

審査報告書

平成 29 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5、② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
- [一般名] タゾバクタム／ピペラシリン水和物
- [申請者] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 7 月 29 日
- [剤形・含量] ① 1 バイアル中にタゾバクタム 0.25 g (力価) 及びピペラシリン水和物 2.0 g (力価) 又はタゾバクタム 0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物 4.0 g (力価) を含有する用時溶解注射剤
- ② 1 キット中にタゾバクタム 0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物 4.0 g (力価) を含有する用時溶解注射剤 (溶解液 (日局生理食塩液 100 mL) と組み合わせたキット製品)
- [申請区分] ①・② 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知) に基づく申請
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] (下線部追加)

① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5、② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

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、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、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

[用法及び用量]（下線部追加）

① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・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。

・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合

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。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

・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。

② 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。

・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合

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。

・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。

審査報告(1)

平成29年2月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5、② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
- [一般名] タゾバクタム／ピペラシリン水和物
- [申請者] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成28年7月29日
- [剤形・含量] ① 1バイアル中にタゾバクタム 0.25 g (力価) 及びピペラシリン水和物 2.0 g (力価) 又はタゾバクタム 0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物 4.0 g (力価) を含有する用時溶解注射剤
- ② 1キット中にタゾバクタム 0.5 g (力価) 及びピペラシリン水和物 4.0 g (力価) を含有する用時溶解注射剤 (溶解液 (日局生理食塩液 100 mL) と組み合わせたキット製品)

[申請時の効能又は効果] ① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5、② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5 (下線部追加)

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、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染 (糖尿病性足感染を含む)、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

[申請時の用法及び用量] ① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5 (下線部追加)

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。

・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）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。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

・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。

② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5（下線部追加）

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。

・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）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。

・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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	10
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	10

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PIPC	Piperacillin	ピペラシリン水和物
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
QID	quarter in die	1日4回
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
TID	ter in die	1日3回
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5 及び同配合点滴静注用バッグ 4.5

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、β-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタム（TAZ）とペニシリン系抗菌薬であるピペラシリン水和物（PIPC）を含有する注射用抗菌剤である。国内では、2001年4月にTAZ/PIPCを1:4の比率（力価）で配合した製剤（販売名：タゾシン静注用1.25g、同静注用2.5g）が承認され（2009年4月承認整理）、その後、PK/PD解析と臨床分離菌の感受性状況の観点から、TAZ/PIPCを1:8の比率（力価）で配合した本剤が開発された。本剤¹⁾は2008年7月に敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の効能・効果で承認され、その後2012年9月に腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎、2015年6月には発熱性好中球減少症の効能・効果が追加承認された。

本邦において、本剤は皮膚軟部組織感染症に関連する効能・効果では承認されていないが、JAID/JSC感染症治療ガイド2014（日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編、p.183-202）では、潰瘍・創面等の二次感染の重症例及び壊死性筋膜炎に対して本剤の使用が推奨されている。また、海外では、2016年10月時点で、本剤は105カ国で承認され、このうち皮膚軟部組織感染症に関連する効能は、米国、欧州を含む99カ国で承認されており、海外診療ガイドライン等でも皮膚軟部組織感染症に対する本剤の使用が推奨されている（7.1参照）。

これらの状況を踏まえ、申請者は、国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献等を基に検討を行った結果、深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）の患者において、新たな試験を実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知）に基づき、効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に対する本剤の有効性及び安全性に係る資料として、国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献等が提出された。

7.1 診療ガイドライン及び成書

国内外の診療ガイドライン及び成書における記載の概要は表1のとおりであった。

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

表1 国内外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	推奨疾患	本剤の用法・用量	備考
海外			
Principles and Practice of Infectious Disease, 8 th ed. ELSEVIER; 2015. p.275-6, p.1194-215	皮膚軟部組織感染症、壊死性蜂巣炎、壊死性筋膜炎、糖尿病性足感染	1回 3.375gQID 又は 1回 4.5gTID	—
Goldman-Cecil Medicine, 25 th ed. ELSEVIER; 2015. p.2695-702	壊死性筋膜炎	1回 4.5g QID	—
THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2016 (46 th EDITION)	創傷・潰瘍感染（褥瘡感染）	1回 3.375 g QID	グラム染色でグラム陽性球菌感染が確認された場合、バンコマイシンを併用
	糖尿病性足感染（中等度）	又は 1回 4.5 g TID	MRSA が検出されないことを確認できるまで、バンコマイシンを併用
Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Disease Society of America (Clin Infect Dis 2014; 59: e10-52)	蜂巣炎、丹毒、クロストリジウムガス壊疽、発熱と好中球減少症状を有する皮膚軟部組織感染症	1回 3.375 g QID 又は 1回 4.5 g TID	バンコマイシンとの併用
	壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽を含む)		バンコマイシン又はリネゾリドとの併用
2012 Infectious Disease Society of America Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections (Clin Infect Dis 2012; 54: e132-73)	糖尿病性足感染（中等症以上）	1回 4.5 g TID 又は QID	MRSA 感染が疑われる場合は、MRSA に対する治療薬を併用
World Society of Emergency Surgery guidelines for management of skin and soft tissue infections. (World J Emerg Surg 2014; 9: 57)	壊死性筋膜炎、重症敗血症を合併している壊死性蜂巣炎及び壊死性筋炎	1回 4.5 g QID	リネゾリドとの併用、又はダプトマイシン及びクリンダマイシンとの併用
	重症敗血症を合併していないフルニエ壊疽		クリンダマイシンとの併用
Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI) : a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy (J Chemother 2011; 23: 251-62)	咬傷(重症)、感染性圧迫潰瘍、糖尿病性蜂巣炎、壊死性筋膜炎	1回 4.5 g TID 又は QID	—
国内			
JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014（日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, p.183-202)	潰瘍・創面等の二次感染	1回 4.5 g TID 又は QID	バンコマイシンとの併用を検討する
	壊死性筋膜炎	1回 4.5 g QID	濃厚な医療曝露歴があり、MRSA のリスクがある場合は、バンコマイシンとの併用
レジデントのための感染症診療マニュアル（第2版） 医学書院; 2009: 757-818	軟部組織感染症（皮下組織、筋膜の感染症）	1回 4.5 g TID 又は QID	糖尿病、動脈硬化、院内感染症的要素がある患者の重症例はバンコマイシンとの併用

7.2 海外における公表文献

海外臨床試験成績について報告された公表文献4報が提出され、概要は表2のとおりであった。

表2 海外臨床試験成績に関する公表文献

出典	概要	用法・用量	評価対象症例における有効性及び安全性
Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1580-6	複雑性皮膚軟部組織感染症の入院患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験	TAZ/PIPC (1:8) 群： TAZ/PIPC 1回 3.375g QID 点滴静注 対照群： クラブラン酸/チカルシリン 1回 3.1 g QID 点滴静注	<有効性（臨床効果が治癒又は改善の割合）> TAZ/PIPC 群：76% (51/67 例) 対照群：77% (34/44 例) <安全性（有害事象発現割合）> TAZ/PIPC 群：42% (65/153 例) 対照群：42% (41/98 例)
Surg Infect 2005; 6: 27-40	糖尿病性足感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験	TAZ/PIPC (1:8) 群： TAZ/PIPC 1回 4.5g TID 静脈内投与 対照群： スルバクタム/アンピシリン 1回 3 g QID 静脈内投与	<有効性（臨床効果が治癒又は改善の割合）> TAZ/PIPC 群：81.3% (78/96 例) 対照群：83.1% (74/89 例) <安全性（有害事象発現割合）> TAZ/PIPC 群：75.5% (117/155 例) 対照群：66.0% (105/159 例)
Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1252-7	糖尿病性足感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験	TAZ/PIPC (1:8) 群： TAZ/PIPC 1回 4.5 g TID 静脈内投与 対照群： イミペネム/シラスタチン 1回 0.5 g QID 静脈内投与	<有効性（臨床効果が治癒の割合）> TAZ/PIPC 群：46.7% (14/30 例) 対照群：28.1% (9/32 例) <安全性（副作用発現割合）> TAZ/PIPC 群：30% (9/30 例) 対照群：9.4% (3/32 例)

出典	概要	用法・用量	評価対象症例における有効性及び安全性
J Antimicrob Chemother 1993; 31:105-12	複雑性皮膚軟部組織感染症の入院患者を対象とした非盲検非対照試験	TAZ/PIPC (1:8) 1回 4.5g TID 点滴 静注	<有効性 (臨床効果が治癒又は改善の割合) > 治療後 1~3 日 : 93.3% (112/120 例) 治療後 10~14 日 : 92.9% (78/84 例) <安全性 (有害事象発現割合) > 11.8% (16/136 例)

TAZ : タゾバクタム、PIPC : ピペラシリン

7.3 国内における使用経験

本剤の初回承認時の効能に対する使用成績調査 (実施期間 : 2008 年 7 月 ~ 2014 年 7 月)²⁾ で収集された症例 (安全性評価対象 3,628 例) のうち、深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に該当する疾患に対して、本剤が投与された症例は 8 例 (蜂窩織炎 7 例、皮膚軟部組織感染症 1 例) であった。投与回数 (1 回 4.5 g を 1 日 1~4 回)、投与期間 (5~34 日間) に一定の傾向は認められなかったものの、いずれの症例においても有効性が認められた。副作用は 3 例 (腎機能障害、肝障害及び好酸球数増加各 1 例) に認められたが、軽度又は中等度の事象であり、かつ使用上の注意の項に記載されている事象であった。

また、皮膚軟部組織感染症に対して本剤が使用された国内症例報告 10 報³⁾ (2006 年 ~ 2014 年) が提出された。

7.4 海外における承認状況

海外では、2016 年 10 月時点で、本剤は 105 カ国において承認され、このうち皮膚軟部組織感染症に関連する効能・効果は、米国及び欧州を含む 99 カ国で承認されている。皮膚軟部組織感染症に関連する効能・効果に対する本剤の用法・用量は、米国では TAZ/PIPC (1:8) を 1 回 3.375 g を 6 時間間隔に投与、欧州では TAZ/PIPC (1:8) を 1 回 4.5 g を 8 時間間隔に投与とされている。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下の点から、深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に対する本剤の有効性は説明可能と考える旨を説明している。

- 本剤の皮膚軟部組織感染症に対する効能・効果は、1992 年 7 月に仏国で承認されて以降、2016 年 10 月時点で、英国、独国、米国を含む 99 カ国で承認されており、海外では既に 24 年間以上の使用実績がある (7.4 参照)
- 国内外の診療ガイドライン、成書等において、本剤は皮膚軟部組織感染症に対する治療の選択肢の一つとして推奨されている (7.1 参照)
- 本邦においても深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染の治療に対して、本剤が使用され

²⁾ 本剤の使用実態下での安全性、有効性等の検討を目的とし、使用成績調査 (目標例数 3,000 例、中央登録方式) が、2008 年 7 月から 2014 年 7 月までの期間に実施され、国内 558 施設から 3,684 例のデータが収集された (CTD5.3.6.1)。

³⁾ 臨床血液 2012; 53: 623-7、日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2012; 30:77-80、倉敷中病年報 2006; 69: 169-74、広島医学 2014; 67: 695-8、臨床血液 2014; 55: 2433-6、病理と臨床 2014; 32: 1159-62、日本外科感染症学雑誌 2012; 9: 697-700、Prog. Med 2014; 34: 1204-6、臨床皮膚 2014; 68: 239-44、神臨技誌 2012; 46: 25-8

国内の公表論文は、JMEDPlus より、①「タゾバクタム/ピペラシリン」、「tazobactam/piperacillin」、「TAZ/PIPC」or「PIPC/TAZ」、②「皮膚軟部組織感染症」、「深在性皮膚感染症」、「蜂巣炎」、「蜂窩織炎」、「筋膜炎」、「壊死性筋膜炎」、「糖尿病性足 and 二次感染」、「褥瘡 and 二次感染」、「骨髄炎」、「関節炎」or「びらん、潰瘍 and 二次感染」、③「使用経験」、「臨床試験」or「治療成績」をキーワードとして「①and ②and ③」の条件で、また MEDLINE より、①「tazobactam/piperacillin」、「piperacillin/tazobactam」、「TAZ/PIPC」or「PIPC/TAZ」、②「skin and soft tissue infection」、「deep seated skin infection」、「cellulitis」、「phlegmon」、「fasciitis」、「necrotizing fasciitis」、「diabetic foot and secondary infection」、「pressure ulcer and secondary infection」、「osteomyelitis」、「arthritis」or「arrosion or erosion or ulcer and secondary infection」、③「clinical trials」、「treatment outcome」or「case reports」をキーワードとして「①and ②and ③」の条件で、2015 年 1 月 7 日及び 2016 年 10 月 7 日に文献が検索され、そのうち深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に該当する疾患を対象とした文献が選択された。

ている実態がある（7.3 参照）

また申請者は、国内外における皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌の異同及び国内外臨床分離株に対する TAZ/PIPC の感受性について以下のように説明している。

皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌は、海外ではブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、セラチア属、緑膿菌、バクテロイデス属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属等である（Clin Infect Dis. 2014; 59: e10-e52、Surg Infect. 2011; 12: 179-84、Principles and Practice of Infectious Disease, 8th Edition: ELSEVIER; 2015: p.1194-215 等）。

国内では、ブドウ球菌、レンサ球菌、腸内細菌（大腸菌、エンテロバクター属、クレブシエラ属、プロテウス属）、緑膿菌、嫌気性菌（バクテロイデス属、ペプトストレプトコッカス属）が挙げられており（最新医学 2015; 70: 1492-500、最新医学 2015; 70: 1464-71）、国内外における主要な原因菌に大きな差異はない。

また、国内の各種細菌に対する TAZ/PIPC の感受性の確認を目的とした特定使用成績調査 [1 回目調査：2010 年 4 月～2010 年 9 月（日化療会誌 2013; 61: 514-25）、2 回目調査：2012 年 4 月～2012 年 9 月（日化療会誌 2016; 64: 668-80）] において収集された国内臨床分離株のうち、皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌の TAZ/PIPC に対する感受性は、表 3 のとおりであり、皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌種において TAZ/PIPC に対する感受性は保たれている。なお、国内外において、本邦での本剤の承認時以降、現時点で皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌の TAZ/PIPC に対する顕著な感受性の低下の報告は確認されていない。

表 3 皮膚軟部組織感染症の主な原因菌の最近の国内臨床分離株に対する感受性

菌種	分離年	成人			
		菌株数	MIC ₅₀	MIC ₉₀	感性率 ^{a, b)}
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	2010	293	1	2	100
	2012	284	1	2	100
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci ^{a)}	2010	210	0.12	0.5	100
	2012	205	0.25	0.5	100
<i>Streptococcus</i> species (other than <i>S. pneumoniae</i>) ^{b)}	2010	299	0.25	0.25	100
	2012	273	0.25	0.25	99.3
<i>Enterococcus faecalis</i> ^{a)}	2010	218	4	8	87.2
	2012	197	4	4	94.4
<i>Escherichia coli</i> ^{a)}	2010	304	2	4	98.0
	2012	290	2	4	96.2
<i>Citrobacter</i> species ^{a)}	2010	234	2	32	86.8
	2012	243	2	128	81.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{a)}	2010	231	2	8	95.2
	2012	207	2	8	98.1
<i>Enterobacter cloacae</i> ^{a)}	2010	197	2	128	82.7
	2012	168	2	128	79.2
<i>Serratia marcescens</i> ^{a)}	2010	249	2	16	91.2
	2012	250	2	16	91.6
<i>Proteus</i> species ^{a)}	2010	332	0.25	0.5	100
	2012	337	0.25	0.5	100
<i>Providencia</i> species ^{a)}	2010	80	0.5	4	96.3
	2012	66	0.5	2	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{a)}	2010	303	8	64	80.9
	2012	286	4	64	83.9
<i>Acinetobacter</i> species ^{a)}	2010	240	0.12	128	84.6
	2012	249	≤0.06	16	91.2
<i>Bacteroides fragilis</i> group ^{a)}	2010	185	0.5	8	97.8
	2012	163	0.5	8	98.2

a) 感性率は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M100-S24, 2014) のブレイクポイント MIC に基づき算出。

b) 感性率は、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Vol.4.0, 2014) のブレイクポイント MIC に基づき算出。

機構は、国内外の皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌は概ね同様であり、薬剤感受性データについては、皮膚軟部組織感染症由来以外の臨床分離株に係るデータが含まれることから、結果解釈には注意を要するものの、得られている情報からは、現時点で本邦において皮膚軟部組織感染症の主要な原因菌のTAZ/PIPCに対する感受性は保たれていることを確認した。

薬剤感受性の情報に加え、国内外の診療ガイドライン等の記載、海外における承認状況、国内での使用実態等を踏まえると、深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に対する本剤の有効性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した。なお、用法・用量については、7.R.4に記載する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、本剤の製造販売後の情報から、以下のように説明している。

本剤の既承認効能（敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）に対する使用成績調査（7.3 参照）において、副作用は 283/3,628 例（7.8%）に認められ、主な副作用は下痢 88/3,628 例（2.4%）、肝機能異常 63/3,628 例（1.7%）、肝障害 27/3,628 例（0.7%）、発疹 18/3,628 例（0.5%）、腎機能障害 11/3,628 例（0.3%）等であった。重篤な副作用は 22 例〔血小板数減少及び偽膜性大腸炎各 3 例、下痢、肝障害、腎不全及び急性腎不全各 2 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、汎血球減少症、血小板減少症、低血糖症、右室不全、間質性肺疾患、肝機能異常、薬疹、腎障害及び血中クレアチニン増加各 1 例（重複を含む）〕に認められ、右室不全を除き、いずれの事象も添付文書〔再審査申請時（2014 年 10 月）〕の使用上の注意の項に記載されている事象であった。右室不全の 1 例は、本剤投与後に間質性肺炎と右室不全の増悪により死亡した症例であったが、患者素因、併用薬の影響が考えられ、本剤との関連性は明確ではないことから特に措置を講じる必要はないと判断した。なお、当該調査において、深在性皮膚感染症及びびらん・潰瘍の二次感染に相当する疾患に本剤が投与された成人患者は 8 例（蜂巣炎 7 例及び皮膚軟部組織感染 1 例）であり、副作用は 3 例（腎機能障害、好酸球増加及び肝障害各 1 例）に認められ、いずれの事象も軽度又は中等度の事象であり、かつ添付文書の使用上の注意の項に記載されている事象であった。

本剤の既承認効能における再審査期間中（平成 20 年 7 月 16 日～平成 26 年 7 月 15 日）に機構へ報告した添付文書の使用上の注意の項の記載内容から予測できない未知の副作用（外国症例除く）は 97 例 114 件であり、このうち重篤な副作用は 84 例 104 件、死亡に至った副作用は 42 例 53 件であった。死亡に至った副作用のうち、2 件以上に認められた副作用は急性腎不全 9 件、アナフィラキシーショック 3 件、偽膜性大腸炎、間質性肺疾患、肝不全及び腎障害各 2 件であり、いずれも添付文書の使用上の注意に記載されている事象であった。死亡未知⁴⁾を除く未知の副作用で 5 件以上に報告された事象は、痙攣 8 件（うち重篤例 5 件）、血尿 5 件（うち重篤例 1 件）であったが、いずれも本剤との関連は明確でなく、報告例数も少ないことから、現時点で特段の対応は不要と考える。

本邦での本剤の製造販売承認（2008 年）以降、海外での措置として 2 件（英国での TAZ/PIPC のジェネリック医薬品に関する医薬品安全性情報の発出⁵⁾、加国での TAZ/PIPC のジェネリック医薬品の異物混入によるロット回収）対応されたが、本邦における対応は不要と判断している。

⁴⁾ 致命的な転帰をたどることがある旨が明記されていないために使用上の注意から予測できない副作用を「死亡未知」の副作用と定義。

⁵⁾ TAZ/PIPC のジェネリック医薬品に対する医薬品安全性情報の主な内容は、①アミノグリコシド系抗菌薬と混注又は併用しないこと、②ラクトースリンゲル（ハルトマン液）を用いて希釈又は溶解しないこと等であった。本剤の国内添付文書において、既に同様の内容を情報提供しており、新たな対応は不要と判断されている。

以上より、本邦で本剤は十分な国内使用経験があり、製造販売後の情報から、現時点で本剤の安全性に新たな懸念は認められていないこと、本申請用法・用量は既承認用法・用量の範囲内であることから、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本邦での本剤の製造販売後に、腎機能障害等の重篤な副作用が報告され、死亡に至った症例も報告されているが、既に添付文書の使用上の注意の項において、定期的な検査の実施や観察も含めた注意喚起がなされており、本剤の添付文書で注意喚起されている副作用等については、引き続き注意が必要であるものの、現時点で新たな注意喚起を必要とする安全性の懸念は認められていないとする申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 効能又は効果について

本剤の申請効能・効果は「深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）」である。

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえると、本剤の効能・効果に、「深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染」を追加することは可能と考える。ただし、糖尿病性足感染は、びらん・潰瘍の二次感染に含まれる疾患であること等より、効能・効果において「（糖尿病性足感染を含む）」との記載は不要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 用法及び用量並びに投与期間について

申請者は、申請用法・用量（本剤 1 回 4.5 g を TID）の設定根拠について、以下のように説明している。

海外の皮膚軟部組織感染症に対する本剤の用法・用量は、欧州では 1 回 4.5 g を TID 投与、米国では 1 回 3.375 g を QID 投与であり、異なる用法・用量が設定されているが、本剤 1 回 4.5 g を TID 投与と本剤 1 回 3.375 g を QID 投与の有効性は PK/PD の観点から同様であることが報告されている（Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2511-7）。また、国内第 I 相試験では、日本人及び外国人の健康成人における 1 回 4.5 g 投与時の薬物動態が類似していることが確認されている（日化療会誌 2010; 58 (S-1) : 1-10）。

本邦において、既承認の効能・効果に対する本剤の用法・用量は、成人に対して 1 回 4.5 g を 1 日 2～4 回投与であり、1 回 4.5 g を TID 投与の日本人に対する安全性は既に確認されていること（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の皮膚軟部組織感染症に対する申請用法・用量は、欧州と同様に、1 回 4.5 g を TID 投与とすることが適切と判断した。

また、申請者は、本剤の推奨投与期間について、以下のように説明している。

国内の診療ガイドラインにおいて、潰瘍・創面等の二次感染に対する本剤の投与期間は 14 日間と記載されている。また、海外の添付文書における皮膚軟部組織感染症患者に対する本剤の投与期間については、米国では 7～10 日間、欧州では 5～14 日間（重症度、病原菌、臨床経過、細菌学的検査に応じて投与期間を決定すべき）とされている。以上の国内外の状況を踏まえ、皮膚軟部組織感染症における推奨投与期間は 14 日間と設定することが適切である。なお、本剤の既承認効能である市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎等の投与期間の目安は、添付文書の使用上の注意の項に 14 日間と記載してお

り、皮膚軟部組織感染症における推奨投与期間が既承認効能を大きく上回るものではない。

機構は、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められていないこと〔ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5 審査報告書（平成 20 年 4 月 14 日付け）〕、申請用法・用量（1 回 4.5 g を TID 投与）における日本人に対する本剤の安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）、7.R.1 における検討、海外における承認状況等を踏まえると、「深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染」に対する本剤の用法・用量を 1 回 4.5 g を TID 投与と設定し、使用上の注意に投与期間の目安を 14 日間と記載することは可能と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、本申請内容は医学薬学上公知であり、追加の安全性監視活動又はリスク最小化活動の実施は不要であると判断した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け 研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知）に基づき、新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け 研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知）に基づき、新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 4 月 5 日

申請品目

- [販 売 名] ① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5、② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
[一 般 名] タゾバクタム／ピペラシリン水和物
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 29 日

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 効能又は効果等について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.3 効能又は効果について」における機構の判断は、専門委員から支持され、投与期間について、以下のような意見が出された。

- 糖尿病性足感染は、びらん・潰瘍の二次感染に含まれる疾患であるため、「（糖尿病性足感染を含む）」を効能又は効果に明記する必要はない。
- 免疫力が低下した糖尿病患者や免疫抑制剤の使用患者の場合には、重症化しやすく、他の患者よりも治療日数が長くなることも想定されるが、14 日間を大きく超える投与期間での安全性や耐性化に関する情報は限られているため、本剤の使用に際しては、原因菌の感受性を必ず確認するとともに、必要以上の期間投与しないよう、あらためて注意喚起を徹底する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、効能又は効果を「深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染」とすることが適切と判断した。

また機構は、本剤の投与に際しては、医師が原因菌の感受性や疾患の重症度等から投与の適否を判断し、投与期間について疾患の治療上必要な最小限の期間の投与に留めることが重要と考える。当該内容については、既に現行添付文書の使用上の注意で注意喚起されており、引き続き本剤の適正使用を推進するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

〔効能又は効果〕（下線部追加、取消部削除）

① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5、② ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

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、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）、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

〔用法及び用量〕（下線部追加、取消部削除）

① ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・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。

・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）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。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

・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。

② 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。

- ・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染（糖尿病性足感染を含む）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。

- ・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。

以上