

# 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）並びにその同種同効品としてメロペネム水和物、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、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム及びセフトラジジム水和物の添付文書（2019年8月31日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（申請薬剤、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（申請薬剤）	メロペネム水和物（対照薬）	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	アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム	セフトラジウム水和物
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	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	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	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	大鵬薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	<p>&lt;適応菌種&gt; 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、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌</p> <p>&lt;適応症&gt; 敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍</p>	<p>1. 一般感染症 &lt;適応菌種&gt; メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セバシア、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>&lt;適応症&gt; 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>	<p>1. 一般感染症 &lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>&lt;適応症&gt; 敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>	<p>&lt;適応菌種&gt; 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・レットグリ、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>&lt;適応症&gt; 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎</p>	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セバシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）</p> <p>&lt;適応症&gt; 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（扁桃周囲炎を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎</p>	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セバシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）</p> <p>&lt;適応症&gt; 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（扁桃周囲炎を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎</p>
添付文書改訂日	—	2019年3月	2019年4月	2019年3月	2019年3月	2019年3月

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

カルバペネム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用メロペネム

メロペン<sup>®</sup>点滴用バイアル0.25gメロペン<sup>®</sup>点滴用バイアル0.5gメロペン<sup>®</sup>点滴用キット0.5gMeropen<sup>®</sup>

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬価収載	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1995年9月		2001年6月
再審査結果	2015年6月		
再評価結果	2004年9月		
効能追加	2010年1月		
国際誕生	1994年8月		

貯法：室温保存  
使用期限：外箱等に記載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- \*\* (1) 本剤の成分に対し過敏症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〕

**組成・性状**

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
剤形	バイアル	
有効成分・含量	1バイアル中メロペネム水和物 0.25g(力価)	1バイアル中メロペネム水和物 0.5g(力価)
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 52mg	乾燥炭酸ナトリウム 104mg
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤	

販売名	メロペン点滴用キット0.5g	
剤形	キット	
	上室	下室
	注射用メロペネム (用時溶解・粉末)	生理食塩液 (溶解液)
有効成分・含量	1キット中メロペネム水和物 0.5g(力価)	—
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 104mg	—
溶解液・含量	—	生理食塩液 100mL (100mL中 塩化ナトリウム 0.9g含有)
性状	白色～淡黄色の結晶性の 粉末の注射用製剤	無色澄明の注射液

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比 <sup>*</sup>
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		
2g(力価)/100mL		

\* 生理食塩液に対する比

**効能・効果****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、肺炎球菌属、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、フロピデンシア属、インフルエンザ菌、シェードモナス属、緑膿菌、パークホルテリア・セバシア、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、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子

宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

**2. 発熱性好中球減少症****【効能・効果に関連する使用上の注意】****\*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」<sup>1)</sup>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。

**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。  
・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱  
・好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>未満に減少することが予測される場合  
(2) 発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。  
(3) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。  
(4) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

**■用法・用量**

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剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

**1. 一般感染症****○化膿性髄膜炎以外の一般感染症**

通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。

通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。

**○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。

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。

## 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。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

(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

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

※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。〕

(2)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

## ■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)メロペネム水和物に関する注意

- 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
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 高度の腎障害のある患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 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。〕
- 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。〕

#### (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)

- 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。〕
- 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。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
- 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は、引き続き副作用症状に注意すること。
- 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。
- 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められないときには、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は、引き続き症状の改善等から判断し、**漫然と長期の投与を行わないこと**。

(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。

(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。

(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。

- 本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 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。
- 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

### 3. 相互作用

#### 併用禁忌(併用しないこと)

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。

### 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)、好酸球増多(3.5%：82例/2345例)等であった。市販後の使用成績調査5242例中567例(10.8%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(3.3%：174件)、AST(GOT)上昇(3.0%：155件)等であった。(再審査終了時)

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)

小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が52例中23例(44.2%)に認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(26.9%：14例)、AST(GOT)上昇(17.3%：9例)等であった。

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(成人)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が5例中5例に認められた。主な副作用は肝機能障害(4例)であった。

#### ○発熱性好中球減少症

承認時までの国内臨床試験(成人及び小児)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が107例中50例(46.7%)に認められた。主な副作用は肝機能障害(9.3%：10例)、ALT(GPT)上昇(8.4%：9例)、下痢(6.5%：7例)、AST(GOT)上昇(4.7%：5例)等であった。

特定使用成績調査(成人及び小児)1191例中187例(15.7%)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(5.3%：63件)、AST(GOT)上昇(4.5%：54件)、ALP上昇(3.0%：36件)等であった。(再審査終了時)

#### (1)重大な副作用

1) **ショック**(0.1%未満)、**アナフィラキシー**(0.1%未満) 観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*2) **急性腎障害等の重篤な腎障害**(0.1%未満) 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **劇症肝炎**(頻度不明※<sup>1)</sup>)、**肝機能障害**(0.1～5%未満)、**黄疸**(0.1%未満) 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を

十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)**

観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**5) 間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満)**

観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状(0.1%未満)**

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。

**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。

**8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(頻度不明※1)、白血球減少、血小板減少(0.1%未満)**

定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**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。

**(2) その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明※1)
<b>過敏症※2)</b>	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、掻痒、発赤	熱感
<b>血液※2)</b>	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現	
<b>肝臓</b>	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、LAP、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇	黄疸、コリンエステラーゼ低下	
<b>腎臓</b>	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 $\beta_2$ -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
<b>消化器</b>	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
<b>菌交代症</b>		口内炎、カンジダ症	
<b>ビタミン欠乏症</b>		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
<b>その他</b>	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK(CPK)上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)	ミオクロームス、せん妄

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。

**5. 高齢者への投与**

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)

(2)投与中は授乳を避けさせること。(ヒト母乳中へ移行することが報告されている。)

**7. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。国内の小児臨床試験では、軽度のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。〔副作用〕の項参照)

**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

(1)テストテープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬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。

**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 パイアル製剤を、25±2°Cで主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。

2)本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。

**10. その他の注意**

(1)化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。

(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、 $\gamma$ -GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿管管障害像が認められた。

(3)ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)及びALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

**■薬物動態**

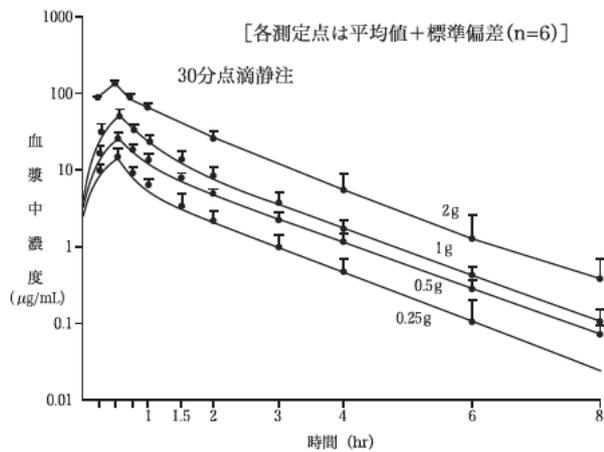
**1. 血中濃度**

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した。健康成人において連続投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった。<sup>3-5)</sup>

健康成人における薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax( $\mu$ g/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC( $\mu$ g·hr/mL)	CL <sub>T</sub> ※1)(L/hr)	CL <sub>R</sub> ※2)(L/hr)
0.25g(6例) <sup>3)</sup>	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g(6例) <sup>3)</sup>	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g(6例) <sup>3)</sup>	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g(6例) <sup>5)</sup>	131	0.92	170	12.01	測定せず

※1)血漿クリアランス ※2)腎クリアランス



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)<sup>3,5)</sup>

小児一般感染症患者に30分点滴静注した場合の血漿中濃度を用いて、ポピュレーションPK解析により得られたモデルは次表のとおりであった。<sup>6)</sup>

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

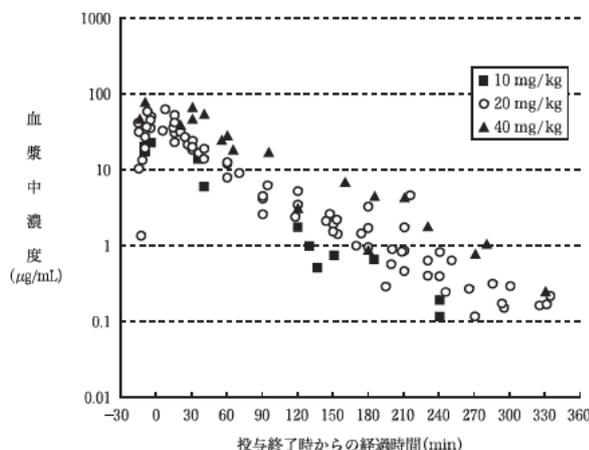
パラメータ	推定値 ± 標準誤差	CV %
クリアランス (L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積 (L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス (L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積 (L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

また、上記のモデルを用いて推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータ (投与条件: 30分点滴静注)

投与量 (例数)	薬物動態パラメータ		
	Cmax (µg/mL)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)
10mg/kg (6例)	23.34 ± 0.96	0.97 ± 0.03	21.91 ± 2.42
20mg/kg (36例)	47.65 ± 1.70	0.99 ± 0.04	46.83 ± 6.04
40mg/kg (8例)	97.33 ± 5.22	1.01 ± 0.04	101.55 ± 14.29

平均値 ± 標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度 (小児一般感染症患者)

## 2. 排泄

主として腎より排泄され、健康成人及び小児一般感染症患者に30分点滴静注後8時間までの尿中排泄率は、健康成人では投与量にかかわらず60~65%<sup>3)</sup>であり、小児一般感染症患者では平均61%<sup>7)</sup>であった。

## 3. 組織内移行

喀痰、<sup>8)</sup> 肺組織、<sup>9)</sup> 胆汁、胆のう、<sup>10)</sup> 腹腔内滲出液、<sup>11)</sup> 髄液<sup>7,12)</sup>等に良好な移行を示した。

## 4. 腎障害時の血中濃度、尿中排泄

腎障害のある患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した。<sup>13)</sup> また、海外においても同様の結果が得られている。<sup>14-16)</sup> 従って、本剤を腎障害のある患者に投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

腎障害のある患者における薬物動態パラメータ<sup>13)</sup>

Ccr <sup>※1)</sup> (mL/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL <sub>t</sub> <sup>※2)</sup> (L/hr)	CL <sub>r</sub> <sup>※3)</sup> (L/hr)
≥50 (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30~50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
≤30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

※1)クレアチニンクリアランス ※2)血漿クリアランス ※3)腎クリアランス

健康成人及び腎障害のある患者における薬物動態パラメータ (外国人)<sup>16)</sup>

Ccr <sup>※1)</sup> (mL/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg·hr/mL)	CL <sub>t</sub> <sup>※2)</sup> (L/hr)	CL <sub>r</sub> <sup>※3)</sup> (L/hr)
>80 (6例)	1.05	36	15.30	11.58
30~80 (10例)	1.93	88	6.50	4.37
2~30 (10例)	5.22	179	3.39	1.24
<2 (6例)	9.73	360	1.52	測定せず

※1)クレアチニンクリアランス ※2)血漿クリアランス ※3)腎クリアランス

## ■臨床成績

### 1. 一般感染症

#### (1)成人

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち承認適応症例を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、82.7% (1501例/1816例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率 (有効以上)	
		例数	(%)
敗血症		78/118 (66.1)	
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	31/32	(96.9)
	肛門周囲膿瘍	13/13	(100)
外科・整形外科領域感染症	骨髄炎	25/33	(75.8)
	関節炎	11/14	(78.6)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	51/62	(82.3)
呼吸器感染症	扁桃炎 (扁桃周囲膿瘍を含む)	21/23	(91.3)
	慢性呼吸器病変の二次感染	169/205	(82.4)
	肺炎	412/471	(87.5)
	肺膿瘍	17/20	(85.0)
尿路感染症	腎盂腎炎	122/158	(77.2)
	複雑性膀胱炎	222/278	(79.9)
肝・胆道感染症	胆嚢炎	19/20	(95.0)
	胆管炎	34/38	(89.5)
	肝膿瘍	5/9	(55.6)
腹膜炎		89/113 (78.8)	
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	19/20	(95.0)
	子宮内感染	44/44	(100)
	子宮旁結合織炎	10/12	(83.3)
眼科領域感染症	眼内炎 (全眼球炎を含む)	2/3	(66.7)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	36/46	(78.3)
	副鼻腔炎	27/29	(93.1)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	25/25	(100)
	顎骨周辺の蜂巣炎	14/22	(63.6)
合計		1501/1816 (82.7)	

国内で実施された化膿性髄膜炎患者 (成人5例) を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。また、細菌学的効果は、投与終了時及び投与終了8日目のいずれも「消失」であった。<sup>12)</sup>

化膿性髄膜炎の臨床効果

臨床効果	有効例数*	
	投与終了時	投与終了8日目
	5/5	5/5

\* 投与開始時から化膿性髄膜炎に伴う症状や所見の改善が認められ、髄液糖濃度 (又は髄液糖/血糖比) の上昇及び髄液細胞数の減少が認められた場合を「有効」と判定した。治験薬投与終了後から投与終了8日目までの間に他の抗菌薬を使用した場合も評価対象とした。5例中3例はバンコマイシンが併用され、5例中5例は副腎皮質ステロイドが併用された。

#### (2)小児

国内で実施された臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、95.9% (47例/49例)であった。<sup>7)</sup>

疾患別臨床効果

疾患名		有効率 (有効以上)	
		例数	(%)
敗血症		2/2	(-)
敗血症 (疑い)		4/4	(-)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	4/5	(-)
呼吸器感染症	肺炎	25/25	(100)
	肺膿瘍	0/1	(-)
尿路感染症	腎盂腎炎	3/3	(-)
化膿性髄膜炎		5/5	(-)

疾患名		有効率(有効以上)
		例数 (%)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	3/3 (-)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	1/1 (-)
合計		47/49 (95.9)

海外で実施された臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、98.6% (290例/294例)であった。また、化膿性髄膜炎については別試験で投与終了時の生存率で評価されており、97.3% (109例/112例)であった。

#### 疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上)
		例数 (%)
敗血症(疑い)		37/37 (100)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	37/38 (97.4)
外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	2/2 (-)
呼吸器感染症	肺炎	95/96 (99.0)
	肺膿瘍	1/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	71/72 (98.6)
腹腔内感染症	腹膜炎	6/6 (100)
化膿性髄膜炎		41/42 (97.6)
合計		290/294 (98.6)

## 2. 発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。<sup>17)</sup>

#### 解熱効果

	有効率*			
	投与4日目		投与7日目	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
成人	40/100 (40.0)	42/100 (42.0)		
小児	4/6 (-)	3/6 (-)		

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

## ■薬効薬理

### 1. 抗菌作用

グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対しても安定である。また、従来のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定である。<sup>18-23)</sup>

### 2. 作用機序

ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する。<sup>19)</sup>

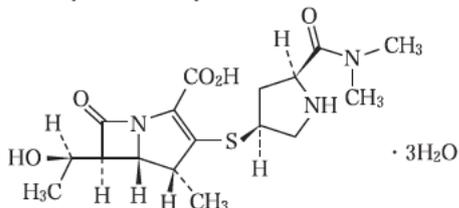
## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：メロペネム水和物(Meropenem Hydrate)

略号：MEPM

化学名：(4R, 5S, 6S)-3-[(3S, 5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

構造式：



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 3H<sub>2</sub>O

分子量：437.51

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。炭酸水素ナトリウム試液に溶ける。

融点：約170℃付近から黄色に着色し始め、230℃付近で黒色となって液化(分解)した。

分配係数：1-オクタノール：水系において本品は1-オクタノール層にほとんど分配されない。

## ■取扱い上の注意

### (1)注射液の調製法

#### 1)バイアル

通常0.25g～2.0g(力価)当たり100mL以上の日局生理食塩液等に溶解する。ただし、注射用水は等張にならないので使用しないこと。

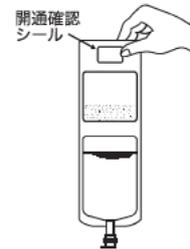
#### 2)キット

添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

(溶解操作方法)

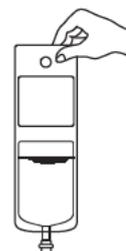
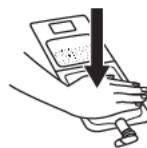
①使用直前に外袋を開封する。

②本品を展開する。



③溶解液部分を手のひらで押して隔壁を開通させ、さらに溶解液部分を繰り返し押し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。



(2)キットでは、下記の点に注意すること。

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

2)次の場合には使用しないこと。

①外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。

②隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。

③抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

3)容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

(3)主な輸液との配合変化

0.5gバイアル製剤を、25±2℃で主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が90%以上を示した時間は下表のとおりである。

輸液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名称	容量 (mL)	
生理食塩液	10	6
	100	24
5%ブドウ糖注射液	10	1
	100	3
キリット注5%	500	3
果糖注射液5%	500	3
アクチット注	200	6
10%EL-3号輸液	500	6
KN3号輸液	200	3
	500	6
ソリターT3号輸液	200・500	3
ソリターT3号G輸液	200	1
	500	3
フィジオゾール3号輸液	500	6
フルクトラクト注	200	3
	500	6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ボタコールR輸液	500	6
ラクテック注	250・500	6
ラクテックG輸液	500	3

## ■包装

メロベン点滴用バイアル0.25g：10バイアル

メロベン点滴用バイアル0.5g：10バイアル

メロベン点滴用キット0.5g：10キット

## ■主要文献

- \* 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) Sauberan, JB. et al. : *Pediatr Infect Dis J.*, 31(8) : 832, 2012.
- 3) 中島光好<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 258, 1992.
- 4) 大日本住友製薬資料：第I相3g反復投与試験
- 5) 大日本住友製薬資料：第I相6g反復投与試験
- 6) Ohata, Y. et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 26(5) : 523, 2011.
- 7) 豊永義清<sup>ほか</sup> : *日本化学療法学会雑誌*, 51(12) : 762, 2003.
- 8) 山崎 透<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 432, 1992.
- 9) 本田芳宏<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 302, 1992.
- 10) 由良二郎<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 520, 1992.
- 11) 小野成夫<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 500, 1992.
- 12) 大日本住友製薬資料：第III相6g髄膜炎国内臨床試験
- 13) Chimata, M. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37(2) : 229, 1993.
- 14) Christensson, B.A. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36(7) : 1532, 1992.
- 15) Leroy, A. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36(12) : 2794, 1992.
- 16) Leroy, A. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 42(5) : 535, 1992.
- 17) 今城健二<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 65(4) : 271, 2012.
- 18) 深澤万左友<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 74, 1992.
- 19) 住田能弘<sup>ほか</sup> : *Chemotherapy*, 40(S-1) : 90, 1992.
- 20) 出口浩一<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 49(2) : 175, 1996.
- 21) 鈴木由美子<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 52(12) : 695, 1999.
- 22) 鈴木由美子<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 54(4) : 145, 2001.
- 23) 金澤勝則<sup>ほか</sup> : *日本化学療法学会雑誌*, 52(1) : 1, 2004.
- 24) 山口恵三<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 57(1) : 70, 2004.
- 25) 山口恵三<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 58(6) : 655, 2005.
- 26) 山口恵三<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 60(6) : 344, 2007.
- 27) 山口恵三<sup>ほか</sup> : *Jpn. J. Antibiotics*, 64(2) : 53, 2011.
- 28) 渡辺祐子<sup>ほか</sup> : *感染症学雑誌*, 81(6) : 669, 2007.

## ■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

\*\*2019年4月改訂(第13版)( 部)  
\*2018年10月改訂

日本標準商品分類番号
876139

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱及びラベルに表示の期限内に使用すること

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

日本薬局方 注射用タゾバクタム・ピペラシリン

ゾシン® 静注用 2.25  
ゾシン® 静注用 4.5

	ゾシン静注用2.25	ゾシン静注用4.5
承認番号	22000AMX01706000	22000AMX01707000
薬価収載	2008年9月	2008年9月
販売開始	2008年10月	2008年10月
効能追加	2017年5月	
**再審査結果	2018年9月	

ZOSYN®

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 伝染性単核球症の患者  
〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕

【組成・性状】

販売名	ゾシン®静注用2.25	ゾシン®静注用4.5
成分・含量 (1バイアル中)	タゾバクタム0.25g(力価)及び ピペラシリン水和物2.0g(力価)	タゾバクタム0.5g(力価)及び ピペラシリン水和物4.0g(力価)
添加物	炭酸水素ナトリウム <sup>注1)</sup> 395mg	炭酸水素ナトリウム <sup>注1)</sup> 789mg
色・製剤	用時溶解して用いる白色～微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤	

注1) 溶解補助剤として使用しているが、凍結乾燥により炭酸ガス及び水として消失している。

溶解時のpH及び浸透圧比

溶解液	含量/溶解液量	pH	浸透圧比 <sup>注2)</sup>
注射用水	4.5g(力価)/20mL	5.7～6.0	約3
生理食塩液	4.5g(力価)/20mL 4.5g(力価)/100mL	5.7～6.0 5.0～5.6	約4 約2
5%(w/v)ブドウ糖注射液	4.5g(力価)/20mL 4.5g(力価)/100mL	5.7～6.0 5.1～5.7	約4 約2

注2) 生理食塩液に対する比

Na含有量：ゾシン静注用4.5 中、Na 9.39mEq(216mg)を含有する。

【効能又は効果】

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、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、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

2. 発熱性好中球減少症

の関与が考えられ、本剤に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与すること。

2. 発熱性好中球減少症

(1)本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。

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

(2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

(3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

(4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

【用法及び用量】

1. 一般感染症

・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

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

・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回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、β-lactamase

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

## 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。

### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 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、成人の腎盂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、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 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。

## 【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)

- 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〕
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者  
〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕
- 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)〕
- 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〕
- 出血素因のある患者  
〔出血傾向を助長するおそれがある〕
- 肝障害のある患者  
〔血中濃度が持続するおそれがある〕
- 高齢者  
〔「5.高齢者への投与」の項参照〕
- 乳・幼児  
〔乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすい(「7.小児等への投与」の項参照)〕

### 2. 重要な基本的注意

- 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。

- 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。
- 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。
- 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(2)本剤の投与に際しては、頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うことが望ましい。

(3)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。

- 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〕
- 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。
- 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

### 3. 相互作用

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター(OAT1、OAT3)阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。
抗凝血薬(ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相対的に作用が増強するものと考えられる。
バンコマイシン	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。

### \*\*4. 副作用

#### ○一般感染症<sup>1~7)</sup>

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験における副作用評価可能症例数は486例で、副作用発現率は61.1%(297例)であった。主な副作用は下痢28.6%、便秘2.7%、発疹2.1%、嘔吐及び発熱1.9%、肝機能異常及び頭痛1.4%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてALT(GPT)上昇12.6%、 $\gamma$ -GTP上昇9.9%、AST(GOT)上昇9.7%、好酸球増多6.4%、ALP上昇3.7%等であった。

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)

小児の腹腔内感染症に対する特定使用成績調査148例中8.1%(12例)に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は下痢4.1%、肝機能異常1.4%、発疹1.4%、眼瞼浮腫、肝障害、発熱及び白血球数減少がそれぞれ0.7%であった。(腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に関する再審査終了時)

#### ○発熱性好中球減少症<sup>8)</sup>

臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1%(53例)であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主として $\gamma$ -GTP上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT(GPT)上昇2.3%等であった。

(1)重大な副作用<sup>注3)</sup>

- 1)ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘息様発作、痒痒等）（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、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し、適切な処置を行うこと。
- 5)汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血（初期症状：発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血、貧血、黄疸等）（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7)間質性肺炎、PIE症候群：間質性肺炎(0.5%)、PIE症候群等（頻度不明）（初期症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8)横紋筋融解症：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症(0.2%)があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9)薬剤性過敏症候群<sup>9)</sup>：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、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ので注意すること。

(2)その他の副作用<sup>注3)</sup>

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症			発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、痒痒、発熱、潮紅、浮腫	水疱性皮膚炎

種類	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
血液		好酸球増多	白血球減少、好中球減少、顆粒球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、リンパ球増多、単球増多、血小板増多	出血傾向（紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む）
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	LDH上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇	
消化器		下痢、軟便	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、腹部不快感、腹痛、白色便、口内炎、口唇炎	胸やけ、腹部膨満感、下血
中枢神経	痙攣等の神経症状			
菌交代症			カンジダ症	
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状、ビタミンB群欠乏症状 <sup>注4)</sup>			
その他			意識レベル低下、めまい、不眠、頭痛、関節痛、CK(CPK)上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、アンモニウム血症、低カルウム血症、クロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリウム陽性	動悸、発汗、胸内苦悶感、胸部痛、背部異常感、悪寒、総蛋白減少、アルブミン低下、血糖値低下

注3)頻度は臨床試験の成績に基づき記載した。

注4)ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)

5. 高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、患者の状態を十分に観察し、例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。
- (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2)動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
- (2)乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。  
〔下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%(15例/26例)、2歳以上6歳未満で40.6%(13例/32例)であった〕

## 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)本剤の投与により、ベネディクト試薬、フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では、偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2)直接クーモス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

## 9. 過量投与

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

## 10. 適用上の注意

### (1)調製方法：

- 1)点滴静注に際しては補液に溶解して注射すること。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射すること。
- 2)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いこと(溶液が等張にならないため)。
- 4)溶解後は速やかに使用すること。
- 5)アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

### (2)調製時：

#### 1)配合変化<sup>10)</sup>

- ①下記製剤と配合すると、不溶物が析出することがあるので、配合しないこと。  
ジェムザール注射用1g、サンラビン点滴静注用250mg、フェジン静注40mg
- ②下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので、配合しないこと。  
アミゼットB輸液、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時間後で著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること。  
アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリプロン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。  
パンスポリン静注用1g、ロセフィン静注用1g

#### 2)調製時の注意

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

(3)投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。

(4)静脈内投与時：次のことから、静脈内注射にあつては注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度はできるかぎり緩徐にし、必要に応じて輸液等で希釈して注射すること。

- 1)静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。

2)ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

3)ウサギを用いた局所刺激性試験(筋肉・血管)において、注射局所に刺激性が認められた。

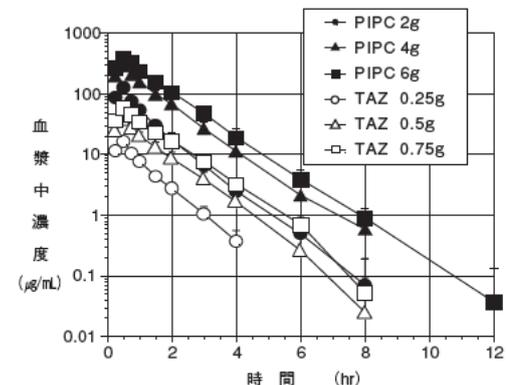
## 11. その他の注意

- (1)外国において囊胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。
- (2)併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。
- (3)幼若イヌを用いた反復投与毒性試験(生後2~4日のイヌに720mg/kg/日を5週間、あるいは生後52~64日のイヌに4,500mg/kg/日を7週間)で、散在性の腎囊胞が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度<sup>3,8,11)</sup>

健康成人に本剤(2.25g、4.5g及び6.75g<sup>注5)</sup>を、30分点滴静注したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは図1のとおりであり、タゾパクタム(TAZ)、ピペラシリン(PIPC)の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した。なお、4.5g、30分点滴静注反復投与時の薬物動態は変化せず、蓄積性はみられなかった<sup>11)</sup>



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

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

図1 健康成人における30分間点滴静注時の血漿中濃度

注5)本剤の承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

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

## 【臨床成績】

### 臨床効果

#### 1. 一般感染症

全国延べ240施設で実施された臨床成績の概要は次表のとおりである<sup>1-7)</sup>

#### ●疾患群別有効率<sup>※5</sup>

疾患群	有効率	原因菌判別別有効率	適応菌種のみ有効率
敗血症	19/20(95.0%)	6/6(100%)	5/5(100%)
肺炎 <sup>※6</sup>	148/165(89.7%)	76/80(95.0%)	76/80(95.0%)
腎盂腎炎	30/31(96.8%)	30/31(96.8%)	28/29(96.6%)
複雑性膀胱炎	29/29(100%)	29/29(100%)	26/26(100%)
腹膜炎	33/37(89.2%)	23/26(88.5%)	23/26(88.5%)
腹腔内膿瘍	26/28(92.9%)	24/26(92.3%)	22/24(91.7%)
胆嚢炎	18/18(100%)	14/14(100%)	13/13(100%)
胆管炎	4/4(100%)	4/4(100%)	4/4(100%)
小児肺炎	49/50(98.0%)	40/41(97.6%)	40/41(97.6%)
小児腎盂腎炎	4/4(100%)	4/4(100%)	4/4(100%)
小児複雑性膀胱炎	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)
合計	361/387(93.3%)	251/262(95.8%)	242/253(95.7%)

<sup>※5</sup> 投与終了時又は中止時の有効率

<sup>※6</sup> 院内肺炎の投与終了時又は中止時及び投与終了7日後の有効率は各々16/18(88.9%)及び12/18(66.7%)であった。

#### ●菌種別菌消失率(適応症のみの菌消失率)

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	19/20(95.0%)	2/2(100%)	21/22(95.5%)
レンサ球菌属	20/21(95.2%)		20/21(95.2%)
肺炎球菌	50/50(100%)	22/23(95.7%)	72/73(98.6%)
腸球菌属	35/39(89.7%)		35/39(89.7%)
モラクセラ(ブドウ)・カタリス	5/5(100%)	11/11(100%)	16/16(100%)
大腸菌	58/61(95.1%)	4/4(100%)	62/65(95.4%)
シトロバクター属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クレブシエラ属	22/23(95.7%)		22/23(95.7%)
エンテロバクター属	11/11(100%)		11/11(100%)
セラチア属	1/1(100%)	1/1(100%)	2/2(100%)
プロテウス属	2/2(100%)		2/2(100%)
インフルエンザ菌	18/18(100%)	25/29(86.2%)	43/47(91.5%)
緑膿菌	16/20(80.0%)		16/20(80.0%)
アシネトバクター属	1/1(100%)		1/1(100%)
ペプトストレプトコッカス属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クロストリジウム属	4/4(100%)		4/4(100%)
バクテロイデス属	26/28(92.9%)		26/28(92.9%)
プレボテラ属	1/2(50.0%)		1/2(50.0%)
合計	301/320(94.1%)	65/70(92.9%)	366/390(93.8%)

#### 2. 発熱性好中球減少症

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

#### ●解熱効果及び臨床効果

対象患者	解熱効果 <sup>※7</sup>		臨床効果
	投与4日目	投与終了/中止時	投与終了/中止時
成人	47/94(50.0%)	58/94(61.7%)	55/93(59.1%)
小児	5/8(62.5%)	5/8(62.5%)	6/8(75.0%)

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

## 【薬効薬理】

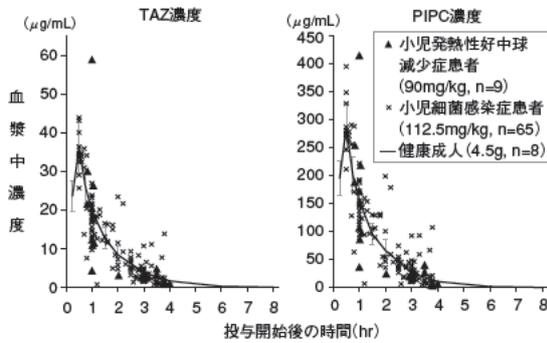
#### 1. 抗菌作用<sup>25-30)</sup>

(1) ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌等のグラム陰性菌及び嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。

(2)  $\beta$ -ラクタマーゼ産生のピペラシリン耐性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

#### 2. 作用機序<sup>31-36)</sup>

タゾバクタムが $\beta$ -ラクタマーゼのペニシリンナーゼ、セファロスポリンナーゼ及び基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼを強く不活性化するため、ピペラシリンがこれらの酵素によって加水分解されることを防衛し、ピペラシリン耐性菌に対して抗菌力を示す。また、ピペラシリンは細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を示す。



患者	年齢区分 [例数]	年齢 [体重(kg)]	薬剤	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>T</sub> (L/hr/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)
小児発熱性好中球減少症患者 <sup>※3</sup> (90mg/kg)	1~13歳 [n=9]	6±4歳 [18.8±7.7]	TAZ	34.3±20.2	21.8±16.2	0.8±0.4	0.39±0.23	0.53±0.52
			PIPC	265.3±136.4	175.3±113.6	0.8±0.3	0.39±0.23	0.49±0.48
小児細菌感染症患者 <sup>※4</sup> (112.5mg/kg)	<9ヶ月 [n=7]	7.3±0.5ヶ月 [8.0±1.0]	TAZ	57.9±10.1	27.2±0.8	1.3±0.2	0.22±0.04	0.40±0.01
			PIPC	480.1±87.9	227.5±6.7	1.3±0.2	0.21±0.04	0.38±0.01
	9ヶ月~2歳 [n=19]	14.6±4.0ヶ月 [9.5±1.3]	TAZ	48.0±10.8	26.8±0.9	1.1±0.2	0.27±0.04	0.39±0.01
			PIPC	388.3±94.5	222.9±7.5	1.0±0.2	0.27±0.04	0.38±0.00
	2~<6歳 [n=31]	3.3±1.2歳 [14.7±2.8]	TAZ	40.9±5.1	27.2±0.7	0.9±0.1	0.31±0.04	0.38±0.00
			PIPC	330.3±39.9	224.2±6.0	0.8±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
	6~<12歳 [n=6]	8.7±1.5歳 [31.5±12.3]	TAZ	44.1±16.7	26.9±3.1	1.0±0.3	0.29±0.07	0.36±0.00
			PIPC	365.1±141.1	222.2±26.5	1.0±0.3	0.28±0.07	0.35±0.00
≥12歳 [n=2]	12, 14歳 [46.2, 48]	TAZ	41.1±1.1	23.3±1.7	1.0±0.0	0.26±0.00	0.36±0.00	
		PIPC	340.2±14.6	191.3±16.5	1.0±0.1	0.25±0.02	0.35±0.00	

(平均±標準偏差)

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

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

図2 小児患者における30分間点滴静注時の血中濃度散布図

#### 2. 組織内移行<sup>12-21)</sup>

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤において喀痰、肺、腎、女性性器、腹腔内滲出液、胆汁等への移行が認められている。

#### 3. 代謝<sup>22)</sup>

ヒト血漿、尿中にTAZの非活性代謝物である2-アミノ-3-メチル-3-スルフィノ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)酪酸(M-1)及びPIPCの活性代謝物であるPIPCの脱エチル体(DEt-PIPC)が認められている。

#### 4. 排泄<sup>11,12,23)</sup>

健康成人に本剤4.5gを30分点滴静注したときの12時間までの尿中排泄率はTAZが71.2%、PIPCが52.9%であった<sup>11)</sup> また、TAZとPIPCの配合比が1:4製剤での小児患者における投与後6時間までの尿中排泄率はTAZが43.3~56.9%、PIPCが39.9~56.4%であった<sup>12)</sup>

なお、*in vitro*試験で、タゾバクタム及びピペラシリンは、有機アニオントランスポーター(OAT1、OAT3)を阻害した<sup>23)</sup>

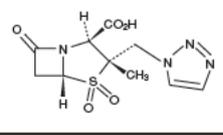
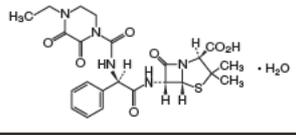
#### 5. 腎機能障害患者での薬物動態<sup>24)</sup>

腎機能障害患者において、腎機能の低下に依存した本剤のt<sub>1/2</sub>の遅延及びAUC<sub>0-t</sub>の増加が認められており、腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合にはその障害の程度により投与量の減量又は投与間隔をあけて投与する必要がある。

3.375g 30分点滴静注時、5日目のパラメータ[外国人]<sup>注5)</sup>

C <sub>cr</sub> (mL/min)	例数	1日 投与間隔	TAZ		PIPC	
			AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
>90	6	4時間ごと	24.9	0.71	196	0.95
41~60	6	4時間ごと	65.9	2.15	437	1.71
21~40	1	6時間ごと	56.1	1.89	301	0.99
≤20	3	8時間ごと	107	6.00	592	2.89

## 【有効成分に関する理化学的知見】

項目	タゾバクタム	ピペラシリン水和物
一般名	タゾバクタム (Tazobactam) (略号：TAZ)	ピペラシリン水和物 (Piperacillin Hydrate) (略号：PIPC・H <sub>2</sub> O)
化学名	(2S,3S,5R)-3-Methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide	(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-[(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-phenylacetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid monohydrate
構造式		
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S・H <sub>2</sub> O
分子量	300.29	535.57
性状	白色～微黄白色の結晶性の粉末である。 ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくい。 炭酸水素ナトリウム溶液(3→100)に溶ける。	白色の結晶性の粉末である。 メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。
融点	184℃付近(分解)	150～160℃(分解)
分配係数	1.5×10 <sup>-3</sup> (1-オクタノール/水、pH7)	7.1×10 <sup>-2</sup> (1-オクタノール/水、pH7)

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

ゾシン静注用 2.25：10バイアル

ゾシン静注用 4.5：10バイアル

## 【主要文献】

- 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，73-87(2010)
- 荒川創一ほか：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，62-72(2010)
- 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，88-102(2010)
- 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，11-28(2010)
- 渡辺 彰ほか：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，29-49(2010)
- 相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，50-61(2010)
- 三嶋廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌，60(5)，560-572(2012)
- Tamura, K. et al. : J. Infect. Chemother., 21, 654-662(2015)

9)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群

- 社内資料，配合変化試験(2008)
- 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌，58(S-1)，1-10(2010)
- 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot., 48(3)，311-345(1995)
- 大石和徳ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，452-467(1994)
- 渡辺 彰ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，332-345(1994)
- 宮本直哉ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，636-641(1994)
- 北川敏博ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，559-567(1994)
- 谷村 弘ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，612-628(1994)
- 清水宏之ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，568-571(1994)
- 保田仁介ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，657-665(1994)
- 神崎寛子ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，666-670(1994)
- 穴戸春美ほか：社内資料，肺組織及び胸水中移行(1:4製剤)
- 松本慶蔵ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，281-299(1994)
- 社内資料，タゾバクタム及びピペラシリンのヒト有機アニオントランスポーターに対する阻害作用の検討(2007)
- ويس社 社内資料，腎機能障害患者での薬物動態(1991)
- 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用(2006)
- 伊東優子ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用(β-ラクタマーゼ産生菌)(2006)
- 田中知暁ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用(BLPACR)(2006)
- 福田淑子ほか：富山化学工業(株) 社内資料，抗菌作用(ESBL産生菌)(2007)
- 山口恵三ほか：日本化学療法学会雑誌，59(2)，177-187(2011)
- Kuck, NA. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 33(11)，1964-1969(1989)
- 西野武志ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，73-101(1994)
- 櫻田千恵子ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，135-155(1994)
- Higashitani, F. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 25(4)，567-574(1990)
- 栗原(新井)京子ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，51-61(1994)
- 南 新三郎ほか：Chemotherapy, 42(S-2)，164-177(1994)
- 石井良和ほか：Therapeutic Research, 15, 4135-4139(1994)

## \*\*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
 大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課  
 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

日本薬局方 注射用セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム

**スルペラゾン<sup>®</sup> 静注用0.5g**  
**スルペラゾン<sup>®</sup> 静注用1g**  
**スルペラゾン<sup>®</sup> キット静注用1g**

**Sulperazon<sup>®</sup> for Intravenous Use 0.5g**  
**Sulperazon<sup>®</sup> for Intravenous Use 1g**  
**Sulperazon<sup>®</sup> Kit for Intravenous Use 1g**

	0.5g	1g	キット1g
承認番号	16100EMZ01710	16100EMZ01711	22100AMX00933
薬価収載	1986年6月		2009年9月
販売開始	1986年6月		2009年12月
再審査結果	1993年9月		-
再評価結果	2004年9月		-
国際誕生	1986年4月		

貯法：室温保存  
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

※※ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】**

※※ セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

1. 組成

1 パリアル中：

販売名 成分	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 セフォペラゾンナトリウム 0.25g（力価）	日局 セフォ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 0.25g（力価）	日局 スルバクタムナトリウム 0.5g（力価）
添加物	pH調節剤	pH調節剤

1 キット中：

販売名 成分	スルペラゾンキット静注用1g	
上室	日局 セフォ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）
	pH調節剤	
下室	溶解液 日局 生理食塩液 100mL	

1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に粉末抗生物質、下室に溶解液（生理食塩液）を充填した注射剤。

2. 性状

本剤は白色～帯黄白色の塊又は粉末で、用時溶解して用いるバイアル入り、またはキット（プラスチック容器入り）の静注用製剤である。本剤にはおいはなく、味はわずかに苦く、水又は生理食塩液に溶けやすい。

pH：4.5～6.5（1g（力価）/10mL、蒸留水）

本剤を下記溶解液に溶解したときの浸透圧比は次のとおりである。

溶解液	日局 注射用水	日局 生理食塩液		日局 ブドウ糖注射液5%	
濃度	1g（力価） /10mL	1g（力価） /10mL	1g（力価） /100mL	1g（力価） /10mL	1g（力価） /100mL
pH	5.7	5.8	5.8	6.0	5.3
浸透圧比 <sup>注</sup>	約2	約3	約1	約3	約1

注：生理食塩液に対する比

**【効能・効果】**

＜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、プロピオンシア・レットゲリ、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、ブレボテラ属

＜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、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

※【効能・効果に関連する使用上の注意】

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<sup>1)</sup>」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】**

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。

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）まで増量し2回に分けて投与する。小児では1日量160mg（力価）/kgまで増量し2～4回に分けて投与する。

＜静脈内注射の場合＞

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。

＜点滴静脈内注射の場合＞

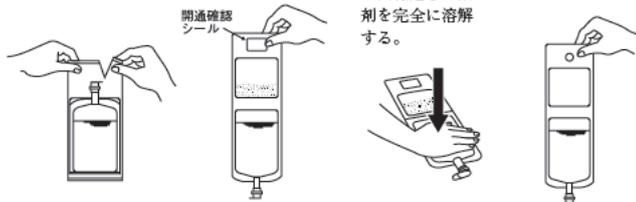
補液に溶解して用いる。（注意：注射用水を用いると溶液が等張にならないため用いないこと）

＜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。

### (キットの溶解操作方法)

- (1)使用時に外袋を (2)本品を展開する。 (3)溶解液部分を手で押して隔壁を開通させる。 (4)溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



なお、溶解後は速やかに使用すること。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、β-ラクタマーゼ産生菌、かつセフォペラゾン耐性菌を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。

### 【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）

##### バイアル及びキット共通

- 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
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすいため質を有する患者
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

##### キットのみ

- 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、悪化するおそれがある。〕
- 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。〕

#### 2. 重要な基本的注意

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。

- 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。
- 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。
- 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤（フロセミド等）	類似化合物（他のセフェム系薬剤）との併用により腎障害増強作用が報告されているので、併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は不明だが、利尿剤による脱水などで尿管細胞へのセフェム薬の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。
アルコール	ジスルフィラム様作用（潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等）があらわれることがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間はアルコールの摂取を避けること。	テトラゾールチオメチル基が、肝におけるエタノールの分解を阻害することで、血中アセトアルデヒドの蓄積が生じ、潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛などがあらわれることがある。

#### 4. 副作用<sup>2)</sup>

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

- ショック、アナフィラキシー（呼吸困難等）（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>：ショック、アナフィラキシー（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。
- 急性腎障害（頻度不明<sup>注1)</sup>：急性腎障害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。
- 偽膜性大腸炎（頻度不明<sup>注1)</sup>：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。
- 間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 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<sup>注1)</sup>：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。
- 血液障害（頻度不明<sup>注1)</sup>：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。
- 劇症肝炎（頻度不明<sup>注1)</sup>、肝機能障害（頻度不明<sup>注1)</sup>、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。

注：自発報告のため頻度不明。

#### (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。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹（斑状丘疹性皮膚疹等）、そう痒	蕁麻疹、紅斑	
血液		赤血球減少、血小板増多、白血球減少、好酸球増多	貧血	
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇	ビリルビンの上昇		
消化器		下痢、軟便、悪心・嘔吐		
中枢神経				痙攣
菌交代			口内炎、カンジダ症	
その他		発熱 <sup>注2)</sup>	頭痛、血尿	ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）、低血圧、血管炎、注射部静脈炎、注射部痛

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。

## 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<sup>3)</sup>

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

## 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

- (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

$\beta$ -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**：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) **投与时**：本剤は静脈内のみ投与し、皮下や筋肉内には投与しないこと。

- (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。

## 11. その他の注意

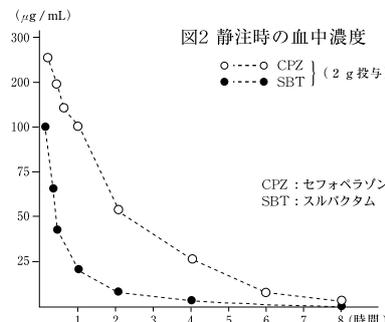
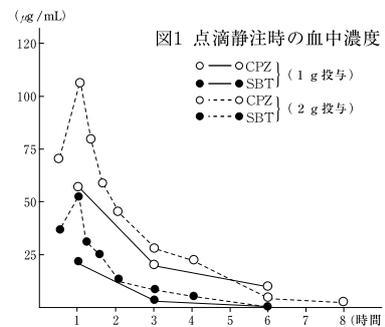
幼若ラットに皮下投与した実験において精巣萎縮、精子形成抑制作用が発現したとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>4-7)</sup>

成人患者5例に1g（力価）また健康成人4名に2g（力価）を1時間かけて点滴静注したときのセフォペラゾン、スルバクタムの平均血中濃度の推移は図1のとおりであり、健康成人5名に2g（力価）を5分間かけて静注したときは図2のとおりであった。

また2g（力価）を1日2回、3日間連続投与したが、ほぼ同じ血中濃度の推移が得られ、蓄積は認められなかった。



### 2. 尿中排泄<sup>4)</sup>

成人患者5例に1g（力価）を点滴静注した時の平均尿中濃度は、静注後2～3時間でスルバクタム1,704.5 $\mu$ g/mL、セフォペラゾン559.7 $\mu$ g/mLとなり、以後漸減し、投与後12時間までの尿中回収率はスルバクタム72.0%、セフォペラゾン25.3%であった。

### 3. 組織内移行<sup>8-14)</sup>

- (1) **胆汁内濃度**：成人患者6例に1g（力価）を静注後、25分から2時間25分までの間に測定した総胆管胆汁内濃度は、スルバクタムは2.5～20.8 $\mu$ g/mL、セフォペラゾンは170.8～2,087.5 $\mu$ g/mLであった。
- (2) その他：喀痰、腹腔内滲出液、虫垂、前立腺、羊水、臍帯血、子宮組織、骨盤死腔液、髄液などへの移行が良好であることが認められている。

### 4. 代謝

本剤中のスルバクタム、セフォペラゾンはいずれもほとんど代謝されることなく、大部分は未変化体として排泄されるが、セフォペラゾンの多くは糞中に、スルバクタムは尿中に排泄される。

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果<sup>15-18)</sup>

一般臨床試験及び比較臨床試験（1,837症例）における臨床効果の概要は下表のとおりである。成人では1日1～2g（力価）投与例が約70%を占め、投与期間は大部分が1～2週間である。

また、複雑性尿路感染症、呼吸器感染症、術後感染症に対する比較臨床試験により、本剤の有効性が認められている。

疾患群	有効例/症例	有効率 (%)
敗血症・細菌性心内膜炎	16/30	53.3
外傷・手術創などの表在性二次感染	81/99	81.8
呼吸器感染症 (肺炎、気管支炎、肺化膿症など)	531/640	83.0
尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎など)	614/843	72.8
肝・胆道感染症 (胆のう炎、肝膿瘍など)	34/37	91.9
腹膜炎 (含、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍)	53/58	91.4
産婦人科領域感染症 (子宮付属器炎、子宮内感染など)	124/130	95.4

### 2. 細菌学的効果<sup>15)</sup>

一般臨床試験で細菌学的検討が行われた1496株の菌消失率は81.8%（1224/1496株）であった。また、菌の薬剤感受性及び $\beta$ -ラクタマーゼ活性を測定した797株中セフォペラゾン耐性菌<sup>15)</sup>は385株で、そのうち本剤による菌消失率は72.2%（278/385株）であった。一方、 $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生株に対する菌消失率は74.7%（236/316株）であった。

注：耐性菌はセフォペラゾンのMIC $\geq$ 25 $\mu$ g/mL（セフォペラゾンディスク感受性-、+に相当）とした。ただし、インフルエンザ菌についてはMIC $\geq$ 31.3 $\mu$ g/mLとした。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用<sup>19-21)</sup>

(1)本剤は、ブドウ球菌属などのグラム陽性菌、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、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属などのグラム陰性菌及びバクテロイデス属などの嫌気性菌まで広範囲の抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。

(2) $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌を含む複数菌による混合感染の場合にも、スルバクタムの $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用によりセフォペラゾン<sup>22)</sup>の生体内での安定性を高めて本来の抗菌力を発揮させるので、本剤はセフォペラゾン単独投与時より強い感染防御効果（マウス）が認められている。

### 2. 作用機序<sup>22,23)</sup>

本剤は、スルバクタムが $\beta$ -ラクタマーゼのIc、II、III及びIV型を強く、Ia及びV型を軽度で不可逆的に不活性化するため、セフォペラゾンがこれらの酵素により加水分解されることを防ぎ、セフォペラゾン耐性菌にも抗菌力を示す。

セフォペラゾンは、細菌増殖期の細胞壁合成系のうちペプチドグリカン架橋形成を強く阻害し、殺菌的に作用する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セフォペラゾンナトリウム (Cefoperazone Sodium)

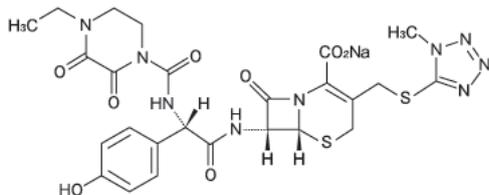
略号：CPZ

化学名：Monosodium (6R,7R)-7-[(2R)-2-[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylsulfanyl)methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>

分子量：667.65

構造式：



力価：セフォペラゾンナトリウムの力価は、セフォペラゾン (C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>)としての量を質量（力価）で示す。

性状：セフォペラゾンナトリウムは白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

一般名：スルバクタムナトリウム (Sulbactam Sodium)

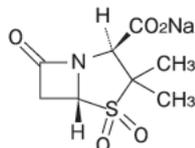
略号：SBT

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

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NNaO<sub>5</sub>S

分子量：255.22

構造式：



力価：スルバクタムナトリウムの力価は、スルバクタム (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S)としての量を質量（力価）で示す。

性状：スルバクタムナトリウムは白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

## 【取扱い上の注意】

注意（キットのみ）：

- (1)製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- (2)次の場合には使用しないこと。
  - 1)外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
  - 2)隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
  - 3)抗生物質が変色しているときや溶解液が着色しているとき。
- (3)容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

## 【包装】

スルペラゾン静注用0.5g : 10バイアル  
スルペラゾン静注用1g : 10バイアル  
スルペラゾンキット静注用1g : 10キット

## 【主要文献】

\*1)厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き

- [L20180313010]
- 2)厚生省薬務局：医薬品研究 25(3) : 332, 1994 [L19970424016]
- 3)松田 静治ほか：Jpn J Antibiot 38(2) : 223, 1985 [L19961025201]
- 4)早崎 源基ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 649, 1984 [L19961031317]
- 5)岡田 敬司ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 483, 1984 [L19961024105]
- 6)斎藤 篤ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 192, 1984 [L19961025204]
- 7)熊田 徹平：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 214, 1984 [L19961031311]
- 8)中西 昌美ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 379, 1984 [L19970424007]
- 9)松本 慶蔵ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 368, 1984 [L19961025404]
- 10)露木 建ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 404, 1984 [L19961028404]
- 11)赤沢 信幸ほか：Chemotherapy(Tokyo) 33(6) : 548, 1985 [L19961031309]
- 12)松田 静治ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 627, 1984 [L19961024216]
- 13)張 南薫ほか：産婦人科の世界 36(8) : 649, 1984 [L19961031318]
- 14)本廣 孝ほか：Jpn J Antibiot 37(10) : 1898, 1984 [L19961112104]
- 15)Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) SULBACTAM/CEFOPERAZONE 論文特集号を中心に集計
- 16)河田 幸道：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 606, 1984 [L19961024306]
- 17)原 耕平ほか：Chemotherapy(Tokyo) 33(2) : 159, 1985 [L19961024106]
- 18)由良 二郎ほか：Jpn J Antibiot 38(3) : 643, 1985 [L19961025122]
- 19)横田 健ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 1, 1984 [L19961024101]
- 20)五島 瑛智子ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 38, 1984 [L19961024108]
- 21)川崎 賢二ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 78, 1984 [L19961114502]
- 22)横田 健ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 11, 1984 [L19961024102]
- 23)Matsubara, N. et al : Antimicrob Agents Chemother 18(1) : 195, 1980 [L19961020516]

## 【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

## 【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



処方箋医薬品<sup>注</sup>

日本薬局方 注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム

ユナシン<sup>®</sup>-S 静注用0.75g  
ユナシン<sup>®</sup>-S 静注用1.5g  
ユナシン<sup>®</sup>-S 静注用3g  
UNASYN<sup>®</sup>-S for Intravenous Use

貯法：室温保存、密封容器  
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	0.75g	1.5g	3g
承認番号	20600AMZ01105	20600AMZ01106	22400AMX01470
薬価収載	1994年8月		2013年5月
販売開始	1994年11月		2013年6月
※再審査結果	2018年3月		
再評価結果	2004年9月		-
効能追加	2012年8月		-
国際誕生	1983年11月		

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- ※※ 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2. 伝染性単核症の患者〔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。〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- ※※ 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

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

販売名 成分	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
有効成分	日局 アンピシリンナトリウム 0.5g (力価)	日局 アンピシリンナトリウム 1g (力価)	日局 アンピシリンナトリウム 2g (力価)
	日局 スルバクタムナトリウム 0.25g (力価)	日局 スルバクタムナトリウム 0.5g (力価)	日局 スルバクタムナトリウム 1g (力価)

2. 性状

本剤は白色～帯黄白色の粉末で、用時溶解して用いるバイアル入りの静注用製剤である。本剤はわずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦く、水又は生理食塩液に溶けやすい。

pH：8.0～10.0〔1.5g（力価）/10mL、水溶液〕

本剤を下記溶解液に溶解したときの浸透圧比は次のとおりである。

溶解液	日局 注射用水	日局 生理食塩液	日局 ブドウ糖注射液5%			
濃度	1.5g (力価) /10mL	1.5g (力価) /100mL	1.5g (力価) /10mL	1.5g (力価) /100mL	1.5g (力価) /10mL	1.5g (力価) /100mL
pH	9.3	9.1	9.3	9.0	9.2	9.0
浸透圧比 <sup>注</sup>	約2.8	約0.3	約4.4	約1.4	約4.6	約1.5

注：生理食塩液に対する比

【効能・効果】

<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（プランハメラ）・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

【用法・用量】

〔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。

〔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。

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。

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、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、疾病の治療に必要の最少限の期間の投与にとどめること。
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〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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・用量に関連する使用上の注意」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〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
  - 1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
  - 2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
  - 3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(2)本剤の投与に際しては、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。

(3)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〕

### 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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	アンピシリンとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある <sup>1)</sup> 。	機序不明だが薬剤性の発疹がアロプリノールとアンピシリンを併用していた67例の入院患者のうち22.4%に認められ、アンピシリン単独服用例の1,257例では7.5%に認められた。またアンピシリンを併用しないアロプリノール服用患者283例のうち2.1%が薬剤性発疹を経験したという報告がある。
抗凝血薬	ペニシリン注射液が血小板の凝集・凝固に影響を与え、出血傾向を増強するおそれがある。	抗凝血作用とペニシリン注射液の血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される可能性がある。
経口避妊薬	アンピシリンとの併用により避妊効果が減弱したとの報告がある。	本剤は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、それにより経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
メトトレキサート	ペニシリンとの併用により、メトトレキサートのクリアランスが減少するおそれがある。	メトトレキサートの尿細管分泌が阻害され、体内からの消失が遅延し、メトトレキサートの毒性が増強する可能性がある。
プロベネシド	併用により、本剤の血中濃度上昇、血中濃度半減期の延長、本剤の持つ毒性リスクの上昇のおそれがある。	プロベネシドの尿細管分泌抑制作用により本剤の排泄が遅延するおそれがある。

### ※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<sup>23)</sup>。

市販後における使用成績調査（再審査終了時）：3,566例中269例（7.54%）に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは肝機能異常（2.89%）、ALT（GPT）上昇（0.84%）、AST（GOT）上昇（0.81%）、発疹（0.67%）、下痢（0.59%）等であった。

1日用量12g（力価）を投与した一般臨床試験（承認事項一部変更承認時）：中等度から重度の市中肺炎患者を対象に、1日用量12g（力価）を投与した一般臨床試験では47例中10例（21.3%）に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものはALT（GPT）上昇（10.6%）、AST（GOT）上昇（10.6%）、Al-P上昇（8.5%）、 $\gamma$ -GTP上昇（6.4%）、下痢（4.3%）等であった<sup>4)</sup>。

1日用量6g（力価）超を投与した特定使用成績調査（承認事項一部変更に関する再審査終了時）：肺炎、肺膿瘍及び腹膜炎患者を対象とした特定使用成績調査では980例中96例（9.80%）に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは肝機能障害（2.24%）、下痢（2.04%）、発疹（0.92%）、AST（GOT）上昇（0.82%）、ALT（GPT）上昇（0.61%）等であった。

#### (1)重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（自発報告のため頻度不明）。
- 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があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（自発報告のため頻度不明）。
- 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）。

- 4) **急性腎障害、間質性腎炎**：急性腎障害（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）。
- ※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）。
- 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。
- 7) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（好酸球性肺炎は自発報告のため頻度不明）。

#### (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。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
皮膚 <sup>注2)</sup>		発疹、そう痒症	蕁麻疹	多形紅斑
血液 <sup>注3)</sup>	好酸球増多	白血球減少		
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	Al-P上昇、LAP上昇、ビリルビン値上昇、 $\gamma$ -GTP上昇	黄疸	
消化器		下痢・軟便、悪心・嘔吐	腹部不快感	黒毛舌
中枢神経				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）

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

注3：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 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)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、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2)母乳中へ移行することが報告されているので<sup>5)</sup>、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。

### 7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- (2)新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- (3)1歳以下の小児では下痢・軟便の発現頻度が高いので、慎重に投与すること。

### 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、あるいはフェーリング

試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

- (2)妊婦へのアンピシリン投与により、総結合型エストリオール、エストリオール-グルクロニド、結合型エストロン、エストラジオールの一時的な血清中濃度の減少を呈することがあるので注意すること。

### 9. 過量投与

$\beta$ -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。

### 10. 適用上の注意

- (1)調製時：溶解後は速やかに使用すること（特にグルコース、フルクトース、キシリトール、マルトース等の糖質含有溶解液に溶解した場合にはアンピシリンの力価が低下するので、速やかに使用し、保存しないこと）。
- (2)投与時：静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- (3)配合変化としてアンピシリンとアミノグリコシド系抗生物質製剤（ジベカシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩等）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。

## 【薬物動態】

### 1. 血清中濃度

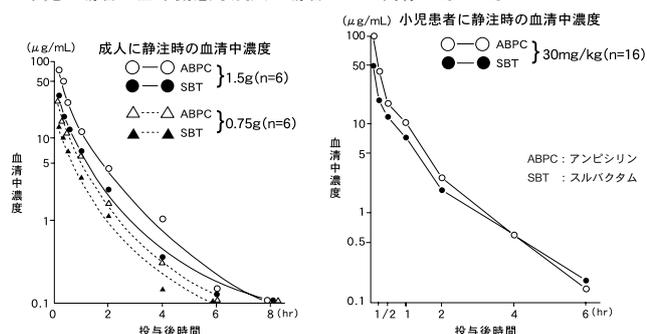
#### (1)成人<sup>6)</sup>

健常成人6名に本剤0.75g（力価）又は1.5g（力価）をクロスオーバー法により静注した時のスルバクタム及びアンピシリンの血清中濃度の推移（平均値）は下図のとおりであり、静注後5分で、0.75g（力価）投与時スルバクタム18.7 $\mu$ g/mL、アンピシリン39.2 $\mu$ g/mL、1.5g（力価）投与時スルバクタム40.0 $\mu$ g/mL、アンピシリン78.8 $\mu$ g/mLであった。

スルバクタムとアンピシリンの濃度半減期（ $t_{1/2}$ ）はいずれも約1時間であり、両薬物の血中動態は良く近似していた。

#### (2)小児<sup>2)</sup>

小児患者16例に本剤30mg（力価）/kgを静注した時の血清中濃度推移は下図のとおりであり、スルバクタム及びアンピシリンの $t_{1/2}$ は約1時間と、小児の場合の血中動態も成人の場合とほぼ同様であった。



### 2. 尿中排泄及び代謝

健常成人6名に本剤0.75g（力価）又は1.5g（力価）を静注した時の投与後0～1時間の尿中濃度（平均値）は、0.75g投与でスルバクタム約2,000 $\mu$ g/mL及びアンピシリン約4,000 $\mu$ g/mL、1.5g投与でスルバクタム約4,000 $\mu$ g/mL及びアンピシリン約10,000 $\mu$ g/mLと、高い値を示した。投与後24時間までのスルバクタム、アンピシリンの累積尿中排泄率は0.75g投与、1.5g投与ともスルバクタム、アンピシリンいずれも約80%であった<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

### 3. 腎機能障害患者

- (1)海外の報告によれば、中等度ないし高度腎機能が低下している患者（10例）ではスルバクタム及びアンピシリンの $t_{1/2}$ が延長する<sup>8)</sup>。
- (2)日本人市中肺炎患者47例（クレアチニンクリアランス（CLcr）：34.6～176mL/min）から得られた222点の血漿中スルバクタム及びアンピシリン濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、腎機能（CLcr）はスルバクタム及びアンピシリンのクリアランスの有意な変動因子であり、腎機能（CLcr）の低下によりスルバクタム及びアンピシリン

の $t_{1/2}$ は延長し、濃度-時間曲線下面積（AUC）が上昇する傾向が認められた。腎機能が異なる患者に対して下表のとおり投与間隔を調整したとき、いずれの腎機能障害患者においても同様の最高濃度（ $C_{max}$ ）及びAUCの推定値が得られた<sup>10)</sup>。

CLcr (mL/min)	投与間隔	スルバクタム			アンピシリン		
		$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-48</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-48</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
90～60	1日4回、6時間ごと	68.6～74.2	650～861	1.09～1.33	139～151	1260～1670	1.20～1.42
59～30	1日4回、6時間ごと	74.4～85.1	872～1380	1.34～1.96	151～173	1690～2690	1.43～2.02
59～30	1日3回、8時間ごと	73.3～81.5	655～1050	1.34～1.96	149～166	1270～2030	1.43～2.02
29～15	1日2回、12時間ごと	79.5～86.4	718～1120	2.00～3.03	162～176	1400～2190	2.06～3.06
14～5	1日1回、24時間ごと	83.1～90.7	599～1190	3.16～6.28	170～185	1160～2310	3.20～6.27

注：腎機能が異なる患者に本剤3g（力価）を30分かけて点滴静注したときの血漿中スルバクタム及びアンピシリン濃度推移シミュレーションから得られた薬物動態パラメータ（PKパラメータの下限値及び上限値は、それぞれCLcrの区分の上限値及び下限値に対応している）

- (3)ナトリウム摂取制限患者へ投与する場合には、ユナシン-S静注用1.5gにナトリウムが<sup>8)</sup>115mg（5 mEq）含まれていることに留意すること。

### 4. 組織内移行

- (1)成人患者に本剤1.5g（力価）を静注した時のスルバクタム及びアンピシリンの胆汁中濃度は、静注後1時間でそれぞれ平均3.6 $\mu$ g/mL、19.8 $\mu$ g/mLであった<sup>11)</sup>。
- (2)成人患者の喀痰<sup>12)</sup>、腹腔内滲出液<sup>13)</sup>、子宮・付属器組織<sup>14)</sup>、骨盤死腔滲出液<sup>14)</sup>、並びに小児患者の髄液<sup>15)</sup>、膿汁<sup>16)</sup>などへの移行は下表のとおりスルバクタム及びアンピシリンとも良好であることが認められた。

体液・組織への移行

体液・組織	投与量（力価）	薬物濃度（ $\mu$ g/mL又は $\mu$ g/g）	
		スルバクタム	アンピシリン
喀痰	3 g	2.40	1.50
腹腔内滲出液	1.5 g	1.82	2.71
子宮・付属器	1.5 g	7.06～15.4	6.60～27
骨盤死腔滲出液	1.5 g	11.6～16.4	19.1～21.6
髄液（小児）	100mg/kg	17.2	16.0
膿汁（小児）	66.7mg/kg	1.34	2.66

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果<sup>2-4)</sup>

一般臨床試験及び比較臨床試験が実施され、疾患別臨床効果は下記のとおりである。これらの症例のうちブドウ球菌属、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌による $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生菌検出症例における臨床効果は、肺炎・肺化膿症96.7%（29/30）、腹膜炎88.9%（8/9）、膀胱炎89.2%（33/37）であった。また、12g/日投与時の肺炎に対する有効率は94.6%（35/37）であった。検出菌別の臨床効果は、肺炎球菌で92.3%（12/13）、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリスで87.5%（7/8）であった。

疾患別臨床効果

疾患名	成人			小児 60～150mg/kg/日
	3g/日	4.5～6g/日	12g/日	
肺炎・肺化膿症	162/196 (82.7%)	71/84 (84.5%)	35/37 <sup>注)</sup> (94.6%)	212/215 (98.6%)
膀胱炎	141/200 (70.5%)	—	—	2/2 (100%)
腹膜炎	30/36 (83.3%)	2/2 (100%)	—	—

注：肺炎のみに対する臨床効果

( )：有効率〔有効以上〕

### 2. 細菌学的効果<sup>2-4)</sup>

細菌学的検討が行われた1,289株の菌消失率は84.1%（1,084/1,289）でこれを適応菌種に限ると86.9%（423/487）<sup>注1)</sup>の菌消失率、さらに $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生株に限ると84.2%（123/146）とほぼ同じ消失率であった。また、12g/日投与時において細菌学的検討が行われた33株の菌消失率は84.8%（28/33）で、適応菌種に限ると82.8%（24/29）<sup>注2)</sup>、さらに $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生株に限ると87.5%（7/8）の菌消失率であった。すなわち、 $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生株に対しても低度産生株や非産生株に対するのと同程度の効果を発揮することが示された。

用量別細菌学的効果

	3～6g/日	12g/日
全分離菌	1,084/1,289 (84.1%)	28/33 (84.8%)
適応菌種	423/487 (86.9%) <sup>注1)</sup>	24/29 (82.8%) <sup>注2)</sup>
β-ラクタマーゼ高度産生株	123/146 (84.2%)	7/8 (87.5%)

注1：ブドウ球菌属、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌 株数  
注2：注1に加えて肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用

- (1)本剤は、ブドウ球菌属、大腸菌、プロテウス属、インフルエンザ菌のβ-ラクタマーゼ産生・アンピシリン耐性菌及び肺炎球菌に対し、強い抗菌力を示す<sup>17-19)</sup>。
- (2)本剤は、β-ラクタマーゼ高度産生のブドウ球菌属、大腸菌、又はプロテウス属によるマウス単一感染モデルにおいて、アンピシリンより強い治療効果を示す<sup>18)</sup>。
- また、β-ラクタマーゼ高度産生のアンピシリン耐性インフルエンザ菌とアンピシリン感受性肺炎球菌のマウス混合感染モデルにおいてアンピシリンより強い治療効果を示す<sup>19)</sup>。

### 2. 作用機序

本剤は、スルバクタムがβ-ラクタマーゼのIc、II、III及びIV型を強く、Ia及びV型を軽度で不可逆的に不活化するため<sup>20)</sup>、アンピシリンがこれらの酵素により加水分解されることを防ぎ、アンピシリン耐性菌にも抗菌力を示す。アンピシリンは、細菌のペプチドグリカン架橋形成を強く阻害して細胞壁合成を妨げ、殺菌的に作用する<sup>21)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アンピシリンナトリウム (Ampicillin Sodium)

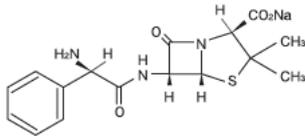
略号：ABPC

化学名：Monosodium (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NaNaO<sub>4</sub>S

分子量：371.39

構造式：



力価：アンピシリンナトリウムの力価は、アンピシリン (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S) としての量を質量 (力価) で示す。

性状：アンピシリンナトリウムは白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

一般名：スルバクタムナトリウム (Sulbactam Sodium)

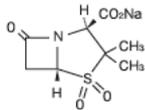
略号：SBT

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

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NNaO<sub>6</sub>S

分子量：255.22

構造式：



力価：スルバクタムナトリウムの力価は、スルバクタム (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>S) としての量を質量 (力価) で示す。

性状：スルバクタムナトリウムは白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

## 【包装】

ユナシン-S静注用0.75g：10バイアル

ユナシン-S静注用1.5g：10バイアル

ユナシン-S静注用3g：10バイアル

## 【主要文献】

- 1) N Engl J Med 286(10) : 505, 1972 [L19970603005]
- 2) Jpn J Antibiot 42(3), 1989 : SULBACTAM/AMPICILLIN特集Iを中心に集計
- 3) Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8), 1988 : SULBACTAM・AMPICILLIN論文特集号を集計
- 4) 社内資料：市中肺炎を対象としたオープン非比較試験 [L20120703013]
- 5) Matsuda, S. : Biol Res Pregnancy Perinatol 5(2) : 57, 1984 [L19961115421]
- 6) 柴 孝也ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 149, 1988 [L19961028119]
- 7) 下岡 新雄ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 66, 1988 [L19961028409]
- 8) Blum, R. A. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33(9) : 1470, 1989 [L19961115425]
- 9) Wright, N. et al. : J Antimicrob Chemother 11(6) : 583, 1983 [L19961206448]
- 10) 社内資料：市中肺炎患者における母集団薬物動態 [L20120703012]
- 11) 由良 二郎ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 324, 1988 [L19961028311]
- 12) 林 泉ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 120, 1988 [L19961028113]
- 13) 菊山 成博ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 317, 1988 [L19961115414]
- 14) 張 南薫ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 466, 1988 [L19961029403]
- 15) 関口 隆憲ほか：Jpn J Antibiot 42(3) : 733, 1989 [L19961113429]
- 16) 佐藤 吉社ほか：Jpn J Antibiot 42(3) : 579, 1989 [L19961029301]
- 17) 横田 健ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 1, 1988 [L19961028405]
- 18) 五島 瑛智子ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 13, 1988 [L19961028406]
- 19) 川崎 賢二ほか：Chemotherapy(Tokyo) 36(Suppl8) : 34, 1988 [L19961113427]
- 20) 横田 健ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(Suppl4) : 11, 1984 [L19961024102]
- 21) 横田 健ほか：Chemotherapy(Tokyo) 33(Suppl2) : 10, 1985 [L19970530045]

## 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

## 【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



®登録商標  
016  
PAA124854

規制区分：  
**処方箋医薬品**  
 (注意 医師等の処方箋に  
 より使用すること)

# 注射用セフトジジム

## モダシン静注用0.5g

## モダシン静注用1g

### Modacin for injection



	0.5g	1g
承認番号	21800AMX10036	21800AMX10035
薬価収載	2006年6月	
販売開始	1986年8月	
再審査結果	1994年9月	
再評価結果	2004年9月	
効能追加	1993年3月	

貯 法：室温保存、遮光  
 使用期限：包装に表示

※※ **【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)  
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※※ **【原則禁忌】**(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)  
 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

※ **【組成・性状】**

販売名	モダシン静注用0.5g	モダシン静注用1g	
1バイアル中の日局セフトジジム水和物含量	0.5g(力価)	1g(力価)	
添加物	乾燥炭酸ナトリウム(65mg)	乾燥炭酸ナトリウム(129mg)	
性状	白色～淡黄白色の粉末で、用時溶解して用いる注射剤である。		
pH	5.8～7.8(100mg(力価)/mL注射用水)		
浸透圧比較(注1)	日局注射用水	約0.7/10mL	約0.7/20mL
	日局生理食塩液	約2/10mL	約2/20mL
	5%日局ブドウ糖注射液	約2/10mL	約2/20mL

注1)生理食塩液に対する比

**【効能・効果】**

<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、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、パークホルデルリア・セバシア、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ピピアを除く)

<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、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎

※ **【効能・効果に関連する使用上の注意】**

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」<sup>1)</sup>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】**

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)まで増量し、2～4回に分割投与する。  
 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まで増量し、2～4回に分割投与する。  
 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まで増量し、2～4回に分割投与する。  
 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。なお、本剤は糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などの補液に加えて30分～2時間かけて点滴静注することもできる。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- (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少限の期間の投与にとどめること。
- (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。  
 下表に投与方法の一例を示す<sup>2)</sup>。[外国人のデータ]

腎機能検査値		投 与 法	
クレアチニンクリアランス (mL/min)	血清クレアチニン (mg/dL)	1回投与量 [g(力価)]	投与間隔 (時間)
50～31	1.7～2.3	1.0	12
30～16	2.3～4.0	1.0	24
15～6	4.0～5.6	0.5	24
<5	>5.6	0.5	48

**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。

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	3mL	10mL
	日局生理食塩液		
モダシン静注用1g	5%日局ブドウ糖注射液	5mL	20mL

**【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) 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質を有する患者

- (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・用量に関連する使用上の注意]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欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと]
- (5) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤による**ショック**、**アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
  - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
  - 2) 投与に際しては、必ず**ショック等に対する救急処置**のとれる準備をしておくこと。
  - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 本剤の投与に際しては定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。

## 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド等	動物実験(ラット)でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。 腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

## ※ 4. 副作用

総症例25005例中、869例(3.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能異常460例(1.8%)、好酸球増多、白血球減少等の血液像異常172例(0.7%)、発疹、痒痒等の皮膚症状117例(0.5%)であった(再審査終了時)。

### (1) 重大な副作用

- 1) **ショック**、**アナフィラキシー**(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、気管支痙攣、呼吸困難、顔面潮紅、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) **急性腎障害等の重篤な腎障害**(頻度不明<sup>注1)</sup>)があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **汎血球減少**(0.1%未満)、**無顆粒球症**(0.1%未満)、**溶血性貧血**(頻度不明<sup>注1)</sup>)、**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<sup>注1)</sup>)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<sup>注1)</sup>)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明<sup>注1)</sup>)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 6) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う**間質性肺炎**(頻度不明<sup>注1)</sup>)、**PIE症候群**(頻度不明<sup>注1)</sup>)等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP等の著しい上昇を伴う急性肝炎、肝機能障害や黄疸があらわれることがある(頻度不明<sup>注1)</sup>)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 8) **精神神経症状**：脳症、昏睡、意識障害、痙攣、振戦、ミオクローヌス等の精神・神経症状があらわれることがある(頻度不明<sup>注1)</sup>)。特に、腎機能障害患者で減量を行わなかった場合にあらわれやすい。

### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%~1.8%	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
<b>過敏症</b> <small>注2)</small>	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、痒痒	
<b>血液</b>	顆粒球減少、好酸球増多	貧血、血小板増多	リンパ球増多
<b>肝臓</b>	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI P、LDH、 $\gamma$ GTP等の上昇	黄疸、ビリルビン等の上昇	
<b>腎臓</b>	BUN等の上昇	クレアチニン等の上昇	
<b>消化器</b>	下痢	悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振	
<b>菌交代症</b>		口内炎、カンジダ症	
<b>ビタミン欠乏症</b>			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
<b>その他</b>		めまい、頭痛、味覚障害、口渇感	しびれ

注1) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

## 5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

## 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]。

## 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。

## 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。

パラメータ	静注 (mg/kg)			点滴静注 (mg/kg)		
	10	20	40	10/hr	20/hr	40/hr
T <sub>1/2</sub> (hr)	1.19	1.36	1.19	1.42	1.58	1.09
C <sub>max</sub> (μg/mL)	140	171	159	43.4	68.0	116
AUC (hr・μg/mL)	80.4	131	213	84.8	137	210
Kel (/hr)	1.69	1.26	0.73	1.01	2.45	0.83

## 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、血栓性静脈炎等を起こすことがあるので、これを予防するため注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分に注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。
- (2) **調製時**：配合時には配合変化データを参照すること。次の注射剤と混合後、配合変化を起こすことが確認されているので注意すること。
  - 1) パンコマイシン塩酸塩、ガベキサートメシル酸塩、プロムヘキシシン塩酸塩、ペタメタゾンリン酸エステルナトリウム、カンレノ酸カリウム、ジピリダモールと配合すると白濁・沈殿を生じることがあるため、混注しないこと。
  - 2) フルオロウラシル、テガフル、アミノフィリン水和物と配合すると時間の経過とともに本剤の力価が低下することがあるため、速やかに使用すること。
  - 3) 本剤の安定性が低下するため、炭酸水素ナトリウム注射液を溶解や希釈に用いないこと。
- (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。

- (2) 未熟児及び新生児の患者に静注あるいは点滴静注して得られた血中濃度は表3、4のとおりである<sup>5)</sup>。

表3 未熟児患者におけるモダシン静注時又は点滴静注時の血中濃度

投与量	パラメータ	静注 (日齢)			点滴静注 (日齢)		
		0 3	4 7	8 31	0 3	4 7	11
10(mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (hr)	3.21	3.08	2.79			
	C <sub>max</sub> (μg/mL)	42.9	51.2	39.2			
	AUC(hr・μg/mL)	184	167	138			
20(mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (hr)	4.10	3.72	2.75	4.20	3.20	2.75
	C <sub>max</sub> (μg/mL)	72.1	115.1	80.4			
	AUC(hr・μg/mL)	346	265	229			

：データなし

表4 新生児患者におけるモダシン静注時又は点滴静注時の血中濃度

投与量	パラメータ	静注 (日齢)			点滴静注 (日齢)		
		0 3	4 7	8 30	0 3	4 7	8 27
10(mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (hr)	3.17	2.52	2.22			
	C <sub>max</sub> (μg/mL)	34.9	42.2	36.7			
	AUC(hr・μg/mL)	148	120	119			
20(mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (hr)	3.32	2.70	2.65	2.96 (30min)	2.98 (30min)	2.25 (30min)
	C <sub>max</sub> (μg/mL)	68.1	109.6	120.0	3.99 (60min)	2.49 (60min)	1.71 (60min)
	AUC(hr・μg/mL)	256	222	226			

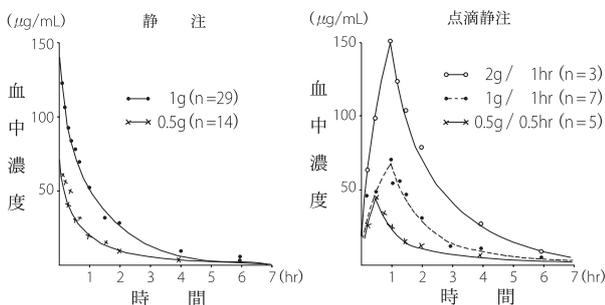
：データなし

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

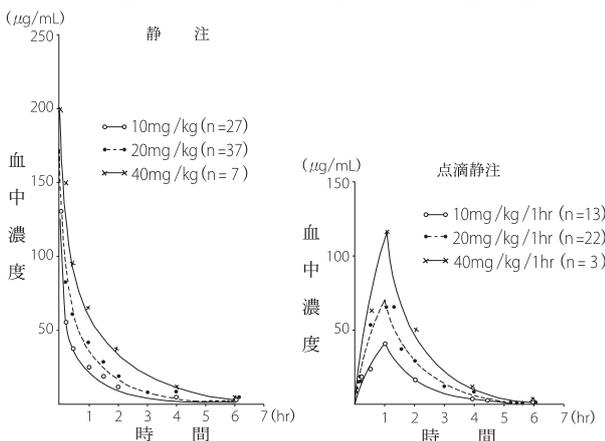
- (1) 健康成人及び小児(腎機能正常)に静注あるいは点滴静注して得られた血中濃度は図1、2のとおりであり、用量依存性を示す<sup>3),4)</sup>。

図1 健康成人におけるモダシン静注時又は点滴静注時の血中濃度



パラメータ	静注		点滴静注		
	0.5g	1g	0.5g/0.5hr	1g/hr	2g/hr
T <sub>1/2</sub> (hr)	1.60	1.60	1.91	1.64	1.40
C <sub>max</sub> (μg/mL)	85.8	190	42.9	69.3	150
AUC (hr・μg/mL)	68.8	174	64.2	144	336
Kel (/hr)	1.42	1.01	0.94	0.79	0.66

図2 腎機能正常小児でのモダシン静注時又は点滴静注時の血中濃度



### 2. 体液・組織内移行

胆石症患者に1g静注した場合の胆汁中濃度は、投与後約2.5時間で平均47.6μg/mL、胆のう壁内濃度は約3時間で平均17.3μg/gであった<sup>6)</sup>。また扁桃組織<sup>7)</sup>、喀痰<sup>8)</sup>、腹水<sup>9)</sup>、腹腔内滲出液<sup>10)</sup>、髄液<sup>11)</sup>、骨盤死腔液<sup>12)</sup>、乳癌術後滲出液<sup>13)</sup>、前立腺<sup>14)</sup>、子宮、卵巣・卵管<sup>12)</sup>、羊水、臍帯血<sup>15)</sup>、中耳粘膜組織・中耳分泌物<sup>16)</sup>、上顎洞粘膜組織<sup>17)</sup>等への移行は良好であった。なお乳汁中へもわずかに移行することが認められている<sup>18)</sup>。

### 3. 代謝・排泄

主として腎より排泄され、未変化体のまま大部分が尿中へ排出される。健康成人に1回0.5g、1g静注あるいは0.5g、1g、2g点滴静注後の排泄率は6時間までに74～86%であった。

また、1g静注後の尿中濃度は約4110μg/mL(0～2時間)、約1270μg/mL(2～4時間)を示した<sup>3),19)</sup>。

### 4. その他の薬物速度論的パラメータ

血清蛋白結合率：約20% (ヒト)<sup>3)</sup>

## 【臨床成績】

4種の二重盲検比較試験(呼吸器感染症、尿路感染症、術後感染症、耳鼻科領域感染症)を含む国内331施設で実施された臨床試験3242例中、効果判定が行われ、かつ本剤の承認適応症である2640例の臨床成績は下表のとおりである<sup>3),4),7),16),17),20)</sup>。

疾患名	有効例/症例数	有効率(%)
敗血症	30/48	62.5
感染性心内膜症	1/2	(50.0)
外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染	96/119	80.7

疾患名		有効例/症例数	有効率(%)
呼吸器	咽喉頭炎	7/7	100
	扁桃炎	59/63	93.7
	扁桃周囲炎	12/12	100
	扁桃周囲膿瘍	23/24	95.8
	気管支炎	126/169	74.6
	気管支拡張症の感染時	33/42	78.6
	慢性呼吸器疾患の二次感染	37/58	63.8
	肺炎	351/417	84.2
	肺化膿症	11/18	61.1
	膿胸	12/15	80.0
尿路	腎盂腎炎	268/340	78.8
	膀胱炎	484/636	76.1
	前立腺炎	12/18	66.7
肝・胆道	胆のう炎	46/57	80.7
	胆管炎	19/29	65.5
	胆道感染症	4/6	66.7
	肝膿瘍	2/3	(66.7)
腹膜炎	118/135	87.4	
婦人科	子宮付属器炎	50/55	90.9
	子宮内感染	108/108	100
	骨盤死腔炎	12/17	70.6
	子宮旁結合織炎	14/19	73.7
	バルトリン腺炎	16/16	100
髄膜炎	13/16	81.3	
耳鼻科	中耳炎	107/151	70.9
	副鼻腔炎	30/40	75.0

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用

- セフトラジジムはグラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し<sup>21)</sup>、特にグラム陰性桿菌の外膜透過性に優れているため、セラチア属およびシュードモナス属、アシネトバクター属等のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対し、強い抗菌作用を示す<sup>22),23)</sup>。なお、その他のグラム陰性菌(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、インフルエンザ菌)、グラム陽性菌(ブドウ球菌属、腸球菌を除くレンサ球菌属、肺炎球菌)、嫌気性菌(ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属)にも優れた抗菌力を示す<sup>21) 24)</sup>。
- 各種細菌の産生するβ lactamaseに対して安定であり、β lactamase産生菌にも強い抗菌力を有する<sup>21)</sup>。

### 2. 作用機序

ペニシリン結合蛋白分画1A、1B、3に対し、高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカン架橋形成)を阻害する<sup>22) 25)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セフトラジジム水和物 (Ceftazidime Hydrate)

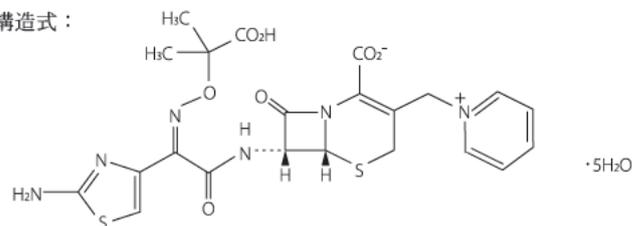
化学名：(6R,7R) 7 [(Z) 2 (2 Aminothiazol 4 yl) 2 (1 carboxy 1 methylethoxyimino) acetyl amino] 3 (pyridinium 1 ylmethyl) 8 oxo 5 thia 1 azabicyclo[4.2.0] oct 2 ene 2 carboxylate pentahydrate

略号：CAZ

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>・5H<sub>2</sub>O

分子量：636.65

構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(95)に極めて溶けにくい。分配係数：1 オクタノール/水系(pH7.0)で有機層には分配しなかった。

## 【包装】

モダシン静注用 0.5g 10バイアル  
モダシン静注用 1g 10バイアル

## ※【主要文献】

- 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- Richards DM, et al.; *Drugs*, **29**, 105 161 (1985)
- 日本グラクソ集計：Chemotherapy, **31** (S 3), Ceftazidime 論文特集号(1983)を中心に集計
- 日本グラクソ集計：Jpn J Antibiot, **37**, 329 337(1984)を中心に集計
- 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot, **39**, 2048 2067(1986)
- 花谷勇治ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 683 690(1983)
- 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, **34**, 1520 1534(1988)
- 山口恵三ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 423 433(1983)
- 中村 孝ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 156 164(1983)
- 奥沢星二郎ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 673 679(1983)
- 金 保珠ほか：Jpn J Antibiot, **37**, 363 376(1984)
- 高瀬善次郎ほか：産婦人科の世界, **36**, 249 263(1984)
- 花谷勇治ほか：Chemotherapy, **31**, 952 956(1983)
- 片山泰弘：西日本泌尿器科, **45**, 743 749(1983)
- 張 南薫ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 772 782(1983)
- 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, **35**, 563 579(1989)
- 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, **35**, 580 596(1989)
- 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 802 810(1983)
- 小山 優ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 146 155(1983)
- 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, **36**, 56 77(1990)
- 武田憲三ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 136 145(1983)
- 横田 健ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 17 21(1983)
- 小酒井望ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 31 45(1983)
- 上野一恵ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 69 79(1983)
- 杉中秀寿ほか：Chemotherapy, **31** (S 3), 119 124(1983)

## 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1 8 1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120 561 007(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120 561 047(24時間受付)

製造販売元(輸入)

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

# 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

2019年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号  
876139

承認番号	23100AMX00005000
薬価収載	2019年2月
販売開始	2019年6月

処方箋医薬品：注意－医師等  
の処方箋によ  
り使用するこ  
と

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

貯法：遮光、2～8℃

使用期間：3年

使用期限：外箱等に記載

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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～帯黄色の粉末

## 【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、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌

## 〈適応症〉

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

## 〈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。
- 肺炎の場合、臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること（「臨床成績」の項参照）。

## 【用法・用量】

## 〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

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、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メロニダゾール注射液と併用すること。

## 〈敗血症、肺炎〉

通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとし

て2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、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。
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、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の検討を目的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、胆嚢炎、肝膿瘍において、併用するメロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。
- 肺炎及び敗血症の場合、本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- 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）。

## 〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

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 <sup>1)</sup> を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg <sup>2)</sup> を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回150mg <sup>3)</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg <sup>1)</sup> 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）

## 〈敗血症、肺炎〉

クレアチニンクリアランス（ $CL_{CR}$ ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回1.5g <sup>1)</sup> を1日3回投与
15～29mL/min	1回750mg <sup>2)</sup> を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回450mg <sup>3)</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25g <sup>4)</sup> 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1.5g（タゾバクタム0.5g、セフトロザン1g）  
2)本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）  
3)本剤450mg（タゾバクタム150mg、セフトロザン300mg）  
4)本剤2.25g（タゾバクタム0.75g、セフトロザン1.5g）

† Cockcroft-Gault 式により推定した CL<sub>CR</sub>  
 ‡ いずれの用量も 60 分かけて投与する。  
 § CL<sub>CR</sub> 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。

**【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）。〕

**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）。

**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第Ⅲ相試験〉**

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。

**〈人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〉**

本剤の投与を受けた 361 例中 38 例（10.5%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢 4 例（1.1%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 4 例（1.1%）、肝酵素上昇 4 例（1.1%）、肝機能検査異常 4 例（1.1%）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<sup>註1)</sup>）：ショ

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（0.4%）：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（0.1%）：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）。
- 4) 脳出血（頻度不明<sup>註1)</sup>）：脳出血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適切な処置を行うこと。

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 <sup>註1)</sup>
感染症及び寄生虫症			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、胸部及び縦隔障害			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、痙攣性イレウス
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、エリテマトーゼス皮疹、蕁麻疹
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

			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 AI-P 増加

注2) 海外で報告された副作用

	1%以上	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・ディフィシル感染
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	頭痛	浮動性めまい
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、蕁麻疹
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 増加、ALT 増加	血中 AI-P 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性

### 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。]

### 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（本剤3g（タゾバクタム1g、セフトロザン2g）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セフトロザンの臨床曝露量を下回る用量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。

### 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℃以下では24時間以内、2～8℃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。

## 【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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は用量に比例して増加した<sup>2)</sup>。

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	
	1.5g <sup>†</sup>	3.0g <sup>‡</sup>	1.5g <sup>†</sup>	3.0g <sup>‡</sup>
用量	1.5g <sup>†</sup>	3.0g <sup>‡</sup>	1.5g <sup>†</sup>	3.0g <sup>‡</sup>
例数	10	9	10	9
C <sub>max</sub> (µg/mL)	16.9 (14.7)	32.7 (12.2)	71.1(14.3)	132 (8.1)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)	22.0 (22.2)	41.5 (14.1)	154 (12.6)	292 (11.9)
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.584 (13.8)	0.581 (6.0)	1.83 (8.3)	1.81 (8.4)

<sup>†</sup> タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g

<sup>‡</sup> 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。

クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者

(10例)に本剤3g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2に示す。遊離型タゾバクタムの血漿中濃度は8時間の投与間隔の60%にわたって1 $\mu$ g/mL超を維持していた。遊離型セフトロザンの血漿中濃度は8時間の投与間隔の70%にわたって8 $\mu$ g/mL超を維持していた（外国人データ）<sup>3)</sup>。

表 2 クレアチニンクリアランスが 180mL/min 以上の重症患者に本剤 3g 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 (95%信頼区間)]

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	10	10
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	17.4 (13.5, 22.5)	68.9 (55.0, 86.5)
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	34.8 (21.7, 55.9) <sup>†</sup>	223 (152, 327)
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.47 (43.5) <sup>‡</sup>	2.59 (51.1) <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>9例

<sup>‡</sup>幾何変動係数%

## (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23に示す<sup>4)</sup>。

国際共同第Ⅲ相試験において日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3g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4に示す<sup>5)</sup>。

表 23 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 タゾバクタム セフトロザン		複雑性腹腔内感染症患者 タゾバクタム セフトロザン	
	例数	103	97	97
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	18.7 (36.5)	72.7 (32.8)	17.8 (53.6)	63.0 (47.0)
AUC <sub>tau, ss</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	32.7 (42.1)	215 (33.0)	31.1 (68.8)	179 (49.2)
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.34 (22.3)	2.68 (28.3)	1.35 (31.4)	2.40 (28.1)

注) クレアチニンクリアランスが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）

表 4 日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤 3g 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%)]

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	247	247
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	24.2 (41.6)	96.1 (43.3)
AUC <sub>tau, ss</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	56.1 (73.7)	341 (55.2)
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.89 (40.0)	3.48 (46.2)

注) クレアチニンクリアランスが50mL/min超の患者のデータ

## 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<sup>6)</sup>。

肺炎患者（22例）に本剤3g（又は CL<sub>CR</sub>に基づいて調節した用量）を60分かけて8時間ごとに点滴静注したとき、肺上皮被覆液（ELF）中のタゾバクタム及びセフトロザンの濃度は投与間隔を通して、それぞれ1 $\mu$ g/mL超及び8 $\mu$ g/mL超であった。非結合型薬物の AUC の ELF/血漿比はタゾバクタムで約0.62、セフトロザンで約0.50であった<sup>3)</sup>。

## 3. 代謝 (外国人データ)

タゾバクタムは  $\beta$ -ラクタム環の加水分解により不活性化代謝物の M1 に代謝される<sup>2)</sup>。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され<sup>6)</sup>、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<sup>6)</sup>。

## 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倍に増加したり。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<sup>7)</sup>。

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35に示す。

表 35 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 <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g·hr/mL)
軽度 (CL <sub>CR</sub> 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 <sub>CR</sub> 90mL/min 以上) (5例) <sup>†</sup>	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度 (CL <sub>CR</sub> 30~59mL/min) (7例)	1.5g <sup>‡</sup>	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
	正常 (CL <sub>CR</sub> 90mL/min 以上) (6例) <sup>‡</sup>	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度 (CL <sub>CR</sub> 30mL/min 未満) (6例)	750mg <sup>‡</sup>	15.2 <sup>‡</sup> (22.2)	52.4 <sup>‡</sup> (26.5)	49.9 <sup>‡</sup> (27.8)	537 <sup>‡</sup> (23.1)

<sup>†</sup> 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

<sup>‡</sup> 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

<sup>‡</sup> 本剤の承認された CL<sub>CR</sub> 30~50mL/min の患者の用量は 750mg、CL<sub>CR</sub> 15~29mL/min の患者の用量は 375mg である。

<sup>‡</sup> 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IC<sub>50</sub>値はそれぞれ118µg/mL及び147µg/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46に示す。

表 46 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 <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
フロセミド	20mg 単回経口†	1.5g 静注 8時間ごと	16 <sup>¶</sup>	0.83 (0.63, 1.10)	0.87 (0.73, 1.04)
カフェイン	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)
	200mg 単回経口§		16	1.00 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)
ミダゾラム	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)
	2mg 単回経口§		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<sub>0-∞</sub>は10例

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

腎盂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。

胆嚢炎、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57に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表68に示す。

014試験での投与終了後7日目の敗血症に対する臨床効果（Microbiologically Evaluable 集団）は57.1%（8/14例）であり、細菌学的効果（Microbiologically Evaluable 集団）は100%（13/13例）であった<sup>11)</sup>。

表 57 国内臨床試験における有効率

尿路感染症 (014試験) †	細菌学的効果	
	全体	細菌学的効果
‡	全体	75.8 (72/95)
	複雑性膀胱炎	80.8 (21/26)
	腎盂腎炎	73.9 (51/69)
	単純性腎盂腎炎	88.1 (37/42)

複雑性腎盂腎炎		51.9 (14/27)
臨床効果		
腹腔内感染症 (013試験) ‡	全体	87.0 (87/100)
	胆嚢炎	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）

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

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 68 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

腎盂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、レボフロキサシ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（Microbiological modified intent-to-treat 集団）は、本剤群79.0%（313/396例）及び対照群70.1%（281/401例）であった。

胆嚢炎、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（Intent-to-treat 集団）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<sup>12)</sup>。

3. 国際共同試験

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者726例（日本人13例、うち本剤投与5例を含む）を対象に、本剤3gを1日3回、8～14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、メロペネムを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（008試験）を実施した。本試験では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまでの期間は、すべての被験者に対

してグラム陽性菌に対する経験的治療（リネゾリド又は代替抗菌薬の投与）を行うことが規定されていた。投与終了後7～14日目の臨床効果（Intent-to-treat 集団）は、本剤群54.4%（197/362例）及び対照群53.3%（194/364例）であり、投与開始後28日の全死亡率（Intent-to-treat 集団）は、本剤群24.0%（87/362例）及び対照群25.3%（92/364例）であった。原因菌別細菌学的効果を表9に示す。また本試験での投与終了後7～14日目の敗血症に対する臨床効果（敗血症評価対象集団）は本剤群24.6%（15/61例）、対照群17.9%（7/39例）であり、細菌学的効果（敗血症評価対象集団）は本剤群49.2%（30/61例）、対照群41.0%（16/39例）であった<sup>13)</sup>。

表9 国際共同試験における原因菌別細菌学的効果<sup>†</sup>

	細菌学的効果
大腸菌	43/51 (84.3)
シトロバクテラ属	7/8 (87.5)
クレブシエラ属	80/106 (75.5)
エンテロバクテラ属	12/18 (66.7)
セラチア属	12/19 (63.2)
プロテウス属	21/27 (77.8)
インフルエンザ菌	20/22 (90.9)
緑膿菌	47/63 (74.6)

例数 (%)

<sup>†</sup> Microbiological intent-to-treat 集団

## 【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、シトロバクテラ属、クレブシエラ属、エンテロバクテラ属、セラチア属、プロテウス属等）、インフルエンザ菌、緑膿菌に対して抗菌活性を示す<sup>14)</sup>。

## 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<sup>15)</sup>。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 産生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MexXY、MexAB）の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す<sup>16)</sup>。

## 【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）

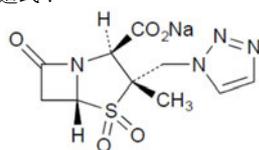
略号：TAZ

化学名：Monosodium (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分子式：C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>S

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

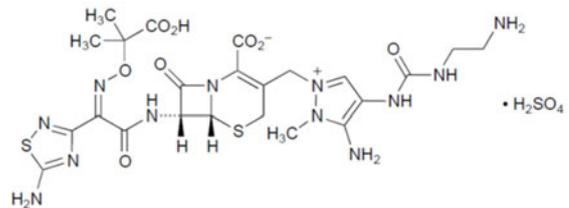
化学名：(6*R*,7*R*)-3-[(5-Amino-4-[(2-aminoethyl)carbamoyl]amino)-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiazol-3-yl)-2-[2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino}acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate分子式：C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

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：



## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

ザバクサ<sup>®</sup>配合点滴静注用：10バイアル

## 【主要文献】

- 腎機能障害者対象海外臨床試験（社内資料）
- 日本人健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- 肺炎患者対象肺移行性試験（社内資料）
- 日本人患者対象国内反復投与試験（社内資料）
- 肺炎患者の母集団薬物動態解析（社内資料）
- 健康成人対象海外単回投与試験（社内資料）
- Halstenson CE. et al.: J Clin Pharmacol., 1994, 34, 1208-1217
- Sörgel F. et al.: J Antimicrob Chemother., 1993, 31 Suppl. A, 39-60
- 薬物相互作用試験（社内資料）
- 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験／013試験）（社内資料）
- 国内第Ⅲ相臨床試験（014試験）（社内資料）
- 海外第Ⅲ相臨床試験（10-04/05試験／10-08/09試験）（社内資料）
- 国際共同第Ⅲ相試験（008試験）（社内資料）
- 日高裕介 他：日本化学療法学会雑誌, 2018, 66, 567-577
- Moyá B et al.: Antimicrob Agents Chemother., 2010, 54, 3933-3937
- 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

MSD 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
1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）.....	8
1.8.2.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	8
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）.....	14
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.....	15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	17

## 表一覧

	頁
表 1.8.2-1	ベースライン時の下気道検体から検出された原因菌別の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（mITT 集団）（008試験） ..... 6
表 1.8.2-2	ベースライン時の血液検体から検出した原因菌（主なグラム陰性菌）別の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（敗血症評価対象集団）（008試験） ..... 7
表 1.8.3-1	ベースライン時の腎機能別の TOC 時点の臨床効果（ITT 集団及び敗血症評価対象集団）（008試験） ..... 12
表 1.8.4-1	使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 17

## 略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL <sub>CR</sub>	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
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
ESBL	Extended-spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
ITT	Intent-to-Treat	－
mITT	Microbiological Intent-to-Treat	－
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
PK-PD	Pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態－薬力学
TOC	Test of cure	治癒判定
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia	人工呼吸器を装着している院内肺炎

## 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、インフルエンザ菌、緑膿菌

<適応症>

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

下線部：既承認添付文書からの改訂箇所

#### 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ポ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、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 及び Enterobacteriaceae を含むグラム陰性菌に抗菌活性を有しており、さらに多剤耐性を含む薬剤耐性 *P. aeruginosa* 及び基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に対しても抗菌活性を有する。MK-7625A は、国内外で実施された臨床試験成績に基づき、成人患者に対して、MK-7625A 1.5 g (タゾバクタム0.5 g 及びセフトロザン1 g) を1日3回、60分かけて静脈内投与する用法・用量において、複雑性腹腔内感染症 (complicated Intra-Abdominal Infection: cIAI) 及び複雑性尿路感染症 (complicated Urinary Tract Infection: cUTI) に対する治療薬として既に60ヵ国以上で承認されている。日本で承認されている適応症は、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍である。

今般、「肺炎」の適応拡大を目的として、人工呼吸器を装着している院内肺炎 (VNP) 患者を対象に MK-7625A 3 g (タゾバクタム1 g/セフトロザン2 g) の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験 (008試験) を実施した。その結果、VNP 患者に対する MK-7625A の有効性が認められ、対照薬であるメロペネムに対して非劣性が示された。また、日本人被験者数は限られていたものの全集団と一貫した傾向が確認された[資料5.3.5.1: P008]。全集団の安全性においても、MK-7625A はメロペネムと類似しており、概して忍容性が良好で安全であった。また、日本人被験者に特有の有害事象は認められなかった。

さらに、肺炎を含む様々な感染症の中で最も重篤な病態を呈する疾患の一つである敗血症に対して適切な抗菌薬治療を早急に行う必要があるものの、日本では敗血症に有効な抗菌薬治療の選択肢は限られている現状を鑑み、008試験に組み入れられた全被験者のうち、敗血症の基準に合致する被験者 (敗血症評価対象集団) を特定し、MK-7625A 3 g の有効性及び安全性を評価することを日本の目的として治験実施計画書に加えた。その結果、MK-7625A は敗血症被験者において対照薬であるメロペネムと同程度の有効性 (臨床効果及び細菌学的効果) が確認された。

以上に基づき、国内での効能・効果（案）の設定根拠を適応症ごとに以下に示す。

## 肺炎

008試験の対象である VNP 患者は、市中肺炎及び人工呼吸器を装着していない院内肺炎と比較して、より死亡率の高い重症感染症である。このため、VNP に対する本剤の有効性を示すことにより、本剤の有効性を VNP を含めた肺炎全体に適応できると考えた。また、院内肺炎治療の標準抗菌薬の一つであるカルバペネム系抗菌薬のメロペネムを対照薬に選択し、本剤の有効性がメロペネムに対して非劣性であることを確認することは、肺炎治療における本剤の位置づけを考えるうえで有用と考えた。

008試験の全集団（726例）である VNP 患者において、主要評価項目である治癒判定（TOC）時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群54.4%（197/362例）及びメロペネム群53.3%（194/364例）で、MK-7625A 群はメロペネム群に対して非劣性が示された[表2.5-9]。重要な副次評価項目である Day28の全死亡率は、MK-7625A 群24.0%（87/362例）及びメロペネム群25.3%（92/364例）で、MK-7625A 群はメロペネム群に対して非劣性が示された[表2.5-9]。一方、日本人集団（13例）では、TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群40.0%（2/5例）及びメロペネム群50.0%（4/8例）と同程度であり、Day 28の全死亡率は、MK-7625A 群0%（0/5例）及びメロペネム群25.0%（2/8例）であった[2.7.6.3.1.3.2 項]。

以上より、全集団における、主要評価項目及び重要な副次評価項目での MK-7625A 群の有効性はメロペネム群に対して非劣性を示したこと、日本人の組入れ被験者数は限られていたものの、日本人集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群とメロペネム群で同程度であり、全集団における臨床効果の有効率と一貫した結果であったことから、MK-7625A 3 g は日本人を含む VNP 患者に対して有効性が十分期待できると考え、効能・効果（案）として「肺炎」を設定した。

008試験の全集団において、MK-7625A は院内肺炎の主な原因菌である *Escherichia coli* (*E.coli*)、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Proteus* 属、*P. aeruginosa* に対して、対照薬であるメロペネムと同程度の有効性（臨床効果及び細菌学的効果）が認められた[表 1.8.2-1]。また、多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 *Enterobacteriaceae* に対しても高い細菌学的効果を示した[表 2.7.3-13]。その他の主な原因菌として、008試験では *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 及び *Serratia marcescens* が分離された。*H. influenzae* に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率は MK-7625A 群で86.4%及び90.9%、メロペネム群で50.0%及び68.8%、*Serratia marcescens* に対する臨床効果及び細菌学的効果は MK-7625A 群で50.0%及び61.1%、メロペネム群で58.3%及び75.0%と、いずれの菌に対しても MK-7625A はメロペネムと同程度又はそれ以上の結果を示した[表 1.8.2-1] [表 2.5-10]。

以上の結果より、cIAI 及び cUTI に対する既存の適応菌種に加え、*Influenzae* 菌及び *Serratia* 属に対しても対照薬であるメロペネムと同程度の臨床効果及び細菌学的効果が示されたことから、本申請でこれらの菌を適応菌種（案）として追加することとした。

表 1.8.2-1 ベースライン時の下気道検体から検出された原因菌別の  
TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（mITT 集団）（008 試験）

Baseline Pathogen Group or Pathogens	臨床効果				細菌学的効果			
	MK-7625A		メロペネム		MK-7625A		メロペネム	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<i>Escherichia coli</i>	32/51	62.7	26/42	61.9	43/51	84.3	33/42	78.6
シトロバクター属	5/8	62.5	8/13	61.5	7/8	87.5	12/13	92.3
<i>Citrobacter braakii</i>	1/1	100.0	—	—	1/1	100.0	—	—
<i>Citrobacter freundii</i>	2/3	66.7	5/6	83.3	2/3	66.7	6/6	100.0
<i>Citrobacter koseri</i>	3/5	60.0	3/7	42.9	5/5	100.0	6/7	85.7
クレブシエラ属	64/106	60.4	68/111	61.3	80/106	75.5	79/111	71.2
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	4/8	50.0	3/8	37.5	6/8	75.0	6/8	75.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9/14	64.3	7/12	58.3	13/14	92.9	8/12	66.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53/86	61.6	58/91	63.7	63/86	73.3	65/91	71.4
エンテロバクター属	10/18	55.6	4/17	23.5	12/18	66.7	8/17	47.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/17	58.8	4/16	25.0	11/17	64.7	8/16	50.0
<i>Enterobacter sp</i>	0/1	0	0/1	0	1/1	100.0	0/1	0
セラチア属	9/19	47.4	7/12	58.3	12/19	63.2	9/12	75.0
<i>Serratia marcescens</i>	9/18	50.0	7/12	58.3	11/18	61.1	9/12	75.0
<i>Serratia liquefaciens</i>	0/1	0	—	—	1/1	100.0	—	—
プロテウス属	15/27	55.6	12/22	54.5	21/27	77.8	16/22	72.7
<i>Proteus mirabilis</i>	13/24	54.2	11/20	55.0	18/24	75.0	14/20	70.0
<i>Proteus penneri</i>	1/1	100.0	—	—	1/1	100.0	—	—
<i>Proteus vulgaris</i>	1/2	50.0	1/2	50.0	2/2	100.0	2/2	100.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	19/22	86.4	8/16	50.0	20/22	90.9	11/16	68.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36/63	57.1	39/65	60.0	47/63	74.6	41/65	63.1

Notes: N=Number of subjects in specific category at baseline. n=Number of subjects with clinical cure or eradication or presumed eradication at TOC visit in specific category.  
Percents are calculated as 100 x (n/N).

### 敗血症

008試験の全集団において、敗血症の診断基準を満たした被験者（敗血症評価対象集団）は、MK-7625A 群61例及びメロペネム群39例であった。これらの被験者への MK-7625A 3 gの有効性を評価した結果、TOC 時点の敗血症に対する臨床効果の有効率は、MK-7625A 群24.6%（15/61例）及びメロペネム群17.9%（7/39例）と両投与群で同程度であった[表2.7.6.3.1-4]。また、TOC 時点の敗血症に対する細菌学的効果の有効率も、MK-7625A 群49.2%（30/61例）及びメロペネム群41.0%（16/39例）と両投与群で同程度であった。敗血症被験者における細菌学的効果は、ベースラインで分離されたすべての血液培養分離菌（グラム陰性菌及びグラム陽性菌）を対象とした。グラム陰性菌が分離された被験者に限定した場合の MK-7625A 群の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は24.0%（6/25例）及び56.0%（14/25例）であり、メロペネム群の有効率10.5%（2/19例）及び26.3%（5/19例）と比較していずれも数値的に高かった[表 1.8.2-2]。

なお、敗血症評価対象集団に含まれた日本人被験者はメロペネム群の1例のみであった。

cUTI 及び cIAI 患者を対象として提出した初回申請データ（eCTD 受付番号300215001）では、

MK-7625A 1.5 g を1日3回投与した2つの国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）に組み入れられた日本人被験者のうち、敗血症の診断基準を満たした被験者（敗血症評価対象集団）は cUTI の14例であり、これらの被験者への MK-7625A 1.5 g の有効性を検討した[資料5.3.5.3: Sepsis]。その結果、敗血症評価対象集団における TOC 時点（治療終了後7日）の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、それぞれ57.1%（8/14例）及び100%（13/13例）であった。

臨床試験で得られた敗血症に対する MK-7625A 1.5 g の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 3 g のそれらと比較して高かった。この結果の解釈には、敗血症被験者の背景の影響も加味する必要がある。MK-7625A 1.5 g が投与された敗血症被験者は cUTI を有しており、一方で MK-7625A 3 g が投与された敗血症被験者は VNP を有していた。cUTI と比較し、より重症感染症である VNP の予後は悪く、実際に cUTI の試験（014試験）全体での死亡率は0%であるのに対し、VNP の試験（008試験）全体での Day 28 の全死亡率は MK-7625A 群で24.0%であった。このことから、VNP を有していた敗血症被験者の有効率が cUTI を有していた敗血症被験者よりも低いことは妥当であり、この背景の違いが有効率に影響したと考える。

以上より、重症感染症である VNP を背景に持つ敗血症被験者において、敗血症に対する MK-7625A 3 g の有効性は、院内発症の敗血症に対する第一選択薬の一つとして推奨されるメロペネムと同程度であった。国内において、敗血症の適応を有するメロペネムは、選択薬の一つとして広く使用されていることも踏まえ、本剤の効能・効果（案）として「敗血症」を設定した。

表 1.8.2-2 ベースライン時の血液検体から検出した原因菌（主なグラム陰性菌）別の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Baseline Pathogen Group or Pathogens	臨床効果				細菌学的効果			
	MK-7625A		メロペネム		MK-7625A		メロペネム	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Gram-Negative Pathogens	6/25	24.0	2/19	10.5	14/25	56.0	5/19	26.3
<i>Escherichia coli</i>	0/1	0	0/1	0	1/1	100.0	0/1	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0/3	0	-	-	3/3	100.0	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/10	20.0	1/9	11.1	6/10	60.0	2/9	22.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0/1	0	0/2	0	1/1	100.0	1/2	50.0
<i>Serratia marcescens</i>	1/1	100.0	0/1	0	0/1	0	0/1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0/1	0	-	-	0/1	0	-	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1/1	100.0	-	-	1/1	100.0	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/2	50.0	1/1	100.0	1/2	50.0	1/1	100.0

Notes: N=Number of subjects in specific category at baseline. n=Number of subjects with clinical cure or eradication or presumed eradication at TOC visit in specific category.  
Percents are calculated as 100 x (n/N).

### 1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

- |   |
|---|
| <p>(1) 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、本剤に感性的原因菌による感染症である場合に投与すること。</p> <p>(2) 肺炎の場合、臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること（「臨床成績」の項参照）。</p> |
|---|

下線部：既承認添付文書からの改訂箇所

### 1.8.2.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

以下の根拠から、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意を追加設定した。

- (1) 本適応に関する追加事項はないため、既承認添付文書からの変更はない。
- (2) 肺炎の原因菌は、感染経路によってその傾向が異なる。008試験は、グラム陰性菌を主な原因菌とする VNP 患者を対象とした試験であり、市中獲得と考えられる肺炎に対する安易な使用を避け、適切な患者に投与するために設定した。

## 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）

<p>&lt;膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍&gt; 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、胆嚢炎、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>&lt;敗血症、肺炎&gt; 通常、成人には1回3 g（タゾバクタムとして1 g／セフトロザンとして2 g）を1日3回60分かけて点滴静注する。</p>
---

下線部：既承認添付文書からの改訂箇所

### 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薬物動態－薬力学（PK-PD）をはじめ、第 I 相試験、第 III 相国際共同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に基づき設定した。

#### 用法・用量の選択

VNP 患者に対する本剤の用法・用量は、第 I 相試験で得られた肺上皮被覆液（ELF）及び血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態データに基づいて決定し、008試験の有効性及び安全性結果に基づいて確認した。

非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに静脈内投与した際の遊離型薬物の薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）の ELF／血漿比は、セフトロザンが約0.61及びタゾバクタムが約0.63

であり、ELF 中の薬物曝露量が血漿中の曝露量の約60%であったことから、用量を2倍にすることによって、ELF 中の薬物濃度は殺菌作用を示すために十分な薬物濃度に到達することが示唆された (CXA-ELF-10-03試験)。また、肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者に MK-7625A 0.75、1.5又は3 gを8時間ごとに60分かけて静脈内投与した際の血漿中薬物動態及び肺への移行性を評価した (007試験)。その結果、遊離型薬物の AUC の ELF/血漿比は、セフトロザンで約0.50及びタゾバクタムで約0.62であり、健康被験者と同程度の肺への移行性が示され、ELF 中で殺菌作用を示すために十分な薬物濃度が得られることが示唆された。MK-7625A は、cIAI 及びcUTI 患者に対して1.5 gの用量で1日3回、60分かけて点滴静注することとしていることから、肺炎の患者に対しては2倍である3 gの用量で1日3回、60分かけて点滴静注することが適切と考えた。

非日本人健康被験者を対象にした反復投与試験 (028試験) において、MK-7625A 1.5 g 又は3 gを8時間ごとに60分かけて10日間 (28回) 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あった (eCTD 受付番号300215001、2.7.6.2 項)。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[2.7.2.1.4.1 項]。

さらに日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (018試験) において、MK-7625A 1.5 g 及び3 gを60分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[2.7.2.2.1.1 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、008試験は日本人と非日本人で同一の用法・用量で実施した。

これらの結果に基づき、VNP 患者を対象に有効性及び安全性を検討する008試験では、MK-7625A 3 g (タゾバクタム1 g/セフトロザン2 g) を8時間ごとに60分かけて静脈内投与することとした。

#### 設定した用法・用量における有効性、安全性及び忍容性

日本人を含む VNP 患者を対象に MK-7625A 3 g (タゾバクタム1 g/セフトロザン2 g) の用量での有効性及び安全性を評価するため008試験を実施した。その結果、[1.8.2 項]で示した通り、MK-7625A 3 g は、VNP 患者の全集団ではメロペネムと比較して非劣性が示された。日本人集団では、臨床効果の有効率は MK-7625A 群及びメロペネム群で同程度であり、全集団と一貫した傾向が確認された。

008試験の全集団において、ベースライン時点で既に重症例が多かったことから、MK-7625A 群及びメロペネム群共に有害事象の発現割合は高く、両投与群共に重度の事象が4割程度であった [2.7.4.2.1.2 項][資料5.3.5.1: P008] (表14.3-1)。ほとんどの有害事象は MK-7625A 群及びメロペネム群で発現割合は同程度であり、全般的に副作用の発現割合は低かった。MK-7625A に特有かつ予期せぬ事象又は徴候は認められなかった。死亡に至った有害事象は、MK-7625A 群で29.1% (105例) に認められたものの、発現割合はメロペネム群 (28.1%) と同程度であり、すべての事象において治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で42.1% (152例) であり、メロペネム群 (35.9%) と同程度であった。治験担当医師が治験薬との因果関

係ありと判断した重篤な有害事象は MK-7625A 群の8例に認められ、このうち2例以上に報告された事象はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2例）であった。日本人集団において、MK-7625A 群で発現割合が顕著に高い有害事象は認められず、すべての事象が軽度又は中等度であった[表 2.7.6.3.1-9]。また、日本人集団の MK-7625A 群では重篤な有害事象及び死亡例はいなかった。

008試験の敗血症評価対象集団において、MK-7625A 群は、メロペネム群と同程度の有効性が認められた。また、安全性を評価した結果、有害事象の発現割合は MK-7625A 群及びメロペネム群共に高かったものの、MK-7625A 群の副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はメロペネム群と同程度であった[2.7.6.3.1.2.2.3 項]。

これらの結果より、VNP 及び敗血症に対して、MK-7625A 3 g の8時間ごとの投与法は有効であり、安全性プロファイルはメロペネムと類似し、忍容性も概して良好であった。

#### 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、クレアチニンクリアランス（CL<sub>CR</sub>）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[2.7.2.3.2.5 項]。このため、「用法・用量に関連する使用上の注意」に本剤の用量調整に関する注意喚起を記載した[1.8.3.3 項]。

重症度の異なる腎機能障害の非日本人成人被験者を対象とした第 I 相試験の結果から、セフトロザン及びタゾバクタムの AUC は腎機能低下とともに増加し、腎機能が正常な被験者と比べて、腎機能障害が中等度（CL<sub>CR</sub> 30～50 mL/min 又は30～59 mL/min）及び重度（CL<sub>CR</sub> <30 mL/min）の被験者でそれぞれ約2倍～2.5倍及び3倍～5倍高かった（CXA-201-02試験及び CXA-REN-11-01試験、eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.4.2 項及び2.7.2.2.4.3 項）。そのため、008試験では、中等度の腎機能障害患者には用量を1/2（MK-7625A 1.5 g）、重度の腎機能障害患者には用量を1/4（MK-7625A 750 mg）に減量して投与した。なお、007試験において、腎機能が亢進した（CL<sub>CR</sub> 180 mL/min 以上）重症細菌性肺炎患者では、肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者と比較してセフトロザン及びタゾバクタムの消失半減期が短く、AUC が低かったが[2.7.2.2.2.1 項]、MK-7625A 3 g 投与で十分に有効な曝露量が得られることが示唆されたことから[2.7.2.3.2.5.3 項]、腎機能が亢進した患者での用量調整は必要ないと考えた。

008試験では、腎機能（CL<sub>CR</sub>）別に用量調整を行った被験者の有効性及び安全性を評価した。008試験の全集団及び敗血症評価対象集団におけるベースライン時の腎機能別（CL<sub>CR</sub> 80 mL/min 以上、50 mL/min 超80 mL/min 未満、30 mL/min 以上50 mL/min 以下、15 mL/min 以上30 mL/min 未満、15 mL/min 未満）の有効性（臨床効果の有効率）を[表 1.8.3-1]に示す。なお、CL<sub>CR</sub>に基づいて用量調整してMK-7625A を投与したときの定常状態におけるセフトロザン及びタゾバクタムの AUC 及び C<sub>max</sub> の分布は腎機能の程度によらず類似していた [2.7.2.3.2.5.1 項]。全集団の腎機能別の MK-7625A 群の臨床効果の有効率は、メロペネム群と比較していずれの CL<sub>CR</sub> の程度においても同程度であった[図2.7.3-4][資料5.3.5.1:P008]（表11-10）。一方、敗血症評価対象集団における腎機能

別の MK-7625A 群の臨床効果の有効率は、 $CL_{CR}$  の程度に応じた有効性の傾向はみられず、MK-7625A 群での臨床効果の有効率は、 $CL_{CR}$  が 50 mL/min 超 80 mL/min 未満では 18.8%、30 mL/min 以上 50 mL/min 以下では 40.0%、15 mL/min 以上 30 mL/min 未満では 20.0% であった。メロペネム群では、 $CL_{CR}$  が 80 mL/min 未満の被験者数には限りがあるが、これらの被験者では臨床効果の有効例はなかった。

表 1.8.3-1 ベースライン時の腎機能別の TOC 時点の臨床効果  
(ITT 集団及び敗血症評価対象集団) (008 試験)

Baseline CL <sub>CR</sub> (mL/min) Category	全集団		敗血症評価対象集団	
	臨床効果 (ITT 集団)		臨床効果 (敗血症評価対象集団)	
	MK-7625A	メロペネム	MK-7625A	メロペネム
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
≥ 80 mL/min (normal)	132/227 (58.1)	138/236 (58.5)	9/35 (25.7)	7/30 (23.3)
>50 - < 80 mL/min (mild impairment)	45/82 (54.9)	35/77 (45.5)	3/16 (18.8)	0/6
≥30 - <50 mL/min (moderate impairment)	13/35 (37.1)	11/26 (42.3)	2/5 (40.0)	0/1
≥15 - <30 mL/min (severe impairment)	7/17 (41.2)	10/21 (47.6)	1/5 (20.0)	0/2
<15 mL/min (ESRD)	0	1/1 (100)	—	—

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose outcomes are indeterminate are analyzed as failure.

VNP 患者である全集団でベースライン時の腎機能別 (CL<sub>CR</sub> 80 mL/min 以上、50 mL/min 超 80 mL/min 未満、30 mL/min 以上50 mL/min 以下、15 mL/min 以上30 mL/min 未満、15 mL/min 未満) の安全性について評価した結果、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の有害事象の発現割合は、正常又は軽度の腎機能障害と比較してやや高い傾向がみられたものの、両投与群で同程度であった[2.7.4.5.1.2 項] [付録 2.7.4-4]。また、ベースライン時の腎機能別の部分集団間の有害事象発現割合の差異は、「腎および尿路障害 (SOC)」が最も顕著であったものの、MK-7625A 群及びメロペネム群で同程度であった[付録 2.7.4-5]。全般的に、認められた有害事象は特定の部位や組織に偏ることなく発現しており、腎機能の程度による明確な違いは認められなかった。一方、敗血症評価対象集団における腎機能別の有害事象の発現割合は、CL<sub>CR</sub> が80 mL/min 未満の部分集団の被験者数は少ないものの、腎機能の程度による有害事象の発現割合に明確な違いは認められなかった。

上記の008試験の有効性及び安全性の結果に加え、セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中及び ELF 中濃度データを基に構築したモデルを用いたモンテカルロシミュレーションによって、ELF 中及び血漿中におけるセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット (セフトロザン：遊離型セフトロザン濃度が投与間隔の30%以上で MIC を超える、タゾバクタム：遊離型タゾバクタム濃度が投与間隔の20%以上で1 µg/mL の閾値濃度を超える) の目標達成確率を評価した。その結果、MK-7625A 3 g (又は腎機能に基づいて用量調整) を8時間ごとに60分かけて静脈内投与することで、いずれの腎機能の VNP 患者においても定常状態で ELF 中及び血漿中の PK-PD ターゲットの目標達成確率は、セフトロザンの MIC が4 µg/mL のとき90%を上回り、タゾバクタムについては閾値濃度が1 µg/mL のとき約90%であった。この結果から、MK-7625A 3 g (又は腎機能に基づいて用量調整) を8時間ごとに60分かけて静脈内投与することで、抗菌作用を示すために十分な ELF 中及び血漿中の薬物濃度を維持していることが確認された[2.7.2.3.4.2 項]。

008試験では CL<sub>CR</sub> が15 mL/min 未満の血液透析を受けている末期腎不全 (ESRD) 患者のデータは取得できなかった。そこで、重度の腎機能障害及び ESRD で血液透析を受けている被験者を対

象とした第 I 相試験（CXA-REN-11-01試験、eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.6.2 項）で得られたデータを含めた母集団薬物動態モデルを用いて、血液透析を受けている VNP 患者の用法・用量を検討した[2.7.2.3.2.5.2 項]。CXA-REN-11-01試験において、セフトロザンの約66%及びタゾバクタムの約56%が透析により除去されたことから、血液透析により除去される薬物量を補い、PK-PD ターゲットの目標達成確率が90%を超える用法・用量を検討した。その結果、血液透析を受けている VNP 患者には、初回のみ MK-7625A 2.25 g（タゾバクタム0.75 g／セフトロザン1.5 g）を負荷投与し、その後維持用量として MK-7625A 450 mg（タゾバクタム150 mg／セフトロザン300 mg）を8時間ごとに静脈内投与することが推奨される。

これらの結果から、腎機能障害患者に MK-7625A を投与するときには、[1.8.3.3 項]に示す用量にしたがって用量調整することとした。

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た。

非日本人健康被験者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（CXA-DDI-12-10試験）を実施した結果、チトクロム P450 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[2.7.2.3.3 項]（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.3 項）。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、添付文書（案）の「使用上の注意：3. 相互作用」にて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

非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を静脈内投与した際、セフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行性が約60%であることから、用量を2倍にすることによって、ELF 中の薬物濃度は殺菌作用を示す十分な薬物濃度に到達することが示唆された。また、非日本人の肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着した細菌性肺炎患者に MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を静脈内反復投与した際、セフトロザン及びタゾバクタムは健康被験者と同程度の肺への移行性を示し、ELF 中で殺菌作用を示す十分な薬物濃度が得られることが確認された。

MK-7625A 3 g を静脈内投与した008試験において、VNP 及び敗血症に対する MK-7625A の有効性並びに良好な安全性プロファイル及び忍容性が示された。008試験の有効性及び安全性の結果に加え、セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中及び ELF 中濃度データを基に構築したモデルを用いたモンテカルロシミュレーションによって、ELF 中及び血漿中におけるセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットの目標達成確率を評価した。その結果、MK-7625A 3 g（又は腎機能に基づいて用量調整）を8時間ごとに60分かけて静脈内投与することで、抗菌作用を示すために十分な ELF 中及び血漿中の薬物濃度を維持していることが確認された[2.7.2.3.4.2 項]。

さらに、敗血症は肺炎を含むあらゆる感染症の中でも最も重篤な病態に属し早急な抗菌薬治療が必要であるが、治療開始時点で原発巣の特定がされていない場合も多く、さらに原発巣が特定

できない場合がある。008試験で MK-7625A 3 g を投与したとき、敗血症患者において十分な効果と共に忍容性及び安全性が示されたことから、敗血症患者に対して本剤の最高用量である3 g を1日3回、60分かけて静脈内投与することは適切であると考えた。

以上より、肺炎患者及び敗血症患者に対する本剤の用法・用量（案）を、「通常、成人には1回3 g（タゾバクタムとして1 g／セフトロザンとして2 g）を1日3回60分かけて点滴静注する。」と設定した。なお、[1.8.3.3 項]に示すとおり、腎機能障害のある患者に対しては本剤の用量を調整することを、添付文書（案）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、胆嚢炎、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、胆嚢炎、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) 肺炎及び敗血症の場合、本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- (4) 腎機能障害のある患者（CL<sub>CR</sub>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）。

＜膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍＞

クレアチニンクリアランス（CL <sub>CR</sub> ） <sup>†</sup>	本剤投与量 <sup>‡</sup>
30～50 mL/min	1回750 mg <sup>1)</sup> を1日3回投与
15～29 mL/min	1回375 mg <sup>2)</sup> を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者 <sup>§</sup>	1回150 mg <sup>3)</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ750 mg <sup>1)</sup> 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）	

＜敗血症、肺炎＞

クレアチニンクリアランス（CL <sub>CR</sub> ） <sup>†</sup>	本剤投与量 <sup>‡</sup>
30～50 mL/min	1回1.5 g <sup>1)</sup> を1日3回投与
15～29 mL/min	1回750 mg <sup>2)</sup> を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者 <sup>§</sup>	1回450 mg <sup>3)</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25 g <sup>4)</sup> 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1.5 g（タゾバクタム0.5 g、セフトロザン1 g）	
2) 本剤750 mg（タゾバクタム250 mg、セフトロザン500 mg）	
3) 本剤450 mg（タゾバクタム150 mg、セフトロザン300 mg）	
4) 本剤2.25 g（タゾバクタム0.75 g、セフトロザン1.5 g）	

<sup>†</sup> Cockcroft-Gault 式により推定した CL<sub>CR</sub>

<sup>‡</sup> いずれの用量も60分かけて投与する。

<sup>§</sup> CL<sub>CR</sub>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。

下線部：既承認添付文書からの改訂箇所

### 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

以下の根拠から、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意を追加設定した。

- (1) VNP 患者を対象とした008試験の結果、MK-7625A 群及びメロペネム群での耐性化の発現率は同程度で、TOC 時点までに MK-7625A 群で12.7% (29/229例)、メロペネム群では12.0% (28/234例) に認められた。MK-7625A 群で耐性化が認められた被験者29例のうち、TOC 時点で臨床的及び細菌学的治癒が認められた被験者はそれぞれ17例 (58.6%) 及び17例 (58.6%) であった。耐性化が認められたにもかかわらず臨床的及び細菌学的効果の有効率は高かったものの、本剤の投与期間は、治療上必要な最小限にとどめる旨を情報提供することが適切と考え、既承認添付文書からの変更はない。
- (2) 本適応に関する追加事項はないため、既承認添付文書からの変更はない。
- (3) 008試験では、本剤の *Staphylococcus aureus* に対する活性は限定的であり、また、本剤及びメロペネムはメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に対して不活性であるため、008試験ではベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまで、すべての被験者でグラム陽性菌に対する経験的治療を行うことを規定していた。また、肺炎及び敗血症ではグラム陰性菌に加え、MRSA などのグラム陽性菌による感染も疑われる場合があるため、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用することを添付文書（案）にて注意喚起することとした。
- (4) 非日本人健康被験者及び肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着した細菌性肺炎患者に MK-7625A を静脈内投与した際、セフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行率は約60% と高く、MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を投与した際、健康被験者と同程度の肺への移行性が示され、ELF 中で殺菌作用を示すために十分な薬物濃度が得られることが示唆された。  
[1.8.3.3 項]で示したとおり、008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、全集団及び敗血症評価対象集団共に同程度の有効性が得られ、概して安全かつ忍容性も良好であった。

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受けている ESRD 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（CXA-101-02試験、CXA-201-02試験及びCXA-REN-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（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.6 項）。さらに、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び腎機能亢進患者に  $CL_{CR}$  に基づく推奨臨床用法・用量で投与したときのセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中及び ELF 中濃度データを基に構築したモデルを用いたモンテカルロシミュレーションによって、ELF 中及び血漿中におけるセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットの目標達成確率を評価した結果、MK-7625A 3 g（又は腎機能に基づいて用量調整）を8時間ごとに60分かけて静脈内投与することで、抗菌作用を示すために十分な ELF 中及び血漿中の薬物濃度を維持していることが

確認された。これらの結果を踏まえ、腎機能障害を有する肺炎患者及び敗血症患者に対して本剤を投与する場合には投与前及び投与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、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。なお、使用上の注意（案）の既承認添付文書からの追記・改訂箇所を下線で示した。また、既承認添付文書から使用上の注意（案）の変更がない場合に、その設定根拠は「変更なし」とした。

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	変更なし。
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）。〕	変更なし。
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）。	変更なし。
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。	変更なし。

	使用上の注意（案）			設定根拠					
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>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。	変更なし。	
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	<p>臨床試験（治験）</p> <p>〈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第Ⅲ相試験〉</p> <p>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増加15例（7.0%）、AST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。</p> <p>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増加10例（1.0%）であった。</p> <p>〈人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〉</p> <p>本剤の投与を受けた361例中38例（10.5%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢4例（1.1%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎4例（1.1%）、肝酵素上昇4例（1.1%）、肝機能検査異常4例（1.1%）であった。</p>			<p>人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008試験）の主な副作用を追記した。</p> <p>また、各試験の表題を追記した。</p>					
(1)重大な副作用	<p>1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）：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。</p> <p>2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.4%）：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。</p> <p>3) 急性腎障害（0.1%）：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>			<p>1) 変更なし。</p> <p>2) 3) 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外第Ⅲ相試験 [CXA-cUTI-10-04 及び CXA-cUTI-10-05 試験（10-04/05 試験）、CXA-cIAI-10-08 及び CXA-cIAI-10-09 試験（10-08/09 試験）、014 試験並びに 013 試験] 及び 008 試験を合算したクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の発現割合を記載した。</p> <p>4) 008 試験において脳出血関連の有害事象が本剤群で4.7%（17/361 例）、対照群（メロペネム群）で2.2%（8/359 例）に認められた。これらのうち、脳出</p>					

	使用上の注意（案）	設定根拠																																							
	<p>4) <u>脳出血（頻度不明<sup>注1)</sup>）：脳出血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適切な処置を行うこと。</u>                      注1) 海外で報告された副作用</p>	<p>血の有害事象は本剤群でのみ1.4%（5/361例、非日本人）に認められた。また、海外製造販売後の副作用報告において脳出血関連の事象が認められている。以上を踏まえ設定した。</p>																																							
(2)その他の副作用	<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>1%以上</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・デイフィシレ感染</td> </tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>不安、不眠症</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>心房細動、頻脈、狭心症</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>低血圧</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢、悪心</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>AST 増加、ALT 増加</td> <td>血中 Al-P 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	頻度不明	感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・デイフィシレ感染	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	頭痛	浮動性めまい	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、蕁麻疹	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 増加、ALT 増加	血中 Al-P 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性	<p>国内外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験、014試験及び013試験）及び008試験を合算した副作用発現割合を記載した。</p>
	1%以上	頻度不明																																							
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・デイフィシレ感染																																							
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	頭痛	浮動性めまい																																							
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、蕁麻疹																																							
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 増加、ALT 増加	血中 Al-P 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性																																							

1.8 添付文書（案）

	使用上の注意（案）	設定根拠
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。]	変更なし。
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 300 mg/kg/日（本剤 3g（タゾバクタム 1g、セフトロザン 2g）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セフトロザンの臨床曝露量を下回る用量）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。]	(1) セフトロザンの動物実験（ラット）では、敗血症、肺炎患者での臨床曝露量を下回る用量となるため記載を変更した。 (2) 変更なし。
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。]	変更なし。
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。	変更なし。
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（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。	変更なし。

	使用上の注意（案）	設定根拠
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 本剤は保存剤を含まない。調製後は25℃以下では24時間以内、2～8℃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>	変更なし。

## CTD 第 1 部

### 1.9 一般的名称に係る文書

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】

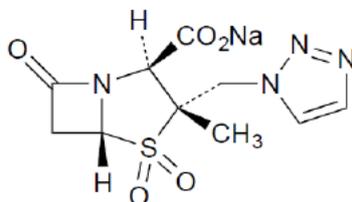
(日本名)

(2*S*,3*S*,5*R*)-3-メチル-7-オキシ-3-(1*H*-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 (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

#### 【構造式】



#### 【分子式及び分子量】

(分子式)

$C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$

(分子量)

322.27

#### 【CAS 登録番号】

89785-84-2

#### 1.9.1.2 国際一般名 (INN)

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

)に記載された。

## 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】

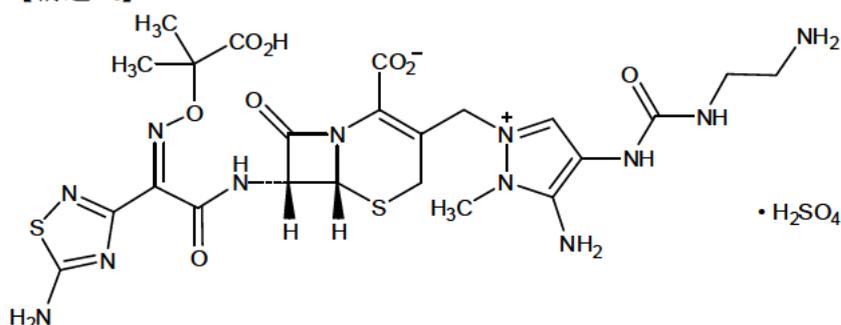
(日本名)

(6*R*,7*R*)-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*,7*R*)-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)

$C_{23}H_{30}N_{12}O_8S_2 \cdot H_2SO_4$

(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

(現行)

化学名・別名																															
構造式																															
効能・効果	<p>&lt;適応菌種&gt; 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>&lt;適応症&gt; 膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、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0.5g/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、胆嚢炎、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	なし																														
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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">動物種</th> <th style="width: 25%;">投与経路</th> <th style="width: 25%;">概略の致死量 (mg/kg)</th> <th style="width: 25%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット (雌雄)</td> <td>静脈内</td> <td>&gt; 2,000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>イヌ (雌雄)</td> <td>静脈内</td> <td>&gt; 2,000</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与：</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">動物種</th> <th style="width: 15%;">投与期間 (頻度) 投与経路</th> <th style="width: 15%;">投与量 (mg/kg/日)</th> <th style="width: 15%;">無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th style="width: 40%;">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<sup>a</sup></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<sup>a</sup> 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><sup>a</sup> 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup>																											
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 <sup>a</sup> 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																											

	[セフトロザン／タゾバクタム併用投与] 反復投与：				
	動物種	投与期間 (頻度) 投与経路	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 <sup>a</sup> (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：腎臓の重量増加及び硝子滴 0/500 mg/kg/日：肝臓の重量増加及び肝細胞細胞質の空胞化 <sup>b</sup> 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 <sup>b</sup>
	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
	<sup>a</sup> 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。 <sup>b</sup> 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。				
副作用	副作用発現率（含、臨床検査値異常）  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（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）  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				

(追加)

化学名・別名	
構造式	
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、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌 〈適応症〉 敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍
用法・用量	〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉 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、胆嚢炎、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。 〈敗血症、肺炎〉 通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。
劇薬等の指定	

市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	<p>副作用発現率（含、臨床検査値異常）</p> <p>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（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> <p>副作用の種類 例数              ALT 増加 15例（7.0%）              AST 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%）</p> <p><u>人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008試験）における副作用発現率：</u>  <u>38例/361例 = 10.5%（臨床検査値異常を含む）</u></p> <p><u>副作用の種類 例数</u>  <u>下痢 4例（1.1%）</u>  <u>クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 4例（1.1%）</u>  <u>肝酵素上昇 4例（1.1%）</u>  <u>肝機能検査異常 4例（1.1%）</u></p>
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入

## CTD 第 1 部

### 1.12 添付資料一覽

MSD 株式会社

1.12.1 添付資料一覧表

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資 料・参考資 料の別	申請電子 データの 提出有無
3	第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書	該当資料無し						
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	該当資料無し						
4.3	参考文献							
[資料4.3: 4101]	Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin.	Komuro M, Maeda T, Kakuo H, et al.	-	-	-	J Antimicrob Chemother. 1994; 34:555-64.	-	無し
[資料4.3: 4102]	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.	-	無し
[資料4.3: 4201]	ゾシン® 静注用 添付文書 2019年4月改訂	大鵬薬品工業株式会社	-	-	-	-	-	無し
[資料4.3: 4202]	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.	-	無し
[資料4.3: 4203]	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.	-	無し
[資料4.3: 4204]	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.	-	無し
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	該当資料無し						
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書	該当資料無し						
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書	該当資料無し						
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-						
[資料5.3.1.4.1: 0506DP]	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	██████████	20██.10.26 - 20██.12.03	米国	海外	社内資料	参考資料	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.4.2: 0506XY]	Validation of a Method for the Determination of Tazobactam in Human Epithelial Lining Fluid using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	20■■.10 16 - 20■■.02.06	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.3: 0506KD]	Validation of a Method for the Determination of Urea in Human Epithelial Lining Fluid using a Microplate-Based Method with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	■■■■■	20■■.05.05 - 20■■.08.07	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.4: 0506JH]	Validation of a Method for the Determination of Urea in Human Plasma using a Microplate-Based Method with an O-phthalaldehyde Chromogenic Solution	■■■■■	20■■.05.06 - 20■■.08.07	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.5: 0505VP]	Validation of a Method for the Determination of Ceftriaxone, Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Juvenile Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	20■■.05 12 - 20■■.01 14	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.6: 04STZS]	Determination of Ceftriaxone and Tazobactam Concentrations in Human Epithelial Lining Fluid from “A Phase 1, Prospective, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Plasma Pharmacokinetics and Lung Penetration of Intravenous (IV) Ceftriaxone/Tazobactam in Critically Ill Patients”	■■■■■	20■■.10.09 - 20■■.11.08	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.7: 04SV0F]	Determination of Ceftriaxone, Tazobactam and Tazobactam M1 Concentrations in Human Plasma from “A Phase 1, Prospective, Multi-Center, Open-Label Study to Assess the Plasma Pharmacokinetics and Lung Penetration of Intravenous (IV) Ceftriaxone/Tazobactam in Critically Ill Patients”	■■■■■	20■■.10 27 - 20■■.11.08	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.8: PF14I0036]	Determination of Urea Concentrations in Human Plasma and Epithelial Lining Fluid from “A Phase 1, Prospective, Multi-center, Open-label Study to Assess the Plasma Pharmacokinetics and Lung Penetration of Intravenous (IV) Ceftriaxone/tazobactam in Critically Ill Patients”	■■■■■	20■■.10 13 - 20■■.11.08	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.9: MC17B0221]	Evaluation of the Extended Stability of Ceftriaxone, Tazobactam and Tazobactam M1 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■■■■■	20■■.07.02	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料無し						
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	該当資料無し						
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	-						

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.3.2: P007]	A Phase 1, Prospective, Multi-center, Open-label Study to Assess the Plasma Pharmacokinetics and Lung Penetration of Intravenous (IV) Ceftolozane/Tazobactam in Critically Ill Patients		2015.5.19 - 2017.6.16	米国、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン	海外	社内資料	参考資料	有り
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	該当資料無し						
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	該当資料無し						
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書	-						
[資料5.3.3.5.1: 050W2J]	Population Pharmacokinetic Analysis of Ceftolozane and Tazobactam (MK-7625A) for CXA-ICU-14-01 (MK7625A PN007)		2010.10.11	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]	Population Pharmacokinetic Analysis for Ceftolozane and Tazobactam (MK-7625A) in Adult Patients With Ventilated Nosocomial Pneumonia		2010.10.26	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.3.5.3: 050ZC9]	Exposure-Response Analyses for Ceftolozane and Tazobactam (MK-7625A) in Adult Patients With Ventilated Nosocomial Pneumonia		2010.10.26	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	該当資料無し						
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-						
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-						
[資料5.3.5.1: P008]	A Prospective, Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/tazobactam Compared with Meropenem in Adult Patients with Ventilated Nosocomial Pneumonia	MRL	2015.1.16-2018.6.6	日本、米国等29カ国	国内	社内資料	評価資料	有り
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料無し						
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
[資料5.3.5.3: Sepsis]	敗血症に関する評価報告書	MSD 株式会社	-	日本	国内	社内資料	参考資料	無し
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書							
[資料5.3.5.4.1: 052NL5]	MK-7625A: IN VITRO HOLLOW FIBER STUDIES WITH CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM	MRL	2010.10.22	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.2: 052T99]	MK-7625A: IN VIVO EFFICACY OF CEFTOLOZANE AND TAZOBACTAM IN MURINE MODELS OF PNEUMONIA	MRL	2010.10.29	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.3: 04D9N8]	CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM: PHARMACODYNAMICS OF CEFTOZOLONE COMBINED WITH TAZOBACTAM IN A NEUTROPENIC MOUSE THIGH MODEL PHARMACODYNAMIC REPORT		2009.9.30-2009.9.30	オランダ	海外	社内資料	参考資料	無し



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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.5.4.4: 050DRK]	CXA-NP-11-04 Central Microbiology Laboratory Summary of Antimicrobial Susceptibility Testing and Quality Control		2013.6-2017.18	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.5: 052DCV]	CXA-NP-11-04 Central Microbiology Laboratory summary of antimicrobial susceptibility testing and quality control: raw data		2013.6-2017.18	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.6: 0522N9]	SUMMARY OF ADDITIONAL MICROBIOLOGY	MRL	—	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.7: 052FBL]	Molecular Characterization of Ceftolozane-Tazobactam Nosocomial Pneumonia Clinical Trial Isolates		2013.28-2018.7	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.8: 0524SL]	Ceftolozane-Tazobactam Disk Zone-MIC Analysis, Phase 3 Hospital-Acquired Pneumonia Clinical Trial		2016.25-2018.29	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.9: 04ZCN8]	Ceftolozane-Tazobactam Tested against US and European Isolates (2015-2017)	JMI Laboratories	2015.1.1-2017.12.31	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.10: 04XWVL]	Ceftolozane-Tazobactam 2017 European Surveillance	JMI Laboratories	2017.1.1-2017.12.31	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.11: 04XD9H]	Ceftolozane-Tazobactam 2017 Surveillance for the United States	JMI Laboratories	2017.1.1-2017.12.31	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.12: 0525H0]	Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement	Clinical and Laboratory Standards Institute	2015 January	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.13: 04D258]	Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters; Approved Guideline—Third Edition	Clinical and Laboratory Standards Institute	2008 October	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.14: 04ZX8X]	Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-eighth Edition	Clinical and Laboratory Standards Institute	2018 January	米国	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料5.3.5.4.15: sepsis lists]	MK-7625A Protocol 008 Sepsis Population Analysis Data	MSD 株式会社	-	-	-	-	-	無し
[資料5.3.5.4.16: japanese lists]	MK-7625A Protocol 008 Japanese Subgroup Analysis Data	MSD 株式会社	-	-	-	-	-	無し
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料無し						
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
[資料5.3.7.1: patients list]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	MSD 株式会社	-	-	-	-	評価資料	無し
[資料5.3.7.2: ae lists]	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	MSD 株式会社	-	-	-	-	評価資料	無し
[資料5.3.7.3: sac lists]	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	MSD 株式会社	-	-	-	-	評価資料	無し
[資料5.3.7.4: ae death lists]	実施されたすべての臨床試験において死亡に至った有害事象が観察された症例の一覧表	MSD 株式会社	-	-	-	-	評価資料	無し



1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.7.5: ae_discon_lists]	実施されたすべての臨床試験において投与中止に至った有害事象が観察された症例の一覧表	MSD 株式会社	-	-	-	-	評価資料	無し
[資料5.3.7.6: lab_lists]	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	MSD 株式会社	-	-	-	-	評価資料	無し
5.4	参考文献	-						
[資料5.4: 001]	Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in U.S. medical centers, 2011 to 2015.	Sader HS, Castanheira M, Flamm RK.	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother. 2017;61: e02083-16.	-	無し
[資料5.4: 002]	Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012.	Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al.	-	-	-	Int J Antimicrob Agents. 2014;43:328-34.	-	無し
[資料5.4: 003]	Ventilator-associated pneumonia: Epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality.	Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, et al.	-	-	-	Jpn J Infect Dis. 2015;68:181-6.	-	無し
[資料5.4: 004]	Ceftolozane/tazobactam: A novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli.	Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al.	-	-	-	Drugs. 2014;74:31-51.	-	無し
[資料5.4: 005]	Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al.	-	-	-	Clin Infect Dis. 2016;63:e61-e111.	-	無し
[資料5.4: 006]	Guidance for industry: Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: Developing drugs for treatment (draft guidance).	Food and Drug Administration.	-	-	-	[Internet]. [updated 2014 May 1; cited 2016 May 3] Available from: <a href="https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm234907.pdf">https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm234907.pdf</a>	-	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 007]	Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).	-	-	-	[Internet]. London: European Medicines Agency; 2013. [cited 2014 Oct 13] Available from: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 008]	成人肺炎診療ガイドライン2017	日本呼吸器学会 成人肺炎診療ガイドライン2017 作成委員会	-	-	-	一般社団法人日本呼吸器学会 2017, p34-36, 42-45.	-	無し
[資料5.4: 009]	Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia.	Jones RN.	-	-	-	Clin Infect Dis. 2010;51:S81-7.	-	無し
[資料5.4: 010]	Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016.	Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.	-	-	-	Intensive Care Med. 2017;43:304-377.	-	無し
[資料5.4: 011]	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて。(平成29年10月23日 薬生薬審発1023第3号)	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 2019 Dec 5] Available from: <a href="https://www.pmda.go.jp/files/000221065.pdf">https://www.pmda.go.jp/files/000221065.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 012]	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 2014. p1-21, 175-183, 203-211.	-	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 013]	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].日本版敗血症ガイドライン2016 [cited 2017 Oct 30]. Availavle from:http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf	-	無し
[資料5.4: 014]	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. 1992;101:1644-55.	-	無し
[資料5.4: 015]	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2017—敗血症およびカテーテル関連血流感染症—	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 敗血症ワーキンググループ	-	-	-	日本化学療法学会雑誌 2018; 66: 82-117.	-	無し
[資料5.4: 016]	ESBL 産生大腸菌血流感染に対する抗菌薬の有効性評価	菅原隆文、村上礼隆、植竹宜江、他.	-	-	-	Yakugaku Zasshi. 2015; 135: 829-33.	-	無し
[資料5.4: 017]	Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns.	Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, et al.	-	-	-	Int J Mol Sci. 2016;17:2120.	-	無し
[資料5.4: 018]	肺炎診療ガイドライン：日本における総括と今後への展望	今村圭文、河野茂	-	-	-	日内会誌. 2015; 104 : 2228-36.	-	無し
[資料5.4: 019]	The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States.	Giuliano KK, Baker D, Quinn B.	-	-	-	Am J Infect Control. 2018;46:322-7.	-	無し
[資料5.4: 020]	English national point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2011: Preliminary data.	Hopkins S, Shaw K, Simpson L.	-	-	-	London : Health Protection Agency (HPA); 2012.	-	無し

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 021]	Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.	American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America.	-	-	-	Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416	-	無し
[資料5.4: 022]	Epidemiology, etiology, and risk factors of bacterial pneumonia.	Torres A, Cillóniz C.	-	-	-	Clinical Management of Bacterial Pneumonia. Cham (Switzerland); Springer International Publishing; 2015. p7-28.	-	無し
[資料5.4: 023]	Annual Epidemiological Report 2016. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units.	European Centre for Disease Prevention and Control.	-	-	-	[Internet]. Stockholm: ECDC;2016 [cited 2018 Sep 4]. Available from:https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/infections-acquired-intensive-care-units-annual-report-2016	-	無し
[資料5.4: 024]	International nosocomial infection control consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module.	Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, et al.	-	-	-	Am J Infect Control. 2016 ;44:1495-502.	-	無し
[資料5.4: 025]	Surveillance report: Annual epidemiological report for 2016: Healthcare-associated infections in intensive care units.	European Centre for Disease Prevention and Control.	-	-	-	ECDC Sueveillance report. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2018 11 p.	-	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資 料・参考資 料の別	申請電子 データの 提出有無
[資料5.4: 026]	公開情報 2016年1月～12月 年報 院内感染対策サーベイランス 集中治療室部門	厚生労働省 院内感染対策サーベイランス	-	-	-	院内感染対策サーベイランス [Internet]. Available from <a href="https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/3/ICU_Open_Report_201600.pdf">https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/3/ICU_Open_Report_201600.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 027]	Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: Heterogeneity and timing of events.	Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, et al.	-	-	-	J Clin Epidemiol. 2000;53:409-17.	-	無し
[資料5.4: 028]	Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review.	Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al.	-	-	-	Crit Care Med. 2005;33:2184-93.	-	無し
[資料5.4: 029]	Surveillance report: Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012.	European Centre for Disease Prevention and Control.	-	-	-	ECDC surveillance report. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2018. 84 p.	-	無し
[資料5.4: 030]	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.	-	無し
[資料5.4: 031]	平成29年（2017）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29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況. [cited 2018 Sep 7]. Available from: <a href="https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/">https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/</a>	-	無し

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 032]	平成19年（2007）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19年（2007）人口動態統計（確定数）の概況. Available from: <a href="https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/akutei07/">https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/akutei07/</a>	-	無し
[資料5.4: 033]	Ventilator-associated pneumonia: A review.	Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al.	-	-	-	Eur J Intern Med. 2010;21:360-8.	-	無し
[資料5.4: 034]	Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: A cohort study.	Lambert ML, Suetens C, Savey A, et al.	-	-	-	Lancet Infect Dis. 2011;11:30-8.	-	無し
[資料5.4: 035]	Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.	Centers for Disease Control and Prevention.	-	-	-	[Internet].[cited 2016 Mar 17] Available from: <a href="https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf">https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 036]	Establishing a list of qualifying pathogens under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Final rule.	Food and Drug Administration.	-	-	-	Fed Regist. 2014;79:32464-81.	-	無し
[資料5.4: 037]	A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR).	European Commission.	-	-	-	[Internet]. [cited 2018 Jul 07]. Available from: <a href="https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf">https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf</a>	-	無し

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 038]	Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.	World Health Organization.	-	-	-	[Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: <a href="http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf">http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 039]	Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010.	Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al.	-	-	-	Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34:1-14.	-	無し
[資料5.4: 040]	International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).	Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al.	-	-	-	Eur Respir J. 2017;50:1700582.	-	無し
[資料5.4: 041]	A therapeutic strategy for all pneumonia patients: A 3-year prospective multicenter-cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy.	Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al.	-	-	-	Clin Infect Dis. 2018. 25 p.	-	無し
[資料5.4: 042]	How to manage <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections.	Bassetti M, Vena A, Croxatto A, et al.	-	-	-	Drugs Context. 2018;7:18 p.	-	無し
[資料5.4: 043]	Resistance trends and treatment options in gram-negative ventilator-associated pneumonia.	Rhodes NJ, Cruce CE, O'Donnell JN, et al.	-	-	-	Curr Infect Dis Rep. 2018;20:3.	-	無し
[資料5.4: 044]	Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: A prospective cohort study.	Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al.	-	-	-	Lancet Infect Dis. 2012;12: 919-24.	-	無し
[資料5.4: 045]	Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.	Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al.	-	-	-	Clin Microbiol Infect. 2012;18:268-81.	-	無し
[資料5.4: 046]	Activity of Ceftolozane-Tazobactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> Isolates Collected from Respiratory Tract Specimens of Hospitalized Patients in the United States during 2013 to 2015.	Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE, et al.	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62:e02125-17.	-	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 047]	Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2013-2016) as part of the surveillance Program: Program to assess ceftolozane-tazobactam susceptibility.	Shortridge D, Pfaller MA, Castanheira M, et al.	-	-	-	Microb Drug Resist. 2018;24:563-77.	-	無し
[資料5.4: 048]	Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): Report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013-2015).	Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, et al.	-	-	-	Int J Antimicrob Agents. 2018;51:181-9.	-	無し
[資料5.4: 049]	Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa causing healthcare-associated infections in Latin America: Report from an Antimicrobial Surveillance Program (2013-2015).	Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, et al.	-	-	-	Braz J Infect Dis. 2017;21:627-37.	-	無し
[資料5.4: 050]	Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects.	Chandorkar G, Huntington JA, Gottfried MH, et al.	-	-	-	J Antimicrob Chemother. 2012;67:2463-9.	-	無し
[資料5.4: 051]	Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia.	Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, et al.	-	-	-	J Clin Pharmacol. 2016; 56:56-66.	-	無し
[資料5.4: 052]	Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial.	Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al.	-	-	-	JAMA. 2003;290:2588-98.	-	無し
[資料5.4: 053]	Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective.	Torres A, Ewig S, Lode H, et al. for the European HAP working group.	-	-	-	Intensive Care Med. 2009;35:9-29.	-	無し
[資料5.4: 054]	Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: A 10-year experience in the United States (1999-2008).	Rhomberg PR, Jones RN.	-	-	-	Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65:414-26.	-	無し
[資料5.4: 055]	日本語版 サンプル感染症治療ガイド2018(第48版)	菊池賢、橋本正良 監修	-	-	-	ライフサイエンス出版 2018. p106-7.	-	無し
[資料5.4: 056]	Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): A randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial.	Torres A, Zhong N, Pacht J, et al.	-	-	-	Lancet Infect Dis. 2018;18:285-95.	-	無し

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 057]	Cefiderocol (S-649266) for nosocomial pneumonia caused by gram-negative pathogens: Study design of APEKS-NP, a phase 3 double-blind parallel-group randomized clinical trial.	Matsunaga Y, Echols R, Katsube T, et al.	-	-	-	Proceeding of the American Thoracic Society 2018 International Conference: San Diego, CA. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:A3290.	-	無し
[資料5.4: 058]	Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia.	Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al.	-	-	-	Chest. 2005;128:3854-62.	-	無し
[資料5.4: 059]	Antibacterial therapies for patients with an unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases: Guidance for industry.	Food and Drug Administration.	-	-	-	[Internet]. [updated 2017 Aug; cited 2018 Jun 15]. Available from: <a href="https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM359184.pdf">https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM359184.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 060]	Guidance for industry: Antibacterial therapies for patients with unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases (draft guidance).	Food and Drug Administration.	-	-	-	[Internet]. [updated 2013 Jun 26; cited 2014 Oct 13]	-	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 061]	Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products.	Committee for Medical Products for Human Use (CHMP).	-	-	-	[Internet]. London: European Medicines Agency; 2016 [cited 2018 Jun 23]. Available from: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 062]	Microbiology data for systemic antibacterial drugs - development, analysis, and presentation: Guidance for industry.	Food and Drug Administration.	-	-	-	[Internet]. [updated 2018 Feb; cited 2018 Jun 23]. Available from: <a href="https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm182288.pdf">https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm182288.pdf</a>	-	無し
[資料5.4: 063]	Qualified infectious disease product designation questions and answers guidance for industry: draft guidance (Jan 2018).	Food and Drug Administration.	-	-	-	Food and Drug Administration.	-	無し
[資料5.4: 064]	Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST.	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	-	-	-	—	-	無し
[資料5.4: 065]	Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study.	Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, et al.	-	-	-	Crit Care Med. 2008;36:1089-96.	-	無し

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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 066]	Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens.	Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al.	-	-	-	Clin Infect Dis. 2011;52:31-40.	-	無し
[資料5.4: 067]	Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: A randomized, open-label, multicenter study.	Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin. 2008;24:2113-26.	-	無し
[資料5.4: 068]	Guidance for industry: Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation.	Food and Drug Administration.	-	-	-	[Internet].[updated 2009 Jul 22;cited 2013 Nov 16] Available from:https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf	-	無し
[資料5.4: 069]	A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator associated pneumonia.	Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al.	-	-	-	Crit Care 2012;16:R218.	-	無し
[資料5.4: 070]	Prevalence and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis.	Karanika S, Paudel S, Zervou FN, et al.	-	-	-	Open Forum Infect Dis. 2015;3:1-10.	-	無し
[資料5.4: 071]	Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia.	Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al.	-	-	-	Crit Care Med. 2008;36:737-44.	-	無し
[資料5.4: 072]	Burden of Clostridium difficile infection in the United States.	Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015;372:825-34.	-	無し
[資料5.4: 073]	Adverse reactions to β-lactam antimicrobials.	Lagacé-Wiens P, Rubinstein E.	-	-	-	Expert Opin Drug Saf. 2012; 11:381-399.	-	無し
[資料5.4: 074]	E.U. Summary of Product Characteristics: Zerbaxa 1 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion: 2015 Sep.	Merck Sharp & Dohme B.V.	-	-	-	Merck Sharp & Dohme B.V.	-	無し
[資料5.4: 075]	U.S. Prescribing Information: AVYCAZ (ceftazidime and avibactam) for injection, for intravenous use: 2019 Mar.	Allergan USA, Inc.	-	-	-	Allergan USA, Inc.	-	無し
[資料5.4: 076]	False-positive antiglobulin tests in healthy subjects and in hospital patients.	Freedman J.	-	-	-	J Clin Pathol. 1979;32:1014-8.	-	無し
[資料5.4: 077]	Zosyn® 米国添付文書 Revised May, 2017.	-	-	-	-	—	-	無し
[資料5.4: 078]	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of 3 g of Cefotolozane/Tazobactam in Healthy Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study.	Yu B, Adedoyin A, Hershberger E, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Drug Dev. 2018; 7: 382-91.	-	無し



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	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 079]	PRODUCT MONOGRAPH TAZOCIN® Piperacillin and Tazobactam powder for injection.	Pfizer Canada Inc	-	-	-	—	-	無し
[資料5.4: 080]	Augmented Renal Clearance: Implications for Antibacterial Dosing in the Critically Ill.	Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 1-16.	-	無し
[資料5.4: 081]	Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy.	Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, et al.	-	-	-	J Crit Care. 2013; 28: 695-700.	-	無し
[資料5.4: 082]	Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics.	Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, et al.	-	-	-	Pharmacotherapy. 2015; 35: 1063-75.	-	無し
[資料5.4: 083]	In Vivo Activities of Ceftolozane, a New Cephalosporin, with and without Tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae, Including Strains with Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases, in the Thighs of Neutropenic Mice.	Craig WA, Andes DR	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57:1577-82.	-	無し
[資料5.4: 084]	Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12) .	Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, et al.	-	-	-	J Antimicrob Chemother. 2014; 69:2713-22.	-	無し