

再審査報告書

平成 29 年 11 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ゾシン静注用 2.25、ゾシン静注用 4.5
有効成分名	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム
申請者名	大鵬薬品工業株式会社
再審査申請時の承認の 効能・効果	<u>〈適応菌種〉</u> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンスシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属 <u>〈適応症〉</u> 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎
再審査申請時の承認の 用法・用量	・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、 <u>1 回 4.5 g（力価）を 1 日 3 回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。</u> 通常、小児には 1 回 112.5 mg（力価）/kg を 1 日 3 回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。 点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。 ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 通常、成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして、 <u>1 回 4.5 g（力価）を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。</u> 通常、小児には 1 回 112.5 mg（力価）/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、必要に応じて、静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて 1 回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4.5 g（力価）を超えないものとする。 点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。
承認年月日	平成 20 年 7 月 16 日
再審査期間	・ 6 年（平成 20 年 7 月 16 日～平成 26 年 7 月 15 日）

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

ゾシン静注用 2.25 及び同静注用 4.5（以下、「本剤」）の製造販売後における日常診療使用下での副作用等発現状況の把握等を目的とした使用成績調査（目標例数 3,300 例（ピペラシリン製剤投与例 300 例を含む））が、平成 21 年 1 月から同 23 年 12 月に中央登録方式にて実施された。当該調査には 558 施設より本剤投与例 3,684 例及びピペラシリン製剤投与例 343 例が登録され、それぞれ 3,664 例及び 343 例の調査票が収集された。

上記の調査以外に、小児における安全性等の検討を目的とした、特定使用成績調査（目標例数 500 例）が、使用成績調査と同時期に同方式にて別途実施され、87 施設から 542 例（使用成績調

査の 3 例を含む) の調査票が収集された。また、本剤の各種細菌に対する耐性化状況の確認を目的に、特定使用成績調査(1 回目:平成 22 年 4 月～同年 9 月、2 回目:平成 24 年 4 月～同年 9 月)が実施された。

なお、承認時に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)が指示した以下の情報収集は、上記の使用成績調査及び特定使用成績調査等にて検討された。

- ① 有害事象の発現頻度が高かった肝機能異常、下痢(特に 2 歳未満の小児で発現する下痢・軟便)について
- ② 非臨床試験などから示唆されているヒトでの腎嚢胞の発現について
- ③ PIPC 単剤と TAZ/PIPC (1:8) の相互の使い分け等について
- ④ 日本人での他の抗菌薬との併用時の有効性及び安全性について
- ⑤ 小児おける敗血症に対する有効性及び安全性について
- ⑥ 薬剤感受性について
- ⑦ 高齢者における安全性及び有効性について

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された本剤投与例 3,664 例から、計 38 例(登録手続き不備 22 例、前治療で本剤使用 4 例、有害事象の確認不能 2 例等)を除外した 3,626 例が安全性解析対象とされた。

副作用は、283 例 317 件認められ、副作用発現症例の割合(以下、「副作用発現割合」)は 7.8% (283/3,626 例)であった。器官別大分類の副作用発現割合は、「胃腸障害」2.6% (93 例)、「肝胆道系障害」2.5% (91 例)、「臨床検査」1.4% (50 例)、「皮膚および皮下組織障害」0.8% (29 例)、「腎および尿路障害」0.6% (21 例)等であった。副作用の主な内訳は、下痢 2.4% (88 例)、肝機能異常 1.7% (63 例)、肝障害 0.8% (28 例)、発疹 0.5% (18 例)、腎機能障害 0.3% (11 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加各 0.2% (9 例)、白血球数減少 0.2% (8 例)等であった。腎嚢胞は認められなかった。本調査と承認時までに実施された治験では患者背景や観察(検査)頻度が異なる等のため、副作用の発現状況の結果解釈には留意する必要があるが、承認時までの副作用発現割合は 61.1% (297/486 例)であり、本調査での副作用発現割合はこれを上回るものではなかった。

本調査において、現行添付文書の使用上の注意から予測不能な未知の副作用は、味覚異常、感覚鈍麻、右室不全、血便排泄、血中カリウム増加各 1 件であった。右室不全は「重篤」であったが、その他はいずれも非重篤で軽度なものであり、4 件はいずれも発現後 1～5 日で回復した。

なお、安全性解析対象から除外された 38 例のうち、意識消失(未知/重篤)・血中尿素増加(既知/非重篤)・血中クレアチニン増加(既知/非重篤)1 例、血小板数減少(既知/非重篤)・白血球数減少(既知/非重篤)1 例、発疹(既知/非重篤)1 例が認められた。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす因子

安全性解析対象例に対し、副作用発現の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析が実施された。背景因子として、「性別」、「年齢」、「感染症重症度(調査担当医師判断)」、「基礎疾患」、

「合併症」、「投薬前肝機能障害」、「投薬前腎機能障害」、「特記すべき既往歴」、「医薬品副作用・アレルギー歴（薬剤）」、「医薬品副作用・アレルギー歴（その他）」、「本剤投薬直前（1週間以内）の抗菌薬治療」、「併用薬剤」及び「併用療法」が共変量として検討された。

その結果、「性別」、「年齢」、「投薬前肝機能障害」、「医薬品副作用・アレルギー歴（薬剤）」及び「併用療法」が安全性に影響を及ぼす因子として抽出された。ただし、各因子における各副作用発現割合に最も大きな差がみられた副作用でも、その差は 0.85～2.81%の違いであったことから、抽出された背景因子はいずれも臨床的に意義のあるものではなく、新たな対応は必要ないと申請者は説明している。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象 3,626 例のうち、臨床効果が判定不能 279 例、適応外使用 185 例、複数診断名 4 例及び臨床効果未記載 1 例（除外理由には重複あり）の計 445 例を除く 3,181 例が有効性解析対象とされた。

有効性評価は、調査担当医師により「有効」、「無効」、「判定不能」の三区分で判定され、「判定不能」を除いた症例を有効性評価可能例として、有効割合〔「有効」/（「有効」＋「無効」）〕が算出された。

有効割合は 86.0%（2,737/3,181 例）であった。疾患別の内訳は、肺炎 83.8%（1,896/2,263 例）、腎盂腎炎 93.3%（544/583 例）、複雑性膀胱炎 95.8%（138/144 例）、敗血症 83.2%（159/191 例）であった。本調査と承認時までの治験では背景因子や判定基準が異なる等のため、結果解釈には留意する必要があるが、承認時までの成人患者における有効割合は、肺炎 89.7%（148/165 例）、腎盂腎炎 96.8%（30/31 例）、複雑性膀胱炎 100%（29/29 例）及び敗血症 95.0%（19/20 例）であり、本調査において有効性を否定する情報は得られなかった。

また、有効性評価可能例のうち、本剤投与前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった患者のうち、「消失」と判定された割合は 84.0%（357/425 例）であった。細菌学的効果が検討可能な 425 例のうち、単独感染と見なされた症例から原因菌として 46 菌種 312 菌株が検出され、その「消失」割合は 86.5%（270/312 株）であった。このうちピペラシリン耐性株 12 菌種 39 菌株における「消失」割合は、66.7%（26/39 株）であった。

申請者は、上記のとおり、本剤の使用成績調査における安全性及び有効性とも臨床上特に大きな問題はなかったと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点では新たな対応は必要ないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、15 日間以上投与患者）について、使用成績調査において収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性の検討を行った。

2-3-1 小児（15 歳未満）

15 歳未満 3 例では、副作用は認められず、全て「有効」と判定された。

2-3-2 高齢者（65 歳以上）

65 歳以上の安全性解析対象 2,854 例のうち、副作用は 198 例で認められ、副作用発現割合は 6.9%（198/2,854 例）であった。副作用の主な内訳は、下痢 2.1%（60 例）、肝機能異常 1.6%（45 例）、肝障害 0.7%（20 例）、発疹 0.4%（12 例）等であった。15 歳以上 65 歳未満の成人の副作用発現割合は 11.1%（85/769 例）であり、加齢に伴って副作用発現割合が高くなることはなかった。

65 歳以上の有効性評価可能例 2,542 例での有効割合は 85.1%（2,163/2,542 例）、15 歳以上 65 歳未満では 89.8%（571/636 例）であった。

以上の結果より、高齢者への投与に関して特に問題は認められなかった。

2-3-3 妊産婦

妊産婦 7 例では、副作用は認められず、有効性評価可能例 1 例は、「有効」と判定された。なお、出産、新生児（出生時）について、異常は認められなかった。

2-3-4 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する安全性解析対象 751 例（腎機能障害の程度：軽度 467 例、中等度 216 例、高度 68 例）のうち、副作用は 61 例（腎機能障害の程度：軽度 47 例、中等度 14 例）に認められ、副作用発現割合は 8.1%（61/751 例）であった。副作用の主な内訳は、下痢 1.7%（13 例）、肝機能異常 1.3%（10 例）、腎機能障害 1.1%（8 例）、肝障害 0.8%（6 例）、発疹 0.5%（4 例）であった。腎機能障害のない患者での副作用発現割合は 7.8%（221/2,848 例）であり、腎機能障害の有無別の副作用発現割合に明らかな違いは認められなかった。

腎機能障害を有する有効性評価可能例 659 例での有効割合は 84.1%（554/659 例）であった。

以上の結果より、腎機能障害を有する患者への投与に関して特に問題は認められなかった。

2-3-5 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する安全性解析対象 730 例（肝機能障害の程度：軽度 590 例、中等度 120 例、高度 20 例）のうち、副作用は 80 例（肝機能障害の程度：軽度 69 例、中等度 10 例、高度 1 例）であり、副作用発現割合は 11.0%（80/730 例）であった。副作用の主な内訳は、肝障害 2.7%（20 例）、下痢 3.2%（23 例）、肝機能異常 1.4%（10 例）、発疹 1.2%（9 例）等であった。肝機能障害のない患者での副作用発現割合は 7.1%（203/2,876 例）であり、前記のロジスティック回帰分析結果と同様、肝機能障害により副作用発現割合が高くなる傾向が認められた。

肝機能障害を有する有効性評価可能例 615 例での有効割合は 81.8%（503/615 例）であった。

以上の結果、肝機能障害を有する患者への投与に関して、安全性に対する注意が必要と考えられたが、既に現行添付文書の使用上の注意の「慎重投与」の項で注意喚起しており、現時点では更なる対応の必要はないと考えられた。

2-3-6 15 日間以上投与患者

15 日間以上投与した患者では、副作用の発現例は投薬期間 15 日以上 22 日未満で 6 例、投薬期

間 22 日以上は 2 例で、発現割合はそれぞれ 4.1% (6/145 例) 及び 6.5% (2/31 例) であった。

以上のことから、長期投与において問題はないと考えるが、投薬 15 日以降に非重篤の下痢や肝機能異常等が初めて発現する例も認められることから、注意する必要があると考えられた。

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、15 日間以上投与患者）について、機構は以上の申請者の説明を了承し、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

2-4 他の抗菌薬との併用について

他の抗菌薬が併用された安全性解析対象 650 例で、主な併用抗菌薬はクラリスロマイシン（145 例）、レボフロキサシン水和物（82 例）、バンコマイシン塩酸塩（67 例）等であった。他の抗菌薬との併用投与例の副作用発現割合は 8.8% (57/650 例)、本剤単独投与例では 7.6% (226/2,976 例) であった。

他の抗菌薬が併用された有効性評価可能例 536 例で、併用投与例での有効割合は 79.1% (424/536 例)、本剤単独投与例では 87.4% (2,313/2,645 例) であった。これは感染症の重症度が重症の例が併用投与例では 26.9% (144/536 例)、本剤単独投与例では 17.4% (459/2,645 例) であったことが一因と考えられる。

また、「6. 重大な措置、海外情報」の項に記載したとおり、海外の添付文書においてバンコマイシン塩酸塩併用により腎障害のリスクが上昇する旨が追記されたことから、国内においても注意喚起するため、平成 29 年 5 月に添付文書を改訂した。本調査においては、バンコマイシン塩酸塩、イセパマイシン硫酸塩及びホスフルコナゾールを併用した症例 1 例に腎機能障害があった（重篤性：非重篤、転帰：回復）。

2-5 ピペラシリン製剤の使い分けについて

ピペラシリン製剤投与例が登録された同一施設で登録された本剤投与例 368 例について、患者背景を比較した。

本剤投与の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析等を行った結果、本剤は 65 歳未満、男性、感染症重症度が中等症以上、投薬直前（1 週間以内）の抗菌薬治療ありの患者に主に処方され、ピペラシリン製剤は 65 歳以上、女性、感染症重症度が軽度、投薬直前（1 週間以内）の抗菌薬治療なしの患者に主に処方されており、日常診療において両製剤は使い分けられていると考えられた。なお、使用目的としてピペラシリン製剤では「感染予防」及び「その他予防」の使用頻度が高かった。

機構は以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3 特定使用成績調査

3-1 安全性

3-1-1 副作用発現状況

安全性について、調査票が収集された 542 例（使用成績調査に登録された 15 歳未満 3 例を含む）から、計 5 例（本剤未投与 2 例、前治療で本剤使用、登録手続き不備、登録票と調査票の患

者情報不一致各 1 例) を除外した 537 例が安全性解析対象 (年齢: 生後 4 週未満～15 歳未満) とされた。

副作用は 88 例 100 件に認められ、小児の副作用発現割合は 16.4% (88/537 例) であった。器官別大分類の副作用発現割合は、「胃腸障害」11.9% (64 例)、「肝胆道系障害」2.0% (11 例)、「皮膚および皮下組織障害」1.9% (10 例)、「臨床検査」1.1% (6 例) 等であった。副作用の主な内訳は、下痢 11.7% (63 例)、肝機能異常、発疹各 1.3% (各 7 例)、肝障害 0.7% (4 例)、蕁麻疹、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少各 0.4% (各 2 例) 等であった。また、2 歳未満の小児 36/194 例で腹部超音波 (エコー) 検査が実施され、腎嚢胞は 1 例認められたが、調査担当医師により「本剤投与の関与はない」と判定された。本調査と承認時までに実施された治験では患者背景や観察 (検査) 頻度が異なる等のため、副作用の発現状況の結果解釈には留意する必要があるが、小児における臨床試験における副作用発現割合は 62.1% (41/66 例)、その内訳は下痢 50.0% (33 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 9.1% (各 6 例)、白血球数減少 6.1% (4 例)、紅斑及び好中球数減少各 4.5% (3 例) 等であり、本調査における副作用発現割合はこれを上回るものではなかった。また、未知の副作用である軽度の肛門周囲痛 1 件は、発現後 7 日目に回復した。

診断名別の副作用発現割合は、肺炎 15.8% (55/348 例)、腎盂腎炎 17.8% (8/45 例)、複雑性膀胱炎 16.7% (1/6 例)、敗血症 17.8% (16/90 例) であった。

2 歳未満と 2 歳以上の小児における副作用発現割合は、それぞれ 20.1% (39/194 例)、14.3% (49/343 例) であった。主な副作用である下痢及び肝胆道系副作用の発現割合は、いずれも 2 歳未満で高い傾向が認められたが (下痢: 2 歳未満 14.9% (29/194 例)、2 歳以上 9.9% (34/343 例)、肝胆道系副作用: 2 歳未満 4.1% (8/194 例)、2 歳以上 1.7% (6/343 例))、これらの副作用の程度や重篤性は 2 歳未満で重症化の傾向は認められなかった。したがって、2 歳未満と 2 歳以上の小児での安全性について、臨床的に特に大きな問題はないものと考えられた。

なお、安全性解析対象から除外された 5 例に副作用は認められなかった。

3-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

特定使用成績調査の情報において、使用成績調査と同様の背景因子について、ロジスティック回帰分析を用いた検討の結果、合併症が安全性に影響を及ぼす因子として抽出された。副作用発現例に認められた主な合併症は、肝機能異常、喘息、てんかん、下痢、脱水、気管支炎及び熱性痙攣等であった。合併症「有」で副作用発現割合が高く、かつ有無別の発現割合の差が最も大きい下痢においても 3.6% (有り 14.0% (28/200 例)、無し 10.4% (35/337 例)) の違いであり、特に大きな問題はないものと考えている。

3-2 有効性

3-2-1 有効性評価

安全性解析対象 537 例のうち (使用成績調査で収集した小児 3 例を含む)、計 79 例 (適応外使

用 48 例、臨床効果が判定不能 42 例（重複あり）を除く 458 例が有効性解析対象とされた。

有効割合は 93.0%（426/458 例）であった。診断名別の有効割合は、肺炎 96.9%（316/326 例）、腎盂腎炎 97.7%（43/44 例）、複雑性膀胱炎 100%（6/6 例）、敗血症 74.4%（61/82 例）であり、使用成績調査における有効割合（肺炎 83.8%、腎盂腎炎 93.3%、複雑性膀胱炎 95.8%、敗血症 83.2%）と明らかな違いは認められなかった。

また、有効性評価可能例のうち、本剤投与前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった患者のうち、「消失」と判定された割合は 75.6%（31/41 例）であった。細菌学的効果が検討可能 41 例のうち、単独感染症とみなされた症例から原因菌として 14 菌種 32 菌株が検出され、その「消失」割合は 81.3%（26/32 株）であった。このうちピペラシリン耐性株 2 菌種 3 菌株はいずれも「消失」であった。

3-3 9 カ月齢未満の小児における用法・用量について

本剤の初回承認時、小児の用法・用量（特に 9 カ月未満）については、製造販売後に情報収集し、必要に応じて見直しをする必要があるとされた。

9 カ月齢未満の小児における投与初日の 1 回投与量別の有効割合は、105mg/kg 未満 77.8%（7/9 例）、112.5mg/kg を含む 105mg/kg 以上 120mg/kg 未満 87.8%（36/41 例）、9 カ月以上の小児では 105mg/kg 未満 86.5%（64/74 例）、112.5mg/kg を含む 105mg/kg 以上 120mg/kg 未満 95.4%（291/305 例）であった。

9 カ月齢未満及び 9 カ月齢以上の小児における副作用発現割合は、それぞれ 19.4%（12/62 例）及び 16.0%（76/475 例）であった。また、小児で特に発現割合の高い下痢及び肝胆道系副作用発現割合を比較した場合、下痢はそれぞれ 11.3%（7/62 例）及び 11.8%（56/475 例）、肝胆道系副作用はそれぞれ 6.5%（4/62 例）及び 2.1%（10/475 例）であった。ただし、9 カ月齢未満に認められた肝胆道系副作用に重篤な事象は認められなかった。

3-4 薬剤感受性について

特定使用成績調査（本剤の各種細菌に対する耐性化状況の確認）の 1 回目（平成 22 年 4 月～同年 9 月）及び 2 回目（平成 24 年 4 月～同年 9 月）調査において、 β -lactamase 産生菌の分離割合に大きな変動は認められなかった。Metallo- β -lactamase 産生菌の分離割合は、*Enterobacter* spp. は 1.7%（1 回目調査）、0%（2 回目調査）（以下、同順）、*Serratia* spp. はいずれも 0%、*P.aeruginosa* は 0.7%、1.0%、及び *Acinetobacter* spp. は 3.3%、0.4% であった。また、ESBLs 産生菌の分離割合に顕著な変動は認められなかった。さらに、参考として各種臨床分離株のタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム（以下、「TAZ/PIPC」）に対する経年的感受性〔平成 13 年 9 月から同 18 年 3 月まで実施したタゾシン静注用（TAZ/PIPC（1:4））特別調査〕を比較した結果、TAZ/PIPC における各種の菌種・菌属に対する MIC₉₀ に変化は認められなかった。以上より、本剤に対する感受性及び耐性菌の分離割合に変動のないことが示された。

申請者は、上記のとおり、本剤の特定使用成績調査における安全性及び有効性に臨床特に大きな問題はなく、小児の用法・用量を含めて新たな対応の必要はない旨を説明している。

機構は、以上の特別な背景を有する患者（小児）についての申請者の説明を了承し、現時点で

新たな対応の必要はないと判断した。

4 副作用及び感染症

再審査期間中（平成 20 年 7 月 16 日から同 26 年 7 月 15 日）に、機構へ報告した国内症例の副作用は 482 例 582 件であった。報告した副作用（使用成績調査、特定使用成績調査、自発報告を含む）のうち、現行添付文書の「使用上の注意」から予測可能（以下、「既知」）かつ重篤な副作用は 411 例 478 件であった。また、「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）かつ重篤な副作用は 84 例 104 件（「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための定義と報告の基準について」（平成 17 年 3 月 28 日付け薬食安発 0328007 号）の定義に従い、致命的な転帰となるおそれがあることが添付文書に明記されていないために、「使用上の注意」から予測できない（以下、「死亡未知」）とした副作用：37 例 37 件、死亡未知を除いた未知かつ重篤な副作用：52 例 67 件）であった。また、未知かつ非重篤の副作用は 45 例 47 件であった。副作用・感染症自発報告（文献・学会からの報告、医薬品安全性情報報告書からの報告を含む）は 454 例 551 件であった。腎臓の報告はなかった。

なお、本再審査期間と腹腔内感染症に対する再審査期間（平成 24 年 9 月 28 日から同 28 年 9 月 27 日）は一部の期間が重複しており、重複期間における腹腔内感染症での副作用報告も上記には含まれている。

死亡未知の急性腎不全等の腎障害については、これまでに 15 例集積された。15 例のうち 9 例は、原疾患、合併症等の患者素因や併用薬による影響が考えられ、残りの 6 例は情報不足のため本剤との因果関係の評価が不能であった。また、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「急性腎不全」を記載し注意を喚起している。腎障害は今後も注目情報として情報収集に努め、発現状況に留意し、適切な安全確保措置を継続的に検討していきたいと考える。

上記以外の死亡については、いずれも集積件数が少なく、また致命的な転帰を辿る旨は添付文書に明記していないが、本剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」等の項に記載し、既に注意を喚起している。また、本剤との関連性が強く疑われる症例はなく、現時点で安全対策のために新たな措置を講じる必要はないと判断した。

未知の痙攣は、非重篤を含めると 8 件集積されたが、いずれも併用薬、患者素因による影響が考えられる症例や情報不足のため評価が困難な症例で、本剤との関連性は明確ではないことから、現時点で特に措置を講じる必要はないと判断した。上記以外の未知の副作用については、いずれも集積件数が少なく、本剤との関連性は明確ではないことから、特に措置を講じる必要はないと判断した。その他、既知かつ重篤な副作用、本剤と他の薬剤との相互作用、本剤の過量投与、海外から得られた情報においても、新たに措置を講じる必要はないと判断した。

今後も本剤に関する安全性情報の収集に努め、随時、検討を行い本剤の安全確保に注力していくと申請者は説明している。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、使用成績調査では、肝機能障害を有する患者での肝障害の発現割合は 2.7% (20/730 例) であるのに対し、肝機能障害のない患者での肝障害の発現割合は 0.3% (8/2,876 例) であり、肝機能障害を有する患者では肝障害の発現リスクは高くなる傾向が認められたが、この肝障害 20 例の

内訳は重篤 2 例、非重篤 18 例であり、転帰は非重篤の 2 例を除き（1 例は検査未実施のため不明、1 例は未回復）、いずれも軽快あるいは回復であり、概ね臨床管理は可能であったことを確認し、申請者の説明のとおり、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

5 相互作用

再審査期間中に本剤と他剤との相互作用による副作用が疑われたものは 21 例 27 件であった。いずれもワルファリン製剤の血液凝固抑制作用を増強したと考えられた症例であった。重篤 14 件、非重篤 13 件で、本剤とワルファリンを併用後に死亡した症例が 1 例（脳出血）あるが、併用薬（ロキソプロフェン）や患者素因の影響による関連も考えられ、本剤との関連性が明確でなかった。上記以外は文献情報で転帰不明であった症例を除き、回復又は軽快している。ワルファリンとの相互作用については、承認時より使用上の注意の「相互作用：併用注意」の項に「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。」を記載し、注意喚起を行っており、症例集積状況からも特別な注意喚起の必要はないと考えるが、死亡例が報告されていることから今後とも発現状況等に十分に留意し、安全確保に努めると申請者は説明している。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

6 重大な措置、海外情報

国内での措置として、平成 23 年 12 月にゾシン静注用 4.5 のアルミキャップの巻締め不良のため当該製造番号に限定した自主回収を行った。本件に関連する副作用情報は入手していない。

海外での措置として、再審査期間中に下記 2 件の外国措置報告を機構へ報告した。

英国において、医療関係者向けに Piperacillin/Tazobactam のジェネリック薬に関し、アミノグリコシド系抗菌薬と混注又は併用の禁忌、ラクトースリンゲル液による希釈と溶解の禁忌について、医薬品安全性情報が発出された。アミノグリコシド系抗菌薬との混注や併用は、現行添付文書の「適用上の注意」の項で既に注意喚起を行っている。また、ラクトースリンゲル液での希釈、溶解に関する情報については、添付文書での注意喚起はないが、本剤の医薬品インタビューフォームの配合変化の項に、「ラクテック注及びラクテック G 注」との配合変化が認められる旨を記載しているため、特に新たな措置対応を講ずる必要はないと判断した。

カナダでは、Piperacillin/Tazobactam (Injection, 4.5g/vial (Lot: 7101490)) の異物混入による回収がなされたが、国内未流通製品であるため、措置対応を講ずる必要はないと判断した。

また、再審査期間後に海外の添付文書において、本剤とバンコマイシン塩酸塩の併用で腎障害のリスクが上昇する旨が追記されたことから、本剤添付文書を改訂している（平成 29 年 5 月）。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7 研究報告

再審査期間中、本剤の安全性に影響を及ぼすと考えられる研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、今回の再審査申請はカテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上