

CTD 第1部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

	頁
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.1 セフトロザン及びタゾバクタムの開発の経緯.....	4
1.5.1.2 本剤開発の経緯.....	5
1.5.2 本邦での開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質試験の概要.....	6
1.5.2.2 非臨床試験の概略.....	7
1.5.2.2.1 薬理試験.....	7
1.5.2.2.2 薬物動態試験.....	7
1.5.2.2.3 毒性試験.....	8
1.5.2.3 臨床試験の概略.....	8
1.5.2.3.1 第Ⅰ相試験の概要.....	8
1.5.2.3.2 第Ⅱ相試験の概要.....	9
1.5.2.3.3 第Ⅲ相試験の概要.....	10

図一覧

	頁
図 1.5-1 開発の経緯	13

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義
AUC	Area under the concentration-time curve 血漿中濃度一時間曲線下面積
BLI	β -lactamase inhibitor β -ラクタマーゼ阻害剤
CI	Confidence interval 信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection 複雑性腹腔内感染症
Ceftolozane	Ceftolozane sulfate セフトロザン硫酸塩 (JAN)
C_{\max}	Maximum concentration 最高血漿中薬物濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection 複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450 チトクロム P450
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamase 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
EU	European Union 欧州連合
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
GLP	Good laboratory practice 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation 医薬品規制調和国際会議
MK-7625A	Tazobactam-ceftolozane タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
QIDP	Qualified Infectious Disease Product 認定感染症医薬品
QTc	Corrected QT interval 補正した QT 時間
Tazobactam	Tazobactam sodium タゾバクタムナトリウム (JAN)
$t_{1/2}$	Elimination half-life 消失半減期

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

MK-7625A（本剤）は、抗綠膿菌活性を有する新規のセファロスポリン系抗菌薬であるCeftolozane（セフトロザン硫酸塩：セフトロザン）に β -ラクタマーゼ阻害剤（BLI）であるTazobactam（タゾバクタムナトリウム：タゾバクタム）を配合した注射用配合剤である。本剤は、一部のグラム陽性菌及び嫌気性グラム陰性菌 [*Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*)] に活性を有している。また、好気性グラム陰性菌 [*Escherichia coli* (*E. coli*) 及びその他の Enterobacteriaceae]、並びにカルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系抗菌薬に耐性（多剤耐性を含む）の分離株を含む *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) に活性を有する。

1.5.1.1 セフトロザン及びタゾバクタムの開発の経緯

セフトロザンは、セファロスポリン系の抗菌薬で、安全性、有効性及び一般的な抗菌プロファイルが十分に検討されており、抗菌スペクトルが広域で、活性が強力であり、また、安全性プロファイルが良好であることから、長年にわたり臨床で広く用いられている。耐性菌の蔓延により、従来の抗菌薬では十分な治療効果が得られにくくなりつつある今日においても、第三及び第四世代の非経口セファロスポリン系抗菌薬（セフトリニアキソン、セフェピム、セフタジジム等）は依然として使用されている[資料5.4: 10]、[資料5.4: 11]。セフトロザンは、他のセファロスポリン系抗菌薬と同様にペニシリリン結合蛋白（penicillin-binding protein : PBP）に結合し、細胞壁合成を阻害し細胞死を引き起こすことで殺菌作用を示す。また、セフトロザンは強力な PBP 3阻害剤であり、*P. aeruginosa* の細胞壁合成、細胞複製及び細胞の生存に必須なすべての PBP (1b、1c 及び3) に対してセフタジジムより高い親和性を有することが示されている[2.6.2.2.1.1 項]。

タゾバクタムは、プラスミド性・染色体性のクラス A 及び一部のクラス C の β -ラクタマーゼに対する強力な阻害剤であり、これらの酵素を不可逆的に不活性化させる前に、可逆性の酵素結合反応を示した[2.6.2.2.1.2 項]。

さらに、セフトロザンとタゾバクタムを同時に用いた場合、 β -ラクタマーゼに対するタゾバクタムの阻害作用によりセフトロザンの加水分解が妨げられ、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生 *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 及びその他の Enterobacteriaceae の多く、*B. fragilis* 等の嫌気性菌に対しても抗菌作用を示す。

複雑性尿路感染症（cUTI）は、カテーテルの留置、尿路閉塞、尿路での器具使用又はその他の尿路の機能的・解剖学的異常といった、感染を持続又は再発させる要因を伴う尿路感染による多様な臨床症候群で、発熱、悪寒、倦怠感などの全身症状をはじめ、側腹部痛、背部痛及び肋骨脊柱角の疼痛又は圧痛等の局所症状が認められる。cUTI の主な原因菌は、依然として *E. coli* であるが、*Klebsiella* 属、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Proteus* 属、*P. aeruginosa* 等、他の好気性グラム陰性桿菌も高頻度に分離されている[資料5.4: 12]。cUTI の主な治療薬はフルオロキノロン系及びセファロスポリン系抗菌薬で長年にわたり広く使用されているものの、これらの抗菌薬に対して耐性を示す菌の出現によりいまだに医療ニーズが十分に満たされていないのが現状である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

複雑性腹腔内感染症（cIAI）は重篤な感染症であり、虫垂膿瘍からびまん性便性腹膜炎を伴う腸管穿孔等の重度な症状まで様々な感染症が含まれ、宿主の防御能によっては感染を腹腔局所で封じ込めることができず、感染が感染源の臓器を超えて進展し、腹部膿瘍とも呼ばれる限局性腹膜炎又はびまん性腹膜炎を引き起こす[資料5.4: 13]。適切な処置を怠った場合、これらの感染の予後は悪く、診断、手術における手技、補助的療法が進歩し、広域抗菌スペクトルを有する抗菌薬が開発されたにもかかわらず、罹患率及び死亡率が高い感染症である[資料5.4: 14]。cIAI の原因菌は感染源の臓器によって異なるが、最も多く認められる原因菌は *E. coli* で、その他一般的な *Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Acinetobacter* 属、*P. aeruginosa* 及び *B. fragilis* 等である[資料5.4: 15]、[資料5.4: 12]。cIAI は重要な死因の一つであり、予後不良なことが多いため適切な経験的治療（empiric therapy）を速やかに開始する必要がある。手術部位の原因菌に基づき、ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系又はニューキノロン系等の抗菌薬が推奨されている[資料5.4: 12]。しかしながら、ESBL 産生 *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び多剤耐性 *P. aeruginosa* の増加に伴い、難治性の原因菌に対する新たな薬剤が求められている[資料5.4: 16]、[資料5.4: 17]。

cUTI 及び cIAI の状態が悪化し対処が遅れると敗血症を伴い、種々の臓器不全（循環不全、急性呼吸窮迫症候群、汎血管内凝固症候群等）を合併し死に至る場合がある。また、敗血症の発見の遅延又は有効な抗菌薬治療の遅延により急速に進行し重症化すると、敗血症性ショックに至る可能性があり、症状が重いほど致死率が高くなることから、empiric therapy として適切な抗菌薬を選択することが最重要課題である[資料5.4: 18]、[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。敗血症の原因となる感染部位は、呼吸器、尿路、腹腔内、皮膚・軟部組織、血流（カテーテル関連を含む）などが多く、中でもウロセプシスが全敗血症の約25%と推定され、さらに重症敗血症又は敗血症性ショックの9%～31%を占めるとされている[資料5.4: 19]、[資料5.4: 20]。主な原因菌は、黄色ブドウ球菌(MRSA、MSSA)、*E. coli*、*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae である[資料5.4: 21]。敗血症は急速に重篤化する可能性があるため、感染源及び原因菌を特定次第直ちに治療を開始する必要がある。一般的に、広域抗菌スペクトルを有する β-ラクタム系又はフルオロキノロン系の薬剤が推奨されている[資料5.4: 20]。

1.5.1.2 本剤開発の経緯

セフトロザンは、2001年3月に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）及び湧永製薬株式会社によって、タゾバクタムは、1983年に大鵬薬品工業株式会社で創製された。本剤は、2007年に Calixa Therapeutics, Inc.（米国）がアステラス製薬株式会社からセフトロザンのライセンスを取得し、タゾバクタムとセフトロザンの配合剤として開発し臨床試験を開始した。cUTI 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施中（2009年）に Cubist Pharmaceuticals, Inc.（米国キュビスト社）が Calixa Therapeutics, Inc. を買収し、継続して臨床試験を実施していた。その後、2015年に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（米国本社）が米国キュビスト社を買収したため、本邦では MSD 株式会社が本剤の臨床開発を進めることになった。

本剤の海外での臨床開発は cUTI 患者及び cIAI 患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が実施された。その結果、cUTI に対する本剤の有効性が認められ、対照薬であるレボフロキサシンに対して非劣性が示された。さらに、両投与群の有効率の差の両側99%CI の下限は0を超えており、MK-7625A のレボフロキサシンに対する優越性も示された。また、cIAI に対してはメトロニダゾールとの併用下での本剤の有効性が確認され、対照薬であるメロペネムに対する非劣性が示された。本剤は、耐性菌感染症を含む重篤及び生命を脅かす感染症に対する開発が支持され、米国食品医薬品局 (FDA) により cIAI 及び cUTI の適応に基づく認定感染症医薬品 (Qualified Infectious Disease Product : QIDP) に指定された。さらに、FDA から優先承認審査対象医薬品にも指定され、2014 年12月に米国及び2015年9月に欧州連合 (EU) にて、cUTI 及び cIAI に対する治療薬として承認を取得した。

本邦でも、cUTI 及び cIAI に対する治療薬として様々な抗菌薬が承認されているものの、ESBL を産生するグラム陰性菌は、依然として救命治療に使用される抗菌薬に対する最大の脅威の一つであり、いまだに医療ニーズが十分に満たされておらず、これらの原因菌にも強い抗菌力を示す薬剤が求められている。本剤は、ESBL 産生菌をはじめとする重篤な細菌感染に対する治療薬として、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンに BLI であるタゾバクタムを配合した薬剤であり、好気性グラム陰性菌 (*E. coli* 及びその他の Enterobacteriaceae) を始め一部のグラム陽性菌及び多剤耐性 *P. aeruginosa* 並びに *B. fragilis* 等の嫌気性菌に対して活性を示すことから、これらの細菌感染に対する治療の選択肢を広げるとともに臨床的な有用性が期待される。

1.5.2 本邦での開発の経緯

本剤における品質、非臨床及び臨床試験の概要を以下に示す。また、本剤の開発の経緯を[図 1.5-1]に示す。

1.5.2.1 品質試験の概要

MK-7625A は1バイアル中に2種類の有効成分（タゾバクタムナトリウム及びセフトロザン硫酸塩）を含有する無菌製剤である[2.3.P.2 項]。

原薬であるセフトロザン硫酸塩の安定性試験として、長期保存試験 (-20±5°C) 及び上昇させた温度条件 (5±3°C) で36箇月間 (バリデーション用ロットではそれぞれ36箇月間及び6箇月間) 並びに熱、湿度、光、アルカリ、酸及び酸化による苛酷試験の結果が得られている。これまでに得られた安定性試験の結果に基づき、セフトロザン硫酸塩のリテスト期間を遮光下-25~-15°C で ■ 箇月に設定した[2.3.S.7 項]。原薬であるタゾバクタムナトリウムについては原薬等登録原簿を参照する。

製剤の安定性試験は、市販品と同等の容器施栓系を用いて実施した長期保存試験 (5±3°C) 及び加速試験 (25±2°C/60±5%RH) で36箇月間 (バリデーション用ロットではそれぞれ36箇月間及び6箇月間) 並びに光による苛酷試験の結果が得られている。これまでに得られた安定性試験の結果に基づき、本剤の有効期間を遮光下2~8°C で36箇月に設定した[2.3.P.8 項]。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

1.5.2.2.1 薬理試験

薬効薬理試験として、一連の *in vitro/in vivo* 試験を実施し、セフトロザン単独投与及びセフトロザンとタゾバクタムを併用した際の薬理活性を検討した。これらの試験では、主要な薬理学的作用機序、耐性発現の可能性、耐性機序、殺菌活性、相乗効果、抗菌活性スペクトル及び *in vivo* マウス感染症モデルでの有効性を評価した。海外の33,000を超える臨床分離株（2008～2012年）に対して、固定濃度のタゾバクタム（4 µg/mL）を用いてセフトロザン／タゾバクタムの感受性試験を実施した。これらの感受性試験では、米国で2008年に採取した4,000を超える分離株、2011年及び2012年に採取した10,000を超える分離株、欧州連合（EU）で2011年及び2012年に採取した11,000を超える分離株を使用した。日本でも、主に2012年から2013年に国内で分離・同定された約630の臨床分離株、2016年に分離・同定された約2,050の臨床分離株を用いて2つの感受性試験を同様に実施した。また、様々なマウス感染症モデルを用いて、セフトロザン及びセフトロザン／タゾバクタムの *in vivo* における有効性を評価した。

副次的薬理試験として、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの主要代謝物（M1）の標的外分子（約130種類の受容体／酵素パネル）に対する活性を評価した。

安全性薬理試験として、*in vitro* 並びに *in vivo*（ラット及びイヌ）での心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対するセフトロザンの影響を、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下で、ICH S7A 及び ICH S7B に準拠した試験を実施して評価した。

大部分の試験は、アステラス製薬株式会社、Calixa Therapeutics 社、米国キュビスト社、又は米本国社の委託により実施された。また、日本国内の臨床分離株を用いて薬剤感受性を評価した2試験は、米国キュビスト社及び MSD 株式会社が [REDACTED] 社へそれぞれ委託して実施した。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

タゾバクタムの非臨床薬物動態は既に評価され、承認されていることから、セフトロザン単剤又はタゾバクタムとセフトロザンを併用した際の *in vivo* 薬物動態、分布、代謝及び排泄を評価するための非臨床試験を実施した。タゾバクタム及びセフトロザンの *in vivo* 薬物動態は毒性試験で使用した動物種（マウス、ラット、イヌ）を用いて検討した。セフトロザンの *in vivo* 薬物動態及び分布についてはウサギでも検討した。タゾバクタム、タゾバクタムの主要代謝物である M1 及びセフトロザンについて薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用試験を *in vitro* で実施した。なお、タゾバクタム M1 代謝物は、タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解によって生成され、薬理活性は示さない。

各種非臨床薬物動態試験は、GLP 下では実施しなかったが、トキシコキネティクス試験には、GLP 下で実施した試験が含まれる。各試験では、バリデーション実施済みの分析法を用いた。

1.5.2.2.3 毒性試験

本邦での第III相臨床試験（013試験）の開始までに、主要な毒性試験として、セフトロザン単独投与あるいはタゾバクタムと併用投与したマウス、ラット及びイヌの単回静脈内投与（急性）毒性試験、ラット及びイヌの反復静脈内投与毒性試験（最長28日間投与）、遺伝毒性試験〔細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ Tk (MLA) 試験、マウス及びラット小核試験、並びにラット肝での *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成試験〕、生殖発生毒性試験（ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス及びラットの胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びに幼若動物を用いた試験）、ラットの光毒性試験を完了した。20■年■月■日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）新薬審査第四部（第4分野）との■■■相談における、本剤の製造販売承認申請時までにセフトロザンの遺伝子突然変異誘発性の有無を評価することを目的とした適切な試験を実施する必要があるとの意見を受けて、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *Hprt* 試験及び MLA 再試験を実施した。重要な毒性試験はいずれも、GLP 下で実施した。

1.5.2.3 臨床試験の概略

本邦での MK-7625A の臨床開発について、20■年■月■日に機構の新薬審査第四部（第4分野）と■■■相談■■■を実施し、■■■及び本剤の■■■について助言を得た。これを踏まえ、単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者における MK-7625A の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第III相試験（014試験）及び複雑性腹腔内感染症の日本人患者におけるメトロニダゾール併用時の MK-7625A の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第III相試験（013試験）を実施した。

本剤の臨床データパッケージは[2.5.1.4.3 項]に示し、以下にそれぞれの臨床試験の概要を要約する。

1.5.2.3.1 第 I 相試験の概要

2008年より海外で第 I 相試験10試験を実施し、健康被験者及び腎機能障害者を対象に、セフトロザン、タゾバクタム及び MK-7625A を投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。これらの試験では、タゾバクタム及びセフトロザンの基本的な薬物動態的特性（単回及び反復投与）、内因性要因の影響（腎機能障害及び人種）、外因性要因の影響（薬物相互作用）、組織分布（肺上皮被覆液中への移行性）及び薬力学（QTc 間隔）を検討した。

健康被験者及び腎機能障害者を対象に、セフトロザン（250 mg～2 g）、タゾバクタム（250 mg～1 g）及び MK-7625A（750 mg～4.5 g）を単回又は MK-7625A 最大3 g を8時間ごとに最長10日間反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。すべての第 I 相試験を通して、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、死亡例はなかった。単回投与時及び反復投与時のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の C_{max} 及び AUC は、いずれも用量比例性を示した。反復投与時のタゾバクタム及びセフトロザンの血漿中濃度に蓄積性はみられなか

った。また、セフトロザンの $t_{1/2}$ に用量に依存した変化はみられなかった。単独又は併用投与したときのタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータは、それぞれの単独投与と併用投与で類似しており、蓄積や薬物動態的な相互作用は認められなかった。

内因性要因として、人種及び腎機能障害について検討した。日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした薬物動態比較試験（CXA-EB-13-05試験）では、日本人10例、中国人9例及び白人10例の健康被験者を対象に、MK-7625A 1.5 g 及び3 g を単回静脈内投与した際、人種間で薬物動態プロファイルは類似しており、人種による用量調整は不要と判断した。また、腎機能障害者を対象とした3試験（CXA-101-02、CXA-201-02及びCXA-REN-11-01試験）の結果から、軽度腎機能障害患者に対して用量調整は不要であるが、中等度腎機能障害患者では投与量を1/2に、重度腎機能障害患者では投与量を1/4に減量する必要があり、血液透析を受けている末期腎不全患者では、負荷用量として1/2の投与量を単回投与後、維持用量として1/10の投与量を8時間ごとに投与すること、透析日には、透析終了後速やかに投与を開始することとした。

外因性要因として、薬物相互作用を検討した試験（CXA-DDI-12-10試験）では、チトクロム P450 (CYP) 1A2及び CYP3A4の基質薬並びに有機アニオントランスポーター (OAT) 1及び OAT3によって輸送される薬剤と臨床的に意味のある薬物動態的な相互作用は起こらないことが示された。

肺組織への移行性試験（CXA-ELF-10-03試験）では、タゾバクタム及びセフトロザンはいずれも肺上皮被覆液へ良好に移行し、臨床的に有効性が示されると考えられる濃度に到達していることが示された。

QT/QTc 評価試験（CXA-QT-10-02試験）では、承認申請用量より3倍高用量の MK-7625A 投与による QTc 間隔を含む心電図パラメータに臨床的に意味のある影響は認められなかった。

1.5.2.3.2 第Ⅱ相試験の概要

2009年～2011年に2つの第Ⅱ相臨床試験を実施した。以下にそれぞれの試験の概略を示す。

1) 海外第Ⅱ相試験－腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-101-03試験）[2.7.6.3.5 項]

クレアチニン・クリアランスが50 mL/min 以上で、腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症の臨床徴候又は症状を示し、治験薬の初回投与前の尿検体（初回投与前48時間以内に採取）を有する18～90歳の非日本人入院患者129例を対象にセフトロザン（1 g を8時間ごと）の静脈内投与による有効性及び安全性をセフタジジム（1 g を8時間ごと）と比較・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅱ相試験を実施した（治験薬投与期間：7～10日間）。その結果、mMITT 集団¹の TOC 時点の細菌学的効果は、セフトロザン群で83.1%及びセフタジジム群で76.3%であった。また、ME 集団²の TOC 時点の細菌学的効果は、セフトロザン群で85.5%及びセフタジジム群で92.6%と、いずれの解析対象集団における両投与群で同様に高い有効率が示された。本剤の忍容性は全般的に良好であった。有害事象の発現割合

1 無作為割付けされ、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者（MITT 集団）のうち、ベースライン時の尿検体から条件を満たす原因菌が検出されたすべての被験者（CXA-101-03試験）。

2 mMITT 集団のうち、腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症の診断、無作為割付けされ治験薬を5日間以上投与、投与の遵守、効果判定のための TOC 時点での利用可能な尿培養検体があること及び有効性評価に影響を及ぼす治験薬以外の抗菌薬を投与していないこと等の事前に規定した基準を満たすすべての被験者（CXA-101-03試験）。

は、セフトロザン群で47.1%及びセフタジジム群で38.1%と、セフトロザン群でやや高かつたものの、発現した有害事象はセフタジジム群と同様でありセフトロザン群に特記すべき事象は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験－複雑性腹腔内感染症－（CXA-IAI-10-01試験）[2.7.6.3.6 項]

治験薬の初回投与の前後24時間以内に、外科的介入により腹腔内感染と診断された18～90歳の非日本人患者122例を対象にメトロニダゾール併用時のMK-7625A（1.5 g を8時間ごと）を静脈内投与した際の有効性及び安全性をメロペネム（1 g を8時間ごと）と比較・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅱ相試験を実施した（治験薬投与期間：4～7日間）。その結果、mMITT³及びME集団⁴のTOC時点の臨床効果（主要評価項目）の有効率は、mMITT集団ではMK-7625A群83.6%及びメロペネム群96.0%、ME集団ではMK-7625A群88.7%及びメロペネム群95.8%と、いずれの集団でメロペネム群の有効率が高かつたものの、両投与群とも有効率の95%CIの幅は広く重なりがみられた。本剤の忍容性は全般的に良好であった。有害事象の発現割合は、MK-7625A群で50.0%及びメロペネム群で48.8%と同程度であった。

1.5.2.3.3 第Ⅲ相試験の概要

1.5.2.3.3.1 海外臨床試験

2011年～2013年に2つの第Ⅲ相臨床試験を実施した。以下にそれぞれの試験の概略を示す。

1) 海外第Ⅲ相試験－腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-cUTI-10-04/05試験）[2.7.6.3.3 項]

腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症の臨床的な症状、膿尿及びベースライン時の尿培養検体を有し、静脈内投与による抗菌薬の治療を要する18歳以上の非日本人患者を対象に、MK-7625A（1.5 g を8時間ごと）の静脈内投与による有効性及び安全性をレボフロキサシン（750 mg を24時間ごと）と比較・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験を実施した（治験薬投与期間：7日間）。本試験には1,083例が組み入れられ、543例がMK-7625A群、540例がレボフロキサシン群に無作為に割り付けられたものの、データの品質保証の点から、GCP逸脱が認められた治験実施医療機関（1施設）に組み入れられた6例（MK-7625A群3例及びレボフロキサシン群3例）をすべての解析対象集団から除外し、1077例（MK-7625A群540例、レボフロキサシン群537例）で解析した（ITT集団）。その結果、ME集団のTOC時点⁵の細菌学的効果（主要評価項目）では、MK-7625A（84.7%）が

³ MITT集団（無作為割付けされ、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者）のうち、腹腔内感染症のエビデンスを有し（cIAIの定義には該当しない場合を含む）、治験薬に対する感受性にかかわらず、ベースライン時に腹腔内に原因菌が検出されたすべての被験者（CXA-IAI-10-01試験）。

⁴ MITT集団のうち、cIAIの診断を含む事前に規定した基準を満たし、規定どおり治験薬投与を受け、TOC時点の臨床効果を評価するための必要な情報が得られている、臨床評価可能なすべての被験者（CE集団）のうち、ベースライン時に治験薬に感性を示す原因菌が腹腔内に検出されたすべての被験者（CXA-IAI-10-01試験）。

⁵ TOC時点のCE集団のうち、治験実施計画書の手順を遵守し、TOC時点で適切に収集された尿培養検体及び評価可能な尿培養結果を有するすべての被験者（CXA-cUTI-10-04/05試験）。

レボフロキサシン（75.4%）に対して非劣性であることが検証された（両側99% CI: 1.54, 17.12）。また、mMITT集団⁶のTOC時点の細菌学的効果（重要な副次評価項目）でも、MK-7625Aはレボフロキサシンに対して非劣性であることが確認された。さらに、ME集団及びmMITT集団のTOC時点の細菌学的効果において、MK-7625Aのレボフロキサシンに対する優越性が確認された。本剤の忍容性は全般的に良好であった。発現した有害事象はMK-7625A群で34.3%及びレボフロキサシン群で34.4%と同程度であり、認められた有害事象の種類、発現割合及び程度は投与群間で類似していた。

2) 海外第III相試験－複雑性腹腔内感染症－（CXA-cIAI-10-08/09試験）[2.7.6.3.4項]

治験薬初回投与の前後24時間以内に外科的介入が実施された又は計画されている、複雑性腹腔内感染症と診断された18歳以上の非日本人患者を対象に、MK-7625A（1.5 gを8時間ごと）+メトロニダゾール（500 mgを8時間ごと）の静脈内投与による有効性及び安全性をメロペネム（1 gを8時間ごと）と比較・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第III相試験を実施した（治験薬投与期間：4～10日間）。本試験には993例が組み入れられ、487例がMK-7625A群、506例がメロペネム群に無作為に割り付けられたものの、データの品質保証の点から、GCP逸脱が認められた治験実施医療機関（2施設）に組み入れられた23例（MK-7625A+メトロニダゾール群11例及びメロペネム群12例）をすべての解析対象集団から除外し、970例（MK-7625A+メトロニダゾール群476例、メロペネム群494例）で解析した（ITT集団）。その結果、CE集団⁷のTOC時点の臨床効果（主要評価項目）では、MK-7625A+メトロニダゾール（94.1%）がメロペネム（94.0%）に対して非劣性であることが検証された（両側99% CI: -4.16, 4.30）。また、ITT集団⁸のTOC時点の臨床効果（重要な副次評価項目）でも、主要評価項目と同様にMK-7625A+メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が示された。本剤の忍容性は全般的に良好で、発現した有害事象はMK-7625A+メトロニダゾール群で43.9%及びメロペネム群で42.9%と同程度であり、認められた有害事象の種類、発現割合及び程度は類似していた。

以上、2つの海外第III相試験の結果により、cUTI患者及びcIAI患者に対するMK-7625A（1.5 g）の8時間ごとの静脈内投与は有効で安全であることが裏付けられた。

1.5.2.3.3.2 国内臨床試験

2016年～2017年に2つの国内第III相臨床試験を実施した。以下にそれぞれの試験の概略を示す。

1) 国内第III相試験－複雑性尿路感染症－（014試験）[2.7.6.3.1項]

⁶ ITT集団（治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化されたすべての被験者）のうち、投与量にかかわらず治験薬が投与されたすべての被験者（MITT集団）で、ベースライン時の尿検体から原因菌が検出されたすべての被験者（CXA-cUTI-10-04/05試験）。

⁷ ITT集団（治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化されたすべての被験者）のうち、治験薬が規定どおり投与され、治験実施計画書で規定する複雑性腹腔内感染症の診断基準を満たし、治験実施計画書の手順を遵守し、規定された来院時期の許容範囲内にTOC時点の評価結果を有するすべての被験者（CXA-cIAI-10-08/09試験）。

⁸ 治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化されたすべての被験者（CXA-cIAI-10-08/09試験）。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

腎孟腎炎（単純性又は複雑性）又は複雑性膀胱炎の臨床症状又は徵候及び膿尿を有し、かつベースライン時に尿培養検体を有し、尿路感染症の疑いで静脈内投与による抗菌薬の治療を要する18歳以上の日本人患者115例を対象に、MK-7625A（1.5 g を8時間ごと）の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験を実施した（治験薬投与期間：7日間）。その結果、ME集団⁹のTOC時点の細菌学的効果（主要評価項目）の有効率は、80.7%であった。本試験で認められた有害事象の発現割合は58.8%であり、副作用の発現割合は17.5%であった。また、重篤な有害事象の発現割合は11.4%であったものの、重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内第Ⅲ相試験－複雑性腹腔内感染症－（013試験） [2.7.6.3.2 項]

治験薬初回投与の前後24時間以内に外科的介入が実施された又は計画されている複雑性腹腔内感染症の18歳以上の日本人患者100例を対象に、MK-7625A（1.5 g を8時間ごと）+ メトロニダゾール（500 mg を8時間ごと）の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験を実施した（治験薬投与期間：4～14日間）。その結果、CE集団¹⁰のTOC時点の臨床効果（主要評価項目）の有効率は92.0%であった。本試験で認められた有害事象の発現割合は62.0%であり、副作用の発現割合は19.0%であった。重篤な有害事象の発現割合は10.0%であったものの、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。また、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の死亡に至った有害事象が1例認められたものの、治験薬との因果関係はなしと判定された。

2つの国内第Ⅲ相臨床試験（014試験及び013試験）において、事前に治験実施計画書で敗血症を定義していなかったものの、敗血症評価対象患者の有効性及び安全性について事後的に検討した[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。その結果、細菌学的効果の有効率は100%と高く、臨床効果の有効率は57.1%（8/14例）と全般的な効果が認められた[2.7.3.3.2.2.3 項]。敗血症評価対象患者に認められた有害事象の発現割合は78.6%であり、副作用の発現割合は28.6%であった。安全性は概して良好であり、本剤特有の有害事象は認められなかった。なお、人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした、本剤の静脈内投与による安全性及び有効性についてメロペネムと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相国際共同試験（008試験）で、高用量（3g）での敗血症評価対象集団における有効性及び安全性を評価している。

以上、2つの国内第Ⅲ相試験の結果により、cUTI患者及びcIAI患者に対するMK-7625A（1.5 g）の8時間ごと（最長14日間）の静脈内投与は有効で安全であることが裏付けられた。以上の臨床試験の結果を踏まえ、本邦での本製造販売承認申請を行うこととした。

⁹ 適切に尿検体が採取され、該当する来院時に判定できる尿培養結果を有するCE集団〔試験手順を遵守し、規定された来院範囲内に該当する来院時の臨床効果の結果（判定不能を除く）を有するmMITT集団（治験薬を1回以上投与され、ベースラインの尿検体で尿路感染症の原因菌が1つ以上検出された被験者の部分集団の被験者〕の部分集団の被験者（014試験）。

¹⁰ 試験手順を遵守し、規定された来院範囲内に該当する来院時の臨床効果の結果（判定不能を除く）を有するMITT集団（治験薬への感受性にかかわらず、ベースラインで1つ以上の腹腔内原因菌が特定されたことによりcIAIと判定され、組み入れられたすべての被験者）の部分集団の被験者（013試験）。

図 1.5-1 開発の経緯

試験項目	試験名	
安定性試験	セフトロザン硫酸塩	長期保存試験 上昇させた温度条件
	MK-7625A	長期保存試験 加速試験
薬理試験	薬効薬理	
	副次的薬理	
	安全性薬理	
薬物動態試験		
毒性試験	単回	
	反復	
	生殖	
	遺伝	
	その他	
臨床試験	第 I 相 (評価資料)	CXA-EB-13-05 : 日本人、中国人、白人健康被験者を対象とした単回投与試験 CXA-QT-10-02 : 非日本人健康被験者を対象とした QT/QTC 評価試験
	第 I 相 (参考資料)	CXA-101-01 : 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験 CXA-201-01 : 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験 CXA-MD-11-07 : 非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験 CXA-ELF-10-03 : 非日本人健康被験者を対象とした肺への移行性試験

図 1.5-1 開発の経緯（続き）

試験項目	試験名	
臨床試験	第 I 相 (参考資料)	CXA-101-02 : 非日本人軽度腎機能障害者を対象とした単回投与試験
		CXA-201-02 : 非日本人軽度及び中等度腎機能障害者を対象とした単回投与試験
		CXA-REN-11-01 : 非日本人重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする末期腎不全被験者を対象とした単回投与試験
		CXA-DDI-12-10 : 非日本人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験
		CXA-101-03 : 海外第 II 相試験-腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症
	第 II 相 (参考資料)	CXA-IAI-10-01 : 海外第 II 相試験-複雑性腹腔内感染症
		CXA-cUTI-10-04/CXA-cUTI-10-05 : 海外第 III 相試験-腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症
	第 III 相 (評価資料)	CXA-cIAI-10-08/CXA-cIAI-10-09 : 海外第 III 相試験-複雑性腹腔内感染症
		014試験 : 国内第 III 相試験-複雑性尿路感染症
		013試験 : 国内第 III 相試験-複雑性腹腔内感染症

図中の数字は月を示す。===== : 国内で実施、----- : 海外で実施

CTD 第1部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	4
1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）.....	13
1.6.2.2 外国の添付文書（原文）.....	21
1.6.2.2.1 米国添付文書（原文）.....	21
1.6.2.2.2 EU の添付文書（原文）.....	22

表一覧

	頁
表 1.6-1 海外での主な承認状況	3
表 1.6.2-1 クレアチニン・クリアランス $>50\text{ mL/min}$ の患者における ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g) の投与方法	6
表 1.6.2-2 腎機能障害患者における ZERBAXA の投与方法	6
表 1.6.2-3 調製方法	6
表 1.6.2-4 ベースライン時の腎機能別の cIAI の第Ⅲ相試験の臨床的治癒率(MITT 集団)	7
表 1.6.2-5 第Ⅲ相試験で認められた副作用 (ZERBAXA を投与した被験者で1%以上)	9
表 1.6.2-6 クレアチニン・クリアランス $>50\text{ mL/min}$ の患者における静脈内投与方法(感染症別)	13
表 1.6.2-7 クレアチニン・クリアランス $\leq 50\text{ mL/min}$ の患者における静脈内投与方法	14
表 1.6.2-8 臨床試験で認められた ceftolozane/tazobactam の副作用 (N=1,015)	19

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等

2018年9月現在、MK-7625Aは米国、EUを含む66の国及び地域で承認されている。米国及びEUでの承認状況を[表 1.6-1]に示す。

表 1.6-1 海外での主な承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	ZERBAXA	2014年12月19日	1バイアル中、ceftolozane 1 g (ceftolozane sulfateとして1.147 g) 及び tazobactam 0.5 g (tazobactam sodiumとして0.537 g) を含有する注射剤	・複雑性腹腔内感染症 ・腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症	ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g) を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与する。 <投与期間> 複雰性腹腔内感染症 [†] ：4～14日間 腎孟腎炎を含む複雰性尿路感染症：7日間 [†] メトロニダゾール500 mg (8時間ごとに静脈内投与)と併用
EU	ZERBAXA	2015年9月18日	1バイアル中、ceftolozane sulfate (ceftolozaneとして1 g) 及び tazobactam sodium (tazobactamとして0.5 g) を含有する注射剤	・複雰性腹腔内感染症 ・急性腎孟腎炎 ・複雰性尿路感染症	ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g) を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与する。 <投与期間> 複雰性腹腔内感染症 [*] ：4～14日間 複雰性尿路感染症及び急性腎孟腎炎：7日間 [*] 嫌気性病原菌が疑われる場合はメトロニダゾールを併用すること

1.6.2 外国の添付文書

米国及びEUの添付文書を要約し、原文を添付する。

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

米国及びEUの添付文書の概要を要約する。販売名／販売会社名、剤型・含量、効能・効果、用法・用量、禁忌、警告、使用上の注意、薬物相互作用、副作用、特殊集団への投与、過量投与等について記載する。

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

販 売 名：ZERBAXA

販売会社名：Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA.

剤型・含量

ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane/tazobactam) は、白色～黄色の無菌粉末で、単回投与調製用バイアルの注射剤である。1バイアル中、ceftolozane 1 g (ceftolozane sulfate として 1.147 g) 及び tazobactam 0.5 g (tazobactam sodium として 0.537 g) を含有する。

効能・効果

ZERBAXA (ceftolozane/tazobactam) の適応は、18歳以上の患者における、本剤に感受性の起炎菌による以下の感染症である。

複雑性腹腔内感染症

ZERBAXA はメトロニダゾールとの併用で、以下のグラム陰性菌及びグラム陽性菌による複雑性腹腔内感染症 (cIAI) に対する適応を取得している。

Enterobacter cloacae、

Escherichia coli、

Klebsiella oxytoca、

Klebsiella pneumoniae、

Proteus mirabilis、

Pseudomonas aeruginosa、

Bacteroides fragilis、

Streptococcus anginosus、

Streptococcus constellatus、

Streptococcus salivarius

腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症

ZERBAXA は、以下のグラム陰性菌による腎孟腎炎を含む複雑性尿路感染症 (cUTI) に対する適応を取得している。

Escherichia coli,

Klebsiella pneumoniae,

Proteus mirabilis,

Pseudomonas aeruginosa

効能・効果に関する使用上の注意

薬剤耐性菌の発現を防止し、ZERBAXA 及び他の抗菌薬の効果を維持するため、ZERBAXA は本剤に感受性の起炎菌によるものと確認されているか、強く疑われる感染症に対してのみ使用すること。培養検査及び感受性検査のデータが得られている場合には、抗菌薬の選択又は変更の際にそれらを参考にする。そのようなデータがない場合、当該地域における疫学的傾向及び感受性パターンに基づいて経験的に治療法を選択する。

用法・用量

推奨用量

正常な腎機能又は軽度の腎機能障害を有する18歳以上の患者の場合、ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g) を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与する。投与期間は感染症の程度、感染部位、患者の臨床経過及び細菌学的経過に基づき判断する[表 1.6.2-1]。

表 1.6.2-1 クレアチニン・クリアランス>50 mL/min の患者における ZERBAXA 1.5 g
(ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g) の投与方法

適応症	投与量	投与間隔	投与時間	投与期間
複雑性腹腔内感染症 [†]	1.5 g	8時間ごと	1時間	4～14日間
腎孟腎炎を含む複雰性尿路感染症	1.5 g	8時間ごと	1時間	7日間
[†] トロニダゾール 500 mg (8時間ごとに静脈内投与) と併用				

腎機能障害患者

クレアチニン・クリアランス (CL_{CR}) が 50 mL/min 以下の患者については用量調節が必要である。腎機能障害患者での用量調節については[表 1.6.2-2]を参照すること。腎機能の変動がみられる患者の場合、CL_{CR} を少なくとも1日1回測定し、その測定値に従い用量調節すること（「特殊集団への投与」及び「臨床薬理」の項（添付文書原文）参照）。

表 1.6.2-2 腎機能障害患者における ZERBAXA の投与方法

推定 CL _{CR} (mL/min) [†]	推奨用法・用量 ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g) [‡]
30～50	750 mg (ceftolozane 500 mg/tazobactam 250 mg) を8時間ごとに静脈内投与
15～29	375 mg (ceftolozane 250 mg/tazobactam 125 mg) を8時間ごとに静脈内投与
血液透析中の末期腎不全	負荷用量として750 mg (ceftolozane 500 mg/tazobactam 250 mg) を単回投与し、その後は維持用量として150 mg (ceftolozane 100 mg/tazobactam 50 mg) を8時間ごとに投与（透析を受ける日は透析終了後速やかに投与を開始）
CL _{CR} : クレアチニン・クリアランス [†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL _{CR} [‡] いずれの用量も1時間かけて投与する。	

注射液の調製

ZERBAXA に静菌作用を有する保存剤は含まれていない。本剤の注射液は無菌的に調製する。

調製方法

バイアルに注射用水又は米国薬局方0.9%注射用生理食塩液10 mL を加えて緩やかに振盪し、溶解液を調製する。溶解後の液量は約11.4 mL となる。注意：溶解液を直接投与しないこと。

各用量の注射液を調製する際は、[表 1.6.2-3]に従い必要量をバイアルから抜き取り、米国薬局方0.9%注射用生理食塩液又は米国薬局方5%ブドウ糖注射液100 mL の入った輸液バッグに加える。

表 1.6.2-3 調製方法

ZERBAXA	バイアルからの抜き取り量
1.5 g (ceftolozane 1 g/tazobactam 0.5 g)	11.4 mL (全量)
750 mg (ceftolozane 500 mg/tazobactam 250 mg)	5.7 mL
375 mg (ceftolozane 250 mg/tazobactam 125 mg)	2.9 mL
150 mg (ceftolozane 100 mg/tazobactam 50 mg)	1.2 mL

本剤の使用前に微粒子や変色がないか目視で確認する。ZERBAXA 注射液は無色～微黄色の透明な液体である。色がこの範囲内であれば力価に影響はない。

配合変化

ZERBAXA と他の薬剤との配合変化は不明である。ZERBAXA を他の薬剤と混和、又は他の薬剤を含む溶液に添加しないこと。

調製後溶液の保存

注射用水又は0.9%注射用生理食塩液で調製した ZERBAXA 溶液は、1時間以内に輸液バッグへ移して希釈すること。

0.9%注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈後の ZERBAXA 注射液は、室温保存で24時間、2～8°C (36～46°F) の冷蔵保存で7日間安定である。

溶解後の ZERBAXA 溶液又は希釈後の ZERBAXA 注射液を凍結させないこと。

禁忌

ZERBAXA の成分 (ceftolozane/tazobactam)、piperacillin/tazobactam 又は他の β-ラクタム系抗菌薬に対する重度の過敏症の既往歴のある患者での使用は禁忌である。

警告及び使用上の注意

ベースライン時における CL_{CR} が30～50 mL/min の患者での有効性の低下：

cIAI 患者を対象とした第Ⅲ相試験の部分集団解析では、ベースライン時に CL_{CR} が50 mL/min 超の患者と比較して、 CL_{CR} が30～50 mL/min であった患者の臨床的治癒率は低かった [表 1.6.2-4]。

この集団での臨床的治癒率の低下は、ZERBAXA+メトロニダゾール群の方がメロペネム群よりも顕著であった。同様の傾向は cUTI 患者を対象とした試験でも認められた。腎機能の変動がみられる患者の場合、 CL_{CR} を少なくとも1日1回測定し、その測定値に従い用量調節すること（「用法・用量」の項（添付文書原文）参照）。

表 1.6.2-4 ベースライン時の腎機能別の cIAI の第Ⅲ相試験の臨床的治癒率 (MITT 集団)

ベースライン時の腎機能	ZERBAXA+メトロニダゾール n/N (%)	メロペネム n/N (%)
正常腎機能又は軽度腎機能障害 ($CL_{CR} > 50$ mL/min)	312/366 (85.2)	355/404 (87.9)
中等度腎機能障害 ($CL_{CR} 30 \sim 50$ mL/min)	11/23 (47.8)	9/13 (69.2)

過敏症反応

β -ラクタム系抗菌薬の投与により重篤な過敏症（アナフィラキシー）反応が認められており、死亡例も報告されている。

ZERBAXA の投与を開始する前に、他のセファロスポリン系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬又は他の β -ラクタム系抗菌薬に対する過敏症反応の既往歴について十分な問診を行うこと。セファロスポリン系、ペニシリン系又は他の β -ラクタム系抗菌薬には交差反応性が認められるため、これらの抗菌薬に対するアレルギーの既往歴がある患者には本剤を慎重に投与すること。ZERBAXA に対するアナフィラキシー反応が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

C. difficile 関連下痢症

ZERBAXA を含むほぼすべての抗菌薬で、抗菌薬の全身投与による *C. difficile* 関連下痢症が報告されており、その程度も軽度の下痢から致命的大腸炎まで様々である。抗菌薬の投与により腸内細菌叢が損なわれ、それにより *C. difficile* の異常増殖が生じやすくなる。

C. difficile は、*C. difficile* 関連下痢症の発症の一因となるトキシン A 及び B を產生する。抗菌薬の投与後の患者に下痢がみられた場合、*C. difficile* 関連下痢症の可能性を検討すること。抗菌薬の投与から2ヵ月以上経ってから *C. difficile* 関連下痢症が報告されていることから、既往歴について慎重に問診を行うこと。

C. difficile 関連下痢症が確認された場合、可能であれば、*C. difficile* に対する抗菌薬以外の投与を中止すること。必要な場合は、体液及び電解質管理を行い、蛋白質摂取を補給し、*C. difficile* の抗菌薬治療をモニタリングし、臨床的に必要であれば外科的評価を実施すること。

薬剤耐性菌の発現

ZERBAXA に感受性の起炎菌によるものと確認されているか、強く疑われる感染症以外に本剤を投与しても、患者にベネフィットが得られる可能性は低く、耐性菌の発現リスクが高くなる。

副作用

以下の重篤な副作用は、「警告及び使用上の注意」の項で詳細に考察する：

- 過敏症反応（「警告及び使用上の注意」の項（添付文書原文）参照）。
- *C. difficile* 関連下痢症（「警告及び使用上の注意」の項（添付文書原文）参照）。

臨床試験での使用経験

臨床試験は、多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験での副作用発現頻度と他の薬剤の臨床試験における副作用発現頻度とを直接比較できない。また、臨床試験での副作用発現頻度は、実際の診療において認められる副作用発現頻度を反映しない可能性がある。

cIAI 患者及び cUTI 患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験において、ZERBAXA を1,015例、対照薬を1,032例に最長14日間投与した。対照薬は、cUTI 患者ではレボフロキサシン750 mg を1日1回、cIAI 患者ではメロペネム1 g を8時間ごととした。各投与群及び各適応症を通じ、治験薬の投

与を受けた被験者の平均年齢は48～50歳（範囲：18～92歳）であった。いずれの適応症でも、被験者の約25%が65歳以上であった。cUTI 試験の被験者の大部分（75%）は女性であり、cIAI 試験の被験者の58%は男性であった。いずれの適応症でも、被験者の大部分（70%超）は東ヨーロッパで組み入れられ、白人であった。

第Ⅲ相試験で ZERBAXA を投与した被験者に高頻度で認められた副作用（いずれかの適応で5%以上）は、悪心、下痢、頭痛及び発熱であった。第Ⅲ相試験で ZERBAXA を投与した被験者で1%以上に認められた副作用を[表 1.6.2-5]に示す。

表 1.6.2-5 第Ⅲ相試験で認められた副作用（ZERBAXA を投与した被験者で1%以上）

基本語	複雑性腹腔内感染症		腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症	
	ZERBAXA [†] (N=482) n (%)	メロペネム (N=497) n (%)	ZERBAXA [†] (N=533) n (%)	レボフロキサシン (N=535) n (%)
悪心	38 (7.9)	29 (5.8)	15 (2.8)	9 (1.7)
頭痛	12 (2.5)	9 (1.8)	31 (5.8)	26 (4.9)
下痢	30 (6.2)	25 (5)	10 (1.9)	23 (4.3)
発熱	27 (5.6)	20 (4)	9 (1.7)	5 (0.9)
便秘	9 (1.9)	6 (1.2)	21 (3.9)	17 (3.2)
不眠症	17 (3.5)	11 (2.2)	7 (1.3)	14 (2.6)
嘔吐	16 (3.3)	20 (4)	6 (1.1)	6 (1.1)
低カリウム血症	16 (3.3)	10 (2)	4 (0.8)	2 (0.4)
ALT 増加	7 (1.5)	5 (1)	9 (1.7)	5 (0.9)
AST 増加	5 (1)	3 (0.6)	9 (1.7)	5 (0.9)
貧血	7 (1.5)	5 (1)	2 (0.4)	5 (0.9)
血小板増加	9 (1.9)	5 (1)	2 (0.4)	2 (0.4)
腹痛	6 (1.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)
不安	9 (1.9)	7 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.7)
浮動性めまい	4 (0.8)	5 (1)	6 (1.1)	1 (0.2)
低血圧	8 (1.7)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)
心房細動	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
発疹	8 (1.7)	7 (1.4)	5 (0.9)	2 (0.4)

[†]ZERBAXA は1.5 g の用量で8時間ごとに静脈内投与し、腎機能に応じて用量調節した。cIAI 患者を対象とした試験では ZERBAXA とメトロニダゾールを併用投与した。

投与中止に至った有害事象は ZERBAXA 群2.0%（20/1,015例）、対照群1.9%（20/1,032例）に認められた。投与中止に至った腎機能障害（腎機能障害、腎不全及び急性腎不全を含む）は、ZERBAXA 群0.5%（5/1,015例）に認められ、対照群では認められなかった。

死亡率の増加

cIAI 患者を対象とした試験（第Ⅱ及びⅢ相）で、死亡は ZERBAXA 群の2.5%（14/564例）、メロペネム群の1.5%（8/536例）に認められた。死因は様々であり、感染症の悪化又は合併症、手術及び基礎疾患が含まれた。

発現頻度が低い副作用

ZERBAXA を投与した被験者に1%未満の頻度で認められた副作用を以下に示す。

心臓障害	頻脈、狭心症
胃腸障害	胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位反応
感染症および寄生虫症	カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症）、真菌性尿路感染
臨床検査	血清 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ増加、血清アルカリホスファターゼ増加、クームス試験陽性 高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
代謝および栄養障害	
神経系障害	虚血性脳卒中
腎および尿路障害	腎機能障害、腎不全
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難
皮膚および皮下組織障害	尋麻疹
血管障害	静脈血栓症

薬物相互作用

健康被験者16例を対象とした臨床試験で、ceftolozane 及び tazobactam に薬物相互作用は認められなかった。In vitro 及び in vivo 試験の結果から、治療域の血漿中薬物濃度の ZERBAXA は CYP の基質及びトランスポーターと臨床的に意義のある薬物相互作用を示す可能性はないと考えられる。

薬物代謝酵素

In vivo では、ZERBAXA は CYP の基質ではないと考えられる。したがって、ZERBAXA は CYP の阻害薬又は誘導薬と臨床的に意義のある薬物相互作用を示す可能性はないと考えられる。

In vitro では、ceftolozane、tazobactam 及び tazobactam の M1代謝物は、治療域の血漿中薬物濃度で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又は CYP3A4に対する阻害作用は示さず、CYP1A2、CYP2B6又は CYP3A4に対する誘導作用も認められなかった。ヒト初代肝細胞の in vitro の誘導試験で、ceftolozane、tazobactam 及び tazobactam の代謝物である M1は、ヒト初代肝細胞で CYP1A2及び CYP2B6の酵素活性及び mRNA レベルを低下させ、治療域を超える血漿中薬物濃度で CYP3A4の mRNA レベルを低下させた。また、治療域を超える血漿中薬物濃度で、tazobactam の代謝物である M1は CYP3A4の活性を低下させた。ヒトでの薬物相互作用試験でも、ZERBAXA は CYP1A2又は CYP3A4を介した阻害作用を示さないと考えられた。

膜トランスポーター

In vitro では、治療域の血漿中薬物濃度において、ceftolozane 及び tazobactam は P-糖蛋白質(P-gp)又は乳癌耐性蛋白質(BCRP)の基質ではなく、tazobactam は有機カチオントランスポーター(OCT)

2の基質ではなかった。

Tazobactam は、*in vitro* で有機アニオントransporter (OAT) 1及び OAT3の基質である。Tazobactam と OAT1及び OAT3阻害薬であるプロベネシドの併用により、tazobactam の $t_{1/2}$ は71% 延長した。OAT1又は OAT3の阻害薬を併用すると、tazobactam の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

In vitro では、ceftolozane は、治療域の血漿中薬物濃度において、P-gp、BCRP、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、多剤耐性関連蛋白 (MRP)、胆汁酸トランスポーター (BSEP)、OAT1、OAT3、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1又は MATE2-K の阻害作用を示さなかった。

In vitro では、tazobactam 及び tazobactam の M1代謝物は、治療域の血漿中薬物濃度において、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2又は BSEP の阻害作用を示さなかった。Tazobactam は、*in vitro* でヒト OAT1及び OAT3を阻害し、50%阻害濃度 (IC_{50}) 値は、それぞれ118 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び147 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。ヒトでの薬物相互作用試験でも、ZERBAXA は OAT1又は OAT3を介した臨床的に意義のある阻害作用を示さないと考えられた。

特殊集団への投与

妊娠への投与

薬剤胎児危険度分類基準：カテゴリーB

妊娠中の婦人に ceftolozane 又は tazobactam を投与した適切かつ十分に管理された試験は実施されていない。動物での生殖発生試験からヒトでの影響を常に予見できるわけではないため、妊娠中は、有益性が危険性を上回る場合にのみ ZERBAXA を投与すること。

Ceftolozane を投与したマウス及びラットの胚・胎児発生に関する試験では、ceftolozane をそれぞれ最大2,000及び1,000 mg/kg/日まで静脈内投与しても、胚・胎児への影響は認められなかった。これらの用量における平均血漿中曝露量 (AUC) は、健康成人に臨床用量である ceftolozane 1 g を1日3回投与した時の平均 AUC の約7倍 (マウス) 及び4倍 (ラット) に相当した。動物では ceftolozane が胎盤を通過するかは不明である。

Ceftolozane を投与したラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠及び授乳期(妊娠6日～授乳20日)の母動物に ceftolozane を静脈内投与した結果、300 mg/kg/日以上の投与で生後60日の雄出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。無毒性量であった100 mg/kg/日をラットに投与した際の血漿中曝露量 (AUC) は、健康成人に臨床用量である ceftolozane 1 g を1日3回投与した時の平均 AUC の約0.4倍に相当した。

Tazobactam を投与したラットの胚・胎児発生に関する試験では、tazobactam を最大3,000 mg/kg/日 (体表面積換算で臨床推奨用量の約19倍) まで静脈内投与した結果、母動物に毒性 (摂餌量及び体重増加量の減少) が認められたが、胚・胎児毒性は認められなかった。ラットでは tazobactam が胎盤を通過することが示された。Tazobactam の胎児中濃度は母動物の血漿中濃度の10%以下であった。

Tazobactam を投与したラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠後期から授乳

期（妊娠17日～授乳21日）の母動物に tazobactam を腹腔内投与（1日2回）した結果、1,280 mg/kg/日（体表面積換算で臨床推奨用量の約8倍）の投与で母動物に妊娠後期の摂餌量及び体重増加量の減少並びに死産児数の有意な増加が認められた。F1出生児の発育、機能発達、学習能力又は生殖能に影響は認められなかつたが、320又は1,280 mg/kg/日を投与した母動物から生まれた F1出生児の体重は、生後21日に有意に低値を示した。F2世代の胎児には、検討したすべての用量で異常は認められなかつた。F1出生児にみられた低体重のため、無毒性量は40 mg/kg/日（体表面積換算で臨床推奨用量の約0.3倍）と考えられた。

授乳婦への投与

Ceftolozane 又は tazobactam がヒト乳汁中に移行するかは不明である。多くの薬剤はヒト乳汁中に移行するため、授乳婦への ZERBAXA の投与には注意すること。

小児への投与

小児患者に対しての安全性及び有効性は確立していない。

高齢者への投与

第III相試験において ZERBAXA を投与された1,015例のうち、250例（24.6%）が65歳以上であり、113例（11.1%）が75歳以上であった。いずれの適応症でも、臨床試験での有害事象発現頻度は、いずれの投与群でも高齢者（65歳以上）で高かった。cIAI 患者を対象とした試験では、高齢者（65歳以上）での臨床的治癒率は、ZERBAXA+メトロニダゾール群69%（69/100例）、対照群82.4%（70/85例）であった。高齢者の部分集団でのこの所見は、cUTI 患者を対象とした試験では認められなかつた。

ZERBAXA は主に腎排泄されることから、腎機能障害患者では副作用の発現リスクが上昇する可能性がある。高齢者では腎機能が低下していることが多いため、用量選択には注意を払うこと。また、腎機能のモニタリングも有用と考えられる。高齢者では腎機能に応じて用量を調節すること〔「用法・用量」及び「臨床薬理」の項（添付文書原文）参照〕。

腎機能障害患者

中等度（ CL_{CR} 30～50 mL/min）又は重度（ CL_{CR} 15～29 mL/min）の腎機能障害患者及び血液透析中の末期腎不全患者では用量調節が必要である〔「用法・用量」、「警告及び使用上の注意」及び「臨床薬理」の項（添付文書原文）参照〕。

過量投与

過量投与の場合は ZERBAXA の投与を中止し、対症療法を行うこと。ZERBAXA は血液透析により除去することができる。Ceftolozane の約66%、tazobactam の約56%、tazobactam 代謝物 M1 の約51%が血液透析により除去された。過量投与の処置として血液透析が実施されたという情報は得られていない。

1.6.2.1.2 EU添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

販 売 名： Zerbaxa 1 g / 0.5 g 点滴用濃縮液用粉末製剤

販売会社名： Merck Sharp & Dohme Ltd.

剤型・含量

点滴用濃縮液用粉末（濃縮液用粉末）

白色～帯黄色の粉末。

1バイアル中、ceftolozane sulfate (ceftolozaneとして1 g) 及び tazobactam sodium (tazobactamとして0.5 g) を含有する。

10 mL の希釈液で溶解後のバイアル中の総容量は11.4 mL で、88 mg/mL の ceftolozane 及び 44 mg/mL の tazobactam を含有する。

1バイアル中、ナトリウム10 mmol (230 mg) を含有する。粉末を9 mg/mL (0.9%) 注射用生理食塩液10 mL で溶解した時、バイアルはナトリウム11.5 mmol (265 mg) を含有する。

他の添加剤としてアルギニン及び無水クエン酸を含有する。

効能・効果

本剤は成人において以下の感染症に対する適応を有する：

1. 複雑性腹腔内感染症 (cIAI)
2. 急性腎孟腎炎
3. 複雑性尿路感染症 (cUTI)

抗菌薬の適正使用については、公式ガイドラインを考慮すること。

用法・用量

クレアチニン・クリアランス>50 mL/min の患者における推奨静脈内投与方法は、感染症の種類によって[表 1.6.2-6]に示すとおりである。

表 1.6.2-6 クレアチニン・クリアランス>50 mL/min の患者における静脈内投与方法
(感染症別)

感染症の種類	投与量	投与間隔	投与時間	投与期間
複雑性腹腔内感染症 *	ceftolozane 1 g / tazobactam 0.5 g	8時間ごと	1時間	4～14日間
複雑性尿路感染症 急性腎孟腎炎	ceftolozane 1 g / tazobactam 0.5 g	8時間ごと	1時間	7日間

*嫌気性病原菌が疑われる場合は、メトロニダゾールを併用すること。

特殊集団

高齢者（65歳以上）

年齢のみを理由とした本剤の用量調節は不要である。

腎機能障害患者

軽度の腎機能障害患者（推定クレアチニン・クリアランス $>50\text{ mL/min}$ ）には本剤の用量調節は不要である。中等度又は重度の腎機能障害患者及び血液透析中の末期腎不全患者では[表 1.6.2-7]のとおり用量調節を行うこと。

表 1.6.2-7 クレアチニン・クリアランス $\leq 50\text{ mL/min}$ の患者における静脈内投与方法

推定クレアチニン・クリアランス (mL/min) [†]	本剤の推奨投与レジメン (Ceftolozane/tazobactam) **
30～50	Ceftolozane500 mg / tazobactam250 mg 静注 8時間ごと
15～29	Ceftolozane250 mg / tazobactam125 mg 静注 8時間ごと
血液透析中の末期腎不全	Ceftolozane500 mg / tazobactam250 mg を単回投与し、その後は維持用量として Ceftolozane100 mg /tazobactam50 mg を8時間ごとに投与（血液透析の日には、血液透析完了後できるだけ速やかに投与すること）。

[†]クレアチニン・クリアランスは Cockcroft-Gault 式を使って推定した。

**本剤のすべての投与は1時間かけての静脈内投与であり、すべての適応症に推奨される。投与期間は[表 1.6.2-6]の推奨に従うこと。

肝機能障害患者

肝機能障害患者での用量調節は不要である。

小児への投与

小児及び18歳未満の未成年者における ceftolozane/tazobactam の安全性及び有効性は確立されていない。データがない。

投与方法

本剤は点滴静脈内投与用である。

点滴静脈内投与時間は本剤1 g/0.5 g で1時間である。

適用上の注意

本剤を他の薬剤と混和しないこと。

バイアルは単回投与用である。

本剤の注射液は無菌的に調製すること。

調製方法

バイアルに注射用水又は0.9%注射用生理食塩液10 mL を加えて緩やかに振盪し、溶解液を調製する。溶解後の液量は約11.4 mL となる。濃度は約132 mg/mL (88 mg/mL ceftolozane 及び44 mg/mL tazobactam) である。

注意：溶解液を直接投与しないこと。

Ceftolozane1 g / tazobactam0.5 g の用量の注射液を調製する際は、全量（約11.4 mL）をシリンジを用いてバイアルから抜き取り、0.9%注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mL の入った輸液バッグに加える。

以下は腎機能障害患者向けの用量調製である：

Ceftolozane500 mg / tazobactam250 mg の用量の注射液を調製する際は、5.7 mL をバイアルから抜き取り、0.9%注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mL の入った輸液バッグに加える。

Ceftolozane250 mg / tazobactam125 mg の用量の注射液を調製する際は、2.9 mL をバイアルから抜き取り、0.9%注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mL の入った輸液バッグに加える。

Ceftolozane100 mg / tazobactam50 mg の用量の注射液を調製する際は、1.2 mL をバイアルから抜き取り、0.9%注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mL の入った輸液バッグに加える。

本剤注射液は無色～微黄色の澄明な液体である。色がこの範囲内であれば力価に影響はない。
未使用の医薬品又は廃棄物質は、当該地域の処分方法に従うこと。

禁忌

- ・本剤の有効成分又は添加剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・セファロスポリン系の抗菌薬に対し過敏症の既往歴がある患者
- ・他のβ-ラクタム系抗菌薬（ペニシリノ系、カルバペネム系など）に対する重度の過敏症（アナフィラキシー反応、重度の皮膚反応など）の既往歴のある患者

警告及び使用上の注意

過敏症反応：

重篤でまれに致死的な過敏症（アナフィラキシー）反応を起こす可能性がある。
Ceftolozane/tazobactam 投与中に重度のアレルギー反応が起きた場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

セファロスボリン系、ペニシリン系、又は他の β -ラクタム系の抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者は、ceftolozane/tazobactam にも過敏症を起こす可能性がある。

Ceftolozane/tazobactam は ceftolozane、tazobactam、又はセファロスボリンに過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

Ceftolozane/tazobactam はまた、他の β -ラクタム系抗菌薬（ペニシリン系、カルバペネム系など）に対し重度の過敏症（アナフィラキシー反応、重度の皮膚反応など）のある患者に禁忌である。

Ceftolozane/tazobactam はペニシリン系や他の β -ラクタム系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

腎機能への影響：

Ceftolozane/tazobactam を投与された患者に腎機能の低下がみられた。

腎機能障害：

Ceftolozane/tazobactam の用量は、腎機能障害の程度に応じて調節する（「用法・用量」の項（添付文書原文）参照）。

臨床試験では、ベースライン時に腎機能障害の程度が中等度の患者は、正常又は軽度の患者と比較して臨床的治癒率が低かった。ベースライン時に腎機能障害が認められた患者は、投与期間中は腎機能の変動について頻回にモニタリングし、必要に応じ ceftolozane/tazobactam の用量を調節すること。

臨床データの限界：

免疫不全患者及び重度の好中球減少症患者は臨床試験から除外されている。

複雑性腹腔内感染症患者の試験において、最も多い診断は虫垂穿孔又は虫垂周囲膿瘍 [420/970例 (43.3%)] で、そのうち137/420例 (32.6%) はベースライン時にびまん性腹膜炎を有していた。全被験者の約82%が APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) スコア<10で、ceftolozane/tazobactam の臨床治癒率は65歳未満の293例で95.9%、65歳以上の82例で87.8%であった。

複雑性下部尿路感染症 (cUTI) 患者での臨床効果についてのデータは限られている。無作為化実薬対照試験では、細菌学的評価が可能な (ME) 患者の18.2% (126/693例) が cUTI を合併しており、60/126例が ceftolozane/tazobactam を投与された。60例のうち1例はベースライン時に菌血症を有していた。

C. difficile 関連下痢症：

Ceftolozane/tazobactam で、抗菌薬関連の大腸炎や偽膜性大腸炎が報告されている（「副作用」の項（添付文書原文）参照）。これらの感染症の程度は軽度から生命を脅かすものまで様々である。したがって、ceftolozane/tazobactam 投与中又は投与後に下痢がみられた患者にこの診断を考慮する

ことが重要である。そのような場合、ceftolozane/tazobactam の投与中止、及び対症療法と *C. difficile* に対する抗菌薬投与を検討すること。

薬剤耐性菌：

Ceftolozane/tazobactam の使用は、薬剤耐性菌の過剰な増殖を誘発する可能性がある。Ceftolozane/tazobactam 投与中又は投与後に重複感染が発現した場合、適切な処置を行うこと。

Ceftolozane/tazobactam は、tazobactam で阻害されない β -ラクタマーゼの產生菌に対して抗菌活性を有さない。

直接抗グロブリン試験（クームス試験）セロコンバージョン及び溶血性貧血の潜在的リスク：

Ceftolozane/tazobactam の投与中は、直接抗グロブリン試験が陽性となることがある。臨床試験では、ceftolozane/tazobactam を投与された患者における直接抗グロブリン試験のセロコンバージョンの発現頻度は0.2%であった。臨床試験では、ceftolozane/tazobactam 投与中に直接抗グロブリン試験が陽性となった患者が溶血性貧血であることを裏付けるものはなかった。

ナトリウム含量：

Ceftolozane/tazobactam はバイアル中10.0 mmol (230 mg) のナトリウムを含有する。0.9%注射用生理食塩液10 mL で溶解後のバイアルは11.5 mmol (265 mg) のナトリウムを含有する。これを考慮して減塩食事療法中の患者に投与すること。

薬物相互作用

In vitro 及び *in vivo* 試験の結果からは、ceftolozane/tazobactam は、チトクロム P450 (CYP) の基質、CYP 阻害薬及び CYP 誘導薬と臨床的に意味のある薬物間相互作用を示さないと考えられる。

In vitro では、ceftolozane、tazobactam 及び tazobactam の M1代謝物は、治療域の血漿中薬物濃度で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又は CYP3A4に対する阻害作用は認められず、CYP1A2、CYP2B6又は CYP3A4に対する誘導作用も認められなかった。

In vitro では、治療域の血漿中薬物濃度において、ceftolozane 及び tazobactam は、P-糖蛋白質 (P-gp) 又は乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の基質ではなく、tazobactam は有機カチオントランスポーター (OCT) 2の基質ではなかった。また、ceftolozane は P-gp、BCRP、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、多剤耐性関連蛋白 (MRP)、胆汁酸トランスポーター (BSEP)、OAT1、OAT3、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1及び MATE2-K に対する阻害作用を示さなかった。また、tazobactam 及び tazobactam の M1代謝物のどちらも *in vitro* では治療域の血漿中薬物濃度において P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2又は BSEP に対する阻害作用を示さなかった。

Tazobactam は、OAT1及びOAT3の基質である。Tazobactam は、*in vitro* でヒト OAT1及びOAT3 を阻害し、50% 阻害濃度 (IC_{50}) 値はそれぞれ $118 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $147 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。Ceftolozane/tazobactam と OAT1及びOAT3の基質のフロセミドを併用した臨床試験では、フロセミドの血漿中濃度の有意な上昇は認められなかった（幾何学平均比 C_{\max} 0.83、AUC 0.87）。しかしながら、OAT1又は OAT3の阻害薬（プロベネシド等）を併用すると、tazobactam の血漿中濃度が上昇することがある。

生殖可能な男女、妊婦及び授乳婦

妊婦：

妊娠中の婦人への ceftolozane/tazobactam の投与に関するデータは得られていない。Tazobactam は胎盤を通過する。Ceftolozane が胎盤を通過するかは不明である。

Tazobactam の動物試験では、生殖毒性が認められたが、催奇形性は認められなかった。Ceftolozane のマウス及びラットの動物試験では、生殖毒性又は催奇形性は認められなかった。妊娠及び授乳期のラットに ceftolozane を投与したところ、生後60日の雄出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。

妊娠中は、有益性が妊婦と胎児に与える危険性を上回る場合にのみ本剤を投与すること。

授乳婦：

Ceftolozane 及び tazobactam がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。新生児又は乳児に対するリスクは排除できない。乳児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止又は中断するか、授乳を中止すること。

生殖可能な男女：

Ceftolozane 及び tazobactam のヒトの受胎能への影響については検討されていない。Tazobactam を腹腔内投与又は ceftolozane を静注内投与したラットの受胎能試験では、受胎能や交尾への影響は認められなかった。

運転及び機械操作への影響

本剤は、運転及び機械操作への影響はわずかである。本剤投与後に浮動性めまいが起きることがある（「副作用」の項（添付文書原文）参照）。

副作用

安全性プロファイルの概要：

cUTI（腎盂腎炎を含む）及び cIAI の患者1,015例を対象とした実薬対照第III相試験において、

本剤(8時間ごとに ceftolozane 1 g/ tazobactam 0.5 g 静脈内投与、腎機能障害患者の場合は適宜調節)を最長14日間投与して評価した。

もっともよくみられた副作用（第III相試験統合解析で発現頻度3%以上）は悪心、頭痛、便秘、下痢及び発熱で、程度は概して軽度又は中等度であった。

副作用の一覧：

臨床試験で認められた本剤の副作用を下表に示す。副作用は MedDRA の器官分類別及び発現頻度別に分類して示した。発現頻度は「よくみられる ($\geq 1/100 \sim <1/10$)」と「まれな ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$)」で示した（[表 1.6.2-8]参照）。

表 1.6.2-8 臨床試験で認められた ceftolozane/tazobactam の副作用 (N=1,015)

器官分類	よくみられる ($\geq 1/100 \sim <1/10$)	まれな ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$)
感染症および寄生虫症	-	中咽頭及び外陰部膿カンジダ症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、真菌性尿路感染
血液およびリンパ系障害	血小板増加症	貧血
代謝および栄養障害	低カリウム血症	高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害	不眠症、不安	-
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	虚血性脳卒中
心臓障害	-	心房細動、頻脈、狭心症
血管障害	低血圧	静脈炎、静脈血栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	呼吸困難
胃腸障害	悪心、下痢、便秘、嘔吐、腹痛	胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹
腎および尿路障害	-	腎機能障害、腎不全
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、注入部位反応	-
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ增加、アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加	クームス試験陽性、血清 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ增加、血清アルカリホスファターゼ増加

副作用の疑い（Suspected adverse reactions）の報告：

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより、医薬品のリスク／ベネフィットバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、Appendix V で示す国の報告システムを介して副作用の疑いを報告するよう求められる。

過量投与

本剤での過量投与の経験はない。臨床試験で投与された1回あたりの最高用量は、健康被験者に投与された ceftolozane 3 g /tazobactam 1.5 g であった。

過量投与の場合は本剤の投与を中止し、対症療法を行うこと。本剤は血液透析により除去することができる。血液透析により ceftolozane の約66%、tazobactam の約56%、tazobactam の代謝物 M1 の約51%が除去された。

1.6.2.2 外国の添付文書（原文）

1.6.2.2.1 米国添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ZERBAXA safely and effectively. See full prescribing information for ZERBAXA.

ZERBAXA® (ceftolozane and tazobactam) for injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2014

INDICATIONS AND USAGE

ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam) is a combination product consisting of a cephalosporin-class antibacterial drug and a beta-lactamase inhibitor indicated for the treatment of the following infections caused by designated susceptible microorganisms:

- Complicated Intra-abdominal Infections, used in combination with metronidazole (1.1)
- Complicated Urinary Tract Infections, including Pyelonephritis (1.2)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZERBAXA and other antibacterial drugs, ZERBAXA should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- ZERBAXA 1.5 gram (g) (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) for injection, every 8 hours by intravenous infusion administered over 1 hour for patients 18 years or older with creatinine clearance (CrCl) greater than 50 mL/min. (2.1)
- Dosage in patients with impaired renal function (2.2):

Estimated CrCl (mL/min)*	Recommended Dosage Regimen for ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam)†
30 to 50	ZERBAXA 750 mg (500 mg and 250 mg) intravenously every 8 hours
15 to 29	ZERBAXA 375 mg (250 mg and 125 mg) intravenously every 8 hours
End-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis (HD)	A single loading dose of ZERBAXA 750 mg (500 mg and 250 mg) followed by a ZERBAXA 150 mg (100 mg and 50 mg) maintenance dose administered intravenously every 8 hours for the remainder of the treatment period (on hemodialysis days, administer the dose at the earliest possible time following completion of dialysis)

* CrCl estimated using Cockcroft-Gault formula

† All doses of ZERBAXA are administered over 1 hour.

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Complicated Intra-abdominal Infections
- 1.2 Complicated Urinary Tract Infections, Including Pyelonephritis
- 1.3 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Patients with Renal Impairment
- 2.3 Preparation of Solutions
- 2.4 Compatibility
- 2.5 Storage of Constituted Solutions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Decreased Efficacy in Patients with Baseline Creatinine Clearance of 30 to ≤50 mL/min
- 5.2 Hypersensitivity Reactions
- 5.3 *Clostridium difficile*-associated Diarrhea
- 5.4 Development of Drug-Resistant Bacteria

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane and tazobactam) for injection supplied as a sterile powder for reconstitution in single-dose vials containing ceftolozane 1 g (equivalent to 1.147 g ceftolozane sulfate) and tazobactam 0.5 g (equivalent to 0.537 g tazobactam sodium) (3)

CONTRAINDICATIONS

- ZERBAXA is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity to the components of ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam), piperacillin/tazobactam, or other members of the beta-lactam class. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Decreased efficacy in patients with baseline CrCl of 30 to ≤50 mL/min. Monitor CrCl at least daily in patients with changing renal function and adjust the dose of ZERBAXA accordingly. (5.1)
- Serious hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported with beta-lactam antibacterial drugs. Exercise caution in patients with known hypersensitivity to beta-lactam antibacterial drugs. (5.2)
- *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) has been reported with nearly all systemic antibacterial agents, including ZERBAXA. Evaluate if diarrhea occurs. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥5% in either indication) are nausea, diarrhea, headache and pyrexia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Dosage adjustment is required in patients with moderately or severely impaired renal function and in patients with end-stage renal disease on hemodialysis (HD). (2.2, 8.5, 8.6, 12.3)
- Higher incidence of adverse reactions was observed in patients aged 65 years and older. In complicated intra-abdominal infections, cure rates were lower in patients aged 65 years and older. (8.5)
- ZERBAXA has not been studied in pediatric patients. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2016

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Complicated Intra-abdominal Infections

14.2 Complicated Urinary Tract Infections, Including Pyelonephritis

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ZERBAXA® (ceftolozane and tazobactam) for injection is indicated for the treatment of patients 18 years or older with the following infections caused by designated susceptible microorganisms.

1.1 Complicated Intra-abdominal Infections

ZERBAXA used in combination with metronidazole is indicated for the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) caused by the following Gram-negative and Gram-positive microorganisms: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus salivarius*.

1.2 Complicated Urinary Tract Infections, Including Pyelonephritis

ZERBAXA is indicated for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis, caused by the following Gram-negative microorganisms: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

1.3 Usage

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZERBAXA and other antibacterial drugs, ZERBAXA should be used only to treat 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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage regimen is ZERBAXA 1.5 gram (g) (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) for injection administered every 8 hours by intravenous infusion over 1 hour in patients 18 years or older and with normal renal function or mild renal impairment. The duration of therapy should be guided by the severity and site of infection and the patient's clinical and bacteriological progress (Table 1).

Table 1: Dosage of ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) by Infection in Patients with Creatinine Clearance (CrCl) Greater than 50 mL/min

Infection	Dose	Frequency	Infusion Time (hours)	Duration of Treatment
Complicated Intra-abdominal Infections*	1.5 g	Every 8 Hours	1	4-14 days
Complicated Urinary Tract Infections, including Pyelonephritis	1.5 g	Every 8 Hours	1	7 days

* Used in conjunction with metronidazole 500 mg intravenously every 8 hours

2.2 Patients with Renal Impairment

Dose adjustment is required for patients whose creatinine clearance is 50 mL/min or less. Renal dose adjustments are listed in Table 2. For patients with changing renal function, monitor CrCl at least daily and adjust the dosage of ZERBAXA accordingly [see *Use in Specific Populations (8.6)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Table 2: Dosage of ZERBAXA in Patients with Renal Impairment

Estimated CrCl (mL/min)*	Recommended Dosage Regimen for ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g)†
30 to 50	750 mg (500 mg and 250 mg) intravenously every 8 hours
15 to 29	375 mg (250 mg and 125 mg) intravenously every 8 hours
End-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis (HD)	A single loading dose of 750 mg (500 mg and 250 mg) followed by a 150 mg (100 mg and 50 mg) maintenance dose administered every 8 hours for the remainder of the treatment period (on hemodialysis days, administer the dose at the earliest possible time following completion of dialysis)

* CrCl estimated using Cockcroft-Gault formula

† All doses of ZERBAXA are administered over 1 hour.

2.3 Preparation of Solutions

ZERBAXA does not contain a bacteriostatic preservative. Aseptic technique must be followed in preparing the infusion solution.

Preparation of doses:

Constitute the vial with 10 mL of sterile water for injection or 0.9% Sodium Chloride for Injection, USP and gently shake to dissolve. The final volume is approximately 11.4 mL. Caution: The constituted solution is not for direct injection.

To prepare the required dose, withdraw the appropriate volume determined from Table 3 from the reconstituted vial. Add the withdrawn volume to an infusion bag containing 100 mL of 0.9% Sodium Chloride for Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP.

Table 3: Preparation of Doses

ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam) Dose	Volume to Withdraw from Reconstituted Vial
1.5 g (1 g and 0.5 g)	11.4 mL (entire contents)
750 mg (500 mg and 250 mg)	5.7 mL
375 mg (250 mg and 125 mg)	2.9 mL
150 mg (100 mg and 50 mg)	1.2 mL

Inspect drug products visually for particulate matter and discoloration prior to use. ZERBAXA infusions range from clear, colorless solutions to solutions that are clear and slightly yellow. Variations in color within this range do not affect the potency of the product.

2.4 Compatibility

Compatibility of ZERBAXA with other drugs has not been established. ZERBAXA should not be mixed with other drugs or physically added to solutions containing other drugs.

2.5 Storage of Constituted Solutions

Upon constitution with sterile water for injection or 0.9% sodium chloride injection, reconstituted ZERBAXA solution may be held for 1 hour prior to transfer and dilution in a suitable infusion bag.

Following dilution of the solution with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose, ZERBAXA is stable for 24 hours when stored at room temperature or 7 days when stored under refrigeration at 2 to 8°C (36 to 46°F).

Constituted ZERBAXA solution or diluted ZERBAXA infusion should not be frozen.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane and tazobactam) for injection is supplied as a white to yellow sterile powder for reconstitution in single-dose vials; each vial contains ceftolozane 1 g (equivalent to 1.147 g of ceftolozane sulfate) and tazobactam 0.5 g (equivalent to 0.537 g of tazobactam sodium).

4 CONTRAINDICATIONS

ZERBAXA is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity to the components of ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam), piperacillin/tazobactam, or other members of the beta-lactam class.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Decreased Efficacy in Patients with Baseline Creatinine Clearance of 30 to ≤50 mL/min

In a subgroup analysis of a Phase 3 cIAI trial, clinical cure rates were lower in patients with baseline creatinine clearance (CrCl) of 30 to ≤50 mL/min compared to those with CrCl >50 mL/min (Table 4). The reduction in clinical cure rates was more marked in the ZERBAXA plus metronidazole arm compared to the meropenem arm. A similar trend was also seen in the cUTI trial. Monitor CrCl at least daily in patients with changing renal function and adjust the dosage of ZERBAXA accordingly [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Table 4: Clinical Cure Rates in a Phase 3 Trial of cIAI by Baseline Renal Function (MITT Population)

Baseline Renal Function	ZERBAXA plus metronidazole n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Normal/mild impairment (CrCl >50 mL/min)	312/366 (85.2)	355/404 (87.9)
Moderate impairment (CrCl 30 to ≤50 mL/min)	11/23 (47.8)	9/13 (69.2)

5.2 Hypersensitivity Reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving beta-lactam antibacterial drugs.

Before initiating therapy with ZERBAXA, make careful inquiry about previous hypersensitivity reactions to other cephalosporins, penicillins, or other beta-lactams. If this product is to be given to a patient with a cephalosporin, penicillin, or other beta-lactam allergy, exercise caution because cross sensitivity has been established. If an anaphylactic reaction to ZERBAXA occurs, discontinue the drug and institute appropriate therapy.

5.3 *Clostridium difficile*-associated Diarrhea

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) has been reported for nearly all systemic antibacterial agents, including ZERBAXA, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibacterial use. Careful medical history is necessary because CDAD has been reported to occur more than 2 months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is confirmed, discontinue antibacterials not directed against *C. difficile*, if possible. Manage fluid and electrolyte levels as appropriate, supplement protein intake, monitor antibacterial treatment of *C. difficile*, and institute surgical evaluation as clinically indicated.

5.4 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing ZERBAXA in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection is unlikely to provide benefit to the patient and risks the development of drug-resistant bacteria.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious reactions are described in greater detail in the Warnings and Precautions section:

- Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- *Clostridium difficile*-associated diarrhea [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and also may not reflect rates observed in practice.

ZERBAXA was evaluated in Phase 3 comparator-controlled clinical trials of cIAI and cUTI, which included a total of 1015 patients treated with ZERBAXA and 1032 patients treated with comparator (levofloxacin 750 mg daily in cUTI or meropenem 1 g every 8 hours in cIAI) for up to 14 days. The mean age of treated patients was 48 to 50 years (range 18 to 92 years), across treatment arms and indications. In both indications, about 25% of the subjects were 65 years of age or older. Most patients (75%) enrolled in the cUTI trial were female, and most patients (58%) enrolled in the cIAI trial were male. Most patients (>70%) in both trials were enrolled in Eastern Europe and were White.

The most common adverse reactions (5% or greater in either indication) occurring in patients receiving ZERBAXA were nausea, diarrhea, headache, and pyrexia. Table 5 lists adverse reactions occurring in 1% or greater of patients receiving ZERBAXA in Phase 3 clinical trials.

Table 5: Adverse Reactions Occurring in 1% or Greater of Patients Receiving ZERBAXA in Phase 3 Clinical Trials

Preferred Term	Complicated Intra-abdominal Infections		Complicated Urinary Tract Infections, Including Pyelonephritis	
	ZERBAXA* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA* (N=533) n (%)	Levofloxacin (N=535) n (%)
Nausea	38 (7.9)	29 (5.8)	15 (2.8)	9 (1.7)
Headache	12 (2.5)	9 (1.8)	31 (5.8)	26 (4.9)
Diarrhea	30 (6.2)	25 (5)	10 (1.9)	23 (4.3)
Pyrexia	27 (5.6)	20 (4)	9 (1.7)	5 (0.9)
Constipation	9 (1.9)	6 (1.2)	21 (3.9)	17 (3.2)
Insomnia	17 (3.5)	11 (2.2)	7 (1.3)	14 (2.6)
Vomiting	16 (3.3)	20 (4)	6 (1.1)	6 (1.1)
Hypokalemia	16 (3.3)	10 (2)	4 (0.8)	2 (0.4)
ALT increased	7 (1.5)	5 (1)	9 (1.7)	5 (0.9)
AST increased	5 (1)	3 (0.6)	9 (1.7)	5 (0.9)
Anemia	7 (1.5)	5 (1)	2 (0.4)	5 (0.9)
Thrombocytosis	9 (1.9)	5 (1)	2 (0.4)	2 (0.4)
Abdominal pain	6 (1.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)
Anxiety	9 (1.9)	7 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.7)
Dizziness	4 (0.8)	5 (1)	6 (1.1)	1 (0.2)
Hypotension	8 (1.7)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)
Atrial fibrillation	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
Rash	8 (1.7)	7 (1.4)	5 (0.9)	2 (0.4)

*The ZERBAXA for injection dose was 1.5 g intravenously every 8 hours, adjusted to match renal function where appropriate. In the cIAI trials, ZERBAXA was given in conjunction with metronidazole.

Treatment discontinuation due to adverse events occurred in 2.0% (20/1015) of patients receiving ZERBAXA and 1.9% (20/1032) of patients receiving comparator drugs. Renal impairment (including the terms renal impairment, renal failure, and renal failure acute) led to discontinuation of treatment in 5/1015 (0.5%) subjects receiving ZERBAXA and none in the comparator arms.

Increased Mortality

In the cIAI trials (Phase 2 and 3), death occurred in 2.5% (14/564) of patients receiving ZERBAXA and in 1.5% (8/536) of patients receiving meropenem. The causes of death varied and included worsening and/or complications of infection, surgery and underlying conditions.

Less Common Adverse Reactions

The following selected adverse reactions were reported in ZERBAXA-treated subjects at a rate of less than 1%:

Cardiac disorders: tachycardia, angina pectoris

Gastrointestinal disorders: gastritis, abdominal distension, dyspepsia, flatulence, ileus paralytic

General disorders and administration site conditions: infusion site reactions

Infections and infestations: candidiasis including oropharyngeal and vulvovaginal, fungal urinary tract infection

Investigations: increased serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), increased serum alkaline phosphatase, positive Coombs test

Metabolism and nutrition disorders: hyperglycemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia

Nervous system disorders: ischemic stroke

Renal and urinary system: renal impairment, renal failure

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea

Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria

Vascular disorders: venous thrombosis

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B.

There are no adequate and well-controlled trials in pregnant women with either ceftolozane or tazobactam. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, ZERBAXA should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the possible risk.

Embryo-fetal development studies performed with intravenous ceftolozane in mice and rats with doses up to 2000 and 1000 mg/kg/day, respectively, revealed no evidence of harm to the fetus. The mean plasma exposure (AUC) values associated with these doses are approximately 7 (mice) and 4 (rats) times the mean daily human ceftolozane exposure in healthy adults at the clinical dose of 1 gram thrice-daily. It is not known if ceftolozane crosses the placenta in animals.

In a pre-postnatal study in rats, intravenous ceftolozane administered during pregnancy and lactation (Gestation Day 6 through Lactation Day 20) was associated with a decrease in auditory startle response in postnatal Day 60 male pups at maternal doses of greater than or equal to 300 mg/kg/day. The plasma exposure (AUC) associated with the NOAEL dose of 100 mg/kg/day in rats is approximately 0.4 fold of the mean daily human ceftolozane exposure in healthy adults at the clinical dose of 1 gram thrice-daily.

In an embryo-fetal study in rats, tazobactam administered intravenously at doses up to 3000 mg/kg/day (approximately 19 times the recommended human dose based on body surface area comparison) produced maternal toxicity (decreased food consumption and body weight gain) but was not associated with fetal toxicity. In rats, tazobactam was shown to cross the placenta. Concentrations in the fetus were less than or equal to 10% of those found in maternal plasma.

In a pre-postnatal study in rats, tazobactam administered intraperitoneally twice daily at the end of gestation and during lactation (Gestation Day 17 through Lactation Day 21) produced decreased maternal food consumption and body weight gain at the end of gestation and significantly more stillbirths with a tazobactam dose of 1280 mg/kg/day (approximately 8 times the recommended human dose based on body surface area comparison). No effects on the development, function, learning or fertility of F1 pups were noted, but postnatal body weights for F1 pups delivered to dams receiving 320 and 1280 mg/kg/day tazobactam were significantly reduced 21 days after delivery. F2-generation fetuses were normal for all doses of tazobactam. The NOAEL for reduced F1 body weights was considered to be 40 mg/kg/day (approximately 0.3 times the recommended human dose based on body surface area comparison).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ceftolozane or tazobactam is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, exercise caution when administering ZERBAXA to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 1015 patients treated with ZERBAXA in the Phase 3 clinical trials, 250 (24.6%) were 65 years or older, including 113 (11.1%) 75 years or older. The incidence of adverse events in both treatment groups was higher in older subjects (65 years or older) in the trials for both indications. In the cIAI trial, cure rates in the elderly (aged 65 years and older) in the ZERBAXA plus metronidazole arm were 69/100 (69%) and in the comparator arm were 70/85 (82.4%). This finding in the elderly population was not observed in the cUTI trial.

ZERBAXA is substantially excreted by the kidney and the risk of adverse reactions to ZERBAXA 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. Adjust dosage for elderly patients based on renal function [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Patients with Renal Impairment

Dosage adjustment is required in patients with moderate (CrCl 30 to 50 mL/min) or severe (CrCl 15 to 29 mL/min) renal impairment and in patients with ESRD on HD [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

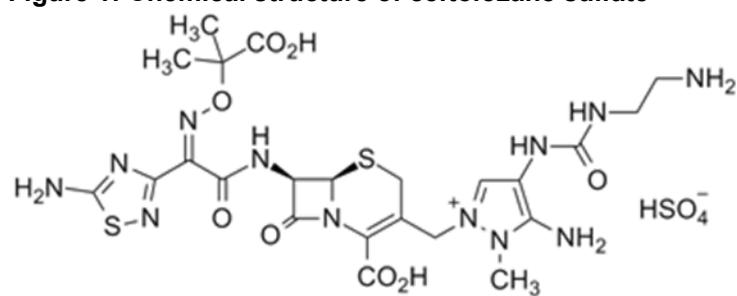
In the event of overdose, discontinue ZERBAXA and provide general supportive treatment. ZERBAXA can be removed by hemodialysis. Approximately 66% of ceftolozane, 56% of tazobactam, and 51% of the tazobactam metabolite M1 were removed by dialysis. No information is available on the use of hemodialysis to treat overdosage.

11 DESCRIPTION

ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam) is an antibacterial combination product consisting of the cephalosporin antibacterial drug ceftolozane sulfate and the beta-lactamase inhibitor tazobactam sodium for intravenous administration.

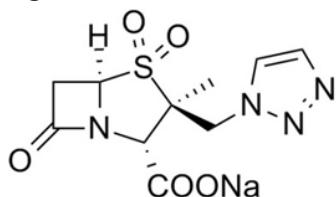
Ceftolozane sulfate is a semi-synthetic antibacterial drug of the beta-lactam class for parenteral administration. The chemical name of ceftolozane sulfate is 1*H*-Pyrazolium, 5-amino-4-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]amino]-2-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-,sulfate (1:1). The molecular formula is $C_{23}H_{31}N_{12}O_8S_2^+ \cdot HSO_4^-$ and the molecular weight is 764.77.

Figure 1: Chemical structure of ceftolozane sulfate



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.

Figure 2: Chemical structure of tazobactam sodium



ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane and tazobactam) for injection is a white to yellow sterile powder for reconstitution consisting of ceftolozane 1 g (equivalent to 1.147 g of ceftolozane sulfate) and tazobactam 0.5 g (equivalent to 0.537 g of tazobactam sodium) per vial, packaged in single-dose glass vials. The product contains sodium chloride (487 mg/vial) as a stabilizing agent, citric acid (21 mg/vial), and L-arginine (approximately 600 mg/vial) as excipients.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ZERBAXA is an antibacterial drug [see *Clinical Pharmacology (12.4)*].

12.2 Pharmacodynamics

As with other beta-lactam antibacterial agents, the time that the plasma concentration of ceftolozane exceeds the minimum inhibitory concentration (MIC) of the infecting organism has been shown to be the best predictor of efficacy in animal models of infection. The time above a threshold concentration has been determined to be the parameter that best predicts the efficacy of tazobactam in *in vitro* nonclinical models. The exposure-response analyses in Phase 2 trials support the recommended dose of ZERBAXA.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, positive and placebo-controlled crossover thorough QTc study, 51 healthy subjects were administered a single therapeutic dose of ZERBAXA 1.5 gram (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) and a supratherapeutic dose of ZERBAXA 4.5 gram (ceftolozane 3 g and tazobactam 1.5 g). No significant effects of ZERBAXA on heart rate, electrocardiogram morphology, PR, QRS, or QT interval were detected. Therefore, ZERBAXA does not affect cardiac repolarization.

12.3 Pharmacokinetics

The mean pharmacokinetic parameters of ZERBAXA in healthy adults with normal renal function after single and multiple 1-hour intravenous infusions of ZERBAXA 1.5 gram (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) administered every 8 hours are summarized in Table 6. Pharmacokinetic parameters were similar for single- and multiple-dose administrations.

Table 6: Mean (CV%) Plasma Pharmacokinetic Parameters of ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam) After Single and Multiple Intravenous 1-hour Infusions of ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) Every 8 Hours in Healthy Adults

PK parameters	ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) every 8 hours			
	Ceftolozane		Tazobactam	
	Day 1 (n=9)*	Day 10 (n=10)	Day 1 (n=9)*	Day 10 (n=10)
C _{max} (mcg/mL)	69.1 (11)	74.4 (14)	18.4 (16)	18 (8)
t _{max} (h) [†]	1.02 (1.01, 1.1)	1.07 (1, 1.1)	1.02 (0.99, 1.03)	1.01 (1, 1.1)
AUC (mcg•h/mL) [‡]	172 (14)	182 (15)	24.4 (18)	25 (15)
t _½ (h)	2.77 (30)	3.12 (22)	0.91 (26) [§]	1.03 (19)

* N=9, one outlier subject excluded from descriptive statistics

† Median (minimum, maximum) presented

‡ AUC for Day 1 = AUC_{last} and AUC for Day 10 = steady state AUC (AUC_{T,ss}). Daily AUC at steady state is calculated by multiplying the Day 10 AUC values by three (e.g., 546 mcg•h/mL for ceftolozane and 75 mcg•h/mL for tazobactam)

§ N=8, one subject excluded from descriptive statistics as the concentration-time profile did not exhibit a terminal log-linear phase and t_½ could not be calculated

The C_{max} and AUC of ZERBAXA increase in proportion to dose. Plasma levels of ZERBAXA do not increase appreciably following multiple intravenous infusions of ZERBAXA up to 3 g (ceftolozane 2 g and tazobactam 1 g) administered every 8 hours for up to 10 days in healthy adults with normal renal function. The elimination half-life (t_½) of ceftolozane is independent of dose.

Distribution

The binding of ceftolozane and tazobactam to human plasma proteins is approximately 16% to 21% and 30%, respectively. The mean (CV%) steady-state volume of distribution of ZERBAXA in healthy adult males (n = 51) following a single intravenous dose of ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) was 13.5 L (21%) and 18.2 L (25%) for ceftolozane and tazobactam, respectively, similar to extracellular fluid volume.

Elimination

Ceftolozane is eliminated from the body by renal excretion with a half-life of approximately 3 hours. Tazobactam is eliminated by renal excretion and metabolism with a plasma half-life of approximately 1 hour.

Metabolism

Ceftolozane is not a substrate for CYP enzymes and is mainly eliminated in the urine as unchanged parent drug and thus does not appear to be metabolized to any appreciable extent. The beta-lactam ring of tazobactam is hydrolyzed to form the pharmacologically inactive tazobactam metabolite M1.

Excretion

Ceftolozane, tazobactam and the tazobactam metabolite M1 are excreted by the kidneys. Following administration of a single ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) intravenous dose to healthy male adults, greater than 95% of ceftolozane was excreted in the urine as unchanged parent drug. More than 80% of tazobactam was excreted as the parent compound with the remainder excreted as the tazobactam M1 metabolite. After a single dose of ZERBAXA, renal clearance of ceftolozane (3.41 – 6.69 L/h) was similar to plasma CL (4.10 to 6.73 L/h) and similar to the glomerular filtration rate for the unbound fraction, suggesting that ceftolozane is eliminated by the kidney via glomerular filtration. Tazobactam is a substrate for OAT1 and OAT3 transporters and its elimination has been shown to be inhibited by probenecid, an inhibitor of OAT1/3.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

ZERBAXA and the tazobactam metabolite M1 are eliminated by the kidneys.

The ceftolozane dose normalized geometric mean AUC increased up to 1.26-fold, 2.5-fold, and 5-fold in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to healthy subjects with normal renal function. The respective tazobactam dose normalized geometric mean AUC increased approximately up to 1.3-fold, 2-fold, and 4-fold. To maintain similar systemic exposures to those with normal renal function, dosage adjustment is required [see *Dosage and Administration* (2.2)].

In subjects with ESRD on HD, approximately two-thirds of the administered ZERBAXA dose is removed by HD. The recommended dose in subjects with ESRD on HD is a single loading dose of ZERBAXA 750 mg (ceftolozane 500 mg and tazobactam 250 mg), followed by a ZERBAXA 150 mg (ceftolozane 100 mg and tazobactam 50 mg) maintenance dose administered every 8 hours for the remainder of the treatment period. On HD days, administer the dose at the earliest possible time following completion of HD [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Patients with Hepatic Impairment

As ZERBAXA does not undergo hepatic metabolism, the systemic clearance of ZERBAXA is not expected to be affected by hepatic impairment.

No dose adjustment is recommended for ZERBAXA in subjects with hepatic impairment.

Geriatric Patients

In a population pharmacokinetic analysis of ZERBAXA, no clinically relevant trend in exposure was observed with regard to age.

No dose adjustment of ZERBAXA based on age is recommended.

Pediatric Patients

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Gender

In a population pharmacokinetic analysis of ZERBAXA, no clinically relevant differences in AUC were observed for ceftolozane (116 males compared to 70 females) and tazobactam (80 males compared to 50 females).

No dose adjustment is recommended based on gender.

Race

In a population pharmacokinetic analysis of ZERBAXA, no clinically relevant differences in ZERBAXA AUC were observed in Caucasians (n = 156) compared to all other races combined (n = 30).

No dose adjustment is recommended based on race.

Drug Interactions

No drug-drug interaction was observed between ceftolozane and tazobactam in a clinical study in 16 healthy subjects. *In vitro* and *in vivo* data indicate that ZERBAXA is unlikely to cause clinically relevant drug-drug interactions related to CYPs and transporters at therapeutic concentrations.

Drug Metabolizing Enzymes

In vivo data indicated that ZERBAXA is not a substrate for CYPs. Thus clinically relevant drug-drug interactions involving inhibition or induction of CYPs by other drugs are unlikely to occur.

In vitro studies demonstrated that ceftolozane, tazobactam and the M1 metabolite of tazobactam did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 and did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 at therapeutic plasma concentrations. *In vitro* induction studies in primary human hepatocytes demonstrated that ceftolozane, tazobactam, and the tazobactam metabolite M1 decreased CYP1A2 and CYP2B6 enzyme activity and mRNA levels in primary human hepatocytes as well as CYP3A4 mRNA levels at supratherapeutic plasma concentrations. Tazobactam metabolite M1 also decreased CYP3A4 activity at supratherapeutic plasma concentrations. A clinical drug-drug interaction study was conducted and results indicated drug interactions involving CYP1A2 and CYP3A4 inhibition by ZERBAXA are not anticipated.

Membrane Transporters

Ceftolozane and tazobactam were not substrates for P-gp or BCRP, and tazobactam was not a substrate for OCT2, *in vitro* at therapeutic concentrations.

Tazobactam is a known substrate for OAT1 and OAT3. Co-administration of tazobactam with the OAT1/OAT3 inhibitor probenecid has been shown to prolong the half-life of tazobactam by 71%. Co-administration of ZERBAXA with drugs that inhibit OAT1 and/or OAT3 may increase tazobactam plasma concentrations.

In vitro data indicate that ceftolozane did not inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2-K *in vitro* at therapeutic plasma concentrations.

In vitro data indicate that neither tazobactam nor the tazobactam metabolite M1 inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, or BSEP transporters at therapeutic plasma concentrations. *In vitro*, tazobactam inhibited human OAT1 and OAT3 transporters with IC₅₀ values of 118 and 147 mcg/mL, respectively. A clinical drug-drug interaction study was conducted and results indicated clinically relevant drug interactions involving OAT1/OAT3 inhibition by ZERBAXA are not anticipated.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Ceftolozane belongs to the cephalosporin class of antibacterial drugs. The bactericidal action of ceftolozane results from inhibition of cell wall biosynthesis, and is mediated through binding to penicillin-binding proteins (PBPs). Ceftolozane is an inhibitor of PBPs of *P. aeruginosa* (e.g., PBP1b, PBP1c, and PBP3) and *E. coli* (e.g., PBP3).

Tazobactam sodium has little clinically relevant *in vitro* activity against bacteria due to its reduced affinity to penicillin-binding proteins. It is an irreversible inhibitor of some beta-lactamases (e.g., certain penicillinas and cephalosporinases), and can bind covalently to some chromosomal and plasmid-mediated bacterial beta-lactamases.

Resistance

Mechanisms of beta-lactam resistance may include the production of beta-lactamases, modification of PBPs by gene acquisition or target alteration, up-regulation of efflux pumps, and loss of outer membrane porin.

Clinical isolates may produce multiple beta-lactamases, express varying levels of beta-lactamases, or have amino acid sequence variations, and other resistance mechanisms that have not been identified.

Culture and susceptibility information and local epidemiology should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy.

ZERBAXA demonstrated *in vitro* activity against Enterobacteriaceae in the presence of some extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and other beta-lactamases of the following groups: TEM, SHV, CTX-M, and OXA. ZERBAXA is not active against bacteria that produce serine carbapenemases [*K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)], and metallo-beta-lactamases.

In ZERBAXA clinical trials, some isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*, that produced beta-lactamases, were susceptible to ZERBAXA (minimum inhibitory concentration ≤2 mcg/mL). These isolates produced one or more beta-lactamases of the following enzyme groups: CTX-M, OXA, TEM, or SHV.

Some of these beta-lactamases were also produced by isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* that were not susceptible to ZERBAXA (minimum inhibitory concentration >2 mcg/mL). These isolates produced one or more beta-lactamases of the following enzyme groups: CTX-M, OXA, TEM, or SHV.

ZERBAXA demonstrated *in vitro* activity against *P. aeruginosa* isolates tested that had chromosomal AmpC, loss of outer membrane porin (OprD), or up-regulation of efflux pumps (MexXY, MexAB).

Isolates resistant to other cephalosporins may be susceptible to ZERBAXA, although cross-resistance may occur.

Interaction with Other Antimicrobials

In vitro synergy studies suggest no antagonism between ZERBAXA and other antibacterial drugs (e.g., meropenem, amikacin, aztreonam, levofloxacin, tigecycline, rifampin, linezolid, daptomycin, vancomycin, and metronidazole).

Antimicrobial Activity

ZERBAXA has been shown to be active against the following bacteria, both *in vitro* and in clinical infections [see *Indications and Usage (1)*].

Complicated Intra-abdominal Infections

Gram-negative bacteria:

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Gram-positive bacteria:

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Anaerobic bacteria:

Bacteroides fragilis

Complicated Urinary Tract Infections, Including Pyelonephritis

Gram-negative bacteria:

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown. At least 90 percent of the following bacteria exhibit an *in vitro* minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoint for ceftolozane and tazobactam against isolates of similar genus or organism group. However, the efficacy of ZERBAXA in treating clinical infections due to these bacteria has not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Gram-negative bacteria:

Citrobacter koseri
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia liquefaciens
Serratia marcescens

Gram-positive bacteria:

Streptococcus agalactiae
Streptococcus intermedius

Susceptibility Test Methods

When available, the clinical microbiology laboratory should provide cumulative reports of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drugs used in local hospitals and practice areas to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting an antibacterial drug for treatment.

Dilution Techniques:

Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). Ceftolozane and tazobactam susceptibility testing is performed with a fixed 4 mcg/mL concentration of tazobactam. These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antibacterial compounds. The MICs should be determined using a standardized test method (broth, and/or agar).^{1,4} The MIC values should be interpreted according to the criteria in Table 7.

Diffusion Techniques:

Quantitative methods that require measurement of zone diameters can also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The zone size should be determined using a standardized test method.^{2,4} This procedure uses paper disks impregnated with 30 mcg of ceftolozane and 10 mcg of tazobactam to test the susceptibility of bacteria to ceftolozane and tazobactam. The disk diffusion should be interpreted according to the criteria in Table 7.

Anaerobic Techniques:

For anaerobic bacteria, the susceptibility to ceftolozane and tazobactam can be determined by standardized test method.³ The MIC values obtained should be interpreted according to criteria provided in Table 7.

Table 7: Susceptibility Test Interpretive Criteria for Ceftolozane/Tazobactam

Pathogen	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)			Disk Diffusion Zone Diameter (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤2/4	4/4	≥8/4	≥21	18-20	≤17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤4/4	8/4	≥16/4	≥21	17-20	≤16
<i>Streptococcus anginosus</i> <i>Streptococcus constellatus</i> and <i>Streptococcus salivarius</i>	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---
<i>Bacteroides fragilis</i>	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---

S = susceptible, I = intermediate, R = resistant

A report of *Susceptible* (S) indicates that the antimicrobial is likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial drug reaches the concentration usually achievable at the site of infection. A report of *Intermediate* (I) indicates that the result 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 a high dose of the drug can be used. This category also provides a buffer zone that prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of *Resistant* (R) indicates that the antimicrobial is not likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial drug reaches the concentrations usually achievable at the infection site; other therapy should be selected.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of laboratory controls to monitor and ensure the accuracy and precision of supplies and reagents used in the assay, and the techniques of the individuals performing the test.^{1,2,3,4} Standard ceftolozane and tazobactam powder should provide the following range of MIC values provided in Table 8. For the diffusion technique using the 30 mcg ceftolozane/10 mcg tazobactam disk, the criteria provided in Table 8 should be achieved.⁴

Table 8: Acceptable Quality Control Ranges for Ceftolozane/Tazobactam

Quality Control Strain	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)	Disk Diffusion (Zone Diameters in mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.12/4-0.5/4	24-32
<i>Escherichia coli</i> * ATCC 35218	0.06/4-0.25/4	25-31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25/4-1/4	25-31
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Not Applicable	10-18
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	16/4-64/4	Not Applicable
<i>Haemophilus influenzae</i> [†] ATCC 49247	0.5/4-2/4	23-29
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * ATCC 700603	0.5/4-2/4	17-25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.25/4-1/4	21-29
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 (agar and broth)	0.12/4-1/4	Not Applicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 (agar)	16/4-128/4	Not Applicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 (broth)	16/4-64/4	Not Applicable

ATCC = American Type Culture Collection

* Store *E. coli* ATCC 35218 and *K. pneumoniae* ATCC 700603 stock cultures at -60°C or below and prepare working stock cultures weekly.

[†] This strain may lose its plasmid and develop susceptibility to beta-lactam antimicrobial agents after repeated transfers onto culture media. Minimize by removing new culture from storage at least monthly or whenever the strain begins to show increased zone diameters to ampicillin, piperacillin, or ticarcillin.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted with ZERBAXA, ceftolozane, or tazobactam.

ZERBAXA was negative for genotoxicity in an *in vitro* mouse lymphoma assay and an *in vivo* rat bone-marrow micronucleus assay. In an *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster ovary cells, ZERBAXA was positive for structural aberrations.

Ceftolozane was negative for genotoxicity in an *in vitro* microbial mutagenicity (Ames) assay, an *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster lung fibroblast cells, an *in vitro* mouse lymphoma assay, an *in vivo* mouse micronucleus assay, and an *in vivo* unscheduled DNA synthesis (UDS) assay.

Tazobactam was negative for genotoxicity in an *in vitro* microbial mutagenicity (Ames) assay, an *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster lung cells, a mammalian point-mutation (Chinese hamster ovary cell HPRT) assay, an *in vivo* mouse bone-marrow micronucleus assay, and a UDS assay.

Ceftolozane had no adverse effect on fertility in male or female rats at intravenous doses up to 1000 mg/kg/day. The mean plasma exposure (AUC) value at this dose is approximately 3 times the mean daily human ceftolozane exposure value in healthy adults at the clinical dose of 1 gram thrice daily.

In a rat fertility study with intraperitoneal tazobactam twice-daily, male and female fertility parameters were not affected at doses less than or equal to 640 mg/kg/day (approximately 4 times the recommended clinical daily dose based on body surface comparison).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Complicated Intra-abdominal Infections

A total of 979 adults hospitalized with cIAI were randomized and received study medications in a multinational, double-blind study comparing ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) intravenously every 8 hours plus metronidazole (500 mg intravenously every 8 hours) to meropenem (1 g intravenously every 8 hours) for 4 to 14 days of therapy. Complicated intra-abdominal infections included appendicitis, cholecystitis, diverticulitis, gastric/duodenal perforation, perforation of the intestine, and other causes of intra-abdominal abscesses and peritonitis. The majority of patients (75%) were from Eastern Europe; 6.3% were from the United States.

The primary efficacy endpoint was clinical response, defined as complete resolution or significant improvement in signs and symptoms of the index infection at the test-of-cure (TOC) visit which occurred 24 to 32 days after the first dose of study drug. The primary efficacy analysis population was the microbiological intent-to-treat (MITT) population, which included all patients who had at least 1 baseline intra-abdominal pathogen regardless of the susceptibility to study drug. The key secondary efficacy endpoint was clinical response at the TOC visit in the microbiologically evaluable (ME) population, which included all protocol-adherent MITT patients.

The MITT population consisted of 806 patients; the median age was 52 years and 57.8% were male. The most common diagnosis was appendiceal perforation or peri-appendiceal abscess, occurring in 47% of patients. Diffuse peritonitis at baseline was present in 34.2% of patients.

ZERBAXA plus metronidazole was non-inferior to meropenem with regard to clinical cure rates at the TOC visit in the MITT population. Clinical cure rates at the TOC visit are displayed by patient population in Table 9. Clinical cure rates at the TOC visit by pathogen in the MITT population are presented in Table 10.

Table 9: Clinical Cure Rates in a Phase 3 Trial of Complicated Intra-Abdominal Infections

Analysis Population	ZERBAXA plus metronidazole* n/N (%)	Meropenem† n/N (%)	Treatment Difference (95% CI)‡
MITT	323/389 (83)	364/417 (87.3)	-4.3 (-9.2, 0.7)
ME	259/275 (94.2)	304/321 (94.7)	-0.5 (-4.5, 3.2)

* ZERBAXA 1.5 g intravenously every 8 hours + metronidazole 500 mg intravenously every 8 hours

† 1 gram intravenously every 8 hours

‡ The 95% confidence interval (CI) was calculated as an unstratified Wilson Score CI.

Table 10: Clinical Cure Rates by Pathogen in a Phase 3 Trial of Complicated Intra-abdominal Infections (MITT Population)

Organism Group Pathogen	ZERBAXA plus metronidazole n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Aerobic Gram-negative		
<i>Escherichia coli</i>	216/255 (84.7)	238/270 (88.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31/41 (75.6)	27/35 (77.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30/38 (79)	30/34 (88.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	21/26 (80.8)	24/25 (96)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14/16 (87.5)	24/25 (96)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/12 (91.7)	9/10 (90)
Aerobic Gram-positive		
<i>Streptococcus anginosus</i>	26/36 (72.2)	24/27 (88.9)
<i>Streptococcus constellatus</i>	18/24 (75)	20/25 (80)
<i>Streptococcus salivarius</i>	9/11 (81.8)	9/11 (81.8)
Anaerobic Gram-negative		
<i>Bacteroides fragilis</i>	42/47 (89.4)	59/64 (92.2)
<i>Bacteroides ovatus</i>	38/45 (84.4)	44/46 (95.7)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	21/25 (84)	40/46 (87)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	12/15 (80)	24/26 (92.3)

In a subset of the *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates from both arms of the cIAI Phase 3 trial that met pre-specified criteria for beta-lactam susceptibility, genotypic testing identified certain ESBL groups (e.g., TEM, SHV, CTX-M, OXA) in 53/601 (9%). Cure rates in this subset were similar to the overall trial results. *In vitro* susceptibility testing showed that some of these isolates were susceptible to ZERBAXA (MIC ≤ 2 mcg/mL), while some others were not susceptible (MIC >2 mcg/mL). Isolates of a specific genotype were seen in patients who were deemed to be either successes or failures.

14.2 Complicated Urinary Tract Infections, Including Pyelonephritis

A total of 1068 adults hospitalized with cUTI (including pyelonephritis) were randomized and received study medications in a multinational, double-blind study comparing ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane 1 g and tazobactam 0.5 g) intravenously every 8 hours to levofloxacin (750 mg intravenously once daily) for 7 days of therapy. The primary efficacy endpoint was defined as complete resolution or marked improvement of the clinical symptoms and microbiological eradication (all uropathogens found at baseline at $\geq 10^5$ were reduced to $<10^4$ CFU/mL) at the test-of-cure (TOC) visit 7 (\pm 2) days after the last dose of study drug. The primary efficacy analysis population was the microbiologically modified intent-to-treat (mMITT) population, which included all patients who received study medication and had at least 1 baseline uropathogen. The key secondary efficacy endpoint was the composite microbiological and clinical cure response at the TOC visit in the microbiologically evaluable (ME) population, which included protocol-adherent mMITT patients with a urine culture at the TOC visit.

The mMITT population consisted of 800 patients with cUTI, including 656 (82%) with pyelonephritis. The median age was 50.5 years and 74% were female. Concomitant bacteremia was identified in 62 (7.8%) patients at baseline; 608 (76%) patients were enrolled in Eastern Europe and 14 (1.8%) patients were enrolled in the United States.

ZERBAXA demonstrated efficacy with regard to the composite endpoint of microbiological and clinical cure at the TOC visit in both the mMITT and ME populations (Table 11). Composite microbiological and clinical cure rates at the TOC visit by pathogen in the mMITT population are presented in Table 12.

In the mMITT population, the composite cure rate in ZERBAXA-treated patients with concurrent bacteremia at baseline was 23/29 (79.3%).

Although a statistically significant difference was observed in the ZERBAXA arm compared to the levofloxacin arm with respect to the primary endpoint, it was likely attributable to the 212/800 (26.5%) patients with baseline organisms non-susceptible to levofloxacin. Among patients infected with a levofloxacin-susceptible organism at baseline, the response rates were similar (Table 11).

Table 11: Composite Microbiological and Clinical Cure Rates in a Phase 3 Trial of Complicated Urinary Tract Infections

Analysis Population	ZERBAXA* n/N (%)	Levofloxacin [†] n/N (%)	Treatment Difference (95% CI) [‡]
mMITT	306/398 (76.9)	275/402 (68.4)	8.5 (2.3, 14.6)
Levofloxacin resistant baseline pathogen(s)	60/100 (60)	44/112 (39.3)	
No levofloxacin resistant baseline pathogen(s)	246/298 (82.6)	231/290 (79.7)	
ME	284/341 (83.3)	266/353 (75.4)	8.0 (2.0, 14.0)

* ZERBAXA 1.5 g intravenously every 8 hours

† 750 mg intravenously once daily

‡ The 95% confidence interval was based on the stratified Newcombe method.

Table 12: Composite Microbiological and Clinical Cure Rates in a Phase 3 Trial of Complicated Urinary Tract Infections, in Subgroups Defined by Baseline Pathogen (mMITT Population)

Pathogen	ZERBAXA n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	247/305 (81)	228/324 (70.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22/33 (66.7)	12/25 (48)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/12 (91.7)	6/12 (50)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/8 (75)	7/15 (46.7)

In a subset of the *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates from both arms of the cUTI Phase 3 trial that met pre-specified criteria for beta-lactam susceptibility, genotypic testing identified certain ESBL groups (e.g., TEM, SHV, CTX-M, OXA) in 104/687 (15%). Cure rates in this subset were similar to the overall trial results. *In vitro* susceptibility testing showed that some of these isolates were susceptible to ZERBAXA (MIC ≤2 mcg/mL), while some others were not susceptible (MIC >2 mcg/mL). Isolates of a specific genotype were seen in patients who were deemed to be either successes or failures.

15 REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Tenth Edition*. CLSI document M07-A10, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2015.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests; Approved Standard – Twelfth Edition*. CLSI document M02-A12,

- Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA 2015.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard – Eighth Edition*. CLSI document M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
 4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-sixth Informational Supplement*. CLSI document M100-S26. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2016.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ZERBAXA 1.5 g (ceftolozane and tazobactam) for injection is supplied in single-dose vials containing ceftolozane 1 g (equivalent to 1.147 g of ceftolozane sulfate) and tazobactam 0.5 g (equivalent to 0.537 g of tazobactam sodium) per vial. Vials are supplied in cartons containing 10 vials.

(NDC 67919-030-01)

16.2 Storage and Handling

ZERBAXA vials should be stored refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F) and protected from light.

The reconstituted solution, once diluted, may be stored for 24 hours at room temperature or for 7 days under refrigeration at 2 to 8°C (36 to 46°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Serious Allergic Reactions

Advise patient that allergic reactions, including serious allergic reactions, could occur and that serious reactions require immediate treatment. Ask patient about any previous hypersensitivity reactions to ZERBAXA, other beta-lactams (including cephalosporins) or other allergens [see Warnings and Precautions (5.2)].

Potentially Serious Diarrhea

Advise patient that diarrhea is a common problem caused by antibacterial drugs. Sometimes, frequent watery or bloody diarrhea may occur and may be a sign of a more serious intestinal infection. If severe watery or bloody diarrhea develops, tell patient to contact his or her healthcare provider [see Warnings and Precautions (5.3)].

Antibacterial Resistance

Counsel patient that antibacterial drugs including ZERBAXA should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When ZERBAXA 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 ZERBAXA or other antibacterial drugs in the future [see Warnings and Precautions (5.4)].

Manufactured for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Manufactured by: Steri-Pharma, LLC
Syracuse, NY 13202, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk7625a-iv-1610r002

1.6.2.2.2 EU の添付文書（原文）

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zerbaxa 1 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains ceftolozane sulfate equivalent to 1 g ceftolozane and tazobactam sodium equivalent to 0.5 g tazobactam.

After reconstitution with 10 mL diluent, the total volume of the solution in the vial is 11.4 mL, which contains 88 mg/mL of ceftolozane and 44 mg/mL of tazobactam.

Excipient with known effect

Each vial contains 10 mmol (230 mg) of sodium.

When the powder is reconstituted with 10 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, the vial contains 11.5 mmol (265 mg) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion
(powder for concentrate).

White to yellowish powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Zerbaxa is indicated for the treatment of the following infections in adults (see section 5.1):

- Complicated intra-abdominal infections (see section 4.4);
- Acute pyelonephritis;
- Complicated urinary tract infections (see section 4.4).

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended intravenous dose regimen for patients with creatinine clearance > 50 mL/min is shown by infection type in Table 1.

Table 1: Intravenous dose of Zerbaxa by type of infection in patients with creatinine clearance > 50 mL/min

Type of infection	Dose	Frequency	Infusion time	Duration of treatment
Complicated intra-abdominal infection*	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam	Every 8 hours	1 hour	4-14 days
Complicated urinary tract infection Acute pyelonephritis	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam	Every 8 hours	1 hour	7 days
				*To be used in combination with metronidazole when anaerobic pathogens are suspected.

Special populations

Elderly (≥ 65 years of age)

No dose adjustment is necessary for the elderly based on age alone (see section 5.2).

Renal impairment

In patients with mild renal impairment (estimated creatinine clearance [CrCL] > 50 mL/min), no dose adjustment is necessary, see section 5.2).

In patients with moderate or severe renal impairment, and in patients with end stage renal disease on haemodialysis, the dose should be adjusted as listed in Table 2 (see sections 5.1 and 6.6).

Table 2: Intravenous dose of ceftolozane/tazobactam in patients with creatinine clearance ≤ 50 mL/min

Estimated CrCL (mL/min)*	Recommended dose regimen for Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam)**
30 to 50	500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam intravenously every 8 hours
15 to 29	250 mg ceftolozane / 125 mg tazobactam intravenously every 8 hours
End stage renal disease on haemodialysis	A single loading dose of 500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam followed after 8 hours by a 100 mg ceftolozane / 50 mg tazobactam maintenance dose administered every 8 hours for the remainder of the treatment period (on haemodialysis days, the dose should be administered at the earliest possible time following completion of haemodialysis)

*CrCL estimated using Cockcroft-Gault formula

**All doses of Zerbaxa are administered intravenously over 1 hour and are recommended for all indications. The duration of treatment should follow the recommendations in Table 1.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of ceftolozane/tazobactam in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Zerbaxa is for intravenous infusion.

The infusion time is 1 hour for 1 g / 0.5 g of Zerbaxa.

Precautions to be taken before handling or administering the product

See section 6.2 for incompatibilities.

See section 6.6 for instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1;
- Hypersensitivity to any cephalosporin antibacterial agent;
- Severe hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of beta-lactam antibacterial agent (e.g., penicillins or carbapenems).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions are possible (see sections 4.3 and 4.8). If a severe allergic reaction occurs during treatment with ceftolozane/tazobactam, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

Patients who have a history of hypersensitivity to cephalosporins, penicillins or other beta-lactam antibacterial agents may also be hypersensitive to ceftolozane/tazobactam.

Ceftolozane/tazobactam is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to ceftolozane, tazobactam, or cephalosporins (see section 4.3).

Ceftolozane/tazobactam is also contraindicated in patients with severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of beta-lactam antibacterial agent (e.g. penicillins or carbapenems) (see section 4.3).

Ceftolozane/tazobactam should be used with caution in patients with a history of any other type of hypersensitivity reaction to penicillins or other beta-lactam antibacterial agents.

Effect on renal function

A decline in renal function has been seen in patients receiving ceftolozane/tazobactam.

Impaired renal function

The ceftolozane/tazobactam dose should be adjusted based on renal function (see section 4.2, Table 2).

In clinical trials the efficacy of ceftolozane/tazobactam was lower in patients with moderate renal impairment compared with those with normal or mildly impaired renal function at baseline. Patients with renal impairment at baseline should be monitored frequently for any changes in renal function during treatment and the dose of ceftolozane/tazobactam should be adjusted as necessary.

Limitations of the clinical data

Patients who were immunocompromised and patients with severe neutropenia were excluded from clinical trials.

In a trial in patients with complicated intra-abdominal infections, the most common diagnosis was appendiceal perforation or peri-appendiceal abscess (420/970 [43.3%] patients), of which 137/420 (32.6%) had diffuse peritonitis at baseline. Approximately 82% of all patients in the trial had APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) scores of < 10 and 2.3% had bacteraemia at baseline. In the clinically evaluable (CE) patients, the clinical cure rates for ceftolozane/tazobactam were 95.9% in 293 patients aged less than 65 years and 87.8% in 82 patients aged 65 years or more.

Clinical efficacy data in patients with complicated lower urinary tract infection are limited. In a randomised active-controlled trial 18.2% (126/693) of microbiologically evaluable (ME) patients had

complicated lower urinary tract infection (cLUTI), including 60/126 patients who were treated with ceftolozane/tazobactam. One of these 60 patients had bacteraemia at baseline.

Clostridium difficile-associated diarrhoea

Antibacterial-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with ceftolozane/tazobactam (see section 4.8). These types of infection may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of ceftolozane/tazobactam. In such circumstances, the discontinuation of therapy with ceftolozane/tazobactam and the use of supportive measures together with the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered.

Non-susceptible micro-organisms

The use of ceftolozane/tazobactam may promote the overgrowth of non-susceptible micro-organisms. If super infection occurs during or following treatment, appropriate measures should be taken.

Ceftolozane/tazobactam is not active against bacteria that produce beta-lactamase enzymes which are not inhibited by tazobactam. See section 5.1.

Direct antiglobulin test (Coombs test) seroconversion and potential risk of haemolytic anaemia

The development of a positive direct antiglobulin test (DAGT) may occur during treatment with ceftolozane/tazobactam. The incidence of DAGT seroconversion in patients receiving ceftolozane/tazobactam was 0.2% in the clinical trials. In clinical studies, there was no evidence of haemolysis in patients who developed a positive DAGT on treatment.

Sodium content

Ceftolozane/tazobactam contains 10.0 mmol (230 mg) of sodium per vial. The reconstituted vial with 10 mL of 0.9% sodium chloride (normal saline) for injection contains 11.5 mmol (265 mg) of sodium. This should be taken into consideration while treating patients on controlled-sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No significant medicinal product interactions are anticipated between ceftolozane/tazobactam and substrates, inhibitors, and inducers of cytochrome P450 enzymes (CYPs) based on *in vitro* and *in vivo* studies.

In vitro studies demonstrated that ceftolozane, tazobactam and the M1 metabolite of tazobactam did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 and did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 at therapeutic plasma concentrations.

Ceftolozane and tazobactam were not substrates for P-gp or BCRP, and tazobactam was not a substrate for OCT2, *in vitro* at therapeutic plasma concentrations. *In vitro* data indicate that ceftolozane did not inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2-K *in vitro* at therapeutic plasma concentrations. *In vitro* data indicate that neither tazobactam nor the tazobactam metabolite M1 inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, or BSEP transporters at therapeutic plasma concentrations.

Tazobactam is a substrate for OAT1 and OAT3. *In vitro*, tazobactam inhibited human OAT1 and OAT3 transporters with IC₅₀ values of 118 and 147 mcg/mL, respectively. Co-administration of ceftolozane/tazobactam with OAT1 and OAT3 substrate furosemide in a clinical study did not significantly increase furosemide plasma exposures (geometric mean ratios of 0.83 and 0.87 for C_{max} and AUC, respectively). However, active substances that inhibit OAT1 or OAT3 (e.g., probenecid) may increase tazobactam plasma concentrations.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of ceftolozane/tazobactam in pregnant women. Tazobactam crosses the placenta. It is not known if ceftolozane crosses the placenta.

Animal studies with tazobactam have shown reproductive toxicity (see section 5.3) without evidence of teratogenic effects. Studies with ceftolozane in mice and rats have not shown evidence of reproductive toxicity or teratogenicity. Ceftolozane administered to rats during pregnancy and lactation was associated with a decrease in auditory startle response in postnatal day (PND) 60 male pups (see section 5.3).

Zerbaxa should only be used during pregnancy if the expected benefit outweighs the possible risks to the pregnant woman and foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether ceftolozane and tazobactam are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Zerbaxa therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of ceftolozane and tazobactam on fertility in humans have not been studied. Fertility studies in rats showed no effect on fertility and mating after intraperitoneal administration of tazobactam or intravenous administration of ceftolozane (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Zerbaxa may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following administration of Zerbaxa (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Zerbaxa was evaluated in Phase 3 comparator-controlled clinical trials of complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections (including pyelonephritis), which included a total of 1,015 patients, treated with Zerbaxa (1 g / 0.5 g intravenously every 8 hours, adjusted to match renal function where appropriate) for up to 14 days.

The most common adverse reactions ($\geq 3\%$ in pooled Phase 3 trials) occurring in patients receiving Zerbaxa were nausea, headache, constipation, diarrhoea, and pyrexia and were generally mild or moderate in severity.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified during clinical trials with Zerbaxa. Adverse reactions are classified according to MedDRA System Organ Class and frequency. Frequency categories are derived according to the following conventions: common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) (see Table 3).

Table 3: Adverse reactions identified during clinical trials with ceftolozane/tazobactam (N=1,015)

System organ class	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Infections and infestations		Candidiasis including oropharyngeal and vulvovaginal, <i>Clostridium difficile</i> colitis, fungal urinary tract infection
Blood and the lymphatic system disorders	Thrombocytosis	Anaemia
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalemia	Hyperglycaemia, hypomagnesaemia, hypophosphataemia
Psychiatric disorders	Insomnia, anxiety	
Nervous system disorders	Headache, dizziness	Ischemic stroke
Cardiac disorders		Atrial fibrillation, tachycardia, angina pectoris
Vascular disorders	Hypotension	Phlebitis, venous thrombosis
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain	Gastritis, abdominal distension, dyspepsia, flatulence, ileus paralytic
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Urticaria
Renal and urinary disorders		Renal impairment, renal failure
General disorders and administration site conditions	Pyrexia, infusion site reactions	
Investigations	Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased	Coombs test positive, increased serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), increased serum alkaline phosphatase

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no experience with overdose of Zerbaxa. The highest single dose of Zerbaxa used in clinical trials was 3 g / 1.5 g of ceftolozane/tazobactam administered to healthy volunteers.

In the event of overdose, Zerbaxa should be discontinued and general supportive treatment given. Zerbaxa can be removed by haemodialysis. Approximately 66% of ceftolozane, 56% of tazobactam, and 51% of the M1 metabolite of tazobactam were removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, other cephalosporins and penems, ATC code: J01DI54.

Mechanism of action

Ceftolozane belongs to the cephalosporin class of antimicrobials. Ceftolozane exerts bactericidal activity through binding to important penicillin-binding proteins (PBPs), resulting in inhibition of bacterial cell-wall synthesis and subsequent cell death.

Tazobactam is a beta-lactam structurally related to penicillins. It is an inhibitor of many Molecular Class A beta-lactamases, including CTX-M, SHV, and TEM enzymes. See below.

Mechanisms of resistance

Mechanisms of bacterial resistance to ceftolozane/tazobactam include:

- i. Production of beta-lactamases that can hydrolyse ceftolozane and which are not inhibited by tazobactam (see below)
- ii. Modification of PBPs

Tazobactam does not inhibit all Class A enzymes.

In addition tazobactam does not inhibit the following types of beta-lactamase:

- i. AmpC enzymes (produced by *Enterobacteriaceae*)
- ii. Serine-based carbapenemases (e.g., *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [KPCs])
- iii. Metallo-beta-lactamases (e.g., New Delhi metallo-beta-lactamase [NDM])
- iv. Ambler Class D beta-lactamases (OXA-carbapenemases)

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships

For ceftolozane the time that the plasma concentration exceeds the minimum inhibitory concentration of ceftolozane for the infecting organism has been shown to be the best predictor of efficacy in animal models of infection.

For tazobactam the PD index associated with efficacy was determined to be the percentage of the dose interval during which the plasma concentration of tazobactam exceeds a threshold value (%T>threshold). The threshold concentration required is dependent on the organism and the amount and type of β-lactamase produced.

Susceptibility testing breakpoints

Minimum inhibitory concentration breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are as follows:

Pathogen	Minimum Inhibitory Concentrations (mg/L)	
	Susceptible	Resistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

Clinical efficacy against specific pathogens

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the pathogens listed under each indication that were susceptible to Zerbaxa *in vitro*:

Complicated intra-abdominal infections

Gram-negative bacteria

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Gram-positive bacteria

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Complicated Urinary Tract Infections, including pyelonephritis

Gram-negative bacteria

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Clinical efficacy has not been established against the following pathogens although *in vitro* studies suggest that they would be susceptible to Zerbaxa in the absence of acquired mechanisms of resistance:

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia liquefaciens
Serratia marcescens

In vitro data indicate that the following species are not susceptible to ceftolozane/tazobactam:

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Zerbaxa in one or more subsets of the paediatric population in complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The C_{max} and AUC of ceftolozane/tazobactam increase approximately in proportion to dose within ceftolozane single-dose range of 250 mg to 3 g and tazobactam single-dose range of 500 mg to 1.5 g. No appreciable accumulation of ceftolozane/tazobactam is observed following multiple 1-hour IV infusions of 1 g / 0.5 g ceftolozane/tazobactam administered every 8 hours for up to 10 days in healthy adults with normal renal function. The elimination half-life (t_½) of ceftolozane is independent of dose.

Distribution

The binding of ceftolozane and tazobactam to human plasma proteins is low (approximately 16% to 21% and 30%, respectively). The mean (coefficient of variation CV%) steady-state volume of distribution of ceftolozane/tazobactam in healthy adult males (n = 51) following a single 1 g / 0.5 g IV dose was 13.5 L (21%) and 18.2 L (25%) for ceftolozane and tazobactam, respectively, similar to extracellular fluid volume.

Biotransformation

Ceftolozane is eliminated in the urine as unchanged parent substance and thus does not appear to be metabolised to any appreciable extent. The beta-lactam ring of tazobactam is hydrolyzed to form the pharmacologically inactive, tazobactam metabolite M1.

Elimination

Ceftolozane, tazobactam and the tazobactam metabolite M1 are eliminated by the kidneys. Following administration of a single 1 g / 0.5 g IV dose of ceftolozane/tazobactam to healthy male adults greater than 95% of ceftolozane was excreted in the urine as unchanged parent substance. More than 80% of tazobactam was excreted as the parent compound with the remaining amount excreted as the tazobactam M1 metabolite. After a single dose of ceftolozane/tazobactam, renal clearance of ceftolozane (3.41 - 6.69 L/h) was similar to plasma clearance (4.10 - 6.73 L/h) and similar to the glomerular filtration rate for the unbound fraction, suggesting that ceftolozane is eliminated by the kidney via glomerular filtration.

The mean terminal elimination half-life of ceftolozane and tazobactam in healthy adults with normal renal function is approximately 3 hours and 1 hour, respectively.

Linearity/non-linearity

The C_{max} and AUC of ceftolozane/tazobactam increase in proportion to dose. Plasma levels of ceftolozane/tazobactam do not increase appreciably following multiple IV infusions of up to 2.0 g / 1.0 g administered every 8 hours for up to 10 days in healthy adults with normal renal function. The elimination half-life ($t_{1/2}$) of ceftolozane is independent of dose.

Special populations

Renal impairment

Ceftolozane/tazobactam and the tazobactam metabolite M1 are eliminated by the kidneys.

The ceftolozane dose normalized geometric mean AUC increased up to 1.26-fold, 2.5-fold, and 5-fold in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to healthy subjects with normal renal function. The respective tazobactam dose normalized geometric mean AUC increased approximately up to 1.3-fold, 2-fold, and 4-fold. To maintain similar systemic exposures to those with normal renal function, dosage adjustment is required (see section 4.2).

In subjects with end stage renal disease on haemodialysis, approximately two-thirds of the administered ceftolozane/tazobactam dose is removed by haemodialysis. The recommended dose in subjects with end stage renal disease on haemodialysis is a single loading dose of 500 mg / 250 mg ceftolozane/tazobactam followed by a 100 mg / 50 mg maintenance dose of ceftolozane/tazobactam administered every 8 hours for the remainder of the treatment period. With haemodialysis, the dose should be administered immediately following completion of dialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

As ceftolozane/tazobactam does not undergo hepatic metabolism, the systemic clearance of ceftolozane/tazobactam is not expected to be affected by hepatic impairment. No dose adjustment is recommended for ceftolozane/tazobactam in subjects with hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly

In a population pharmacokinetic analysis of ceftolozane/tazobactam, no clinically relevant trend in exposure was observed with regard to age. No dose adjustment of ceftolozane/tazobactam based on age alone is recommended.

Paediatric patients

Safety and efficacy in paediatric patients have not been established.

Gender

In a population pharmacokinetic analysis of ceftolozane/tazobactam, no clinically relevant differences in AUC were observed for ceftolozane (116 males compared to 70 females) and tazobactam (80 males compared to 50 females). No dose adjustment is recommended based on gender.

Ethnicity

In a population pharmacokinetic analysis of ceftolozane/tazobactam, no clinically relevant differences in ceftolozane/tazobactam AUC were observed in Caucasians ($n = 156$) compared to all other ethnicities combined ($n = 30$). No dose adjustment is recommended based on race.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity or genotoxicity. Carcinogenicity studies with ceftolozane/tazobactam have not been conducted.

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows: ceftolozane administered to rats during pregnancy and lactation was associated with a decrease in auditory startle response in postnatal day (PND) 60 male pups at maternal doses of 300 and 1,000 mg/kg/day. A dose of 300 mg/kg/day to rats was associated with a ceftolozane plasma exposure (AUC) value approximately equivalent to the ceftolozane plasma AUC value at the human therapeutic dose.

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Arginine
Citric acid, anhydrous

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

30 months.

After reconstitution, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 days at 2 to 8°C. The medicinal product is photosensitive and should be protected from light when not stored in the original carton.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately upon reconstitution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

20 mL vial (Type I clear glass) with stopper (bromobutyl rubber) and flip-off seal.
Pack size of 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Each vial is for single use only.

Aseptic technique must be followed in preparing the infusion solution.

Preparation of doses

The powder for concentrate for solution for infusion is reconstituted with 10 mL of water for injections or sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection per vial; following reconstitution the vial should be shaken gently to dissolve the powder. The final volume is approximately 11.4 mL. The resultant concentration is approximately 132 mg/mL (88 mg/mL of ceftolozane and 44 mg/mL of tazobactam).

CAUTION: THE RECONSTITUTED SOLUTION IS NOT FOR DIRECT INJECTION.

For preparation of the 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam dose: Withdraw the entire contents (approximately 11.4 mL) of the reconstituted vial using a syringe and add it to an infusion bag containing 100 mL of 0.9% sodium chloride for injection (normal saline) or 5% glucose injection.

The preparations that follow relate to dose adjustments for renally impaired patients:

For preparation of the 500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam dose: Withdraw 5.7 mL of the contents of the reconstituted vial and add it to an infusion bag containing 100 mL of 0.9% sodium chloride for injection (normal saline) or 5% glucose injection.

For preparation of the 250 mg ceftolozane / 125 mg tazobactam dose: Withdraw 2.9 mL of the contents of the reconstituted vial and add it to an infusion bag containing 100 mL of 0.9% sodium chloride for injection (normal saline) or 5% glucose injection.

For preparation of the 100 mg ceftolozane / 50 mg tazobactam dose: Withdraw 1.2 mL of the contents of the reconstituted vial and add it to an infusion bag containing 100 mL of 0.9% sodium chloride for injection (normal saline) or 5% glucose injection.

Zerbaxa solution for infusion is clear and colourless to slightly yellow.

Variations in colour within this range do not affect the potency of the product.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1032/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 September 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるタゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩の添付文書案及びその同種同効品としてタゾバクタム／ピペラシリン水和物、セフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム、アンピシリソナトリウム／スルバクタムナトリウム、レボフロキサシン水和物、メロペネム水和物、セフタジジム水和物の2018年8月末時点の添付文書の概要を[表 1.7-1][表 1.7-2][表 1.7-3]に示す。

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、対照薬、その他）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩	タゾバクタム／ピペラシリン水和物	セフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム			
販売名	ザバクサ配合点滴静注用	ゾシン静注用2.25／ゾシン静注用4.5	スルペラゾン静注用0.5g／スルペラゾン静注用1g／スルペラゾンキット静注用1g			
会社名	MSD 株式会社	大鵬薬品工業株式会社	ファイザー株式会社			
承認年月日	-	2008年7月16日	スルペラゾン静注用0.5g／スルペラゾン静注用1g 1986年4月30日 スルペラゾンキット静注用1g 2009年6月19日			
再評価年月日	-	-	スルペラゾン静注用0.5g／スルペラゾン静注用1g 2004年9月30日			
再審査年月日	-	2017年12月21日	スルペラゾン静注用0.5g／スルペラゾン静注用1g 1993年9月8日			
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品			
化学構造式	タゾバクタムナトリウム セフトロザン硫酸塩 	タゾバクタム ピペラシリン水和物 	セフォペラゾンナトリウム スルバクタムナトリウム 			
剤型・含量	注射剤 1バイアル中 タゾバクタムナトリウム537 mg (タゾバクタムとして500 mg) / セフトロザン硫酸塩1,147 mg (セフトロザンとして1,000 mg)	注射剤 <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> </table>	販売名	ゾシン静注用 2.25	ゾシン静注用 4.5	注射剤 1バイアル中
販売名	ゾシン静注用 2.25	ゾシン静注用 4.5				

1.7 同種同効品一覧表

- 2 -

Confidential

Confidential

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<table border="1"> <tr> <td>成分・含量(1 バイアル中)</td><td>タゾバクタム 0.25g(力価) 及びビペラシ リン水和物 2.0g(力価)</td><td>タゾバクタム 0.5g(力価) 及びビペラシ リン水和物 4.0g(力価)</td></tr> </table>	成分・含量(1 バイアル中)	タゾバクタム 0.25g(力価) 及びビペラシ リン水和物 2.0g(力価)	タゾバクタム 0.5g(力価) 及びビペラシ リン水和物 4.0g(力価)	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>スルペラゾン静 注用0.5g</td><td>スルペラゾ ン静注用1g</td></tr> <tr> <td>有効成分</td><td>日局セフオペラ ゾンナトリウム 0.25g(力価) 日局スルバクタ ムナトリウム 0.25g(力価)</td><td>日局セフオ ペラゾンナ トリウム 0.5g(力価) 日局スルバ クタムナト リウム 0.5g (力価)</td></tr> </table>	販売名	スルペラゾン静 注用0.5g	スルペラゾ ン静注用1g	有効成分	日局セフオペラ ゾンナトリウム 0.25g(力価) 日局スルバクタ ムナトリウム 0.25g(力価)	日局セフオ ペラゾンナ トリウム 0.5g(力価) 日局スルバ クタムナト リウム 0.5g (力価)
成分・含量(1 バイアル中)	タゾバクタム 0.25g(力価) 及びビペラシ リン水和物 2.0g(力価)	タゾバクタム 0.5g(力価) 及びビペラシ リン水和物 4.0g(力価)										
販売名	スルペラゾン静 注用0.5g	スルペラゾ ン静注用1g										
有効成分	日局セフオペラ ゾンナトリウム 0.25g(力価) 日局スルバクタ ムナトリウム 0.25g(力価)	日局セフオ ペラゾンナ トリウム 0.5g(力価) 日局スルバ クタムナト リウム 0.5g (力価)										
			1キット中									
			<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>スルペラゾンキット静注用1g</td></tr> <tr> <td>有効成分</td><td>日局セフオペラゾンナトリウム 0.5g(力価) 日局スルバクタムナトリウム 0.5g(力価)</td></tr> </table>	販売名	スルペラゾンキット静注用1g	有効成分	日局セフオペラゾンナトリウム 0.5g(力価) 日局スルバクタムナトリウム 0.5g(力価)					
販売名	スルペラゾンキット静注用1g											
有効成分	日局セフオペラゾンナトリウム 0.5g(力価) 日局スルバクタムナトリウム 0.5g(力価)											
効能・効果	<p><適応菌種> 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、綠膿菌 <適応症> 膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍</p>	<p>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、綠膿菌、アシネットバクター属、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、腎孟腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>	<p><適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア・レットゲリ、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、綠膿菌、アシネットバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎</p>									
効能・効果 に関連する	本剤の使用に際しては、 β -ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与	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	咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」									

1.7 同種同効品一覧表

- 3 -

 Confidential

 Confidential

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意	すること。	<p>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. 発熱性好中球減少症</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・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/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合 (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。 	を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。
用法・用量	通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。	<p>1. 一般感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎及び胆管炎の場合 <p>通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g（力価）を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状・病態に応じて1日4回に增量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。</p> <p>通常、小児には1回112.5mg（力価）/kgを1日3回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状・病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g</p>	<p>スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムとして、通常成人には1日1～2g（力価）を2回に分けて静脈内注射する。小児にはスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムとして、1日40～80mg（力価）/kgを2～4回に分けて静脈内注射する。</p> <p>難治性又は重症感染症には、症状に応じて成人では1日量4g（力価）まで增量し2回に分けて投与する。小児では1日量160mg（力価）/kgまで增量し2～4回に分割投与する。</p> <p><静脈内注射の場合></p> <p>日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。</p>

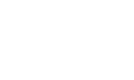
1.7 同種同効品一覧表

- 4 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>(力価) を超えないものとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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4.5g(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4.5g(力価)を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に增量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。 通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日2回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて1日3回に增量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。 <p>2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。 通常、小児には1回90mg(力価)/kgを1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。</p>	<p><点滴静脈内注射の場合> 補液に溶解して用いる。(注意: 注射用水を用いると溶液が等張にならないため用いないこと)</p> <p><キットの場合> 用時添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注入する。</p> <p>(キットの溶解操作方法)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 使用時に外袋を開封する。  (2) 本品を開封する。  (3) 溶解液部分を手で押して隔壁を開通させる。 この操作を2~3回繰返して薬剤を完全に溶解する。  (4) 溶解を確認する。 開通確認シールをはがす。 
--	---	---

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

			 <p>なお、溶解後は速やかに使用すること。</p>								
用法・用量 に関する 使用上の注 意	<p>(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病的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) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝臓病患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝臓病において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者（CL_{CR} が 50mL/min 以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。</p> <table border="1" data-bbox="404 833 943 1238"> <thead> <tr> <th>クレアチニン クリアランス (CL_{CR}) †</th> <th>本剤投与量[‡]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30～50mL/min</td> <td>1回 750mg^①を1日3回投与</td> </tr> <tr> <td>15～29mL/min</td> <td>1回 375mg^②を1日3回投与</td> </tr> <tr> <td>血液透析中の 腎不全患者[§]</td> <td>1回 150mg^③を1日3回投与。ただし、初回のみ 750mg^①とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。</td> </tr> </tbody> </table> <p>^① 本剤 750mg（タゾバクタム 250mg、セフトロザン 500mg） ^② 本剤 375mg（タゾバクタム 125mg、セフトロザン 250mg） ^③ 本剤 150mg（タゾバクタム 50mg、セフトロザン 100mg） [†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}</p>	クレアチニン クリアランス (CL _{CR}) †	本剤投与量 [‡]	30～50mL/min	1回 750mg ^① を1日3回投与	15～29mL/min	1回 375mg ^② を1日3回投与	血液透析中の 腎不全患者 [§]	1回 150mg ^③ を1日3回投与。ただし、初回のみ 750mg ^① とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。	<ol style="list-style-type: none"> 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。 本剤の投与期間は、成人の腎孟腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、胆管炎、発熱性好中球減少症及び小児の腎孟腎炎、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。 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。 腎機能障害患者では、血漿半減期の遅延及び AUC の増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。 	<p>本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、β-ラクタマーゼ産生菌、かつセフォペラゾン耐性菌を確認し、疾病的治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p>
クレアチニン クリアランス (CL _{CR}) †	本剤投与量 [‡]										
30～50mL/min	1回 750mg ^① を1日3回投与										
15～29mL/min	1回 375mg ^② を1日3回投与										
血液透析中の 腎不全患者 [§]	1回 150mg ^③ を1日3回投与。ただし、初回のみ 750mg ^① とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。										

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>[†] いずれの用量も60分かけて投与する。</p> <p>§ CL_{CR} が15mL/min 未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。</p>		
禁忌	<p>(1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 他のβ-ラクタム系抗生物質(ペニシリン系、カルバペネム系等)に対し重篤な過敏症(アナフィラキシー、重度の皮膚反応等)の既往歴のある患者</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. 伝染性單核球症の患者 〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕</p>	本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
原則禁忌	-	-	本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質(ペニシリン系、カルバペネム系等)に対して過敏症の既往歴のある患者[交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。]</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者[セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である(「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照)。]</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 〔ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと〕</p> <p>(2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、荨麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体质を有する患者 〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕</p> <p>(3) 腎障害のある患者(血液透析患者を含む) 〔高い血中濃度が持続するので、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 〔食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと〕</p> <p>(5) 出血素因のある患者 〔出血傾向を助長するおそれがある〕</p> <p>(6) 肝障害のある患者 〔血中濃度が持続するおそれがある〕</p> <p>(7) 高齢者 〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(8) 乳・幼児 〔乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) バイアル及びキット共通</p> <p>(1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、荨麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体质を有する患者</p> <p>(3) 高度の肝障害のある患者[血中濃度半減期が延長するので、投与量・投与間隔に注意すること。]</p> <p>(4) 高度の腎障害のある患者[血中濃度半減期が延長するので、投与量・投与間隔に注意すること。]</p> <p>(5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者[ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]</p> <p>(6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>キットのみ</p> <p>(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、悪化するおそれがある。]</p> <p>(2) 腎障害のある患者[水分、ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、悪化するおそれがある。]</p>

1.7 同種同効品一覧表

- 7 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		発現しやすい(「7. 小児等への投与」の項参照)																			
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 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。 <p>(2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 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。 <p>(2) 本剤の投与に際しては、頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うことが望ましい。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> <ol style="list-style-type: none"> 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。 	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>(1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>(2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>(3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p>																		
	<p>3. 相互作用</p> <p>タゾバクタムは有機アニオントランスポーター (OAT1 及び OAT3) の基質である。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバク</td> <td>プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することに</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	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバク	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することに	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長すること</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</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	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	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>利尿剤(フロセミド等)</td> <td>類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告され</td> <td>機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿細管細胞へのセフェム薬の取り込み</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	利尿剤(フロセミド等)	類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告され	機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿細管細胞へのセフェム薬の取り込み
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバク	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することに																			
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	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																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
利尿剤(フロセミド等)	類似化合物(他のセフェム系薬剤)との併用により腎障害増強作用が報告され	機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿細管細胞へのセフェム薬の取り込み																			

1.7 同種同効品一覧表

- 8 -

 Confidential

 Confidential

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		タムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	より、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。					
				メトトレキサート	がある。 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。	泄を遅延させると考えられる。 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。	ているので、併用する場合には腎機能に注意すること。	が亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。
				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。	アルコール	ジスルフィラム様作用(潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)があらわれることがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間はアルコールの摂取を避けること。
				パンコマイシン	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤併用時に腎障害が報告されているが、相互作用の機序は不明。	テトラゾールチオメチル基が、肝におけるエタノールの分解を阻害することで、血中アセトアルデヒドの蓄積が生じ、潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛などがあらわれることがある。	
4. 副作用 臨床試験（治験）	4. 副作用 ○一般感染症 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊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%、好酸球增多6.4%、Al-P上昇	4. 副作用 ○一般感染症 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊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%、好酸球增多6.4%、Al-P上昇	4. 副作用 開発時及び承認後6年間の調査（再審査終了時）において、12,808例中1,023例(7.99%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、下痢(0.75%)、発疹(0.45%)、発熱(0.21%)等であった。臨床検査値異常の主なものは、ALT(GPT)上昇(3.41%)、AST(GOT)上昇(3.18%)、Al-P上昇(1.05%)等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸					

1.7 同種同効品一覧表

- 9 -

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>1,002例中93例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心17例（1.7%）、下痢16例（1.6%）、頭痛14例（1.4%）、AST（GOT）増加10例（1.0%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.5%）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 急性腎障害（頻度不明^{注1)}：急性腎障害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。（「重要な基本的注意」の項参照） <p>注1) 海外で報告された副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th><th>2%以上</th><th>1%以上2%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染</td></tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板增加症</td></tr> </tbody> </table>		2%以上	1%以上2%未満	頻度不明 ^{注2)}	感染及び寄生虫症			カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染	血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板增加症	<p>3.7%等であった。</p> <p>使用成績調査及び特定使用成績調査4160例中8.9%（371例）に副作用が認められた。主な副作用は下痢3.6%、肝機能異常1.7%、肝障害0.8%、発疹0.6%等であった。（敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に関する再審査終了時）</p> <p>○発熱性好中球減少症</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。</p> <p>(1) 重大な副作用^{注3)}</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、瘙痒等）（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）、急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症（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) 急性腎障害、間質性腎炎：急性腎障害（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するなど適切な処置を行うこと。 <p>7) 劇症肝炎（頻度不明^{注4)}、肝機能障害（頻</p>	<p>困難等）（いずれも頻度不明^{注5)}：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難等）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 急性腎不全（頻度不明^{注6)}：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注7)}：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明^{注8)}：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 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）（いずれも頻度不明^{注9)}：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>6) 血液障害（頻度不明^{注10)}：溶血性貧血、汎血球減少症、顆粒球減少（無顆粒球症を含む）、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
	2%以上	1%以上2%未満	頻度不明 ^{注2)}												
感染及び寄生虫症			カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染												
血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板增加症												

1.7 同種同効品一覧表

- 10 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	代謝及び栄養障害			低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症	<p>た場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 汗血球減少症、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)があらわさ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)があらわさ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、好酸球增多等)があらわさ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%)があらわさ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>9) 薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脅、白血球増加、好酸球增多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状(頻度不明)があらわさ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、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある</p>	度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	精神障害			不安、不眠症		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	神経系障害			浮動性めまい、頭痛		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	心臓障害			心房細動、頻脈、狭心症		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	血管障害			低血圧		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	胃腸障害	下痢	恶心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	皮膚及び皮下組織障害			発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、尋麻疹		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。
	一般・全身障害及び投与部位の状態			注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部		度不明 ^{注1)})、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわさ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。

1.7 同種同効品一覧表

- 11 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

				位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱	で注意すること。 (2) その他の副作用 ^{注3)} 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。								口内炎、カンジダ症	
臨床検査	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増 加	γ -GTP 增 加	血中 Al-P 増加		種類	頻度 不明	5%以上	0.1 ~ 5% 未満	0.1% 未 満					
注2) 海外で報告された副作用														
過敏症				発疹、尋麻疹、発赤、紅斑、瘙痒、発熱、潮紅、浮腫	過敏症			水疱性皮膚炎						
血液			好酸球增多	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、好中球增多、リンパ球增多、単球增多、血小板增多	血液			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	肝臓									
消化			下痢、軟便	悪心、嘔吐、食欲不	消化			胸やけ、腹部膨						

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

			振、便秘、腹部不快感、腹痛、白色便、口内炎、口唇炎	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 <small>注4)</small>				
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	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	

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

			ムスビ、ク ロール減 少、蛋白 尿、尿中ブ ドウ糖陽 性、尿中ウ ロビリン 陽性		
5. 高齢者への投与 高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。[本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]	5. 高齢者への投与 高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、患者の状態を十分に観察し、例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。			
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験(ラット)において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日(臨床曝露量にはほぼ相当する)以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。] (2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]	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、妊娠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。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。			



Confidential

1.7 同種同効品一覧表



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。 (2) 乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。 〔下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%(15例/26例)、2歳以上6歳未満で40.6%(13例/32例)であった〕	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 直接クームス試験陽性を呈することがある。	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があるので注意すること。	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (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ので注意すること。
9. 過量投与 過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg(タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg)を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された。	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。	9. 過量投与 β -ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用を引き起こすことが考えられるので、腎障害患者に過量投与された場合は血液透析等を用いて体内から除去すること。
10. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液をゆっくりと振り混ぜて溶解する(最終容量約11.4mL)。この溶解液を直接投与しないこと。 2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量(用量調節をする場合は必要量)を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。 (2) 希釈後の保存時 本剤は保存剤を含まない。調製後は25°C以下では24時間以内、2~8°Cでは4日以内に使用し、凍結させないこと。 (3) 配合変化 他の薬剤との混合は避けること。(配合変化のデータ	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) 本剤2.25gバイアルにおいて、1バイアルを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液10mLに溶解した時の溶解後の液量は、いずれも11.5mL(196mg(力価)/mL)となる。 また、本剤4.5gバイアルにおいて、1バイアルを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液20mLに溶解した時の溶解後の液量は、それぞれ23.3及び23.4mL(193及び192mg(力価)/mL)となる。 3) 点滴静注にあたっては、注射用水を使用しな	10. 適用上の注意 (1) 調製時：本剤の使用に当っては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず溶液保存を必要とする場合でも、室温保存で6時間以内に、冷蔵庫保存では48時間以内に使用すること。 但し、キットの場合は残液を決して使用しないこと。 (2) 投与前： ①輸注に際しては、感染に対する配慮をすること(患者の皮膚や器具消毒)。 ②寒冷期には体温程度に温めて使用すること。 (3) 投与時：本剤は静脈内にのみ投与し、皮下や筋肉内には投与しないこと。

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>は限られている。)</p> <p>(4) 投与前 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色透明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。</p>	<p>いこと(溶液が等張にならないため)。</p> <p>4) 溶解後は速やかに使用すること。</p> <p>5) アミノグリコシド系抗生物質(トブライマイシン等)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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、フェジン静注40mg ②下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力値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、キドミン輸液、フトラフル注400mg、5-FU注250mg、ネオフィリン注250mg ③下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力値の低下を起こすので、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。 アミノレバソ点滴静注、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 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。 パンスボリン静注用1g、ロセフィン静注用1g <p>2) 調製時の注意</p> <p>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>(3) 投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。</p> <p>(4) 静脈内投与時：次のことから、静脈内注射にあ</p>	<p>(4) 静脈内大量投与により、まれに血管痛、血栓性静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するために注射液の調製、注射部位、注射方法などについて十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、血管痛があらわれた場合には、注射部位を変更するか、場合によっては投与を中止すること。</p>
--	--	---	---

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<p>っては注射部位、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>11. その他の注意</p> <p>(1) 外国において囊胞性線維症の患者でビペラシ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。</p>	<p>11. その他の注意</p> <p>幼若ラットに皮下投与した実験において精巣萎縮、精子形成抑制作用が発現したとの報告がある。</p>
添付文書の作成年月日	-	2018年5月改訂（第11版）	2018年7月改訂（第12版）
備考	申請薬剤	-	-

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 同種同効品一覧（当該薬剤、対照薬、その他）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩	アンピシリソナトリウム／スルバクタムナトリウム	レボフロキサシン水和物
販売名	ザバクサ配合点滴静注用	ユナシン-S 静注用0.75g／ユナシン-S 静注用1.5g／ ユナシン-S 静注用3 g	クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL／クラ ビット点滴静注バッグ500mg/20mL
会社名	MSD 株式会社	ファイザー株式会社	第一三共株式会社
承認年月日	-	ユナシン-S 静注用0.75g／ユナシン-S 静注用1.5g 1994年7月1日 ユナシン-S 静注用3 g 2012年12月14日	クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL／クラ ビット点滴静注バッグ500mg/20mL 2010年10月27日
再評価年月日	-	2004年9月30日	-
再審査年月日	-	2003年6月27日	-
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	タゾバクタムナトリウム セフトロザン硫酸塩 	アンピシリソナトリウム スルバクタムナトリウム 	
剤型・含量	注射剤 1バイアル中 タゾバクタムナトリウム537 mg (タゾバクタムとして 500 mg) / セフトロザン硫酸塩1,147 mg (セフトロザン として1,000 mg)	注射剤 1バイアル中	注射剤 1バッグ又は1バイアル中にそれぞれ次の成分を 含有

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		販売名 ユナシン-S 静注用 0.75g	ユナシン-S 静注用1.5g	ユナシン-S 静注用3g	販売名 クラビ ット点滴静注 パッジ 500mg/ 100mL	有効成分 レボフロキサシ ン水和物 (日局) 512.5mg/100mL (レボフロキサ シンとして500 mg/100mL)	添加物 塩化ナトリウム 900mg、pH 調節 剤
			有効成分 日局アンピ シリナト リウム 0.5g (力価) 日局スルバ クタムナト リウム 0.25g (力 価)	日局アンピ シリナト リウム 1g (力価) 日局スルバ クタムナト リウム 0.5g (力価)		日局アンピ シリナト リウム 2g (力価) 日局スルバ クタムナト リウム 1g (力価)	
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、綠膿菌<適応症> 膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌 <適応症> 肺炎、肺膿瘍、膀胱炎、腹膜炎	<適応菌種> レボフロキサシン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、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、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、ペスト菌、インフルエンザ菌、綠膿菌、アシネットバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、Q熱リケッチャ(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)<適応症> 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q熱				

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

効能・効果 に関する 使用上の注 意	本剤の使用に際しては、 β -ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。				
用法・用量	通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝臓炎に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。	<p>【肺炎、肺膿瘍、腹膜炎の場合】 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日6g（力価）を2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1回3g（力価）1日4回（1日量として12g（力価））を上限とする。</p> <p>【膀胱炎の場合】 通常成人にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日3g（力価）を2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p>通常小児にはスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムとして、1日60～150mg（力価）/kgを3～4回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。 静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。</p> <p>なお、点滴による静脈内投与に際しては、補液に溶解して用いる。</p>	通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回、約60分間かけて点滴静注する。		
用法・用量 に関する 使用上の注 意	<p>(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病的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) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝臓炎患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝臓炎において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者（CL_{CR} が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">クレアチニン</td> <td style="padding: 2px;">本剤投与量[‡]</td> </tr> </table>	クレアチニン	本剤投与量 [‡]	<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、β-ラクタマーゼ産生菌、かつアンピシリン耐性菌を確認し、疾病的治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2) 高度の腎障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、本剤の投与量及び投与間隔を調節する等、慎重に投与すること〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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、疾病的治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして（経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め）14日間投与すること。 3. 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁（EMA）が60日間の投与を推奨している。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替えること（「薬物動態」の項参照）。 4. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。 5. 本剤は点滴静注にのみ使用すること。 6. 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続する
クレアチニン	本剤投与量 [‡]				

1.7 同種同効品一覧表

- 20 -

 Confidential

 Confidential

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<table border="1"> <tr> <td>クリアランス (CL_{CR}) †</td><td></td></tr> <tr> <td>30～50mL/min</td><td>1回750mg¹⁾を1日3回投与</td></tr> <tr> <td>15～29mL/min</td><td>1回375mg²⁾を1日3回投与</td></tr> <tr> <td>血液透析中の 腎不全患者§</td><td>1回150mg³⁾を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg¹⁾とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。</td></tr> </table> <p>¹⁾ 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg） ²⁾ 本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg） ³⁾ 本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）</p> <p>† Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} ‡ いずれの用量も60分かけて投与する。 § CL_{CR} が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。</p>	クリアランス (CL_{CR}) †		30～50mL/min	1回750mg ¹⁾ を1日3回投与	15～29mL/min	1回375mg ²⁾ を1日3回投与	血液透析中の 腎不全患者§	1回150mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。		<p>ので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい（「薬物動態」の項参照）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能 $Ccr(mL/min)$</th><th>用法・用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$20 \leq Ccr < 50$</td><td>初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。</td></tr> <tr> <td>$Ccr < 20$</td><td>初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。</td></tr> </tbody> </table>	腎機能 $Ccr(mL/min)$	用法・用量	$20 \leq Ccr < 50$	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。	$Ccr < 20$	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。
クリアランス (CL_{CR}) †																	
30～50mL/min	1回750mg ¹⁾ を1日3回投与																
15～29mL/min	1回375mg ²⁾ を1日3回投与																
血液透析中の 腎不全患者§	1回150mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。																
腎機能 $Ccr(mL/min)$	用法・用量																
$20 \leq Ccr < 50$	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。																
$Ccr < 20$	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。																
禁忌	<p>(1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対して重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者</p>	<p>(1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 (2) 伝染性单核症の患者[アンピシリンの投与により発疹が高頻度に発現したとの報告がある。]</p>	<p>1. 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 小児等（「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照） ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。</p>														
原則禁忌	-	本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者															
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対して過敏症の既往歴のある患者〔交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〕</p>	<p>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 (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 (3) 高度の腎障害のある患者〔「用法・用量</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高度の腎機能障害のある患者〔高い血中濃度の持続が認められている（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕 (2) うつ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる</p>														

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>(2) 腎機能障害のある患者 [セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調整が必要である（「用法・用量に関する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。]</p>	<p>に関する使用上の注意」及び「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 [ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。] (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (6) 1歳以下の小児 [「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>患者 [バッグ製剤には塩化ナトリウムが含まれている。] (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。] (4) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者 (5) 重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者 [QT延長を起こすことがある。] (6) 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させることがある。] (7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー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。</p> <p>(2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー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。</p> <p>(2) 本剤の投与に際しては、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。</p> <p>(3) 1歳以下の小児に投与する場合には、下痢・軟便の発生に注意し、慎重に投与すること [「小児等への投与」の項参照]。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー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。</p> <p>(2) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

- 22 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
	プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。																							
	3. 相互作用 タゾバクタムは有機アニオントランスポーター (OAT1 及び OAT3) の基質である。 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 スルバクタム、アンピシリンともほとんど代謝されず、未変化体として主に尿中に排泄される〔「薬物動態」の項参照〕。 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 スルバクタム、アンピシリンともほとんど代謝されず、未変化体として主に尿中に排泄される〔「薬物動態」の項参照〕。 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）																					
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アロブリノール</td> <td>アンピシリンとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある。</td> <td>機序不明だが薬剤性の発疹がアロブリノールとアンピシリンを併用していた67例の入院患者のうち 22.4% に認められ、アンピシリン単独服用例の 1,257 例では 7.5% に認められた。またアンピシリンを併用しないアロブリノール服用患者 283 例のうち 2.1% が薬剤性発疹を経験したという報告がある。</td> </tr> <tr> <td>抗凝</td> <td>ペニシリン注射</td> <td>抗凝血作用とペニ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アロブリノール	アンピシリンとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序不明だが薬剤性の発疹がアロブリノールとアンピシリンを併用していた67例の入院患者のうち 22.4% に認められ、アンピシリン単独服用例の 1,257 例では 7.5% に認められた。またアンピシリンを併用しないアロブリノール服用患者 283 例のうち 2.1% が薬剤性発疹を経験したという報告がある。	抗凝	ペニシリン注射	抗凝血作用とペニ	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等</td> <td>痙攣を起こすおそれがある。</td> <td>中枢神経における GABA_A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝固薬 ワルファリン</td> <td>ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。</td> <td>ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。</td> </tr> <tr> <td>QT 延長を起こすことが知られている薬剤 デラマニド等</td> <td>QT 延長を起こすおそれがある。</td> <td>併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。	クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 デラマニド等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
アロブリノール	アンピシリンとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序不明だが薬剤性の発疹がアロブリノールとアンピシリンを併用していた67例の入院患者のうち 22.4% に認められ、アンピシリン単独服用例の 1,257 例では 7.5% に認められた。またアンピシリンを併用しないアロブリノール服用患者 283 例のうち 2.1% が薬剤性発疹を経験したという報告がある。																								
抗凝	ペニシリン注射	抗凝血作用とペニ																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。																								
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。																								
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 デラマニド等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。																								

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<table border="1"> <tr> <td>血薬</td><td>液が血小板の凝集・凝固に影響を与える、出血傾向を増強するおそれがある。</td><td>シリン注射液の血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される可能性がある。</td><td></td></tr> <tr> <td>経口避妊薬</td><td>アンピシリンとの併用により避妊効果が減弱したとの報告がある。</td><td>本剤は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、それにより経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。</td><td></td></tr> <tr> <td>メトトレキサート</td><td>ペニシリンとの併用により、メトトレキサートのクリアランスが減少するおそれがある。</td><td>メトトレキサートの尿細管分泌が阻害され、体内からの消失が遅延し、メトトレキサートの毒性が増強する可能性がある。</td><td></td></tr> <tr> <td>プロベネシド</td><td>併用により、本剤の血中濃度上昇、血中濃度半減期の延長、本剤の持つ毒性リスクの上昇のおそれがある。</td><td>プロベネシドの尿細管分泌抑制作用により本剤の排泄が遅延するおそれがある。</td><td></td></tr> </table>	血薬	液が血小板の凝集・凝固に影響を与える、出血傾向を増強するおそれがある。	シリン注射液の血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される可能性がある。		経口避妊薬	アンピシリンとの併用により避妊効果が減弱したとの報告がある。	本剤は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、それにより経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。		メトトレキサート	ペニシリンとの併用により、メトトレキサートのクリアランスが減少するおそれがある。	メトトレキサートの尿細管分泌が阻害され、体内からの消失が遅延し、メトトレキサートの毒性が増強する可能性がある。		プロベネシド	併用により、本剤の血中濃度上昇、血中濃度半減期の延長、本剤の持つ毒性リスクの上昇のおそれがある。	プロベネシドの尿細管分泌抑制作用により本剤の排泄が遅延するおそれがある。	
血薬	液が血小板の凝集・凝固に影響を与える、出血傾向を増強するおそれがある。	シリン注射液の血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される可能性がある。																
経口避妊薬	アンピシリンとの併用により避妊効果が減弱したとの報告がある。	本剤は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、それにより経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。																
メトトレキサート	ペニシリンとの併用により、メトトレキサートのクリアランスが減少するおそれがある。	メトトレキサートの尿細管分泌が阻害され、体内からの消失が遅延し、メトトレキサートの毒性が増強する可能性がある。																
プロベネシド	併用により、本剤の血中濃度上昇、血中濃度半減期の延長、本剤の持つ毒性リスクの上昇のおそれがある。	プロベネシドの尿細管分泌抑制作用により本剤の排泄が遅延するおそれがある。																
4. 副作用 臨床試験（治験） 複雑性尿路感染症患者及び複雰性腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2%）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加15例（7.0%）、AST（GOT）増加15例（7.0%）、下痢9例（4.2%）、恶心3例（1.4%）、γ-GTP増加3例（1.4%）であった。 複雑性尿路感染症患者及び複雰性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作	4. 副作用 開発時： 一般臨床試験及び比較臨床試験合計1,593例中265例（16.64%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。このうち、副作用は66例（4.14%）で、主なものは下痢（1.51%）、発疹（1.38%）、発熱（0.50%）等であった。臨床検査値異常は217例（13.62%）で、主なものはALT（GPT）上昇（6.48%）、AST（GOT）上昇（6.02%）、Al-P上昇（1.62%）等であった。	4. 副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、安全性評価対象症例586例中241例（41.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位反応（17.1%）、ALT（GPT）上昇（8.5%）、AST（GOT）上昇（7.0%）であった。 〔効能追加時〕 承認後の使用成績調査（調査期間：2011年10月～2013年9月）において、総症例数1,138例中115例（10.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位反応（1.1%）、																

1.7 同種同効品一覧表

- 24 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>用は悪心17例(1.7%)、下痢16例(1.6%)、頭痛14例(1.4%)、AST(GOT)増加10例(1.0%)であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎(0.5%)：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 急性腎障害(頻度不明^{注1)})：急性腎障害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。(「重要な基本的注意」の項参照) <p>注1) 海外で報告された副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>2%以上</th><th>1%以上2%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>カンジダ症 (中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む)、真菌性尿路感染</td></tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板增加症</td></tr> </tbody> </table>		2%以上	1%以上2%未満	頻度不明 ^{注2)}	感染及び寄生虫症			カンジダ症 (中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む)、真菌性尿路感染	血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板增加症	<p>肝機能異常(1.1%)、ALT(GPT)上昇(1.1%)であった。[使用成績調査終了時]</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック(頻度不明^{注1)})、アナフィラキシー(初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明^{注1)})、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注1)})：中毒性表皮壊死融解症、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。 3) 痙攣(頻度不明^{注1)})：痙攣があらわれがあるので、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。 4) QT延長(頻度不明^{注1)})、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明^{注1)})：QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 急性腎不全(頻度不明^{注1)})、間質性腎炎(頻度不明^{注1)})：急性腎不全、間質性腎炎があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 劇症肝炎(頻度不明^{注1)})、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明^{注1)})：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)があらわれるので、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%以上	1%以上2%未満	頻度不明 ^{注2)}													
感染及び寄生虫症			カンジダ症 (中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む)、真菌性尿路感染													
血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板增加症													

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	代謝及び栄養障害		低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症	し、適切な処置を行うこと（自発報告のため頻度不明）。
	精神障害		不安、不眠症	3) 血液障害：無顆粒球症、貧血（溶血性貧血を含む）（0.38%）、血小板減少（0.19%）等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（無顆粒球症は自発報告のため頻度不明）。
	神経系障害		浮動性めまい、頭痛	4) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全（0.1%未満）、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと（間質性腎炎は自発報告のため頻度不明）。
	心臓障害		心房細動、頻脈、狭心症	5) 出血性大腸炎、偽膜性大腸炎：出血性大腸炎、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと（自発報告のため頻度不明）。
	血管障害		低血圧	6) 肝機能障害：肝機能障害（0.10%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
	呼吸器、胸郭及び縫隔障害		呼吸困難	7) 汗血球減少症（頻度不明 ^{注1)} ）、無顆粒球症（頻度不明 ^{注1)} ）、溶血性貧血（頻度不明 ^{注1)} ）、血小板減少（頻度不明 ^{注1)} ）：汎血球減少症、無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少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。
	胃腸障害	下痢	悪心	8) 間質性肺炎（0.2%）、好酸球性肺炎（頻度不明 ^{注1)} ）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
	皮膚及び皮下組織障害		発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、尋麻疹	9) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明 ^{注1)} ）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等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。
	一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部	10) 横紋筋融解症（頻度不明 ^{注1)} ）：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症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。

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

				位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上升、高熱
臨床検査	AST (GOT) 増加、 ALT (GPT) 増 加	γ -GTP 增 加		血中 AI-P 増加

注2) 海外で報告された副作用

行うこと。				
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 注1)
皮膚 注2)		発疹、そ う痒感	荨 麻疹	多形紅斑
血液 注3)	好酸球 增多	白血球減 少		
肝臓	AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇	Al-P 上 昇、LAP 上 昇、ビリ ルビン値 上昇、γ -GTP 上昇	黄 疸	
消化器		下痢・軟 便、悪 心・嘔吐	腹 部不 快感	黒毛舌
中枢 神經				痙攣等の 神経症状
菌交代				口内炎、 カンジダ 症
その 他		発熱	ビ タミン B群欠 乏症 状(低 プロ トロンビ ン血 症)	ビタミン B群欠 乏症 状(舌 炎、口内 炎、食欲 不振、神 経炎等)

し、適切な処置を行うこと。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。

13) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状（頻度不明^{注1)}）：錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状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。

14) 過敏性血管炎（頻度不明^{注1)}）：過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破碎性血管炎等の症状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。

15) 重症筋無力症の悪化（頻度不明^{注)}） 重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 <small>(注)</small>
過敏症		そう痒症、発疹、蕁麻疹	光線過敏症
精神神経系		めまい、頭痛、しびれ感、幻覚、不眠	傾眠、振戻、ぼんやり、意識障害、末梢神経障害、錐体外路障害
泌尿器		血尿、尿蛋白	尿閉、無



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

			循環器			動悸、低血圧、頻脈
			注射部位反応	注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位疼痛	注射部位硬結、注射部位熱感、静脈炎、血管炎、注射部位不快感、血管障害、穿刺部位疼痛	
			その他		関節痛、倦怠感、CK(CPK)上昇、発熱、筋肉痛、関節障害、尿中プロドウ糖陽性	胸部不快感、胸痛、四肢痛、咽喉乾燥、熱感、浮腫、脱力感、発汗、高血糖
5. 高齢者への投与 高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）【本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。】	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、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投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) アンピシリンの大量（3,000mg/kg/日）投与でラットに催奇形性が報告されているので、妊	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【妊娠中の投与に関する安全				

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>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。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]</p>	<p>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。</p> <p>(2) 母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。</p>	<p>性は確立していない。】</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>(2) 新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>(3) 1歳以下の小児では下痢・軟便の発現頻度が高いので、慎重に投与すること。</p>	<p>7. 小児等への投与 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ので、投与しないこと（「その他の注意」の項参照）。</p>
	<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 直接クームス試験陽性を呈することがある。</p>	<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(1) 本剤の投与により、ベネディクト試薬、あるいはフェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。</p> <p>(2) 妊婦へのアンピシリン投与により、総結合型エストリオール、エストリオール-グルクロニド、結合型エストロン、エストラジオールの一時的な血清中濃度の減少を呈することがあるので注意すること。</p>	
	<p>9. 過量投与 過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された。</p>	<p>9. 過量投与 β-ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用を引き起こすことが考えられるので、腎障害患者に過量投与された場合は血液透析を用いて体内から除去すること。</p>	
	10. 適用上の注意	10. 適用上の注意	8. 適用上の注意

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液をゆっくりと振り混ぜて溶解する(最終容量約11.4mL)。この溶解液を直接投与しないこと。 2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量(用量調節をする場合は必要量)を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。 <p>(2) 希釈後の保存時</p> <p>本剤は保存剤を含まない。調製後は25°C以下では24時間以内、2~8°Cでは4日以内に使用し、凍結させないこと。</p> <p>(3) 配合変化</p> <p>他の薬剤との混合は避けること。(配合変化のデータは限られている。)</p> <p>(4) 投与前</p> <p>本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色~微黄色澄明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。</p>	<p>(1) 調製時: 溶解後は速やかに使用すること(特にグルコース、フルクトース、キシリトール、マルトース等の糖質含有溶解液に溶解した場合にはアンビシリンの力価が低下するので、速やかに使用し、保存しないこと)。</p> <p>(2) 投与時: 静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。</p> <p>(3) 配合変化としてアンビシリンとアミノグリコシド系抗生物質製剤(硫酸ジベカシン、硫酸アルベカシン等)を混合すると力価が低下したとの報告がある。 併用に際しては投与部位を変える及び1時間以上投与間隔をあけるなど投与方法に注意すること。</p>	<p>(1) 投与経路: 本剤は点滴静注にのみ使用すること。</p> <p>(2) 調製方法: 本剤のバイアル製剤は、生理食塩液等で希釈することが望ましい(「臨床成績」の項参照)。なお、調製後は速やかに使用すること(希釈液については「取扱い上の注意」の項参照)。</p> <p>(3) 投与時:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しないこと。 2) 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているので、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止(ヘパリンロック)前後は、ルート内を生理食塩液で洗浄(フラッシング)すること。 3) 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化(沈殿、混濁等)が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参考すること。 <p>9. その他の注意 動物実験〔幼若犬、若い成犬(13ヵ月齢)、幼若ラット〕で関節異常が認められている。</p>
添付文書の作成年月日	-	2018年5月改訂(第17版)	2018年3月改訂(第8版)
備考	申請薬剤	-	海外試験(CXA-cUTI-10-04/05試験)の対照薬

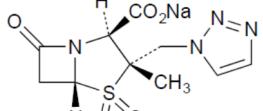
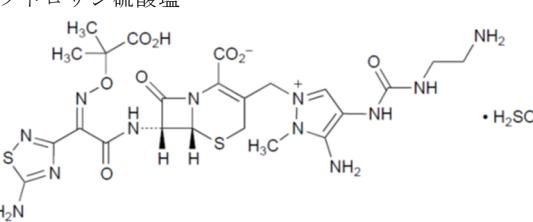
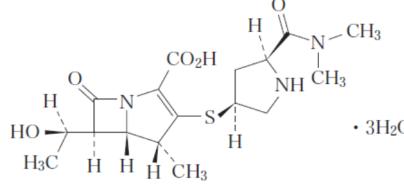
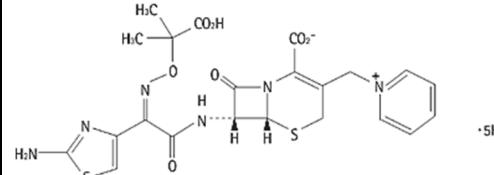
1.7 同種同効品一覧表



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 同種同効品一覧（当該薬剤、対照薬、その他）

一般的名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩	メロペネム水和物	セフタジジム水和物									
販売名	ザバクサ配合点滴静注用	メロペン点滴用バイアル0.25g／メロペン点滴用バイアル0.5g／メロペン点滴用キット0.5g	モダシン静注用0.5g／モダシン静注用1g									
会社名	MSD 株式会社	大日本住友製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社									
承認年月日	-	2007年11月21日	2006年1月18日									
再評価年月日	-	2004年9月30日	2004年9月30日									
再審査年月日	-	一般感染症（成人）：2004年9月9日 一般感染症（小児）：2013年4月4日 発熱性好中球減少症：2015年6月25日 一般感染症1日用量の上限変更（3gまで）：2015年6月25日	1994年9月8日									
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品									
化学構造式	タゾバクタムナトリウム  セフトロザン硫酸塩 	メロペネム水和物 	セフタジジム水和物 									
剤型・含量	注射剤 1バイアル中 タゾバクタムナトリウム537 mg（タゾバクタムとして500 mg）／セフトロザン硫酸塩1,147 mg（セフトロザンとして1,000 mg）	注射剤 1バイアル中 <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>メロペン点滴用バイアル0.25g</td> <td>メロペン点滴用バイアル0.5g</td> </tr> </table>	販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g	注射剤 1バイアル中 <table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>モダシン静注用0.5g</td> <td>モダシン静注用1g</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td>セフタジジム水</td> <td>セフタジジム水</td> </tr> </table>	販売名	モダシン静注用0.5g	モダシン静注用1g	有効成分	セフタジジム水	セフタジジム水
販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g										
販売名	モダシン静注用0.5g	モダシン静注用1g										
有効成分	セフタジジム水	セフタジジム水										

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<table border="1"> <tr> <td>有効成分 メロペネム水和物0.25g（力価）</td><td>メロペネム水和物0.5g（力価）</td></tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>1キット中</td><td></td></tr> <tr> <td>販売名 メロペン点滴用キット0.5g</td><td></td></tr> <tr> <td>有効成分 メロペネム水和物0.5g（力価）</td><td></td></tr> </table>	有効成分 メロペネム水和物0.25g（力価）	メロペネム水和物0.5g（力価）	1キット中		販売名 メロペン点滴用キット0.5g		有効成分 メロペネム水和物0.5g（力価）		<table border="1"> <tr> <td>和物0.5g（力価）</td><td>ム水和物1g（力価）</td></tr> </table>	和物0.5g（力価）	ム水和物1g（力価）
有効成分 メロペネム水和物0.25g（力価）	メロペネム水和物0.5g（力価）												
1キット中													
販売名 メロペン点滴用キット0.5g													
有効成分 メロペネム水和物0.5g（力価）													
和物0.5g（力価）	ム水和物1g（力価）												
効能・効果	<p>＜適応菌種＞ 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、綠膿菌 ＜適応症＞ 膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍</p>	<p>1. 一般感染症 ＜適応菌種＞ メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、綠膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属 ＜適応症＞ 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>	<p>＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、綠膿菌、バークホルデリア・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、アシネットバクター属、ペプストトレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く） ＜適応症＞ 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎孟腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎</p>										
効能・効果に 関連する 使用上の注 意	本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。	<p>1. 一般感染症 扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 (1) 本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。</p>	<p>咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。</p>										

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<ul style="list-style-type: none"> ・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/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合 <p>(2) 発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。</p> <p>(3) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。</p> <p>(4) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。</p>	
用法・用量	<p>通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。</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>1. 一般感染症</p> <p>○化膿性髄膜炎以外的一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで增量することができる。 通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで增量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。</p> <p>○化膿性髄膜炎 通常、成人にはメロペネムとして、1日6g(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。</p>	<p>成人 通常、成人には1日1～2g(力価)を2回に分割し静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を4g(力価)まで增量し、2～4回に分割投与する。</p> <p>小児 通常、小児には1日40～100mg(力価)/kgを2～4回に分割し静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を150mg(力価)/kgまで增量し、2～4回に分割投与する。</p> <p>未熟児・新生児 通常、未熟児・新生児の生後0～3日齢には1回20mg(力価)/kgを1日2～3回、また、生後4日齢以降には1回20mg(力価)/kgを1日3～4回静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には、症状に応じて1日量を150mg(力価)/kgまで增量し、2～4回に分割投与する。</p> <p>静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。なお、本剤は糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などの補液に加えて30分～2時間かけて点滴静注するこ</p>

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<p>通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。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6g（力価）を超えないこととする。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1日3g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。 通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g（力価）を超えないこととする。</p>	<p>ともできる。</p> <p>注射液の調製法 モダシン静注用には溶解補助剤として日局乾燥炭酸ナトリウムが配合されているため溶解時に炭酸ガスが発生しバイアル内が陽圧となるので、次のように2段階で調製する。下記溶解液量をバイアルに注入溶解し静脈内投与に際しては下記投与液量に希釈し投与する。溶解にあたっては溶解方法についての説明書を読んで行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th>溶解液</th><th>溶解液量</th><th>投与液量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モダシン静注用0.5g</td><td>日局注射用水 日局生理食塩液</td><td>3mL</td><td>10mL</td></tr> <tr> <td>モダシン静注用1g</td><td>5%日局ブドウ糖注射液</td><td>5mL</td><td>20mL</td></tr> </tbody> </table>	販売名	溶解液	溶解液量	投与液量	モダシン静注用0.5g	日局注射用水 日局生理食塩液	3mL	10mL	モダシン静注用1g	5%日局ブドウ糖注射液	5mL	20mL																		
販売名	溶解液	溶解液量	投与液量																														
モダシン静注用0.5g	日局注射用水 日局生理食塩液	3mL	10mL																														
モダシン静注用1g	5%日局ブドウ糖注射液	5mL	20mL																														
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。</p> <table border="1"> <tr> <td>クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）[†]</td> <td>本剤投与量[‡]</td> </tr> <tr> <td>30～50mL/min</td> <td>1回750mg[§]を1日3回投与</td> </tr> </table>	クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ） [†]	本剤投与量 [‡]	30～50mL/min	1回750mg [§] を1日3回投与	<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） Ccr^{**}が50mL/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"> <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 12時間ごとに投与</td> </tr> <tr> <td>10～25</td> <td>1回あたりの投与量を1/2に減量し12時間ごとに投与</td> </tr> <tr> <td><10</td> <td>1回あたりの投与量を1/2に減量し24時間ごとに投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>※クレアチニンクリアランス 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。] 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</p> <p>(2)</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 12時間ごとに投与	10～25	1回あたりの投与量を1/2に減量し12時間ごとに投与	<10	1回あたりの投与量を1/2に減量し24時間ごとに投与	<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少限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2) 腎機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。 下表に投与法の一例を示す。[外国人のデータ]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能検査値</th> <th>投与法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クレアチニンクリアラシス(mL/min)</td> <td>1回投与量[g(力価)]</td> </tr> <tr> <td>50～31</td> <td>1.7～2.3</td> </tr> <tr> <td>30～16</td> <td>2.3～4.0</td> </tr> <tr> <td>15～6</td> <td>4.0～5.6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>投与間隔(時間)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>12</td> </tr> <tr> <td></td> <td>24</td> </tr> <tr> <td></td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>	腎機能検査値	投与法	クレアチニンクリアラシス(mL/min)	1回投与量[g(力価)]	50～31	1.7～2.3	30～16	2.3～4.0	15～6	4.0～5.6		投与間隔(時間)		12		24		24
クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ） [†]	本剤投与量 [‡]																																
30～50mL/min	1回750mg [§] を1日3回投与																																
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 12時間ごとに投与																																
10～25	1回あたりの投与量を1/2に減量し12時間ごとに投与																																
<10	1回あたりの投与量を1/2に減量し24時間ごとに投与																																
腎機能検査値	投与法																																
クレアチニンクリアラシス(mL/min)	1回投与量[g(力価)]																																
50～31	1.7～2.3																																
30～16	2.3～4.0																																
15～6	4.0～5.6																																
	投与間隔(時間)																																
	12																																
	24																																
	24																																

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

			必要な最小限の期間の投与にとどめること。	<5	>5.6	0.5	48
		<p>15~29mL/min</p> <p>血液透析中の腎不全患者[§]</p> <p>¹⁾本剤750mg (タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg) ²⁾本剤375mg (タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg) ³⁾本剤150mg (タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg)</p> <p>[†] Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR} [‡] いずれの用量も60分かけて投与する。 [§] CL_{CR} が15mL/min 未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。</p>					
禁忌	(1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 他のβ-ラクタム系抗生物質(ペニシリン系、カルバペネム系等)に対し重篤な過敏症(アナフィラキシー、重度の皮膚反応等)の既往歴のある患者	(1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 (2) バルプロ酸ナトリウム投与中の患者[「相互作用」の項参照]	本剤の成分によるショックの既往歴のある患者				
原則禁忌	-	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者				
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質(ペニシリン系、カルバペネム系等)に対して過敏症の既往歴のある患者 [交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。] (2) 腎機能障害のある患者 [セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である(「用法・用量に関する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照)。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) メロペネム水和物に関する注意 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 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质を有する患者 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こりやすい。「用法・用量に関する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照] 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。] 5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (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质を有する患者 (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること] (「用法・用量に関する使用上の注意」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 [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]</p>				

1.7 同種同効品一覧表



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<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>(2) 生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液100mLを含有)</p> <p>1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2) 腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕</p>	<p>と】</p> <p>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現したときには、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっても、引き続き副作用症状に注意すること。</p> <p>(3) 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。</p> <p>(4) 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 本剤の投与に際しては定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。</p>

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<p>の徴候が認められないときには、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっても、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。</p> <p>(5) 患者の状態等から判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。</p> <p>(6) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。</p> <p>(7) 発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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] 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。 																			
	<p>3. 相互作用 タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。</td> <td>プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。	<p>3. 相互作用 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <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 デパケン バレリン ハイセレン等</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 デパケン バレリン ハイセレン等	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>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>利尿剤 フロセミド等</td> <td>動物実験（ラット）でフロセミドによる利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。 腎機能に注意する。</td> <td>機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えら</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	利尿剤 フロセミド等	動物実験（ラット）でフロセミドによる利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。 腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えら
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。																			
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 デパケン バレリン ハイセレン等	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 フロセミド等	動物実験（ラット）でフロセミドによる利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。 腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えら																			

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

				経口避妊薬 経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	経口避妊薬を用いており、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害
4. 副作用 臨床試験（治験） 複雑性尿路感染症患者及び複雰性腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2%）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加15例（7.0%）、AST（GOT）増加15例（7.0%）、下痢9例（4.2%）、恶心3例（1.4%）、γ-GTP増加3例（1.4%）であった。 複雑性尿路感染症患者及び複雰性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は恶心17例（1.7%）、下痢16例（1.6%）、頭痛14例（1.4%）、AST（GOT）増加10例（1.0%）であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明 ^{注1)} ：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.5%）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 急性腎障害（頻度不明 ^{注1)} ：急性腎障害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。（「重要な基本的注意」の項参照） 注1) 海外で報告された副作用	4. 副作用 ○一般感染症 承認時までの臨床試験における調査例数2683例中47例（1.8%）に副作用が、また、399例（14.9%）に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇(7.9% : 203例/2573例)、AST(GOT)上昇(6.9% : 178例/2573例)、好酸球增多(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） 特定使用成績調査（1日投与量2g超）382例中73例（19.1%）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（4.5% : 17件）、ALT（GPT）上昇（4.5% : 17件）、AST（GOT）上昇（4.5% : 17件）等であった。（再審査終了時） 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） 化膿性髄膜炎の用法・用量変更時の国内臨床試験	4. 副作用 総症例25005例中、869例（3.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能異常460例（1.8%）、好酸球增多、白血球減少等の血液像異常172例（0.7%）、発疹、瘙痒等の皮膚症状117例（0.5%）であった（再審査終了時）。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、気管支痉挛、呼吸困難、顔面潮紅、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明 ^{注1)} があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3) 淚血球減少（0.1%未満）、無顆粒球症（0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明 ^{注1)} 、血小板減少（0.1%未満）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明 ^{注1)} があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明 ^{注1)} 、皮膚粘膜眼症			

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

<p>1.7 同種同効品一覧表</p>							
<p>- 40 -</p>							

 Confidential

 Confidential

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

			嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス	<p>6) 観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增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>7) 痙攣、意識障害等の中樞神経症状（0.1%未満） 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。</p> <p>7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明※1） 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 汗血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血（頻度不明※1）、白血球減少、血小板減少（0.1%未満） 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 血栓性静脈炎（頻度不明※1） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>	腎臓	BUN等の上昇	クレアチニン等の上昇	
	皮膚及び皮下組織障害		発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹		消化器	下痢	恶心、嘔吐、腹痛、食欲不振	
	一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位靜脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱		菌交代症		口内炎、カシジダ症	
	臨床検査	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	γ -GTP 増加		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、神經炎等)	
	注2) 海外で報告された副作用				その他		めまい、頭痛、味覚障害、口渴感	しびれ

注1) 自発報告または海外のみで認められる副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		球減少、ヘモグロビンの減少	ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現		
	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	黄疸、コレステロール低下		
	腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 β_2 -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性		
	消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振	
	菌交代症		口内炎、カンジダ症		
	ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)		
	その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、	ミオクローヌス、せん妄	

1.7 同種同効品一覧表

- 42 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		<p>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)</p>	
		<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。 ※¹⁾ 市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。 ※²⁾ このような症状又は異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	
5. 高齢者への投与 高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照) [本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。	5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。	
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験(ラット)において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日(臨床曝露量にほぼ相当する)以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。〕 (2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳す	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦への投与は慎重に行うこと〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕	

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	るか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]		
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 国内の小児臨床試験では、軽度の AST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。「副作用」の項参照]	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 国内の小児臨床試験では、軽度の AST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。「副作用」の項参照]	
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 直接クームス試験陽性を呈することがある。	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (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。 (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。	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (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。	7. 臨床検査結果に及ぼす影響 (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 過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された。			8. 過量投与 過量投与による大脳刺激により、痙攣、意識障害等の精神・神経症状を起こすことがある。なお、本剤の血中濃度は透析により下げることができる。
10. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液をゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。 2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。 (2) 希釈後の保存時	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。 (2) 調製時 1) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、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°C保存では24時間以内に使用すること。 0.5gバイアル製剤を、25±2°Cで主な輸液に	9. 適用上の注意 (1) 静脈内大量投与：静脈内大量投与により血管痛、血栓性靜脈炎等を起こすことがあるので、これを予防するため注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分に注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。 (2) 調製時：配合時には配合変化データを参考すること。次の注射剤と混合後、配合変化を起こすことが確認されているので注意すること。 1) パンコマイシン塩酸塩、ガベキサートメシ	

1.7 同種同効品一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

	<p>本剤は保存剤を含まない。調製後は25°C以下では24時間以内、2~8°Cでは4日以内に使用し、凍結させないこと。</p> <p>(3) 配合変化 他の薬剤との混合は避けること。(配合変化のデータは限られている。)</p> <p>(4) 投与前 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釀後の液は無色～微黄色透明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。</p>	<p>溶解したとき、本剤の残存力値が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。</p> <p>2) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色透明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。</p>	<p>ル酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、カンレノ酸カリウム、ジピリダモールと配合すると白濁・沈殿を生じことがあるため、混注しないこと。</p> <p>2) フルオロウラシル、テガフル、アミノフィリン水和物と配合すると時間の経過とともに本剤の効力が低下することがあるため、速やかに使用すること。</p> <p>3) 本剤の安定性が低下するため、炭酸水素ナトリウム注射液を溶解や希釀に用いないこと。</p> <p>(3) 調製後：調製後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で6時間、冷蔵庫保存で72時間以内に使用すること。</p>
		<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中止神経症状が起きやすいことが知られている。</p> <p>(2) 動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kg及び1000mg/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、180mg/kg及び500mg/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500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。</p> <p>(3) ラットの3ヶ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120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヶ月慢性毒性試験ではAST(GOT)及びALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。</p>	
添付文書の作成年月日	-	2018年4月改訂（第20版）	2018年6月（第17版）
備考	申請薬剤	海外試験（CXA-IAI-10-01試験、CXA-cIAI-10-08/09	海外試験（CXA-101-03試験）の対照薬

1.7 同種同効品一覧表

- 45 -



タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.7 同種同効品一覧表

		試験) の対照薬	
--	--	----------	--

1.7 同種同効品一覧表

- 46 -



CTD 第 1 部
1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2018年11月作成

日本標準商品分類番号
876139

承認番号
薬価収載
販売開始

処方箋医薬品：注意－医師等
の処方箋によ
り使用するこ
と

貯法：遮光、2～8°C

使用期間：3年

使用期限：外箱等に記載

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤**ザバクサ®配合点滴静注用**ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion
注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

- (1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
有効成分の名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
剤形	注射剤（バイアル）
含量 (1バイアル中)	タゾバクタムナトリウム537mg（タゾバクタムとして500mg）／セフトロザン硫酸塩1,147mg（セフトロザンとして1,000mg）
添加物	無水クエン酸21mg、塩化ナトリウム487mg、L-アルギニン適量
pH	4.8～7.0
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）
性状	白色～帶黄色の粉末

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌

<適応症>

膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍

<効能・効果に関する使用上の注意>

本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍に対しては、メトニダゾール注射液と併用すること。

<用法・用量に関する使用上の注意>

- (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。
- (2) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、

腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍において、併用するメトニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトニダゾール注射液の添付文書に従うこと。

- (3) 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。

クレアチニクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回750mg ^① を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg ^② を1日3回投与
	1回150mg ^③ を1日3回投与。ただし、血液透析中の腎不全患者§ 初回のみ750mg ^① とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

① 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）

② 本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg）

③ 本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）

† Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}

‡ いずれの用量も60分かけて投与する。

§ CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。**【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) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者[交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。]
- (2) 腎機能障害のある患者[セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である（「用法・用量に関する使用上の注意」「重要な基本的注意」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) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関する使用上の注意」「慎重

投与」の項参照)。

3. 相互作用

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。

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	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。

4. 副作用

臨床試験（治験）

複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした国内第III相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2%）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加15例（7.0%）、AST（GOT）増加15例（7.0%）、下痢9例（4.2%）、悪心3例（1.4%）、γ-GTP増加3例（1.4%）であった。

複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第III相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例（9.3%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心17例（1.7%）、下痢16例（1.6%）、頭痛14例（1.4%）、AST（GOT）増加10例（1.0%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.5%）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎障害（頻度不明^{注1)}：急性腎障害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（「重要な基本的注意」の項参照）。

注1) 海外で報告された副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	2%以上	1%以上2%未満	頻度不明 ^{注2)}
感染及び寄生虫症			カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染
血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害			低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害			不安、不眠症

神経系障害			浮動性めまい、頭痛
心臓障害			心房細動、頻脈、狭心症
血管障害			低血圧
呼吸器、胸郭及び縫隔障害			呼吸困難
胃腸障害	下痢	悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
皮膚及び皮下組織障害			発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、尋麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態			注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	γ-GTP 増加	血中 Al-P 増加

注2) 海外で報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。[本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

9. 過量投与

過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された¹⁾。

10. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。**この溶解液を直接投与しないこと。**
- 2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。

(2) 希釈後の保存時

本剤は保存剤を含まない。調製後は25°C以下では24時間以内、2~8°Cでは4日以内に使用し、凍結させないこと。

(3) 配合変化

他の薬剤との混合は避けること。（配合変化のデータは限られている。）

(4) 投与前

本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色透明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表1に示す。タゾバクタム及びセフトロザンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した²⁾。

表1 日本人健康成人に本剤1.5g及び3.0gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

	タゾバクタム		セフトロザン	
用量	1.5g [†]	3.0g [‡]	1.5g [†]	3.0g [‡]
例数	10	9	10	9
C _{max} (μg/mL)	16.9(14.7)	32.7(12.2)	71.1(14.3)	132(8.1)
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	22.0(22.2)	41.5(14.1)	154(12.6)	292(11.9)
t _{1/2} (hr)	0.584(13.8)	0.581(6.0)	1.83(8.3)	1.81(8.4)

[†] タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g

[‡] タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g

注) 本剤の承認された用法・用量は、1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g/セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注である。

(2) 反復投与

国内第III相試験において日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表2に示す³⁾。

表2 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

	複雑性尿路感染症患者		複雑性腹腔内感染症患者	
	タゾバクタム	セフトロザン	タゾバクタム	セフトロザン
例数	103	103	97	97
C _{max} (μg/mL)	18.7(36.5)	72.7(32.8)	17.8(53.6)	63.0(47.0)
AUC _{tau,ss} (μg·hr/mL)	32.7(42.1)	215(33.0)	31.1(68.8)	179(49.2)
t _{1/2} (hr)	1.34(22.3)	2.68(28.3)	1.35(31.4)	2.40(28.1)

注) クレアチニクリアランスが30~50mL/minの患者では本剤750mgを投与した（「5. 腎機能障害者」の項参照）

2. 分布（外国人データ）

ヒトでの血漿蛋白結合率はタゾバクタムが約30%、セフトロザンが約16%~21%である。健康成人51例に本剤1.5gを単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積の平均値（変動係数%）はタゾバクタムで18.2L(25%)、セフトロザンで13.5L(21%)であり、細胞外液量と同程度であった⁴⁾。

3. 代謝（外国人データ）

タゾバクタムはβ-ラクタム環の加水分解により不活性代謝物のM1に代謝される^{5),6)}。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され⁴⁾、ほとんど代謝されない。

4. 排泄（外国人データ）

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス（3.41~6.69L/hr）は全身血漿クリアランス（4.10~6.73L/hr）及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されると考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2~3時間であった⁴⁾。

5. 腎機能障害者（外国人データ）

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では腎機能正常者と比較し、タゾバクタムの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2倍及び4倍に、セフトロザンの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2.5倍及び5倍に増加した¹⁾。また、タゾバクタム及びセフトロザンの投与量の約2/3が血液透析により除去される¹⁾。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何変動係数%）〕

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
軽度 (CL _{CR} 60~89mL/min) (6例)	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
	正 常 (CL _{CR} 90mL/min 以上) (5例) [†]	1.5g	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)
中等度 (CL _{CR} 30~59mL/min) (7例)	1.5g [§]	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
	正 常 (CL _{CR} 90mL/min 以上) (6例) [‡]	1.5g	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)
重 度 (CL _{CR} 30mL/min 未満) (6例)	750mg [§]	15.2 (22.2)	52.4 (26.5)	49.9 (27.8)	537 (23.1)

[†] 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

[‡] 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

[§] 本剤の承認されたCL_{CR} 30~50mL/minの患者の用量は750mg、CL_{CR} 15~29mL/minの患者の用量は375mgである。

^{||} 算術平均（変動係数%）

6. 肝機能障害者

タゾバクタム及びセフトロザンは肝臓で代謝されず、本剤の消失は肝機能障害の影響を受けないと考えられる。

7. 薬物相互作用

(1) In vitro 試験

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。また、タゾバクタムはヒトOAT1及びOAT3を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ118 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び147 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

(2) 臨床薬物相互作用試験（外国人データ）

タゾバクタム及びセフトロザンがOAT1及びOAT3の基質（フロセミド）、CYP1A2の基質（カフェイン）並びにCYP3A4の基質（ミダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を表4に示す⁷⁾。

表4 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	用量・用法		例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比併用時／非併用時(90%信頼区間)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-∞}
プロセミド	20mg 単回経口 [†]	1.5g 静注 8時間ごと	16	0.83 (0.63, 1.10)	0.87 (0.73, 1.04)
	200mg 単回経口 [‡]	1.5g 静注 8時間ごと	16	0.97 (0.91, 1.04)	1.10 (1.05, 1.16)
カフェイン	200mg 単回経口 [§]	1.5g 静注 8時間ごと	16	1.00 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)
	2mg 単回経口 [§]	1.5g 静注 8時間ごと	16	0.99 (0.92, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
ミダゾラム	2mg 単回経口 [§]	1.5g 静注 8時間ごと	16	1.15 (1.06, 1.23)	1.23 (1.17, 1.29)

[†]本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与

[‡]本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与

[§]本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与

^{||}AUC_{0- ∞} は10例

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

腎孟腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（014試験）を実施した。

胆囊炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（013試験）を実施した。

各試験における疾患別の有効率（014試験は投与終了後7日目の細菌学的効果、013試験は投与開始後28日目の臨床効果）を表5に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表6に示す⁸⁾。

表5 国内臨床試験における有効率

		細菌学的効果
尿路感染症 (014試験) [†]	全体	75.8 (72/95)
	複雑性膀胱炎	80.8 (21/26)
	腎孟腎炎	73.9 (51/69)
	単純性腎孟腎炎	88.1 (37/42)
	複雑性腎孟腎炎	51.9 (14/27)
臨床効果		
腹腔内感染症 (013試験) [‡]	全体	87.0 (87/100)
	胆囊炎	90.0 (27/30)
	肝膿瘍	100 (8/8)
	腹腔内膿瘍	89.7 (61/68)
	腹膜炎	86.6 (58/67)

% (例数)

[†] Microbiological modified intent-to-treat 集団

[‡] 1回以上治験薬が投与された集団

表6 原因菌別細菌学的効果

	尿路感染症 (014試験) [†]	腹腔内感染症 (013試験) [‡]
レンサ球菌属	-	24/26 (92.3)
大腸菌	64/81 (79.0)	38/43 (88.4)
シトロバクター属	1/1	6/6 (100)
クレブシエラ属	3/8 (37.5)	17/18 (94.4)
エンテロバクター属	1/2	3/4 (75.0)
プロテウス属	5/5 (100)	1/1
緑膿菌	1/1	8/9 (88.9)

例数 (%)

[†] Microbiological modified intent-to-treat 集団

[‡] Microbiological intent-to-treat 集団

2. 海外臨床試験

腎孟腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサン注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与終了後7日目の細菌学的効果は、本剤群79.0% (313/396例) 及び対照群70.1% (281/401例) であった。

胆囊炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネム注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与開始後26~30日目の臨床効果は、本剤+メトロニダゾール群83.8% (399/476例) 及び対照群85.8% (424/494例) であった⁹⁾。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌（大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属等）、緑膿菌に対して抗菌活性を示す¹⁰⁾。

2. 作用機序

タゾバクタムは多くの Ambler クラス A の β-ラクタマーゼ（CTX-M、SHV、TEM）に対して阻害作用を示すことによりセフトロザンが加水分解されることを防ぐ。セフトロザンはセファロスポリン系に属する抗菌薬で、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す¹¹⁾。本剤は、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼや他のタイプの β-ラクタマーゼ（TEM、SHV、CTX-M、OXA）産生の腸内細菌科細菌に対して抗菌活性を示し、また、染色体性 AmpC 產生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MecXY、MecAB）の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タゾバクタムナトリウム（Tazobactam Sodium）

略号：TAZ

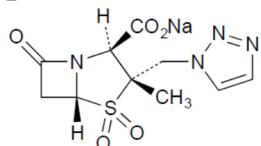
化学名：Monosodium (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

性状：白色～淡黄白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩（Ceftolozane Sulfate）

略号：CTLZ

化学名：(6*R*,7*R*)-3-[(5-Amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino)-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-iun-2-yl)methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino]acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

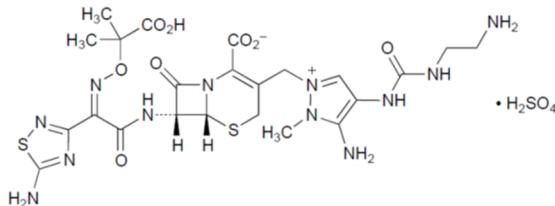
分子式：C₂₃H₃₁N₁₂O₈S₂•H₂SO₄

分子量：764.77

性状：白色の粉末で、水にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：約170°C（分解）

構造式：



【包 装】

ザバクサ®配合点滴静注用: 10バイアル

【主要文献】

- 1) 腎機能障害者対象海外臨床試験（社内資料）
- 2) 日本人健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 3) 日本人患者対象国内反復投与試験（社内資料）
- 4) 健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 5) Halstenson CE. et al.: J Clin Pharmacol., 1994, 34, 1208-1217
- 6) Sörgel F. et al.: J Antimicrob Chemother., 1993, 31 Suppl. A, 39-60
- 7) 薬物相互作用試験（社内資料）
- 8) 国内第III相臨床試験（014試験／013試験）（社内資料）
- 9) 海外第III相臨床試験（10-04/05試験／10-08/09試験）（社内資料）
- 10) 日高裕介 他：日本化学療法学会雑誌, 2018, 66, 567-577
- 11) Moyá B et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2010, 54, 3933-3937
- 12) Takeda S et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2007, 51, 826-830

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8 添付文書（案）	4
1.8.2 効能・効果（案） 及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能・効果（案）	4
1.8.2.2 効能・効果（案） の設定根拠.....	4
1.8.3 用法・用量（案） 及びその設定根拠.....	8
1.8.3.1 用法・用量（案）	8
1.8.3.2 用法・用量（案） の設定根拠.....	8
1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	10
1.8.3.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案） の設定根拠	11
1.8.4 使用上の注意（案） 及びその設定根拠	12

表一覧

	頁
表 1.8.2-1 疾患別有効率 (TOC 時点 ^{II}) : 国内第Ⅲ相試験 (014試験、013試験)	7
表 1.8.2-2 菌種別有効率 (TOC 時点 ^I) : 国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験併合)	7
表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
CE	Clinically evaluable	—
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
EME	Expanded microbiologically evaluable	—
ESBL	Extended-spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
ME	Microbiologically evaluable	—
MK-7625A	Tazobactam-ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic analysis	母集団薬物動態解析
TOC	Test-of-cure	—

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

＜適応菌種＞

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、ショロバクター属、クレブシェラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌

＜適応症＞

膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

MK-7625A は、抗緑膿菌活性を有するセファロスボリン系の抗菌薬であるセフトロザンに、 β -ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムを配合した新規の抗菌薬である。MK-7625A は、一部のグラム陽性菌及び嫌気性グラム陰性菌 (*Bacteroides fragilis*) にも活性を有しており、さらに好気性グラム陰性菌 (*E. coli* 及びその他の Enterobacteriaceae)、並びにカルバペネム系、セファロスボリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系薬剤に耐性（多剤耐性を含む）の分離株を含む *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) に対しても活性を有する。MK-7625A の効能・効果（案）は、主として、複雑性尿路感染症（cUTI）患者及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験の有効性の結果に基づき設定した。

cUTI

cUTI の日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) を8時間ごとに静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討した試験（014試験）の結果、ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（主要評価項目）の有効率は80.7%であった[表 2.7.3-12]。また、cUTI の非日本人患者を対象に、MK-7625A (1.5 g) の静脈内投与による有効性及び安全性をレボフロキサシン (750 mg) と比較・検討した海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）を実施した。その結果、ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果は MK-7625A 群で84.7%、レボフロキサシン群で75.4%であり、MK-7625A はレボフロキサシンに対して非劣性であることが示された[表 2.7.3-16]。さらに、臨床効果においても国内外で同程度に高い有効率（014試験：96.6%、10-04/05試験：95.9%）が示された[表 2.7.3-32]。

014試験及び10-04/05試験の診断名別有効率（ME 集団、TOC 時点）においても、複雑性膀胱炎（014試験：80.8%、10-04/05試験：76.7%）及び腎孟腎炎（014試験：80.6%、10-04/05試験：86.4%）で、それぞれ高い有効率が示された[表 2.7.3-33]。診断名別有効率は、国内外で同程度であった。

cUTI の主な原因菌は、好気性グラム陰性菌である *E. coli*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属又は *P. aeruginosa* 等で、TOC 時点の原因菌消失率は国内外で高く、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌を含む Enterobacteriaceae、*P. aeruginosa* 等に対して高い有効率を示した[表2.7.3-13]、[表 2.7.3-17]。

cIAI

cIAI の日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) + メトロニダゾール (500 mg) を8時間ごとに併用静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討した試験（013試験）の結果、CE 集団の TOC 時点の臨床効果（主要評価項目）の有効率は92.0%であった[表 2.7.3-21]。また、cIAI の非日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) + メトロニダゾール (500 mg) を8時間ごとに併用静脈内投与したときの有効性及び安全性をメロペネム (1.0 g) と比較・検討した海外第III相試験（10-08/09試験）を実施した。その結果、CE 集団の TOC 時点の臨床効果は MK-7625A 群で94.1%、メロペネム群で94.0%であり、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であることが示された[表 2.7.3-24]。さらに、細菌学的効果（EME 集団、TOC 時点）においても国内外で同程度に高い有効率（013試験：90.2%、10-08/09試験：95.4%）が示された[表 2.7.3-30]。

013試験の診断名別有効率（CE 集団、TOC 時点）において、胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍及び腹膜炎は、いずれも90%以上（範囲：90.2%～100%）と高く、10-08/09試験の原発感染部位別の臨床効果（CE 集団、TOC 時点）と同程度 [83%以上（範囲：83.3%～96.6%）] の高い有効率が示された[表 2.7.3-34]、[表 2.7.3-35]。

cIAI の主な原因菌は、好気性グラム陰性菌である *E. coli*、*Klebsiella* 属、*P. aeruginosa*、*Enterobacter* 属及び *Proteus* 属、好気性グラム陽性菌である *Streptococcus* 属及び嫌気性グラム陰性菌である *Bacteroides* 属であった。TOC 時点の原因菌別有効率は国内外で概して高く、ESBL 産生菌を含む Enterobacteriaceae、*P. aeruginosa* 及び *Bacteroides* 属等に対しても高い有効率が認められた[付録 2.7.3-2]、[付録 2.7.3-3]、[付録 2.7.3-4]。国内試験では、*Citrobacter* 属に対しても高い有効率が得られた。

敗血症

2つの国内第III相試験（014試験及び013試験）において、敗血症を併発した被験者を対象に、敗血症に対する本剤の抗菌薬としての有効性及び安全性を評価した[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。その結果、24例が菌血症患者で、このうち14例が敗血症の診断基準に合致した（014試験：ME 集団、013試験：EME 集団）。なお、013試験では敗血症の基準に合致した被験者は含まれなかった。検討した症例数は限定的ではあるものの、敗血症の評価対象患者における細菌学的効果の有効率は100%（13/13例）と高く、臨床効果の有効率は57.1%（8/14例）と全般的な臨床症状の改善効果を示した[表 2.7.3-39]、[表 2.7.3-40]。

効能・効果（案）の設定根拠のまとめ

2つの国内第III相試験（013試験及び014試験）の結果から、本剤は cUTI 及び cIAI に対して既に欧米で承認されているそれぞれの適応症の海外試験の結果と同様に有効であったことから、日本人患者に対して本剤の有効性が期待された[表 1.8.2-1]、[表 1.8.2-2]。また、「敗血症評価対象患者」を特定し、敗血症に対する本剤の抗菌薬としての有効性及び安全性を評価した結果、評価対象患者における細菌学的効果は高く、全般的な臨床症状の改善が認められた[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。なお、国内試験成績から敗血症に対する本剤1.5 g の有効性が確認されたが、現在、高用量（3 g）を用いた人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした第III相国際共同試験（008試験）が実

施されている。敗血症は短期間に重症化することから、一般に、抗菌薬治療には抗菌薬の最大用量を早期に投与することが重要となる。また呼吸器感染は、腹腔内及び尿路感染とともに菌血症を併発する可能性の高い疾患であることから、本剤の敗血症に対する適応については、引き続き、008試験に組み入れられた院内肺炎に併発した敗血症患者での本剤3 g の有効性を確認した上で検討することが適切と考えた。

cUTI 及び cIAI の主な原因菌に対して、国内外共に本剤は有効で、ESBL 産生菌を含む Enterobacteriaceae、*P. aeruginosa* 及び *Bacteroides* 属等に対しても高い有効率を示した。さらに、013 試験ではシトロバクター属の原因菌の消失が認められた。

以上の結果に基づき、膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎及び肝膿瘍を適応症とした。また、本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌を適応菌種とした。

表 1.8.2-1 疾患別有効率 (TOC 時点^{II})：国内第Ⅲ相試験
(014 試験、013 試験)

疾患名	臨床効果 (CE 集団)		細菌学的效果 (ME/EME 集団)	
	n/N	(%)	n/N	(%)
複雑性尿路感染症 [†]	86/89	(96.6)	71/88	(80.7)
膀胱炎（複雑性） [†]	24/26	(92.3)	21/26	(80.8)
腎盂腎炎 [†]	62/63	(98.4)	50/62	(80.6)
単純性腎盂腎炎 [†]	40/40	(100.0)	36/40	(90.0)
複雑性腎盂腎炎 [†]	22/23	(95.7)	14/22	(63.6)
複雑性腹腔内感染症 [‡]	81/88	(92.0)	55/61	(90.2)
胆囊炎 ^{‡§}	24/26	(92.3)	8/9	(88.9)
肝膿瘍 ^{‡§}	6/6	(100.0)	4/4	(100.0)
腹腔内膿瘍 ^{‡§}	58/62	(93.5)	48/52	(92.3)
腹膜炎 ^{‡§}	55/61	(90.2)	41/46	(89.1)

Treatment in P014 is MK-7625A, and Treatment in P013 is MK-7625A + Metronidazole.

[†] Clinical Response for UTI at TOC in CE population and Microbiological Response at TOC in ME population from P014.

[‡] Clinical Response at TOC in CE population and Microbiological Response at TOC in EME population from P013.

[§] Subject may have more than one disease type.

^{II} Test of Cure (014試験は治験薬の投与終了後7日、013試験は治験薬の投与開始後28日目)

Source: [ISS: adam-adsl; adeff]

表 1.8.2-2 菌種別有効率 (TOC 時点[†])：国内第Ⅲ相試験
(014 試験及び 013 試験併合)

Pathogen/ Species	P014 + P013	
	n/N	(%)
<i>Streptococcus</i> spp.	レンサ球菌属	23/24 (95.8)
<i>Escherichia coli</i>	大腸菌	103/120 (85.8)
<i>Citrobacter</i> spp.	シトロバクター属	7/7 (100.0)
<i>Klebsiella</i> spp.	クレブシエラ属	20/25 (80.0)
<i>Enterobacter</i> spp.	エンテロバクター属	4/4 (100.0)
<i>Proteus</i> spp.	プロテウス属	6/6 (100.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	緑膿菌	9/10 (90.0)
<i>Bacteroides</i> spp.	バクテロイデス属	43/45 (95.6)

N = Number of pathogens in that specific category.

n (%) = Number of eradicated pathogens.

Percentages are calculated as 100 x (n/N).

Treatment in P014 is MK-7625A, and Treatment in P013 is MK-7625A + Metronidazole.

Analysis population in P014 is ME population, and Analysis population in P013 is EME population.

[†] Test of Cure (014試験は治験薬の投与終了後7日、013試験は治験薬の投与開始後28日目)

Source: [ISS: adam-adsl; adeff]

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人には1回1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g／セフトロザンとして1 g）を1日3回60分かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

MK-7625A の用法・用量は、非臨床及び臨床データで検討した PK-PD をはじめ、第 I 相試験、海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験の有効性及び安全性、腎機能障害者での薬物動態、非日本人と日本人の薬物動態の比較、並びに国内第 III 相試験の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

用法・用量の選択

非臨床及び臨床データで検討した PK-PD から、全般的に、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム／セフトロザンの非臨床薬理試験並びにタゾバクタム及びタゾバクタムの代謝物の M1 に関する臨床安全性データベースを評価した結果、グラム陰性菌による cUTI 及び cIAI に対して MK-7625A（1.5 g）を1日3回、最長14日間静脈内投与することが支持された[[2.6.2.1 項](#)]。

非日本人健康被験者を対象にした用量漸増単回及び／又は反復投与試験（101-01試験、201-01試験、11-07試験）において、タゾバクタム（250 mg～1,000 mg）、セフトロザン（250 mg～2,000 mg）又はタゾバクタム／セフトロザン（250 mg/500 mg～1,000 mg/2,000 mg）を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルについて評価した結果、概して忍容性は良好で、有害事象の種類又は事象の発現割合に用量との関連性は認められなかった[[2.7.6.2 項](#)]。また、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの代謝物 M1 の薬物動態は用量比例性を示し、セフトロザン及びタゾバクタムの蓄積はほとんど認められなかった[[2.7.2.2.3.2.2 項](#)]。これらの結果に基づき、海外第 II 相試験では、MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を投与することとした。

非臨床試験及び海外第 I 相試験の結果に基づき、2つの海外第 II 相試験（101-03試験及び10-01試験）を実施した。その結果、101-03試験では cUTI 患者にセフトロザン（1 g）を8時間ごとに7～10日間静脈内投与、10-01試験では cIAI 患者にメトロニダゾール併用下で MK-7625A（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を8時間ごとに4～7日（最大14日間）静脈内投与した際の有効性がそれぞれ示され、いずれの試験においてもセフトロザン又は MK-7625A を1日3回静脈内投与（点滴時間60分）した際の安全性が示された。なお、第 III 相試験の開発計画中に本剤（タゾバクタムとセフトロザンの併用）が支持されたことから、セフトロザン単独の開発は中止された。

設定した用法・用量における有効性、安全性及び忍容性

2つの海外第 II 相試験結果を踏まえ、MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）の用量での有効性及び安全性を評価するために、cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした海外第 III 相

試験（10-04/05試験、10-08/09試験）を実施した。その結果、cUTI 患者に対する MK-7625A 1.5 g 投与及び cIAI 患者に対する MK-7625A 1.5 g とメトロニダゾールの併用投与は高い有効率を示した。また、いずれの試験においても予期せぬ副作用又は有害事象の徵候は認められず、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。さらに、海外第Ⅲ相試験の有効性及び安全性に加え、第Ⅰ相試験（8試験）及び2つの海外第Ⅱ相試験のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度データを用いたPK-PD モンテカルロシミュレーションを実施した結果、MK-7625A 1.5 g を1日3回静脈内投与（点滴時間60分）することで、抗菌作用を示すために十分な血漿中薬物濃度が得られていることが確認された[[2.7.2.3.4.4 項](#)]。

日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（13-05試験）において、MK-7625A 1.5 g 及び3 g を1時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態を人種間で比較した[[2.7.2.3.2.4 項](#)]。セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は人種間で類似していたことから、非日本人を対象とした海外第Ⅲ相試験と同様の用法・用量で国内第Ⅲ相試験を実施した。

日本人の cUTI 患者及び cIAI 患者を対象にした国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）の結果、非日本人被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験と同様に高い有効率を示した。また、安全性併合解析の結果、海外試験と同様に MK-7625A は概して安全であり、忍容性は良好であった。有害事象及び副作用の発現割合は、cUTI 患者を対象とした014試験と cIAI 患者を対象とした013試験で同程度であった[[2.7.4.2.1.1 項](#)]。死亡に至った有害事象は、013試験で1例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）認められたものの、治験薬との因果関係は否定されている。また、重篤な有害事象は2試験で23例報告されたものの、特定の器官別大分類での発現又は発現割合が顕著に高い有害事象は認められず、発現した事象は海外と概して同様であった。国内第Ⅲ相試験全体を通して、日本人に MK-7625A を投与した際の安全性プロファイルに、非日本人での安全性プロファイルと大きな違いはないと考えられた。さらに、日本人患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は非日本人患者と類似しており、日本人患者での PK-PD 関係を検討した結果、抗菌作用を示すために十分な薬物濃度に達していることが示された[[2.7.2.3.4.5 項](#)]。

内因性要因又は外因性要因による用量調整

セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎排泄されることから、腎機能の影響について評価した。その結果、クレアチニクリアランス（CL_{CR}）の低下に伴いセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は増加する傾向が認められ、腎機能障害患者に対する用量調整が必要であることが示唆された[[2.7.2.3.2.6 項](#)]。このため、「用法・用量に関連する使用上の注意」に本剤の用量調節に関する注意喚起を[[1.8.3.3項](#)]に記載した。

その他の内因性要因（年齢、性別、体重及び人種）については、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量並びに MK-7625A の安全性プロファイルに臨床的に意味のある重要な影響はなかったことから、これらの要因での本剤の用量調整は不要と考えられた。これにより、腎機能障害患者以外の cUTI 患者及び cIAI 患者に対して、MK-7625A（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を投与した際の有効性及び安全性が示された。また、中等度の腎機能障害患者に対しても、適宜用

量調整をすることで良好な有効性及び安全性が示された。

非日本人健康成人を対象にセフトロザン及びタゾバクタムにおける薬物相互作用に関する試験（12-10試験）を実施した結果、チトクロム P450 (CYP) 1A2及び3A4並びに有機アニオントランスポーター (OAT) を介した臨床的に意味のある薬物相互作用は認められず忍容性は良好であった。しかしながら、タゾバクタムとプロベネシドの臨床薬物相互作用試験では、プロベネシドが腎尿細管に発現する OAT1及びOAT3を阻害し、タゾバクタムの消失半減期 ($t_{1/2}$) が71%延長したとの報告があることから、添付文書の「使用上の注意：3. 相互作用」に注意喚起することとした。

用法・用量（案）及びその設定根拠のまとめ

MK-7625A の固定用量比1:2（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）で実施された海外の第II相及び第III相試験により、cUTI 及び cIAI に対する本剤の有効性並びに良好な安全性及び忍容性が示された。cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした国内第III相試験においても同様の結果が得られた。以上より、日本人患者に対する本剤の用法・用量（案）を、「通常、成人には1回1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g／セフトロザンとして1 g）を1日3回60分かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。」と設定した。なお、[1.8.3.3 項]に示すとおり、腎機能障害患者に対しては本剤の用量を調節することを、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」にて注意喚起することとした。

1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

- (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。
- (2) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。
- (3) 腎機能障害のある患者（CL_{CR} が50 mL/min 以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。

クレアチニクリアランス (CL _{CR}) †	本剤投与量‡
30～50 mL/min	1回750 mg ¹⁾ を1日3回投与
15～29 mL/min	1回375 mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回150 mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750 mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

1) 本剤750 mg（タゾバクタム250 mg、セフトロザン500 mg）
 2) 本剤375 mg（タゾバクタム125 mg、セフトロザン250 mg）
 3) 本剤150 mg（タゾバクタム50 mg、セフトロザン100 mg）

† Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}

‡ いずれの用量も60分かけて投与する。

§ CL_{CR} が15 mL/min 未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

1.8.3.4 用法・用量に関する使用上の注意（案）の設定根拠

以下の根拠から、添付文書（案）の用法・用量に関する使用上の注意を設定した。

- (1) cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした国内外の臨床試験のデータから、国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）では、MK-7625A を投与後に耐性となった菌は認められなかった。cUTI 患者を対象とした海外試験（10-04/05 試験）では、MK-7625A に対する感受性の低下が数例にのみ認められた[[2.7.3.5 項](#)]、[[資料5.3.5.1.1: 10-04/05](#)]。国内第Ⅲ相試験において、MK-7625A 投与後に耐性となった菌は認められなかつたものの、本剤の投与期間は、cUTI 及び cIAI に対する治療上必要な最小限の投与にとどめる旨を情報提供することが適切と考えた。
- (2) 本剤は *B. fragilis* 以外の嫌気性菌に対する抗菌活性が不十分であるが、メトロニダゾールを併用投与することで、cIAI の原因菌となる他の嫌気性菌にも有効性が期待できる。また、メトロニダゾールは、嫌気性菌特異的なスペクトラムを有する抗菌薬であり、セファロスポリン系抗菌薬との併用で cIAI の治療薬として広く使用されている。これに基づき、cIAI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験（013試験及び10-08/09試験）において、メトロニダゾールを併用静脈内投与した。その結果、有効性が期待されたことから実臨床においても同様に、cIAI に対する治療として本剤とメトロニダゾールを併用することとした。
- (3) セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの代謝物である M1 は主に腎臓を介して排泄される。腎機能障害患者の最適用量を検討するため、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに血液透析を必要とする末期腎不全被験者におけるセフトロザン又はタゾバクタムの薬物動態を評価する3つの試験（101-02試験、201-02試験及び11-01試験）を実施した。その結果、腎機能障害の程度に応じて本剤の投与量を減量する必要性が示唆された[[2.7.2.3.2.6 項](#)]。国内外の第Ⅲ相試験において腎機能障害患者に本剤の用量を調整した場合でも、高い有効性が得られ、概して安全かつ忍容性も良好であった。これらの結果を踏まえ、腎機能障害患者に対して本剤を投与する場合には投与期間中に腎機能の変動をモニタリングすることが重要であることから、国内添付文書（案）にて注意喚起することとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者	(1) 過敏症を起こすおそれがあるため設定した。 (2) β-ラクタム系抗生物質は類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがあるため設定した。
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) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者「交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」 (2) 腎機能障害のある患者「セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。」	(1) β-ラクタム系抗生物質は類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがあるため設定した。 (2) タゾバクタム及びセフトロザンは、いずれも主として腎から排泄される。腎機能障害のある患者ではタゾバクタム及びセフトロザンの血中濃度が増加するおそれがあり、腎機能正常患者と同程度の全身曝露量を維持するには用量を適切に調節する必要があるため設定した。
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) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）	(1) 平成16年9月29日付 薬食安発第0929005号に基づき、注射用抗生物質製剤に共通の注意事項として記載した。本剤の国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）ではショック又はアナフィラキシーの報告はないが、これらの事象はアレルギー反応の中で最も重大なもので、早期に発見し適切な処置を行うことが重要であることから設定した。 (2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を行い、用量を適切に調節する必要があるため設定した。
3.相互作用	タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。	タゾバクタムの相互作用の機序を要約した。

使用上の注意（案）				設定根拠
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	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。	タゾバクタムを含む薬剤をプロベネシドと併用した際に、プロベネシドが腎尿細管に発現するOAT1及びOAT3を阻害し、タゾバクタムの消失半減期が71%延長したとの報告があることから設定した。
4.副作用	臨床試験（治験） 複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2%）に副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)増加15例(7.0%)、AST(GOT)増加15例(7.0%)、下痢9例(4.2%)、恶心3例(1.4%)、γ-GTP増加3例(1.4%)であった。 複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例(9.3%)に副作用が認められた。主な副作用は恶心17例(1.7%)、下痢16例(1.6%)、頭痛14例(1.4%)、AST(GOT)増加10例(1.0%)であった。		国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験及び10-08/09試験）で発現した主な副作用を記載した。	
(1)重大な副作用	1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明 ^{注1)} ： ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.5%）： クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 急性腎障害（頻度不明 ^{注1)} ：急性腎障害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（「重要な基本的注意」の項参照）。 注1) 海外で報告された副作用	1) 国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）では報告されていないが、海外市販後で過敏症反応が報告されているため設定した。国内外でショック又はアナフィラキシーの報告はないが、他のβ-ラクタム系抗生物質では報告されており、重篤な過敏症反応の中で特に注意を要する事象であるため、注意喚起することとした。 2) クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症は、ほぼすべての抗生物質の使用により報告されている。国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）でも、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が1例(0.5%)みられた。また、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験及び10-08/09試験）においても、クロストリジウム・ディフィシレに関連する大腸炎が4例(0.4%)みられた。以上を踏まえ設定した。 3) 腎機能障害は、国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）では、腎機能障害が1例(0.5%)みら		

使用上の注意（案）					設定根拠
					れた。また海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験及び10-08/09試験）において急性腎不全が1例（0.1%）みられた。以上を踏まえ設定した。
(2) その他の副作用					
	次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				
		2%以上	1%以上 2%未満	頻度不明 ^{注2)}	国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）で1%以上報告された副作用を記載した。海外で認められている副作用については、頻度不明として記載した。
	感染及び寄生虫症			カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部膣カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染	
	血液及びリンパ系障害			貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症	
	代謝及び栄養障害			低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症	
	精神障害			不安、不眠症	
	神経系障害			浮動性めまい、頭痛	
	心臓障害			心房細動、頗脈、狭心症	
	血管障害			低血圧	
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難	
	胃腸障害	下痢	悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス	
	皮膚及び皮下組織障害			発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、尋麻疹	
	一般・全身障害及び投与部位の状態			注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部	

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）				設定根拠
			位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱	
	臨床検査 AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増 加	γ -GTP 増 加	血中 Al-P 增加	
	注2) 海外で報告された副作用			
5.高齢者への投与	高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること（「用法・用量に関する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。[本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]			
6.妊娠、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に 300 mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）以上を投与したとき、生後 60 日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]</p>			
7.小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]			
8.臨床検査結果に及ぼす影響	直接クームス試験陽性を呈することがある。			
9.過量投与	過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750 mg			

	使用上の注意（案）	設定根拠
	(タゾバクタム250 mg、セフトロザン500 mg)を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された。	載した。
10.適用上の注意	<p>(1) 調製時</p> <p>1) 本剤1バイアルにつき 10mL の注射用水又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約 11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。</p> <p>2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 100mL の点滴バッグに注入し、希釈する。</p> <p>(2) 希釈後の保存時</p> <p>本剤は保存剤を含まない。調製後は 25°C 以下では 24 時間以内、2~8°C では 4 日以内に使用し、凍結させないこと。</p> <p>(3) 配合変化</p> <p>他の薬剤との混合は避けること。（配合変化のデータは限られている。）</p> <p>(4) 投与前</p> <p>本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色透明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。</p>	<p>(1) 臨床試験実施時の手順に基づき、希釈／投与手順を設定した。</p> <p>(2) 本剤の希釈後の安定性試験の結果に基づき設定した。</p> <p>(3) 本剤と他の薬剤との配合変化のデータは限られているために設定した。</p> <p>(4) 本剤の外観に明らかな変化が認められる場合は品質が変化している可能性が考えられ、変色や不溶性異物がある場合には使用すべきでないことから設定した。</p>

CTD 第1部

1.9 一般的の名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1 タゾバクタムナトリウム.....	2
1.9.1.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.1.2 国際一般名 (INN)	2
1.9.2 セフトロザン硫酸塩.....	3
1.9.2.1 一般的名称 (JAN)	3
1.9.2.2 国際一般名 (INN)	4

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 タゾバクタムナトリウム

1.9.1.1 一般的名称 (JAN)

日本における医薬品一般的名称 (JAN) 及び化学構造式は、平成29年8月8日付薬生薬審発0808第1号により通知された (登録番号28-6-B3)。

【JAN (日本名)】 タゾバクタムナトリウム

【JAN (英 名)】 Tazobactam Sodium

【化学名】

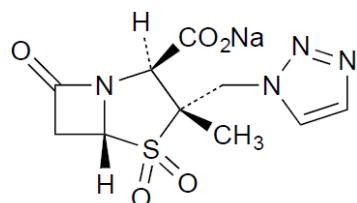
(日本名)

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

(英名)

Monosodium (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

【構造式】



【分子式及び分子量】

(分子式)

C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

(分子量)

322.27

【CAS 登録番号】

89785-84-2

1.9.1.2 國際一般名 (INN)

r-INN は、tazobactam として List 29 (WHO Drug Information, 1989, Vol. 3, No. 3, r-INN: p. 10

) に収載された。

1.9.2 セフトロザン硫酸塩

1.9.2.1 一般的名称 (JAN)

日本における医薬品一般的名称 (JAN) 及び化学構造式は、平成29年2月24日付薬生薬審発0224第1号により通知された (登録番号28-1-B1)。

【JAN (日本名)】 セフトロザン硫酸塩

【JAN (英 名)】 Ceftolozane Sulfate

【化学名】

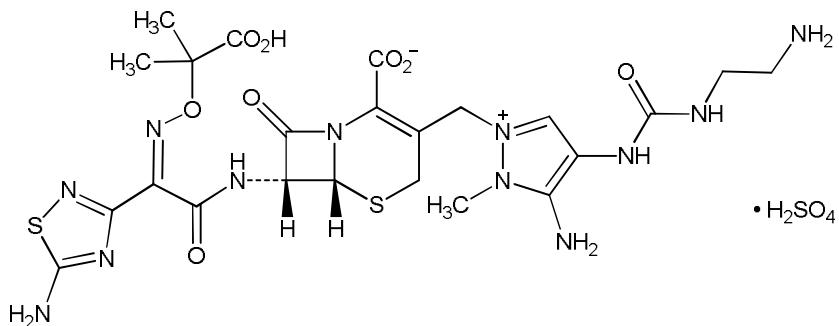
(日本名)

(6R,7R)-3-[(5-アミノ-4-{[(2-アミノエチル)カルバモイル]アミノ}-1-メチル-1*H*-ピラゾール-2-イウム-2-イル)メチル]-7-[(2*Z*)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-{[(2-カルボキシプロパン-2-イル)オキシ]イミノ}アセトアミド]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸 一硫酸塩

(英名)

(6*R*,*7R*)-3-[(5-Amino-4-{[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino}-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-{[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino}acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

【構造式】



【分子式及び分子量】

(分子式)

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

(分子量)

764.77

【CAS 登録番号】

936111-69-2

1.9.2.2 国際一般名（INN）

r-INN は、ceftolozane として List 67 (WHO Drug Information, 2012, Vol. 26, No. 1, r-INN:p. 54) に収載された。

CTD 第1部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	2
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名																													
構造式																													
効能・効果	<p>＜適応菌種＞ 本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌</p> <p>＜適応症＞ 膀胱炎、腎孟腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍</p>																												
用法・用量	<p>通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5 g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。</p> <p>なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆囊炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。</p>																												
劇薬等の指定																													
市販名及び有効成分・分量	<p>市販名：ザバクサ配合点滴静注用 (1バイアル中に、タゾバクタムナトリウム537 mg（タゾバクタムとして500mg）／セフトロザン硫酸塩1,147 mg（セフトロザンとして1,000 mg）を含有)</p>																												
毒性	<p>[タゾバクタム] タゾバクタムは、毒薬又は劇薬の指定は受けていない。</p> <p>[セフトロザン] 単回投与：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット（雌雄）</td> <td>静脈内</td> <td>> 2,000</td> </tr> <tr> <td>イヌ（雌雄）</td> <td>静脈内</td> <td>> 2,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (頻度) 投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間 (1日1回) 静脈内</td> <td>0, 100, 300, 1,000</td> <td>1,000</td> <td>1,000 mg/kg/日：腎臓の重量増加及び硝子滴^a</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>4週間 (1日1回) 静脈内</td> <td>0, 100, 300, 1,000</td> <td>300</td> <td>300 mg/kg/日以上：腎臓の硝子滴^a 1,000 mg/kg/日：嘔吐、耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、流涎、側臥位</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 腎臓の変化は適応性変化であり、毒性学的な意義はないと考えられた。</p>					動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	ラット（雌雄）	静脈内	> 2,000	イヌ（雌雄）	静脈内	> 2,000	動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週間 (1日1回) 静脈内	0, 100, 300, 1,000	1,000	1,000 mg/kg/日：腎臓の重量増加及び硝子滴 ^a	イヌ	4週間 (1日1回) 静脈内	0, 100, 300, 1,000	300	300 mg/kg/日以上：腎臓の硝子滴 ^a 1,000 mg/kg/日：嘔吐、耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、流涎、側臥位
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																											
ラット（雌雄）	静脈内	> 2,000																											
イヌ（雌雄）	静脈内	> 2,000																											
動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																									
ラット	4週間 (1日1回) 静脈内	0, 100, 300, 1,000	1,000	1,000 mg/kg/日：腎臓の重量増加及び硝子滴 ^a																									
イヌ	4週間 (1日1回) 静脈内	0, 100, 300, 1,000	300	300 mg/kg/日以上：腎臓の硝子滴 ^a 1,000 mg/kg/日：嘔吐、耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、流涎、側臥位																									

	<p>[セフトロザン／タゾバクタム併用投与]</p> <p>反復投与：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与期間 (頻度) 投与経路</th><th>投与量^a (mg/kg/日)</th><th>無毒性量^a (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>4週間 (1日1回) 静脈内</td><td>0/0, 1,000/0, 0/500, 100/50, 250/125, 1,000/500</td><td>1,000/500</td><td>1,000/0 mg/kg/日：腎臓の重量增加及び硝子滴 0/500 mg/kg/日：肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化^b 1,000/500 mg/kg/日：腎臓の重量増加及び硝子滴、肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化^b</td></tr> <tr> <td>イヌ</td><td>2週間 (1日2回) 静脈内</td><td>0/0, 300/0, 0/150, 100/50, 300/150</td><td>300/150</td><td>300/150 mg/kg/日：所見なし</td></tr> </tbody> </table> <p>^a 併用投与試験での投与量はセフトロザン／タゾバクタムの順に記載した。</p> <p>^b 肝臓の変化は適応性変化であり、毒性学的な意義はないと考えられた。</p>					動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週間 (1日1回) 静脈内	0/0, 1,000/0, 0/500, 100/50, 250/125, 1,000/500	1,000/500	1,000/0 mg/kg/日：腎臓の重量增加及び硝子滴 0/500 mg/kg/日：肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化 ^b 1,000/500 mg/kg/日：腎臓の重量増加及び硝子滴、肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化 ^b	イヌ	2週間 (1日2回) 静脈内	0/0, 300/0, 0/150, 100/50, 300/150	300/150	300/150 mg/kg/日：所見なし
動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な所見																
ラット	4週間 (1日1回) 静脈内	0/0, 1,000/0, 0/500, 100/50, 250/125, 1,000/500	1,000/500	1,000/0 mg/kg/日：腎臓の重量增加及び硝子滴 0/500 mg/kg/日：肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化 ^b 1,000/500 mg/kg/日：腎臓の重量増加及び硝子滴、肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化 ^b																
イヌ	2週間 (1日2回) 静脈内	0/0, 300/0, 0/150, 100/50, 300/150	300/150	300/150 mg/kg/日：所見なし																
副作用	<p>副作用発現率（含、臨床検査値異常）</p> <p>国内第III相試験（013試験及び014試験）における副作用発現率； 39例/214例 = 18.2%（臨床検査値異常を含む）</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (GPT) 増加</td> <td>15例 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>15例 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>9例 (4.2%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>3例 (1.4%)</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP 増加</td> <td>3例 (1.4%)</td> </tr> </tbody> </table>					副作用の種類	件数	ALT (GPT) 増加	15例 (7.0%)	AST (GOT) 増加	15例 (7.0%)	下痢	9例 (4.2%)	悪心	3例 (1.4%)	γ-GTP 増加	3例 (1.4%)			
副作用の種類	件数																			
ALT (GPT) 増加	15例 (7.0%)																			
AST (GOT) 増加	15例 (7.0%)																			
下痢	9例 (4.2%)																			
悪心	3例 (1.4%)																			
γ-GTP 増加	3例 (1.4%)																			
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入																			

CTD 第1部

1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S Drug Substance

3.2.S.1 General Information

3.2.S.1.1 Nomenclature - Ceftolozane Sulfate

3.2.S.1.2 Structure - Ceftolozane Sulfate

3.2.S.1.3 General Properties - Ceftolozane Sulfate

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2.1 Manufacturers

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Controls

3.2.S.2.3 Control of Materials

3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates

3.2.S.2.5 Process Validation - Ceftolozane Sulfate

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

3.2.S.3 Characterization

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics

3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.4 Control of Drug Substance

3.2.S.4.1 Specifications - Ceftolozane Sulfate

3.2.S.4.2 Analytical Procedures

3.2.S.4.2.1 Analytical Procedures - Appearance

3.2.S.4.2.2 Analytical Procedures - ID by FTIR

3.2.S.4.2.3 Analytical Procedures - ID by HPLC Related Substances and Purity

3.2.S.4.2.4 Analytical Procedures - Color of Solution

3.2.S.4.2.5 Analytical Procedures - Water Content

3.2.S.4.2.6 Analytical Procedures - Optical Rotation

3.2.S.4.2.7 Analytical Procedures - Residue on Ignition

3.2.S.4.2.8 Analytical Procedures - Counter Ion Sulfate

3.2.S.4.2.10 Analytical Procedures - Potency Assay

3.2.S.4.2.11 Analytical Procedures - Residual [REDACTED]

3.2.S.4.2.12 Analytical Procedures - Microbial Attributes

3.2.S.4.2.13 Analytical Procedures - Residual [REDACTED]

3.2.S.4.2.14 Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins

3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

- 3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures - Appearance
- 3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures - ID by FTIR
- 3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedures - ID by HPLC Related Substances and Purity
- 3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedures - Color of Solution
- 3.2.S.4.3.5 Validation of Analytical Procedures - Water Content
- 3.2.S.4.3.6 Validation of Analytical Procedures - Optical Rotation
- 3.2.S.4.3.7 Validation of Analytical Procedures - Residue on Ignition
- 3.2.S.4.3.8 Validation of Analytical Procedures - Counter Ion Sulfate
- 3.2.S.4.3.10 Validation of Analytical Procedures - Potency
- 3.2.S.4.3.11 Validation of Analytical Procedures - Residual [REDACTED]
- 3.2.S.4.3.12 Validation of Analytical Procedures - Microbial Limits
- 3.2.S.4.3.13 Validation of Analytical Procedures - Residual Solvent [REDACTED]
- 3.2.S.4.3.14 Validation of Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins
- 3.2.S.4.4 Batch Analyses
- 3.2.S.4.5 Justification of Specification
- 3.2.S.5 Reference Standards or Materials
- 3.2.S.6 Container Closure System
- 3.2.S.7 Stability
 - 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
 - 3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Commitment
 - 3.2.S.7.3 Stability Data

3.2.P Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

3.2.P.2.5 Microbial Attributes

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.1 Manufacturers

3.2.P.3.2 Batch Formula

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Controls

3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates

3.2.P.3.5 Process Validation and or Evaluation

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.4.1 Excipient Specifications

3.2.P.4.2 Analytical Procedures

3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.4.4 Justification of Specifications

3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin

3.2.P.4.6 Novel Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.1 Specifications

3.2.P.5.2 Analytical Procedures

3.2.P.5.2.1 Analytical Procedures - Appearance

3.2.P.5.2.2 Analytical Procedures - ID Potency and CU by HPLC

3.2.P.5.2.3 Analytical Procedures - Color of Solution

3.2.P.5.2.4 Analytical Procedures - Water Content

3.2.P.5.2.5 Analytical Procedures - pH

3.2.P.5.2.6 Analytical Procedures - Particulate Matter

3.2.P.5.2.7 Analytical Procedures - Purity and Related Substances

3.2.P.5.2.8 Analytical Procedures - Bacterial Endotoxins

3.2.P.5.2.9 Analytical Procedures - Sterility

3.2.P.5.2.10 Analytical Procedures - Container Closure Integrity

3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.5.3.1 Appearance - Validation

3.2.P.5.3.2 ID, Potency and CU - Validation

3.2.P.5.3.3 Color of Solution - Validation

3.2.P.5.3.4 Water Content - Validation

3.2.P.5.3.5 pH - Validation

3.2.P.5.3.6 Particulate Matter - Validation

3.2.P.5.3.7 Purity and Related Substances - Validation

3.2.P.5.3.8 Bacterial Endotoxins - Validation

3.2.P.5.3.9 Sterility - Validation

3.2.P.5.3.10 Container Closure Integrity - Validation

3.2.P.5.4 Batch Analyses

3.2.P.5.5 Characterization of Impurities

3.2.P.5.6 Justification of Specifications

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions

3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Commitment

3.2.P.8.3 Stability Data

3.2.A Appendices

3.2.A.1 Facilities and Equipment

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation

3.2.A.3 Excipients

3.2.R Regional Information

3.3 参考文献

該当資料なし

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.1]	In Vitro Assessment of an Investigational Cephalosporin, CXA-101, in Combination with Tazobactam, Against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , and <i>Klebsiella pneumoniae</i> Strains Exhibiting Different Resistant Phenotypes	[REDACTED] France	参考
[資料 4.2.1.1.2]	Affinity of the New Cephalosporin CXA-101 to Penicillin-Binding Proteins (PBPs) of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[REDACTED] SPAIN	参考
[資料 4.2.1.1.3]	In vitro antibacterial activity of CXA-101 against <i>P. aeruginosa</i> with characterized mechanisms of resistance	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.4]	PBPs profile and binding affinities of CXA-101, ceftazidime, and imipenem of pan-beta-lactam resistant <i>P. aeruginosa</i> clinical strains	[REDACTED], SPAIN	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.5]	Affinity of ceftolozane to penicillin binding proteins of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Escherichia coli</i>	Cubist Pharmaceuticals, 65 Hayden Avenue, Lexington, MA USA	評価
[資料 4.2.1.1.6]	Surveillance of ceftolozane/tazobactam antimicrobial activity when tested against gram-negative organisms and <i>streptococci</i> isolated in Europe (2011)	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.7]	Surveillance of ceftolozane/tazobactam antimicrobial activity when tested against gram-negative organisms and <i>Streptococci</i> isolated in the USA (2011)	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.8]	In vitro antibacterial activity of FR264205	[REDACTED] Japan	評価
[資料 4.2.1.1.9]	Activity of the new cephalosporin CXA-101 against biofilms of relevant <i>P. aeruginosa</i> phenotypes in cystic fibrosis chronic lung infection: mucoid and hypermutable strains	[REDACTED] SPAIN	評価
[資料 4.2.1.1.10]	Acquisition of Resistance in <i>P. aeruginosa</i> in the Presence of CXA-101, Ceftazidime or Meropenem by Serial Passage.	Discovery Biology, Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts, USA	評価
[資料 4.2.1.1.11]	Resistance Incidence of CXA-101, Ceftazidime or Meropenem in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Discovery Biology, Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts, USA	評価
[資料 4.2.1.1.12]	Determination of resistance incidence (RI) frequency of ceftolozane and comparators to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Discovery Biology, Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts, USA	評価
[資料 4.2.1.1.13]	In vitro dynamics and mechanisms of resistance development to ceftolozane/tazobactam and comparators in <i>P. aeruginosa</i>	[REDACTED] SPAIN	参考
[資料 4.2.1.1.14]	Relationship between ceftolozane/tazobactam exposure and selection for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistance in a hollow-fiber infection model	[REDACTED] USA	参考

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.15]	Relationship between ceftolozane/tazobactam exposure and drug-resistance amplification in a hollow-fiber infection model	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.16]	Ceftolozane/tazobactam and comparison beta-lactams: Propensities to select less susceptible mutants	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.17]	Activity of CXA-101 Against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> β -lactam Resistance Mechanism: <i>ampD</i> , <i>ampDh2</i> , <i>ampDh3</i> , <i>dacB</i> (PBP4), and <i>oprD</i> mutations	[REDACTED] SPAIN	参考
[資料 4.2.1.1.18]	Potential Role of Extended-Spectrum AmpCs in Decreased Susceptibility to Ceftolozane (previously CXA-101) among AmpC-derepressed <i>P. aeruginosa</i>	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.19]	Surveillance of CXA-101/tazobactam against Target Gram-negative pathogens and Streptococci	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.20]	Surveillance of ceftolozane/tazobactam antimicrobial activity when tested against gram-negative organisms and Streptococci isolated in the USA (2012)	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.21]	CANWARD 2011: A National Population Based Surveillance System, Assessing the Prevalence of Antimicrobial Resistance in Pathogens Associated with Respiratory, Skin and Soft Tissue, Urinary and Bacteremic Infections in Hospital Patients in Canada	[REDACTED] Canada	参考
[資料 4.2.1.1.22]	CANWARD 2012: A National Population Based Surveillance System, Assessing the Prevalence of Antimicrobial Resistance in Pathogens Associated with Respiratory, Skin and Soft Tissue, Urinary and Bacteremic Infections in Hospital Patients in Canada	[REDACTED] Canada	参考
[資料 4.2.1.1.23]	Surveillance of ceftolozane/tazobactam antimicrobial activity when tested against gram-negative organisms and Streptococci isolated in Europe (2012)	[REDACTED], USA	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.24]	Activity of FR264205 vs. defined resistance types.	[REDACTED] [REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.25]	Spectrum of Activity and Potency of CXA-101 Combined with a Beta-Lactamase Inhibitor	[REDACTED] [REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.26]	Activity of the new antipseudomonal cephalosporin CXA-101 against Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i> isolates from a large multicentre study in Spain.	[REDACTED] [REDACTED], SPAIN	参考
[資料 4.2.1.1.27]	Chequerboard titrations of cephalosporin CXA-101 (FR264205) and tazobactam vs. β -lactamase-producing Enterobacteriaceae	[REDACTED] [REDACTED], UK	参考
[資料 4.2.1.1.28]	In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam against genotypically characterized extended-spectrum β -lactamase producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	[REDACTED] [REDACTED], SWEDEN	参考
[資料 4.2.1.1.29]	Summary of activity of ceftolozane/tazobactam in global surveillance and spectrum of activity sytudies	Clinical Microbiology, Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts, USA	参考
[資料 4.2.1.1.30]	FINAL REPORT: In vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Clinical Isolates including Piperacillin-tazobactam, Ceftazidime, Meropenem, Ciprofloxacin, Tobramycin, or Colistin Resistant, and Multi-drug Resistant (MDR) Strains Obtained from Canadian Hospitals.	[REDACTED] [REDACTED], CANADA	参考
[資料 4.2.1.1.31]	Spectrum of activity and potency of CXA-101 combined with tazobactam tested against <i>Pseudomonac aeruginosa</i>	[REDACTED] [REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.32]	Activity of the new antipseudomonal cephalosporin CXA-101 against <i>P. aeruginosa</i> isolates from chronically infected cystic fibrosis patients.	[REDACTED] [REDACTED], SPAIN	参考
[資料 4.2.1.1.33]	Evaluation of the in vitro activity of ceftolozane and ceftolozane/tazobactam when tested against recent contemporary gram-positive cocci	[REDACTED] [REDACTED], USA	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.34]	Evaluation of the In Vitro Activity of CXA-201 Against a Broad Spectrum of Recent Clinical Anaerobic Isolates with Emphasis on the <i>Bacteroides fragilis</i> group	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.35]	In vitro Antimicrobial Activity Study of Novel Compounds(Ceftolozane/Tazobactam) Against Various Clinical Isolates in Japan	[REDACTED] Japan	評価
[資料 4.2.1.1.36]	Antimicrobial susceptibility testing of MK-7625A & MK-7655A	[REDACTED] Japan	評価
[資料 4.2.1.1.37]	Characterizing the Activity of CXA-101: Susceptibility by Broth Microdilution/Agar Dilution, Effect of Testing Conditions on Activity, and Assessment of Cidality by Timekill Kinetics/MBC Analysis	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.1.1.38]	Development of a method for manufacturing sesititre 'dry' MIC plates containing CXA-101/TAZ4 or CXA-101.	[REDACTED] ENGLAND	参考
[資料 4.2.1.1.39]	Stability of Ceftolozane, Tazobactam and Ceftolozane/Tazobactam in Water and Saline Solution using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[REDACTED] USA	評価
[資料 4.2.1.1.40]	Evaluation of the Stability of Ceftolozane, Tazobactam and Ceftolozane/Tazobactam in Various Microbiological Media	[REDACTED] USA	評価
[資料 4.2.1.1.41]	In vitro Susceptibility Testing – Impact of Test Method Parameters on the Activity of CXA-201	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.42]	Effect of different concentrations of surfactant on the MIC of CXA-101/201 against <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Discovery Biology, Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts, USA	評価
[資料 4.2.1.1.43]	The pharmacodynamic activities of the CXA-101	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.44]	Analysis of the Antibacterial Interactions Between Ceftolozane/tazobactam and Other Antimicrobial Agents by Determining Fractional Inhibitory Concentrations (FIC) and Time Kill Kinetics	[REDACTED] USA	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.45]	Assessment of the In Vitro Post β-Lactamase Inhibitor Effect (PBLIE) of Tazobactam When Associated with Ceftolozane and Tested against Well Characterized ESBL-Producing Strains	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.46]	Effect of CXA-201 in combination with Metronidazole at Varying Concentrations against <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a Checkerboard MIC Assay Under Aerobic, Microaerophilic and Anaerobic conditions	Discovery Biology, Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts, USA	評価
[資料 4.2.1.1.47]	In vivo antibacterial activity of FR264205	[REDACTED] [REDACTED] Japan	評価
[資料 4.2.1.1.48]	50% Effective dose (ED ₅₀) Determination of CXA-101 Alone or in Combination with Tazobactam for Treating Experimental Peritonitis in Mice Due to Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-Producing <i>Escherichia coli</i> strains: Comparison with Ceftazidime and Piperacillin/Tazobactam	[REDACTED] France	参考
[資料 4.2.1.1.49]	50% Effective dose (ED ₅₀) Determination of CXA-101 Alone or in Combination with Tazobactam for Treating Experimental Peritonitis in Mice Due to Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL)-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains: Comparison with Ceftazidime and Piperacillin/Tazobactam	[REDACTED] France	参考
[資料 4.2.1.1.50]	Efficacy of Ceftolozane in a Murine Model of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Acute Pneumonia: In Vivo Antimicrobial Activity and Impact on Host Inflammatory Response	[REDACTED] France	参考
[資料 4.2.1.1.51]	In vivo Pharmacodynamics of Ceftolozane Against <i>Streptococcus</i> and <i>Pseudomonas</i> in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.52]	In vitro susceptibility of ceftolozane and ceftolozane/tazobactam and selected comparators against clinical isolates of <i>Escherichia coli</i> producing CTX-M-14-type ESBLs	[REDACTED] USA	評価

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.53]	Enzyme kinetics for tazobactam versus TEM-1, CTX-M-14, and CTX-M-15 beta-lactamase enzymes	Discovery Biology, Cubist Pharmaceuticals, Inc. Lexington, Massachusetts, USA	評価
[資料 4.2.1.1.54]	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Investigation of Ceftolozane and Tazobactam Combinations (Ceftolozane/Tazobactam) against <i>Escherichia coli</i> Using In vitro Pharmacodynamic Models	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.55]	Pharmacodynamics of ceftolozane and tazobactam studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection	[REDACTED] UK	参考
[資料 4.2.1.1.56]	Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozane in an in vitro infection model	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.1.1.57]	Pharmacological basis of β -lactamase inhibitor therapeutics: Tazobactam in combination with ceftolozane	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.1.1.58]	The pharmacodynamic activities of the CXA-101 Addendum to report CXA101-M-004-Analysis of 2-log kill data	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.1.1.59]	Ceftolozane/Tazobactam: Pharmacodynamics of ceftolozane combined with tazobactam in a neutropenic mouse thigh model	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.1.1.60]	BSAC Surveillance (2011 Bacteremia Resistance Surveillance, 2010/2011 and 2011/2012 Respiratory Resistance Surveillance)	[REDACTED], UK.	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.2.1]	CXA-101: A Non-GLP In Vitro Receptor Binding Screen	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.1.2.2]	Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Receptor Binding Screen	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.1.2.3]	Tazobactam M1: A Non-GLP In Vitro Receptor Binding Screen	[REDACTED]	参考

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.3.1]	Effects of CXA-101 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.1.3.2]	Safety pharmacology of FR264205 on Rat	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.1.3.3]	Cardiovascular Evaluation of Intravenously Administered CXA-101 in Conscious Telemetered Dogs	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.1.3.4]	Evaluation of Respiratory Function Following Intravenous Administration of CXA-101 in Rats	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.1.3.5]	Convulsion Activity of FR264205 by Intracerebroventricular Injection on Mouse and Rat	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.1.3.6]	Neuropharmacological Profile (NPP) of CXA-101 in Rats	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.1.3.7]	Histamine Releasing and Hemolysis Activities of FR264205	[REDACTED], Japan	参考

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.1.1]	Preliminary Testing: Assay of Blood Plasma Concentration of FR264205 in Rats using HPLC 予備試験 定量法：FR264205 の HPLC 法によるラット血漿中濃度定量法	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.2]	Assay: Procedures for Assay of FR264205 Freebase Concentrations in Dog Plasma with High-performance Liquid Chromatography (HPLC) 定量法：高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるイヌ血漿中 FR264205 フリー塩基濃度定量法	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.3]	Preparative Details of [¹⁴ C]FR264205	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.4]	Assay: Validation of Procedures for Assay of FR264205 Freebase Concentrations in Rat Plasma with HPLC 定量法：HPLC 法によるラット血漿中 FR264205 フリー塩基濃度定量法バリデーション	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.5]	Assay Method: Determination of FR264205 Free Base in Rat Plasma using High-performance Liquid Chromatography (HPLC) 定量法：HPLC 法によるラット血漿中 FR264205 フリー塩基濃度定量法	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.6]	Assay Method: Determination of FR264205 in Dog Plasma using High-performance Liquid Chromatography (HPLC) 定量法：FR264205 の HPLC 法によるイヌ血漿中濃度定量法	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.7]	Assay Method: Determination of FR264205 in Dog Kidney using High-performance Liquid Chromatography (HPLC) 定量法：FR264205 の HPLC 法によるイヌ腎臓中濃度定量法	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.8]	Assay Method: Determination of FR264205 in Rat Kidney using High-performance Liquid Chromatography (HPLC) 定量法：FR264205 の HPLC 法によるラット腎臓中濃度定量法	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.9]	Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Dog Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.1.10]	Validation of a Method for the Determination of Tazobactam in Dog Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.11]	Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.12]	Validation of a Method for the Determination of Tazobactam in Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.13]	Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Dog Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.14]	Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam in Dog Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.15]	Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.16]	Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam in Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.17]	Partial Validation of a Method for the Determination of CXA-101 and Tazobactam in Dog Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.18]	Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Mouse Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.19]	Non-Interference Evaluation of Tazobactam and Tazobactam M-1 on the Analysis CXA-101 in Mouse Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.1.20]	Qualification of a Method for the Determination of CXA-101 Concentrations in Supplemented Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) and Analysis of Samples	[REDACTED]	参考

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.1.21]	Qualification of a Method for the Determination of Tazobactam Concentrations in Supplemented Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) and Krebs Buffer and Analysis of Samples	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.22]	Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Acidified Neonatal Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.23]	Validation of a Method for the Determination of Tazobactam in Acidified Neonatal Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.24]	Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam in Acidified Neonatal Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.25]	Qualification of a Method for the Determination of Tazobactam Concentrations in Methanol:Water (3:1, v/v) and Analysis of Samples	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.26]	Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Acidified Neonatal Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.27]	Method for the Determination of CXA-101 and Tazobactam in Dog Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.28]	Method for the Determination of CXA-101 and Tazobactam in Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.29]	Method for the Determination of CXA-101 in Mouse Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.30]	Method for the Determination of CXA-101 in Acidified Neonatal Rat Plasma using Derivatization, Solid Phase Extraction and High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 4.2.2.1.31]	Method for the Determination of Tazobactam in Acidified Neonatal Rat Plasma using High-Perfomance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.2.1]	Blood plasma concentrations of FR264205 in mice (20 mg/kg, IV) FR264205 のマウスにおける血漿中濃度 (20 mg/kg, IV)	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.2]	Plasma concentration of FR264205 in rats FR264205 のラットにおける血漿中濃度	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.3]	Transport of FR264205 into the Brain (Measurement of Concentrations in Rat Brain and Plasma) FR264205 の脳内移行性 (ラット脳中および血漿中濃度の測定)	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.4]	Non-clinical Pharmacokinetics: Pharmacokinetics of FR264205 after Intravenous Administration in Rats 非臨床薬物動態 : FR264205 のラットにおける静脈内投与後の体内動態	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.5]	Distribution and Excretion of ¹⁴ C-FR264205 after Single Intravenous Dosing in Rats ラットにおける ¹⁴ C 標識 FR264205 単回静脈内投与後の分布及び排泄	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.6]	CXA-101: A Non-GLP Single IV Dose Pharmacokinetic Study in Female Long Evans Rats	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 4.2.2.2.7]	Pharmacokinetic Study of an Investigational Cephalosporin, CXA-101: Plasma Kinetic, Computer-controlled Simulation, and Tissue Concentrations in Lung, Bone, and Bone Marrow	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.2.2.8]	Blood Plasma Concentration of FR264205 in Dogs (PK) FR264205 のイヌにおける血漿中濃度 (PK)	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.9]	Non-clinical Pharmacokinetics: Pharmacokinetics of FR264205 in Dogs 非臨床薬物動態 : FR264205 のイヌにおける体内動態	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.10]	Intravenous Infusion Pharmacokinetic Study of CXA-101 and Tazobactam in Beagle Dogs	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.11]	CB-500,101: A GLP Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant CD-1 Mice	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.2.12]	CB-500,101: A GLP Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant Sprague Dawley Rats	[REDACTED]	評価

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.13]	TAZOBACTAM: A NON-GLP SINGLE DOSE PHARMACOKINETIC STUDY IN THE PRESENCE OR ABSENCE OF CXA-101 FOLLOWING A SINGLE SUBCUTANEOUS OR INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION TO MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 4.2.2.14]	CXA-101: A Non-GLP Pharmacokinetic Study in Male Sprague Dawley Rats	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価

4.2.2.3 分布

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.3.1]	Intrarenal concentrations of anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cephem [drug] after 10 consecutive doses in mice 抗緑膿菌セフェム剤のマウス 10 連投後の腎臓内濃度		評価
[資料 4.2.2.3.2]	Accumulation of FR264205 in the rat kidney FR264205 のラット腎内蓄積性		評価
[資料 4.2.2.3.3]	Toxicokinetics of FR264205 in a four-week preliminary toxicity study in rats FR264205 のラット 4 週予備毒性試験におけるトキシコカイネティクス		評価
[資料 4.2.2.3.4]	FR264205 concentrations in rat plasma, liver and kidneys at necropsy in a 4-week toxicity trial FR264205 のラット 4 週毒性試験における剖検時の血漿、肝臓および腎臓内濃度		評価
[資料 4.2.2.3.5]	Non-clinical Pharmacokinetics: Determination of FR264205 Concentration in Rat Kidney in "Four-week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Rats followed by a 4-week Recovery Period" 非臨床薬物動態：FR264205 のラット 4 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間休薬試験における腎臓中濃度		評価
[資料 4.2.2.3.6]	Non-clinical Pharmacokinetics: Determination of FR264205 Concentration in Dog Kidney in "Four-week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Dogs followed by a 4-week Recovery Period" 非臨床薬物動態：FR264205 のイヌ 4 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間休薬試験における腎臓中濃度		評価

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.3.7]	Plasma protein binding of FR264205 FR264205 の血漿蛋白結合率	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.3.8]	Non-clinical Pharmacokinetics: In Vitro Protein Binding of FR264205 in Mouse, Rat, Dog, and Human Serum and in Human Plasma 非臨床薬物動態：マウス、ラット、イヌ及びヒト血清並びにヒト血漿における FR264205 の in vitro での蛋白結合	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.3.9]	Non-clinical Pharmacokinetics: In Vitro Transfer of FR264205 into Blood Cells in Mice, Rats, Dogs, and Humans 非臨床薬物動態：マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける FR264205 の in vitro での血球移行性	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.4.1]	Composition of Metabolites in Plasma, Urine, Feces, and Bile of Rats after Intravenous Dosing of ¹⁴ C-FR264205 ラットにおける ¹⁴ C 標識 FR264205 投与後の血漿及び排泄物中代謝物比率	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.2]	Composition of Metabolites in Kidney of Rats after Intravenous Dosing of ¹⁴ C-FR264205 ラットにおける ¹⁴ C 標識 FR264205 投与後の腎臓中代謝物比率	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.3]	In Vitro Evaluation of CXA-101 as a Direct Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.4]	CXA-101: A NON-GLP EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS IN HUMAN LIVER MICROSONES	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.5]	CXA-101: A NON-GLP IN VITRO EVALUATION OF TIME-DEPENDENT INHIBITION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS IN HUMAN LIVER MICROSONES	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.6]	CXA-101: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.7]	CXA-101: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2 and 3A4 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.4.8]	CXA-101: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoform 2B6 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.9]	CXA-101 : A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoform 2B6 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.10]	TAZOBACTAM: A NON-GLP EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.11]	TAZOBACTAM: A NON-GLP IN VITRO EVALUATION OF REVERSIBLE INHIBITION POTENTIAL OF SIX MAJOR CYTOCHROME P450 ISOFORMS IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.12]	Tazobactam: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.13]	Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.14]	TAZOBACTAM M-1: A NON-GLP IN VITRO EVALUATION OF INHIBITION POTENTIAL OF SEVEN MAJOR CYTOCHROME P450 ISOFORMS IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.15]	Tazobactam M-1: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam M-1 in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.4.16]	Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MDR1, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters	[REDACTED]	評価

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
--------	--------	----	---------

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.5.1]	Excretion of FR264205 in the urine and bile of rats FR264205 のラットにおける尿・胆汁中排泄	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.5.2]	Urinary Excretion of FR264205 in Dogs FR264205 のイヌにおける尿中排泄	[REDACTED] [REDACTED]	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.7.1]	DETERMINATION OF BINDING OF TAZOBACTAM, TAZOBACTAM M-1 AND CXA-101 TO HUMAN LIVER MICROSOMAL PROTEINS	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.2]	CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.3]	CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2 Transporters at a Single High Concentration	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.4]	CXA-101: A NON-GLP IN VITRO ASSESSMENT OF INHIBITOR AND/OR SUBSTRATE POTENTIAL ON HUMAN P-gp, BCRP, BSEP, AND MRP2 TRANSPORTERS	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.5]	Ceftolozane (CXA-101): A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MATE1 and MATE2-K Transporters	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.6]	Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 and of Substrate Potential on Human OAT1, OAT3 and OCT2 Uptake Transporters	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.7]	TAZOBACTAM: A NON-GLP IN VITRO ASSESSMENT OF INHIBITOR POTENTIAL ON HUMAN P-gp, BCRP, AND BSEP TRANSPORTERS	[REDACTED] [REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.8]	Tazobactam: A non-GLP in vitro Assessment of Substrate Potential by Human P-gp and BCRP transporters	[REDACTED] [REDACTED]	評価

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.7.9]	CXA-201: A NON-GLP SUBCUTANEOUS PHARMACOKINETIC STUDY OF CXA-101 AND TAZOBACTAM IN POST NATAL DAY (PND) 4 SPRAGUE-DAWLEY RATS	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.10]	Ceftolozane/Tazobactam: A Non-GLP Subcutaneous 14-Day Dose-Range Finding Juvenile Toxicity and Toxicokinetic Study in Postnatal Day (PND) 4 Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	評価
[資料 4.2.2.7.11]	Ceftolozane/Tazobactam: A GLP 28-Day Subcutaneous Toxicity Study including Toxicokinetics with a 28-Day Recovery Period in Neonatal Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.1.1]	FR264205 のラット単回静脈内投与毒性試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.1.2]	抗緑膿菌セファロアミドをイヌに単回静脈内投与した際の一般状態及び血漿中ヒスタミン濃度（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.1.3]	FR264205 のイヌ単回静脈内投与毒性試験	[REDACTED], Japan	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.2.1]	FR264205 及び [REDACTED] のラットでの静脈内投与による 2 週間反復投与毒性試験-2（スクリーニング試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.2.2]	FR264205 のラットでの静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験-3（スクリーニング試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.2.3]	FR264205 のラットでの静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験（スクリーニング試験）	[REDACTED], Japan	参考

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.2.4]	FR264205 のラット 4 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間休薬試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.2.5]	FR264205 のラット 4 週間静脈内投与トキシコキネティクス試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.2.6]	A 28-Day Intravenous (Slow Push) Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.3.2.7]	FR264205 のイヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.2.8]	FR264205 のイヌ 4 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間休薬試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.2.9]	Pathology working group review of findings in 28-day repeated dose toxicity studies in rats and dogs with ceftolozane	[REDACTED]	参考
[資料 4.2.3.2.10]	A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague-Dawley Rat	[REDACTED], Canada	評価
[資料 4.2.3.2.11]	A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study Of CXA-101 And Tazobactam In Beagle Dogs	[REDACTED], USA	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.3.1.1]	FR264205 の復帰突然変異試験菌に対する生育阻害作用に関する試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.3.1.2]	FR264205 の細菌を用いた復帰突然変異試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.3.1.3]	FR264205 のマウスリンフォーマ TK 試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.3.1.4]	FR264205 のマウスリンゴーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (MLA)	[REDACTED] [REDACTED] Japan	評価
[資料 4.2.3.3.1.5]	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK ^{+/+} Mouse Lymphoma Assay)	[REDACTED] [REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.3.3.1.6]	FR264205 のCHL 細胞を用いた染色体異常試験（予備試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.3.1.7]	FR264205 の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験	[REDACTED] [REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.3.1.8]	In Vitro Cytotoxicity Test in Chinese Hamster (CHO-K1-BH4) Cells	[REDACTED] [REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.3.3.1.9]	In Vitro Mammalian Cell Forward Gene Mutation (CHO/HPRT) Assay with Duplicate Cultures	[REDACTED] [REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.3.3.1.10]	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK ^{+/+} Mouse Lymphoma Assay)	[REDACTED] [REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.3.3.1.11]	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	[REDACTED] [REDACTED], USA	評価

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.3.2.1]	FR264205 のマウスを用いた小核試験（予備試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.3.2.2]	FR264205 のマウスを用いた小核試験	[REDACTED] [REDACTED], Japan	評価

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.3.2.3]	FR264205 のラット肝細胞を用いた in vivo/in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験（予備試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.3.2.4]	FR264205 のラット肝細胞を用いる in vivo/in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.3.2.5]	Rat bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test following Intravenous Administration of CXA-101 and Tazobactam	[REDACTED], USA	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.5.1.1]	A GLP Intravenous Fertility and Early Embryonic Development to Implantation Study in Rats	[REDACTED], USA	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.5.2.1]	An Intravenous Injection Dose Range-Finding Study Of The Effects Of CXA-101 On Embryo/Fetal Development In Mice	[REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.3.5.2.2]	A GLP Intravenous Embryo/Fetal Development Study in Mice	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.3.5.2.3]	An Intravenous Injection Study Of The Effects Of CXA-101 On Embryo/Fetal Development In Rats	[REDACTED], USA	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.5.3.1]	A GLP Intravenous Pre- and Postnatal Development Study, Including Maternal Function, in Rats	[REDACTED] [REDACTED], USA	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.5.4.1]	A Non-GLP Subcutaneous 14-Day Dose-Range Finding Juvenile Toxicity and Toxicokinetic Study in Postnatal Day (PND) 4 Sprague-Dawley Rats	[REDACTED] [REDACTED], USA	参考
[資料 4.2.3.5.4.2]	A GLP 28-Day Subcutaneous Toxicity Study including Toxicokinetics with a 28-Day Recovery Period in Neonatal Sprague-Dawley Rats	[REDACTED] [REDACTED], USA	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.1.1]	FR264205 のマウスにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.2]	[REDACTED] 及び FR264205 のモルモット抗原性試験	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.3]	FR264205 新合成品のモルモットにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.4]	FR264205 ([REDACTED]) のモルモットにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.5]	FR264205 P0 原末 (NaHCO3 溶解) 及び新製剤のモルモットにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.6]	FR264205 P1 原末再精製品のモルモットにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	参考

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.1.7]	FR264205 のモルモットにおける抗原性試験（スクリーニング試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.8]	FR264205 原末 (Lot No. [REDACTED]) および製剤 (Lot No. [REDACTED]) のモルモットにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.9]	FR264205 製剤のモルモットにおける抗原性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.1.10]	FR264205 のモルモット抗原性試験	[REDACTED] Japan	参考

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.2.1]	FR264205 のマウスを用いる popliteal lymph node assay (PLNA)	[REDACTED] Japan	参考
[資料 4.2.3.7.2.2]	BALB/c および BDF1 マウスに 5 連投後の脾臓病理および血清 IgM の検討	[REDACTED], Japan	参考

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.6.1]	Qualification Of Degradants And Impurities In Drug Substance And Drug Product To Support Release Specifications CX.101.TX.036	Cubist Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA, USA	参考
[資料 4.2.3.7.6.2]	FR264205 製剤強制劣化品のラット 4 週間静脈内投与毒性試験	[REDACTED], Japan	評価

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.6.3]	Nonclinical Safety Assessment Of Starting Materials, Reagents, Solvents, Intermediates, And Impurities Used Or Produced In The Manufacture Of Drug Substance And Drug Product	Cubist Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA, USA	参考
[資料 4.2.3.7.6.4]	FR264205 製剤強制劣化品の復帰突然変異試験菌に対する生育阻害作用に関する試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.6.5]	FR264205 製剤強制劣化品の細菌を用いた復帰突然変異試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.7.6.6]	FR264205 製剤強制劣化品の染色体異常試験のための細胞増殖抑制試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.6.7]	FR264205 製剤強制劣化品の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験	[REDACTED], Japan	評価
[資料 4.2.3.7.6.8]	FR264205 製剤 強制劣化品のマウスを用いた小核試験のための投与量設定試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.6.9]	FR264205 製剤 強制劣化品のマウスを用いた小核試験	[REDACTED], Japan	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.7.1]	A GLP Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects on Eyes and Skin in Pigmented Rats Following Once Daily Intravenous Administration	[REDACTED], USA	評価
[資料 4.2.3.7.7.2]	Formulation Study of FR264205 for Injection	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.7.3]	FR264205 の合成原料及び中間体の生物学的安全性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.7.4]	[REDACTED] の合成原料及び中間体の生物学的安全性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.7.5]	FR264205 の中間体の生物学的安全性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.7.7.6]	FR264205 の中間体の生物学的安全性試験（その他の試験）	[REDACTED], Japan	参考
[資料 4.2.3.7.7.7]	A Skin Sensitization Study (Buehler Method) In Guinea Pigs	[REDACTED] USA	参考
[資料 4.2.3.7.7.8]	An Acute Dermal Irritation Study In Rabbits	[REDACTED] USA	参考

4.3 参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 001]	Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Moya B, Zamorano L, Juan C, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 3933-7.
[資料 4.3: 002]	Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future.	Wagenlehner FM, Naber KG.	Eur Urol. 2006;49:235-44.
[資料 4.3: 003]	Anti-infective treatment of bacterial urinary tract infections.	Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, et al.	Curr Med Chem. 2008;15:1412-27.
[資料 4.3: 004]	Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America).	Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, et.al.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2001;40:129-36.
[資料 4.3: 005]	Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections.	Tellado J, Woods GL, Gesser R, et al.	Surg Infect (Larchmt). 2002;3:303-14.
[資料 4.3: 006]	In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study.	Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al.	Int J Antimicrob Agents. 2009;34:585-8.
[資料 4.3: 007]	Epidemiologic trends, occurrence of extended-spectrum β -lactamase production, and performance of ertapenem and comparators in patients with intra-abdominal infections: analysis of global trend data from 2002-2007 from the SMART study.	Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al.	Surg Infect (Larchmt). 2010;11:371-8.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 101]	Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , and <i>Bacteroides fragilis</i> strains having various resistance phenotypes.	Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:2390-4.
[資料 4.3: 102]	Stability of FR264205 against AmpC beta-lactamase of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Takeda S, Ishii Y, Hatano K, et al.	Int J Antimicrob Agents. 2007;30:443-5.
[資料 4.3: 103]	In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR264205, against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Takeda S, Nakai T, Wakai Y, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:826-30.
[資料 4.3: 105]	Kinetic interactions of tazobactam with β -lactamases from all major structural classes.	Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, et.al.	Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:851-8.
[資料 4.3: 106]	Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important β -lactamases.	Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:767-72.
[資料 4.3: 107]	Relationship between ceftolozane-tazobactam exposure and drug resistance amplification in a hollow-fiber infection model.	Vanscoy B, Mendes RE, Castanheira M, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:4134-8.
[資料 4.3: 108]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - a phenomenon of bacterial resistance.	Strateva T, Yordanov D.	J Med Microbiol. 2009;58:1133-48.
[資料 4.3: 109]	Activity of a new cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against beta-lactam-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mutants selected in vitro and after antipseudomonal treatment of intensive care unit patients.	Moya B, Zamorano L, Juan C, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1213-7.
[資料 4.3: 110]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : resistance to the max.	Poole K.	Front Microbiol. 2011; 2: 1-13.
[資料 4.3: 111]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. M07-A8	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute 2009.
[資料 4.3: 112]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition.M07-A9	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute 2012.
[資料 4.3: 113]	Determination of minimum inhibitory concentrations.	Andrews JM.	J Antimicrob Chemother. 2001;48 Suppl 1:5-16.
[資料 4.3: 114]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - 7 ed. M11-A7. vol.27, No.2.	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.

1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 115]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
[資料 4.3: 116]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. M100-S22	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
[資料 4.3: 117]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. M100-S23.	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute 2013.
[資料 4.3: 118]	Pfizer Injectables. ZOSYN (Piperacillin and Tazobactam for Injection, USP) [Internet]. Philadelphia; 2012.	Pfizer Pharmaceutical co.ltd.	
[資料 4.3: 119]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute document M100-S19	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
[資料 4.3: 120]	In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, et al.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;70:137-41.
[資料 4.3: 121]	Activity of cephalosporin CXA-101 (FR264205) and comparators against extended-spectrum- β -lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Giske CG, Ge J, Nordmann P.	J Antimicrob Chemother. 2009;64:430-1.
[資料 4.3: 122]	Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Burkholderia cepacia</i> .	Govan JR, Deretic V.	Microbiol Rev. 1996;60:539-74.
[資料 4.3: 123]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition.	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
[資料 4.3: 124]	Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute document M100-S20	CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
[資料 4.3: 125]	Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects.	Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, et al.	J Antimicrob Chemother. 2012;67:2463-9.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 126]	Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact.	Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, et al.	J Infect Dis. 2005;191:2149-52.
[資料 4.3: 127]	Effect of the inoculum size on carbapenem susceptibilities of β -lactamase-negative, ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> .	Miyazaki H, Horii T, Nagura O, et al.	Curr Microbiol. 2009;58: 18-24.
[資料 4.3: 128]	Antibiotics in Laboratory Medicine (3rd Edition, 1991).	Lorian V.	Chapter 12. Postantibiotic Effect. 403-8.
[資料 4.3: 130]	Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore.	Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al.	Clin Infect Dis. 2007; 44: 79-86
[資料 4.3: 131]	Impact of resistance selection and mutant growth fitness on the relative efficacies of streptomycin and levofloxacin for plague therapy.	Louie A, Deziel MR, Liu W, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 2661-7
[資料 4.3: 132]	Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid.	Craig WA.	Infect Dis Clin North Am. 2003; 17: 479-501.
[資料 4.3: 133]	The inoculum effect: fact or artifact?	Craig WA, Bhavnani SM, Ambrose PG.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2004; 50: 229-30.
[資料 4.3: 134]	「抗菌薬のPK/PD ガイドライン」について		薬生審査発 1225 第 10 号 平成 27 年 12 月 25 日
[資料 4.3: 135]	In Vivo Activities of Ceftolozane, a New Cephalosporin, with and without Tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> , Including Strains with Extended-Spectrum β -Lactamases, in the Thighs of Neutropenic Mice.	Craig WA, Andes DR.	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 1577-82.
[資料 4.3: 136]	Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam	Sorgel F, Kinzig M.	Intensive Care Med. 1994; 20: S14-20.
[資料 4.3: 137]	Pharmacodynamics of ceftolozane combined with tazobactam against <i>Enterobacteriaceae</i> in a neutropenic mouse thigh model	Melchers MJ, Mavridou E, Mil van AC, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 7272-9.
[資料 4.3: 201]	Pharmacokinetics of tazobactam M1 metabolite after administration of piperacillin/tazobactam in subjects with renal impairment.	Halstenson CE, Wong MO, Johnson CA, et al.	J Clin Pharmacol. 1994; 34: 1208-17.
[資料 4.3: 202]	The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam.	Sörgel F, Kinzig M.	J Antimicrob Chemother. 1993; 31 Suppl A: 39-60.
[資料 4.3: 203]	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	Pharm Res. 1993; 10: 1093-5.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 204]	Determination of free interstitial concentrations of piperacillin-tazobactam combinations by microdialysis.	Dalla Costa T, Nolting A, Kovar A, et al.	J Antimicrob Chemother. 1998; 42: 769-78.
[資料 4.3: 205]	High-performance liquid chromatographic determination of a new beta-lactamase inhibitor and its metabolite in combination therapy with piperacillin in biological materials.	Marunaka T, Maniwa M, Matsushima E, et al.	J Chromatogr. 1988; 431: 87-101.
[資料 4.3: 206]	Determination of tazobactam and piperacillin in human plasma, serum, bile and urine by gradient elution reversed-phase high-performance liquid chromatography.	Ocampo AP, Hoyt KD, Wadgaonkar N, et al.	J Chromatogr. 1989; 496: 167-79.
[資料 4.3: 207]	Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review.	Pacifici GM.	Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44: 57-63.
[資料 4.3: 208]	Excretion of cefprozil into human breast milk.	Shyu WC, Shah VR, Campbell DA, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 938-41.
[資料 4.3: 209]	Species comparison of anatomical and functional renal development.	Zoetis T, Hurt ME.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 111-20.
[資料 4.3: 210]	Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.	Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.	9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 219-42.
[資料 4.3: 211]	第十七改正 日本薬局方 解説書	-	
[資料 4.3: 212]	Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin.	Komuro M, Maeda T, Kakuo H, et al.	J Antimicrob Chemother. 1994; 34: 555-64.
[資料 4.3: 213]	Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin.	Wise R, Logan M, Cooper M, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 1081-4.
[資料 4.3: 301]	Short- and long-term toxicological studies on cefazedone.	von Eberstein M, Frohberg H, Gembardt C, et al.	Arzneimittelforschung. 1979; 29: 424-30.
[資料 4.3: 302]	Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響	渡辺 信夫, 岩波 黄葵, 藤井 登志之	Chemotherapy. 1970; 18: 528-43.
[資料 4.3: 303]	The toxicity, distribution, and excretion of cephalexin in laboratory animals.	Welles JS, Froman RO, Gibson WR, et al.	Int J Clin Pharmacol. 1970; 36-41.
[資料 4.3: 304]	Preclinical safety studies of cefmetazole.	Moe JB, Piper RC, Tanase H, et al.	J Antimicrob Chemother. 1989; 23 Suppl D: 125-9.
[資料 4.3: 305]	塩酸セフマチレン水和物 (S-1090) の毒性試験 (第 2 報) -イヌにおける単回経口投与毒性試験-	加藤育雄、西村清一、上野 元伸、他	J Toxicol Sci. 2001; 26 Suppl 1: 5-12.
[資料 4.3: 306]	Anaphylaxis.	Bochner BS, Lichtenstein LM.	N Engl J Med. 1991; 324: 1785-90.
[資料 4.3: 307]	Diagnosis and management of anaphylaxis.	Ellis AK, Day JH.	CMAJ. 2003; 169: 307-11.

1.12.1 添付資料一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 308]	In vivo inhibition of polymyxin B-induced hypotension: evidence of β -adrenergic inhibitory activity on rat mast cells.	Botana LM, Orallo F, Espinosa J, et al.	Gen Pharmac. 1986; 17: 615-8.
[資料 4.3: 309]	Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses.	Kaliner M, Sigler R, Summers R, et al.	J Allergy Clin Immunol. 1981; 68: 365-71.
[資料 4.3: 310]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の単回投与毒性試験	林 泰司、矢田 英昭、穴井 真紀子、他	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 145-53.
[資料 4.3: 311]	Cefotiam (SCE-963)の亜急性および慢性毒性試験	高野 喜一	Chemotherapy. 1979; 27 Suppl 3: 163-71.
[資料 4.3: 312]	Proceedings: Enlargement of the caecum in the rat.	Butterworth KR, Lake BG, Mason PL, et al.	Br J Pharmacol. 1975; 55: 260P.
[資料 4.3: 313]	Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs.	Savage DC, Dubos R.	J Exp Med. 1968; 128: 97-110.
[資料 4.3: 314]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam のラット腹腔内投与による 6 カ月間反復投与毒性試験	林 泰司、矢田 英昭、Auletta CS, et al.	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 155-76.
[資料 4.3: 315]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam のイヌ静脈内投与による 6 カ月間反復投与毒性試験	林 泰司、矢田 英昭、Blair M, et al.	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 177-97.
[資料 4.3: 316]	7170S 形自動分析装置による血液生化学的検査のバックグラウンドデータ（ラット、イヌ及びサル）	[REDACTED] [REDACTED], Japan	-
[資料 4.3: 317]	Guidance for Industry -Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical trials for Therapeutics in Adults Healthy Volunteers-	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	-
[資料 4.3: 318]	Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data, Division of Anti-Infective Drug Products, HFD-520. NDA 50-684 Tazobactam Sodium/Piperacillin Sodium Injectable (Astat), 1993.	U.S. Food and Drug Administration	-
[資料 4.3: 319]	Zosyn® 米国添付文書 Revised May, 2012.	-	-
[資料 4.3: 320]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤、Tazobactam および Piperacillin の変異原性試験	大内田 昭信、谷口 明美、河内 泰英、他	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 263-80.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 321]	Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: follow-up meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing-Aberdeen, Scotland, 2003-assay acceptance criteria, positive controls, and data evaluation.	Moore MM, Honma M, Clements J, et al.	Environ Mol Mutagen. 2006; 47: 1-5.
[資料 4.3: 322]	How to feed the rabbit (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) gastrointestinal tract.	Irlbeck NA.	J Anim Sci. 2001; 79(E. Suppl.): 343-6.
[資料 4.3: 323]	A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes.	Diehl KH, Hull R, Morton D, et al.	J Appl Toxicol. 2001; 21: 15-23.
[資料 4.3: 324]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験（第 1 報） -ラット腹腔内投与による受胎能および一般生殖能試験-	佐藤 利和, Lochry EA, Hoberman AM, et al.	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 199-214.
[資料 4.3: 325]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験（第 2 報） -ラット静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験-	佐藤 利和, Lochry EA, Hoberman AM, et al.	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 215-32.
[資料 4.3: 326]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験（第 3 報） -ラット腹腔内投与による周産期および授乳期投与試験-	佐藤 利和, Hoberman AM, Christian MS.	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 233-47.
[資料 4.3: 327]	Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes - conclusions from the 3rd international ESTP expert workshop.	Hall AP, Elcombe CR, Foster JR et al.	Toxicol Pathol. 2012; 40: 971-94.
[資料 4.3: 328]	Species comparison of anatomical and functional renal development.	Zoetis T, Hurt ME.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 111-20.
[資料 4.3: 329]	Animal models of anaphylaxis; Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2007; 7: 355-359.	Nauta A, Knippels L, Garssen J, et al.	-
[資料 4.3: 330]	Immunotoxicology of Drugs and Chemicals: an Experimental and Clinical Approach - Volume I: Principles and Methods of Immunotoxicology; Chapter 7 Nonclinical evaluation of the potential for hypersensitivity. 2004 (1):219-242	-	-
[資料 4.3: 331]	Tazobactam と Piperacillin の配合剤、Tazobactam および Piperacillin の抗原性試験	竹本 稔、松尾 弘也、小黒 元春、他	J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 249-62.
[資料 4.3: 332]	第十七改正日本薬局方 タゾバクタム	-	-
[資料 4.3: 333]	Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies.	Lewis RW, Billington R, Debryune E, et al.	Toxicol Pathol. 2002; 30: 66-74.
[資料 4.3: 334]	Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity in rats.	Watanabe M.	Acta Pathol Jpn. 1978; 28: 867-89.

1.12.1 添付資料一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 4.3: 335]	Ceftazidime の安全性に関する研究 (II): ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験	長谷川 隆司、細川 常通、野村 章、他	Chemotherapy. 1983; 31 Suppl 3: 842-63.
[資料 4.3: 336]	Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第 2 報) -ラット腹腔内投与亜急性、慢性毒性試験-	米田 豊昭、柴田 哲夫、正谷 博之、他	Chemotherapy. 1980; 28: 189-219.
[資料 4.3: 337]	セフルプレナムのラットにおける 13 週間静脈内投与による反復投与毒性試験	知本 忠士、早川 和宏、本岡 覚、他	Jpn Pharmacol Ther. 1997; 25(S6): 147-70.
[資料 4.3: 338]	Nonclinical juvenile toxicity testing (Chapter 8) In: Developmental and reproductive toxicology: A practical approach edited by Ronald D. Hood 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006: 263-327.	Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, et al.	-
[資料 4.3: 339]	Toxicology of cefazolin in animals.	Birkhead HA, Briggs GB, Saunders LZ.	J Infect Dis. 1973; 128: Suppl: S379-81.
[資料 4.3: 340]	Toxicologic evaluation of cefamandole nafate in laboratory animals.	Wold JS, Welles JS, Owen NV, et al.	J Infect Dis. 1978; 137 Suppl: S51-S59.
[資料 4.3: 341]	Ceftezole の一般毒性および胎仔への影響	二木 力夫、塩田 尚三、宇佐美 正義、他	Chemotherapy. 1976; 24: 671-702.
[資料 4.3: 342]	Population doubling: a simple and more accurate estimation of cell growth suppression in the in vitro assay for chromosomal aberrations that reduces irrelevant positive results.	Greenwood SK, Hill RB, Sun JT, et al.	Environ Mol Mutagen. 2004; 43: 36-44.
[資料 4.3: 343]	Adverse effects of newer cephalosporins. An update.	Thompson JW, Jacobs RF.	Drug Saf. 1993; 9: 132-42.
[資料 4.3: 344]	Safety of parenteral third-generation cephalosporins.	Fekety FR.	Am J Med. 1990; 88(4A): 38S-44S.

5 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

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro -In Vivo の関連を検討した試験報告書

1.12.1 添付資料一覧表

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.1: 04D4N7]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.2: 04D42G]	Analytical Method: Method for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.3: 04D4N9]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.4: 04D4NV]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.5: 04D4NC]	Stability Report: Evaluation of the Freeze/Thaw Stability of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.6: 04D4P0]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.7: 04D4P9]	Cross Validation Report: Cross Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.8: 04D42V]	Analytical Method: Method for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using Derivatization, Solid Phase Extraction and High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考
[資料 5.3.1.4.9: 04D4PH]	Method Validation Report: Partial Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	██████████	参考

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.10: 04D4Q7]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.11: 04D4Q5]	Stability Report: Evaluation of the Stability of CXA-101 in Human Plasma and Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.12: 04D4PG]	Method Validation Report: Cross Validation of Two Methods for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.13: 04D4QB]	Non-Interference Report: Non-Interference Evaluation of Tazobactam, Tazobactam M1, Midazolam, Hydroxymidazolam, Caffeine and Furosemide on the Analysis of CXA-101 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with MS/MS Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.14: 04D4QH]	Stability Report: Evaluation of the Bench top, Short-Term and Freeze/Thaw Stability of Ceftolozane (CXA-101), Tazobactam and Tazobactam M1 Combined in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.15: 04D42J]	Analytical Method: Method for the Determination of Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.16: 04D4NY]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Tazobactam and Tazobactam M-1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考
[資料 5.3.1.4.17: 04D4NZ]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam and Tazobactam M-1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.18: 04D4PL]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam and Tazobactam M-1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.19: 04D4Q8]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam and Tazobactam M-1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.20: 04D4QC]	Non-Interference Report: Non-Interference Evaluation of CXA-101, Midazolam, Hydroxymidazolam, Caffeine and Furosemide on the Analysis of Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.21: 04D42L]	Analytical Method: Method for the Determination of Piperacillin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.22: 04D4P6]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Piperacillin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.23: 04D4PM]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Piperacillin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.24: 04D4Q9]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Piperacillin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.25: 04D42M]	Analytical Method: Quantitative Determination of Urea Concentration in Human Plasma Using a Microplate-Based Method with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.26: 04D4P7]	Method Qualification Report: Qualification of a Method for the Determination of Urea in Human Plasma using Microplate-Based Assay with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.27: 04D4PF]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Urea in Human Plasma using Microplate-Based Assay with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.28: 04D42D]	Method LCMSC 207 Version 2.01: Quantitation of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.29: 04D4BS]	CXA-DDI-12-10/CR-090 Analytical Report Project RABK: Quantitation of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.30: 04D42C]	Method LCMS 317.1 Version 1.00: Quantitation of Furosemide in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.31: 04D4QM]	Method Validation Report LCMS 317.1 Project NXZ2: Quantitation of Furosemide in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.32: 04D4QN]	Non-Interference Validation Report LCMS 317.1 Project NXZ4: Non-Interference Validation for Quantitation of Furosemide in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.33: 04D42F]	Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.34: 04D4QT]	Method Validation Report LCMSC 97 Project XZX2: Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.35: 04D4QK]	Validation Report Addendum 3 LCMS 97 Version 2: Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.36: 04D4QL]	Method Validation Report Addendum 4 LCMS 97 Version 2 Project NEI5: Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.37: 04D4BT]	CXA-DDI-12-10/CR-091 Analytical Report Project RABL: Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.38: 04D42H]	Analytical Method: Method for the Determination of CXA-101 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.39: 04D4N8]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.40: 04D4NB]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of CXA-101 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.41: 04D4QD]	Non-Interference Report: Non-Interference Evaluation of Tazobactam, Tazobactam M1, Midazolam, Hydroxymidazolam, Caffeine and Furosemide on the Analysis of CXA-101 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.42: 04D4QJ]	Stability Report: Evaluation of the Bench top, Short-Term and Freeze/Thaw Stability of Ceftolozane (CXA-101), Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.43: 04D42K]	Analytical Method: Method for the Determination of Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.44: 04D4NW]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Tazobactam and Tazobactam M-1 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.45: 04D4NX]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam and Tazobactam M-1 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.46: 04D4QF]	Non-Interference Report: Non-Interference Evaluation of CXA-101, Midazolam, Hydroxymidazolam, Caffeine and Furosemide on the Analysis of Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.47: 04D42S]	Analytical Method: Method for the Determination of CXA-101 in Human Epithelial Lining Fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.48: 04D4PB]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Human Bronchoalveolar Lavage (BAL) fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.49: 04D4PN]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Ceftolozane (CXA-101) in Human ELF using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.50: 04D42R]	Analytical Method: Method for the Determination of Tazobactam in Human Epithelial Lining Fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.51: 04D4PC]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Tazobactam in Human Epithelial Lining Fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.52: 04D4PP]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Tazobactam in Human Epithelial Lining Fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.53: 04D42Q]	Analytical Method: Method for the Determination of Piperacillin in Preserved Human Epithelial Lining Fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.54: 04D4PD]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Piperacillin in Human Bronchoalveolar Lavage (BAL) fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.55: 04D4PQ]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Piperacillin in Human Bronchoalveolar Lavage (BAL) using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.56: 04D42P]	Analytical Method: Quantitative Determination of Urea Concentration in Human Epithelial Lining Fluid Using a Microplate-Based Method with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.57: 04D4P8]	Method Qualification Report: Qualification of a Method for the Determination of Urea in Human Epithelial Lining Fluid using Microplate-Based Assay with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.58: 04D4PS]	Partial Qualification Report: Partial Qualification of a Method for the High-Sensitivity Determination of Urea in Human Epithelial Lining Fluid using Microplate-Based Assay with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.59: 04D4PW]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability of Urea in Human Epithelial Lining Fluid and Plasma using Microplate-Based Assay with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.60: 04D42W]	Analytical Method: Methods for the Determination of Tazobactam, Tazobactam M1 and CXA-101 in Human Dialysate using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.61: 04D4PT]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of CXA-101 in Human Dialysate using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.62: 04D4PV]	Method Validation Report: Validation of a Method for the Determination of Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Dialysate using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.1.4.63: 04D4Q6]	Stability Report: Evaluation of the Extended Stability for Ceftolozane (CXA-101), Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Dialysate using High-Performance Liquid Chromatography with MS/MS Detection	[REDACTED]	参考

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.1.4.64: 04D42T]	Analytical Method: Method for the Determination of CXA-101 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.3.1.1: 101-01]	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous CXA-101 in Healthy Adult Subjects	Calixa Therapeutics, Inc.	参考
[資料 5.3.3.1.2: 201-01]	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous CXA-101, Tazobactam, and CXA-101/tazobactam Administered to Healthy Adult Subjects	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.3.1.3: 04DDF3]	Pharmacokinetic Report CALI-RAS-001	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.3.1.4: 11-07]	Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Multi-dose, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous CXA-201 Administered to Healthy Adult Subjects	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.3.1.5: 13-05]	A single-dose, open-label, parallel-group study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of ceftolozane/tazobactam administered intravenously to adult Japanese, Chinese and Caucasian healthy subjects	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 5.3.3.1.6: 10-03]	Prospective, Open-label, Multiple-dose Intrapulmonary Pharmacokinetic Study of Intravenous CXA-201 (CXA-101/tazobactam) and Piperacillin/tazobactam to Evaluate the Pulmonary Penetration and Safety of CXA-201 in Healthy Adult Volunteers	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.3.2: 04DDFS]	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-101/ Tazobactam and Metronidazole with that of Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections	[REDACTED]	参考

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.3.3.1: 101-02]	A Phase 1, Open-label, Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of a Single Intravenous Dose of CXA-101 in Subjects with Normal Renal Function or Mild Renal Impairment	Calixa Therapeutics, Inc.	参考
[資料 5.3.3.3.2: 201-02]	A Phase 1, Open-label, Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of a Single Intravenous Dose of CXA-101/tazobactam in Subjects with Normal Renal Function or Mild or Moderate Renal Impairment	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.3.3.3: 04DDF4]	Pharmacokinetic Report CUBI-RAS-001	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.3.3.4: 11-01]	Prospective, Open-Label, Pharmacokinetic Study of Intravenous CXA-201 in Subjects With Severe Renal Impairment and End Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.3.4.1: 12-10]	A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Potential of Ceftolozane/Tazobactam to Influence the Pharmacokinetics of CYP1A2, CYP3A4, and OAT1/OAT3 Probe Substrate Drugs in Healthy Subjects	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.3.5: 04DDG4]	Population PK/PD Analysis and Dose Recommendation of Ceftolozane/Tazobactam in Subjects with End-Stage-Renal-Disease (ESRD) on Hemodialysis	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.3.5: 04DDGD]	Population PK Meta-Analysis of Ceftolozane/Tazobactam (CXA-201) in Healthy Volunteers and Patients		参考
[資料 5.3.3.5: 04DDGK]	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of CXA-101 Plasma Concentrations in Subjects with Normal Renal Function		参考
[資料 5.3.3.5: 04DDGL]	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of CXA-101 Plasma Concentrations in Subjects with Normal Renal Function and Subjects with Impaired Renal Function		参考
[資料 5.3.3.5: 04KB9Q]	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation to Support Pediatric Dose Selection for Ceftolozane/Tazobactam (MK-7625A)		参考
[資料 5.3.3.5: 04T5T5]	Magnitude of Covariate Effects on Ceftolozane and Tazobactam Exposure in Adults		参考

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.4.1.1: 10-02]	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Moxifloxacin and Placebo Controlled, Four-Way Crossover Study of the Effects of a Single Intravenous Supra-Therapeutic Dose and a Single Intravenous Therapeutic Dose of CXA-101/tazobactam on the QT/QTC Intervals in Healthy Subjects	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 5.3.4.1.2: 04DDF5]	Pharmacokinetic Report CUBI-RAS-006	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.4.1.3: 04DDG6]	Cardiac Safety Report	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 5.3.4.1.4: 04DDG7]	Cardiac Safety Report Addendum Concentration/QT Analysis	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 5.3.4.1: 04DDGM]	Utilizing the MIC Distribution of 2008 US Surveillance Isolates to Predict Target Attainment against Various Organisms by Monte Carlo Simulation of CXA-101 Plasma Free Drug Concentrations in Subjects with Normal Renal Function	[REDACTED]	参考

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.4.2: 04DDFQ]	Population PK Analysis of Intravenous CXA-101 in Subjects with Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.4.2: 04DDFR]	Population PK/PD Modeling and Simulations of CXA-101 and Tazobactam to Support Optimal Dosing Strategies and Product Labeling	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.4.2: 04DDG9]	PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC TARGET ATTAINMENT ANALYSES SUPPORTING IN VITRO SUSCEPTIBILITY TEST INTERPRETIVE CRITERIA FOR CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM AGAINST ENTEROBACTERIACEAE	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.4.2: 04DDGB]	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses Supporting In Vitro Susceptibility Test Interpretive Criteria for Ceftolozane/Tazobactam Against <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.4.2: 04SQ2L]	Empirical Bayes Estimate Analysis of MK-7625A in Japanese subjects with complicated urinary tract infection and complicated intra-abdominal infection	MSD K.K and Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	参考

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

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.1.1: 10-04/05]	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam and Intravenous Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 5.3.5.1.2: 10-08/09]	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam with that of Meropenem in Complicated Intra-abdominal Infections.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	評価
[資料 5.3.5.1.3: 101-03]	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-101 and Intravenous Ceftazidime in Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.5.1.4: 10-01]	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study to Compare the Safety and Efficacy of Intravenous CXA-101/ tazobactam and Metronidazole with that of Meropenem in Complicated Intraabdominal Infections.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.2.1: 014]	単純性腎孟腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者を対象に ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験。	MSD K.K	評価
[資料 5.3.5.2.2: 013]	複雑性腹腔内感染症の日本人患者を対象にメトロニダゾール併用時の ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験。	MSD K.K	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.3.1: Sepsis]	敗血症に関する評価報告書 .	MSD K.K	評価
[資料 5.3.5.3: 04DC39]	Statistical Analysis Plan Integrated Analysis of Safety (ISS).	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	—
[資料 5.3.5.3: 04DC3T]	Integrated Summary of Safety Ceftolozane/Tazobactam.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	—

5.3.5.4 その他の試験報告書

1.12.1 添付資料一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.4: 04CT9W]	SURVEILLANCE OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ANTIMICROBIAL ACTIVITY WHEN TESTED AGAINST GRAM-NEGATIVE ORGANISMS AND STREPTOCOCCI ISOLATED IN EUROPE (2011), MOLECULAR EVALUATION OF <i>Pseudomonas aeruginosa</i> STRAINS FROM AN EUROPEAN SURVEILLANCE PROGRAM (SURVEILLANCE OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ANTIMICROBIAL ACTIVITY WHEN TESTED AGAINST GRAM-NEGATIVE ORGANISMS ISOLATED IN EUROPE [2011])	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04CTB6]	CANWARD 2011 Study: A National Population Based Surveillance System, Assessing the Prevalence of Antimicrobial Resistance in Pathogens Associated with Respiratory, Skin and Soft Tissue, Urinary and Bacteremic Infections in Hospitalized Patients in Canada	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04CTBF]	SURVEILLANCE OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ANTIMICROBIAL ACTIVITY WHEN TESTED AGAINST GRAM-NEGATIVE ORGANISMS AND STREPTOCOCCI ISOLATED IN THE USA (2011)	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04CY08]	SUMMARY OF ACTIVITY OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM IN GLOBAL SURVEILLANCE AND SPECTRUM OF ACTIVITY STUDIES: CXA.049.MC PHARMACOLOGY REPORT	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.5.4: 04CY4D]	SURVEILLANCE OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ANTIMICROBIAL ACTIVITY WHEN TESTED AGAINST GRAM-NEGATIVE ORGANISMS AND STREPTOCOCCI ISOLATED IN EUROPE (2012)	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04CY6Y]	CANWARD 2012 Study: A National Population Based Surveillance System, Assessing the Prevalence of Antimicrobial Resistance in Pathogens Associated with Respiratory, Skin and Soft Tissue, Urinary and Bacteremic Infections in Hospitalized Patients in Canada	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04CYFQ]	Surveillance of CXA-101/tazobactam against Target Gram-negative pathogens and Streptococci	[REDACTED]	参考

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.4: 04D9Q7]	COMPARISON OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ANNUAL GLOBAL SURVEILLANCE DATA (2011-2012) TO PATHOGENS FROM CLINICAL STUDIES CXA-CUTI-10-04, CXA-CUTI-10-5, CXA-CIAI-10-08 AND CXA-CIAI-10-09 DISTRIBUTION OF MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION (MIC) AND PROBABILITY OF TARGET ATTAINMENT WITH CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM: CXA.060.MC PHARMACOLOGY REPORT	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考
[資料 5.3.5.4: 04D9N8]	CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM: PHARMACODYNAMICS OF CEFTOLOZANE COMBINED WITH TAZOBACTAM IN A NEUTROPENIC MOUSE THIGH MODEL PHARMACODYNAMIC REPORT CXA.083.MC	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04D798]	The Pharmacodynamic Activities of the CXA-101	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04D9B7]	In vivo Pharmacodynamics of Ceftolozane Against Streptococcus and Pseudomonas in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model	[REDACTED]	参考
[資料 5.3.5.4: 04CXZJ]	SURVEILLANCE OF CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM ANTIMICROBIAL ACTIVITY WHEN TESTED AGAINST GRAM-NEGATIVE ORGANISMS AND STREPTOCOCCI ISOLATED IN THE USA (2012)	[REDACTED]	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.6.1: PSUR]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) for Ceftolozane Sulfate and Tazobactam Sodium [Reporting Interval: 19-SEP-2016 to 18-MAR-2017]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

1.12.1 添付資料一覧表

5.4 参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 1]	新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言 「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」.	日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会.	日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会 [Internet]. 「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」 [cited 2017 Oct 13]. Available from: http://www.chemistry.or.jp/guideline/souyakusokusin.html
[資料 5.4: 2]	抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言 「抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship : AS）プログラム推進のために」.	日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本 TDM 学会、日本医真菌学会.	日本化学療法学会雑誌. 2016; 64: 379-85.
[資料 5.4: 3]	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation [Internet]. 2001[cited 2016 Dec 8]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 4]	Normal Laboratory Values: Blood, Plasma, and Serum.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	社内資料
[資料 5.4: 5]	Pharmacokinetics of Tazobactam M1 Metabolite After Administration of Piperacillin/Tazobactam in Subjects with Renal Impairment.	Halstenson CE, Wong MO, Johnson CA, et al.	J Clin Pharmacol. 1994; 34: 1208-17.
[資料 5.4: 6]	Guidance for Industry- Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	July 2009. Drug Safety.
[資料 5.4: 7]	Guidance for Industry- Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	May 1998. BP 3.
[資料 5.4: 8]	Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Renal Function.	CHMP.	CHMP/EWP/225 /02. 23 June 2004.
[資料 5.4: 9]	Guidance for Industry- Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling DRAFT GUIDANCE.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	March 2010. Clinical Pharmacology. Revision 1.
[資料 5.4: 10]	Trending Eight Years of In Vitro Activity of Ertapenem and Comparators against <i>Escherichia coli</i> from Intra-abdominal Infections in North America—SMART 2002–2009.	Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, et al.	J Chemother. 2011; 23(5): 266-72.
[資料 5.4: 11]	MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates.	Turner PJ.	Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 63: 217-22.
[資料 5.4: 12]	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.	ライフサイエンス出版株式会社 2014.

1.12.1 添付資料一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 13]	2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections.	Sartelli M, Viale P, Catena F, et al.	Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 9]; 8(3): [29p.]. Available from: http://www.wjes.org/content/8/1/3
[資料 5.4: 14]	Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study.	Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al.	Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. World J Emerg Surg [Internet]. 2014 May [cited 2017 Aug 21]; 9(37): [10p.]. Available from: http://www.wjes.org/content/9/1/37
[資料 5.4: 15]	Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections.	Tellado J, Woods GL, Gesser R, et al.	Surg Infect. 2002; 3(4): 303-14.
[資料 5.4: 16]	In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study.	Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al.	Int J Antimicrob Agents. 2009; 34: 585-8.
[資料 5.4: 17]	Epidemiologic Trends, Occurrence of Extended-Spectrum β-Lactamase Production, and Performance of Ertapenem and Comparators in Patients with Intra-Abdominal Infections: Analysis of Global Trend Data from 2002-2007 from the SMART Study.	Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al.	Surg. Infect. 2010; 11: 371-8.
[資料 5.4: 18]	The epidemiology of the systemic inflammatory response.	Brun-Buisson C.	Intensive Care Med. 2000; 26: 64-74.

1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 19]	Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study.	Levy MM, Artigas A, Sohillips GS, et al.	Lancet Infect Dis. 2012; 12: 919-24.
[資料 5.4: 20]	JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 －尿路感染症・男性性器感染症－	一般社団法人日本感染症学会、公益社団法人日本化学療法学会、JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会、尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ。	日本化学療法学会雑誌. 2016; 64: 1-30.
[資料 5.4: 21]	日本版敗血症診療ガイドライン 2012.	日本集中治療医学 会 Sepsis Registry 委員会.	日集中医誌. 2013; 20: 124-73.
[資料 5.4: 22]	Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data.	CHMP.	EMA/CHMP/776 609/2011. 21 June 2012.
[資料 5.4: 23]	Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.	CHMP.	CPMP/EWP/558/ 95 rev 2. 15 December 2011.
[資料 5.4: 24]	Complicated UTI's Due to Urological Disorder.	Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al.	Guidelines on urological infections. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU). 2012. Chapter 4: 28-32.
[資料 5.4: 25]	Guidance for Industry- Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment DRAFT GUIDANCE.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	February 2012. Clinical/Antimicrobial. Revision 1.
[資料 5.4: 26]	Anti-Infective Treatment of Bacterial Urinary Tract Infections.	Wagenlehner FME, Pilatz A, Naber KG, et al.	Curr Med Chem. 2008; 15: 1412-27.
[資料 5.4: 27]	Surveillance Report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012.	ECDC.	Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2012.

1.12.1 添付資料一覧表

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 28]	Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America).	Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, for the SENTRY Participant Group North America.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2001; 40: 129-36.
[資料 5.4: 29]	Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010.	Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, et al.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 74: 62-7.
[資料 5.4: 30]	Meropenem: An Updated Review of its Use in the Management of Intra-Abdominal Infections.	Lowe MN, Lamb HM.	Drugs. 2000 Sep; 60: 619-46.
[資料 5.4: 31]	Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.	Clin Infect Dis. 2010; 50: 133-64.
[資料 5.4: 32]	Ertapenem versus Piperacillin-Tazobactam for Treatment of Mixed Anaerobic Complicated Intra-Abdominal, Complicated Skin and Skin Structure, and Acute Pelvic Infections.	Tellado J, Woods GL, Gesser R, et al.	Surg Infect. 2002; 3: 303-14.
[資料 5.4: 33]	Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study.	Ogura H, Gando S, Saito D, et al.	J Infect Chemother. 2014; 20: 157-62.
[資料 5.4: 34]	LEVAQUIN (levofloxacin)- Highlights of Prescribing Information.	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Prescribing information. April 2012.
[資料 5.4: 35]	Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter- Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America.	Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al.	Clin Infect Dis. 2010; 50: 625-63.
[資料 5.4: 36]	尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン 第2版	荒川創一、石川清仁、清田浩、他.	日本化学療法学会雑誌. 2016; 64: 479-93.
[資料 5.4: 37]	パンコマイシン耐性腸球菌	富田治芳、野村隆浩、久留島潤、他.	日本臨床微生物学雑誌. 2014; 24: 180-194.
[資料 5.4: 38]	単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者を対象に ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：P014）における微生物学的検査 検査番号： [REDACTED].	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	社内資料

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 39]	複雑性腹腔内感染症の日本人患者を対象にメトロニダゾール併用時の ceftolozane/tazobactam (MK-7625A) の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：P013）における微生物学的検査 検査番号：[REDACTED].	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	社内資料
[資料 5.4: 40]	抗菌薬臨床評価のガイドライン.	砂川慶介、山口恵三、柴孝也、他.	日本化学療法学会雑誌. 1998; 46: 410-37.
[資料 5.4: 41]	Guidance for Industry, Catheter-Related Bloodstream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, DRAFT GUIDANCE.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 1999 Clinical Antimicrobial.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Catheter-Related Bloodstream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, DRAFT GUIDANCE [Internat]. October 1999 [cited 2017 Jul 26] Clinical Antimicrobial. Available from: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/backgrd/3558b1a.pdf
[資料 5.4: 42]	PK/PD Target Attainment With Ceftolozane/Tazobactam Using Monte Carlo Simulation in Patients With Various Degrees of Renal Function, Including Augmented Renal Clearance and End-Stage Renal Disease.	Xiao AJ, Caro L, Popejoy MW, et al.	Infect Dis Ther. 2017; 6(1): 137-148.
[資料 5.4: 43]	Guidance for Industry-Drug Interaction Studies- Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	February 2012. Clinical Pharmacology.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 44]	Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function.	CHMP.	EMA/83874/201 4. 20 February 2014.
[資料 5.4: 45]	The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam.	Sörgel F, Kinzig M.	J Antimicrob Chemother. 1993; 31 Suppl. A: 39-60.
[資料 5.4: 46]	Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam.	Sörgel F, Kinzig M.	Intensive Care Med. 1994; 20: S14-20.
[資料 5.4: 47]	Pharmacokinetics of Beta-Lactam Antibiotics in Patients with Intra-Abdominal Disease: A Structured Review.	Adnan S, Peterson DL, Lipman J, et al.	Surg Infect. 2012; 13: 9-17.
[資料 5.4: 49]	Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of high dose extended interval piperacillin-tazobactam.	Kim MK, Xuan D, Quintiliani R, et al.	J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 259-67.
[資料 5.4: 50]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Two Dosing Regimens for Piperacillin-Tazobactam.	Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, et al.	Pharmacotherapy. 2002; 22: 569-77.
[資料 5.4: 51]	Clinical Role of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations.	Lee N, Yuen KY, Kumana CR.	Drugs. 2003; 63(14): 1511-24.
[資料 5.4: 52]	Interrelationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Determining Dosage Regimens for Broad-Spectrum Cephalosporins.	Craig WA.	Diagn Microbiol Infect Dis. 1995; 22: 89-96.
[資料 5.4: 53]	Table A-II-1 Pharmacokinetic Data.	Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al.	Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw Hill. 1996; 1712-92.
[資料 5.4: 54]	Cefpirome Clinical Pharmacokinetics.	Strenkoski LC, Nix DE.	Clin. Pharmacokinet. 1993; 25 (4): 263-73.
[資料 5.4: 55]	Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid.	Craig WA.	Infect Dis Clin N Am. 2003; 17: 479-501.
[資料 5.4: 56]	In Vivo Activities of Ceftolozane, a New Cephalosporin, with and without Tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and Enterobacteriaceae, Including Strains with Extended-Spectrum β -Lactamases, in the Thighs of Neutropenic Mice.	Craig WA, Andes DR.	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 1577-82.
[資料 5.4: 57]	Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review.	Andes D, Craig WA.	Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 261-8.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 58]	In Vivo Pharmacodynamics of Ceftobiprole against Multiple Bacterial Pathogens in Murine Thigh and Lung Infection Models.	Craig WA, Andes DR.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3492-6.
[資料 5.4: 59]	Correlation between In Vitro and In Vivo Activity of Antimicrobial Agents against Gram-Negative Bacilli in a Murine Infection Model.	Fantin B, Leggett J, Ebert S, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(7): 1413-22.
[資料 5.4: 60]	Concentration-Effect Relationship of Ceftazidime Explains Why the Time above the MIC Is 40 Percent for a Static Effect In Vivo.	Mouton JW, Punt N, Vinks AA.	Antimicrobial Agents Chemother. 2007; 51: 3449-51.
[資料 5.4: 61]	Limitations of Single Point Pharmacodynamic Analysis.	Ambrose PG, Quintiliani R.	Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 769.
[資料 5.4: 63]	Pharmacodynamics of Ceftolozane Combined with Tazobactam against Enterobacteriaceae in a Neutropenic Mouse Thigh Model.	Melchers MJ, Mavridou E, van Mil AC, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(12): 7272-7279.
[資料 5.4: 64]	Impact of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella</i> Species on Clinical Outcomes and Hospital Costs: A Matched Cohort Study.	Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, et al.	Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27: 1226-32.
[資料 5.4: 65]	Impact of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms on Clinical and Economic Outcomes in Patients With Urinary Tract Infection.	MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP.	Journal of Hospital Medicine. 2014; 9(4): 232-8.
[資料 5.4: 66]	Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections.	Wagenlehner FME, Cek M, Naber KG, et al.	World J Urol. 2012; 30: 59-67.
[資料 5.4: 67]	厚生労働省による平成 26 年（2014）患者調査の概況－表 1 年齢階級別にみた施設の種類別推計患者数。	厚生労働省.	厚生労働省 [Internet]. 平成 26 年（2014）患者調査の概況 [cited 2017 Nov 8]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20-kekka_gaiyou.html
[資料 5.4: 68]	厚生労働省による平成 26 年（2014）人口動態統計(確定数)の概況－第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）。	厚生労働省.	厚生労働省 [Internet]. 平成 26 年（2014）人口動態統計（確定数）の概況 [cited 2017 Aug 26]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html

1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 69]	厚生労働省による平成 28 年（2016）人口動態統計（確定数）の概況—第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）。	厚生労働省.	厚生労働省 [Internet]. 平成 28 年（2016）人口動態統計（確定数）の概況 [cited 2017 Nov 8]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/index.html
[資料 5.4: 70]	「検査部門公開情報 2009 年、2013 年、2015 年の年報」（厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業）。	JANIS.	JANIS [Internet]. 検査部門 JANIS（一般向け）期報・年報 [cited 2017 Nov 9]. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html
[資料 5.4: 71]	The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy.	Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, et al.	J Infect Chemother. 2011; 17: 126-8.
[資料 5.4: 72]	Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments.	Bjerklund Johansen TE, Çek M, Naber K, et al.	Eur Urol. 2007; 51: 1100-12.
[資料 5.4: 73]	Treatment of Bacterial Urinary Tract Infections: Presence and Future.	Wagenlehner FME, Naber KG.	Eur urol. 2006; 49: 235-44.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 74]	Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009-2011).	Sader HS, Flamm RK, Jones RN.	Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009-2011). J Chemother [Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Dec 8]; 26(3): [7p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091000
[資料 5.4: 75]	Intravenous Doripenem at 500 Milligrams versus Levofloxacin at 250 Milligrams, with an Option To Switch to Oral Therapy, for Treatment of Complicated Lower Urinary Tract Infection and Pyelonephritis.	Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al.	Antimicrobial Agents Chemother. 2009; 53: 3782-92.
[資料 5.4: 76]	Fluoroquinolone Resistance Among Gram-Negative Urinary Tract Pathogens: Global Smart Program Results, 2009-2010.	Bouchillon S, Hoban DJ, Badal R, et al.	The Open Microbiol J. 2012; 6: 74-8.
[資料 5.4: 77]	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて。	厚生労働省.	厚生労働省 [Internet]. 抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて [cited 2017 Dec 5]. Available from: http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourai/doc/tsuchi/T171024I0010.pdf
[資料 5.4: 78]	Guidelines on Urological Infections.	Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE.	European Association of Urology. 2015.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 79]	Guidelines on Urological Infections.	Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al.	Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2013 [cited 2016 Dec 8]. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf
[資料 5.4: 80]	Complicated urinary tract infection in adults.	Nicolle LE.	Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005; 16: 349-60.
[資料 5.4: 81]	International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.	Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.	CID. 2011; 52: e103-20.
[資料 5.4: 82]	JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 一腸管感染症－	一般社団法人日本 感染症学会、公益社 団法人日本化学療 法学会、 JAID/JSC 感染症治 療ガイド・ガイドラ イン作成委員会、 腸管感染症ワーキ ンググループ。	感染症学雑誌. 2016; 90 : 31-65.
[資料 5.4: 83]	Mortality for intra-abdominal infection is associated with intrinsic risk factors rather than the source of infection.	Inui T, Haridas M, Claridge JA, et al.	Surgery. 2009; 146: 654-62.
[資料 5.4: 84]	Prognosis in Intra-abdominal Infections: Multivariate Analysis on 604 Patients.	Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, et al.	Arch Surg. 1996; 131: 641-5.
[資料 5.4: 85]	Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy.	Goldstein EJ, Snydman DR.	J Antimicrob Chemother. 2004; 53 Suppl S2: ii29-36.
[資料 5.4: 86]	Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Sepsis.	Sawyer MD, Dunn DL.	Infect Dis Clin North Am. 1992; 6: 545-70.
[資料 5.4: 87]	Ertapenem Versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Results of a Double-Blind, Randomized Comparative Phase III Trial.	Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, et al.	Ann Surg. 2003; 237: 235-45.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 88]	Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study.	Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al.	Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. World J Emerg Surg [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Dec 8]; 7(36): [9p.]. Available from: http://www.wjes.org/content/7/1/36
[資料 5.4: 89]	National Hospital Discharge Survey: 2006 Annual Summary.	Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, et al.	Vital Health Stat. 2010;13: 1-79.
[資料 5.4: 90]	Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units.	Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al.	JAMA. 1995;274: 968-74.
[資料 5.4: 91]	Risk of Infection Following Laparotomy for Penetrating Abdominal Injury.	Dellinger EP, Oreskovich MR, Wertz MJ, et al.	Arch Surg. 1984; 119: 20-7.
[資料 5.4: 92]	Intra-abdominal Abscess After Blunt Abdominal Trauma.	Goins WA, Rodriguez A, Joshi M, et al.	Ann Surg. 1990; 212(1): 60-5.
[資料 5.4: 93]	Intra-abdominal Infection in Patients With Abdominal Trauma.	Morales CH, Villegas MI, Villavicencio R, et al.	Morales CH, Villegas MI, Villavicencio R, et al. Intra-abdominal Infection in Patients With Abdominal Trauma. Arch Surg [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Dec 8]; 139: [8p.]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/397658
[資料 5.4: 94]	Longitudinal Outcomes of Intra-abdominal Infection Complicated by Critical Illness.	Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR.	Surg Infect. 2004; 365-73.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 95]	Infectiological diagnostic problems in tertiary peritonitis.	Weiss G, Meyer F, Lippert H.	Langenbecks Arch Surg. 2006; 391: 473-82.
[資料 5.4: 96]	Intensive care unit management of intra-abdominal infection.	Marshall JC, Innes M.	Crit Care Med. 2003; 31: 2228-37.
[資料 5.4: 97]	Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.	Clinical Infectious Diseases. 2010; 50: 133-64.
[資料 5.4: 98]	Complicated Intra-Abdominal Infection In Adults 日本語版 成人における複雑性腹腔内感染症 (2010 Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America).	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. 日本語版監修 慶應義塾大学 名誉教授相川 直樹	International Guidelines Center. 2011.
[資料 5.4: 99]	2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections.	Sartelli M, Viale P, Catena F.	Sartelli M, Viale P, Catena F. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Dec 8]; 8(3): [29p.]. Available from http://www.wjes.org/content/8/1/3
[資料 5.4: 100]	Special Issue: TG13: Updated Tokyo Guidelines for acute cholangitis and acute cholecystitis.	Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer.	J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 1-109.
[資料 5.4: 101]	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis.	Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.	Chest. 101; 1992: 1644-55.

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 102]	日本版敗血症診療ガイドライン 2016.	日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会.	日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会[Internet]. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 [cited 2017 Oct 30]. Available from: http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf
[資料 5.4: 103]	厚生労働省による平成 27 年（2015）人口動態統計(確定数)の概況—第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）.	厚生労働省.	
[資料 5.4: 104]	厚生労働省による平成 17 年（2005）人口動態統計(確定数)の概況—第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）.	厚生労働省.	厚生労働省 [Internet]. 平成 17 年 人口動態統計 (確定数) の概況[cited 2017 Nov 9]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei05/index.html
[資料 5.4: 105]	Assessing available information on the burden of sepsis: Global estimates of incidence, prevalence and mortality.	Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB.	J Glob Health. 2012 Jun; 2(1): 010404.
[資料 5.4: 106]	Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013.	Centers for Disease Control.	Centers for Disease Control[Internet]. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013[cited 2016 Dec 8]. Available from: http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013
[資料 5.4: 107]	Infections with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae-Changing Epidemiology and Drug Treatment Choices.	Pitout JDD.	Drugs. 2010; 70: 313-33.
[資料 5.4: 108]	The Role of β -Lactam Antimicrobials as Single Agents in Treatment of Intra-Abdominal Infection.	Powell LL, Wilson SE.	Surg Infect. Premier Issue 2000; 1: 57-63.
[資料 5.4: 109]	Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention.	Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al.	Clin Infect Dis. 2011; 53: 60-7.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 110]	Carbapenem Resistance and Mortality in Institutionalized Elderly With Urinary Infection.	Marinosci F, Zizzo A, Coppola A, et al.	JAMDA. 2013; 14: 513-7.
[資料 5.4: 111]	Costs of Healthcare- and Community-Associated Infections With Antimicrobial-Resistant Versus Antimicrobial-Susceptible Organisms.	Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al.	Clin Infect Dis. 2012; 55: 807-15.
[資料 5.4: 112]	Economic Consequences of Failure of Initial Antibiotic Therapy in Hospitalized Adults with Complicated Intra-Abdominal Infections.	Edelsberg J, Berger A, Schell S, et al.	Surg Infect. 2008; 9(3): 335-47.
[資料 5.4: 113]	Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs.	Sturkenboom MCJM, Goettsch WG, Picelli G, et al.	Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 438-43.
[資料 5.4: 114]	Urinary Tract Infection Syndromes Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden.	Foxman B.	Infect Dis Clin North Am. 2014; 28(1): 1-13.
[資料 5.4: 115]	Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics Data from the PEP and PEAP-studies.	Bjerklund Johansen TE, Çek M, Naber KG, et al.	Int J Antimicrobial Agents. 2006; 28 Suppl S: S91-107.
[資料 5.4: 116]	Antimicrobial Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections and the New IDSA Guidelines - A Commentary and an Alternative European Approach According to Clinical Definition.	Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al.	Eur J Med Res. 2011; 16(3): 115-26.
[資料 5.4: 117]	FLAGYL (metronidazole) tablets.	G. D. Searle Division of Pfizer, Inc.	Prescribing Information. September 2013.
[資料 5.4: 118]	Package Insert -Zosyn (Piperacillin and Tazobactam for Injection, USPI).	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. a subsidiary of Pfizer, Inc.	Prescribing Information. 5/2017.
[資料 5.4: 119]	DORIBAX (doripenem for injection) for Intravenous Infusion.	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Prescribing Information. 2007.

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 120]	Package Insert - MAXIPIME (Cefepime Hydrochloride, USP) for Injection.	U.S. Food and Drug Administration.	U.S. Food and Drug Administration. Package Insert - MAXIPIME (Cefepime Hydrochloride, USP) for Injection. [Internet]. 2009 March [cited 2016 Dec 8]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050679s032lbl.pdf
[資料 5.4: 121]	Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection.	Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, et al.	Clin Infect Dis. 2010; 51: 641-50.