (6) <sup>c</sup>  | <0.5 | 16.0 (21)          |
| 3.375 g                                       | 6                            | 24.2 (14)                       | 10.7 (7)  | 4.0 (18) | 1.4 (21) | 0.7 (16) <sup>b</sup> | <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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.<sup>1,2</sup> MIC values should be determined using serial dilutions of piperacillin combined with a fixed concentration of 4 µg/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<sup>1,3</sup> 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.<sup>4</sup>

**TABLE 2**  
**SUSCEPTIBILITY INTERPRETIVE CRITERIA FOR PIPERACILLIN/TAZOBACTAM**

| Pathogen  | Susceptibility Test Result Interpretive Criteria |         |       | Disk Diffusion (Zone Diameter in mm) |         |      |
|---|--|---------|-------|--------------------------------------|---------|------|
|   | Minimal Inhibitory Concentration (MIC µg/mL)     |         |       | Disk Diffusion (Zone Diameter in mm) |         |      |
|   | S  | I       | R     | S                                    | I       | R    |
| <i>Enterobacteriaceae</i> and<br><i>Acinetobacter baumannii</i> | ≤ 16   | 32 – 64 | ≥ 128 | ≥ 21                                 | 18 – 20 | ≤ 17 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>a</sup>                      | ≤ 1  | –       | ≥ 2   | –                                    | –       | –    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                   | ≤ 64   | –       | ≥ 128 | ≥ 18                                 | –       | ≤ 17 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                    | ≤ 8  | –       | ≥ 16  | ≥ 18                                 | –       | ≤ 17 |
| <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.<sup>1,2,3,4</sup> 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**

| Acceptable Quality Control Ranges                     |  |  |
|---|--|--|
| QC Strain   | Minimum Inhibitory Concentration<br>Range (MIC in µg/mL) | Disk Diffusion<br>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> <sup>a</sup> ATCC 49247 | 0.06 – 0.5   | 33 – 38                                      |
| <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<br>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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\text{Na}^+$  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  $\leq 40$  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,  $\geq 21$  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<sup>®</sup>). It is recommended that glucose tests based on enzymatic glucose oxidase reactions (such as DIASTIX<sup>®</sup> 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/m<sup>2</sup>).

#### **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  $\geq$  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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>), 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  $\geq$  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/m<sup>2</sup>).

### **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/m<sup>2</sup>).

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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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%), thrombocythemia (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 B<sub>12</sub> 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 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,  $\geq 21$  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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<br>(Creatinine Clearance, mL/min) | All Indications (except<br>nosocomial pneumonia) | Nosocomial<br>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<sup>†</sup>

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<sup>‡</sup>

Dextrose 5%

Dextran 6% in Saline

Lactated Ringer's Solution (Compatible **only** with reformulated ZOSYN containing EDTA)

<sup>‡</sup> 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. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 21<sup>st</sup> Informational Supplement. CLSI document M100-S21. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA, 19087, 2011
2. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard—8<sup>th</sup> ed. CLSI document M7-A8, 2009.
3. CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard—10<sup>th</sup> ed. CLSI document M02-A10, 2009.
4. CLSI, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—7<sup>th</sup> ed. CLSI document M11-A7, 2007.

DIASTIX<sup>®</sup> is a registered trademark of Bayer Healthcare LLC.

CLINITEST<sup>®</sup> 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 p  
insert and further product information, please visit  
www.wyeth.com or call our medical communications  
department toll-free at 1-800-438-1985.



**Pfizer** *Injectables*

Distributed by  
Wyeth Pharmaceuticals Inc  
A subsidiary of Pfizer Inc  
Philadelphia, PA 19101

LAB-0446-3.0  
Revised May 2012

## 別添 1.6.1.2 Zosyn の添付文書 (和訳)

**Zosyn<sup>®</sup>**  
(注射用ピペラシリン/タゾバクタム, USP)

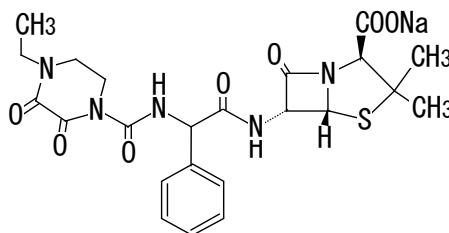
## 処方用医薬品

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。

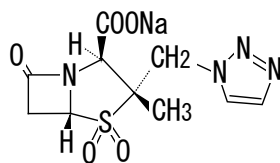
## 解説

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、C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S、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、C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>S、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( $\text{Na}^+$ )量をピペラシリン 1 g 当り合計 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、タゾバクタムでは、各々 15, 24, 34  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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% が血漿タンパクと結合している。ピペラシリンもしくはタゾバクタムのタンパクへの結合は、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タンパク結合は、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、脳脊髄膜炎症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)。

血液透析によってピペラシリン/タゾバクタムは 30~40% 除去され、その他にタゾバクタムの 5% がタゾバクタムの代謝物として除去される。腹膜透析を行うと、ピペラシリンとタゾバクタムは約 6%~21% 除去されて、タゾバクタムの代謝物として最大タゾバクタムの 16% が除去される。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。

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                         |      | 血中濃度** (µg/mL) |          |           |           |          |                       | AUC(µg · hr/mL)**  |
|--------------------------------|------|----------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------------------|--------------------|
| ピペラシリン/タゾバクタム 投与量 <sup>a</sup> | 評価例数 | 30 分           | 1 時間     | 2 時間      | 3 時間      | 4 時間     | 6 時間                  | AUC <sub>0-6</sub> |
| 2.25 g                         | 8    | 134 (14)       | 57 (14)  | 17.1 (23) | 5.2 (32)  | 2.5 (35) | 0.9 (14) <sup>b</sup> | 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)           |

| タゾバクタム                         |      | 血中濃度** (µg/mL) |           |          |          |                       |      | AUC(µg · hr/mL)**  |
|--------------------------------|------|----------------|-----------|----------|----------|-----------------------|------|--------------------|
| ピペラシリン/タゾバクタム 投与量 <sup>a</sup> | 評価例数 | 30 分           | 1 時間      | 2 時間     | 3 時間     | 4 時間                  | 6 時間 | AUC <sub>0-6</sub> |
| 2.25 g                         | 8    | 14.8 (14)      | 7.2 (22)  | 2.6 (30) | 1.1 (35) | 0.7 (6) <sup>c</sup>  | <0.5 | 16.0 (21)          |
| 3.375 g                        | 6    | 24.2 (14)      | 10.7 (7)  | 4.0 (18) | 1.4 (21) | 0.7 (16) <sup>b</sup> | <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。集団 PK 解析において、9 か月から 12 歳までの患者のクリアランス推定値を成人と比較すると、集団平均 (SE) 値は 5.64 (0.34) mL/min/kg であった。2 ヶ月から 9 ヶ月の小児患者では、ピペラシリンのクリアランス推定値はこの値の 80% となった。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、ペニシリン結合タンパク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sporina 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*<sup>†</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>†</sup> (ペニシリン感受性分離菌のみ)

*Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>

Viridans group streptococci<sup>†</sup>

#### 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ァイ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<sup>1,2</sup>。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<sup>1,3</sup>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<sup>4</sup>。

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                                    | ≤16                | 32 – 64 | ≥128 | ≥21              | 18 – 20 | ≤17 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>             |                    |         |      |                  |         |     |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>a</sup> | ≤1                 | –       | ≥2   | –                | –       | –   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>              | ≤64                | –       | ≥128 | ≥18              | –       | ≤17 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>               | ≤8                 | –       | ≥16  | ≥18              | –       | ≤17 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group          | ≤32                | 64      | ≥128 | –                | –       | –   |

<sup>a</sup> *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、抗菌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、細菌が临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<sup>1,2,3,4</sup>。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、临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<br>範囲 (MIC µg/mL) | ディスク拡散<br>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> <sup>a</sup> ATCC 49247 | 0.06 – 0.5               | 33 – 38                |
| <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     | – |

<sup>a</sup>*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 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/糖尿病性足感染などを含む。

*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・用量の項を参照）。

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・用量の項を参照）。

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。



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ギー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sporin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sporin系抗生物質、他のアレルギー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かわることがある。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1g当りNa<sup>+</sup>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・用量の項を参照）。

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ことが予測される。

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、臨床検査の有害事象を参照）。

### 薬物相互作用

#### アミノ配糖体

*In vitro* で  $\beta$ -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こることがある。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<sup>®</sup>）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<sup>®</sup>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/m<sup>2</sup>）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曝露した細菌（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/day まで又はラットに 1500 mg/kg/day 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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/day 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/m<sup>2</sup>) 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/day 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/day 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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 例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 例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。通常推奨用量で、患者は 768~1024 mg/day (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りなく、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りなく、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 (警告の項を参照)。

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：攻撃的反応 (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 B<sub>12</sub> 欠乏性貧血、乾燥症、尿中の酵母菌。

#### 小児試験

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 例に ZOSYN (8 時間毎に 112.5 mg/kg) を、265 例に 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 例中 ZOSYN 群の 73 例 (26.7%) 及びセフトキシム/メトロニダゾール群の 73 例 (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 例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は一致している。

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。

#### 市販後調査

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

皮膚及び附属器—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ァイ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**—直接クームステスト陽性，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**—タンパク尿，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，総タンパク又はアルブミンの減少，血糖低下， $\gamma$ -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<sup>®</sup>（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**の項を参照）。

#### 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  $\beta$ -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字管を使つ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字管を使つ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。

表 4

| アミノ配糖体     | ZOSYN 用量<br>(grams) | ZOSYN 溶液量<br>(mL) | アミノ配糖体濃度範囲*<br>(mg/mL) | 許容し得る<br>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%のブドウ糖液 |
| 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、3-5 mg/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字管を使つ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。

ZOSYN は tobramycin とは Y 字管を使つ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字管を使つ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字管を使つて同時投与すると、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<sup>‡</sup>

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/ベルジルアルコール

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<sup>‡</sup>

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）

<sup>‡</sup> 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. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 21<sup>st</sup> Informational Supplement. CLSI document M100-S21. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA, 19087, 2011
2. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard—8<sup>th</sup> ed. CLSI document M7-A8, 2009.
3. CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard—10<sup>th</sup> ed. CLSI document M02-A10, 2009.
4. CLSI, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—7<sup>th</sup> ed. CLSI document M11-A7, 2007.

DIASTIX<sup>®</sup>は Bayer Healthcare LLC の登録商標である.

CLINITEST<sup>®</sup>は Siemens Healthcare Diagnosis Inc.の登録商標である.

Galaxy<sup>®</sup>は Baxter International, Inc.の登録商標である.



【資料請求先】

[www.wyeth.com](http://www.wyeth.com)

TEL : 1-800-438-1985.



**Pfizer** *Injectables*

Distributed by  
Wyeth Pharmaceuticals Inc  
A subsidiary of Pfizer Inc  
Philadelphia, PA 19101

LAB-0446-3.0  
Revised May 2012

## **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 ファイザー社企業中核データ シート（CCDS）**

PIPERACILLIN/AZOBACTAM

 CDS Version 22

**PREPARED BY PFIZER INC**





PIPERACILLIN/AZOBACTAM

CORE DATA SHEET  
VERSION 22.0



p.73~96 削除

**ゾシン静注用 2.25, 同 4.5**

**ゾシン配合点滴静注用バッグ 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**

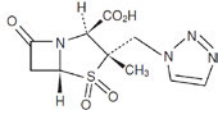
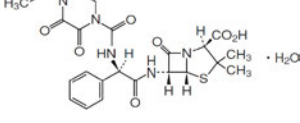
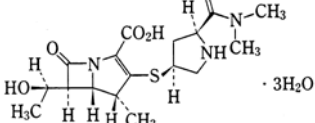
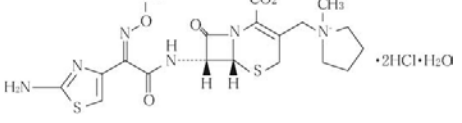
**大鵬薬品工業株式会社**

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤（ゾシン<sup>®</sup>静注用 2.25，ゾシン<sup>®</sup>静注用 4.5 及びゾシン<sup>®</sup>配合点滴静注用バッグ 4.5）並びに同種同効品のメロペン<sup>®</sup>点滴用バイアル 0.25 g，メロペン<sup>®</sup>点滴用バイアル 0.5 g，メロペン<sup>®</sup>点滴用キット 0.5 g 及び注射用マキシピーム<sup>®</sup>0.5 g，注射用マキシピーム<sup>®</sup>1 g，マキシピーム<sup>®</sup>点滴静注用バッグ 1 g の効能・効果，用法・用量，使用上の注意等を表 1.7-1 に示した。なお，2014 年 11 月現在の添付文書を用いた。



表 1.7-1 同種同効品一覧表

|                       |   |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
|-----------------------|---|---|--|-------------|---------------|---|--|-----|----------------------------------|----------------------------------|------|-------------------------------|--|-----|-------------------|--------------|--|-----|----------------------------------|------|-------------------------------|----------|--|--|-----|--------------------|-------------------|----|------|--|---------|-----------------------------|----------------------------|-----|-----------------|------------------|----|---------------------|--|-----|------------------|--|----|-----|--|----|----|--|--------------------|-------------|---------|--------------------------|---|-----|------------------|---|--------|---|-------------------------------------|----|---------------------|----------|---|-----|-----------------|---------------|-----------------------|------------|----------|-----|----------------|----------------|
| 販売名                   | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g  | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 一般的名称                 | タゾバクタム, ピペラシリン水和物   | メロペネム水和物  | セフェピム塩酸塩水和物  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 会社名                   | 大鵬薬品工業株式会社  | 大日本住友製薬株式会社   | ブリistol・マイヤーズ株式会社  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 承認年月日                 | 2008年7月16日  | 1995年6月30日  | 1995年6月30日   |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 再評価年月日                | 再審査期間中  | 2004年9月30日  | 2004年9月30日   |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 再審査年月日                | 再審査期間中  | <ul style="list-style-type: none"> <li>一般感染症 (成人): 2004年9月9日</li> <li>一般感染症 (小児): 2013年4月4日</li> <li>一般感染症 (1日最大用量2gから3gへの変更, 化膿性髄膜炎) 及び発熱性好中球減少症は再審査期間中</li> </ul> | 2007年6月29日   |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 規制区分                  | 処方箋医薬品  | 処方せん医薬品   | 処方せん医薬品  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 化学構造式                 | <p>タゾバクタム</p>  <p>ピペラシリン水和物</p>   | <p>メロペネム水和物</p>    | <p>セフェピム塩酸塩水和物</p>  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 剤形・含量                 | <p>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>ゾシン静注用® 2.25</td> <td>ゾシン静注用® 4.5</td> </tr> <tr> <td>成分・含量 (バイアル中)</td> <td>タゾバクタム0.25 g (力価) 及びピペラシリン水和物2.0 g (力価)</td> <td>タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価)</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>炭酸水素ナトリウム<sup>(注1)</sup> 395 mg</td> <td>炭酸水素ナトリウム<sup>(注1)</sup> 789 mg</td> </tr> <tr> <td>色・製剤</td> <td colspan="2">用時溶解して用いる白色～微黄色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤</td> </tr> </table> <p>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。</p> <p>ゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5</p> <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5</td> </tr> <tr> <td>成分・含量 (キット中)</td> <td>タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価)</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>炭酸水素ナトリウム<sup>(注1)</sup> 789 mg</td> </tr> <tr> <td>色・製剤</td> <td>用時溶解して用いる白色～微黄色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤</td> </tr> <tr> <td>溶解液部〔下室〕</td> <td>日局生理食塩液 100 mL (100 mL中 塩化ナトリウム0.9g含有)</td> </tr> </table> <p>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。</p> | 販売名   | ゾシン静注用® 2.25   | ゾシン静注用® 4.5 | 成分・含量 (バイアル中) | タゾバクタム0.25 g (力価) 及びピペラシリン水和物2.0 g (力価) | タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価) | 添加物 | 炭酸水素ナトリウム <sup>(注1)</sup> 395 mg | 炭酸水素ナトリウム <sup>(注1)</sup> 789 mg | 色・製剤 | 用時溶解して用いる白色～微黄色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤 |  | 販売名 | ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5 | 成分・含量 (キット中) | タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価) | 添加物 | 炭酸水素ナトリウム <sup>(注1)</sup> 789 mg | 色・製剤 | 用時溶解して用いる白色～微黄色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤 | 溶解液部〔下室〕 | 日局生理食塩液 100 mL (100 mL中 塩化ナトリウム0.9g含有) | <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>メロペン点滴用バイアル 0.25 g</td> <td>メロペン点滴用バイアル 0.5 g</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="2">バイアル</td> </tr> <tr> <td>有効成分・含量</td> <td>1 バイアル中メロペネム水和物 0.25 g (力価)</td> <td>1 バイアル中メロペネム水和物 0.5 g (力価)</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>乾燥炭酸ナトリウム 52 mg</td> <td>乾燥炭酸ナトリウム 104 mg</td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td colspan="2">白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤</td> </tr> </table><br><table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="2">メロペン点滴用キット 0.5 g</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">剤形</td> <td colspan="2">キット</td> </tr> <tr> <td>上室</td> <td>下室</td> </tr> <tr> <td></td> <td>注射用メロペネム (用時溶解・粉末)</td> <td>生理食塩液 (溶解液)</td> </tr> <tr> <td>有効成分・含量</td> <td>1キット中メロペネム水和物 0.5 g (力価)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>乾燥炭酸ナトリウム 104 mg</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>溶剂量・含量</td> <td>—</td> <td>生理食塩液 100 mL (100 mL中塩化ナトリウム0.9g含有)</td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td>白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤</td> <td>無色透明の注射液</td> </tr> </table> | 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 | 剤形 | バイアル |  | 有効成分・含量 | 1 バイアル中メロペネム水和物 0.25 g (力価) | 1 バイアル中メロペネム水和物 0.5 g (力価) | 添加物 | 乾燥炭酸ナトリウム 52 mg | 乾燥炭酸ナトリウム 104 mg | 性状 | 白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤 |  | 販売名 | メロペン点滴用キット 0.5 g |  | 剤形 | キット |  | 上室 | 下室 |  | 注射用メロペネム (用時溶解・粉末) | 生理食塩液 (溶解液) | 有効成分・含量 | 1キット中メロペネム水和物 0.5 g (力価) | — | 添加物 | 乾燥炭酸ナトリウム 104 mg | — | 溶剂量・含量 | — | 生理食塩液 100 mL (100 mL中塩化ナトリウム0.9g含有) | 性状 | 白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤 | 無色透明の注射液 | <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>注射用マキシビーム 0.5 g</td> <td>注射用マキシビーム 1 g</td> </tr> <tr> <td>1 バイアル中のセフェピム塩酸塩水和物含量</td> <td>0.5 g (力価)</td> <td>1 g (力価)</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>L-アルギニン 0.36 g</td> <td>L-アルギニン 0.72 g</td> </tr> </table> | 販売名 | 注射用マキシビーム 0.5 g | 注射用マキシビーム 1 g | 1 バイアル中のセフェピム塩酸塩水和物含量 | 0.5 g (力価) | 1 g (力価) | 添加物 | L-アルギニン 0.36 g | L-アルギニン 0.72 g |
| 販売名                   | ゾシン静注用® 2.25  | ゾシン静注用® 4.5   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 成分・含量 (バイアル中)         | タゾバクタム0.25 g (力価) 及びピペラシリン水和物2.0 g (力価)   | タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価)  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 添加物                   | 炭酸水素ナトリウム <sup>(注1)</sup> 395 mg  | 炭酸水素ナトリウム <sup>(注1)</sup> 789 mg  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 色・製剤                  | 用時溶解して用いる白色～微黄色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤   |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 販売名                   | ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5   |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 成分・含量 (キット中)          | タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価)  |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 添加物                   | 炭酸水素ナトリウム <sup>(注1)</sup> 789 mg  |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 色・製剤                  | 用時溶解して用いる白色～微黄色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤   |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 溶解液部〔下室〕              | 日局生理食塩液 100 mL (100 mL中 塩化ナトリウム0.9g含有)  |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 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   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 剤形                    | バイアル  |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 有効成分・含量               | 1 バイアル中メロペネム水和物 0.25 g (力価)   | 1 バイアル中メロペネム水和物 0.5 g (力価)  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 添加物                   | 乾燥炭酸ナトリウム 52 mg   | 乾燥炭酸ナトリウム 104 mg  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 性状                    | 白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤   |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 販売名                   | メロペン点滴用キット 0.5 g  |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 剤形                    | キット   |   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
|                       | 上室  | 下室  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
|                       | 注射用メロペネム (用時溶解・粉末)  | 生理食塩液 (溶解液)   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 有効成分・含量               | 1キット中メロペネム水和物 0.5 g (力価)  | —   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 添加物                   | 乾燥炭酸ナトリウム 104 mg  | —   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 溶剂量・含量                | —   | 生理食塩液 100 mL (100 mL中塩化ナトリウム0.9g含有)   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 性状                    | 白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤   | 無色透明の注射液  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 販売名                   | 注射用マキシビーム 0.5 g   | 注射用マキシビーム 1 g   |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 1 バイアル中のセフェピム塩酸塩水和物含量 | 0.5 g (力価)  | 1 g (力価)  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 添加物                   | L-アルギニン 0.36 g  | L-アルギニン 0.72 g  |  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |
| 効能・効果                 | <p>1. 一般感染症</p> <p>&lt;適応菌種&gt;</p>   | <p>1. 一般感染症</p> <p>&lt;適応菌種&gt;</p>   | <p>1. 一般感染症</p> <p>&lt;適応菌種&gt;</p>  |             |               |   |  |     |                                  |                                  |      |                               |  |     |                   |              |  |     |                                  |      |                               |          |  |  |     |                    |                   |    |      |  |         |                             |                            |     |                 |                  |    |                     |  |     |                  |  |    |     |  |    |    |  |                    |             |         |                          |   |     |                  |   |        |   |                                     |    |                     |          |   |     |                 |               |                       |            |          |     |                |                |

|                  |   |   |  |
|------------------|---|---|--|
| 販売名              | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g  | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g  |
|                  | <p>本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, クロストリジウム属 (クロストリジウム・ディフィシルを除く), バクテロイデス属, プレボテラ属</p> <p><b>&lt;適応症&gt;</b><br/>敗血症, 肺炎, 腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎</p> <p><b>2. 発熱性好中球減少症</b></p>  | <p><b>メロベナ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, パークホルデルリア・セパシア, バクテロイデス属, プレボテラ属</b></p> <p><b>&lt;適応症&gt;</b><br/>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><b>2. 発熱性好中球減少症</b></p>                | <p><b>セフェビムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 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, 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, パークホルデルリア・セパシア, 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・ピビアを除く)</b></p> <p><b>&lt;適応症&gt;</b><br/>敗血症, 深在性皮膚感染症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肛門周囲膿瘍, 扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む), 肺炎, 肺膿瘍, 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), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 子宮内感染, 子宮旁結合織炎, 中耳炎, 副鼻腔炎</p> <p><b>2. 発熱性好中球減少症</b></p> |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 | <p>1. 本剤の投与に際しては, 原則として感受性を確認し, <math>\beta</math>-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> <p><b>2. 発熱性好中球減少症</b></p> <p>(1)本剤は, 以下の2条件を満たす患者に投与すること。<br/>・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<br/>・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合, 又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>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> | <p><b>発熱性好中球減少症</b></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。<br/>・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<br/>・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合, 又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>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> | <p><b>発熱性好中球減少症</b></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。<br/>・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<br/>・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合, 又は1,000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>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に対し, 本剤を投与する場合には, 本剤投与前に血液培養を実施すること。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>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5</p> <p><b>1. 一般感染症</b></p> <p>・敗血症, 肺炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎及び胆管炎の場合<br/>通常, 成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして, 1回 4.5 g (力価)を1日3回点滴静注する。肺炎の場合, 症状, 病態</p>   | <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><b>1. 一般感染症</b></p> <p><b>○化膿性髄膜炎以外の一般感染症</b></p>   | <p>本剤の使用に際しては, 投与開始後3日をめやす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。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><b>1. 一般感染症</b></p>  |

|            |   |  |   |
|------------|---|--|---|
| <p>販売名</p> | <p>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5</p>  | <p>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, メロペン®点滴用キット 0.5 g</p>  | <p>注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g</p>  |
|            | <p>に応じて1日4回に増量できる。なお、必要に応じて、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u><br/>                 通常、小児には1回 112.5 mg (力価) /kg を1日3回点滴静注する。なお、必要に応じて、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u>また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。<br/> <b>・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合</b><br/>                 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量できる。なお、必要に応じて、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u><br/>                 通常、小児には1回 112.5 mg (力価) /kg を1日2回点滴静注する。なお、必要に応じて、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u>また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。<br/> <b>2. 発熱性好中球減少症</b><br/> <u>通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日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。</u><br/> <u>通常、小児には1回 90 mg (力価) /kg を1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。</u><br/><br/>                 ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5<br/> <b>1. 一般感染症</b><br/> <b>・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合</b><br/>                 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。<br/>                 通常、小児には1回 112.5 mg (力価) /kg を1日3回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。<br/> <b>・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合</b><br/>                 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。</p> | <p>通常、成人にはメロペネムとして、1日 0.5~1 g (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 1 g (力価) を上限として、1日 3 g (力価) まで増量することができる。<br/>                 通常、小児にはメロペネムとして、1日 30~60 mg (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 120 mg (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 3 g (力価) を超えないこととする。<br/> <b>○化膿性髄膜炎</b><br/>                 通常、成人にはメロペネムとして、1日 6 g (力価) を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。<br/>                 通常、小児にはメロペネムとして、1日 120 mg (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・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量 6 g (力価) を超えないこととする。<br/> <b>2. 発熱性好中球減少症</b><br/>                 通常、成人にはメロペネムとして、1日 3 g (力価) を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。<br/>                 通常、小児にはメロペネムとして、1日 120 mg (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 3 g (力価) を超えないこととする。</p> | <p>通常成人には、症状により1日1~2 g (力価) を2回に分割し、<b>静脈内注射又は点滴静注する。</b>なお、<b>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) まで増量し分割投与する。</b><br/> <b>2. 発熱性好中球減少症</b><br/>                 通常成人には、1日 4 g (力価) を2回に分割し、<b>静脈内注射又は点滴静注する。</b><br/>                 静脈内注射の場合は、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、<b>緩徐に注射する。</b><br/>                 また、点滴静注の場合は、<b>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~1時間かけて点滴静注する。</b></p> |

| 販売名                     | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g  | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g |           |       |                            |       |                               |     |                               |   |
|-------------------------|---|---|---|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------------|-----|-------------------------------|---|
|                         | <p>通常, 小児には1回 112.5 mg (力価) /kg を1日2回点滴静注する。なお, 症状, 病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。また, 症状, 病態に応じて1日3回に増量できる。ただし, 1回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。</p> <p><b>2.発熱性好中球減少症</b><br/> <u>通常, 成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして, 1回 4.5 g (力価) を1日4回点滴静注する。</u><br/> <u>通常, 小児には1回 90 mg (力価) /kg を1日4回点滴静注する。ただし, 1回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。</u></p>   |   |   |           |       |                            |       |                               |     |                               |   |
| <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> | <p>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5</p> <p>1. 肺炎患者の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。</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, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 発熱性好中球減少症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。</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> <p>ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5</p> <p>1. 肺炎患者の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。</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, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, <u>発熱性好中球減少症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。</u>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。</p> <p>3. 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> | <p>(1)腎障害のある患者では,次表を目安に本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど,患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔慎重投与〕,〔薬物動態〕の項参照</p> <p>Ccr*が 50 mL/min 以下の腎障害患者 (成人) の投与量, 投与間隔の目安</p> <table border="1" data-bbox="884 718 1467 917"> <thead> <tr> <th>Ccr (mL/min)</th> <th>投与量, 投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26~50</td> <td>1回あたりの投与量を減量せず<br/>12時間毎に投与</td> </tr> <tr> <td>10~25</td> <td>1回あたりの投与量を1/2に減量し<br/>12時間毎に投与</td> </tr> <tr> <td>&lt;10</td> <td>1回あたりの投与量を1/2に減量し<br/>24時間毎に投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>※クレアチニンクリアランス<br/>血液透析日には, 透析終了後に投与すること。〔本剤は血液透析又は血液ろ過により除去される。〕</p> <p><b>(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。</b></p> | Ccr (mL/min)  | 投与量, 投与間隔 | 26~50 | 1回あたりの投与量を減量せず<br>12時間毎に投与 | 10~25 | 1回あたりの投与量を1/2に減量し<br>12時間毎に投与 | <10 | 1回あたりの投与量を1/2に減量し<br>24時間毎に投与 | <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小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2)腎障害患者<br/>腎障害のある患者には, 投与量を減ずるか, 投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。<br/>〔慎重投与〕及び【薬物動態】の項参照</p> |
| Ccr (mL/min)            | 投与量, 投与間隔   |   |   |           |       |                            |       |                               |     |                               |   |
| 26~50                   | 1回あたりの投与量を減量せず<br>12時間毎に投与  |   |   |           |       |                            |       |                               |     |                               |   |
| 10~25                   | 1回あたりの投与量を1/2に減量し<br>12時間毎に投与   |   |   |           |       |                            |       |                               |     |                               |   |
| <10                     | 1回あたりの投与量を1/2に減量し<br>24時間毎に投与   |   |   |           |       |                            |       |                               |     |                               |   |

|                   |  |   |   |
|-------------------|--|---|---|
| 販売名               | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5  | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g  | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g   |
| 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<br/>[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>  | <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)パルプロ酸ナトリウム投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>   | <p>本剤の成分によるショックの既往歴のある患者</p>  |
| 使用上の注意            | <p>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5</p> <p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></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<br/>[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<br/>[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）<br/>[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<br/>[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<br/>[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<br/>[血中濃度が持続するおそれがある]</p> <p>(7)高齢者<br/>[「5.高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(8)乳・幼児<br/>[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>ゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5</p> <p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></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<br/>[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<br/>[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）</p> | <p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p><b>(1)メロペネム水和物に関する注意</b></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 [痙攣、意識障害等の中枢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、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。]</p> <p><b>(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）</b></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><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></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、投与間隔をあけて投与すること。]</p> <p>(4)高度の肝障害のある患者 [肝障害を増強させるおそれがある。]</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ので観察を十分に行うこと。]</p> |

|                |   |  |   |
|----------------|---|--|---|
| 販売名            | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g   | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g   |
|                | <p>[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</p> <p>[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</p> <p>[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</p> <p>[血中濃度が持続するおそれがある]</p> <p>(7)高齢者</p> <p>[「5.高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(8)乳・幼児</p> <p>[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><b>〈バッグ製剤：生理食塩液に関する注意〉</b></p> <p>(1)心臓、循環器系機能障害のある患者</p> <p>[水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある（「組成・性状」の項参照）]</p> <p>(2)腎障害のある患者</p> <p>[高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある（「組成・性状」の項参照）]</p> |  |   |
| 使用上の注意<br>(続き) | <p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤による<b>ショック、アナフィラキシー</b>の発生を確実に予測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<b>ショック等</b>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、<b>頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査</b>を行うことが望ましい。</p> <p>(3)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><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤による<b>ショック、アナフィラキシー</b>の発生を確実に予測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<b>十分な問診</b>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<b>ショック等に対する救急処置のとれる準備</b>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)<b>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</b>し、症状が発現したときには、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)<b>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。</b></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</p> | <p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤による<b>ショック、アナフィラキシー様症状</b>の発生を確実に予測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<b>ショック等</b>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日をめやす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>(3)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>(4)発熱性好中球減少症の治療において、本剤は、好中球減少症</p> |

| 販売名                                   | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5  | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g   | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g   |         |        |                               |   |          |  |  |               |                                      |   |   |     |           |         |                                       |   |              |   |      |           |         |               |  |                                   |
|---------------------------------------|--|--|---|---------|--------|-------------------------------|---|----------|--|--|---------------|--------------------------------------|---|---|-----|-----------|---------|---------------------------------------|---|--------------|---|------|-----------|---------|---------------|--|-----------------------------------|
|                                       | 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>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ときには、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、<b>漫然と長期の投与を行わないこと。</b></p> <p>(5) <b>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。</b></p> <p>(6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇があらわれることがあるので、<b>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。</b></p> <p>(7) <b>発熱性好中球減少症</b>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>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・効果に関する使用上の注意」の項参照）。</p> <p>(5) 発熱性好中球減少症の治療においては、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>(6) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、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投与を中止すること。</p> |         |        |                               |   |          |  |  |               |                                      |   |   |     |           |         |                                       |   |              |   |      |           |         |               |  |                                   |
| 使用上の注意 (続き)                           | <p><b>3. 相互作用</b><br/><b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="250 853 869 1316"> <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>腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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。 | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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><b>3. 相互作用</b><br/><b>併用禁忌 (併用しないこと)</b></p> <table border="1" data-bbox="869 853 1487 1061"> <thead> <tr> <th>薬剤名</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<br/>デバケン<br/>バレリン<br/>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> | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | バルプロ酸ナトリウム<br>デバケン<br>バレリン<br>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。 | <p><b>3. 相互作用</b><br/><b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="1487 853 2112 1061"> <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<br/>フロセミド等</td> <td>類似化合物(他のセフェム系抗生物質)で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>機序は不明であるが、利尿時の脱水による血中濃度の上昇が考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 利尿剤<br>フロセミド等 | 類似化合物(他のセフェム系抗生物質)で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。 | 機序は不明であるが、利尿時の脱水による血中濃度の上昇が考えられる。 |
| 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。   | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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                                   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |   |         |        |                               |   |          |  |  |               |                                      |   |   |     |           |         |                                       |   |              |   |      |           |         |               |  |                                   |
| バルプロ酸ナトリウム<br>デバケン<br>バレリン<br>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  |   |         |        |                               |   |          |  |  |               |                                      |   |   |     |           |         |                                       |   |              |   |      |           |         |               |  |                                   |
| 利尿剤<br>フロセミド等                         | 類似化合物(他のセフェム系抗生物質)で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。   | 機序は不明であるが、利尿時の脱水による血中濃度の上昇が考えられる。  |   |         |        |                               |   |          |  |  |               |                                      |   |   |     |           |         |                                       |   |              |   |      |           |         |               |  |                                   |
| 使用上の注意 (続き)                           | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5<br><b>4. 副作用</b><br><b>○一般感染症</b>  | <b>4. 副作用</b><br><b>○一般感染症</b><br>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%)  | <b>4. 副作用</b><br><b>副作用の概要 (再審査終了時までの集計)</b><br>総症例 15,316 例 (承認時 1,641 例, 使用成績調査 12,949 例,   |         |        |                               |   |          |  |  |               |                                      |   |   |     |           |         |                                       |   |              |   |      |           |         |               |  |                                   |

| 販売名 | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5  | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g  | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g  |
|-----|--|---|--|
|     | <p>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%, <math>\gamma</math>-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>○<b>発熱性好中球減少症</b><br/>臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で, 副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%, 肝機能異常7.8%, 低カリウム血症5.4%, 発疹3.1%, 腎機能障害 2.3%等であった。また, 臨床検査値の変動は主として<math>\gamma</math>-GTP上昇6.2%, クレアチニン上昇3.1%, ALT (GPT) 上昇2.3%等であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1)<b>ショック, アナフィラキシー</b>: ショック, アナフィラキシー (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)<b>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)</b>: 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)<b>劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸</b>: 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)<b>急性腎不全, 間質性腎炎</b>: 急性腎不全 (0.3%), 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)<b>汎血球減少症, 無顆粒球症, 血小板減少症, 溶血性貧血</b>: 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)<b>偽膜性大腸炎</b>: 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</p> | <p>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。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%) に認められた。主な副作用は ALT (GPT) 上昇 (26.9% : 14 例)、AST (GOT) 上昇 (17.3% : 9 例) 等であった。</p> <p>小児の特定使用成績調査 1210 例中 173 例 (14.3%) に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常 (6.0% : 72 件)、AST (GOT) 上昇 (2.7% : 33 件)、ALT (GPT) 上昇 (2.6% : 31 件) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>化膿性髄膜炎の用法・用量変更時の国内臨床試験 (成人) では臨床検査値の異常変動を含む副作用が 5 例中 5 例に認められた。主な副作用は肝機能障害 (4 例) であった。</p> <p>○<b>発熱性好中球減少症</b><br/>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><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1)<b>ショック</b> (0.1%未満)、<b>アナフィラキシー</b> (0.1%未満)<br/>観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、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)<b>急性腎不全等の重篤な腎障害</b> (0.1%未満)<br/>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> <p>3)<b>劇症肝炎</b> (頻度不明<sup>(*)</sup>)、<b>肝機能障害</b> (0.1~5%未満)、<b>黄疸</b> (0.1%未満)<br/>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)<b>偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎</b> (0.1%未満)</p> | <p>特別調査 513 例及び市販後臨床試験 213 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 8.82%であり、主なものは ALT (GPT) 上昇 313 件 (2.04%), AST (GOT) 上昇 301 件 (1.97%), 肝機能障害 170 件 (1.11%), 好酸球増多 (症) 120 件 (0.78%), Al-P 上昇 116 件 (0.76%), LDH 上昇 107 件 (0.70%), <math>\gamma</math>-GTP 上昇 99 件 (0.65%), 発疹 85 件 (0.55%), BUN 上昇 75 件 (0.49%), 貧血 69 件 (0.45%) 等であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1)<b>ショック, アナフィラキシー様症状</b> (0.1%未満): ショック, アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので観察を十分に行い, 呼吸困難, 全身潮紅, 血管浮腫, 蕁麻疹, 血圧低下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)<b>偽膜性大腸炎</b> (0.1%未満): 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>3)<b>急性腎不全</b> (0.1%未満): 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>4)<b>汎血球減少</b> (0.1%未満), <b>無顆粒球症</b> (0.1%未満), <b>血小板減少</b> (0.3%): 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少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)<b>間質性肺炎</b> (0.1%未満), <b>PIE 症候群</b> (0.1%未満): 発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線像異常, 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, 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, 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)<b>中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)</b> (0.1%未満), <b>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</b> (0.1%未満): 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)<b>肝機能障害</b> (1.1%), <b>黄疸</b> (0.1%未満): AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, LDH, <math>\gamma</math>-GTP, LAP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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するなど適切な処置</p> |



| 販売名                | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g          | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g                                |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
|--------------------|---|---|--|---------------------------|----------|--------|-----|--|--|---------------------------------|--------|----|-------|--|--|---------------------------|----|--|--------------------------------------|-------------------------|--|-----|--|--------|--|----------------|------|----------|--|--|--|------|--|--|-------|--|---------|--|--|--|--|-----|--|--|---|------------------------|---|--|----------|--------|--------------------|--------------------|-------|----------------|----|-------------------|--|---|--|----|--|----|--|--|-------|-----------|--------|--------------------|----|-----------------|----|-------------------------|--|----|-----------------------|----------|----|---|--------|-----|--------|------------------|-------|--|----------|------|--|------------|---------|--|---|-----|--|------------------------------------|
|                    | <p>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) <b>間質性肺炎, PIE 症候群</b>：間質性肺炎 (0.5%), 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) <b>横紋筋融解症</b>：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><b>(2) その他の副作用</b><br/>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>好酸球増多</td> <td></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</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<sup>注3)</sup></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</td> <td>動悸, 発汗, 胸内苦悶感, 胸部痛, 背部</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) | 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 |  |  |  | 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 <sup>注3)</sup> |  |  |  | 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 | 動悸, 発汗, 胸内苦悶感, 胸部痛, 背部 | <p>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) <b>間質性肺炎, PIE 症候群</b> (0.1%未満)<br/>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) <b>痙攣、意識障害等の中枢神経症状</b> (0.1%未満)<br/>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) <b>中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)</b> (0.1%未満)、<b>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</b> (頻度不明<sup>*)</sup>)<br/>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) <b>汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血</b> (頻度不明<sup>*)</sup>)、<b>白血球減少、血小板減少</b> (0.1%未満)<br/>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) <b>血栓性静脈炎</b> (頻度不明<sup>*)</sup>)<br/>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><b>(2) その他の副作用</b><br/>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>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明<sup>*)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注2)</sup></td> <td>発疹、発熱</td> <td>蕁麻疹、紅斑、そう痒、発赤等</td> <td>熱感</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注2)</sup></td> <td>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</td> <td>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、異型リンパ球出現等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、LAP、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</td> <td>黄疸</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |  | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 <sup>*)</sup> | 過敏症 <sup>注2)</sup> | 発疹、発熱 | 蕁麻疹、紅斑、そう痒、発赤等 | 熱感 | 血液 <sup>注2)</sup> | 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、異型リンパ球出現等 |  | 肝臓 | AST(GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、LAP、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 |  | <p>を行うこと。</p> <p>8) <b>精神神経症状</b> (0.1%未満)：意識障害、昏睡、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。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。</p> <p><b>(2) 重大な副作用 (類薬)</b><br/><b>溶血性貧血</b>：他のセフェ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、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><b>(3) その他の副作用</b><br/>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>0.1%~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td>発疹</td> <td>蕁麻疹, 紅斑, 痒痒, 発熱</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血, 顆粒球減少, 好酸球増多, 血小板増多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN 上昇, クレアチニン上昇, 蛋白尿</td> <td>血清カリウム上昇</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇<sup>注2)</sup>, ALT (GPT) 上昇<sup>注2)</sup>, ALP 上昇, LDH 上昇, γ-GTP 上昇, ビリルビン上昇</td> <td>LAP 上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢, 悪心</td> <td>嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 便秘</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい, しびれ</td> </tr> <tr> <td>菌交代症</td> <td></td> <td>カンジダ症, 口内炎</td> </tr> <tr> <td>ビタミン欠乏症</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>頭痛, 点滴中の気分不良, 血圧低下, 顔面紅潮, 悪寒, 味覚異常</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) このような場合には投与を中止すること。</p> | 種類\頻度 | 0.1%~5%未満 | 0.1%未満 | 過敏症 <sup>注1)</sup> | 発疹 | 蕁麻疹, 紅斑, 痒痒, 発熱 | 血液 | 貧血, 顆粒球減少, 好酸球増多, 血小板増多 |  | 腎臓 | BUN 上昇, クレアチニン上昇, 蛋白尿 | 血清カリウム上昇 | 肝臓 | AST (GOT) 上昇 <sup>注2)</sup> , ALT (GPT) 上昇 <sup>注2)</sup> , ALP 上昇, LDH 上昇, γ-GTP 上昇, ビリルビン上昇 | LAP 上昇 | 消化器 | 下痢, 悪心 | 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 便秘 | 精神神経系 |  | めまい, しびれ | 菌交代症 |  | カンジダ症, 口内炎 | 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 |  | 頭痛, 点滴中の気分不良, 血圧低下, 顔面紅潮, 悪寒, 味覚異常 |
| 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, 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  |   |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 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 <sup>注3)</sup>  |   |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 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                              | 動悸, 発汗, 胸内苦悶感, 胸部痛, 背部    |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
|                    | 0.1~5%未満  | 0.1%未満  | 頻度不明 <sup>*)</sup>   |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 過敏症 <sup>注2)</sup> | 発疹、発熱   | 蕁麻疹、紅斑、そう痒、発赤等  | 熱感   |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 血液 <sup>注2)</sup>  | 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、異型リンパ球出現等                       |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 肝臓                 | AST(GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、LAP、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  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 種類\頻度              | 0.1%~5%未満   | 0.1%未満  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 過敏症 <sup>注1)</sup> | 発疹  | 蕁麻疹, 紅斑, 痒痒, 発熱   |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 血液                 | 貧血, 顆粒球減少, 好酸球増多, 血小板増多   |   |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 腎臓                 | BUN 上昇, クレアチニン上昇, 蛋白尿   | 血清カリウム上昇  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 肝臓                 | AST (GOT) 上昇 <sup>注2)</sup> , ALT (GPT) 上昇 <sup>注2)</sup> , ALP 上昇, LDH 上昇, γ-GTP 上昇, ビリルビン上昇   | LAP 上昇  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 消化器                | 下痢, 悪心  | 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 便秘  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 精神神経系              |   | めまい, しびれ  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 菌交代症               |   | カンジダ症, 口内炎  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |
| 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                |   | 頭痛, 点滴中の気分不良, 血圧低下, 顔面紅潮, 悪寒, 味覚異常                                  |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |       |  |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |          |  |  |  |      |  |  |       |  |         |  |  |  |  |     |  |  |   |                        |   |  |          |        |                    |                    |       |                |    |                   |  |   |  |    |  |    |  |  |       |           |        |                    |    |                 |    |                         |  |    |                       |          |    |   |        |     |        |                  |       |  |          |      |  |            |         |  |   |     |  |                                    |

|                |  |  |   |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |
|----------------|--|--|---|----------------|-----------------------------------|--|------------|----|------------|------|-------------|--|------------|--|----------------|--|---|--|------------|----------|---|--------------|---|
| 販売名            | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5  | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g   | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |
|                | <p>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, 尿中ウロビリルン陽性</p> <p>異常感, 悪寒, 総蛋白減少, アルブミン低下, 血糖値低下</p> <p>注 3) 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> <p>ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5</p> <p><b>○一般感染症</b><br/>バイアル製剤での腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆管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%, <math>\gamma</math>-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><b>○発熱性好中球減少症</b><br/>臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で, 副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%, 肝機能異常7.8%, 低カリウム血症5.4%, 発疹3.1%, 腎機能障害2.3%等であった。また, 臨床検査値の変動は主として<math>\gamma</math>-GTP 上昇6.2%, クレアチニン上昇3.1%, ALT (GPT) 上昇2.3%等であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1) <b>ショック, アナフィラキシー</b>: ショック, アナフィラキシー (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) <b>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)</b>: 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) <b>劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸</b>: 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) <b>急性腎不全, 間質性腎炎</b>: 急性腎不全 (0.3%), 間質性腎炎</p> | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="869 245 1025 331"><b>腎臓</b></td> <td data-bbox="1025 245 1182 331">BUN, クレアチニンの上昇</td> <td data-bbox="1182 245 1482 331">尿中 <math>\beta_2</math>-マイクログロブリンの上昇, 尿蛋白陽性</td> <td data-bbox="1482 245 2121 331"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="869 331 1025 395"><b>消化器</b></td> <td data-bbox="1025 331 1182 395">下痢</td> <td data-bbox="1182 331 1482 395">嘔気, 嘔吐, 腹痛</td> <td data-bbox="1482 331 2121 395">食欲不振</td> </tr> <tr> <td data-bbox="869 395 1025 427"><b>菌交代症</b></td> <td data-bbox="1025 395 1182 427"></td> <td data-bbox="1182 395 1482 427">口内炎, カンジダ症</td> <td data-bbox="1482 395 2121 427"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="869 427 1025 593"><b>ビタミン欠乏症</b></td> <td data-bbox="1025 427 1182 593"></td> <td data-bbox="1182 427 1482 593">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> <td data-bbox="1482 427 2121 593"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="869 593 1025 849"><b>その他</b></td> <td data-bbox="1025 593 1182 849">血清カリウム上昇</td> <td data-bbox="1182 593 1482 849">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, 注射部位反応 (炎症, 疼痛, 硬結等)</td> <td data-bbox="1482 593 2121 849">ミオクローヌス, せん妄</td> </tr> </table> <p>発現頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づく。</p> <p>※1)市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。</p> <p>※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。</p> | <b>腎臓</b>   | BUN, クレアチニンの上昇 | 尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇, 尿蛋白陽性 |  | <b>消化器</b> | 下痢 | 嘔気, 嘔吐, 腹痛 | 食欲不振 | <b>菌交代症</b> |  | 口内炎, カンジダ症 |  | <b>ビタミン欠乏症</b> |  | 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) |  | <b>その他</b> | 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, 注射部位反応 (炎症, 疼痛, 硬結等) | ミオクローヌス, せん妄 | <p>注 2)投与期間が長くなるに従い, AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等の臨床検査値異常変動の発現率が高くなる傾向が認められているので, やむを得ず 10 日を越えて連日投与する場合には, 定期的に検査を行うなど注意すること。</p> |
| <b>腎臓</b>      | BUN, クレアチニンの上昇   | 尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇, 尿蛋白陽性  |   |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |
| <b>消化器</b>     | 下痢   | 嘔気, 嘔吐, 腹痛   | 食欲不振  |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |
| <b>菌交代症</b>    |  | 口内炎, カンジダ症   |   |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |
| <b>ビタミン欠乏症</b> |  | 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)  |   |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |
| <b>その他</b>     | 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, 注射部位反応 (炎症, 疼痛, 硬結等)  | ミオクローヌス, せん妄  |                |                                   |  |            |    |            |      |             |  |            |  |                |  |   |  |            |          |   |              |   |

| 販売名  | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5  | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g                                |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |  |       |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |  |          |  |  |  |  |
|------|--|--|--|---------------------------|----------|--------|-----|--|--|---------------------------------|--------|----|--|-------|--|---------------------------|----|--|--------------------------------------|-------------------------|--|-----|--|--------|--|----------------|------|--|----------|--|--|--|--|
|      | <p>(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 (0.5%), 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><b>(2)その他の副作用</b><br/>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" data-bbox="250 941 869 1382"> <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, 瘙癢, 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></td> <td>痙攣等の神経症状</td> <td></td> <td></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, 瘙癢, 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 |  |  |  |  |
| 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, 瘙癢, 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   |  |                           |          |        |     |  |  |                                 |        |    |  |       |  |                           |    |  |                                      |                         |  |     |  |        |  |                |      |  |          |  |  |  |  |

|             |  |      |   |  |  |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
|-------------|--|------|---|--|--|--|---------|--------------------------------------|--|--|--|-----|--|--|---|--|--|--|
| 販売名         | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5  |      | メロペニン®点滴用バイアル 0.25 g, メロペニン®点滴用バイアル 0.5 g, メロペニン®点滴用キット 0.5 g   | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g  |  |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
|             | <table border="1"> <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<sup>注3)</sup></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, 尿中ウロビリルン陽性</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> </table> <p>注3) 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> | 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 <sup>注3)</sup> |  |  |  | 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, 尿中ウロビリルン陽性 | 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 |  |  |
| 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 <sup>注3)</sup>   |      |   |  |  |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
| 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, 尿中ウロビリルン陽性   | 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 |  |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
| 使用上の注意 (続き) | <b>5. 高齢者への投与</b><br>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。<br>(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。<br>(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。   |      | <b>5. 高齢者への投与</b><br>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。<br>(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。<br>(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。      |  | <b>5. 高齢者への投与</b><br>高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、1回0.5 gから投与を開始し、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。<br>(1) 発疹、発熱等のアレルギー症状並びに下痢等の消化器症状等の副作用が報告されている。<br>(2) 他のセフェム系抗生物質においてビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。 |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
| 使用上の注意 (続き) | <b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br>(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。<br>(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。  |      | <b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br>(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。〕<br>(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。〕 |  | <b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br>(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。〕<br>(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。〕  |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
| 使用上の注意 (続き) | <b>7. 小児等への投与</b><br>(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)。<br>(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。<br>[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]   |      | <b>7. 小児等への投与</b><br>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  |  | <b>7. 小児等への投与</b><br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。  |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |
| 使用上の注意 (続き) | <b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b><br>(1) 本剤の投与により、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。<br>(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。   |      | <b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b><br>(1) テス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。<br>(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。                              |  | <b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b><br>(1) テス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。<br>(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。   |  |         |                                      |  |  |  |     |  |  |   |  |  |  |

|                |   |  |  |
|----------------|---|--|--|
| 販売名            | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g   | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g  |
|                |   | (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。   |  |
| 使用上の注意<br>(続き) | <p><b>9.過量投与</b><br/>過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。</p>  | <p><b>9.適用上の注意</b><br/>(1)投与経路<br/>本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。<br/>(2)調製時<br/>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、室温保存では6時間以内に、5℃保存では24時間以内に使用すること。<br/>0.5g バイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。<br/>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。</p>  | <p><b>9. 過量投与</b><br/>過量投与により、意識障害、痙攣等の精神神経症状を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤は血液透析により体内から除去されるが、腹膜透析は有効ではない。</p>   |
| 使用上の注意<br>(続き) | <p>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5</p> <p><b>10.適用上の注意</b><br/><b>(1)調製方法：</b><br/>1)点滴静注に際しては補液に溶解して注射すること。また、<u>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、緩徐に注射すること。</u><br/>2)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）。<br/>3)溶解後は速やかに使用すること。<br/>4)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。</p> <p><b>(2)調製時：</b><br/>1) 配合変化<br/>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。<br/>ジェムザール注射用 1 g, 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, フェジン静注 40 mg<br/>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。<br/>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<br/>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</p> | <p><b>10.その他の注意</b><br/>(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。<br/>(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 では尿管障害像が認められた。<br/>(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> | <p><b>10. 適用上の注意</b><br/>(1)<b>投与経路：</b>本剤は静脈内注射にのみ使用すること。<br/>(2)<b>投与速度：</b>静脈内大量投与により、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、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。また、点滴静注は30分以上かけて静脈内に注射すること。<br/>(3)<b>調製方法：</b>調製後は速やかに使用すること。<br/>(4)<b>配合変化：</b>メシル酸ガベキサート製剤と配合すると、配合直後に沈殿が起こることがあるので、配合を避けること。</p> |

|            |   |   |  |
|------------|---|---|--|
| <p>販売名</p> | <p>ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5</p>  | <p>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, メロペン®点滴用キット 0.5 g</p> | <p>注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g</p> |
|            | <p>管又はピギーバック方式により投与すること。<br/>                 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, 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。<br/>                 パンスポリン静注用 1 g, ロセフィン静注用 1 g</p> <p>2) 調製時の注意<br/>                 本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので, 本剤を調製する際には手袋を使用するなど, 直接の接触を極力避けること。</p> <p><b>(3)投与経路:</b> 静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。<br/> <b>(4)静脈内投与時:</b> 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。<br/>                 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。<br/>                 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>ゾシン®配合点滴静注用バッグ4.5<br/> <b>10.適用上の注意</b><br/> <b>(1)調製方法:</b><br/> <u>1)用時, 下室の日局生理食塩液に溶解し, 点滴静注すること(「取扱い上の注意」の項参照).</u><br/>                 2)本剤の使用にあたっては, 完全に溶解したことを確認すること。<br/>                 3)溶解後は速やかに使用すること。<br/>                 4)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。<br/>                 5)残液は決して使用しないこと。</p> <p><b>(2)調製時:</b><br/>                 1)配合変化<br/>                 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。<br/>                 ジェムザール注射用 1 g, 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, フェジン静注 40 mg<br/>                 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。</p> |   |  |

|             |   |  |   |
|-------------|---|--|---|
| 販売名         | ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5, ゾシン®配合点滴静注用バッグ 4.5   | 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, メロペン®点滴用キット 0.5 g | 注射用マキシビーム®0.5 g, 注射用マキシビーム®1 g, マキシビーム®点滴静注用バッグ 1 g |
|             | <p>アミゼット B 輸液, アミゼット XB 輸液, キドミン輸液, フトラール注 400 mg, 5-FU 注 250 協和, ネオフィリン注 250 mg</p> <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.<br/>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.<br/>パンスポリン静注用 1 g, ロセフィン静注用 1 g</p> <p>2)調製時の注意<br/>本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので, 本剤を調製する際には手袋を使用するなど, 直接の接触を極力避けること.<br/><b>(3)投与経路:</b> 点滴静注のみに使用すること.<br/><b>(4)投与时:</b> 次のことから, 投与に際しては点滴部位, 点滴方法等に十分注意し, 点滴速度はできるかぎり緩徐にすること.<br/>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.<br/>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.<br/>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> |  |   |
| 使用上の注意 (続き) | <p><b>11.その他の注意</b></p> <p>(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.<br/>(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.<br/>(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  | —   | 2013 年 12 月改訂 (第 17 版)                                     | 2013 年 4 月改訂 (第 15 版)                               |
| 備考          | 本剤  | —  | —   |

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

**ゾシン静注用 2.25, 同 4.5**

**ゾシン配合点滴静注用バッグ 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）                   | 4  |
| 1.8.1   | 添付文書（案）                   | 4  |
| 1.8.2   | 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 | 15 |
| 1.8.2.1 | 効能・効果（案）及びその設定根拠          | 15 |
| 1.8.2.2 | 用法・用量（案）及びその設定根拠          | 16 |
| 1.8.3   | 使用上の注意（案）及びその設定根拠         | 27 |

## 表一覧

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| 表 1.8.2.1.2-1   | 国内で実施した臨床試験での解熱効果及び臨床効果（成人及び小児）  | 16 |
| 表 1.8.2.1.2-2   | 外国で実施された臨床試験及び評価論文での TAZ/PIPC の有効性   | 16 |
| 表 1.8.2.2.2.1-1 | 本剤 4.5 g 投与時の % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC  | 19 |
| 表 1.8.2.2.2.1-2 | 本剤を 4.5 g 1 日 3 回及び 4 回投与したときの臨床分離菌に対する % Time above MIC 30% 及び 50% の達成確率                    | 19 |
| 表 1.8.2.2.2.1-3 | 臨床分離菌と国内第 III 相臨床試験で分離された原因菌の感受性の比較（成人由来菌）   | 20 |
| 表 1.8.2.2.2.2-1 | 本剤の 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時と 90 mg/kg 1 日 4 回投与時の % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC         | 22 |
| 表 1.8.2.2.2.2-2 | 本剤の 90 mg/kg 1 日 4 回投与時及び 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時の臨床分離菌に対する % Time above MIC 30% 及び 50% の達成確率 | 23 |
| 表 1.8.2.2.2.3-1 | 本剤を点滴及び静注で投与された成人及び小児患者における副作用の発現頻度  | 25 |
| 表 1.8.2.2.2.3-2 | 本剤 4.5 g を 5 分静注及び 30 分点滴静注した時の PK パラメータ   | 26 |
| 表 1.8.2.2.2.3-3 | 本剤 4.5 g を 5 分静注及び 30 分点滴静注した時の % Time above MIC   | 26 |
| 表 1.8.3-1       | 使用上の注意（案）及びその設定根拠  | 28 |

## 略号一覧表

| 略号            | 内容  |
|---------------|---|
| Al-P          | Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ                        |
| ALT           | Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ               |
| AST           | Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ          |
| CCDS          | Company Core Data Sheet : 企業中核データシート                      |
| FN            | Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症                           |
| $\gamma$ -GTP | $\gamma$ -Glutamyl transferase : $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ |
| MIC           | Minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度               |
| PK            | Pharmacokinetics : 薬物動態                                   |
| PK-PD         | Pharmacokinetics-Pharmacodynamics : 薬物動態-薬力学              |

## 菌名・真菌名等の略号

| 略号                    | 内容                                       |
|-----------------------|--|
| <i>B. fragilis</i>    | <i>Bacteroides fragilis</i>              |
| <i>E. cloacae</i>     | <i>Enterobacter cloacae</i>              |
| <i>E. coli</i>        | <i>Escherichia coli</i> : 大腸菌            |
| <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. pneumoniae</i>  | <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 肺炎桿菌      |
| <i>M. catarrhalis</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i>             |
| <i>P. aeruginosa</i>  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 緑膿菌      |
| <i>P. mirabilis</i>   | <i>Proteus mirabilis</i>                 |
| <i>S. aureus</i>      | <i>Staphylococcus aureus</i> : 黄色ブドウ球菌   |
| <i>S. marcescens</i>  | <i>Serratia marcescens</i>               |
| <i>S. pneumoniae</i>  | <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 肺炎球菌   |

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5 の添付文書（案）を 5～9 ページに, ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5 の添付文書（案）を 10～14 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5版 (2014年6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  
 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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       |
| 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          |                  |

日本薬局方 注射用タゾバクタム・ピペラシリン

**ゾシン**® 静注用 2.25  
**ゾシン**® 静注用 4.5

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]

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。

**【用法及び用量】**

**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 4.5 g (力価) を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

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

・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

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

**2. 発熱性好中球減少症**

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

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

**〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉**

1. 肺炎患者の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、発熱性好中球減少症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。
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

**【組成・性状】**

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| 販売名               | ゾシン静注用 <sup>注)</sup> 2.25                   | ゾシン静注用 <sup>注)</sup> 4.5                   |
| 成分・含量<br>(1バイアル中) | タゾバクタム0.25 g (力価) 及び<br>ピペラシリン水和物2.0 g (力価) | タゾバクタム0.5 g (力価) 及び<br>ピペラシリン水和物4.0 g (力価) |
| 添加物               | 炭酸水素ナトリウム <sup>注1)</sup> 395 mg             | 炭酸水素ナトリウム <sup>注1)</sup> 789 mg            |
| 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 <sup>注2)</sup> |
|------------------|--------------------|---------|---------------------|
| 注射液              | 4.5 g (力価) /20 mL  | 5.7~6.0 | 約3                  |
| 生理食塩液            | 4.5 g (力価) /20 mL  | 5.7~6.0 | 約4                  |
|                  | 4.5 g (力価) /100 mL | 5.0~5.6 | 約2                  |
| 5% (w/v) ブドウ糖注射液 | 4.5 g (力価) /20 mL  | 5.7~6.0 | 約4                  |
|                  | 4.5 g (力価) /100 mL | 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】**

**1. 一般感染症**

**<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、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**

**〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉**

1. 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。

**2. 発熱性好中球減少症**

- (1) 本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。
  - ・1回の検温で38°C以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5°C以上の発熱
  - ・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される場合

(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患者についてのみ実施すること。

(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。

(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

注) 処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること

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**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)**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。**
- 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。〔「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 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。
- 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。

## 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。 | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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

### ○一般感染症<sup>1)~7)</sup>

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%、Al-P上昇3.7%等であった。

### ○発熱性好中球減少症<sup>8)</sup>

臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてγ-GTP上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT (GPT) 上昇2.3%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**：ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、喘息様発作、痒疹等) (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 (0.3%)、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 (0.5%)、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、痒疹、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、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  |   |   |
| 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 <sup>注3)</sup>                                     |   |   |
| 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、アンモニウム上昇、低カリウム血症、クロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリゲン陽性 | 動悸、発汗、胸痛、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) 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。

### 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、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.過量投与

過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。

### 10.適用上の注意

#### (1)調製方法：

1)点滴静注に際しては補液に溶解して注射すること。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、緩徐に注射すること。

2)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)。

3)溶解後は速やかに使用すること。

4)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)配合変化<sup>2)</sup>

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

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、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

#### 2)調製時の注意

本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際には手袋を使用するなど、直接の接触を極力避けること。

(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こすことがある。

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。

### 11.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。

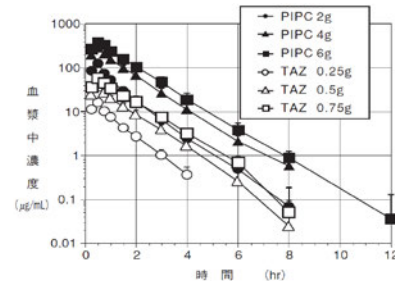
(2)併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

(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720mg/kg/日を5週間、あるいは生後52~64日のイヌに4,500mg/kg/日を7週間)で、散在性の腎囊胞が認められたとの報告がある。

### 【薬物動態】

#### 1.血漿中濃度<sup>3,8,10)</sup>

健康成人に本剤(2.25g、4.5g及び6.75g<sup>注4)</sup>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、タズバクタム(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<sup>10)</sup>。



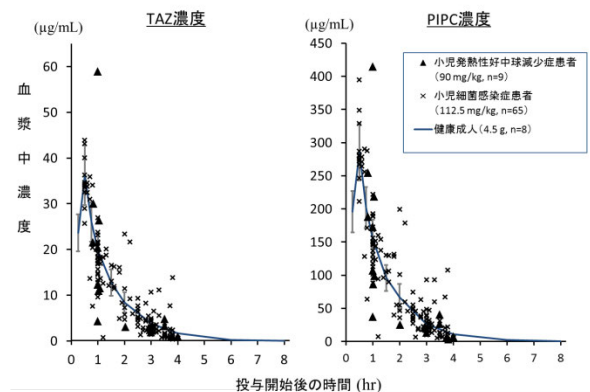
| 投与量                   | TAZ                              |                             |                          |                        |                             |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
|                       | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | V <sub>ss</sub><br>(L) | CL <sub>T</sub><br>(mL/min) |
| 2.25 g <sup>*1)</sup> | 17.5±2.0                         | 16.1±0.7                    | 0.698±0.091              | 12.9±1.1               | 241±34                      |
| 4.5 g <sup>*2)</sup>  | 47.4±9.5                         | 36.3±6.5                    | 0.814±0.106              | 12.0±1.4               | 182±34                      |
| 6.75 g <sup>*1)</sup> | 83.4±12.1                        | 58.2±9.2                    | 0.876±0.118              | 11.4±2.0               | 153±22                      |
| 投与量                   | PIPC                             |                             |                          |                        |                             |
|                       | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | V <sub>ss</sub><br>(L) | CL <sub>T</sub><br>(mL/min) |
| 2.25 g <sup>*1)</sup> | 125±19                           | 122±9                       | 0.820±0.110              | 13.9±1.2               | 272±44                      |
| 4.5 g <sup>*2)</sup>  | 366±68                           | 286±43                      | 0.868±0.080              | 12.0±1.6               | 188±36                      |
| 6.75 g <sup>*1)</sup> | 557±108                          | 380±43                      | 0.893±0.124              | 12.8±2.1               | 186±37                      |

(\*<sup>1)</sup>n=7, \*<sup>2)</sup>n=8, 平均±標準偏差)

図1 健康成人における30分間点滴静注時の血漿中濃度

注4)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。

小児細菌感染症患者に本剤112.5mg/kgを、30分かけて1日2回又は3回反復点滴静注した時の血漿中濃度の推移は、国内の臨床第1相試験で健康成人に本剤を4.5g、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ともに2歳未満の患者のAUC<sub>0-∞</sub>は他の年齢区分より高かった。C<sub>max</sub>、半減期(t<sub>1/2</sub>)は各年齢区分で類似していた<sup>3)</sup>。小児発熱性好中球減少症患者に本剤90mg/kgを、30分以上かけて1日4回反復点滴静注した時の血漿中濃度は、小児細菌感染症患者と顕著な違いは認められなかった(図2)。また、小児発熱性好中球減少症患者と小児細菌感染症患者のt<sub>1/2</sub>、全身クリアランス(CL<sub>T</sub>)及び分布容積(V<sub>d</sub>)には顕著な違いは認められなかった<sup>8)</sup>。





| 患者  | 年齢区分<br>(例数)     | 年齢<br>(体重(kg))          | 薬剤         | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL <sub>T</sub><br>(L/hr/kg) | Vd<br>(L/kg) |
|---|------------------|-------------------------|------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|
| 小児<br>発熱性<br>好中球<br>減少症<br>患者 <sup>※3</sup><br>90 mg/kg | 1~13歳<br>(n=9)   | 6±4歳<br>(18.8±7.7)      | TAZ        | 34.3±20.2                         | 21.8±16.2                   | 0.8±0.4                  | 0.39±0.23                    | 0.53±0.52    |
|   |                  |                         | PIPC       | 265.3±136.4                       | 175.3±113.6                 | 0.8±0.3                  | 0.39±0.23                    | 0.49±0.48    |
| 小児<br>細菌<br>感染症<br>患者 <sup>※4</sup><br>(112.5<br>mg/kg) | <9ヶ月<br>(n=7)    | 7.3±0.5ヶ月<br>(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±67.7                  | 1.3±0.2                  | 0.21±0.04                    | 0.38±0.01    |
|   | 9ヶ月~2歳<br>(n=19) | 14.6±4.0ヶ月<br>(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<br>(n=31)  | 3.3±1.2歳<br>(14.7±2.8)  | TAZ        | 40.9±5.1                          | 27.2±0.7                    | 0.9±0.1                  | 0.31±0.04                    | 0.38±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<br>(n=6)  | 8.7±1.5歳<br>(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, 14歳<br>(n=2)  | [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)

※3 30分以上かけて1日4回、反復点滴静注投与した。モデル解析により算出した値を示した。

※4 30分かけて1日2回又は3回、反復点滴静注した。母集団薬物動態解析(測定データ数:129点、CL及びVdに影響を与える共変量:体重)から患者ごとに推定された値を示した。

図2 小児患者における30分間点滴静注時の血中濃度散布図

2. 組織内移行<sup>11~20)</sup>

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<sup>21)</sup>

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<sup>10, 11, 22)</sup>

健康成人に本剤4.5g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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

なお、*in vitro*試験で、タゾバクタム及びピペラシリンは、有機アニオントランスポーター(OAT1, OAT3)を阻害した<sup>22)</sup>。

5. 腎機能障害患者での薬物動態<sup>23)</sup>

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<sub>1/2</sub>の遅延及びAUC<sub>0-24</sub>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]<sup>注4)</sup>

| Cr<br>(mL/min) | 例数 | 1日<br>投与間隔 | TAZ                               |                          | PIPC                              |                          |
|----------------|----|------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                |    |            | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg・hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(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

1. 一般感染症

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<sup>1~7)</sup>。

●疾患群別有効率<sup>※5)</sup>

| 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       |               |
|-----|--------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 成人  | 敗血症 <sup>※6)</sup> | 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%)    |
| 小児  | 肺炎                 | 49/50 (98.0%)   | 40/41 (97.6%)   | 40/41 (97.6%) |
|     | 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%) |               |

※5 投与終了時又は中止時の有効率

※6 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%)   |
| エンテロコッカス属     | 5/5 (100%)      | 11/11 (100%)  | 16/16 (100%)    |
| 大腸菌           | 58/61 (95.1%)   | 4/4 (100%)    | 62/65 (95.4%)   |
| シトロバクテラ属      | 6/7 (85.7%)     |               | 6/7 (85.7%)     |
| クレブシエラ属       | 22/23 (95.7%)   |               | 22/23 (95.7%)   |
| エンテロバクテラ属     | 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%)   |
| アシネトバクテラ属     | 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%)   |
| プレボテラ属        | 1/2 (50.0%)     |               | 1/2 (50.0%)     |
| 合計            | 301/320 (94.1%) | 65/70 (92.9%) | 366/390 (93.8%) |

2. 発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった<sup>8)</sup>。

●解熱効果及び臨床効果

| 対象患者 | 解熱効果 <sup>※7)</sup> |               | 臨床効果          |
|------|---------------------|---------------|---------------|
|      | 投与4日目               | 投与終了/中止時      | 投与終了/中止時      |
| 成人   | 47/94 (50%)         | 58/94 (61.7%) | 55/93 (59.1%) |
| 小児   | 5/8 (62.5%)         | 5/8 (62.5%)   | 6/8 (75.0%)   |

※7 1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

【薬効薬理】

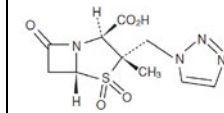
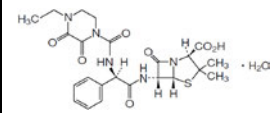
1. 抗菌作用<sup>24~29)</sup>

- (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β-ラクタマーゼ産生のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

2. 作用機序<sup>30~35)</sup>

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sporin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知見】

| 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<br>(Tazobactam)<br>(略号: TAZ)   | ピペラシリン水和物<br>(Piperacillin Hydrate)<br>(略号: PIPC・H <sub>2</sub> 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 <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S   | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S・H <sub>2</sub> 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。  | 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 <sup>-3</sup> (1-オクタノール/水,pH7)   | 7.1×10 <sup>-3</sup> (1-オクタノール/水,pH7)   |

## 【 包装 】

ゾシン静注用 2.25 : 10 パイアル

ゾシン静注用 4.5 : 10 パイアル

## 【主要文献】

- 1) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 73-87(2010)
- 2) 荒川創一ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 62-72(2010)
- 3) 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 88-102(2010)
- 4) 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 11-28(2010)
- 5) 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 29-49(2010)
- 6) 相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 50-61(2010)
- 7) 三嶋廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌, **60**(5), 560-572(2012)
- 8) 社内資料, 発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験(2014)
- 9) 社内資料, 配合変化試験(2008)
- 10) 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌, **58**(S-1), 1-10(2010)
- 11) 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot., **48**(3), 311-345(1995)
- 12) 大石和徳ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 452-467(1994)
- 13) 渡辺 彰ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 332-345(1994)
- 14) 宮本直哉ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 636-641(1994)
- 15) 北川敏博ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 559-567(1994)
- 16) 谷村 弘ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 612-628(1994)
- 17) 清水宏之ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 568-571(1994)
- 18) 保田仁介ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 657-665(1994)
- 19) 神崎寛子ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 666-670(1994)
- 20) 宍戸春美ほか：社内資料, 肺組織及び胸水中移行(1:4 製剤)
- 21) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 281-299(1994)
- 22) 社内資料, タゾバクタム及びピペラシリンのヒト有機アニオントランスポーターに対する阻害作用の検討 (2007)
- 23) ワイス社 社内資料 腎機能障害患者での薬物動態(1991)
- 24) 伊東優子ほか：富山化学工業㈱ 社内資料, 抗菌作用(2006)

- 25) 伊東優子ほか：富山化学工業㈱ 社内資料, 抗菌作用( $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌)(2006)
- 26) 田中知暁ほか：富山化学工業㈱ 社内資料, 抗菌作用(BLPACR)(2006)
- 27) 福田淑子ほか：富山化学工業㈱社内資料, 抗菌作用(ESBL産生菌)(2007)
- 28) 山口恵三ほか：日本化学療法学会雑誌, **59**(2), 177-187(2011)
- 29) Kuck, NA. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **33**(11), 1964-1969(1989)
- 30) 西野武志ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 73-101(1994)
- 31) 樺田千恵子ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 135-155(1994)
- 32) Higashitani, F. et al. : J. Antimicrob. Chemother., **25**(4), 567-574 (1990)
- 33) 栗原(新井)京子ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 51-61(1994)
- 34) 南 新三郎ほか：Chemotherapy, **42**(S-2), 164-177(1994)
- 35) 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 0120-591-818

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

開発  
大鵬薬品工業株式会社  
富山化学工業株式会社



201●年●月改訂 (第●版) (第1版 (2015年1月作成) 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  
 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

日本標準商品分類番号  
 876139

## ゾシン<sup>®</sup>配合点滴静注用バッグ4.5

注射用タゾバクタム・ピペラシリン

ZOSYN<sup>®</sup>

|      |                   |
|------|-------------------|
|      | ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5 |
| 承認番号 | 22600AMX01407000  |
| 薬価収載 |                   |
| 販売開始 |                   |
| 効能追加 | 201●年●月           |

### 【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         |                 | ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5                         |
|-------------|-----------------|---|
| 薬剤部<br>〔上室〕 | 成分・含量<br>(キット中) | タゾバクタム0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0 g (力価)    |
|             | 添加物             | 炭酸水素ナトリウム <sup>注1)</sup> 789 mg           |
|             | 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            |
| 溶解液部〔下室〕    |                 | 日局生理食塩液 100 mL<br>(100 mL中 塩化ナトリウム0.9g含有) |

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

| 濃度                         | pH      | 浸透圧比 <sup>注2)</sup> |
|----------------------------|---------|---------------------|
| 4.5 g (力価) /100 mL 日局生理食塩液 | 5.0~5.6 | 約2                  |

注2) 生理食塩液に対する比

Na含有量: 1キット中, Na 24.79 mEq (570 mg) を含有する。

### 【効能又は効果】

#### 1.一般感染症

##### <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, 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

##### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

1.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。

##### 2.発熱性好中球減少症

(1)本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。

- ・1回の検温で38°C以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5°C以上の発熱
- ・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される場合

(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患者についてのみ実施すること。

(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。

(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。

### 【用法及び用量】

#### 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 4.5 g (力価) を1日3回点滴静注する。肺炎の場合, 症状, 病態に応じて1日4回に増量できる。

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

##### ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

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

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

#### 2.発熱性好中球減少症

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

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

##### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1.肺炎患者の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、発熱性好中球減少症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。
- 3.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]

注) 処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること

## (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)]

《**バッグ製剤：生理食塩液に関する注意**》

- (1)心臓、循環器系機能障害のある患者  
[水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある (「組成・性状」の項参照)]
- (2)腎障害のある患者  
[高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある (「組成・性状」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**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)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。
  - 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。〔「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
  - 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。
  - 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。

**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。 | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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****○一般感染症<sup>1)~7)</sup>**

バイアル製剤での腹膜炎、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%、Al-P上昇3.7%等であった。

**○発熱性好中球減少症<sup>8)</sup>**

臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてγ-GTP上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT (GPT) 上昇2.3%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**：ショック、アナフィラキシー (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 (0.3%)、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 (0.5%)、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、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                                |   |   |  |
| 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 <sup>注3)</sup> |   |   |  |
| 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、アンモニウム上昇、低カリウム血症、クローラール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリルン陽性 | 頭悸、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) 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。

**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、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.過量投与

過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。

### 10.適用上の注意

#### (1)調製方法：

1)用時、下室の日局生理食塩液に溶解し、点滴静注すること(「取扱い上の注意」の項参照)。

2)本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。

3)溶解後は速やかに使用すること。

4)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。

5)残液は決して使用しないこと。

#### (2)調製時：

1)配合変化<sup>2)</sup>

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

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

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

#### 2)調製時の注意

本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際には手袋を使用するなど、直接の接触を極力避けること。

(3)投与経路：点滴静注のみに使用すること。

(4)投与时：次のことから、投与に際しては点滴部位、点滴方法等に十分注意し、点滴速度はできるかぎり緩徐にすること。

1)静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。

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。

### 11.その他の注意

(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。

(2)併用により、バクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

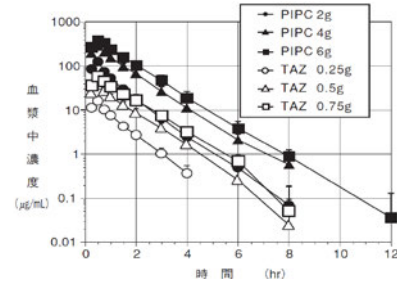
(3)幼若イヌを用いた反復投与毒性試験(生後2~4日のイヌに720mg/kg/日を5週間、あるいは生後52~64日のイヌに4,500mg/kg/日を7週間)で、散在性の腎嚢胞が認められた

との報告がある。

## 【薬物動態】

### 1.血漿中濃度<sup>3,8,10)</sup>

健康成人に本剤(2.25g、4.5g及び6.75g)<sup>注4)</sup>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<sup>10)</sup>。



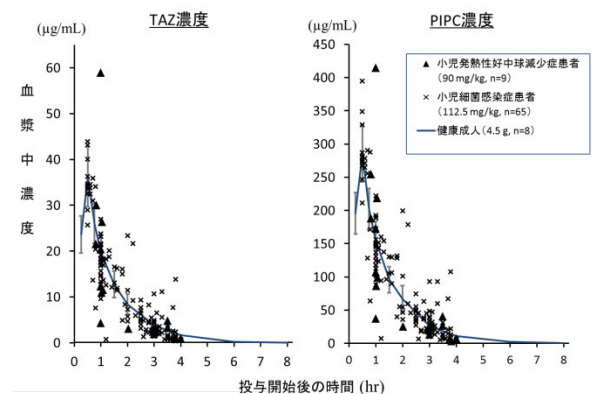
| 投与量                   | TAZ                              |                             |                          |                        |                             |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
|                       | AUC <sub>0~∞</sub><br>(µg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | V <sub>ss</sub><br>(L) | CL <sub>T</sub><br>(mL/min) |
| 2.25 g <sup>※1)</sup> | 17.5±2.0                         | 16.1±0.7                    | 0.698±0.091              | 12.9±1.1               | 241±34                      |
| 4.5 g <sup>※2)</sup>  | 47.4±9.5                         | 36.3±6.5                    | 0.814±0.106              | 12.0±1.4               | 182±34                      |
| 6.75 g <sup>※1)</sup> | 83.4±12.1                        | 58.2±9.2                    | 0.876±0.118              | 11.4±2.0               | 153±22                      |
| 投与量                   | PIPC                             |                             |                          |                        |                             |
|                       | AUC <sub>0~∞</sub><br>(µg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | V <sub>ss</sub><br>(L) | CL <sub>T</sub><br>(mL/min) |
| 2.25 g <sup>※1)</sup> | 125±19                           | 122±9                       | 0.820±0.110              | 13.9±1.2               | 272±44                      |
| 4.5 g <sup>※2)</sup>  | 366±68                           | 286±43                      | 0.868±0.080              | 12.0±1.6               | 188±36                      |
| 6.75 g <sup>※1)</sup> | 557±108                          | 380±43                      | 0.893±0.124              | 12.8±2.1               | 186±37                      |

(※1)n=7、(※2)n=8、平均±標準偏差)

図1 健康成人における30分間点滴静注時の血漿中濃度

注4)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。

小児細菌感染症患者に本剤112.5mg/kgを、30分かけて1日2回又は3回反復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4.5g、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ともに2歳未満の患者のAUC<sub>0~∞</sub>は他の年齢区分より高かった。C<sub>max</sub>、半減期(t<sub>1/2</sub>)は各年齢区分で類似していた<sup>3)</sup>。小児発熱性好中球減少症患者に本剤90mg/kgを、30分以上かけて1日4回反復点滴静注した時の血漿中濃度は、小児細菌感染症患者と顕著な違いは認められなかった(図2)。また、小児発熱性好中球減少症患者と小児細菌感染症患者のt<sub>1/2</sub>、全身クリアランス(CL<sub>T</sub>)及び分布容積(V<sub>d</sub>)には顕著な違いは認められなかった<sup>8)</sup>。





| 患者  | 年齢区分<br>[例数]          | 年齢<br>[体重(kg)]          | 薬剤          | AUC <sub>0-∞</sub><br>(μg·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL <sub>T</sub><br>(L/hr/kg) | Vd<br>(L/kg) |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|
| 小児<br>発熱性<br>好中球<br>減少症<br>患者 <sup>※3</sup><br>90 mg/kg | 1~13歳<br>[n=9]        | 6~4歳<br>[18±7.7]        | TAZ         | 34.3±20.2                        | 21.8±16.2                   | 0.8±0.4                  | 0.39±0.23                    | 0.53±0.52    |
|   |                       |                         | PIPC        | 265.3±136.4                      | 175.3±113.6                 | 0.8±0.3                  | 0.39±0.23                    | 0.49±0.48    |
| 小児<br>細菌<br>感染症<br>患者 <sup>※4</sup><br>(112.5<br>mg/kg) | <9ヶ月<br>[n=7]         | 7.3±0.5ヶ月<br>[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<br>[n=19]      | 14.6±4.0ヶ月<br>[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<br>[n=31]       | 3.3±1.2歳<br>[14.7±2.8]  | TAZ         | 40.9±5.1                         | 27.2±0.7                    | 0.9±0.1                  | 0.31±0.04                    | 0.38±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<br>[n=6]       | 8.7±1.5歳<br>[31.5±12.3] | TAZ         | 44.1±16.7                        | 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, 14歳<br>[n=2]  | 12, 14歳<br>[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)

※3 30分以上かけて1日4回、反復点滴静注した。モデル解析により算出した値を示した。

※4 30分かけて1日2回又は3回、反復点滴静注した。母集団薬物動態解析(測定データ数: 129点, CL及びVdに影響を与える共変量: 体重)から患者ごとに推定された値を示した。

図2 小児患者における30分間点滴静注時の血中濃度散布図

2. 組織内移行<sup>11~20)</sup>

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<sup>21)</sup>

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<sup>10, 11, 22)</sup>

健康成人に本剤4.5g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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

なお、*in vitro*試験で、タゾバクタム及びピペラシリンは、有機アニオントランスポーター(OAT1, OAT3)を阻害した<sup>22)</sup>。

5. 腎機能障害患者での薬物動態<sup>23)</sup>

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<sub>1/2</sub>の遅延及びAUC<sub>0-∞</sub>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]<sup>注4)</sup>

| Cr<br>(mL/min) | 例数 | 1日<br>投与間隔 | TAZ                              |                          | PIPC                             |                          |
|----------------|----|------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|                |    |            | AUC <sub>0-∞</sub><br>(μg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(μg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(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

1. 一般感染症

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<sup>1~7)</sup>。

●疾患群別有効率<sup>※5</sup>

| 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       |               |
|-----|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 成人  | 敗血症 <sup>※6</sup> | 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%)  |
| 小児  | 胆管炎               | 4/4 (100%)      | 4/4 (100%)      | 4/4 (100%)    |
|     | 肺炎                | 49/50 (98.0%)   | 40/41 (97.6%)   | 40/41 (97.6%) |
|     | 腎盂腎炎              | 4/4 (100%)      | 4/4 (100%)      | 4/4 (100%)    |
| 合計  | 361/387 (93.3%)   | 251/262 (95.8%) | 242/253 (95.7%) |               |

※5 投与終了時又は中止時の有効率

※6 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%)   |
| エンテロコッカス属     | 5/5 (100%)      | 11/11 (100%)  | 16/16 (100%)    |
| 大腸菌           | 58/61 (95.1%)   | 4/4 (100%)    | 62/65 (95.4%)   |
| シトロバクテラ属      | 6/7 (85.7%)     |               | 6/7 (85.7%)     |
| クレブシエラ属       | 22/23 (95.7%)   |               | 22/23 (95.7%)   |
| エンテロバクテラ属     | 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%)   |
| アシネトバクテラ属     | 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%)   |
| プレボテラ属        | 1/2 (50.0%)     |               | 1/2 (50.0%)     |
| 合計            | 301/320 (94.1%) | 65/70 (92.9%) | 366/390 (93.8%) |

2. 発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった<sup>8)</sup>。

●解熱効果及び臨床効果

| 対象患者 | 解熱効果 <sup>※7</sup> |               | 臨床効果          |
|------|--------------------|---------------|---------------|
|      | 投与4日目              | 投与終了/中止時      | 投与終了/中止時      |
| 成人   | 47/94 (50%)        | 58/94 (61.7%) | 55/93 (59.1%) |
| 小児   | 5/8 (62.5%)        | 5/8 (62.5%)   | 6/8 (75.0%)   |

※7 1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

【薬効薬理】

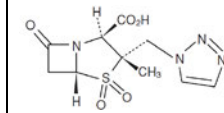
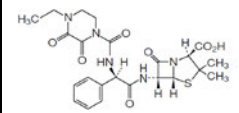
1. 抗菌作用<sup>24~29)</sup>

- (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β-ラクタマーゼ産生のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

2. 作用機序<sup>30~35)</sup>

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sporin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。

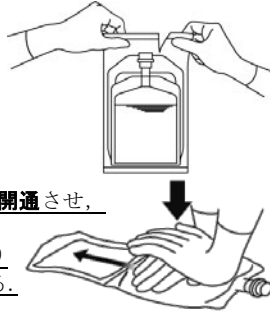
【有効成分に関する理化学的知見】

| 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<br>(Tazobactam)<br>(略号: TAZ)   | ピペラシリン水和物<br>(Piperacillin Hydrate)<br>(略号: PIPC・H <sub>2</sub> 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 <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S   | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S・H <sub>2</sub> 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。  | 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 <sup>3</sup> (1-オクタノール/水,pH7)  | 7.1×10 <sup>3</sup> (1-オクタノール/水,pH7)  |

## 【取扱い上の注意】

## 1. 溶解操作方法

(1) 使用直前に外袋を開封する。

(2) 溶解液部を手で押して**隔壁を開通**させ、**薬剤を完全に溶解**させる。

・薬剤部と溶解液部を交互に繰り返し押しすと、溶解しやすくなる。

(3) 溶解を確認する。

上記操作後、ゴム栓部の汚染防止シールをはがして、輸液セットを装着する。なお、溶解後は速やかに使用すること。

## 2. 下記の点に注意すること。

(1) 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

(2) 次の場合は使用しないこと。

- 1) 外袋が破損している場合。
- 2) 溶解液の漏れが認められる場合。
- 3) 隔壁の開通前に薬剤が溶解している場合。
- 4) 薬剤が変色している場合や溶解液が着色している場合。
- 5) ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。

(3) ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。

(4) 通気針は不要である。

(5) 連結管 (U字管) による連続投与は行わないこと。

(6) 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

## 【 包 装 】

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5 : 10 キット

## 【主要文献】

- 1) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，73-87(2010)
- 2) 荒川創一ほか：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，62-72(2010)
- 3) 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，88-102(2010)
- 4) 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，11-28(2010)
- 5) 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，29-49(2010)
- 6) 相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，50-61(2010)
- 7) 三鴨廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌，**60**(5)，560-572(2012)
- 8) 社内資料，発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験(2014)
- 9) 社内資料，配合変化試験(2008)
- 10) 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌，**58**(S-1)，1-10(2010)
- 11) 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot.，**48**(3)，311-345(1995)
- 12) 大石和徳ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，452-467(1994)
- 13) 渡辺 彰ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，332-345(1994)
- 14) 宮本直哉ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，636-641(1994)
- 15) 北川敏博ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，559-567(1994)

- 16) 谷村 弘ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，612-628(1994)
- 17) 清水宏之ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，568-571(1994)
- 18) 保田仁介ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，657-665(1994)
- 19) 神崎寛子ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，666-670(1994)
- 20) 穴戸春美ほか：社内資料，肺組織及び胸水中移行(1:4 製剤)
- 21) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，281-299(1994)
- 22) 社内資料，タゾバクタム及びピペラシリンのヒト有機アニオントランスポーターに対する阻害作用の検討 (2007)
- 23) ワイス社 社内資料 腎機能障害患者での薬物動態(1991)
- 24) 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用(2006)
- 25) 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用( $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌)(2006)
- 26) 田中知暁ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用(BLPACR)(2006)
- 27) 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)
- 28) 山口恵三ほか：日本化学療法学会雑誌，**59**(2)，177-187(2011)
- 29) Kuck, NA. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **33**(11)，1964-1969(1989)
- 30) 西野武志ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，73-101(1994)
- 31) 樺田千恵子ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，135-155(1994)
- 32) Higashitani, F. et al. : J. Antimicrob. Chemother., **25**(4)，567-574 (1990)
- 33) 栗原(新井)京子ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，51-61(1994)
- 34) 南 新三郎ほか：Chemotherapy，**42**(S-2)，164-177(1994)
- 35) 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 0120-591-818

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



開発

大鵬薬品工業株式会社  
 東京都千代田区神田錦町1-27  
 大鵬薬品工業株式会社  
 富山化学工業株式会社

®登録商標

## 1.8.2 効能・効果（案）、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

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5 及びゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5（以下、本剤）の本申請での適応菌種及び適応症を以下に示した（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）。

#### 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

##### 1.8.2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠

発熱性好中球減少症（FN）は、好中球数が 1000 / $\mu$ L 未満で 500 / $\mu$ L 未満になる可能性がある状況下で、腋窩温で 37.5°C 以上（口腔内温 $\geq$ 38.0°C）の発熱が生じ、薬剤熱、腫瘍熱、膠原熱、アレルギーなど原因がはっきりわかっているものを除外できる場合に定義される。癌患者では、細菌性又は真菌性敗血症は患者死因として最も重要な因子であるが、特に好中球数減少時には原因菌の検出が困難な場合が多い。しかし、抗菌薬のエンピリック投与により 60%～70%が改善することから、FN の大半は何らかの細菌感染症によるものと考えられている。

FN の治療には緑膿菌を含む広域抗菌スペクトルを有し、かつ、 $\beta$ -lactamase に安定な抗菌薬が望まれることから、本剤は FN を適応症として 60 ヶ国以上で承認され、国内外の多くの FN 診療ガイドライン<sup>1-6)</sup>で第一選択薬として推奨されている。本剤が FN の適応を取得し、FN 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も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。

国内で実施した FN 患者を対象とした本剤の臨床試験成績を表 1.8.2.1.2-1 に示した。

登録された成人の患者 118 例に本剤が投与され、94 例で有効性が評価された。主要評価項目である投与 4 日目の解熱効果の有効率は 50.0%（47/94 例）であった。投与終了/中止時の解熱効果の有効率は 61.7%（58/94 例）で、解熱効果発現までの日数（平均値 $\pm$ 標準偏差）は 3.7 $\pm$ 2.1 日であった。臨床効果の投与終了/中止時での有効率（「著効」及び「有効」の割合）は 59.1%（55/93 例）であった。投与開始前に検出された原因菌は 15 株であり、いずれの菌株も投与 4 日目までに消失した。

小児では、12 例に本剤が投与され、8 例で有効性が評価された。

主要評価項目である投与 4 日目の解熱効果、副次評価項目である投与終了/中止時の解熱効果の有効率はいずれも 5/8 例（62.5%）であった。解熱効果発現までの日数は 3.9 $\pm$ 2.9 日であった。臨

床効果の投与終了/中止時での有効率は 6/8 例（75.0%）であった。小児ではいずれの患者からも原因菌が検出されなかったため、細菌学的効果は評価できなかった。

表 1.8.2.1.2-1 国内で実施した臨床試験での解熱効果及び臨床効果（成人及び小児）

| 対象患者 | 解熱効果       |              | 臨床効果         |
|------|------------|--------------|--------------|
|      | 投与 4 日目    | 投与終了/中止時     | 投与終了/中止時     |
| 成人   | 47/94（50%） | 58/94（61.7%） | 55/93（59.1%） |
| 小児   | 5/8（62.5%） | 5/8（62.5%）   | 6/8（75.0%）   |

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-9, 表 11-17, 表 11-20, 表 11-27, 表 11-33, 表 11-35 より抜粋

外国で実施された臨床試験及び FN 診療ガイドライン<sup>1,2)</sup>で本剤が推奨される根拠となったエビデンスを表 1.8.2.1.2-2 に示した。

成人の FN 患者を対象とした 5 試験のうち 3 試験で、本剤の用法・用量は 4.5 g 1 日 4 回投与であった。評価項目は国内で実施した臨床試験と同様に解熱と感染症状の回復であり、本剤の有効率（投与終了時）は 37.3%～51.5%であった。また、小児の FN 患者を対象とした 3 試験における本剤の用法・用量は 90 mg/kg 1 日 4 回投与で、臨床効果の有効率（投与終了時）は 52.6%～60.0%であった。

表 1.8.2.1.2-2 外国で実施された臨床試験及び評価論文での TAZ/PIPC の有効性

| 対象患者 | 試験番号/<br>論文著者名   | 用法・用量            | 主な評価項目                | 有効率              | 引用            |
|------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| 成人   | D68P19           | 3.375 g 1 日 6 回  | 投与終了時/中止時の解熱, 感染症状の回復 | 37.3%（19/51 例）   | 第 5.3.5.1.1 項 |
|      | D68P533          |                  |                       | 37.5%（15/40 例）   | 第 5.3.5.1.2 項 |
|      | D68P523          |                  |                       | 51.5%（52/101 例）  | 第 5.3.5.2.2 項 |
|      | Bow EJ. 他        | 4.5 g 1 日 4 回    |                       | 39.6%（105/265 例） | 第 5.3.5.1.4 項 |
|      | Del Favero 他     |                  |                       | 49%（179/364 例）   | 第 5.3.5.1.5 項 |
| 小児   | D68P542          | 90 mg/kg 1 日 4 回 |                       | 52.6%（40/76 例）   | 第 5.3.5.1.3 項 |
|      | Corapcioglu F. 他 |                  |                       | 56%（14/25 例）     | 第 5.3.5.1.6 項 |
|      | Uygan V. 他       |                  | 60.0%（39/65 例）        | 第 5.3.5.1.7 項    |               |

一方、国内で FN の適応症を取得している抗菌薬はセフェピムとメロペネムであり、メロペネムは国内の成人及び小児の FN 患者を対象に臨床試験を実施している。成人での試験成績は、投与 4 日目及び投与終了時/中止時の解熱効果の有効率がそれぞれ 40.0%及び 49.0%、投与終了時/中止時の臨床効果の有効率は 47.3%であったと報告されている。また、小児では、投与 4 日目及び投与終了時/中止時の解熱効果の有効症例数はそれぞれ 4/6 例及び 3/6 例、投与終了時/中止時の臨床効果の有効症例数は 3/4 例であったと報告されている<sup>7)</sup>。

以上のように、外国試験と同じ用法・用量で実施した国内試験で、成人及び小児の FN 患者の臨床成績が外国試験の成績と同様であったことから、本剤の外国の FN 患者での有効性を日本人の FN 患者でも確認できたと考えた。更に、国内で FN の承認を取得している他剤の国内臨床試験の成績と大きく異なることも確認できたことから、本剤を国内の FN 患者の治療薬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。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。

なお、第十六改正 日本薬局方第二追補 (平成 26 年 2 月 28 日、厚生労働省告示第 47 号) に「注射用タゾバクタム・ピペラシリン」が記載されたため、本剤の「タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム」を「タゾバクタム・ピペラシリン」に変更する軽微変更届 (平成 26 年 12 月 19 日) を行っている。また、「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。」については、「適用上の注意」に記載位置を変更し、「静脈内注射」を「緩徐に静脈内注射」に変更した。

## ○ゾシン静注用 2.25, ゾシン静注用 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・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を 1 日 3 回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

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

#### ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

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

### 2. 発熱性好中球減少症

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

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

## ○ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

### 1. 一般感染症

#### ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

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

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

#### ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

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

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



**2. 発熱性好中球減少症**

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

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

**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 FN 患者での用法・用量は、本剤の薬物動態（PK）、臨床分離菌に対する抗菌力、薬物動態-薬力学（PK-PD）解析結果、臨床試験での有効性と安全性、製造販売後調査での安全性情報及び外国での使用状況をもとに設定した。

本剤は、敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管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、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎では1回 4.5 gを1日3回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では1回 4.5 gを1日2回投与であり、肺炎では4回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では3回投与に増量することが認められている。外国での FN 患者に対する本剤の用法・用量は1回 4.5 gを1日4回投与であり（第 1.6.1 項）、国内外の主要な FN 診療ガイドライン<sup>1-6)</sup>でも、治療に難渋する FN の抗菌薬治療に際しては、より殺菌効果の期待できる用法・用量が望ましいと考えられ、抗菌薬の最大量投与を原則とされていることから、推奨されている本剤の用法・用量は1回 4.5 gを1日4回投与となっている。

本剤の PK については、日本人健康成人、日本人肺炎患者、外国人健康成人、外国人 FN 患者及び外国人腹腔内感染症患者で検討されている。タゾバクタム及びピペラシリン共に外国人腹腔内感染症患者での分布容積はやや高い傾向にあったが、各患者集団で消失半減期、全身クリアランス及び分布容積に顕著な違いはみられなかったことから、健康成人及び他の成人患者集団と成人 FN 患者で本剤の PK が大きく異なる可能性は低く、成人 FN 患者で特別な用量調節は不要であると考えられた（第 2.5.3.1.1 項）。

本剤の主剤であるピペラシリンはペニシリン系抗菌薬であり、% Time above MIC（MIC：最小発育阻止濃度）が効果に相関し、その値が 30%を上回る場合は、原因菌の増殖抑制効果による有効性が期待できるとされている<sup>8)</sup>。本剤の 4.5 gを肺炎患者に30分間点滴投与したときの PK の成績から、% Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC（%Time above MIC が 30%を上回る MIC：30% T>MIC）に加えて、最大殺菌作用を示すと考えられている% Time above MIC が 50%を上回るブレイクポイント MIC（50% T>MIC）を算出し、表 1.8.2.2.2.1-1 に示した<sup>9)</sup>。

表 1.8.2.2.1-1 本剤 4.5 g 投与時の% Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC

| % Time above MIC                  | 30% T>MIC |     |     | 50% T>MIC |     |     |
|-----------------------------------|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|
|                                   | 1 日投与回数   | 2 回 | 3 回 | 4 回       | 2 回 | 3 回 |
| ブレイクポイント MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 16        | 32  | 64  | 4         | 16  | 32  |

MIC は piperacillin の濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) で表した。

第 5.4.32 項 田中 表 56 より抜粋

ブレイクポイント MIC は、30% T>MIC と 50% T>MIC のいずれでも 4 回投与で最大となり、50% T>MIC では MIC が 32  $\mu\text{g/mL}$  の原因菌の場合でも有効性が期待できると推測された。

FN の原因菌として、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、肺炎球菌、連鎖球菌属、腸球菌属、グラム陰性桿菌では緑膿菌、クレブシエラ属、大腸菌のほか、頻度は落ちるものの、腸内細菌科の諸菌種 (エンテロバクター属、セラチア属、シトロバクター属、プロテウス属)、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、ステノトロフォモナス・マルトフィリアなどが見られるとしている<sup>10)</sup>。そこで、これらの菌種を含む最近の臨床分離株 (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、第 1 回、で 2010 年に分離された成人及び小児由来の 21 菌属・菌種、計 4310 株) の本剤感受性分布<sup>11)</sup>と成人の市中肺炎患者での本剤の PK から PK-PD 解析<sup>9)</sup>を行い、その成績を表 1.8.2.2.1-2 に示した。

表 1.8.2.2.1-2 本剤を 4.5 g 1 日 3 回及び 4 回投与したときの臨床分離菌に対する %Time above MIC 30%及び 50%の達成確率

| 菌属・菌種   | 菌株数 | MIC <sub>90</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 1 日 3 回投与時の<br>達成確率 (%) |           | 1 日 4 回投与時の<br>達成確率 (%) |           |
|---|-----|---|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
|   |     |   | 30% T>MIC               | 50% T>MIC | 30% T>MIC               | 50% T>MIC |
| <i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)                           | 293 | 2   | 100                     | 98.7      | 100                     | 99.7      |
| CNS <sup>a)</sup> (メチシリン感受性)                          | 210 | 0.5                                       | 100                     | 99.6      | 100                     | 100       |
| <i>S. pneumoniae</i>                                  | 267 | 2   | 100                     | 99.1      | 100                     | 99.8      |
| <i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐性)                        | 62  | 4   | 99.9                    | 98.1      | 100                     | 99.3      |
| <i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. pneumoniae</i> を除く) | 299 | 0.25                                      | 100                     | 99.6      | 100                     | 99.9      |
| <i>E. faecalis</i>                                    | 218 | 8   | 99.6                    | 96.8      | 100                     | 98.8      |
| <i>M. catarrhalis</i>                                 | 186 | $\leq 0.06$                               | 100                     | 99.9      | 100                     | 100       |
| <i>E. coli</i>  | 304 | 4   | 97.9                    | 96.0      | 98.1                    | 97.4      |
| <i>E. coli</i> (ESBLs <sup>b)</sup> 産生菌)              | 54  | 8   | 99.8                    | 97.0      | 100                     | 99.1      |
| <i>Citrobacter</i> spp.                               | 234 | 32  | 91.4                    | 83.9      | 93.3                    | 88.9      |
| <i>K. pneumoniae</i>                                  | 231 | 8   | 98.0                    | 94.4      | 98.6                    | 97.0      |
| <i>E. cloacae</i>                                     | 197 | 128                                       | 86.1                    | 80.1      | 88.4                    | 84.0      |
| <i>S. marcescens</i>                                  | 249 | 16  | 96.4                    | 90.0      | 98.1                    | 94.4      |
| <i>P. mirabilis</i>                                   | 218 | 0.5                                       | 100                     | 99.4      | 100                     | 99.9      |
| <i>Proteus</i> spp. (インドール陽性)                         | 114 | 0.5                                       | 100                     | 99.5      | 100                     | 100       |
| <i>Providencia</i> spp.                               | 80  | 4   | 98.4                    | 95.4      | 98.6                    | 97.6      |
| <i>H. influenza</i>                                   | 252 | 0.12                                      | 100                     | 99.9      | 100                     | 100       |
| BLNAR <sup>c)</sup>                                   | 114 | 0.12                                      | 100                     | 99.9      | 100                     | 100       |
| <i>P. aeruginosa</i>                                  | 303 | 64  | 87.7                    | 76.3      | 89.7                    | 84.6      |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                             | 240 | 128                                       | 87.4                    | 83.0      | 88.7                    | 85.9      |
| <i>B. fragilis</i> group                              | 185 | 8   | 97.8                    | 94.9      | 98.5                    | 97.1      |

a : Coagulase negative staphylococci, b : Extended spectrum  $\beta$ -lactamase, c :  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*

MIC は piperacillin の濃度で表した。

第 5.4.16 項 山口 Table 3 及び第 5.4.32 項 田中 表 11~32 より抜粋

本剤の 1 日 3 回投与では、%Time above MIC の 30%を閾値とした場合、すべての菌種で、達成確率は 80%を上回っていたが、殺菌効果の期待できる 50%を閾値とした場合、緑膿菌に対する達成確率は 80%を下回っていた。それに対して 1 日 4 回投与では、殺菌効果の期待できる 50%を閾

値とした場合、緑膿菌を含むすべての菌種で達成確率は80%を上回っており、3回投与に比べてより広範な菌種に対して有効性が期待できると考えられた。

国内のFN患者を対象として実施した臨床試験は、外国の使用状況及び日本人でのPKと国内における臨床分離菌の本剤感受性によるPK-PD解析の結果をもとに、本剤の用法・用量を4.5g1日4回投与に設定して実施した。国内試験での解熱効果は50.0% (47/94例)、臨床効果は59.1% (55/93例)、細菌学的効果は100% (15/15株)であり、4.5g1日4回投与の有効性が確認できたと考えた (表1.8.2.1.2-1)。

PK-PD解析 (表1.8.2.2.1-2) に用いた臨床分離菌と国内第III相臨床試験で分離された原因菌の本剤感受性をMIC範囲と感受性率で表1.8.2.2.1-3に示した。国内第III相臨床試験では、小児で原因菌が検出されなかったため、成人由来の臨床分離菌との比較を示した。

表 1.8.2.2.1-3 臨床分離菌と国内第III相臨床試験で分離された原因菌の感受性の比較  
(成人由来菌)

| 菌種  | 由来   | 菌株数 | MIC range  | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> | 感受性率 |
|---|------|-----|------------|-------------------|-------------------|------|
| 黄色ブドウ球菌 <sup>1)</sup><br>(メチシリン感受性)       | 臨床分離 | 249 | 0.5-2      | 1                 | 2                 | 100  |
|   | 国内試験 | 2   | 1          | -                 | -                 | 100  |
| コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 <sup>1)</sup><br>(メチシリン感受性) | 臨床分離 | 194 | ≤0.06-1    | 0.12              | 0.5               | 100  |
|   | 国内試験 | 1   | 2          | -                 | -                 | 100  |
| 連鎖球菌属 <sup>2)</sup>                       | 臨床分離 | 277 | ≤0.06-2    | 0.25              | 0.25              | 100  |
|   | 国内試験 | 4   | ≤0.06-0.25 | ≤0.06             | 0.25              | 100  |
| 大腸菌 <sup>1)</sup>                         | 臨床分離 | 282 | 0.5->128   | 2                 | 4                 | 97.9 |
|   | 国内試験 | 2   | 2          | -                 | -                 | 100  |
| クレブシエラ属 <sup>1)</sup>                     | 臨床分離 | 216 | 0.5->128   | 2                 | 8                 | 97.2 |
|   | 国内試験 | 2   | 2          | -                 | -                 | 100  |
| エンテロバクター属 <sup>1)</sup>                   | 臨床分離 | 186 | 1->128     | 2                 | 128               | 84.4 |
|   | 国内試験 | 1   | 2          | -                 | -                 | 100  |

1) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M100-S24, 2014) のブレイクポイント MIC による感受性率

2) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Vol.4.0, 2014) のブレイクポイント MIC による感受性率

国内第III相臨床試験で分離された原因菌の全株が本剤感受性であり、臨床分離菌の感受性の範囲内であった。

国内臨床試験の選択基準では、本剤の適応菌種を考慮してメチシリン耐性ブドウ球菌と真菌などの本剤非感受性の微生物による発熱性好中球減少症患者は除外対象とした。この除外基準は、比較した臨床分離菌の収集条件 (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, 第1回) と同じであり、本剤の適応菌種を反映していることから、国内第III相臨床試験で分離された原因菌の本剤感受性は、臨床現場を反映していると考えられた。

一方、安全性に関しては、解析対象となった117例のうち副作用が51例に70件発現しその発現率は43.6%であった。主な副作用 (2%以上発現) は、下痢 (13/117例, 11.1%)、肝機能異常 (10/117例, 8.5%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP) 増加 (8/117例, 6.8%)、低カリウム血症 (7/117例, 6.0%)、発疹及び血中クレアチニン増加 (各4/117例, 3.4%)、腎機能障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇 (各3/117例, 2.6%) であった (第5.3.5.2.1項)。

副作用のグレード別の発現割合は、グレード1が17.9% (21/117例)、グレード2が11.1% (13/117例)、グレード3が13.7% (16/117例)、グレード4が0.9% (1/117例) であり、グレード1が最も多く、グレード5の副作用はなかった。グレード4の副作用は、低カリウム血症0.9% (1/117例) であった。

グレード3の副作用は、低カリウム血症4.3%（5/117例）、下痢及び肝機能異常各3.4%（4/117例）、 $\gamma$ -GTP増加1.7%（2/117例）、間質性肺疾患、肝障害及び肝酵素上昇各0.9%（1/117例）であった。グレード3以上の副作用は、肝障害1例及び $\gamma$ -GTP増加1例を除き、いずれも治験薬の中止、又は薬物療法などの治療で回復又は軽快した。肝障害を発現した1例は、後観察期間中に他治療を施行し、治験薬との因果関係が評価不可能となったため発現後4日目に経過観察を終了した（第5.3.5.2.1項）。

本試験で発現した副作用を、本剤の既承認の適応症である一般感染症（敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎）を対象とした国内臨床試験の成績と比較した。

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（全7試験における評価可能症例数は486例）での副作用発現率は61.1%（297例）であり、FN患者を対象とした臨床試験での副作用発現率が一般感染症の患者の発現率を上回ることにはなかった。一般感染症患者における主な副作用は、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%等であり、FN患者での発現事象は一般感染症の患者と大きく異なることはなかった。また、臨床検査値も、FN患者に特有の変動は認められなかった。

以上のように、FN患者に発現した副作用は、既承認の一般感染症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、FN患者へ本剤4.5gを1日4回投与したときの安全性プロファイルは、一般感染症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25年7月15日までに投薬例として3685例が登録され、安全性は3642例で評価されている。副作用は285例（320件）に認められ、副作用発現率は7.8%（285/3642例）であった。副作用の内容は、下痢が88例（2.4%）、肝機能異常が63例（1.7%）、肝障害が27例（0.7%）、発疹が19例（0.5%）、腎機能障害が11例（0.3%）、血清クレアチニン増加が10例（0.3%）、ALT上昇が9例（0.3%）、白血球数減少が8例（0.2%）等であった。

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25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7回安全性定期報告、2013年9月13日提出、第5.3.6.1項）。外国の添付文書にも、本剤をFN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（第1.6.1項）。

以上のように、本剤の有効性と安全性を勘案し、成人のFN患者での本剤の用法・用量は、4.5g1日4回投与が適切であると考えた。

#### 1.8.2.2.2 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機会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で有効性、安全性及びPKについて検討し、敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管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、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎では1回112.5mg/kgを1日3回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では1回112.5mg/kgを1日2回投与であり、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では3回投与に増量することが認められている。

一方、外国の小児 FN 患者で承認されている用法・用量は、90 mg/kg 1 日 4 回投与であり、小児 FN 患者での本剤の評価論文では、その多くが 90 mg/kg 1 日 4 回投与で有効性と安全性が評価されている（第 5.3.5.1.6 項及び第 5.3.5.1.7 項）。

小児 FN 患者での用法・用量も、成人の場合と同様に本剤の PK、臨床分離菌に対する抗菌力、PK-PD 解析結果、臨床試験での有効性と安全性、製造販売後調査での安全性情報及び外国での使用状況をもとに設定した。

本剤の PK については、小児 FN 患者と小児一般感染症患者の消失半減期、全身クリアランス及び分布容積を比較した結果、顕著な違いが認められなかったことから、小児 FN 患者に本剤の 90 mg/kg を 1 日 4 回投与した場合、小児一般感染症患者と比較して PK が大きく異なる可能性は低いと考えられた（第 5.3.5.2.1 項）。

本剤を小児の一般感染症患者と FN 患者に投与したときの PK から母集団薬物動態解析を行い、112.5 mg/kg を 1 日 3 回投与したとき及び 90 mg/kg を 1 日 4 回投与したときの PK と % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC（% Time above MIC が 30% を上回る MIC : 30% T>MIC）に加えて、最大殺菌作用を示すと考えられている % Time above MIC が 50% を上回るブレイクポイント MIC（50% T>MIC）を算出し、表 1.8.2.2.2.2-1 に示した<sup>9)</sup>。

表 1.8.2.2.2.2-1 本剤の 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時と 90 mg/kg 1 日 4 回投与時の  
% Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC

| % Time above MIC<br>1 日投与回数 | 30% T>MIC          |                  | 50% T>MIC          |                  |
|-----------------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|
|                             | 112.5mg/kg 1 日 3 回 | 90 mg/kg 1 日 4 回 | 112.5mg/kg 1 日 3 回 | 90 mg/kg 1 日 4 回 |
| ブレイクポイント MIC (µg/mL)        | 32                 | 32               | 4                  | 16               |

MIC は piperacillin の濃度 (µg/mL) で表した。

第 5.4.32 項 田中 表 57 より抜粋

ブレイクポイント MIC は、30% T>MIC と 50% T>MIC のいずれでも 90 mg/kg 1 日 4 回投与で最大となり、50% T>MIC では 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与のブレイクポイント MIC が 4 µg/mL であるのに対して、90 mg/kg 1 日 4 回投与では MIC が 16 µg/mL の原因菌の場合でも有効性が期待できると推測された。

また、最近の臨床分離株の本剤感受性分布<sup>11)</sup>（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、第 1 回、で 2010 年に分離された成人及び小児由来の 21 菌属・菌種、計 4310 株）と小児患者における本剤の PK から PK-PD 解析<sup>9)</sup>を行い、その成績を表 1.8.2.2.2.2-2 に示した。

本剤の 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与では、% Time above MIC の 30% を閾値とした場合、すべての菌種で達成確率は 80% を上回っていたが、殺菌効果の期待できる 50% を閾値とした場合、腸球菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属及び緑膿菌に対する達成確率は 80% を下回っていた。それに対して 90 mg/kg 1 日 4 回投与では、50% を閾値とした場合でも緑膿菌を除くすべての菌種で達成確率は 80% を上回っており、112.5 mg/kg 1 日 3 回投与に比べてより広範な菌種に対して有効性が期待できると考えられた。

表 1.8.2.2.2.2-2 本剤の 90 mg/kg 1 日 4 回投与時及び 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時の  
臨床分離菌に対する %Time above MIC 30% 及び 50% の達成確率

| 菌属・菌種   | 菌株数 | MIC <sub>90</sub><br>(µg/mL) | 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与<br>時の達成確率 (%) |           | 90 mg/kg 1 日 4 回投与<br>時の達成確率 (%) |           |
|---|-----|------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
|   |     |                              | 30% T>MIC                           | 50% T>MIC | 30% T>MIC                        | 50% T>MIC |
| <i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)                           | 293 | 2                            | 100                                 | 95.6      | 100                              | 99.7      |
| CNS <sup>a)</sup> (メチシリン感受性)                          | 210 | 0.5                          | 100                                 | 99.6      | 100                              | 100       |
| <i>S. pneumoniae</i>                                  | 267 | 2                            | 100                                 | 96.4      | 100                              | 99.6      |
| <i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐性)                        | 62  | 4                            | 99.9                                | 88.2      | 100                              | 98.6      |
| <i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. pneumoniae</i> を除く) | 299 | 0.25                         | 100                                 | 99.4      | 100                              | 100       |
| <i>E. faecalis</i>                                    | 218 | 8                            | 99.7                                | 74.8      | 100                              | 94.7      |
| <i>M. catarrhalis</i>                                 | 186 | ≤0.06                        | 100                                 | 100       | 100                              | 100       |
| <i>E. coli</i>  | 304 | 4                            | 99.3                                | 88.0      | 99.5                             | 97.5      |
| <i>E. coli</i> (ESBLs <sup>b)</sup> 産生菌)              | 54  | 8                            | 99.7                                | 82.5      | 100                              | 96.1      |
| <i>Citrobacter</i> spp.                               | 234 | 32                           | 91.7                                | 71.6      | 94.1                             | 84.1      |
| <i>K. pneumoniae</i>                                  | 231 | 8                            | 97.3                                | 79.7      | 98.0                             | 93.4      |
| <i>E. cloacae</i>                                     | 197 | 128                          | 86.9                                | 69.7      | 88.6                             | 81.8      |
| <i>S. marcescens</i>                                  | 249 | 16                           | 93.8                                | 78.9      | 95.7                             | 89.2      |
| <i>P. mirabilis</i>                                   | 218 | 0.5                          | 100                                 | 98.9      | 100                              | 99.8      |
| <i>Proteus</i> spp. (インドール陽性)                         | 114 | 0.5                          | 100                                 | 99.4      | 100                              | 100       |
| <i>Providencia</i> spp.                               | 80  | 4                            | 97.3                                | 89.7      | 98.2                             | 95.0      |
| <i>H. influenza</i>                                   | 252 | 0.12                         | 100                                 | 99.9      | 100                              | 100       |
| BLNAR <sup>c)</sup>                                   | 114 | 0.12                         | 100                                 | 99.9      | 100                              | 100       |
| <i>P. aeruginosa</i>                                  | 303 | 64                           | 86.5                                | 52.6      | 90.6                             | 73.1      |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                             | 240 | 128                          | 91.9                                | 80.9      | 93.6                             | 87.8      |
| <i>B. fragilis</i> group                              | 185 | 8                            | 97.5                                | 86.9      | 98.2                             | 93.9      |

a : Coagulase negative staphylococci, b : Extended spectrum β-lactamase, c : β-lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*

MIC は piperacillin の濃度で表した。

第 5.4.16 項 山口 Table 3, 第 5.4.32 項 田中 表 11 及び表 34~54 より抜粋

国内の小児 FN 患者を対象として実施した臨床試験は、外国の使用状況及び日本人における PK と国内における臨床分離菌の本剤感受性による PK-PD 解析の結果をもとに、本剤の用法・用量を 90 mg/kg 1 日 4 回投与に設定して実施した。本試験での解熱効果及び臨床効果は 62.5% (5/8 例) 及び 75.0% (6/8 例) であり、90 mg/kg 1 日 4 回投与の有効性が確認できたと考えた。

以上のように、有効性の観点からは、本剤の小児 FN 患者での用法・用量は、外国と同様に 90 mg/kg を 1 日 4 回投与とすることが適切と判断した。

小児での本剤の安全性については、臨床試験及び製造販売後の特定使用成績調査で評価されている。

小児の FN 患者を対象として実施した試験での安全性の評価は、本剤投与例 12 例を安全性評価採用例として解析を行った。副作用は 2 例に 3 件発現し、その発現率は 16.7% であった。発現した副作用は下痢 (2/12 例, 16.7%)、血中尿酸減少 (1/12 例, 8.3%) であった。副作用のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 8.3% (1/12 例)、グレード 2 が 8.3% (1/12 例) であり、グレード 3 以上の副作用はなかった。グレード 2 の副作用は下痢 8.3% (1/12 例)、グレード 1 の副作用は下痢 8.3% (1/12 例) 及び血中尿酸減少 8.3% (1/12 例) であり、転帰はすべて回復であった (第 2.7.4.2.1.1.2 項)。

小児の一般感染症を対象とした臨床試験では、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 45.5% 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 25 年 7 月 15 日までに 546 例が登録され、538 例を安全性評価対象とした。副作用は 88 例に認められ、副作用発現率は 16.4%であった。副作用の内容は、下痢が 63 例（11.7%）と最も多く、肝機能異常、発疹が各 7 例（1.3%）、肝障害が 4 例（0.7%）、蕁麻疹、発熱、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、好中球数減少が各 2 例（0.4%）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 25 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、小児で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 7 回安全性定期報告，2013 年 9 月 13 日提出，第 5.3.6.1 項）。外国の添付文書にも、本剤を小児の FN 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（第 1.6.1 項）。

EU の主要国における FN 効能の承認時期は 1990 年代であり、申請には■■■■年～■■■■年に実施された臨床試験（D68P542 試験）が評価資料とされた。本試験では、本剤の用法・用量は 1 回 90 mg/kg、1 日 4 回投与と設定され、**bibliographic application** により承認されたドイツを除き、この用法・用量が承認された。その後、小児の FN 患者を対象として本剤の有効性と安全性を評価した多くの臨床研究が報告されているが、その用法・用量は 1 回 90 mg/kg、1 日 4 回投与である。2011 年にハーモナイズ・改訂された SPC では、EU の小児 FN 患者における用法・用量は 1 回 90 mg/kg、1 日 4 回投与と記載され、海外における本剤の本用法・用量における有効性と安全性は確立されていると考える。

一方、臨床試験（D68P542 試験）の用法・用量は本剤の 90 mg、1 日 4 回投与に加えてアミノグリコシド系抗菌薬のアミカシンが併用されている。当時の FN の抗菌薬治療に関する臨床研究の多くでアミノグリコシド系抗菌薬が併用され、1990 年に公表された **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** の FN 診療ガイドラインにおいて第一優先に推奨されていたエンピリック治療は、β-ラクタム系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬の併用療法であった<sup>12)</sup>。その後の臨床研究により、FN のエンピリック治療におけるアミノグリコシド系抗菌薬の併用については、有効性において本剤単剤での治療効果と有意差がないこと、及びアミノグリコシド系薬との併用は副作用を増強することが明らかになり、最新の FN 診療ガイドラインでは、ハイリスクの FN 患者においても単剤投与が推奨されるに至っている<sup>2)</sup>。成人を対象とした臨床研究では、本剤単剤投与とアミカシン併用投与による多施設二重盲検比較試験で、解熱効果と感染症状を指標として有効性が評価され、両群に差がなかったことが報告されている<sup>13)</sup>。小児においてもアミカシンとの併用の有無別に有効性と安全性が比較され、本剤単剤投与で有効性が劣らないことに加えて、アミカシン併用では腎毒性の頻度が上昇する懸念が指摘されている<sup>14)</sup>。

以上のことから、国内第 III 相臨床試験における小児の用法・用量を 90 mg、1 日 4 回投与に設定し、有効性と安全性を評価した結果、日本人の小児 FN 患者における本剤の用法・用量を 90 mg、1 日 4 回に設定することは適切であると考えた。

### 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。FN の投与期間については、臨床試験のプロトコルに準じて、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。

FN に対するエンピリック抗菌薬療法は初期治療として 3～5 日以内に解熱し、起炎菌が判明すれば感受性薬剤への変更又は追加を考慮し、起炎菌が不明で全身状態が安定していれば同じ薬剤を更に 4 日以上投与することとしている<sup>15)</sup>。この場合、好中球減少が遷延ないし予想される場合は複数の菌による感染症も危惧されるので、広域スペクトラムをカバーする抗菌薬を継続することが望ましいとされている。また、IDSA による FN ガイドライン<sup>2)</sup>では、感染巣の確認された感染症の治療では、抗菌薬療法の期間は特定された感染症の効果的な消失に適したものでなければならず、ほとんどの細菌性血流感染症、軟部組織感染症及び肺炎で、適切な抗菌薬療法を 10～14 日間行う必要があり、抗菌薬療法は FN の回復後も延長して行わなければならない場合があると記載されていることから、臨床試験のプロトコルでは、本剤の投与期間は最長 14 日間と設定した。

FN 患者に対して本剤を静脈内注射（静注）する可能性については、以下の理由により否定できないと考えた。

本剤の使用成績調査では、安全性評価対象症例（成人患者）3638 人中、96 人（2.6%）、特定使用成績調査（小児患者）では、537 人中 140 人（26.1%）が静注されていた。成人患者における主な基礎疾患及び合併症は、高血圧 22 人（22.9%）、脳梗塞 13 人（13.5%）、糖尿病 12 人（12.5%）等であった。

成人及び小児患者において、本剤を点滴静注（点滴）及び静注で投与された患者における副作用の発現を表 1.8.2.2.2.3-1 に示した。

表 1.8.2.2.2.3-1 本剤を点滴及び静注で投与された成人及び小児患者における副作用の発現頻度

| 患者       | 成人           |           | 小児          |             |
|----------|--------------|-----------|-------------|-------------|
|          | 点滴           | 静注        | 点滴          | 静注          |
| 患者数      | 3542 (97.4%) | 96 (2.6%) | 397 (73.9%) | 140 (26.1%) |
| 副作用発現患者数 | 274          | 9         | 74          | 14          |
| 副作用発現率   | 7.7%         | 9.4%      | 18.6%       | 10.0%       |

静注投与された成人及び小児患者における副作用発現率は、各々 9.4% 及び 10.0% で、点滴投与された患者の副作用発現率と同様であった。また、発現した副作用は下痢、肝障害などであり、静注投与患者に特異的な副作用の発現は認められなかった。

表 1.8.2.2.2.3-2 には、健康成人において本剤 4.5 g を 5 分静注及び 30 分点滴静注で投与した時のタゾバクタム（TAZ）及びピペラシリン（PIPC）の PK パラメータを示した。



表 1.8.2.2.3-2 本剤 4.5 g を 5 分静注及び 30 分点滴静注した時の PK パラメータ

| 測定薬剤 | 投与方法    | PKパラメータ | t <sub>1/2</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-inf</sub> (µg·hr/mL) | CL <sub>T</sub> (mL/min) | V <sub>ss</sub> (L) | CL <sub>R</sub> (mL/min) |
|------|---------|---------|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| TAZ  | 5分静注    | Mean    | 0.852                 | 49.7                     | 50.4                            | 166                      | 11.9                | 135                      |
|      |         | SD      | 0.071                 | 8.0                      | 3.4                             | 12                       | 0.9                 | 18                       |
|      | 30分点滴静注 | Mean    | 0.814                 | 36.3                     | 47.4                            | 182                      | 12.0                | 130                      |
|      |         | SD      | 0.106                 | 6.5                      | 9.5                             | 34                       | 1.4                 | 30                       |
| PIPC | 5分静注    | Mean    | 0.840                 | 436                      | 381                             | 175                      | 11.3                | 98.4                     |
|      |         | SD      | 0.071                 | 89                       | 23                              | 11                       | 1.3                 | 7.1                      |
|      | 30分点滴静注 | Mean    | 0.868                 | 286                      | 366                             | 188                      | 12.0                | 99.1                     |
|      |         | SD      | 0.080                 | 43                       | 68                              | 36                       | 1.6                 | 18                       |

n=8

(試験番号 10038010)

本剤の5分静注及び30分点滴静注時における TAZ 及び PIPC の PK パラメータは、5分静注時に C<sub>max</sub> が高かった他はほぼ同様であった。

また、この時の PIPC の血中濃度より算出した%Time above MIC の一覧を表 1.8.2.2.3-3 に示した。

本剤の主剤である PIPC はペニシリン系薬であり、有効性の指標として%Time above MIC が 30% を上回る場合は有効性が期待できるとされている。5分静注及び30分点滴静注で 4.5 g を投与した時の%Time above MIC は、5分静注においてやや小さい値となったが、いずれの投与方法においても%Time above MIC が 30% を上回る MIC 値は同様であり、投与方法の違い(5分静注及び30分点滴静注)による有効性に対する影響はほとんどないと考えられる。

表 1.8.2.2.3-3 本剤 4.5 g を 5 分静注及び 30 分点滴静注した時の% Time above MIC

| 1日投与回数      | 2回               |         | 3回   |         | 4回   |         |
|-------------|------------------|---------|------|---------|------|---------|
|             | 5分静注             | 30分点滴静注 | 5分静注 | 30分点滴静注 | 5分静注 | 30分点滴静注 |
| 投与方法        | % Time above MIC |         |      |         |      |         |
| MIC (µg/mL) | % Time above MIC |         |      |         |      |         |
| 0.125       | 71.6             | 72.1    | 99.9 | 99.9    | 99.9 | 99.9    |
| 0.25        | 65.4             | 65.9    | 98.1 | 98.9    | 99.9 | 99.9    |
| 0.5         | 59.2             | 59.8    | 88.8 | 89.6    | 99.9 | 99.9    |
| 1           | 52.9             | 53.6    | 79.4 | 80.5    | 99.9 | 99.9    |
| 2           | 46.8             | 47.5    | 70.1 | 71.3    | 93.6 | 95.0    |
| 4           | 40.5             | 41.3    | 60.8 | 62.0    | 81.0 | 82.6    |
| 8           | 34.3             | 35.0    | 51.5 | 52.5    | 68.6 | 70.0    |
| 16          | 28.1             | 28.8    | 42.1 | 43.3    | 56.2 | 57.6    |
| 32          | 21.8             | 22.5    | 32.8 | 33.8    | 43.6 | 45.0    |
| 64          | 15.5             | 15.8    | 23.3 | 23.8    | 31.0 | 31.6    |
| 128         | 9.1              | 8.8     | 13.6 | 13.1    | 18.2 | 17.6    |

以上のように、本剤を FN 患者に静脈内注射することによる有効性及び安全性上の懸念点はないと考えられた。

FN 患者において、「点滴静注」ではなく「静脈内注射」が実施されるケースは、透析患者、心臓疾患等を合併し、水分やナトリウム等の摂取制限のある患者、点滴静注のための血管確保が困難な患者、安全性の理由から投与時間中の監視が必要な患者等と考えられる。

EU の添付文書では、投与方法として「静脈内注射」も承認されており、国内においても本剤は静脈内注射で投与されることも予測されることから、静脈内注射を必要とする FN 患者に対して使用できる投与方法を提供することは患者に利益をもたらすと判断し、FN 患者においても「静脈内注射」について設定することとした。

また、本項1項目の「1日4回投与」に関しては、FN患者の「効能又は効果に関連する使用上の注意」項との整合性を踏まえ、既承認の肺炎患者に対する注意であることを明記した。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。

#### **ゾシン静注用 2.25, ゾシン静注用 4.5**

##### **<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

- 1.肺炎患者の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、発熱性好中球減少症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。

#### **ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5**

##### **<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

- 1.肺炎患者の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、発熱性好中球減少症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.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、Pfizer社の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : 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<sup>®</sup>、2008年7月承認）及び同種同効品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

## ゾシン静注用 2.25, ゾシン静注用 4.5

| 使用上の注意（案）  | 設定根拠   |
|--|--|
| <p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b></p> <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<br/>[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>  | <p><b>1., 2.</b><br/>変更なし.</p>   |
| <p><b>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>1. 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> <p>2. <b>発熱性好中球減少症</b></p> <p>(1)本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される場合</li> </ul> <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患者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> | <p><b>1.</b><br/>変更なし</p> <p><b>2. (1)~(4)</b><br/>同種同効品の使用上の注意を参考に記載した。</p>             |
| <p><b>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>1.肺炎患者の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。</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、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症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。</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>   | <p><b>1., 2.</b><br/>本剤の臨床成績より作成した。</p> <p><b>3., 4.</b><br/>変更なし</p>                    |
| <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. <b>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></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<br/>[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<br/>[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）<br/>[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<br/>[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<br/>[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<br/>[血中濃度が持続するおそれがある]</p> <p>(7)高齢者<br/>[「5.高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(8)乳・幼児<br/>[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><b>1. (1)~(8)</b><br/>変更なし.</p>   |
| <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤による<b>ショック</b>、<b>アナフィラキシー</b>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<b>ショック等</b>に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p>  | <p><b>2.</b><br/><b>(1), (2)</b><br/>変更なし</p> <p><b>2. (3)</b> 同種同効品の使用上の注意を参考に記載した。</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、<b>頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等</b>を行うことが望ましい。</p> <p>(3)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。〔<b>効能又は効果に関連する使用上の注意</b>〕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><b>3. 相互作用</b><br/><b>併用注意(併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="220 495 1142 869"> <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>腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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。 | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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><b>3.</b><br/><i>In vitro</i> 試験より得られたトランスポーター阻害の情報を記載した。</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。  | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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><b>4. 副作用</b><br/>○一般感染症<sup>1~7)</sup><br/>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%、<math>\gamma</math>-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>○発熱性好中球減少症<sup>8)</sup><br/>臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主として<math>\gamma</math>-GTP 上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT (GPT) 上昇2.3%等であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1) <b>ショック、アナフィラキシー</b>：ショック、アナフィラキシー（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) <b>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)</b>：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) <b>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸</b>：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) <b>急性腎不全、間質性腎炎</b>：急性腎不全 (0.3%)、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) <b>汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血</b>：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) <b>偽膜性大腸炎</b>：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) <b>間質性肺炎、PIE 症候群</b>：間質性肺炎 (0.5%)、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) <b>横紋筋融解症</b>：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</p> | <p><b>4. 序文</b><br/>本剤の臨床成績より作成した（以降、引用文献番号を繰り下げ）。</p> <p><b>4. (1) 1)~3), 5) 6), 8)</b><br/>変更なし。</p> <p><b>4. (1) 4), 7)</b><br/>本剤の臨床成績より作成した。</p> |  |         |        |                               |   |          |  |  |                |                                      |   |  |

|   |  |  |  |                                     |  |
|---|--|--|--|-------------------------------------|--|
| <p>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><b>(2)その他の副作用</b><br/>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>   |  |  |  | <p><b>4. (2)</b><br/>変更なし。</p>      |  |
| <b>種類</b>   | <b>頻度不明</b>                                    | <b>5%以上</b>                              | <b>0.1~5%未満</b>  |                                     | <b>0.1%未満</b>  |
| <b>過敏症</b>  |  |  | 発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、<br>掻痒、発熱、潮紅、浮腫   |                                     | 水疱性皮膚炎   |
| <b>血液</b>   |  | 好酸球増多                                    | 白血球減少、好中球減少、<br>顆粒球減少、単球減少、血<br>小板減少、貧血、赤血球減<br>少、ヘマトクリット減少、<br>好中球増多、リンパ球増<br>多、単球増多、血小板増多                                |                                     | 出血傾向(紫斑、鼻<br>出血、出血時間延<br>長を含む)                                   |
| <b>肝臓</b>   |  | ALT(GPT) 上昇、<br>AST(GOT) 上昇、<br>γ-GTP 上昇 | LDH 上昇、Al-P 上昇、ビリ<br>ルビン上昇   |                                     |  |
| <b>消化器</b>  |  | 下痢、軟便                                    | 悪心、嘔吐、食欲不振、便<br>秘、腹部不快感、腹痛、白<br>色便、口内炎、口唇炎   |                                     | 胸やけ、腹部膨満<br>感、下血   |
| <b>中枢神経</b>   | 痙攣等の神経症<br>状                                   |  |  |                                     |  |
| <b>菌交代症</b>   |  |  | カンジダ症  |                                     |  |
| <b>ビタミン<br/>欠乏症</b>   | ビタミン K 欠乏<br>症状、ビタミン B<br>群欠乏症状 <sup>注3)</sup> |  |  |                                     |  |
| <b>その他</b>  |  |  | 意識レベル低下、めまい、<br>不眠、頭痛、関節<br>痛、CK(CPK)上昇、クレア<br>チニン上昇、BUN 上昇、ア<br>ルモニア上昇、低カリウム<br>血症、クロール減少、蛋白<br>尿、尿中ブドウ糖陽性、尿<br>中ウロビリリン陽性 |                                     | 動悸、発汗、胸内<br>苦悶感、胸部痛、<br>背部異常感、悪寒、<br>総蛋白減少、アル<br>ブミン低下、血糖<br>値低下 |
| <p>注3) 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<br/>症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)</p>  |  |  |  |                                     |  |
| <p><b>5. 高齢者への投与</b><br/>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。<br/>(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。<br/>(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><b>5. (1), (2)</b><br/>変更なし。</p> |  |
| <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br/>(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。<br/>(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><b>6. (1), (2)</b><br/>変更なし。</p> |  |
| <p><b>7. 小児等への投与</b><br/>(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)。<br/>(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。<br/>[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><b>7. (1), (2)</b><br/>変更なし。</p> |  |
| <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b><br/>(1)本剤の投与により、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。<br/>(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><b>8. (1), (2)</b><br/>変更なし。</p> |  |
| <p><b>9. 過量投与</b><br/>過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。</p>   |  |  |  | <p><b>9.</b><br/>変更なし。</p>          |  |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>(1)調製方法：</p> <p>1)点滴静注に際しては補液に溶解して注射すること。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、緩徐に注射すること。</p> <p>2)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）。</p> <p>3)溶解後は速やかに使用すること。</p> <p>4)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。</p> <p>(2)調製時：</p> <p>1)配合変化<sup>2)</sup></p> <p>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。<br/>ジェムザール注射用 1 g, 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, フェジン静注 40 mg</p> <p>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。<br/>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 協和, ネオフィリン注 250 mg</p> <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。<br/>アミノレバン点滴静注, モリアミン S 注, モリプロン F 輸液, ネオアミュー輸液, 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。<br/>パンスポリン静注用 1 g, ロセフィン静注用 1 g</p> <p>2)調製時の注意<br/>本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際にはゴム手袋等を使用するなど、直接の接触を極力避けること。</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)静脈内投与时：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><b>10. (1)(1)(2)</b><br/>「用法及び用量」の項から記載位置を変更した。</p> <p><b>(2)(1)③</b><br/>マックアミン輸液は販売中止のため削除。</p> <p><b>(3)(4)</b><br/>変更なし。</p> |
| <p><b>11. その他の注意</b></p> <p>(1)外国において囊胞性線維症の患者でペ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><b>11. (1)～(3)</b><br/>変更なし。</p>   |

## ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

| 使用上の注意（案）   | 設定根拠   |
|---|--|
| <p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b><br/>           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<br/>           2.伝染性単核球症の患者<br/>           [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>  | <p><b>1., 2.</b><br/>           変更なし.</p>  |
| <p><b>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt;</b><br/>           1. 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。<br/>           2. <b>発熱性好中球減少症</b><br/>           (1)本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。<br/>           ・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<br/>           ・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される場合<br/>           (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患者についてのみ実施すること。<br/>           (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。<br/>           (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>   | <p><b>1.</b><br/>           変更なし<br/> <b>2. (1)~(4)</b><br/>           同種同効品の使用上の注意を参考に記載した。</p> |
| <p><b>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</b><br/>           1.肺炎患者の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。<br/>           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、発熱性好中球減少症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。<br/>           3.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>  | <p><b>1., 2.</b><br/>           本剤の臨床成績より作成した。<br/> <b>3.</b><br/>           変更なし</p>            |
| <p><b>【使用上の注意】</b><br/> <b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b><br/>           (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<br/>           [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]<br/>           (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<br/>           [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]<br/>           (3)腎障害のある患者（血液透析患者を含む）<br/>           [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）]<br/>           (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<br/>           [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]<br/>           (5)出血素因のある患者<br/>           [出血傾向を助長するおそれがある]<br/>           (6)肝障害のある患者<br/>           [血中濃度が持続するおそれがある]<br/>           (7)高齢者<br/>           [「5.高齢者への投与」の項参照]<br/>           (8)乳・幼児<br/>           [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)]<br/> <b>&lt;バッグ製剤：生理食塩液に関する注意&gt;</b><br/>           (1)心臓、循環器系機能障害のある患者<br/>           [水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある（「組成・性状」の項参照）]<br/>           (2)腎障害のある患者<br/>           [高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある（「組成・性状」の項参照）]</p> | <p><b>1.</b><br/>           変更なし.</p>  |
| <p><b>2. 重要な基本的注意</b><br/>           (1)本剤による<b>ショック、アナフィラキシー</b>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。<br/>           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</p>  | <p><b>2.</b><br/> <b>(1), (2)</b><br/>           変更なし<br/> <b>2. (3)</b> 同種同効品の</p>              |

| <p>は必ず確認すること。</p> <p>2)投与に際しては、必ず<b>ショック等</b>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、<b>頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等</b>を行うことが望ましい。</p> <p>(3)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。〔<b>効能又は効果に関連する使用上の注意</b>〕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>使用上の注意を参考に記載した。</p>   |  |         |        |                               |   |          |  |  |                |                                      |   |   |
|---|--|--|---------|--------|-------------------------------|---|----------|--|--|----------------|--------------------------------------|---|---|
| <p><b>3. 相互作用</b></p> <p><b>併用注意(併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="220 555 1139 936"> <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>腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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。 | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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><b>3.</b></p> <p><i>In vitro</i> 試験より得られたトランスポーター阻害の情報を記載した。</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。   | 腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3) 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><b>4. 副作用</b></p> <p>○一般感染症<sup>1~7)</sup></p> <p>バイアル製剤での腹膜炎、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%、<math>\gamma</math>-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>○発熱性好中球減少症<sup>8)</sup></p> <p>臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主として<math>\gamma</math>-GTP 上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT (GPT) 上昇2.3%等であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p>1)<b>ショック、アナフィラキシー</b>：ショック、アナフィラキシー（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)<b>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）</b>：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)<b>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸</b>：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)<b>急性腎不全、間質性腎炎</b>：急性腎不全（0.3%）、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)<b>汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血</b>：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)<b>偽膜性大腸炎</b>：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)<b>間質性肺炎、PIE 症候群</b>：間質性肺炎（0.5%）、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</p> | <p><b>4. 序文</b></p> <p>本剤の臨床成績より作成した（以降、引用文献番号を繰り下げ）。</p> <p><b>4. (1) 1)~3), 5) 6), 8)</b> 変更なし。</p> <p><b>4. (1) 4), 7)</b> 本剤の臨床成績より作成した。</p> |  |         |        |                               |   |          |  |  |                |                                      |   |   |



|   |  |  |  |                              |  |
|---|--|--|--|------------------------------|--|
| <p>切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>横紋筋融解症</b>：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) <b>その他の副作用</b><br/>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> |  |  |  | <p>4. (2)<br/>変更なし。</p>      |  |
| <b>種類</b>   | <b>頻度不明</b>                                    | <b>5%以上</b>                              | <b>0.1~5%未満</b>  |                              | <b>0.1%未満</b>  |
| <b>過敏症</b>  |  |  | 発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、<br>掻痒、発熱、潮紅、浮腫   |                              | 水疱性皮膚炎   |
| <b>血液</b>   |  | 好酸球増多                                    | 白血球減少、好中球減少、<br>顆粒球減少、単球減少、血<br>小板減少、貧血、赤血球減<br>少、ヘマトクリット減少、<br>好中球増多、リンパ球増<br>多、単球増多、血小板増多                                |                              | 出血傾向(紫斑、鼻<br>出血、出血時間延<br>長を含む)                                   |
| <b>肝臓</b>   |  | ALT(GPT) 上昇、<br>AST(GOT) 上昇、<br>γ-GTP 上昇 | LDH 上昇、Al-P 上昇、ビリ<br>ルビン上昇   |                              |  |
| <b>消化器</b>  |  | 下痢、軟便                                    | 悪心、嘔吐、食欲不振、便<br>秘、腹部不快感、腹痛、白<br>色便、口内炎、口唇炎   |                              | 胸やけ、腹部膨満<br>感、下血   |
| <b>中枢神経</b>   | 痙攣等の神経症<br>状                                   |  |  |                              |  |
| <b>菌交代症</b>   |  |  | カンジダ症  |                              |  |
| <b>ビタミン<br/>欠乏症</b>   | ビタミン K 欠乏<br>症状、ビタミン B<br>群欠乏症状 <sup>注3)</sup> |  |  |                              |  |
| <b>その他</b>  |  |  | 意識レベル低下、めまい、<br>不眠、頭痛、関節<br>痛、CK(CPK)上昇、クレア<br>チニン上昇、BUN 上昇、ア<br>ルモニア上昇、低カリウム<br>血症、クロール減少、蛋白<br>尿、尿中ブドウ糖陽性、尿<br>中ウロビリリン陽性 |                              | 動悸、発汗、胸内<br>苦悶感、胸部痛、<br>背部異常感、悪寒、<br>総蛋白減少、アル<br>ブミン低下、血糖<br>値低下 |
| <p>注3) 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<br/>症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）</p>  |  |  |  |                              |  |
| <p>5. <b>高齢者への投与</b><br/>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。<br/>(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。<br/>(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>5. (1), (2)<br/>変更なし。</p> |  |
| <p>6. <b>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br/>(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。<br/>(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>6. (1), (2)<br/>変更なし。</p> |  |
| <p>7. <b>小児等への投与</b><br/>(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)。<br/>(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。<br/>[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>7. (1), (2)<br/>変更なし。</p> |  |
| <p>8. <b>臨床検査結果に及ぼす影響</b><br/>(1) 本剤の投与により、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。<br/>(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. (1), (2)<br/>変更なし。</p> |  |
| <p>9. <b>過量投与</b><br/>過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。</p>   |  |  |  | <p>9.<br/>変更なし。</p>          |  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>(1)調製方法：</p> <p>1)用時，下室の日局生理食塩液に溶解し，点滴静注すること(「取扱い上の注意」の項参照)。</p> <p>2)本剤の使用にあたっては，完全に溶解したことを確認すること。</p> <p>3)溶解後は速やかに使用すること。</p> <p>4)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。</p> <p>5)残液は決して使用しないこと。</p> <p>(2)調製時：</p> <p>1)配合変化<sup>2)</sup></p> <p>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。<br/>ジェムザール注射用 1 g，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，フェジン静注 40 mg</p> <p>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。<br/>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</p> <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。<br/>アミノレバン点滴静注，モリアミン S 注，モリプロン F 輸液，ネオアミュー輸液，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。<br/>パンスポリン静注用 1 g，ロセフィン静注用 1 g</p> <p>2)調製時の注意<br/>本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので，本剤を調製する際にはゴム手袋等を使用するなど，直接の接触を極力避けること。</p> <p>(3)投与経路：点滴静注のみに使用すること。</p> <p>(4)投与时：次のことから，投与に際しては点滴部位，点滴方法等に十分注意し，点滴速度はできるかぎり緩徐にすること。</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><b>10. (1)1)</b><br/>「用法及び用量」の項から記載位置を変更した。</p> <p><b>(2)～(4)</b><br/>変更なし。</p> |
| <p><b>11. その他の注意</b></p> <p>(1)外国において囊胞性線維症の患者でペ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><b>11. (1)～(3)</b><br/>変更なし。</p>  |

## 参考文献

1. 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. 1 章 FN の概要と初期評価, 2 章 FN に対する治療. 東京: 株式会社南江堂; 2012. (第 5.4.4 項)
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e56-93. (第 5.4.5 項)
3. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-256. (第 5.4.19 項)
4. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients - guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S105-S117. (第 5.4.20 項)
5. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 1412-1445. (第 5.4.21 項)
6. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guidelines for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4427-4438. (第 5.4.23 項)
7. 今城健二, 河野文夫, 上村智彦, 菱谷安津子, 鴻池直邦, 白杵憲祐, 他. 発熱性好中球減少症に対するメロペネムムの有効性および安全性を検討した第 III 相臨床試験. *Jpn J Antibiot*. 2012;65: 271-287. (第 5.4.30 項)
8. Drusano GL. Prevention of resistance ; a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2003; 36 (Suppl 1) :S42-50. (第 5.4.31 項)
9. 田中潤. YP-18 の小児患者における Population PK 及び成人, 小児における PK/PD モンテカルロシミュレーション, 試験番号 120926, 大鵬薬品工業 (株) 社内資料, 2014. (第 5.4.32 項)
10. 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. I-4-9 (宿主条件と感染症) 好中球減少症. 東京: 株式会社協和企画; 2005. p.43-44. (第 5.4.8 項)
11. 山口恵三, 石井良和, 館田一博, 清水力, 諏訪部章, 賀来満夫, 他. 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査. *日化療会誌*. 2013;61:514-525. (第 5.4.16 項)
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*. 1990;161:381-396. (第 5.4.10 項)
13. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1295-1301. (第 5.3.5.1.5 項)
14. Zengin E, Sarper N, Kiliç SÇ. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empiric therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:311-320. (第 5.4.33 項)

15. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 1:S49-52. (第 5.4.34 項)

**ゾシン静注用 2.25, 同 4.5**

**ゾシン配合点滴静注用バッグ 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5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

## 5.3 臨床試験報告書

## 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

## 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| CTD 番号    | 報告書番号  | 報告書名/タイトル                                     |
|-----------|--------|---|
| 5.3.3.2.1 | 12DA38 | 「発熱性好中球減少症に対するYP-18の臨床第Ⅲ相試験」での小児患者における薬物動態の検討 |

## 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

| CTD 番号    | 報告書番号   | 報告書名/タイトル  |
|-----------|---------|--|
| 5.3.5.1.1 | D68P19  | A randomized, open-label, comparative, multicenter, safety, tolerance and efficacy study of parenteral piperacillin/tazobactam plus tobramycin sulfate (Nebcin <sup>®</sup> ) versus imipemem/cilastatin (Primaxin <sup>®</sup> ) plus tobramycin sulfate (Nebcin <sup>®</sup> ) in the treatment of hospitalized patients with neutropenia and bacterial infection. |
| 5.3.5.1.2 | D68P533 | A randomised, open-label, comparative, multicentre, safety, tolerance and efficacy study of parenteral piperacillin/tazobactam plus amikacin in the treatment of hospitalised patients with neutropenia and fever.   |
| 5.3.5.1.3 | D68P542 | Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for fever in pediatric patients aged 2 months to 14 years with granulocytopenia: a prospective, randomized, multicenter study.   |
| 5.3.5.1.4 | 論文      | Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2006;43:447-459.                      |
| 5.3.5.1.5 | 論文      | Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis. 2001;33:1295-1301.  |
| 5.3.5.1.6 | 論文      | Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. Pediatr Hematol Oncol. 2006;23:177-186.  |
| 5.3.5.1.7 | 論文      | Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: A randomized and open-label study. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:610-614.  |

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

| CTD 番号    | 報告書番号    | 報告書名/タイトル   |
|-----------|----------|---|
| 5.3.5.2.1 | 10038080 | 発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第Ⅲ相試験  |
| 5.3.5.2.2 | D68P523  | An open label, non-comparative, multicentre, safety, tolerance & efficacy study of parenteral piperacillin/tazobactam (CL298,741) plus aminmoglycoside in the treatment of hospitalised patients with neutropenia and bacterial infections. |

## 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    | 報告書番号    | 報告書名/タイトル                   |
|-----------|----------|-----------------------------|
| 5.3.5.3.1 | 10038I04 | YP-18 発熱性好中球減少症効能追加のための併合解析 |

## 5.3.6 製造販売後の使用経験に関する報告書

| CTD 番号  | 報告書番号 | 報告書名/タイトル  |
|---------|-------|--|
| 5.3.6.1 | -     | 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（平成 25 年 9 月 13 日）                                      |
| 5.3.6.2 | -     | 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（平成 26 年 3 月 14 日）                                      |
| 5.3.6.3 | -     | PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for PIPERACILLIN-TAZOBACTAM（25 OCTOBER 2012） |

## 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

| CTD 番号  | 報告書番号    | 報告書名/タイトル  |
|---------|----------|--|
| 5.3.7.1 | 10038080 | 症例一覧表<br>発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験        |
| 5.3.7.2 | 10038080 | 患者ごとの副作用一覧表<br>発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験  |
| 5.3.7.3 | 10038080 | 重篤な有害事象一覧表<br>発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験   |
| 5.3.7.4 | 10038080 | 臨床検査値異常変動一覧表<br>発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験 |
| 5.3.7.5 | 10038080 | 臨床検査値変動図<br>発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験     |

## 5.4 参考文献

| CTD 番号 | 表題   |
|--------|--|
| 5.4.1  | Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S. Inhibition of $\beta$ -lactamases by tazobactam and in vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. J Antimicrob Chemother. 1990;25:567-574.  |
| 5.4.2  | Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, Lee VJ, Yang Y. Kinetic interactions of tazobactam with $\beta$ -lactamases from all major structural classes. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:851-858.   |
| 5.4.3  | 西野武志, 大槻雅子, 渡辺泰雄, 戸田正人, 中沢昭三. T-1220 に関する細菌学的研究. Chemotherapy. 1977;25:731-746.  |
| 5.4.4  | 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. 1 章 FN の概要と初期評価, 2 章 FN に対する治療. 東京: 株式会社南江堂; 2012.   |
| 5.4.5  | Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-93.                     |
| 5.4.6  | Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2007;30 (Suppl 1) :S51-59.  |
| 5.4.7  | Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, Tanimoto M, Kuriyama K, Murakami H, et al. Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. Int J Hematol. 1999;70:261-267. |
| 5.4.8  | 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. I-4-9 (宿主条件と感染症) 好中球減少症. 東京: 株式会社協和企画; 2005. p.43-44.   |
| 5.4.9  | 正岡徹 編著. 発熱性好中球減少症の歴史: 発熱性好中球減少症. 東京: 医薬ジャーナル社; 2005. p.9-11.   |

| CTD 番号 | 表題  |
|--------|---|
| 5.4.10 | Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. <i>J Infect Dis</i> . 1990;161:381-396.   |
| 5.4.11 | 舘田一博, 荒岡秀樹, 岩崎博道, 大曲貴夫, 竹村弘, 松本哲哉. II 発熱性好中球減少症. JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011. 東京: 日本感染症学会, 日本化学療法学会. 2011. p.14-19.  |
| 5.4.12 | 山口恵三, 大野章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘, 神田誠, 他. 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株 18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. <i>Jpn J Antibiot</i> . 2006;59:428-451.   |
| 5.4.13 | 山口恵三, 石井良和, 伊藤喜久, 賀来満夫, 山本達男, 小林芳夫, 他. 2001年~2006年臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性. <i>日化療会誌</i> . 2011;59:177-187.  |
| 5.4.14 | 村谷哲郎, 山田陽司, 小林とも子, 清祐麻紀子, 木戸直徳, 中村たまき, 他. Metallo- $\beta$ -lactamase 産生 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> の分離状況と治療例について. <i>化学療法の領域</i> . 2008;24:100-110.   |
| 5.4.15 | 吉澤定子, 舘田一博, 山口恵三. 当院における緑膿菌抗菌薬感受性と治療の実際. 第43回緑膿菌感染症研究会抄録集. 2009.p.36.   |
| 5.4.16 | 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水力, 諏訪部章, 賀来満夫, 他. 各種細菌の tazobactam/ piperacillin に対する耐性化状況の調査. <i>日化療会誌</i> . 2013;61:514-525.  |
| 5.4.17 | Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á, the Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> : a post hoc analysis of prospective cohorts. <i>Clin Infect Dis</i> . 2012;54:167-174.                              |
| 5.4.18 | Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2012;67:2793-2803.   |
| 5.4.19 | de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. <i>Ann Oncol</i> . 2010;21 (Suppl 5):v252-256.   |
| 5.4.20 | Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). <i>Ann Hematol</i> . 2003;82 (Suppl 2) :S105-117. |
| 5.4.21 | Baden LR, Bensing W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2012;10:1412-1445.   |
| 5.4.22 | Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. <i>Clin Infect Dis</i> . 2002;34:730-751.   |
| 5.4.23 | Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. <i>J Clin Oncol</i> . 2012;30:4427-4438.  |
| 5.4.24 | Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. Table 1 (59) Systemic syndromes (Febrile/non-febrile/sepsis) . The Sanford guide to antimicrobial therapy 2013. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc. 2013.p.62-63.  |
| 5.4.25 | 高松 泰. 発熱性好中球減少症. <i>臨床血液</i> . 2014. 54; 468-476.   |
| 5.4.26 | 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, <i>日化療会誌</i> . 2010;58(S-1):11-28.   |
| 5.4.27 | 宇治達哉, 齋藤晶洋, 橋本好和. ペニシリン系抗菌薬を見直す-タゾバクタム/ピペラシリン (ゾシン®) の薬理学的特長, 臨床効果及び耐性菌出現への影響. <i>Bio Clin</i> . 2012;27:250-255.   |



| CTD 番号 | 表題  |
|--------|---|
| 5.4.28 | Cheung WK, Greene DS, Kuye O, Smith MP, Holder A, Fernandez P, et al. Pharmacokinetics of YTR 830H in healthy human subjects. <i>J Chemother.</i> 1989;1(Suppl. 4):505-506.   |
| 5.4.29 | Cheung WK, Greene DS, Kuye O, Shin K, Tonelli AP, Houston A, et al. Pharmacokinetics of YTR 830H and piperacillin after intravenous coadministration. <i>J Chemother.</i> 1989;1(Suppl. 4):507-508.   |
| 5.4.30 | 今城健二, 河野文夫, 上村智彦, 菱谷安津子, 鴻池直邦, 白杵憲祐, 他. 発熱性好中球減少症に対するメロペネムの有効性および安全性を検討した第 III 相臨床試験. <i>Jpn J Antibiot.</i> 2012;65: 271-287.  |
| 5.4.31 | Drusano GL. Prevention of resistance ; a goal for dose selection for antimicrobial agents. <i>Clin Infect Dis.</i> 2003; 36 (Suppl 1) :S42-50.  |
| 5.4.32 | 田中潤. YP-18 の小児患者における Population PK 及び成人, 小児における PK/PD モンテカルロシミュレーション, 試験番号 120926, 大鵬薬品工業(株) 社内資料, 2014.  |
| 5.4.33 | Zengin E, Sarper N, Kiliç SÇ. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empiric therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. <i>Pediatr Hematol Oncol.</i> 2011;28:311-320.   |
| 5.4.34 | Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. <i>Clin Infect Dis.</i> 2004; 39(Suppl 1):S49-52.   |
| 5.4.35 | Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. <i>Clin Infect Dis.</i> 1997; 25:551-573.  |
| 5.4.36 | Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4 <sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia. <i>Haematologica.</i> 2013; 98:1826-1835. |
| 5.4.37 | Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS, et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empiric treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at university hospital. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2010; 40:761-767.              |
| 5.4.38 | Sezgin G, Acipayam C, Ozkan A, Bayram I, Tanyeli A. Meropenem versus piperacillin-tazobactam as empiric therapy for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2014; 15:4549-4553.   |
| 5.4.39 | Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010; 11:1-24.  |
| 5.4.40 | Report of a Consensus Panel. The design, analysis and reporting of clinical trial on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. <i>J Infect Dis.</i> 1990; 161:397-401.  |
| 5.4.41 | Master RN, Clark RB, Karlowsky JA, Ramirez J, Bordon JM. Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates from 1997 to 2009. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2011; 38:291-295.  |