

承認番号	23100AMX00005000
販売開始	2019年6月

貯法：2～8℃
有効期間：36箇月

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩

ザバクサ® 配合点滴静注用

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 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 [9.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
有効成分	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
分量（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）
添加剤	無水クエン酸21mg、塩化ナトリウム487mg、L-アルギニン適量

3.2 製剤の性状

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
剤形	注射剤（バイアル）
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

4. 効能又は効果

〈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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 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、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。

〈肺炎〉

- 5.2 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。[17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。[8.3、9.2、9.8、16.6.1参照]

〈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 ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回150mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

- 1) 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 ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回750mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回450mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25g ⁴⁾ 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_{CR}

‡ いずれの用量も60分かけて投与する。

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

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

- 7.2 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。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。[17.1.3、17.1.4参照]

〈敗血症、肺炎〉

- 7.3 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。[17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[11.1.1参照]
- 8.1.1 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。
- 8.1.2 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。
- 8.1.3 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。[7.1、9.2、9.8、11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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（た

だし、セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

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。交差反応性が認められている。[2.2参照]

9.2 腎機能障害患者

用量調節が必要である。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加し、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。[7.1、8.3、9.8、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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] 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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。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。[7.1、8.3、9.2参照]

10. 相互作用

10.2 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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

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。[8.1参照]

11.1.2 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (0.4%)

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。

11.1.3 急性腎障害 (0.1%)

[8.3参照]

11.1.4 脳出血 (頻度不明)

11.2 その他の副作用

	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腫カンジダ症を含む)、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、エリマトーデス皮疹、蕁麻疹

	1%以上	頻度不明
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

12. 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。

13. 過量投与

本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg (タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg) を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された¹⁾。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

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

[†] タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g

[‡] タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g

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1μg/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8μg/mL超を維持していた³⁾ (外国人データ)。

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 _{max} (μg/mL)	17.4 (13.5, 22.5)	68.9 (55.0, 86.5)
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	34.8 (21.7, 55.9) [†]	223 (152, 327)
t _{1/2} (hr)	1.47 (43.5) [‡]	2.59 (51.1) [‡]

[†] 9例

[‡] 幾何変動係数%

16.1.2 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3に示す⁴⁾。

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⁵⁾。

表3 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

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

注) クレアチニンクリアランスが30~50mL/minの患者では本剤750mgを投与した。[16.6.1参照]

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 _{max} (µg/mL)	24.2 (41.6)	96.1 (43.3)
AUC _{tau, ss} (µg·hr/mL)	56.1 (73.7)	341 (55.2)
t _{1/2} (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

16.3 分布

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⁶⁾。肺炎患者 (22例) に本剤3g (又はCL_{CR}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1µg/mL超及び8µg/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³⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

タゾバクタムはβ-ラクタム環の加水分解により不活性代謝物のM1に代謝される^{7), 8)}。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され⁹⁾、ほとんど代謝されない (外国人データ)。

16.5 排泄

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス (3.41~6.69L/hr) は全身血漿クリアランス (4.10~6.73L/hr) 及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されると考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2~3時間であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

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^{11), 11)}。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¹¹⁾ (外国人データ)。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5に示す。[7.1、9.2、16.1.2参照]

表5 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
軽度 (CL _{CR} 60~89mL/min) (6例)	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
	正常 (CL _{CR} 90mL/min以上) (5例) †	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度 (CL _{CR} 30~59mL/min) (7例)	1.5g	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
	正常 (CL _{CR} 90mL/min以上) (6例) ‡	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度 (CL _{CR} 30mL/min未満) (6例)	750mg	15.2 [§] (22.2)	52.4 [§] (26.5)	49.9 [§] (27.8)	537 [§] (23.1)

† 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

‡ 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

§ 算術平均 (変動係数%)

16.6.2 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。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

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6に示す⁹⁾ (外国人データ)。

表6 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

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

† 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与

‡ 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与

§ 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与

|| AUC_{0-∞}は10例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(膀胱炎、腎盂腎炎)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (014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、非盲検非対照試験を実施した。

疾患別の有効率 (投与終了後7日目の細菌学的効果) を表1に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表2に示す¹²⁾。

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¹³⁾。

表1 014試験における有効率†

尿路感染症	細菌学的効果
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)

例数 (%)

† Microbiological modified intent-to-treat集団

表2 014試験における原因菌別細菌学的効果†

	尿路感染症
大腸菌	64/81 (79.0)
シトロバクター属	1/1
クレブシエラ属	3/8 (37.5)
エンテロバクター属	1/2
プロテウス属	5/5 (100)
緑膿菌	1/1

例数 (%)

† Microbiological modified intent-to-treat集団

本剤の投与を受けた114例中20例 (17.5%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢6例 (5.3%)、ALT増加6例 (5.3%)、AST増加4例 (3.5%)、γ-GTP増加2例 (1.8%)、肝機能異常2例 (1.8%) であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (10-04/05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¹⁴⁾。

本剤の投与を受けた530例中55例 (10.4%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛10例 (1.9%)、悪心7例 (1.3%)、AST増加7例 (1.3%)、ALT増加6例 (1.1%) であった。

(腹腔炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (013試験)

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査することを目的として、非盲検非対照試験を実施した。

疾患別の有効率（投与開始後28日目の臨床効果）を表3に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表4に示す¹⁵⁾。[7.2参照]

表3 013試験における有効率[†]

腹腔内感染症	臨床効果
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 (%)

† 1回以上治験薬が投与された集団

表4 013試験における原因菌別細菌学的効果[†]

	腹腔内感染症
レンサ球菌属	24/26 (92.3)
大腸菌	38/43 (88.4)
シトロバクター属	6/6 (100)
クレブシエラ属	17/18 (94.4)
エンテロバクター属	3/4 (75.0)
プロテウス属	1/1
緑膿菌	8/9 (88.9)

例数 (%)

† Microbiological intent-to-treat集団

本剤の投与を受けた100例中19例 (19.0%) に副作用が認められた。主な副作用はAST増加11例 (11.0%)、ALT増加9例 (9.0%)、下痢3例 (3.0%)、悪心2例 (2.0%) であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (10-08/09試験)

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査することを目的として、メロベ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¹⁶⁾。[7.2参照]

本剤の投与を受けた472例中38例 (8.1%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢12例 (2.5%)、悪心10例 (2.1%) であった。

(敗血症、肺炎)

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (008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査することを目的として、メロベネム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。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5に示す。

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¹⁷⁾。[5.2、7.3参照]

表5 008試験における原因菌別細菌学的効果[†]

	細菌学的効果
大腸菌	43/51 (84.3)
シトロバクター属	7/8 (87.5)
クレブシエラ属	80/106 (75.5)
エンテロバクター属	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 (%)

† Microbiological intent-to-treat集団

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。

18. 薬効薬理

18.1 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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

18.2 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌 (大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タゾバクタムナトリウム (Tazobactam Sodium)

略号：TAZ

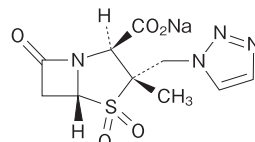
化学名：Monosodium (2S,3S,5R) -3-methyl-7-oxo-3- (1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl) -4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

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

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩 (Ceftolozan Sulfate)

略号：CTLZ

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

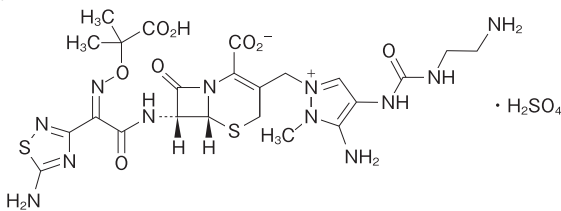
分子式：C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂ · H₂SO₄

分子量：764.77

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

融点：約170℃ (分解)

構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

1バイアル × 10

23. 主要文献

- 社内資料：重度腎機能障害者対象海外臨床試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：日本人健康成人対象海外単回投与試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：肺炎患者対象肺移行性試験 (2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：日本人患者対象国内反復投与試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料：肺炎患者の母集団薬物動態解析 (2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：健康成人対象海外単回投与試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2)
- Halstenson CE, et al. J Clin Pharmacol. 1994; 34: 1208-17.
- Sörgel F, et al. J Antimicrob Chemother. 1993; 31 (Suppl. A) : 39-60.
- 社内資料：薬物相互作用試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：健康成人対象海外試験の単回投与時の薬物動態の検討 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：軽度及び中等度腎機能障害者対象海外臨床試験 (2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (014試験) (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3)
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (014試験) (2019年1月8日承認、CTD 2.7.3.3)
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (10-04/05試験) (2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3)

- 15) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（013試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3）
- 16) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（10-08/09試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3）
- 17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（008試験）（2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.3）
- 18) Moyá B, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 3933-7.
- 19) Takeda S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 826-30.
- 20) 日高裕介, 他. 日本化学療法学会雑誌. 2018; 66: 567-77.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12