

再審査報告書

令和2年11月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゾシン静注用 2.25 ② ゾシン静注用 4.5 ③ ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5
有 効 成 分 名	タゾバクタム／ピペラシリン水和物
申 請 者 名	大鵬薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>1. 一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、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><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</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><ゾシン静注用 2.25、同 4.5></p> <p>1. 一般感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆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。 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。 <p>2. 発熱性好中球減少症</p>

	<p>通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日 4 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。</p> <p><u>通常、小児には1回 90 mg (力価) /kg を1日 4 回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1 回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。</u></p> <p><ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5></p> <p>1. 一般感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> 敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日 3 回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日 4 回に増量できる。 通常、小児には1回 112.5 mg (力価) /kg を1日 3 回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1 回投与量を適宜減量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。 深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日 3 回点滴静注する。 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日 2 回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日 3 回に増量できる。 通常、小児には1回 112.5 mg (力価) /kg を1日 2 回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1 回投与量を適宜減量できる。また、症状、病態に応じて1日 3 回に増量できる。ただし、1 回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。 <p>2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回 4.5 g (力価) を1日 4 回点滴静注する。 <u>通常、小児には1回 90 mg (力価) /kg を1日 4 回点滴静注する。ただし、1 回投与量の上限は成人における1回 4.5 g (力価) を超えないものとする。</u></p>
承認年月日	<p>1.a. ①② 平成 20 年 7 月 16 日 1.b. ①② 平成 24 年 9 月 28 日 (一般感染症の適応菌種、適応症の追加*) ③ 平成 26 年 12 月 26 日 (剤形追加) 2. ①②③ 平成 27 年 6 月 26 日 (効能・効果の追加) 1.c. ①②③ 平成 29 年 5 月 18 日 (一般感染症の適応症の追加**)</p>
再審査期間	<p>1.a. 6 年 1.b. ①② 4 年 ③ 平成 26 年 12 月 26 日から平成 28 年 9 月 27 日 1.c. なし 2. 4 年</p>
承認条件	<p><u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。***</u></p>
備考	<p>* 一般感染症の適応菌種として、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、適応症として、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎が追加された。 ** 一般感染症の適応症として、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染が追加された。 *** 発熱性好中球減少症に係る効能・効果の承認時に付与された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾシン静注用 2.25、同静注用 4.5 及び同配合点滴静注用バッグ 4.5（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、重要な特定されたリスクのうち急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤性過敏症症候群については、再審査期間中に新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> アナフィラキシー（アナフィラキシーショックを含む） 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 肝障害（劇症肝炎、黄疸を含む） 急性腎障害・間質性腎炎 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症 溶血性貧血 偽膜性大腸炎 間質性肺疾患、好酸球性肺炎（PIE 症候群を含む） 横紋筋融解症 薬剤性過敏症症候群 相互作用 抗凝血薬（ワルファリン等） 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者への投与 肝機能障害患者への投与 	<ul style="list-style-type: none"> 小児（15 歳未満）の患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 小児に対する有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児の腹腔内感染症における安全性及び有効性の情報収集） 特定使用成績調査（小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児の腹腔内感染症における安全性及び有効性の情報収集） 特定使用成績調査（本剤の各種細菌〔腸球菌属、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）、プレボテラ属〕に対する耐性化状況の確認） 特定使用成績調査（小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査－小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集－	
目的	本剤の製造販売後における使用実態下での小児の発熱性好中球減少症に対する安全性及び有効性の情報収集を実施する。
安全性検討事項	肝障害（劇症肝炎、黄疸を含む）、小児（15歳未満）の患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	小児に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	発熱性好中球減少症の15歳未満の患者
実施期間	平成27年8月～平成30年7月
目標症例数	120例
観察期間	有害事象の集計対象は、本剤投与開始時から投与終了48時間以内。
実施施設数	48施設
収集症例数	142例
安全性解析対象症例数	136例
有効性解析対象症例数	117例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 136 例のうち、23 例に 30 件の副作用が認められ、主な副作用は、下痢 20 件、肝機能異常 3 件であった。本調査での全体の副作用発現割合は 16.9% (23/136 例) であり、「2 歳未満」、「2 歳以上 7 歳未満」及び「7 歳以上 15 歳未満」の副作用発現割合はそれぞれ 19.0% (4/21 例)、16.9% (10/59 例) 及び 16.1% (9/56 例) であった。承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現割合は 41.1% (53/129 例) [うち小児 16.7% (2/12 例)]、一般感染症の効能・効果での適応症「敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」の承認後に実施した小児を対象とした特定使用成績調査における副作用発現割合は 16.4% (88/537 例)、適応症「腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎」の承認後に実施した小児を対象とした特定使用成績調査における副作用発現割合は 8.1% (12/148 例) であり、本調査での副作用発現割合は、これらの小児における副作用発現割合と比較して大きな違いはなく、「小児（15 歳未満）の患者への投与時の安全性」に関して、特段の問題はないと考える。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクである「肝障害（劇症肝炎、黄疸を含む）」¹⁾の副作用の特定使用成績調査での発現割合は 2.9% (4/136 例) であり、内訳は肝機能異常 3 件、血中ビリルビン増加 1 件であった。再審査期間中に収集した「肝障害（劇症肝炎、黄疸を含む）」の重篤な副作用は 25 件であった。また、その他の本剤の重要な特定されたリスクである「ア

¹⁾ MedDRA 標準検索式 (SMQ) 非感染性肝炎に包含される基本語 (PT)、MedDRA SMQ 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害に包含される PT、MedDRA SMQ 肝臓関連臨床検査、徴候および症状に包含される PT、MedDRA SMQ 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸に包含される PT。

ナフィラキシー（アナフィラキシーショックを含む）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」³⁾、「急性腎障害・間質性腎炎」⁴⁾、「汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症」⁵⁾、「溶血性貧血」⁶⁾、「偽膜性大腸炎」⁷⁾、「間質性肺疾患、好酸球性肺炎（PIE 症候群を含む）」⁸⁾、「横紋筋融解症」⁹⁾、「薬剤性過敏症症候群」¹⁰⁾ 及び「相互作用 抗凝血薬（ワルファリン等）」¹¹⁾ の重篤な副作用は、それぞれ 47 件、28 件、102 件、74 件、1 件、19 件、15 件、6 件、4 件及び 4 件であった。いずれについても、再審査期間中の発現状況に顕著な変動はなく、新たな対応は必要ないと考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 300 例 364 件、予測できない重篤な副作用は 67 例 88 件、予測できない非重篤な副作用は 51 例 56 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。播種性血管内凝固 6 件のうち 5 件は原疾患の悪化又は併用薬による影響が考えられ、残りの 1 件は情報不足により評価が困難であった。急性腎障害 6 件はいずれも転帰死亡のために予測できないと判断したが、いずれも原疾患や併用薬、患者素因による影響が考えられた。また、他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	118	144	67	88	51	56
感染症および寄生虫症	9	9	7	7	2	2
敗血症	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	15	15	15	15	0	0
播種性血管内凝固	6	6	6	6	0	0
汎血球減少症	3	3	3	3	0	0

²⁾ MedDRA SMQ アナフィラキシー反応（広域）のうち、カテゴリーA又はCに該当する重篤な副作用。

³⁾ MedDRA SMQ 重症皮膚副作用（狭域）に該当する重篤な副作用。

⁴⁾ MedDRA SMQ 急性腎不全（広域）及び MedDRA SMQ 尿細管間質性疾患（狭域）並びに腎障害（PT）に該当する重篤な副作用。

⁵⁾ MedDRA SMQ 造血障害による血球減少症（広域）に該当する重篤な副作用。

⁶⁾ MedDRA SMQ 溶血性障害（広域）に該当する重篤な副作用。

⁷⁾ MedDRA SMQ 偽膜性大腸炎（狭域）に該当する重篤な副作用。

⁸⁾ MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭域）、MedDRA SMQ 好酸球性肺炎（狭域）及び肺障害（PT）に該当する重篤な副作用。

⁹⁾ MedDRA SMQ 横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）並びに、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（PT）及び血中クレアチンホスホキナーゼ異常（PT）に該当する重篤な副作用。

¹⁰⁾ MedDRA SMQ 好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（狭域）に該当する重篤な副作用。

¹¹⁾ MedDRA SMQ 出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）及び MedDRA SMQ 出血関連臨床検査用語（狭域）、並びに、出血時間延長（PT）、プロトロンビン時間延長（PT）、プロトロンビン時間比増加（PT）、国際標準比増加（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（PT）、低プロトロンビン血症（PT）及び凝血異常（PT）に該当する、抗凝血薬との併用に伴う重篤な副作用。

免疫系障害	7	7	7	7	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	9	7	8	1	1
間質性肺疾患	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	15	15	6	6	9	9
変色便	3	3	0	0	3	3
急性膵炎	3	3	2	2	1	1
皮膚および皮下組織障害	6	6	5	5	1	1
中毒性表皮壊死融解症	4	4	4	4	0	0
腎および尿路障害	11	11	10	10	1	1
急性腎障害	6	6	6	6	0	0
臨床検査	17	17	5	5	12	12
血圧低下	4	4	0	0	4	4
血中ナトリウム増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

本剤の有効性（臨床効果）は、調査担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定され、安全性解析対象症例のうち「判定不能」の症例は19例であった。

有効性解析対象症例のうち、「有効」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は88.0%（103/117例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験における有効率は59.8%（61/102例）〔うち小児75.0%（6/8例）〕、一般感染症の効能・効果での適応症「敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」の承認後に実施した小児を対象とした特定使用成績調査における有効率は93.0%（426/458例）、適応症「腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎」の承認後に実施した小児を対象とした特定使用成績調査における有効率は90.1%（128/142例）であり、本調査における有効率は、これらの小児における有効率と比較して大きな違いはなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は8件、研究報告は12件であった（表5）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① Pfizer社の本剤の企業中核データシートが改訂され、関連する米国添付文書、欧州製品概要の改訂等の報告（4件） ② 粒子状物質が混入している可能性のため、海外で製造されたピペラシリン／タゾバクタムの注射剤が回収されたとの報告（2件） ③ インド規制当局が、添付文書に副作用として気管支痙攣及び低カリウム血症を記載することを勧告（平成28年4月）
------	--

	④ フランス会社で製造された、ピペラシリンを含有する注射剤のガラス製バイアルに不具合が特定され、予防措置としてリコールを開始（平成 31 年 2 月）
研究報告	① 小児に対するバンコマイシン単独投与時と本剤併用投与時の腎機能障害リスクに関する研究（4 件） ② アルゼンチンの 5 つの医療機関で行われた、QT 延長リスクに関する前向き観察コホート研究（平成 28 年 4 月） ③ アモキシシリン、アンピシリン及びピペラシリンのヒト肝チトクローム P450 の薬物代謝活性の阻害活性に関する研究（平成 28 年 12 月） ④ バンコマイシンと本剤の併用による急性腎障害の発現又は腎毒性との関連を検討した研究及びそのメタアナリシス（5 件） ⑤ 著者の施設に単純性及び複雑性尿路感染症にて入院した 455 例において、本剤投与を含む予後因子を検討した報告（平成 30 年 6 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上