

2019年12月改訂（第4版）

市販直後調査

2019年12月～2020年6月

対象：敗血症、肺炎

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

処方箋医薬品^{注)}

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

製造販売元 MSD株式会社

はじめに

ザバクサ®配合点滴静注用（以下、本剤）は、新規セフェム系薬である「セフトロザン硫酸塩」（以下、セフトロザン）にβ-ラクタマーゼ阻害剤「タゾバクタムナトリウム」（以下、タゾバクタム）を配合した配合抗生物質製剤です。セフトロザンは、藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）及び湧永製薬株式会社によって創製されました。セフトロザンは緑膿菌を含むグラム陰性菌に強い抗菌活性を示し、AmpCなどのβ-ラクタマーゼに安定であることが示されています。さらに、セフトロザンにタゾバクタムを配合することによって、ESBL産生菌を含む、大腸菌、肺炎桿菌及びその他の腸内細菌科細菌などの多くのグラム陰性菌に対して、幅広い抗菌活性を示します。

海外では Cubist Pharmaceuticals, Inc.及び Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) によって、複雑性尿路感染症（complicated urinary tract infection : cUTI）及び複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection : cIAI）患者を対象に第Ⅲ相試験が実施され、cUTI 患者ではレボフロキサシンに対する非劣性が、cIAI 患者ではメトロニダゾールとの併用下でメロペネムに対する非劣性が検証されました。2014 年 12 月に米国及び 2015 年 9 月に EU にて承認を取得しました。

国内では、cUTI 及び cIAI 患者を対象に、第Ⅲ相試験が実施され、「本剤に感性的レンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌」を適応菌種とした「膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍」を適応症として 2019 年 1 月に承認を取得しました。

また、人工呼吸器を装着している院内肺炎（ventilated nosocomial pneumonia : VNP）患者を対象に国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）が実施され、メロペネムに対する非劣性が検証されました。本剤は細菌性の院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎の適応においても FDA により QIDP 及び優先承認審査対象医薬品に指定され、2019 年 6 月に米国で、2019 年 8 月に EU で承認を取得しました。国内では、「本剤に感性的セラチア属、インフルエンザ菌」の適応菌種及び「敗血症、肺炎」の適応症が 2019 年 12 月に追加承認されています。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

はじめに

効能・効果	1
効能・効果に関連する使用上の注意	1
用法・用量	2
用法・用量に関連する使用上の注意	2
禁忌	5

【使用上の注意】

1. 慎重投与	6
2. 重要な基本的注意	6
3. 相互作用	7
4. 副作用	7
5. 高齢者への投与	13
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
7. 小児等への投与	14
8. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
9. 過量投与	14
10. 適用上の注意	15

【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〉

- (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。
- (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）。

（解説）

- (1) β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムを配合していることから、本剤の使用に際しては、原則として β -ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌であることを確認することとしました。
- (2) 肺炎の原因菌は、市中肺炎と院内肺炎ではその傾向が異なります。国際共同第Ⅲ相試験（008試験）は、グラム陰性菌を主な原因菌とする人工呼吸器を装着している院内肺炎（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ました。

【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。

〈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_{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。

（解説）

以下の根拠から、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意を設定しました。

(1) 〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした国内外の臨床試験において、国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）では、本剤を投与後に耐性となった菌は認められませんでした。cUTI 患者を対象とした海外試験（10-04/05 試験）では、本剤に対する感受性の低下が数例に認められました。国内第Ⅲ相試験において、本剤投与後に耐性となった菌は認められなかったものの、本剤の投与期間は、cUTI 及び cIAI に対する治療上必要な最小限の投与にとどめる旨を情報提供することが適切と考えました。

〈敗血症、肺炎〉

敗血症、肺炎に対しても、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ました。

(2) 本剤はメトロニダゾールを併用投与することで、cIAI の原因菌となる嫌気性菌も含めた有効性が期待できます。メトロニダゾールは、嫌気性菌特異的なスペクトラムを有する抗菌薬であり、セファロスポリン系抗菌薬との併用で cIAI の治療薬として広く使用されています。cIAI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験（013 試験及び 10-08/09 試験）では、本剤とメトロニダゾールを併用静脈内投与して有効性が示されたことから、cIAI に対する治療に際しても本剤とメトロニダゾールを併用することとしました。

(3) 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、国際共同第Ⅲ相試験（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ました。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注意喚起しました。

- (4) セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎臓を介して排泄されます。腎機能障害患者の最適用量を検討するため、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに血液透析を必要とする末期腎不全被験者におけるセフトロザン又はタゾバクタムの薬物動態を評価する3つの試験（101-02 試験、201-02 試験及び 11-01 試験）を実施しました。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、モンテカルロシミュレーションによって設定されました。

〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした国内外の臨床試験において、国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）及び cUTI 患者を対象とした海外試験（10-04/05 試験）では、腎機能障害患者に本剤の用量を調節した場合でも有効性が得られ、概して安全かつ忍容性も良好でした。

〈敗血症、肺炎〉

VNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）では、腎機能障害患者に本剤の用量を調節した場合でも有効性が得られ、概して安全かつ忍容性も良好でした。

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し用量調整することが重要であることから、注意喚起しました。

【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

（解説）

- (1) 過敏症を起こすおそれがあるため設定しました。
- (2) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質も交差過敏反応を起こすおそれがあるため、これらに対し生命を脅かすアナフィラキシー、重度の皮膚反応等の重篤な過敏症の既往歴のある患者では特に注意が必要と考え設定しました。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者 [交差反応性が認められているので、慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。]
- (2) 腎機能障害のある患者 [セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加するため、用量調節が必要である（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。]

（解説）

- (1) β-ラクタム系抗生物質は類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがあるため設定しました。
- (2) タゾバクタム及びセフトロザンは、いずれも主として腎から排泄されます。腎機能障害のある患者ではタゾバクタム及びセフトロザンの血中濃度が増加するおそれがあり、腎機能正常患者と同程度の全身曝露量を維持するには腎機能に応じて用量を適切に調節する必要があるため設定しました。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）。

（解説）

- (1) 平成 16 年 9 月 29 日付薬食安発第 0929005 号に基づき、注射用抗生物質製剤に共通の注意事項として記載しました。本剤の国内外の臨床試験ではショック又はアナフィラキシーの報告はありませんが、これらの事象はアレルギー反応の中で最も重大なもので、早期に発見し適切な処置を行うことが重要であることから設定しました。
- (2) 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を行い、用量を適切に調節する必要があるため設定しました。

3. 相互作用

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

（解説）

タゾバクタムの相互作用の機序を要約しました。

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。

（解説）

タゾバクタムを含む薬剤をプロベネシドと併用した際に、プロベネシドが腎尿細管に発現する OAT1 及び OAT3 を阻害し、タゾバクタムの消失半減期が延長したとの報告があることから設定しました。

4. 副作用

〈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 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。

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。

〈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。

（解説）

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（014 試験及び 013 試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験及び 10-08/09 試験）で発現した主な副作用を記載しました。

また、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（008 試験）の主な副作用を記載しました。

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）及び国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）を合算した副作用発現割合を示します（表 1）。

表 1 項目別副作用発現及び関連性の否定できない臨床検査値異常変動一覧表

項目	014 試験及び 013 試験の併合	10-04/05 試験及び 10-08/09 試験の併合	008 試験	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
試験患者数	214	1002	361	1577
副作用発現例数(%)	39 (18.2)	93 (9.3)	38 (10.5)	170 (10.8)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)	3 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.4)
血小板増加症	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.2)
貧血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨髄機能不全	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (1.1)	6 (0.4)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.6)	3 (0.2)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感音性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
胃腸障害	15 (7.0)	40 (4.0)	6 (1.7)	61 (3.9)
下痢	9 (4.2)	16 (1.6)	4 (1.1)	29 (1.8)
悪心	3 (1.4)	17 (1.7)	0 (0.0)	20 (1.3)
嘔吐	1 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.6)	7 (0.4)
上腹部痛	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)
便秘	1 (0.5)	3 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸の炎症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
粘液便	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)	6 (0.6)	0 (0.0)	8 (0.5)
注入部位浮腫	1 (0.5)	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)
注入部位紅斑	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
無力症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注入部位硬結	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注入部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注入部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注入部位血栓	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

項目	014 試験及び 013 試験の併合	10-04/05 試験及び 10-08/09 試験の併合	008 試験	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肝胆道系障害	2 (0.9)	2 (0.2)	3 (0.8)	7 (0.4)
肝機能異常	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胆汁うっ滞性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
肝細胞損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	14 (1.4)	10 (2.8)	25 (1.6)
クロストリジウム・デフィシル大腸炎	1 (0.5)	2 (0.2)	4 (1.1)	7 (0.4)
クロストリジウム・デフィシル感染	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.6)	3 (0.2)
外陰部腔カンジダ症	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)
カンジダ尿	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
エンテロバクター性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
真菌性食道炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
口腔真菌感染	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
偽膜性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器モニリア症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
全身性カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
外陰部腔炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	20 (9.3)	11 (1.1)	15 (4.2)	46 (2.9)
AST 増加	15 (7.0)	10 (1.0)	3 (0.8)	28 (1.8)
ALT 増加	15 (7.0)	9 (0.9)	2 (0.6)	26 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (0.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (1.1)	5 (0.3)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	4 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
アミラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
クロストリジウム検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
クレブシエラ検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
リパーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

項目	014 試験及び 013 試験の併合	10-04/05 試験及び 10-08/09 試験の併合	008 試験	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.6)	7 (0.4)
低血糖	1 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
血液量増加症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.5)	21 (2.1)	0 (0.0)	22 (1.4)
頭痛	1 (0.5)	14 (1.4)	0 (0.0)	15 (1.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不安	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.3)	3 (0.2)
腎機能障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
膣分泌物	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.1)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	9 (0.9)	2 (0.6)	11 (0.7)
発疹	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
斑状皮疹	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)
静脈炎	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
充血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

(MedDRA Ver.20.0)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.4%）：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^{注1)}）：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

（解説）

- 1) 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）及び国際共同第Ⅲ相試験（008試験）では報告されていませんが、海外市販後で過敏症反応が報告されているため設定しました。国内外の臨床試験でショック又はアナフィラキシーの報告はありませんが、他のβ-ラクタム系抗生物質では報告されており、重篤な過敏症反応の中で特に注意を要する事象であるため、注意喚起しました。
- 2) クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症は、ほぼすべての抗生物質の使用により報告されています。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）及び国際共同第Ⅲ相試験（008試験）でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が0.4%（7/1577例）みられました。以上を踏まえ設定しました。
- 3) 急性腎障害は、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）及び国際共同第Ⅲ相試験（008試験）で急性腎障害が0.1%（1/1577例）みられました。以上を踏まえ設定しました。
- 4) 国際共同第Ⅲ相試験（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（メロペナム群）で2.2%（8/359例）に認められました。これらのうち、脳出血の有害事象は本剤群でのみ1.4%（5/361例、非日本人）に認められました。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ました。以上を踏まえ設定しました。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	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膣カンジダ症を含む）、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

(解説)

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）及び国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）を合算した副作用発現割合で 1%以上報告された副作用を記載しました。

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。]

（解説）

高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多いため、投与前及び治療期間中に腎機能検査を行い、必要に応じて用量を適切に調節することを注意喚起しました。

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）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。]

（解説）

- (1) 妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性は確立していないことから設定しました。セフトロザンの胎盤通過性を確認する動物実験は行われていません。また、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で出生児に聴覚性驚愕反応への影響が観察されました。
- (2) 授乳中の婦人を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳中の婦人及び乳児への影響は不明であることから設定しました。なお、セフトロザンの乳汁中移行を検討する動物実験は実施していませんが、一部のセファロスポリン系抗生物質は乳汁中に移行するとの報告があります。

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。]

(解説)

本剤の小児等への投与経験は限られており、小児等における安全性及び有効性は確立していないため設定しました。

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。

(解説)

本剤では溶血の所見は報告されていないものの、 β -ラクタム系抗生物質は直接クームス試験陽性を呈することがあるため設定しました。

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。

(解説)

過量投与時の一般的な処置方法を記載しました。また、第 I 相試験において透析の影響を確認した結果を記載しました。

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。

（解説）

- (1) 臨床試験実施時の手順に基づき、希釈／投与手順を設定しました。
- (2) 本剤の希釈後の安定性試験の結果に基づき設定しました。
- (3) 本剤と他の薬剤との配合変化のデータは限られているため設定しました。
- (4) 本剤の外観に明らかな変化が認められる場合は品質が変化している可能性が考えられ、変色や不溶性異物がある場合には使用しないこととしました。

製品情報お問い合わせ先

MSD カスタマーサポートセンター

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）



MSD

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>