2026年7月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号
876139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中タゾバクタムナトリウム537 mg（タゾバクタムとして500 mg）／セフトロザン硫酸塩1,147 mg（セフトロザンとして1,000 mg）
一般名	和名：タゾバクタムナトリウム（JAN） セフトロザン硫酸塩（JAN） 洋名：Tazobactam Sodium（JAN） Ceftolozane Sulfate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年1月8日 薬価基準収載年月日：2019年2月26日 販売開始年月日：2019年6月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	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） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目 9

1. 剤形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 12
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

Ⅴ．治療に関する項目 13

1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 59

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 59
2. 薬理作用 59

Ⅶ．薬物動態に関する項目 74

1. 血中濃度の推移 74
2. 薬物速度論的パラメータ 76
3. 母集団（ポピュレーション）解析 77
4. 吸収 77
5. 分布 77
6. 代謝 80
7. 排泄 81
8. トランスポーターに関する情報 81
9. 透析等による除去率 81
10. 特定の背景を有する患者 83
11. その他 86

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 87

1. 警告内容とその理由 87
2. 禁忌内容とその理由 87
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 87
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 87
5. 重要な基本的注意とその理由 87
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 88
7. 相互作用 89
8. 副作用 90
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 95
10. 過量投与 95

11. 適用上の注意 95
12. その他の注意 96
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 97
1. 薬理試験 97
2. 毒性試験 98
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 103
1. 規制区分 103
2. 有効期間 103
3. 包装状態での貯法 103
4. 取扱い上の注意 103
5. 患者向け資材 103
6. 同一成分・同効薬 103
7. 国際誕生年月日 103
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 103
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 104
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 104
11. 再審査期間 104
12. 投薬期間制限に関する情報 104
13. 各種コード 104
14. 保険給付上の注意 104
Ⅺ. 文献 105
1. 引用文献 105
2. その他の参考文献 106
Ⅻ. 参考資料 107
1. 主な外国での発売状況 107
2. 海外における臨床支援情報 109
ⅩⅢ. 備考 112
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 112
2. その他の関連資料 112

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
%fT>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC	遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%fT>C_T	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the threshold	遊離型薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%T>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the total drug concentration exceeds the MIC	総薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%T>threshold	Time as percentage of the dosing interval that the drug concentration remains above the threshold	総薬物濃度が閾値を超えている時間の投与間隔に対する割合
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	
ASaT	All subjects as treated	安全性解析対象集団
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATCC	American type culture collection	米国培養細胞系統保存機関
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time t hours postdose	投与後 0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BLI	β-lactamase inhibitor	β-ラクタマーゼ阻害剤
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CAR	Carbapenem	カルバペネム
CAZ	Ceftazidime	セフタジジム
CE	Clinically evaluable	―
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間
C_T	Threshold concentration	閾値濃度
cIAI	complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	臨床検査標準協会
C_{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
CPFX	Ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CTLZ	Ceftolozane	セフトロザン
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DEREK	Deductive estimation of risk from existing knowledge	―
ED_{50}	Median effective dose at 50%	50%の動物を生存させた作用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量

略語又は用語	定義	
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
EME	Expanded microbiologically evaluable	―
EOT	End of therapy	―
ESBL	Extended-spectrum beta (β) -lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIC index	Fractional inhibitory concentration index	―
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎
HAP	Hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	50% Inhibition concentration	50%阻害濃度
IPM	Imipenem	イミペネム
IPM/CS	Imipenem/Cilastatin	イミペネム／シラスタチン
ITT	Intent-to-treat	―
LFU	Late follow-up	―
MATE	Multidrug and toxic extrusion	―
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MBL	Metallo β-lactamase	メタロ β-ラクタマーゼ
ME	Microbiologically evaluable	―
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT	Modified intent-to-treat（cUTI 試験） Microbiological intent-to-treat（cIAI 試験及び VNP 試験）	―
mMITT	Microbiological modified intent-to-treat	―
MLA	Mouse lymphoma assay	―
MRCNS	Methicillin- resistant coagulase negative *Staphylococcus*	メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
MRHD	Maximum recommended human dose	―
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSCNS	Methicillin-susceptible coagulase negative *Staphylococcus*	メチシリン感受性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MSSE	Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*	メチシリン感受性表皮ブドウ球菌
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OprD	Outer membrane protein D	外膜蛋白質ポーリン
PBP	Penicillin binding protein	ペニシリン結合蛋白質
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PEN	Penicillin	ペニシリン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*	ペニシリン耐性肺炎球菌
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*	ペニシリン感受性肺炎球菌
QIDP	Qualified Infectious Disease Product	認定感染症医薬品
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
SC	Subcutaneous	皮下投与
SD	Standard deviation	標準偏差
STAR	Staged abdominal repair	段階的腹部修復
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム

略語又は用語	定義	
TAZ/CTLZ	Tazobactam/Ceftolozane	タゾバクタム／セフトロザン
TAZ/PIPC	Tazobactam/Piperacillin	タゾバクタム／ピペラシリン
TOC	Test of cure	―
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
VAP	Ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
Ventilated HABP	Ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia	院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia	人工呼吸器を装着している院内肺炎
VPC	Visual predictive check	―
WBC	White blood cell	白血球数

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グラム陰性菌感染は世界的な脅威となっており、特に大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌は医療関連感染症におけるグラム陰性原因菌の約 70%を占めるとされている。これらの菌の中には基質拡張型β-ラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase ：ESBL）や AmpC などの β-ラクタマーゼ産生、あるいはポーリン欠損など多様な機序による耐性菌が含まれており、これらの耐性菌もカバーできる新規の抗菌薬の開発が望まれている。

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ある。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る。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す。

海外では Cubist Pharmaceuticals, Inc.及び Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA 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相臨床試験が実施され、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た。本剤は、耐性菌感染症を含む重篤及び生命を脅かす感染症に対する開発が支持され、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）により cUTI 及び cIAI の適応に基づく認定感染症医薬品（Qualified Infectious Disease Product：QIDP）及び優先承認審査対象医薬品に指定され、2014 年 12 月に米国で、2015 年 9 月に EU で承認を取得した。
国内では、cUTI 及び cIAI 患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が実施され、「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」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相臨床試験が実施され、メロペネムに対する非劣性が検証された。本剤は細菌性の院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（hospital-acquired bacterial pneumonia：HABP/ventilator-associated bacterial pneumonia：VABP）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 で承認を取得した。
国内では、本剤に感性の「セラチア属」及び「インフルエンザ菌」の適応菌種、並びに「敗血症」及び「肺炎」の適応症が 2019 年 12 月に追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、新規セフェム系薬である「セフトロザン硫酸塩」に、β-ラクタマーゼ阻害剤「タゾバクタムナトリウム」を配合した抗菌薬である（「Ⅵ．2．薬効薬理に関する項目」の項参照）。

(2) 本剤は、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、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）、インフルエンザ菌及び緑膿菌等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示す（「Ⅵ．2．薬効薬理に関する項目」の項参照）。

(3) cUTI を対象とした国内第Ⅲ相試験において、Microbiologically Evaluable（ME 集団）における治験薬の最終投与後 7 日時点での細菌学的効果は 80.7%、Clinically Evaluable（CE 集団）における臨床効果は 96.6%であった（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）。

(4) cIAI を対象としたメトロニダゾール注射液併用での国内第Ⅲ相試験において、Clinically Evaluable（CE 集団）における治験薬投与 28 日目時点での臨床効果は 92.0%、Expanded Microbiologically Evaluable（EME 集団）における細菌学的効果は 90.2%であった（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）。

(5) VNP を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、Intent-to-treat（ITT 集団）における治験薬投与終了後 7～14 日目の臨床効果は 54.4%、投与開始後 28 日目の全死亡率は 24.0%であった（「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照）。

(6) 安全性

cUTI 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 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。

cUTI 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 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。

cIAI 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 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。

cIAI 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 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（承認時）。

VNP を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、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%）、肝機能検査値異常 4 例（1.1%）であった（敗血症、肺炎の適応追加時）。

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.4%）、急性腎障害（0.1%）、脳出血（頻度不明[注 1)]）が報告されている（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）。

注 1）海外で報告された副作用

3. 製品の製剤学的特性

本剤は 2～8℃で保管し、溶解・希釈して使用する凍結乾燥製剤である。

調製の際は添付文書「14.1 薬剤調製時の注意」に記載された手順に従う（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材： ・市販直後調査による情報提供資材（「Ⅰ．6．RMP の概要」「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
・ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応 ・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 ・急性腎障害	・脳出血	・重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性 ・敗血症患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（重度の腎機能障害のある患者及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性）（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） ・特定使用成績調査（敗血症患者への投与時の安全性）（敗血症）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

ザバクサ®配合点滴静注用

(2) 洋　　名

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タゾバクタムナトリウム（JAN）
セフトロザン硫酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

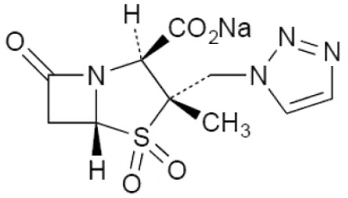
Tazobactam Sodium（JAN）、tazobactam（INN）
Ceftolozane Sulfate（JAN）、ceftolozane（INN）

(3) ステム（stem）

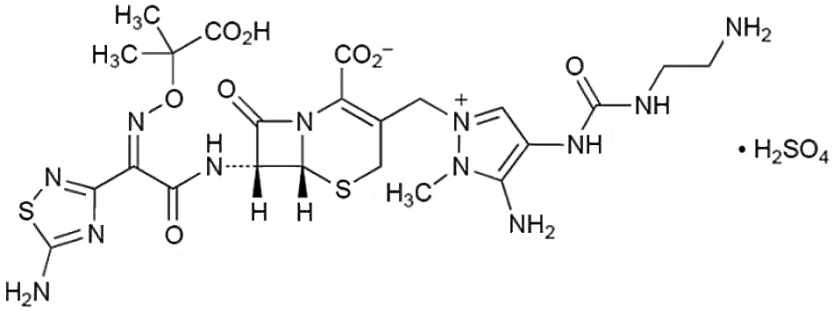
タゾバクタム
　βラクタマーゼ阻害剤：-bactam
セフトロザン
　セファロスポラン酸誘導体系の抗生物質：cef-

3. 構造式又は示性式

タゾバクタムナトリウム



セフトロザン硫酸塩



4. 分子式及び分子量

タゾバクタムナトリウム

分子式：$C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$、分子量：322.27

セフトロザン硫酸塩

分子式：$C_{23}H_{30}N_{12}O_8S_2 \cdot H_2SO_4$、分子量：764.77

5. 化学名（命名法）又は本質

タゾバクタムナトリウム

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

セフトロザン硫酸塩

(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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩

日本化学療法学会略号：TAZ/CTLZ

開発記号：MK-7625A、CXA-201

タゾバクタムナトリウム

略号：TAZ

セフトロザン硫酸塩

略号：CTLZ

開発記号：CXA-101、FR-264205

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

タゾバクタムナトリウム

白色～淡黄白色の粉末

セフトロザン硫酸塩

白色の粉末

(2) 溶解性

タゾバクタムナトリウム

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。

セフトロザン硫酸塩

セフトロザン硫酸塩の溶解性

溶媒	溶解度	溶解性
pH2.5 の 50mmol/L 過塩素酸ナトリウム溶液	35.0 mg/mL	やや溶けやすい
pH4 の 50mmol/L 過塩素酸ナトリウム溶液	32.3 mg/mL	やや溶けやすい
水	27.0 mg/mL	やや溶けにくい
N-メチルピロリドン	5.9 mg/mL	溶けにくい
メタノール	1.0 mg/mL	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.1 mg/mL 未満	ほとんど溶けない
アセトニトリル	0.1 mg/mL 未満	ほとんど溶けない
ジクロロメタン	0.1 mg/mL 未満	ほとんど溶けない
メチル t-ブチルエーテル	0.1 mg/mL 未満	ほとんど溶けない
エタノール（99.5）	0.1 mg/mL 未満	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

タゾバクタムナトリウム

強い吸湿性を示した。

セフトロザン硫酸塩

90%RH で 23%の質量増加となり、吸湿性を示した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

タゾバクタムナトリウム

155～194°C

セフトロザン硫酸塩

約 170℃から分解を開始し、融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

タゾバクタムナトリウム

pKa = 2.86

pKa = 0.73

セフトロザン硫酸塩

アミノ基：pKa = 9.3

カルボキシル基：pKa = 3.2 及び 1.9

(6) 分配係数

タゾバクタムナトリウム

該当資料なし

セフトロザン硫酸塩

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH

タゾバクタムナトリウム

2.5 mg/mL 水溶液の pH：5.0～7.0

セフトロザン硫酸塩

20 mg/mL 水溶液の pH：1.92

旋光度

タゾバクタムナトリウム

旋光度$[\alpha]_D^{25}$ = + 138～ + 152° （脱水物に換算したもの 0.5 g、水、50 mL、100 mm）

セフトロザン硫酸塩

旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = - 13.0～ - 18.0° （1 g、1 mol/L 塩酸、100 mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

タゾバクタムナトリウム

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25 ± 2°C/60 ± 5%RH	アルミ缶 + ゴム栓 + アルミキャップ + ポリエチレンバッグ	24 ヵ月	規格内
加速試験	40 ± 2°C/75 ± 5%RH		6 ヵ月	規格内

測定項目：性状、確認（赤外吸収スペクトル）、旋光度、pH、水分、定量法、純度試験（溶状、澄明度及び類縁物質）、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン

セフトロザン硫酸塩

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	- 20 ± 5°C	ポリエチレン／アルミニウム袋	36 ヵ月	規格内
	5 ± 3°C		36 ヵ月	類縁物質、純度試験（溶状）及び旋光度において、規格からの逸脱が認められた。

測定項目：性状、水分、定量法、純度試験（溶状，純度及び類縁物質）、旋光度、微生物限度、エンドトキシン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

タゾバクタムナトリウム

赤外吸収スペクトル測定法、炎色反応試験（1）

セフトロザン硫酸塩

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法

タゾバクタムナトリウム

液体クロマトグラフィー

セフトロザン硫酸塩

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
性状	白色～帯黄色の粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
pH†	4.8～7.0
浸透圧比†	約 2（生理食塩液に対する比）

† 100mL の生理食塩液で溶解・希釈したとき

(5) その他

窒素による置換が行われている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 537 mg（タゾバクタムとして 500 mg）／ セフトロザン硫酸塩 1,147 mg（セフトロザンとして 1,000 mg）
添加剤	無水クエン酸 21 mg、塩化ナトリウム 487 mg、L-アルギニン適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

含量：タゾバクタム及びセフトロザンとしての量を質量で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験†	5±3℃	36ヵ月	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップ	規格内
加速試験†	25±2℃/60±5%RH	36ヵ月		規格内
光安定性試験‡	総照度120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^{2}以上		ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップ	規格外（類縁物質の増加が認められた）
			ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップ＋紙函	規格内

†測定項目：性状、水分、pH、定量法、純度試験（溶状、純度及び類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、注射用水及び生理食塩液による再調製時間、容器完全性

‡測定項目：性状、pH、定量法、純度試験（溶状、純度及び類縁物質）、不溶性異物、注射用水による再調製時間

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

該当資料なし

＜参考：希釈後の保存時＞

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈後、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（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」14.1.3の項参照）。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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。

＜参考＞

(1) 本剤の配合変化に関して、海外において、1：1で混合後、目視検査、濁度及びpHにより検討した論文が公開されている[1)]。

本剤は注射用水10 mLで溶解後、それぞれ生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液100 mLで希釈した。

なお、薬剤は海外添付文書に従い調製した。結果を以下に示す。

・物理的に「適合性を示す」とされた薬剤

<u>希釈液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液</u>

アジスロマイシン、アズトレオナム、アドレナリン、アミオダロン塩酸塩、アミカシン硫酸塩、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、エスモロール塩酸塩、エソメプラゾール、塩化カリウム、塩化カルシウム、オクトレオチド、オンダンセトロン、グルコン酸カルシウム、ゲンタマイシン、コリスチメタン酸（コリスチン）、ジゴキシン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、シプロフロキサシン、ジルチアゼム塩酸塩、セファゾリン、セフェピム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフロキシム、タクロリムス、タゾバクタム／ピペラシリン、炭酸水素ナトリウム、チゲサイクリン、注射用ペニシリンGカリウム、デキサメタゾ

ンリン酸エステルナトリウム、デクスメデトミジン、ドキシサイクリン、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、トブラマイシン、ドリペネム、ナロキソン塩酸塩、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム水和物、ノルアドレナリン、バンコマイシン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロモルフォン塩酸塩、ファモチジン、フェニレフリン塩酸塩、フェンタニル、ブメタニド、フロセミド、ベクロニウム臭化物、ペチジン塩酸塩、ヘパリンナトリウム、ホスフェニトインナトリウム水和物、マンニトール、ミカファンギンナトリウム、ミダゾラム、ミルリノン、メスナ、メトクロプラミド、メトロニダゾール、メロペネム、モルヒネ硫酸塩水和物、ラニチジン、リドカイン塩酸塩、リネゾリド、硫酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、レボフロキサシン、ロラゼパム、ロクロニウム臭化物

希釈液：生理食塩液のみ
イミペネム／シラスタチン、ダプトマイシン、テジゾリドリン酸エステル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

希釈液：5%ブドウ糖注射液のみ
フィルグラスチム

・物理的に「不適合」とされた薬剤
希釈液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液
アムホテリシン B、ヒトアルブミン、カスポファンギン酢酸塩、シクロスポリン、ニカルジピン塩酸塩、フェニトインナトリウム、プロポフォール

希釈液：5%ブドウ糖注射液
イミペネム／シラスタチン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

(2) 海外において、輸液及び薬剤について、1：1 で混合後、目視検査、濁度及び不溶性微粒子により配合変化を検討した。
本剤は注射用水 10 mL で溶解後、それぞれ生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液 100 mL で希釈した。
なお、薬剤は海外添付文書に従い調製した。結果を以下に示す。

・物理的に「適合性を示す」とされた輸液
ネオパレン®1 号輸液、ネオパレン®2 号輸液、エルネオパ®NF1 号輸液、エルネオパ®NF2 号輸液

・物理的に「適合性を示す」とされた薬剤
ホスホマイシンナトリウム、ボリコナゾール

・「不適合」とされた薬剤
アムホテリシン B リポソーム製剤

9. 溶出性
該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル × 10

(3) 予備容量

バイアル容量：約 20 mL

(4) 容器の材質

ガラスバイアル、ゴム栓及びアルミニウムキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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］

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

5.1 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た。

5.2 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る。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た。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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 1.5 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。

〈敗血症、肺炎〉

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。

（解説）

本剤は 2～8℃で保管し、溶解・希釈して使用する凍結乾燥製剤である。

調製の際は添付文書「14.1 薬剤調製時の注意」に記載された手順に従う。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

好中球減少症マウス大腿部感染モデルでの検討からセフトロザンの PK-PD パラメータ（%T＞MIC）のターゲット値は 30%以上とされた。

さらに第 I 相試験のデータを用いてモンテカルロシミュレーションを実施し、本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 1 時間かけて静脈内投与した際に、MIC が 8 μg/mL までの菌に対してターゲット値を上回

る患者の割合は 90%以上と予測され、有効性を示すために必要な曝露量が十分に得られると考えられた。
海外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 及び CXA-cIAI-10-08/09）では、cUTI 患者及び cIAI 患者に対する用法・用量として本剤 1.5g、1 日 3 回の静脈内投与を選択した。その結果、CXA-cUTI-10-04/05 試験では対照薬レボフロキサシンに対する非劣性が、CXA-cIAI-10-08/09 試験ではメトロニダゾールとの併用で対照薬メロペネムに対する非劣性が、それぞれ認められた。
また、臨床薬理試験（CXA-EB-13-05）の結果、健康成人において、日本人と外国人の間でタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態に明らかな違いは認められず、外国人被験者で得られた臨床薬理試験の結果を、日本人患者にも適用可能であると考えられた。

国内第Ⅲ相試験（014 及び 013）では、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して、以下のとおり外国人 cUTI 患者及び cIAI 患者と同一の用法・用量で投与した。
cUTI（014）：本剤 1.5 g、1 日 3 回
cIAI（013）：本剤 1.5 g、1 日 3 回にメトロニダゾールを併用
国内第Ⅲ相試験で得られた日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者の血漿中セフトロザン濃度を基に推定した%fT＞MIC 値は、8 μg/mL までの MIC の菌に対してすべての患者で 30%を上回った。また、*in vivo* のデータから、タゾバクタムが効果を十分に発揮するためには、血漿中遊離型タゾバクタム濃度が投与間隔の 20%以上の時間で 1 μg/mL を超えていることが重要だと考えられたが、014 試験及び 013 試験の日本人患者ではすべての患者でこの基準を達成していたと推定された。
以上の結果から、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者においても本剤 1.5 g を 1 日 3 回投与することは適切であると考えられた。

〈肺炎〉
外国人健康成人を対象とした肺への移行性試験（CXA-ELF-10-03）において、非結合型薬物の肺上皮被覆液（Epithelial lining fluid：ELF）中 AUC／血漿中 AUC の比は、セフトロザン 0.61、タゾバクタム 0.63 であった。
よって、人工呼吸器を装着した院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008）における本剤の用法は変更せず、腎機能正常者における用量を上記 cUTI 患者及び cIAI 患者に対する適応用量の 2 倍（3 g）と設定した[2)]。
また、外国人細菌性肺炎患者を対象とした肺への移行性試験（007）の結果では、非結合型薬物の ELF 中 AUC／血漿中 AUC の比は、セフトロザン 0.50、タゾバクタム 0.62 であり健康成人と同様であった。
さらに、腎機能（CL_{CR}）別に定常状態での薬物濃度推移について国際共同第Ⅲ相試験（008）における PK データを含む PPK モデルを用いて、モンテカルロシミュレーションにより用法・用量の適切性について確認した結果、いずれの腎機能においても、セフトロザンについては MIC 8 μg/mL 以下の菌に対して、タゾバクタムについては C_T が 1 μg/mL の場合に、高い目標達成確率が予測された。

肺炎患者に対する推奨臨床用法・用量（本剤 3 g を 1 日 3 回、60 分かけて点滴静注、又は CL_{CR} に基づいて調整）は、肺炎患者における ELF 中におけるセフトロザンとタゾバクタムの PK/PD パラメータでの目標※を十分達成できるよう設定された。
※PK/PD パラメータ目標：
セフトロザン　%T＞MIC（MIC：8 μg/mL）、ターゲット値 30%
タゾバクタム　%fT＞C_T（CT:1 μg/mL）、ターゲット値 20%

〈敗血症〉
敗血症は短期間に重症化することから、抗菌薬投与においては早期に最大用量を投与することが重要となる。国際共同第Ⅲ相試験（008）に含まれる敗血症評価対象集団でも本剤の有効性と安全性が確認されたことから、敗血症の用法用量は肺炎同様、1 回 3 g を 1 日 3 回、60 分かけて点滴静注と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 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。［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‡
30～50 mL/min	1 回 750 mg[1)]を 1 日 3 回投与
15～29 mL/min	1 回 375 mg[2)]を 1 日 3 回投与
血液透析中の腎不全患者§	1 回 150 mg[3)]を 1 日 3 回投与。ただし、初回のみ 750 mg[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 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_{CR}）†	本剤投与量‡
30～50 mL/min	1 回 1.5 g[1)]を 1 日 3 回投与
15～29 mL/min	1 回 750 mg[2)]を 1 日 3 回投与
血液透析中の腎不全患者§	1 回 450 mg[3)]を 1 日 3 回投与。ただし、初回のみ 2.25 g[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 1.5 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）	

† 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 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。

〈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］

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応
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た。

7.1 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（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、モンテカルロシミュレーションによって設定された。

用量調節する際の抜き取り量については「Ⅷ．14. 適用上の注意」の項を参照。

〈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（CXA-cIAI-10-08/09試験）及びcUTI患者を対象とした海外試験（CXA-cUTI-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あった。

〈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あった。

7.2 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る。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る。cIAI患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験（013試験及びCXA-cIAI-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た。

7.3 本剤の*Staphylococcus aureus*（*S. 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*Staphylococcus aureus*（methicillin-resistant *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節することが重要であることから、注意喚起した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
第Ⅰ相				
評価 CXA-EB-13-05 試験 （018 試験） 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	日本人及び外国人健康成人男女 29 例 （日本人：10 例）	単施設、非盲検、並行群間比較	本剤 1.5 g 及び 3 g を 60 分かけて単回静脈内投与
評価 CXA-QT-10-02 試験 海外	薬力学 （QT/QTc 間隔）、薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人男女　52 例	単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー	・本剤 1.5 g を 60 分かけて単回静脈内投与＋モキシフロキサシンプラセボ単回経口投与 ・本剤 4.5 g を 60 分かけて単回静脈内投与＋モキシフロキサシンプラセボ単回経口投与 ・プラセボ（生理食塩液）を 60 分かけて単回静脈内投与＋モキシフロキサシンプラセボ単回経口投与 ・プラセボ（生理食塩液）を 60 分かけて単回静脈内投与＋モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与
参考 CXA-101-01 試験 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人男女　64 例	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	パート 1 以下を 60 分かけて単回静脈内投与 ・セフトロザン 0.25、0.5、1、1.5 又は 2 g ・プラセボ（生理食塩液） パート 2 以下を 60 分かけて反復静脈内投与 ・セフトロザン 0.5 又は 1 g を 8 時間ごと又は 1.5 g を 12 時間ごと ・プラセボ（生理食塩液）
参考 CXA-201-01 試験 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人男女　58 例	単施設、無作為化、二重盲検	パート 1 以下を 60 分かけて単回静脈内投与 ・セフトロザン 0.5、1 又は 2 g ・タゾバクタム 0.25、0.5 又は 1 g ・本剤 0.75、1.5 又は 3 g パート 2 以下を 60 分かけて反復静脈内投与 ・セフトロザン 1 g を 8 時間ごと又は 1.5 g を 12 時間ごと ・タゾバクタム 0.5 g を 8 時間ごと又は 0.75 g を 12 時間ごと ・本剤 1.5 g を 8 時間ごと又は 2.25 g を 12 時間ごと
参考 CXA-MD-11-07 試験 （028 試験） 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人男女　16 例	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	以下を 60 分かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与 ・本剤 1.5 g ・本剤 3 g ・プラセボ（生理食塩液）

臨床データパッケージ（つづき）

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
参考 CXA-ELF-10-03 試験 海外	薬物動態（肺への移行性）、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人 男女　51 例	単施設、無作為化、非盲検、実薬対照	・本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与 ・タゾバクタム 0.5 g／ピペラシリン 4 g を 6 時間ごとに 30 分かけて反復静脈内投与
参考 CXA-101-02 試験 海外	軽度腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人及び軽度腎機能障害者男女　12 例	単施設、非盲検	セフトロザン 1 g を 60 分かけて単回静脈内投与
参考 CXA-201-02 試験 海外	軽度又は中等度腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人及び軽度又は中等度腎機能障害者男女　24 例	多施設共同、非盲検	本剤 1.5 g を 60 分かけて単回静脈内投与
参考 CXA-REN-11-01 試験 海外	重度腎機能障害者及び末期腎不全者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人重度腎機能障害者及び末期腎不全の男女 12 例	多施設共同、プロスペクティブ、非盲検	以下を 60 分かけて単回静脈内投与 ・重度腎機能障害者：本剤 750 mg ・血液透析を要する末期腎不全者：本剤 750 mg（1 日目の血液透析終了直後及び 4 日目の血液透析 2 時間前からの 2 回）
参考 CXA-DDI-12-10 試験 海外	薬物動態（薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人 男女　16 例	単施設、非盲検、投与順序固定、5 期クロスオーバー	・フロセミド 20 mg を単回経口投与 ・カフェイン 200 mg + ミダゾラム 2 mg を単回経口投与 ・本剤 1.5 g を 60 分かけて単回静脈内投与 ・フロセミド 20 mg を単回経口投与と本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与を併用 ・カフェイン 200 mg + ミダゾラム 2 mg を単回経口投与と本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与を併用
第Ⅱ相				
参考 CXA-101-03 試験 海外	セフトロザンの安全性、有効性及び薬物動態の評価	腎盂腎炎を含む cUTI の外国人患者　129 例	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照	・セフトロザン群： セフトロザン 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・セフタジジム群： セフタジジム 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与
参考 CXA-IAI-10-01 試験 海外	安全性、有効性及び薬物動態の評価	cIAI の外国人患者　122 例	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照	・本剤＋メトロニダゾール群： 本剤 1.5 g + メトロニダゾール 500 mg を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・メロペネム群： メロペネム 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与

臨床データパッケージ（つづき）

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
第Ⅲ相				
評価 014 試験 国内	安全性及び有効性の評価	腎盂腎炎を含む cUTI の日本人患者　115 例	多施設共同、非盲検、非対照	本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与
評価 013 試験 国内	メトロニダゾール併用時の安全性及び有効性の評価	cIAI の日本人患者　100 例	多施設共同、非盲検、非対照	本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与、その後メトロニダゾール 500 mg を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与
評価 CXA-cUTI-10-04/05 試験 海外	安全性及び有効性の評価・比較	腎盂腎炎を含む cUTI の外国人患者　1083 例	多施設共同、実薬対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較	・本剤群： 本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・レボフロキサシン群： レボフロキサシン 750 mg を 1 日 1 回、90 分かけて静脈内投与
評価 CXA-cIAI-10-08/09 試験 海外	安全性及び有効性の評価・比較	cIAI の外国人患者　993 例	多施設共同、実薬対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較	・本剤＋メトロニダゾール群： 本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与、その後メトロニダゾール 500 mg を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・メロペネム群： メロペネム 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与

本剤：タゾバクタム／セフトロザン（用量の内訳は下記のとおり）
- 本剤 750 mg：タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg
- 本剤 1.5 g：タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g
- 本剤 2.25 g：タゾバクタム 0.75 g／セフトロザン 1.5 g
- 本剤 3 g：タゾバクタム 1 g／セフトロザン 2 g
- 本剤 4.5 g：タゾバクタム 1.5 g／セフトロザン 3 g

cIAI（Complicated intra-abdominal infection）：複雑性腹腔内感染症
cUTI（Complicated urinary tract infection）：複雑性尿路感染症

臨床データパッケージ（つづき）

〈敗血症、肺炎〉

分類 試験番号 国内/海外	目的	対象	試験デザイン	投与方法／経路
第Ⅰ相				
参考 018 試験 （CXA-EB-13-05 試験） 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	日本人及び外国人健康成人 男女　29 例 （日本人：10 例）	単施設、非盲検、並行群間比較	本剤 1.5 g 及び 3 g を 60 分かけて単回静脈内投与
参考 028 試験 （CXA-MD-11-07 試験） 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人健康成人 男女　16 例	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	以下を 60 分かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与 ・本剤 1.5 g ・本剤 3 g ・プラセボ（生理食塩液）
参考 007 試験 海外	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	外国人人工呼吸器装着細菌性肺炎患者及び重症患者男女 36 例	多施設共同、非盲検、プロスペクティブ	グループ 1（反復投与） 以下を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 CL_{CR} が 50 mL/min を超える：本剤 3 g（計 4～6 回） CL_{CR} が 30～50 mL/min：本剤 1.5 g（計 4～6 回） CL_{CR} が 15～29 mL/min：本剤 750 mg（計 6 回） グループ 2（単回投与） CL_{CR} が 180 mL/min 以上で APACHE Ⅱ スコアが 12 以上 35 以下の重症患者に、本剤 3 g を 60 分かけて静脈内投与
第Ⅲ相				
評価 008 試験 国際共同	有効性及び安全性の評価・比較	VNP の日本人及び外国人患者 男女　726 例 （日本人 13 例、うち本剤投与 5 例を含む）	多施設共同、実薬対照、二重盲検比較、無作為化	・本剤群： 本剤 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・メロペネム群： メロペネム 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与

本剤：タゾバクタム／セフトロザン（用量の内訳は下記のとおり）

・本剤 750 mg：タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg

・本剤 1.5 g：タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g

・本剤 3 g：タゾバクタム 1 g／セフトロザン 2 g

APACHE：Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

VNP（Ventilated nosocomial pneumonia）：人工呼吸器を装着している院内肺炎

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①海外第Ⅰ相臨床試験：単回投与（CXA-EB-13-05 試験/018 試験：日本人及び外国人データ）[3)]

健康成人 29 例（日本人 10 例、中国人 9 例並びに日本人及び中国人と類似した BMI を有する白人 10 例）に本剤 1.5 g（タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）及び 3 g（タゾバクタム 1 g／セフトロザン 2 g）を 60 分かけて単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検、並行群間試験を実施した。

本剤 1.5 g 及び 3 g を単回静脈内投与した結果、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。有害事象はいずれも軽度で、用量反応関係はみられなかった。本剤 1.5 g 投与後に中国人の 1 例が急性の薬疹（副作用）のため試験を中止した。

②海外第Ⅰ相臨床試験：反復投与（CXA-MD-11-07 試験/028 試験：外国人データ）[4)]

外国人健康成人 16 例に、本剤 1.5 g、3 g 又はプラセボ（生理食塩液）を 8 時間（ ± 10 分）ごとに 60 分かけて 10 日間（28 回）静脈内反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。

本剤 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに静脈内反復投与した結果、概して安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。

3）承認時評価資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-EB-13-05 試験/018 試験）（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.2.4）

4）社内資料：外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-MD-11-07 試験/028 試験）（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.2.3）

2) 海外第Ⅰ相臨床試験：QT/QTc 評価試験（CXA-QT-10-02 試験：外国人データ）[5)]

外国人健康成人 52 例を対象とした、本剤の臨床用量（1.5 g：タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）及び本剤高用量（4.5 g：タゾバクタム 1.5 g／セフトロザン 3 g）の単回静脈内投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験を行った。陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を経口投与した。すべての被験者に 1、5、9 及び 13 日目に治験薬を投与し、投与間には 3 日間の休薬期間を設けた。

本剤 1.5 g 及び 4.5 g を単回静脈内投与した際、QTc 間隔延長はみられず、本剤が QTc 間隔を含む心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

また、曝露量と QTc 間隔の変化の解析結果から、本剤が QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された。

なお、本剤 4.5 g までを単回静脈内投与した際の忍容性は良好であり、重篤な有害事象は認められなかった。

5）承認時評価資料：QT/QTc 評価海外第Ⅰ相試験（CXA-QT-10-02 試験）（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.2.10）

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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 1.5 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。

〈敗血症、肺炎〉

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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相臨床試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-cUTI-10-04/05 試験[注)]：外国人データ）[6)]

注）CXA-cUTI-10-04 試験及び CXA-cUTI-10-05 試験は実施国及び治験実施医療機関は異なるものの同じ試験デザインで実施され、データベース固定後かつ盲検解除前に両試験のデータを統合し、1つの試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験）として治験総括報告書を作成した。

対象	腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者 1083 例
試験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者における本剤の静脈内投与による有効性及び安全性をレボフロキサシンと比較・検討する
主な 選択基準	以下すべてを満たす腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の疑いで静脈内投与による抗菌薬の治療を要する 18 歳以上の患者 ・腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の臨床的な徴候若しくは症状及び顕微鏡的膿尿 ・ベースライン時の尿培養検体（治験薬の初回投与前 24 時間以内に採取）を有する
主な 除外基準	・β-ラクタム系抗菌薬又はキノロン系抗菌薬に中等度又は重度の過敏症又はアレルギー反応の既往 ・尿路感染症の治療として、全身性抗菌薬がベースラインとなる尿検体採取前 48 時間以内に投与された ・全身性抗菌薬がベースラインとなる尿培養検体採取から治験薬初回投与までの間に投与 ・無作為割付時に混合感染により治験薬以外の全身性抗菌薬投与が必要な患者（ただし、リネゾリド、バンコマイシン等グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有する抗菌薬の使用は許容） ・難治性の尿路感染症により 7 日間を超える治験薬投与が必要な患者 ・尿路完全閉塞患者 ・真菌性尿路感染（真菌量≥10^3 CFU/mL） ・重度の腎機能障害（CL_{CR}<30 mL/min）、腹膜透析、血液透析又は血液濾過を必要とする、若しくは乏尿（24 時間尿量<20 mL/hr） ・AST、ALT、ALP、総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える ・絶対好中球数 500 個/μL 未満、血小板数 40,000 個/μL 未満、若しくはヘマトクリット 20%未満

試験方法	・本剤群：本剤 1.5 g（タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・レボフロキサシン群：レボフロキサシン 750 mg を 1 日 1 回、90 分かけて静脈内投与 治験薬の用量調節 治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中に CL_{CR} が 30～50 mL/min を示した際は、以下のとおり減量する。また、CL_{CR}<30 mL/min の際には、治験薬投与を中止する。 ・本剤群：本剤 750 mg（タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・レボフロキサシン群：レボフロキサシン 750 mg を 48 時間ごとに 90 分かけて静脈内投与 投与期間 7 日間（ただし、治験薬投与中に排尿処置（留置カテーテルの使用、閉塞の軽減処置を含む）を受けている患者には最長 9 日間の投与を可とした）
解析対象集団	・ITT（Intent-to-treat）集団：治験薬投与の有無にかかわらず、無作為割付けされたすべての患者 ・MITT（Modified intent-to-treat）集団：ITT 集団のうち、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての患者 ・mMITT（Microbiological modified intent-to-treat）集団：MITT 集団のうち、ベースライン時の尿検体から原因菌が検出されたすべての患者 ・TOC（Test of cure：治験薬最終投与後 7 日±2 日）時点の CE（Clinically evaluable）集団：mMITT 集団のうち、治験実施計画書の手順を遵守し、規定された来院時期の許容範囲内に TOC 時点の臨床的な評価結果を有するすべての患者 ・TOC 時点の ME（Microbiologically evaluable）集団：TOC 時点の CE 集団のうち、治験実施計画書の手順を遵守し、TOC 時点で適切に収集された尿培養検体及び評価可能な尿培養結果を有するすべての患者 ・LFU（Late follow-up：治験薬最終投与後 21～42 日）時点の CE 集団：TOC 時点の CE 集団のうち、TOC 時点で臨床的に有効であり、LFU 時点の評価結果を有するすべての患者（又は TOC 時点～LFU 時点の間に臨床効果が無効と判定された患者） ・LFU 時点の ME 集団：TOC 時点の ME 集団のうち、TOC 時点で細菌学的に有効であり、LFU 時点の評価結果を有するすべての患者（又は TOC 時点～LFU 時点の間に細菌学的効果が無効と判定された患者） ・安全性解析対象［ASaT（All subjects as treated）］集団：無作為割付けされ、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての患者。ASaT の患者は、無作為割付けされた投与群とは関係なく、患者が受けた実際の投与に基づいて分類した。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果 重要な副次評価項目：mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果 ＊ 本剤の対照薬（レボフロキサシン）に対する非劣性を、有意水準片側 0.005、及び両側 99%信頼区間（CI）により評価した。有効率の差［本剤－対照薬（レボフロキサシン）］の両側 99%CI は、Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法に基づく CI を用いて算出した。主要評価項目及び重要な副次評価項目について、非劣性（非劣性マージン 10.0%）を示した。 その他の副次評価項目： ・EOT（End of therapy：治験薬最終投与日＋1 日）及び LFU 時点の細菌学的効果 ・EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果

	・ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別） ・ME 集団の TOC 時点の重複感染及び新規感染の割合 ・ME 集団の TOC 時点の部分集団別細菌学的効果 * 群間差の解析では、Wilson スコアに基づく両側 95%CI を算出した。 細菌学的効果判定の定義（EOT、TOC 及び LFU 時点） 以下定義にて「消失」となった場合を「有効」とした。 ・消失：尿培養においてベースラインで 10^5 CFU/mL 以上確認された原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した。EOT 時点の尿検体がなく、かつ投与 3 日目以降のベースラインで確認された原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合は、推定消失と判定した（EOT 時点のみ）。推定消失の場合は細菌学的効果を「有効」とした。 ・存続：ベースラインで確認された原因菌が EOT 及び TOC 時点で存続している（10^3 CFU/mL 以上）。 ・判定不能：EOT 又は TOC 時点で適切な尿培養データがない場合、及び投与 3 日目以降に尿培養が陰性の検体がない場合。 ・LFU 時点の判定は、治験薬投与終了後 21～42 日の尿培養でベースラインの原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した「消失の持続」、TOC 時点に消失であった原因菌が 10^3 CFU/mL 以上に増加した「再発」、尿検体がない「判定不能」のいずれかとした。 臨床効果判定の定義（EOT、TOC 及び LFU 時点） 以下定義にて「臨床的治癒」と判定された場合を「有効」とした。 ・臨床的治癒：尿路感染に関するすべての臨床症状・徴候が消失、改善（臨床症状・徴候の改善とは、ベースライン時のすべての臨床症状・徴候の程度が悪化することなく軽減し、EOT 時点後に追加の抗菌薬治療が不要と定義する） 又は 感染症発症前の状態まで回復し、尿路感染症治療のための追加又は他の抗菌薬（治験薬を除く）治療が不要である。 ・臨床的治癒せず：尿路感染に関する臨床症状・徴候の少なくとも 1 つが不変又は新規の臨床症状・徴候を認め、尿路感染症治療のための追加又は代替の抗菌薬治療を必要とする。 又は 治験薬の投与中止に至る有害事象が発現し、尿路感染症治療のための他の抗菌薬（治験薬を除く）治療が必要である。 （EOT 時点の「臨床的治癒せず」を TOC 時点に carry forward する場合を含む。） ・判定不能：何らかの理由により、臨床効果判定データとしての利用ができない又は臨床効果判定が困難である。 ・LFU 時点の判定は、尿路感染に関する臨床症状を認めない「臨床的治癒の持続」、TOC 時点以降に新たに尿路感染に関する臨床症状がみられた「再発」、何らかの理由により、臨床効果判定データとしての利用ができない又は臨床効果判定が困難である「判定不能」のいずれかとした。 【安全性】 ASaT における有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系及び尿検査）

【結　果】

・有効性

主要評価項目：ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤群 84.7%、レボフロキサシン群 75.4%であった。両投与群の有効率の差（［本剤］－［レボフロキサシン］）の両側 99%CI の下限が、-10%を上回ったことから、本剤はレボフロキサシンに対して非劣性であることが検証された。

TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	レボフロキサシン群 有効率（%）	% Difference （99%CI†）
有効	288/340（84.7）	266/353（75.4）	9.4（1.54，17.12）
無効	52/340（15.3）	87/353（24.6）	

†Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、ME：Microbiologically evaluable

重要な副次評価項目：mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果

mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤群 79.0%、レボフロキサシン群 70.1%であった。両投与群の有効率の差（［本剤］－［レボフロキサシン］）の両側 99%CI の下限が、- 10%を上回ったことから、本剤はレボフロキサシンに対して非劣性であることが示された。

TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 集団）

	本剤群 有効率（%）	レボフロキサシン群 有効率（%）	% Difference （99%CI†）
有効	313/396（79.0）	281/401（70.1）	9.0（1.00，16.77）
無効‡	83/396（21.0）	120/401（29.9）	

†Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法、CI：信頼区間
‡「判定不能」は「無効」に含まれる
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、mMITT：Microbiological modified intent-to-treat

その他の副次評価項目：

・mMITT 集団、ME 集団の EOT 時点、LFU 時点の細菌学的効果

EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果（mMITT、ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	レボフロキサシン群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
EOT 時点			
mMITT 集団	373/396（94.2）	336/401（83.8）	10.4（6.11，14.77）
ME 集団‡	325/340（95.6）	298/353（84.4）	11.2（6.79，15.66）
LFU 時点			
ME 集団	40/56（71.4）	37/44（84.1）	- 12.7（- 27.84，4.20）

†Wilson スコア、CI：信頼区間
‡TOC 時点の ME 集団に基づく
EOT：End of therapy（治験薬最終投与日 + 1 日）、LFU：Late follow-up（治験薬最終投与後 21～42 日）、
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）
mMITT：Microbiological modified intent-to-treat、ME：Microbiologically evaluable

・mMITT 集団、ME 集団及び CE 集団の EOT 時点、TOC 時点及び LFU 時点の臨床効果

EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（mMITT、ME 及び CE 集団）

	本剤群 有効率（%）	レボフロキサシン群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
EOT 時点			
mMITT 集団	374/396（94.4）	370/401（92.3）	2.2（- 1.34，5.73）
ME 集団‡	331/340（97.4）	341/353（96.6）	0.8（- 1.97，3.50）
TOC 時点			
mMITT 集団	365/396（92.2）	355/401（88.5）	3.6（- 0.48，7.80）
腎盂腎炎	305/326（93.6）	295/328（89.9）	3.6（- 0.64，7.95）
複雑性膀胱炎	60/70（85.7）	60/73（82.2）	3.5（- 8.78，15.63）
ME 集団‡	326/340（95.9）	329/353（93.2）	2.7（- 0.77，6.21）
腎盂腎炎	271/280（96.8）	273/287（95.1）	1.7（- 1.73，5.15）
複雑性膀胱炎	55/60（91.7）	56/66（84.8）	6.8（- 5.00，18.37）
LFU 時点			
CE 集団	318/330（96.4）	313/328（95.4）	0.9（- 2.2，4.2）
ME 集団	50/56（98.0）	38/44（90.5）	7.6（- 2.57，20.21）

†Wilson スコア、CI：信頼区間
‡TOC 時点の ME 集団に基づく
EOT：End of therapy（治験薬最終投与日＋1 日）、TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日±2 日）、
LFU：Late follow-up（治験薬最終投与後 21～42 日）
mMITT：Microbiological modified intent-to-treat、ME：Microbiologically evaluable、
CE：Clinically evaluable

・ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）

好気性グラム陰性菌（*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 等）に対する ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤群 87.6%、レボフロキサシン群 75.0%であった。

TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団）

原因菌	本剤群 有効率（%）	レボフロキサシン群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
好気性グラム陰性菌	282/322（87.6）	255/340（75.0）	12.6（6.67，18.38）
腸内細菌科細菌	276/315（87.6）	248/327（75.8）	11.8（5.82，17.64）
Escherichia coli	232/261（88.9）	219/284（77.1）	11.8（5.49，17.94）
Escherichia coli（ESBL 産生）	26/36（72.2）	17/36（47.2）	
Escherichia coli（CTX-M-14/15）	19/27（70.4）	13/25（52.0）	
Klebsiella pneumoniae	21/25（84.0）	14/23（60.9）	23.1（- 2.09，45.39）
Klebsiella pneumoniae（ESBL 産生）	7/10（70.0）	2/7（28.6）	
Klebsiella pneumoniae（CTX-M-14/15）	5/8（62.5）	1/4（25.0）	
Proteus mirabilis	10/10（100）	8/11 （72.7）	27.3（- 5.55，56.56）
Pseudomonas aeruginosa	6/7（85.7）	6/12（50.0）	35.7（- 8.75，62.98）
Enterobacter cloacae	2/6（33.3）	6/7（85.7）	- 52.4（- 78.78，- 0.27）
好気性グラム陽性菌	7/21（33.3）	16/20（80.0）	- 46.7（- 66.74，- 16.33）
Enterococcus faecalis	5/16（31.3）	12/16（75.0）	- 43.8（- 66.37，- 9.21）
Enterococcus faecium	1/2（50.0）	3/3（100）	- 50.0（- 90.55，19.26）

†Wilson スコア、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日±2 日）、ME：Microbiologically evaluable

・ME 集団の TOC 時点の重複感染及び新規感染の割合

両投与群とも新たな感染の発現頻度は低かった。治験薬投与後、薬剤に対する感性の低下又は明らかな耐性が出現することは本剤群ではほとんどなかった。

TOC 時点の重複感染及び新規感染（ME 集団）

	本剤群 発現割合（%）	レボフロキサシン群 発現割合（%）	% Difference （95%CI†）
重複感染	13/340（3.8）	20/353（5.7）	- 1.8（- 5.16，1.42）
新規感染	30/340（8.8）	23/353（6.5）	2.3（- 1.70，6.40）

†Wilson スコア、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、ME：Microbiologically evaluable

TOC 時点の感性低下（ME 集団）

	本剤群 発現割合（%）	レボフロキサシン群 発現割合（%）
感性の低下†	4/340（1.2）	12/353（3.4）
感性の低下がみられたベースライン原因菌数	4	12
Enterococcus faecalis	1	0
Escherichia coli	2	12
Pseudomonas aeruginosa	1	0

† 感性の低下：ベースライン時に検出された原因菌の治験薬に対する MIC が EOT、TOC 又は LFU 時点に 2 倍希釈以上の差があった場合と定義（例：投与前の MIC ≥ 2 μg/mL、投与後の MIC ≥ 4 μg/mL）
EOT：End of therapy（治験薬最終投与日 + 1 日）、TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、
LFU：Late follow-up（治験薬最終投与後 21～42 日）、ME：Microbiologically evaluable
MIC：最小発育阻止濃度

・ME 集団の TOC 時点の部分集団別細菌学的効果

TOC 時点の部分集団別細菌学的効果（ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	レボフロキサシン群 有効率（%）
CL_{CR}（mL/min）		
≦50	20/25（80.0）	17/26（65.4）
＞50	268/314（85.4）	249/327（76.1）

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、ME：Microbiologically evaluable

・安全性

治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間の中央値は両投与群とも 6.7 日間であり、治験薬が投与された患者数、曝露期間は両群でほぼ同じであった。75%超の患者（ASaT 集団）が治験実施計画書に規定した 7 日間の治験薬投与を完了した。

副作用

副作用発現例数及び割合は本剤群及びレボフロキサシン群でそれぞれ 10.4%（55/530 例）及び 11.8%（63/532 例）］であった。いずれかの投与群で発現割合 1%以上の副作用は悪心［本剤群 1.3%（7/530 例）及びレボフロキサシン群 0.6%（3/532 例）］、下痢［本剤群 0.8%（4/530 例）及びレボフロキサシン群 3.6%（19/532 例）］、頭痛［本剤群 1.9%（10/530 例）及びレボフロキサシン群 0.8%（4/532 例）］、AST 増加［本剤群 1.3%（7/530 例）及びレボフロキサシン群 0.8%（4/532 例）］、ALT 増加［本剤群 1.1%（6/530 例）及びレボフロキサシン群 0.8%（4/532 例）］であった。

本剤群で 2 例の重篤な副作用（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎）が認められた。

治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群の 3 例 3 件（嘔吐、注入部位血栓及び偽膜性大腸炎各 1 件）、レボフロキサシン群の 6 例 6 件（下痢 2 件、注入部位紅斑 1 件、薬剤過敏症 2 件、アレルギー性皮膚炎 1 件）であった。

本剤群の 1 例が治験薬投与開始 4 日目に膀胱新生物の診断を受け、治験薬投与終了後 38 日目に膀胱癌で死亡した（治験薬との関連なし）。

有害事象の要約（ASaT）

	本剤群 発現割合（%）	レボフロキサシン群 発現割合（%）
有害事象	182/530（34.3）	183/532（34.4）
副作用†	55/530（10.4）	63/532（11.8）
重篤な有害事象	13/530（2.5）	18/532（3.4）
重篤な副作用	2/530（0.4）	0/532（0.0）
投与中止に至った有害事象	7/530（1.3）	9/532（1.7）
投与中止に至った副作用	3/530（0.6）	6/532（1.1）
死亡に至った有害事象	1/530（0.2）	0/532（0.0）
死亡に至った副作用	0/530（0.0）	0/532（0.0）

†「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で因果関係を評価し、治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。

ASaT： All subjects as treated（安全性解析対象集団）

6）承認時評価資料：腎盂腎炎を含む外国人複雑性尿路感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験）（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.3）

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜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」である。

レボフロキサシンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500 mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。」である。

②海外第Ⅲ相臨床試験－複雑性腹腔内感染症－（CXA-cIAI-10-08/09 試験[注]：外国人データ）[7]

注）CXA-cIAI-10-08 試験及び CXA-cIAI-10-09 試験は実施国及び治験実施医療機関は異なるものの同じ試験デザインで実施され、データベース固定後かつ盲検解除前に両試験のデータを統合し、1 つの試験（CXA-cIAI-10-08/09 試験）として治験総括報告書を作成した。

対象	複雑性腹腔内感染症患者 993 例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	複雑性腹腔内感染症患者におけるメトロニダゾール併用時の本剤の静脈内投与による有効性及び安全性をメロペネムと比較・検討する
主な選択基準	治験薬初回投与の前後 24 時間以内に外科的介入が実施された又は計画されている、複雑性腹腔内感染症と診断された 18 歳以上の患者 ＊ ベースライン時に腹腔内の原因菌が検出され、試験中に外科的介入を要する場合は、複雑性腹腔内感染症に対する前治療の抗菌薬が無効であった患者も組入れ可能とした。
主な除外基準	・β-ラクタム系抗菌薬又はメトロニダゾールに中等度又は重度の過敏症又はアレルギー反応の既往 ・治験薬初回投与前に 24 時間を超えて全身性抗菌薬を投与、若しくは無作為割付時に混合感染により治験薬以外の全身性抗菌薬投与が必要（ただし、ダプトマイシン、バンコマイシン、リネゾリド等グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有する抗菌薬の使用は許容） ・段階的腹部修復（STAR: Staged Abdominal Repair）で複雑性腹腔内感染症を管理し、筋膜が閉じられていない ・手術時の感染源管理が不十分 ・重度の腎機能障害（CL_{CR}<30 mL/min）、腹膜透析、血液透析又は血液濾過を必要とする、若しくは乏尿（24 時間尿量<20 mL/hr） ・ベースラインに肝障害を有する ・AST、ALT、ALP が基準値上限の 4 倍を超える、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える、若しくは急性又は慢性肝炎、急性肝不全又は慢性肝不全の急性代償不全 ・好中球減少症（絶対好中球数が 1,000 個/mm^3 未満）、又は血小板数が 75,000/mm^3 未満 ・ヘモグロビン＜8 g/dL、又はヘマトクリット 25%未満
試験方法	・本剤＋メトロニダゾール群：本剤 1.5 g（タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与し、その後 1 時間以内にメトロニダゾール 0.5 g を 60 分かけて静脈内投与 ・メロペネム群：メロペネム 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与。盲検性維持のため、その後 1 時間以内に生理食塩液を 60 分かけて静脈内投与 <u>治験薬の用量調節</u> 治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中に CL_{CR} が 30～50 mL/min を示した際は、以下のとおり減量する。また、CL_{CR}<30 mL/min の際には、治験薬投与を中止する。 ・本剤＋メトロニダゾール群：本剤 750 mg（タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与し、その後 1 時間以内にメトロニダゾール 0.5 g を 60 分かけて静脈内投与 ・メロペネム群：メロペネム 1 g を 12 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与

	投与期間 4～10 日間（ただし、治験薬投与 10 日目までに治験薬投与の中止基準に抵触せず、次のいずれかに該当する患者は 14 日目まで投与を継続した：多発性膿瘍の患者、虫垂以外の原発感染巣に起因するびまん性腹膜炎の患者、虫垂以外の原発感染巣かつ前治療の抗菌薬が無効の患者、又は院内感染による複雑性腹腔内感染症の患者）
解析対象集団	・ITT（Intent-to-treat）集団：治験薬投与の有無にかかわらず、無作為割付けされたすべての患者 ・MITT（Microbiological intent-to-treat）集団：ITT 集団のうち、ベースライン時の腹腔内の検体から原因菌が検出された、腹腔内感染症のすべての患者 ・CE（Clinically evaluable）集団：ITT 集団のうち、治験薬が規定どおり投与され、治験実施計画書で規定する複雑性腹腔内感染症の診断基準を満たし、治験実施計画書の手順を遵守し、規定された来院時期の許容範囲内に TOC（Test of cure：Day26～30）時点の評価結果を有するすべての患者 ・ME（Microbiologically evaluable）集団：CE 集団のうち、ベースライン時に治験薬に感性を示す腹腔内の原因菌が検出されたすべての患者 ・EME（Expanded microbiologically evaluable）集団：MITT 集団のうち、CE 集団の基準を満たすすべての患者 ・安全性解析対象（ASaT）集団：無作為割付けされ、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての患者。ASaT の患者は、無作為割付けされた投与群とは関係なく、患者が受けた実際の投与に基づいて分類された。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：CE 集団の TOC 時点の臨床効果 本試験では、初回投与日を Day1 とした。 重要な副次評価項目：ITT 集団の TOC 時点の臨床効果 ＊本剤＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性を、有意水準片側 0.005 及び両側 99%信頼区間（CI）により評価した。有効率の差［（本剤＋メトロニダゾール）－（メロペネム）］の両側 99%CI は、Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法に基づく CI を用いて算出した。有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目について、非劣性（非劣性マージン 12.5%）を示した。 その他の副次評価項目： ・TOC 時点の臨床効果 ・TOC 時点の細菌学的効果（解析集団別） ・ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別） ・ITT、CE 及び ME 集団の EOT（End of therapy：治験薬最終投与日＋1 日）時点及び LFU（Late follow-up：Day38～45）時点の臨床効果 ・MITT 集団の重複感染及び新規感染の割合 ・CE 集団の TOC 時点の部分集団別臨床効果 ＊群間差の解析では、Wilson スコアに基づく両側 95%CI を算出した。 臨床効果判定の定義（EOT、TOC 及び LFU 時点） 以下定義にて「臨床的治癒」と判定された場合を「有効」とした。 ・臨床的治癒：感染の徴候及び症状の完全な消失又は顕著な改善を認め、当該感染に対する抗菌薬療法の追加、外科的処置又はドレナージを必要としない。 ・臨床的治癒せず： ・評価時点（EOT、TOC 及び LFU 時点）前に腹腔内感染症に関連した死亡 ・感染の治療のために追加の介入処置を要する腹腔内感染の持続又は再発 ・評価時点（EOT、TOC 及び LFU 時点）前に腹腔内感染症の症状継続のため追加の抗菌

	薬投与を要する、又は ・抗菌薬療法の追加又は通常以外の創傷ケア（創部の切開及び排膿又は再開放）を要する、局所感染の徴候（化膿性滲出液、紅斑又は熱感）を伴う開放創と定義される、術後創感染 ・判定不能： ・対象とする感染に関連しない治験期間中の死亡を含め、理由を問わず、有効性の評価に関する治験データが得られていない、又は ・「臨床的治癒」又は「臨床的治癒せず」の判断ができないその他の事情（患者の追跡不能等）。 ・LFU 時点の判定は TOC 時点以降の臨床症状から「臨床的治癒の持続」、「臨床的治癒せず」、「再発」又は「判定不能」のいずれかとした。 細菌学的効果判定の定義（EOT 及び TOC 時点） 以下定義にて「消失」及び「推定消失」となった場合を「有効」とした。 ・消失：感染部位から適切に採取された検体において、ベースライン時の原因菌が検出されない。 ・推定消失：臨床効果で「臨床的治癒」と判定され、かつ培養検査に用いる検体が存在しない。 ・存続：感染部位又は手術創から適切に採取された検体において、ベースライン時の原因菌が検出された。留置ドレーンから採取した培養検体は適切とは考えない。 ・耐性獲得による存続：上記の「存続」かつベースライン時の原因菌の治験薬に対する感受性が、「感性」から治験薬による治療後に「耐性」となった。 ・推定存続：臨床効果で「臨床的治癒せず」と判定され、かつ培養検査に用いる検体が存在しない。 ・判定不能：ベースラインで培養検査が実施されていない又は増殖せずと評価された。検査不能、その他、細菌学的効果の判定が不可能な状況（患者の追跡不能等）。 【安全性】 ASaT における有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系及び尿検査）

【結　果】

・有効性

主要評価項目：CE 集団の TOC 時点の臨床効果

CE 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、本剤 + メトロニダゾール群 94.1%、メロペネム群 94.0%であった。両投与群の有効率の差［（本剤 + メトロニダゾール）－（メロペネム）］の両側 99%CI の下限が、- 12.5%を上回ったことから、本剤 + メトロニダゾールはメロペネムに対して非劣性であることが検証された。

TOC 時点の臨床効果（CE 集団）

	本剤 + メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference（99%CI†）
有効	353/375（94.1）	375/399（94.0）	0.0（- 4.16，4.30）
無効	22/375（5.9）	24/399（6.0）	

†Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法、CI：信頼区間

TOC：Test of cure（Day26～30）、CE：Clinically evaluable

重要な副次評価項目：ITT 集団の TOC 時点の臨床効果

ITT 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、本剤 + メトロニダゾール群 83.8%、メロペネム群 85.8%であった。両投与群の有効率の差［（本剤 + メトロニダゾール）－（メロペネム）］の両側 99%CI の下限が、- 12.5%を上回ったことから、本剤及びメトロニダゾールはメロペネムに対して非劣性であることが示された。

TOC 時点の臨床効果（ITT 集団）

	本剤 + メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （99%CI†）
有効	399/476（83.8）	424/494（85.8）	- 2.2（- 7.95，3.44）
無効	77/476（16.2）	70/494（14.2）	

†Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（Day26～30）、ITT：Intent-to-treat

その他の副次評価項目：

・MITT 集団、EME 集団及び ME 集団の TOC 時点の臨床効果（解析集団別）

TOC 時点の臨床効果（MITT、EME 及び ME 集団）

	本剤 + メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
MITT 集団	323/389（83.0）	364/417（87.3）	- 4.3（- 9.21，0.65）
EME 集団	288/307（93.8）	323/345（93.6）	0.2（- 3.72，3.98）
ME 集団	259/275（94.2）	304/321（94.7）	- 0.5（- 4.47，3.22）

†Wilson スコア、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（Day26～30）
MITT：Microbiological intent-to-treat、EME：Expanded microbiologically evaluable、
ME：Microbiologically evaluable

・MITT 集団、EME 集団及び ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（解析集団別）

TOC 時点の細菌学的効果（MITT、EME 及び ME 集団）

	本剤 + メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
MITT 集団	332/389（85.3）	370/417（88.7）	- 3.4（- 8.09，1.26）
EME 集団	293/307（95.4）	326/345（94.5）	0.9（- 2.59，4.40）
ME 集団	264/275（96.0）	307/321（95.6）	0.4（- 3.13，3.69）

†Wilson スコア、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（Day26～30）
MITT：Microbiological intent-to-treat、EME：Expanded microbiologically evaluable、
ME：Microbiologically evaluable

・ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）

好気性グラム陰性菌（*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 等）に対する ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤 + メトロニダゾール群 96.3%、メロペネム群 95.4%であった。

また、両投与群で最も多く認められた原因菌は *Escherichia coli* で、細菌学的効果の有効率は、本剤 + メトロニダゾール群 96.0%（193/201 例）、メロペネム群 95.1%（214/225 例）であった。

TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団）

原因菌‡	本剤+メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
好気性グラム陰性菌	234/243（96.3）	269/282（95.4）	0.9（- 2.80，4.48）
腸内細菌科細菌	223/232（96.1）	253/266（95.1）	1.0（- 2.88，4.77）
Enterobacter cloacae	18/21（85.7）	22/22（100）	- 14.3（- 34.64，3.25）
Escherichia coli	193/201（96.0）	214/225（95.1）	0.9（- 3.34，5.05）
Escherichia coli（ESBL 産生）	14/14（100）	18/20（90.0）	
Escherichia coli（CTX-M-14/15）	9/9（100）	7/9（77.8）	
Klebsiella oxytoca	12/12（100）	21/22（95.5）	4.5（- 19.99，21.80）
Klebsiella pneumoniae	28/28（100）	22/25（88.0）	12.0（- 2.38，29.96）
Klebsiella pneumoniae（ESBL 産生）	6/6（100）	3/4（75.0）	
Klebsiella pneumoniae（CTX-M-14/15）	4/4（100）	0/1（0.0）	
Proteus mirabilis	10/11（90.9）	9/10（90.0）	0.9（- 28.89，32.23）
Pseudomonas aeruginosa	25/25（100）	28/28（100）	0.0（- 13.32，12.06）
嫌気性グラム陰性菌	107/109（98.2）	134/137（97.8）	0.4（- 4.48，4.62）
Bacteroides fragilis	39/41（95.1）	56/57（98.2）	- 3.1（- 14.48，5.20）
Bacteroides ovatus	37/37（100）	42/42（100）	0.0（- 9.41，8.38）
Bacteroides thetaiotaomicron	20/20（100）	41/43（95.3）	4.7（- 11.81，15.46）
Bacteroides vulgatus	13/13（100）	21/22（95.5）	4.5（- 18.57，21.80）
好気性グラム陽性菌	131/141（92.9）	158/167（94.6）	- 1.7（- 7.73，3.84）
Enterococcus avium	12/13（92.3）	10/10（100）	- 7.7（- 33.31，20.77）
Enterococcus faecalis	28/32（87.5）	33/35（94.3）	- 6.8（- 22.89，8.14）
Enterococcus faecium	18/20（90.0）	36/37（97.3）	- 7.3（- 27.52，5.96）
Staphylococcus aureus	10/10（100）	12/12（100）	0.0（- 27.75，24.25）
Staphylococcus epidermidis	10/10（100）	9/10（90）	10.0（- 18.94，40.42）
Streptococcus anginosus	28/30（93.3）	23/23（100）	- 6.7（- 21.32，8.43）
Streptococcus constellatus	17/18（94.4）	21/23（91.3）	3.1（- 18.01，21.81）
Streptococcus salivarius	10/10（100）	8/8（100）	0.0（- 27.75，32.44）
嫌気性グラム陽性菌	34/34（100）	46/49（93.9）	6.1（- 4.80，16.52）
Clostridium perfringens	15/15（100）	18/19（94.7）	5.3（- 15.58，24.64）

†Wilson スコア、CI：信頼区間

‡ベースライン時に本剤 + メトロニダゾール群で 10 例以上の患者から検出された原因菌

TOC：Test of cure（Day26～30）、ME：Microbiologically evaluable

・ITT 集団、CE 集団及び ME 集団の EOT 時点、LFU 時点の臨床効果（解析集団別）

EOT 及び LFU 時点の臨床効果（ITT、CE 及び ME 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI[†]）
EOT 時点			
ITT 集団	426/476（89.5）	450/494（91.1）	- 1.6（- 5.38，2.15）
CE 集団	362/375（96.5）	387/399（97.0）	- 0.5（- 3.16，2.14）
ME 集団	267/275（97.1）	313/321（97.5）	- 0.4（- 3.40，2.33）
LFU 時点			
ITT 集団	395/476（83.0）	420/494（85.0）	- 2.0（- 6.67，2.58）
CE 集団[‡]	350/350（100）	372/374（99.5）	0.5（- 0.62，1.93）
ME 集団[§]	258/258（100）	302/304（99.3）	0.7（- 0.88，2.37）

[†]Wilson スコア、CI：信頼区間
[‡]CE 集団のうち、TOC 時点で臨床効果が有効であった患者が LFU 時点の解析対象集団に含まれた
[§]ME 集団のうち、TOC 時点で臨床効果が有効であった患者が LFU 時点の解析対象集団に含まれた
EOT：End of therapy（治験薬最終投与日＋1 日）、LFU：Late follow-up（Day38～45）、TOC：Test of cure（Day26～30）
ITT：Intent-to-treat、CE：Clinically evaluable、ME：Microbiologically evaluable

・MITT 集団の重複感染及び新規感染の割合

両投与群で認められた重複感染又は新規感染はわずかであり、これらの大部分はもともと耐性を有する *Enterococcus* 属及び *Streptococcus* 属であった。治験薬投与後に本剤に対する感性の低下は認められなかった。

重複感染及び新規感染（MITT 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 発現割合（%）	メロペネム群 発現割合（%）
重複感染	10/389（2.6）	13/417（3.1）
新規感染	12/389（3.1）	9/417（2.2）

MITT：Microbiological intent-to-treat

・CE 集団の TOC 時点の部分集団別臨床効果

TOC 時点の部分集団別臨床効果（CE 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）
CL_{CR}（mL/min）		
≦50	12/15（80.0）	6/8（75.0）
＞50	341/360（94.7）	369/391（94.4）

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
TOC：Test of cure（Day26～30）、CE：Clinically evaluable

・安全性

治験薬の曝露状況

本剤＋メトロニダゾール群及びメロペネム群の平均曝露期間はそれぞれ7.6及び7.6日間であり、ほとんどの患者（85.7%）は治験実施計画書の規定どおり 4～10 日間の治験薬の投与を受けた。治験薬投与 10 日目までに投与中止基準に抵触しなかった患者については投与期間を 10～14 日目まで延長したが、該当した患者はいずれの投与群も 15%未満であった。

副作用

副作用発現例数及び割合は、本剤 + メトロニダゾール群及びメロペネム群でそれぞれ 8.1%（38/472 例）及び 9.1%（44/485 例）であった。よくみられた副作用は、下痢［本剤 + メトロニダゾール群 2.5%（12/472 例）及びメロペネム群 2.5%（12/485 例）］及び悪心［本剤 + メトロニダゾール群 2.1%（10/472 例）及びメロペネム群 0.6%（3/485 例）］であった。

重篤な有害事象が本剤 + メトロニダゾール群 8.1%及びメロペネム群 7.2%に認められ、このうち治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（本剤＋メトロニダゾール群、メロペネム群の各 1 例）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤＋メトロニダゾール群で 3 例 3 件（腹痛、急性腎不全及び心不快感各 1 件）、メロペネム群で 4 例 6 件（悪心、口腔内不快感、味覚異常、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、急性肺水腫及びアレルギー性皮膚炎各 1 件）であった。

治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された死亡例は認められなかった。また、死亡の大部分は治験薬の投与終了後に発現したものであった。

有害事象の要約（ASaT）

	本剤＋メトロニダゾール群 発現割合（%）	メロペネム群 発現割合（%）
有害事象	207/472（43.9）	208/485（42.9）
副作用†	38/472（8.1）	44/485（9.1）
重篤な有害事象	38/472（8.1）	35/485（7.2）
重篤な副作用	1/472（0.2）	1/485（0.2）
投与中止に至った有害事象	13/472（2.8）	11/485（2.3）
投与中止に至った副作用	3/472（0.6）	4/485（0.8）
死亡に至った有害事象	11/472（2.3）	8/485（1.6）
死亡に至った副作用	0/472（0.0）	0/485（0.0）

†「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で因果関係を評価し、治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。

ASaT： All subjects as treated（安全性解析対象集団）

7）承認時評価資料：外国人複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cIAI-10-08/09 試験）

（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.4）

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜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」である。

③国際共同第Ⅲ相試験－人工呼吸器装着院内肺炎－（008 試験：日本人及び外国人データ）[8)]

*008 試験の全集団のうち、敗血症診断基準に該当した患者における本剤の有効性及び安全性の評価を日本のみで実施した。

対象	人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated bacterial pneumonia：VABP）患者及び院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎（ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia：ventilated HABP）患者 726 例（日本人 13 例、うち本剤投与 5 例を含む）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	人工呼吸器を装着している院内肺炎（ventilated nosocomial pneumonia：VNP）患者における本剤の静脈内投与による有効性及び安全性をメロペネムと比較・検討する ＜日本のみの目的＞ 敗血症に対する本剤の有効性及び安全性をメロペネムと比較する
主な選択基準	・気管内チューブが挿管され、人工呼吸器を装着している 18 歳以上の VABP 又は ventilated HABP*患者 * 本試験では、VABP 患者を 50%以上組み入れる ・治験薬の初回投与前 24 時間以内に実施された胸部 X 線検査で細菌性肺炎が疑われる新規又は進行性の浸潤影が確認されている ・治験薬の初回投与前 24 時間以内に膿性の気道分泌物が認められている ・発熱（体温が 38℃以上）、低体温（体温が 35℃以下）、白血球数が 10,000 個/mm^3 以上若しくは 4,500 個/mm^3 以下又は未熟好中球が 15%以上のうち 1 つ以上が認められている ・治験薬の初回投与前 36 時間以内にベースライン時のグラム染色及び定量培養用の下気道検体の採取を実施している
主な除外基準	・β-ラクタム系抗菌薬に対して中等度又は重度の過敏性又はアレルギー反応の既往 ・異型肺炎、ウイルス性肺炎、真菌（*Pneumocystis jiroveci* を含む）性肺炎、市中感染性細菌性肺炎（判明又は疑われる） ・気管気管支炎（肺炎が実証されていない）、化学性肺炎、又は閉塞性肺炎 ・原発性又は転移性の活動性肺癌 ・ドレナージが必要な胸水（又は膿胸）、肺膿瘍、又は気管支拡張症 ・グラム陰性菌に効果のある抗菌薬の全身投与又は吸入投与を、治験薬の初回投与前 72 時間以内に 24 時間を超えて受けている（ただし、リネゾリド、バンコマイシン等グラム陽性菌のみ抗菌活性を有する抗菌薬の使用は許容） 例外： ・現在の VNP に対する抗菌薬が 48 時間以上投与されているにもかかわらず、VNP の徴候及び／又は症状の持続／悪化が認められ、以下に該当する： （a）現在の VNP に対する抗菌薬投与中に下気道から採取した検体からグラム陰性菌が分離され、かつ （b）分離されたグラム陰性菌が治験薬のいずれか 1 つに耐性を示さない。 ・現在の VNP 以外の感染の治療目的として抗菌薬を 48 時間以上投与した後に VNP の徴候及び／又は症状が発現した。 注：感染の確定又は疑いのための治療以外で、感染予防として抗菌薬を 48 時間以上投与された患者は、この例外規定に基づいての登録には適していない。 ・消化管除菌のために（例えば、低用量エリスロマイシン）、又は *C. difficile* を死滅させるために、非吸収性抗菌薬投与を受けている。

	・ベースライン時のグラム染色で、グラム陽性菌のみが検出 ・治験薬の初回投与前 7 日以内にカルバペネム系抗菌薬が 24 時間を超えて投与 ・治験薬の初回投与前 15 日以内に下気道検体又は血液検体の培養で本剤又はメロペネムに耐性のグラム陰性菌が検出 ・末期腎疾患（CL_{CR} が 15 mL/min 未満、あるいは腹膜／血液透析又は血液ろ過が必要、又は 24 時間の尿量が 20 mL/hr 未満） ・ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える、総ビリルビンが基準値の 2 倍を超える、アルカリホスファターゼが基準値の 4 倍を超える、ヘマトクリット値が 21%未満、若しくはヘモグロビン値が 7 g/dL 未満 ・絶対好中球数が 500 個/mm^3 未満又は血小板数が 50,000 個/mm^3 未満
試験方法	以下 2 群に 1:1 で無作為割付し、二重盲検下で投与した。無作為割付時に、診断（VABP 又は ventilated HABP）及び年齢（65 歳以上又は 65 歳未満）を層別因子として用いた。 ・本剤群：本剤 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 ・メロペネム群：メロペネム 1 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 <u>治験薬の用量調節</u> 治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中に CL_{CR} が 50 mL/min を下回った際は、以下のとおり減量する。なお、CL_{CR}<15 mL/min の際には、治験薬投与を中止する。 ・本剤群： CL_{CR} が 30～50 mL/min：本剤 1.5 g（タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 CL_{CR} が 15～29 mL/min：本剤 750 mg（タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 ・メロペネム群： CL_{CR} が 26～50 mL/min：メロペネム 1 g を 12 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 CL_{CR} が 15～25 mL/min：メロペネム 500 mg を 12 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 <u>投与期間</u> 8～14 日間 <u>ベースライン時の下気道検体培養</u> 下気道検体を治験薬初回投与前 36 時間以内（ベースライン時）に取得する。ベースライン時下気道検体培養結果は治験薬初回投与 72 時間以内に判明していなければならない。 ベースライン時の下気道検体の培養で緑膿菌が分離された患者は、14 日間の治験薬投与を強く推奨する。 なお、ベースライン時の下気道検体の培養の結果及び検出された菌の感受性試験の結果、すべてのグラム陰性菌が本剤及びメロペネムに対して耐性を示した場合は治験薬の投与を中止する。 <u>グラム陽性菌に対する経験的治療（補助療法）</u> 本剤の黄色ブドウ球菌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 MRSA に対して不活性であるため、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患者に対

	してリネゾリド又は代替抗菌薬によるグラム陽性菌に対する経験的治療を実施する。ベースライン時の下気道検体培養で黄色ブドウ球菌が検出された場合、少なくとも 8 日間はグラム陽性菌に対する抗菌薬治療を継続する。 グラム陰性菌に対する経験的治療（補助療法） メロペネム耐性緑膿菌有病率が 15%以上である治験実施施設では、グラム陰性菌に対するアミカシンの静脈内投与による経験的治療を実施できるが、投与期間は治験薬初回投与時から最長で 72 時間までとする。
解析対象集団	・ITT（Intent-to-treat）集団：治験薬を投与されたかどうかにかかわらず、無作為化したすべての患者 ・MITT（Microbiological intent-to-treat）集団：投与量にかかわらず治験薬を投与され、ベースライン時の下気道検体の培養で治験薬の 1 つ以上に感受性の下気道病原菌が 1 種類以上検出された ITT 集団の部分集団 ・CE（Clinically evaluable：臨床評価可能）集団：TOC（Test of cure：治療終了後 7～14 日）まで治験実施計画書を遵守し、TOC 時点の臨床効果が評価可能（治癒又は治癒せず）（又は TOC 前に臨床的治癒せずに分類された）であり、治験薬を投与された ITT 集団の部分集団 ・ME（Microbiologically evaluable：細菌学的評価可能）集団：TOC まで治験実施計画書を遵守し、TOC 時点の臨床効果が評価可能（治癒又は治癒せず）（又は TOC 前に臨床的治癒せずに分類された）であり、かつベースライン時の下気道検体の培養で治験薬の 1 つ以上に感受性を示す下気道病原菌が（適切なコロニー形成単位数/mL 閾値で）1 種類以上検出された MITT 集団の部分集団 ・Safety（安全性解析対象）集団：投与量にかかわらず（すなわち、全投与又は一部の投与）、治験薬を投与された ITT 集団の部分集団 *敗血症評価対象集団 ・全集団のうち、1 回以上治験薬を投与され、下記の診断基準をすべて満たす患者 1) 治験薬の初回投与前 24 時間以内に以下のいずれかの基準を満たす ・体温が 38℃超又は 36℃未満 ・白血球数が 12,000 個/mm^3 超又は 4,000 個/mm^3 未満、若しくは未熟好中球が 10%超 ・脈拍数（心拍数）が 90 回／分超 ・PaO_2/FiO_2 が 240 mmHg 以下 ・収縮期血圧が 90 mmHg 未満 ・CRP が 20 mg/dL 以上 2) ベースライン時の血液培養検査が陽性
評価項目	【有効性】 ＜肺炎＞ 主要評価項目：ITT 集団の TOC 時点の臨床効果 重要な副次評価項目：ITT 集団の Day28 時点の全死亡率 * 本剤と対照薬（メロペネム）の群間差（本剤群－メロペネム群）を、ITT 集団において主要評価項目については層別因子で調整した両側 97.5%CI により、重要な副次評価項目ついては両側 97.5%CI により評価し、下限が - 12.5%を上回る場合、本剤はメロペネムに対して非劣性であるとした。なお、望ましくない事象に関する評価項目（Day28 時点の全死亡率など）は、メロペネムから本剤の差を引いた値を算出した。有効率の差の両側 97.5%CI は、Mehrotra-Raikar continuity-corrected minimum-risk stratum weight による層別 Newcombe 法に基づく CI を用いて算出した。ITT 集団の主要及び重要な副次評価項目間での全体の第一種の過誤の確率を片側 0.0125 に保つために、逐次検定法を用いた。

その他の副次評価項目：
・CE 集団の TOC 時点の臨床効果
・MITT 集団の *P.aeruginosa*、腸内細菌科細菌分離患者における TOC 時点の臨床効果
・MITT、ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）
・ITT 集団の TOC 時点の部分集団別臨床効果

肺炎の臨床効果判定の定義（TOC 時点）
以下定義にて「治癒」と判定された場合を「有効」とした。
・治癒：
　・ベースライン時に認められていた VNP の臨床徴候及び症状のすべて又はほぼすべてが完全に消失した、かつ
　・VNP に起因する新たな徴候、症状、合併症が認められない、かつ
　・VNP*に対する抗菌薬の追加投与がない（承認された補助療法は除く）、かつ
　・患者が生存している。
　　* VNP 以外の疾患のために有効と考えられる抗菌薬を併用投与している患者でも、他の治癒基準をすべて満たした場合は臨床的治癒とみなすことができる。
・治癒せず：
　・VNP に起因する新たな症状又は合併症が進行又は再発した、又は
　・消失が認められない（持続）、ベースライン時に認められた VNP の徴候及び症状の改善が不十分、下気道検体の培養で菌が耐性菌のため治験薬投与中止、又は VNP の治療のために代替又は長期の抗菌薬投与が必要、又は
　・VNP が原因で患者が死亡。
・判定不能：
　・ベースライン時の下気道検体の培養で菌が検出されなかったか *S. aureus* のみが検出されたため治験薬投与を早期に中止した、又は
　・以下の理由のため有効性評価のための治験データが得られていない。
　　・追跡調査不能
　　・同意の撤回
　　・VNP 以外の原因で患者が死亡
　　・無作為化されたが、治験薬を投与していない

＜敗血症＞
主要評価項目：敗血症評価対象集団の TOC 時点の臨床効果
副次評価項目：敗血症評価対象集団の TOC 時点の細菌学的効果
*臨床効果及び細菌学的効果の有効率の差の 95%CI を Meittinen & Nurminen 法で算出した。

敗血症の臨床効果判定の定義（TOC 時点）
以下定義にて「治癒」と判定された場合を「有効」とした。
・治癒：敗血症関連の臨床症状が TOC 時点ですべて消失した。すなわち敗血症の診断基準の項目データがすべてあり、いずれの項目も診断基準に該当しない。
・治癒せず：敗血症関連の臨床症状が、TOC 時点ですべて消失していない。すなわち利用可能な敗血症の診断基準の項目データがあり、そのうち 1 つ以上が診断基準に該当する。
・判定不能：利用可能なデータがないため、臨床効果判定ができない。すなわち敗血症の診断基準の項目データが 1 つ以上欠測しており、他の項目が診断基準のいずれにも該当しない。

敗血症の細菌学的効果判定の定義（TOC 時点）
以下定義にて「消失」となった場合を「有効」とした。
・消失：治験薬投与開始以降、TOC 時点までの血液培養検査で陽性であった。
・推定消失：治験薬投与開始以降、血液培養検査が実施されず、かつ TOC 時点の敗血症の臨床効果が治癒であった場合は、推定消失と判定した。推定消失の場合は細菌学的効果を「有効」とした。
・存続／新規感染：治験薬投与開始以降、TOC 時点までの血液培養検査で陽性であった（ベースライン時の菌及び／又はベースライン時以外の菌が分離された）。

	・判定不能：治験薬投与開始以降、血液培養検査が実施されず、かつ TOC 時点の敗血症の臨床効果が治癒以外であった。 有効性評価の欠測データは、敗血症評価対象集団に対して以下のように定義し、取り扱うこととした。 ・Treatment Failure Approach：TOC 時点で有効性評価判定が判定不能の患者は、無効と分類する。敗血症評価対象集団の TOC 時点で有効性評価判定が判定不能の患者は分母に含めた。 ・細菌学的効果判定において、血液培養検体の欠測は、「推定消失」又は「判定不能」とした。 【安全性】 有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査等

【結　果】

・有効性

＜肺炎＞

主要評価項目：ITT 集団の TOC 時点の臨床効果

ITT 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、本剤群で 54.4%、メロペネム群で 53.3%であった。TOC 時点の臨床効果の群間差の両側 97.5%CI の下限が非劣性マージンの - 12.5%を上回ったことから、本剤はメロペネムに対して非劣性であることが示された。

TOC 時点の臨床効果（ITT 集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （97.5%CI）
全体	197/362（54.4）	194/364（53.3）	1.1（- 7.20，9.31）†
VABP	147/263（55.9）	146/256（57.0）	- 1.1（- 10.79，8.55）‡
ventilated HABP	50/99（50.5）	48/108（44.4）	6.1（- 9.31，21.06）‡

†Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk stratum weights による層別 Newcombe 法
‡Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk stratum weights による非層別 Newcombe 法
CI：信頼区間、TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）、ITT：Intent-to-treat
VABP：ventilator-associated bacterial pneumonia（人工呼吸器関連肺炎）、ventilated HABP：ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia（院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎）

重要な副次評価項目：ITT 集団の Day28 時点の全死亡率

ITT 集団の Day28 の全死亡率は、本剤群で 24.0%、メロペネム群で 25.3%であった。Day28 の全死亡率の群間差の両側 97.5%CI の下限が非劣性マージンの - 12.5%を上回ったことから、本剤はメロペネムに対して非劣性であることが示された。

Day28 時点の全死亡率（ITT 集団）

	本剤群 死亡率（%）	メロペネム群 死亡率（%）	% Difference （97.5%CI）
全体	87/362（24.0）	92/364（25.3）	1.1（- 6.03，8.28）†
VABP	63/263（24.0）	52/256（20.3）	- 3.6（- 11.75，4.55）‡
ventilated HABP	24/99（24.2）	40/108（37.0）	12.8（- 1.63，26.37）‡

†Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk stratum weights による層別 Newcombe 法
‡Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk stratum weights による非層別 Newcombe 法
CI：信頼区間、ITT：Intent-to-treat
VABP：ventilator-associated bacterial pneumonia（人工呼吸器関連肺炎）、ventilated HABP：ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia（院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎）

その他の副次評価項目：

・CE 集団の TOC 時点の臨床効果

TOC 時点の臨床効果（CE 集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI）
全体	139/218（63.8）	143/221（64.7）	- 1.3（- 10.21，7.67）†
VABP	105/159（66.0）	111/172（64.5）	1.5（- 8.72，11.62）‡
ventilated HABP	34/59（57.6）	32/49（65.3）	- 7.7（- 24.99，10.60）‡

†Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk stratum weights による層別 Newcombe 法
‡Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk stratum weights による非層別 Newcombe 法
CI：信頼区間、TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）、CE：Clinically evaluable
VABP：ventilator-associated bacterial pneumonia（人工呼吸器関連肺炎）、ventilated HABP：ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia（院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎）

・MITT 集団の *P. aeruginosa*、腸内細菌科細菌分離患者における TOC 時点の臨床効果

MITT 集団において、*P. aeruginosa*、腸内細菌科細菌分離患者における TOC 時点の臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった。

TOC 時点の *P. aeruginosa*、腸内細菌科細菌分離患者における臨床効果（MITT 集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
Pseudomonas aeruginosa	36/63（57.1）	39/65（60.0）	- 2.9（- 19.36，13.84）
腸内細菌科細菌	120/195（61.5）	105/185（56.8）	4.8（- 5.06，14.51）

†非層別 Newcombe 法、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）、MITT：Microbiological intent-to-treat

・MITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）

グラム陰性菌（腸内細菌科細菌、*Pseudomonas aeruginosa* 等）に対する MITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤群 73.0%、メロペネム群 67.9%であった。

TOC 時点の細菌学的効果（ベースライン時に 10 例以上検出）（MITT 集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
グラム陰性菌	189/259（73.0）	163/240（67.9）	5.1（- 2.93，13.01）
Pseudomonas aeruginosa	47/63（74.6）	41/65（63.1）	11.5（- 4.51，26.72）
AmpC Overexpressing *Pseudomonas aeruginosa*	6/9（66.7）	1/6（16.7）	50.0（- 0.51，75.28）
腸内細菌科細菌	145/195（74.4）	129/185（69.7）	4.6（- 4.37，13.58）
腸内細菌科細菌（ESBL 産生）	56/84（66.7）	52/73（71.2）	- 4.6（- 18.56，9.93）
Enterobacter cloacae	11/17（64.7）	8/16（50.0）	14.7（- 17.42，43.12）
Enterobacter cloacae（ESBL 産生）	0/1	0/1	N/A
Escherichia coli	43/51（84.3）	33/42（78.6）	5.7（- 9.96，22.08）
Escherichia coli（ESBL 産生）	18/20（90.0）	8/10（80.0）	10.0（- 14.69，41.81）
Klebsiella oxytoca	13/14（92.9）	8/12（66.7）	26.2（- 5.00，54.41）
Klebsiella oxytoca（ESBL 産生）	0/0（N/A）	2/3（66.7）	N/A
Klebsiella pneumoniae	63/86（73.3）	65/91（71.4）	1.8（- 11.30，14.77）
Klebsiella pneumoniae（ESBL 産生）	33/53（62.3）	38/52（73.1）	- 10.8（- 27.67，6.99）
Proteus mirabilis	18/24（75.0）	14/20（70.0）	5.0（- 20.19，30.47）
Proteus mirabilis（ESBL 産生）	7/10（70.0）	7/11（63.6）	6.4（- 30.63，40.54）
Serratia marcescens	11/18（61.1）	9/12（75.0）	- 13.9（- 41.55，19.91）
Serratia marcescens（ESBL 産生）	3/6（50.0）	2/2（100.0）	- 50.0（- 81.24，22.80）
Acinetobacter baumannii	11/24（45.8）	10/14（71.4）	- 25.6（- 50.21，6.72）
Haemophilus influenzae	20/22（90.9）	11/16（68.8）	22.2（- 3.19，47.37）

†非層別 Newcombe 法、CI：信頼区間

TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）、MITT：Microbiological intent-to-treat

適応菌種における TOC 時点の細菌学的効果（MITT 集団）（原因菌別）

	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（%）

MITT：Microbiological intent-to-treat

・ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）

グラム陰性菌（腸内細菌科細菌、*Pseudomonas aeruginosa* 等）に対する ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤群 69.9%、メロペネム群 62.4%であった。

TOC 時点の細菌学的効果（ベースライン時に 10 例以上検出）（ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
グラム陰性菌	79/113（69.9）	73/117 （62.4）	7.5（- 4.69，19.38）
Pseudomonas aeruginosa	23/29（79.3）	21/38（55.3）	24.0（1.11，43.01）
AmpC Overexpressing *Pseudomonas aeruginosa*	2/4（50.0）	1/5（20.0）	30.0（- 25.01，68.64）
腸内細菌科細菌	57/83（68.7）	59/90（65.6）	3.1（- 10.80，16.75）
腸内細菌科細菌（ESBL 産生）	30/45（66.7）	27/39（69.2）	- 2.6（- 21.59，17.14）
Escherichia coli	18/23（78.3）	17/23（73.9）	4.3（- 19.94，28.04）
Escherichia coli（ESBL 産生）	10/12（83.3）	6/7（85.7）	- 2.4（- 32.86，36.53）
Klebsiella pneumoniae	30/42（71.4）	32/48（66.7）	4.8（- 14.23，22.92）
Klebsiella pneumoniae（ESBL 産生）	20/30（66.7）	18/27（66.7）	0.0（- 23.15，23.54）
Proteus mirabilis	7/11（63.6）	7/10（70.0）	- 6.4（- 40.54，30.63）
Proteus mirabilis（ESBL 産生）	3/5（60.0）	5/6（83.3）	- 23.3（- 62.71，25.37）
Haemophilus influenzae	11/12（91.7）	4/8（50.0）	41.7（2.39，70.96）

†非層別 Newcombe 法、CI：信頼区間

TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）、ME：Microbiologically evaluable

・ITT 集団の TOC 時点の部分集団別臨床効果

TOC 時点の部分集団別臨床効果（ITT 集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）
CL_{CR} ≥80 mL/min	132/227（58.1）	138/236（58.5）
50 mL/min < CL_{CR} <80 mL/min	45/82（54.9）	35/77（45.5）
30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤50 mL/min	13/35（37.1）	11/26（42.3）
15 mL/min ≤ CL_{CR}<30 mL/min	7/17（41.2）	10/21（47.6）
CL_{CR} ≥150 mL/min	40/67（59.7）	39/64（60.9）

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）、ITT：Intent-to-treat

＜敗血症＞

主要評価項目：敗血症評価対象集団の TOC 時点の臨床効果

敗血症評価対象集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、本剤群で 24.6%、メロペネム群で 17.9%であった。

TOC 時点の臨床効果（敗血症評価対象集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
有効	15/61（24.6）	7/39（17.9）	6.6（- 10.86，22.24）
無効	24/61（39.3）	16/39（41.0）	
判定不能	22/61（36.1）	16/39（41.0）	

†Miettinen & Nurminen 法、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）

臨床効果の有効率は両群ともに 20%程度であった。判定不能の理由は TOC 時点の臨床評価項目（体温、白血球数、脈拍数、PaO_2/FiO_2、収縮期血圧、CRP のいずれか 1 つ以上）が欠測していることであった。

副次評価項目：敗血症評価対象集団の TOC 時点の細菌学的効果

敗血症評価対象集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、本剤群で 49.2%、メロペネム群で 41.0%であった。

TOC 時点の細菌学的効果（敗血症評価対象集団）

	本剤群 有効率（%）	メロペネム群 有効率（%）	% Difference （95%CI†）
消失／推定消失	30/61（49.2）	16/39（41.0）	8.2（- 11.90，27.26）
存続／新規感染	11/61（18.0）	6/39（15.4）	
判定不能	20/61（32.8）	17/39（43.6）	

†Miettinen & Nurminen 法、CI：信頼区間
TOC：Test of cure（治療終了後 7～14 日）

・安全性

治験薬の曝露状況

本剤群及びメロペネム群の曝露期間の平均値はそれぞれ 8.0 及び 8.2 日間、中央値は 7.7 及び 7.7 日間であり、患者の大半（63%）の治験薬投与期間は、治験実施計画書に規定された 8～14 日間であり、投与期間が 8 日間未満の患者は 20.7%であった。患者全体では、投与期間が 15 日間であった患者は 16.3%であった。1 日を全 24 時間と定義した場合、14 日間の治療を受けたにも関わらず、治験薬投与を初日の遅くから開始した場合の治療期間が 15 日間として報告されていることから、治療期間が 15 日間であった患者の多くは治験実施計画書に規定された治療期間であると考えられた。

副作用

＜肺炎＞

副作用発現例数及び割合は本剤群及びメロペネム群でそれぞれ 10.5%（38/361 例）及び 7.5%（27/359 例）であった。いずれかの群で 4 例以上にみられた副作用は、下痢［本剤群 1.1%（4/361 例）、メロペネム群 1.7%（6/359 例）］、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎［本剤群 1.1%（4/361 例）、メロペネム群 0.3%（1/359 例）］、ALT 増加［本剤群：0.6%（2/361 例）、メロペネム群：1.1%（4/359 例）］、肝酵素上昇［本剤群 1.1%（4/361 例）、メロペネム群 0.6%（2/359 例）］、肝機能検査異常［本剤群 1.1%（4/361 例）、メロペネム群 0%（0/359 例）］であった。

重篤な副作用は本剤群でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 2 例、イレウス、徐脈、胆汁うっ滞性肝炎、敗血症性脳症、エンテロバクター性菌血症、AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加それぞれ 1 例、メロペネム群で胆汁うっ滞性肝炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染それぞれ 1 例であった。

投与中止に至った副作用は本剤群で 4 例 6 件（胆汁うっ滞性肝炎、肝酵素上昇、AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加、肝不全それぞれ 1 件）、メロペネム群で 5 例 6 件（肝酵素上昇 2 件、胆汁うっ滞性肝炎、発疹、好酸球増加症、汎血球減少症それぞれ 1 件）であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された死亡例は認められなかった。

有害事象の要約（Safety 集団）

	本剤群 発現割合（%）	メロペネム群 発現割合（%）
有害事象	310/361（85.9）	299/359（83.3）
副作用†	38/361（10.5）	27/359（7.5）
重篤な有害事象	152/361（42.1）	129/359（35.9）
重篤な副作用	8/361（2.2）	2/359（0.6）
投与中止に至った有害事象	37/361（10.2）	42/359（11.7）
投与中止に至った副作用	4/361（1.1）	5/359（1.4）
死亡に至った有害事象	105/361（29.1）	101/359（28.1）
死亡に至った副作用	0/361（0.0）	0/359（0.0）

†「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で因果関係を評価し、治験担当医師により「治験薬との因果関係あり」と判定された有害事象を「副作用」とした

＜敗血症＞

副作用発現割合は本剤群 6.6%（4/61 例）及びメロペネム群 5.1%（2/39 例）であり、いずれの投与群でも 2 例以上に発現した副作用はみられなかった。

重篤な副作用は本剤群の 1 例にみられたイレウスであった。

投与中止に至った副作用は本剤群で 1 例 1 件（肝酵素上昇）、メロペネム群で 1 例 2 件（好酸球増加症、汎血球減少症それぞれ 1 件）であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された死亡例は認められなかった。

有害事象の要約（敗血症評価対象集団）

	本剤群 発現割合（%）	メロペネム群 発現割合（%）
有害事象	57/61（93.4）	33/39（84.6）
副作用†	4/61（6.6）	2/39（5.1）
重篤な有害事象	30/61（49.2）	16/39（41.0）
重篤な副作用	1/61（1.6）	0/39（0）
投与中止に至った有害事象	10/61（16.4）	7/39（17.9）
投与中止に至った副作用	1/61（1.6）	1/39（2.6）
死亡に至った有害事象	25/61（41.0）	14/39（35.9）
死亡に至った副作用	0/61（0）	0/39（0）

†「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で因果関係を評価し、治験担当医師により「治験薬との因果関係あり」と判定された有害事象を「副作用」とした

8）承認時評価資料：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）（2019 年 12 月 20 日承認、CTD 2.7.6.3.1）

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

①国内第Ⅲ相臨床試験－複雑性尿路感染症－（014 試験）[9)]

対象	単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者 115 例
試験 デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
目的	単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者における本剤の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する
主な 選択基準	以下すべてを満たす腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の疑いで静脈内投与による抗菌薬の治療を要する 18 歳以上の患者 ・腎盂腎炎（単純性若しくは複雑性）又は複雑性膀胱炎の臨床症状又は徴候及び膿尿（非遠心尿の白血球数>10 WBCs/μL 又は尿沈渣法で≧10WBCs/hpf） ・ベースライン時に尿培養検体（治験薬の初回投与前 24 時間以内に採取）を有する ・尿路感染症の疑いで静脈内投与による抗菌薬の治療を要する

主な 除外基準	・β-ラクタム系抗菌薬又はタゾバクタムに中等度又は重度の過敏症又はアレルギー反応の既往 ・尿路感染症の治療として、全身性抗菌薬がベースラインとなる尿検体採取前 48 時間以内に投与された ・全身性抗菌薬がベースラインとなる尿培養検体採取から治験薬初回投与までの間に投与 ・無作為割付時に混合感染により治験薬以外の全身性抗菌薬投与が必要な患者（ただし、グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有する抗菌薬［バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシン、テイコプラニン］の使用は許容） ・難治性の尿路感染症により 7 日間を超える治験薬投与が必要な患者 ・尿路完全閉塞患者 ・真菌性尿路感染（真菌量≥10^3 CFU/mL） ・重度の腎機能障害（CL_{CR}<30mL/min）、腹膜透析、血液透析又は血液濾過を必要とする、若しくは乏尿（24 時間尿量<20mL/hr） ・ALT、AST、ALP 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつ ALP が基準値上限の 2 倍未満、絶対好中球数が 500 個/μL 未満、血小板数が 40,000 個/μL 未満、若しくはヘマトクリットが 20%未満
試験方法	本剤 1.5 g（タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 治験薬の用量調節 治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中に CL_{CR} が 30～50mL/min を示した際は、以下のとおり減量する。また、CL_{CR}<30mL/min の際には、治験薬投与を中止する。 ・本剤 750 mg（タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与 投与期間 7 日間
解析対象 集団	・mMITT（Microbiological modified intent-to-treat）集団：治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインの尿検体で尿路感染症の原因菌が 1 つ以上検出された患者（≧10^5 CFU/mL） ・CE（Clinically evaluable）集団：試験手順を遵守し、規定された来院時期の来院範囲内に臨床効果の結果（判定不能を除く）を有する mMITT 集団の部分集団の患者 ・ME（Microbiologically evaluable）集団：適切に尿検体が採取され、該当する来院時に判定できる尿培養結果を有する CE 集団の部分集団の患者 ・安全性解析対象［ASaT（All Subjects as Treated）］集団：治験薬を 1 回以上投与された、組み入れられたすべての患者

評価項目	【有効性】 主要評価項目*：ME 集団の TOC（Test of cure：治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）時点の細菌学的効果 * 点推定値及び Clopper-Pearson 法を用いた 95%信頼区間（CI）を算出した。 副次評価項目： ・mMITT、ME 集団の EOT（End of therapy：治験薬最終投与日 + 1 日）及び LFU（Late follow-up：治験薬最終投与後 28～35 日）時点の細菌学的効果 ・ME 集団の EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別） ・mMITT、CE 集団の EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果 ・mMITT、ME 集団の TOC 時点の複合効果 ・ME 集団の TOC 時点の部分集団別細菌学的効果 細菌学的効果判定の定義（EOT、TOC 及び LFU 時点） 以下定義にて「消失」となった場合を「有効」とした。 ・消失：尿培養においてベースラインで 10^5 CFU/mL 以上確認された原因菌が、10^4 CFU/mL 未満に減少した。 ・存続：治験薬の最終投与後の各評価時点の尿培養においてベースラインで確認された原因菌が、10^4 CFU/mL 以上である。 ・判定不能：適切な尿培養データがない場合など。 臨床効果判定の定義（EOT、TOC 及び LFU 時点） 以下定義にて「臨床的治癒」と判定された場合を「有効」とした。 ・臨床的治癒：尿路感染に関するすべての臨床症状・徴候が消失、改善（臨床症状・徴候の改善とは、ベースライン時のすべての臨床症状・徴候の程度が悪化することなく軽減し、EOT 時点後に追加の抗菌薬治療が不要と定義する） 又は　感染症発症前の状態まで回復し、尿路感染症治療のための追加又は他の抗菌薬（治験薬を除く）治療が不要である。 ・臨床的治癒せず：尿路感染に関する臨床症状・徴候の少なくとも 1 つが不変又は新規の臨床症状・徴候を認め、尿路感染症治療のための追加又は代替の抗菌薬治療を必要とする。 又は　治験薬の投与中止に至る有害事象が発現し、尿路感染症治療のための他の抗菌薬（治験薬を除く）治療が必要である。 ・判定不能：何らかの理由により、臨床効果判定データとしての利用ができない又は臨床効果判定が困難である。 【安全性】 ASaT における有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系検査及び尿検査）

【結　果】

・有効性

主要評価項目：ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率（対象とする尿路感染原因菌について細菌学的効果判定で消失となった割合）は、80.7%（95%CI：70.9，88.3）であった。

TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	95%CI†
有効	71/88（80.7）	（70.9，88.3）
無効	17/88（19.3）	

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間

TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、ME：Microbiologically evaluable

副次評価項目：

・mMITT 集団、ME 集団の EOT 時点、TOC 時点及び LFU 時点の細菌学的効果

ME 集団の EOT 時点の細菌学的効果の有効率は 100%（95%CI：95.8，100.0）、LFU 時点の有効率は 61.0%（95%CI：49.6，71.6）であった。EOT、TOC 及び LFU のいずれの時点でも、mMITT 集団での細菌学的効果は、ME 集団と類似していた。

EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果（mMITT、ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	95%CI†
EOT 時点		
mMITT 集団 ME 集団	87/95（91.6） 87/87（100.0）	（84.1，96.3） （95.8，100.0）
TOC 時点		
mMITT 集団	72/95（75.8）	（65.9，84.0）
LFU 時点		
mMITT 集団 ME 集団	50/95（52.6） 50/82（61.0）	（42.1，63.0） （49.6，71.6）

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間

EOT：End of therapy（治験薬最終投与日＋1 日）、TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日±2 日）

LFU：Late follow-up（治験薬最終投与後 28～35 日）

mMITT：Microbiological modified intent-to-treat、ME：Microbiologically evaluable

・ME 集団の EOT 時点、TOC 時点及び LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別）

EOT、TOC、LFU 時点の細菌学的効果（ME 集団）（原因菌別）

原因菌	n/N		
	EOT 時点	TOC 時点	LFU 時点
好気性グラム陰性菌	87/87	71/88	50/82
腸内細菌科細菌	86/86	70/87	49/81
Citrobacter koseri	0	1/1	1/1
Enterobacter aerogenes	1/1	1/1	1/1
Escherichia coli	76/76	63/76	44/70
Klebsiella pneumoniae	7/7	3/7	3/8
Proteus mirabilis	2/2	3/3	2/3
Proteus vulgaris	2/2	2/2	1/1
Pseudomonas aeruginosa	1/1	1/1	1/1

EOT：End of therapy（治験薬最終投与日＋1 日）、TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日±2 日）

LFU：Late follow-up（治験薬最終投与後 28～35 日）、ME：Microbiologically evaluable

・mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果（疾患別、原因菌別）

TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 集団）（疾患別）

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（%）

TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、mMITT：Microbiological modified intent-to-treat

TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 集団）（原因菌別）

	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（%）
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、mMITT：Microbiological modified intent-to-treat

・mMITT 集団、CE 集団の EOT 時点、TOC 時点及び LFU 時点の臨床効果
CE 集団の臨床効果は試験期間を通じて高い有効率を示した。いずれの評価時点でも、mMITT 集団の臨床効果の有効率は、CE 集団の結果と類似していた。

EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（mMITT、CE 集団）

	本剤群 有効率（%）	95%CI†
EOT 時点		
mMITT 集団	88/95（92.6）	（85.4，97.0）
CE 集団	87/89（97.8）	（92.1，99.7）
TOC 時点		
mMITT 集団	87/95（91.6）	（84.1，96.3）
CE 集団	86/89（96.6）	（90.5，99.3）
LFU 時点		
mMITT 集団	68/95（71.6）	（61.4，80.4）
CE 集団	68/87（78.2）	（68.0，86.3）

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間
EOT：End of therapy（治験薬最終投与日 + 1 日）、TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）
LFU：Late follow-up（治験薬最終投与後 28～35 日）
mMITT：Microbiological modified intent-to-treat、CE：Clinically evaluable

・mMITT 集団、ME 集団の TOC 時点の複合効果
mMITT、ME 集団の TOC 時点の複合評価で、有効（細菌学的効果が「消失」かつ臨床効果が「治癒」）と判定された割合は、それぞれ 75.8%、80.7%であった。

TOC 時点の複合効果（mMITT、ME 集団）

	本剤群 有効率（%）	95%CI†
mMITT 集団‡	72/95（75.8）	（65.9，84.0）
ME 集団‡	71/88（80.7）	（70.9，88.3）

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間
‡複合評価で有効（細菌学的効果が「消失」かつ臨床効果が「治癒」）と判定された患者の割合
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）
mMITT：Microbiological modified intent-to-treat、ME：Microbiologically evaluable

・ME 集団の TOC 時点の部分集団別細菌学的効果

TOC 時点の部分集団別細菌学的効果（ME 集団）

	本剤群 有効率（%）
CL_{CR}（mL/min）	
≦50	7/10（70.0）
＞50	64/78（82.1）

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
TOC：Test of cure（治験薬最終投与後 7 日 ± 2 日）、ME：Microbiologically evaluable

・安全性

治験薬の曝露状況

本剤の曝露期間（初回投与日時～最終投与日時の期間）は、患者のほとんど（79.8%）が治験実施計画書で規定したとおり 7 日間であった（範囲：1～7 日）。曝露期間の中央値は 7.0 日であった。

副作用

副作用は 17.5%（20/114 例）に認められ、2 例以上に発現した副作用は、下痢 5.3%（6/114 例）、ALT 増加 5.3%（6/114 例）、AST 増加 3.5%（4/114 例）、肝機能異常 1.8%（2/114 例）及び γ-GTP 増加 1.8%（2/114 例）であった。

重篤な有害事象が 13 例で 15 件認められたが、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象はみられなかった。

治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された投与中止に至った有害事象は、頭痛 1 例及び肝機能異常 1 例であった。両事象とも非重篤で、治験薬の投与中止後に回復した。本試験では重篤な有害事象、重篤な副作用及び死亡は認められなかった。

有害事象の要約（ASaT）

	発現割合（%）
有害事象	67/114（58.8）
副作用†	20/114（17.5）
重篤な有害事象	13/114（11.4）
重篤な副作用	0/114（0.0）
投与中止に至った有害事象	2/114（1.8）
投与中止に至った副作用	2/114（1.8）
投与中止に至った重篤な有害事象	0/114（0.0）
投与中止に至った重篤な副作用	0/114（0.0）
死亡	0/114（0.0）

†「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で因果関係を評価し、治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。
ASaT： All subjects as treated（安全性解析対象集団）

本試験データのうち、ME 集団でベースライン時に菌血症（ベースライン時の血液培養が陽性）を併発し、体温 38.0℃以上又は 36.0℃未満、かつ以下いずれかの基準を満たしていた患者集団を「敗血症」と定義し、追加解析を実施した。

・白血球数>12,000 又は<4,000 個/μL
・脈拍数>100 回／分
・呼吸数>20 回／分
・収縮期血圧<90 mmHg

ME 集団における投与終了後 7 日目の敗血症に対する臨床効果は 57.1%（8/14 例）、細菌学的効果は 100%（13/13 例）であった。

9）承認時評価資料：複雑性尿路感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（014 試験） ⟨2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.1）

②国内第Ⅲ相臨床試験－複雑性腹腔内感染症－（013 試験）[10)]

対象	複雑性腹腔内感染症の日本人患者 100 例
試験 デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
目的	複雑性腹腔内感染症の日本人患者におけるメトロニダゾール併用時の本剤の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する
主な 選択基準	・治験薬初回投与の前後 24 時間以内に外科的介入が実施された又は計画されている、18 歳以上の日本人患者 ・（腹腔内感染症の証拠を有する）壊疽性胆嚢炎又は破裂／穿孔／胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎、急性胃十二指腸穿孔、外傷性腸穿孔、穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍、穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患、腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む）、若しくは内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎のいずれかと診断された患者 ・外科的介入前に治験登録する場合は、穿孔又は膿瘍が画像検査で確認された又は強く疑われる患者
主な 除外基準	・β-ラクタム系抗菌薬、メトロニダゾール又はニトロイミダゾール系化合物に中等度又は重度の過敏症又はアレルギー反応の既往 ・腹腔内感染症に対する全身性抗菌薬が治験薬初回投与前 72 時間以内に 24 時間を超えて投与された（ただし、その全身性抗菌薬が無効である場合は登録可能） ・登録時に混合感染により治験薬以外の全身性抗菌薬投与が必要（ただし、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、ダプトマイシン等グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有する抗菌薬の使用は許容） ・急性胃十二指腸穿孔の 24 時間以内に手術が実施された、又は外傷性腸穿孔の 12 時間以内に手術が実施された ・治験対象疾患が単純性虫垂炎（穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍以外）、腹壁膿瘍、穿孔のない小腸閉塞又は虚血性腸疾患、肝硬変や慢性腹水に関連した特発性（一次性）細菌性腹膜炎、骨盤内炎症性疾患である患者 ・段階的腹部修復（STAR: Staged Abdominal Repair） ・ベースライン時に肝疾患を有する ・重度の腎機能障害（CL_{CR}<30 mL/min）、腹膜透析、血液透析又は血液濾過を必要とする、若しくは乏尿（24 時間尿量<20 mL/hr） ・総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える、ALP、ALT 又は AST が基準値上限の 4 倍を超える、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上かつ ALP が基準値上限の 2 倍未満、急性又は慢性肝炎、若しくは肝硬変、急性肝不全又は慢性肝不全の急性代償不全 ・ヘマトクリットが 25%未満、ヘモグロビンが 8 g/dL 未満、好中球減少症（絶対好中球数が 1,000 個/mm^3 未満）、血小板数が 75,000 個/mm^3 未満
試験方法	本剤 1.5 g（タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与し、その後メトロニダゾール 0.5 g を 60 分かけて静脈内投与 <u>治験薬の用量調節</u> 治験薬投与開始時点あるいは治験薬投与期間中に CL_{CR} が 30～50 mL/min を示した際は、以下のとおり減量する。また、CL_{CR}<30 mL/min の際には、治験薬投与を中止する。 ・本剤 750 mg（タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg）を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与し、その後メトロニダゾール 0.5 g を 60 分かけて静脈内投与 <u>投与期間</u> 4～14 日間

解析対象集団	・MITT（Microbiological intent-to-treat）集団：治験薬への感受性にかかわらず、ベースラインで 1 つ以上の腹腔内原因菌が特定されたことにより複雑性腹腔内感染症と判定され、組み入れられたすべての患者 ・CE（Clinically evaluable）集団：以下を満たす組み入れられたすべての患者 ・3 日間以上治験薬を投与される ・治験薬の投薬率が 80～120% ・治験実施計画書にて規定された複雑性腹腔内感染症の疾患定義に合致 ・試験手順を遵守 ・規定された来院範囲内に該当する来院時の臨床効果の結果を有する ・EME（Expanded microbiologically evaluable）集団：治験薬への感受性にかかわらず、ベースラインで 1 つ以上の腹腔内原因菌が特定されたことにより複雑性腹腔内感染症と判定され、すべての CE 集団の基準を満たす、組み入れられたすべての患者 ・安全性解析対象（ASaT）集団：治験薬を 1 回以上投与された、組み入れられたすべての患者
評価項目	【有効性】 主要評価項目：CE 集団の TOC（Test of cure：Day28 ± 2）時点の臨床効果 本試験では、初回投与日を Day1 とした。 副次評価項目： ・CE 及び MITT 集団の EOT（End of therapy：治験薬最終投与日 + 1 日）、TOC 及び LFU（Late follow-up：Day42 ± 3）時点の臨床効果 ・MITT 及び EME 集団の EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（解析集団別） ・EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別） ・CE 集団の TOC 時点の部分集団別臨床効果 * 点推定値及び Clopper-Pearson による方法を用いた 95%信頼区間（CI）を算出した。 臨床効果判定の定義（EOT、TOC 及び LFU 時点） 以下定義にて「臨床的治癒」となった場合を「有効」とした。 ・臨床的治癒：感染の徴候及び症状の完全な消失又は顕著な改善を認め、当該感染に対する抗菌薬療法の追加、外科的処置又はドレナージを必要としない。 ・臨床的治癒せず： ・評価時点（EOT、TOC 及び LFU 時点）前に腹腔内感染症に関連した死亡 ・感染の治療のために追加の介入処置を要する腹腔内感染の持続又は再発 ・評価時点（EOT、TOC 及び LFU 時点）前に腹腔内感染症の症状継続のため追加の抗菌薬投与を要する、又は ・抗菌薬療法の追加又は通常以外の創傷ケア（創部の切開及び排膿又は再開放）を要する、局所感染の徴候（化膿性滲出液、紅斑又は熱感）を伴う開放創と定義される、術後創感染 ・判定不能： ・対象とする感染に関連しない治験期間中の死亡を含め、理由を問わず、有効性の評価に関する治験データが得られていない、又は ・「臨床的治癒」又は「臨床的治癒せず」の判断ができないその他の事情（患者の追跡不能等）。 細菌学的効果判定の定義（EOT 及び TOC 時点） 以下定義にて「消失」及び「推定消失」と判定された場合を「有効」とした。 ・消失：感染部位から適切に採取された検体において、ベースライン時の原因菌が検出されない。 ・推定消失：臨床効果で「臨床的治癒」と判定され、かつ培養検査に用いる検体が存在しない。 ・存続：感染部位又は手術創から適切に採取された検体において、ベースライン時の原因菌

	が検出された。留置ドレーンから採取した培養検体は適切とは考えない。 ・耐性獲得による存続：上記の「存続」かつベースライン時の原因菌の治験薬に対する感受性が、「感性」から治験薬による治療後に「耐性」となった。 ・推定存続：臨床効果で「臨床的治癒せず」と判定され、かつ培養検査に用いる検体が存在しない。 ・判定不能：ベースラインで培養検査が実施されていない又は増殖せずと評価された。その他、細菌学的効果の判定が不可能な状況（患者の追跡不能等）。 【安全性】 ASaT における有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系検査及び尿検査） * 重要な安全性評価項目に対して、Clopper-Pearson 法を用いて 95%CI を算出した。

【結　果】

・有効性

主要評価項目：CE 集団の TOC 時点の臨床効果

CE 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率（臨床判定で有効となった割合）は、92.0%（95%CI：84.3，96.7）であった。

TOC 時点の臨床効果（CE 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）	95%CI†
有効	81/88（92.0）	（84.3，96.7）
無効	7/88（8.0）	

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間

TOC：Test of cure（Day28 ± 2）、CE：Clinically evaluable

副次評価項目

・CE 集団、MITT 集団の EOT 時点、TOC 時点及び LFU 時点の臨床効果

CE 集団における EOT 及び LFU 時点の臨床効果の有効率は、EOT 時点で 94.6%、LFU 時点で 90.6%であった。

MITT 集団における臨床効果の有効率は、EOT、TOC 及び LFU のいずれの時点でも CE 集団と類似していた。

EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE、MITT 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）	95%CI†
EOT 時点		
CE 集団	87/92（94.6）	（87.8，98.2）
MITT 集団	62/66（93.9）	（85.2，98.3）
TOC 時点		
MITT 集団	56/66（84.8）	（73.9，92.5）
LFU 時点		
CE 集団	77/85（90.6）	（82.3，95.8）
MITT 集団	53/66（80.3）	（68.7，89.1）

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間

EOT：End of therapy（治験薬最終投与日＋1 日）、TOC：Test of cure（Day28 ± 2）、

LFU：Late follow-up（Day42 ± 3）

CE：Clinically evaluable、MITT：Microbiological intent-to-treat

・MITT 集団、EME 集団の EOT 時点、TOC 時点の細菌学的効果（解析集団別）

EME 集団における EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果は、EOT 時点で 93.8%、TOC 時点で 90.2%であった。

MITT 集団における EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果は、いずれの時点でも EME 集団と類似していた。

EOT、TOC 時点の細菌学的効果（MITT、EME 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）	95%CI†
EOT 時点		
MITT 集団	62/66（93.9）	（85.2，98.3）
EME 集団	61/65（93.8）	（85.0，98.3）
TOC 時点		
MITT 集団	56/66（84.8）	（73.9，92.5）
EME 集団	55/61（90.2）	（79.8，96.3）

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間

EOT：End of therapy（治験薬最終投与日＋1 日）、TOC：Test of cure（Day28 ± 2）

MITT：Microbiological intent-to-treat、EME：Expanded microbiologically evaluable

・EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）

EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、*Escherichia coli* 90.2%、*Klebsiella pneumoniae* 91.7%、*Streptococcus anginosus* 100.0%、*Streptococcus constellatus* 90.0%及び *Bacteroides fragilis* 95.2%であった。

TOC 時点の細菌学的効果（EME 集団）

原因菌‡	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）	95%CI†
好気性グラム陰性菌	48/53（90.6）	（79.3，96.9）
腸内細菌科細菌	46/51（90.2）	（78.6，96.7）
Escherichia coli	37/41（90.2）	（76.9，97.3）
Klebsiella pneumoniae	11/12（91.7）	（61.5，99.8）
嫌気性グラム陰性菌	40/42（95.2）	（83.8，99.4）
Bacteroides fragilis	20/21（95.2）	（76.2，99.9）
好気性グラム陽性菌	34/38（89.5）	（75.2，97.1）
Streptococcus anginosus	11/11（100.0）	（71.5，100.0）
Streptococcus constellatus	9/10（90.0）	（55.5，99.7）
嫌気性グラム陽性菌	17/20（85.0）	（62.1，96.8）

†Clopper-Pearson 法、CI：信頼区間

‡ベースライン時に 10 例以上の患者から検出された原因菌

TOC：Test of cure（Day28 ± 2）、EME：Expanded microbiologically evaluable

・CE 集団の TOC 時点の部分集団別臨床効果

TOC 時点の部分集団別臨床効果（CE 集団）

	本剤＋メトロニダゾール群 有効率（%）
CL_{CR}（mL/min）	
≦50	8/9（88.9）
＞50	73/79（92.4）

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
TOC：Test of cure（Day28 ± 2）、CE：Clinically evaluable

・TOC 時点の 1 回以上治験薬が投与された集団における臨床効果及び MITT 集団における細菌学的効果

TOC 時点の臨床効果（1 回以上治験薬が投与された集団）（疾患別）

	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（%）
TOC：Test of cure（Day28 ± 2）

TOC 時点の細菌学的効果（MITT 集団）（原因菌別）

	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（%）
TOC：Test of cure（Day28 ± 2）、MITT：Microbiological intent-to-treat

・安全性

治験薬の曝露状況

本剤 + メトロニダゾールの投与を受けた患者の曝露期間（初回投与日～最終投与日の期間）は、62.0%（62/100 例）が 4～7 日間、28%（28/100 例）が 8～10 日間、9%（9/100 例）が 11～14 日間であり、曝露期間の中央値は 6.5 日間であった。

副作用

副作用は 19.0%（19/100 例）に認められた。本剤の投与を受けた 100 例中 19 例（19.0%）における主な副作用は、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。

1 例がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫により死亡したが、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象による死亡は認められなかった。

有害事象の要約（ASaT）

	発現割合（%）
有害事象	62/100（62.0）
副作用†	19/100（19.0）
重篤な有害事象	10/100（10.0）
重篤な副作用	0/100（0.0）
投与中止に至った有害事象	0/100（0.0）
投与中止に至った副作用	0/100（0.0）
投与中止に至った重篤な有害事象	0/100（0.0）
投与中止に至った重篤な副作用	0/100（0.0）
死亡	1/100（1.0）

†「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で因果関係を評価し、治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」とした。
ASaT： All subjects as treated（安全性解析対象集団）

10）承認時評価資料：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）（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.2）

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜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」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（重度の腎機能障害のある患者及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性）（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）
重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性を把握する。

特定使用成績調査（敗血症患者への投与時の安全性）（敗血症）
敗血症患者への投与時の安全性を把握する。

特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）
本剤適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する耐性化状況を、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

タゾバクタムナトリウム：β-ラクタマーゼ阻害剤
セフトロザン硫酸塩：セファロスポリン系抗菌薬
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、セファロスポリン系の抗菌薬であるセフトロザン硫酸塩に、β-ラクタマーゼ阻害剤（β-lactamase inhibitor：BLI）として知られているタゾバクタムナトリウムを組み合わせた、細菌感染治療を目的とした新規の注射用配合剤である。

本剤は、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、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、緑膿菌等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示す[11]。

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（Penicillin binding protein：PBP）に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す[12]。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（Outer membrane protein D：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[13]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序に関する試験

①タゾバクタムの作用機序及びβ-ラクタマーゼ阻害反応[14]

タゾバクタムはβ-ラクタマーゼの不可逆的阻害剤であり、細菌の染色体性又はプラスミド介在性β-ラクタマーゼに共有結合する。

分離した 35 種類のプラスミド介在性 β-ラクタマーゼを用いて、クラブラン酸、スルバクタム及びタゾバクタムのβ-ラクタマーゼ阻害活性の検討を行った。全体的には、クラブラン酸とタゾバクタムは同程度の阻害活性を示したが、TEM-2、OXA-2 及び OXA-5 に対しては、タゾバクタムはクラブラン酸より強い阻害活性を示し、SHV-1、SHV-5 及び TEM-5 に対しては、クラブラン酸の方がタゾバクタムより強い阻害活性を示した。

3 種類のクラス A のβ-ラクタマーゼ酵素（TEM-1、CTX-M-15、CTX-M-14）に対するタゾバクタムの阻害反応機構の検討では、タゾバクタムは、クラブラン酸及びスルバクタムと比べ、最大で 110 倍強い IC_{50} を示し、酵素による不活性化経路において加水分解され難く、また測定した脱アシル化の程度に基づくと、酵素への結合は同程度以上に維持された。

②セフトロザンの作用機序[14]

セフトロザンは強力なペニシリン結合蛋白質（PBP）阻害剤であり、*Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）の PBP1b、PBP1c、PBP3 に対してセフタジジムより高い親和性を示した。イミペネムとの比較では、PBP3 及び PBP1b に対する親和性は高かったが、PBP2 及び PBP1c への親和性は低かった。

P. aeruginosa PAO1 株の PBP に対する阻害濃度（IC_{50}）及び MIC 値

PBP	セフトロザン（μg/mL）	セフタジジム（μg/mL）	イミペネム（μg/mL）
1b	0.07 ± 0.01	0.12 ± 0.03	0.13 ± 0.01
1c	0.64 ± 0.17	>2	0.08 ± 0.005
2	1.36 ± 0.56	>2	0.08 ± 0.01
3	0.02 ± 0.007	0.04 ± 0.03	0.12 ± 0.2
4	0.29 ± 0.05	1.23 ± 0.49	0.02 ± 0.03
5/6	>2	>2	0.2 ± 0.09
MIC（μg/mL）	0.5	1	1

MIC：最小発育阻止濃度、n = 3、平均値 ± 標準偏差

Escherichia coli（*E. coli*）の PBP に対する親和性では、セフトロザンはセフタジジムと比べてやや低い傾向がみられた。

E. coli の PBP に対する阻害濃度（IC_{50}）及び MIC 値

PBP	セフトロザン（μg/mL）	セフタジジム（μg/mL）	イミペネム（μg/mL）
1b	2.22	0.300	0.12
1c	>50	1.72	0.025
2	>50	23.8	<0.005
3	0.026	0.0057	4.1
4	>50	>50	<0.0015
5/6	>50	>50	0.073
MIC（μg/mL）	0.25	0.5	0.25

MIC：最小発育阻止濃度

P. aeruginosa PAO1 株の細胞を 0.5 × MIC（0.25 μg/mL）のセフトロザン存在下で培養して細胞染色したとき、細胞がフィラメントを形成することが認められ、PBP3 活性の阻害と関連する細胞の隔壁形成の阻害が示された。

2) 耐性発現及び耐性機構 [14)]

薬剤耐性株の一段階培養選択試験（セフトロザン）

MIC の 4 倍、8 倍及び 16 倍のセフトロザン又は対照の抗菌薬と *P. aeruginosa* PAO1 株を 48 時間培養した後のコロニー数を評価した。

セフトロザンの耐性菌出現頻度は、4 × MIC においてイミペネムより低く、8 × 及び 16 × MIC では同程度であった。また、評価したすべての濃度でセフタジジムより低かった。

P. aeruginosa PAO1 株の PBP でのセフトロザンの耐性菌出現頻度[†]（2 試験の合算）

薬剤濃度	セフトロザン	セフタジジム	セフェピム	イミペネム
4 × MIC　試験 1	$<6.1 \times 10^{-9}$	4.3×10^{-7}	データなし	$>6.1 \times 10^{-6}$
4 × MIC　試験 2	1.10×10^{-8}	7.9×10^{-7}	$<4.5 \times 10^{-8}$	データなし
8 × MIC　試験 1	$<6.1 \times 10^{-9}$	3.7×10^{-7}	データなし	$<6.1 \times 10^{-9}$
8 × MIC　試験 2	$<4.5 \times 10^{-9}$	6.2×10^{-7}	$<4.5 \times 10^{-8}$	データなし
16 × MIC　試験 1	$<6.1 \times 10^{-9}$	1.2×10^{-8}	データなし	$<6.1 \times 10^{-9}$
16 × MIC　試験 2	$<4.5 \times 10^{-9}$	1.6×10^{-7}	データなし	データなし

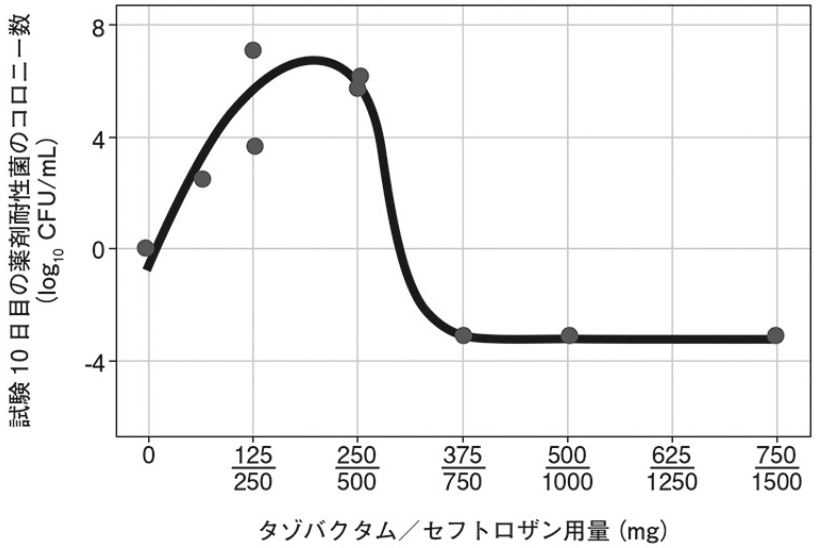
[†]添加した CFU（コロニー形成単位）の総量に対する選択培地上のコロニーの割合

MIC：最小発育阻止濃度

中空糸モデルを用いた耐性発現抑制の評価（タゾバクタム／セフトロザン）

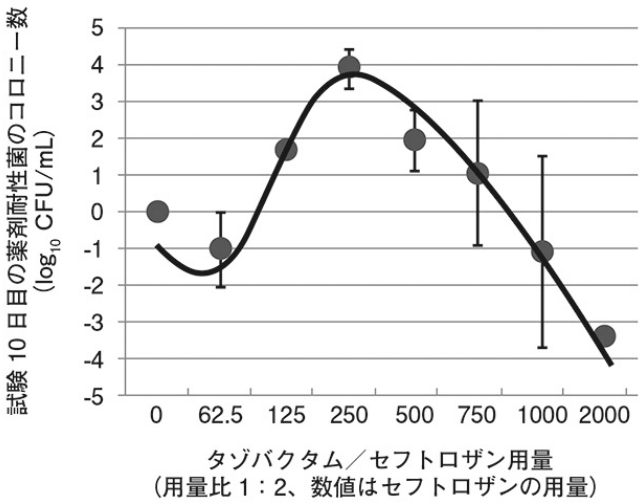
10 日間の中空糸モデルを用いて、殺菌作用及び耐性発現を阻止するのに最適な薬物曝露量を検討した。タゾバクタム／セフトロザンでは 62.5 mg/125 mg～750 mg/1,500 mg を 8 時間ごとに投与した。試験 10 日目に、増殖対照及びタゾバクタム／セフトロザンの各投与用法から試料を採取して、薬剤を添加した平板培地に接種して耐性菌数の変化を求めた。薬剤耐性菌数の変化は、10 日目における各投与用法での最終コロニー数から増殖対照の最終コロニー数を減じることより求めた。

ESBL 産生 *E. coli* 株では、耐性菌の選択と薬物曝露量との関係は逆 U 字型を示した。タゾバクタム／セフトロザンの高用量（375 mg/750 mg、500 mg/1,000 mg 及び 750 mg/1,500 mg）では耐性菌の選択は起こらず、低中用量（62.5 mg/125 mg、125 mg/250 mg 及び 250 mg/500 mg）では耐性が認められた。高用量では耐性発現が抑制されただけではなく殺菌作用を示した。



タゾバクタム／セフトロザンの曝露量と薬剤耐性（MIC の 3 倍）となった *E. coli* のコロニー数の変化量

P. aeruginosa PA2638 株（臨床分離株）では、タゾバクタム／セフトロザンを 31.25 mg/62.5 mg～1,000 mg/2,000 mg の用量で評価した。この菌株においても、耐性菌と薬物曝露量との関係は逆 U 字型を示した。タゾバクタム／セフトロザンの低用量（31.25 mg/62.5 mg）及び 2 高用量（500 mg/1,000 mg、1,000 mg/2,000 mg）では耐性菌が選択されなかった。耐性菌は、中用量（62.5 mg/125 mg、125 mg/250 mg 及び 250 mg/500 mg）で最も顕著に認められ、375 mg/750 mg ではごくわずかであった。また、薬剤耐性菌が選択されるまでの時間は、投与用量とともに増加した。



タゾバクタム／セフトロザンの曝露量と薬剤耐性（MIC の 1.5 倍）となった *P. aeruginosa* のコロニー数の変化量

<u>セフトロザンの抗 *P. aeruginosa* 活性に及ぼす AmpC β-ラクタマーゼの発現レベルの影響と、AmpC β-ラクタマーゼに対する安定性</u>

セフトロザンの抗 *P. aeruginosa* 活性に及ぼす AmpC β-ラクタマーゼの発現レベルの影響と、*P. aeruginosa* から精製した AmpC β-ラクタマーゼに対するセフトロザンの安定性を検討した試験において、セフトロザンは *P. aeruginosa* の AmpC 酵素に対する親和性が低く、AmpC による加水分解を受けず安定であった。

外膜蛋白質ポーリン（OprD）の欠損又はその変化は *P. aeruginosa* のカルバペネム系抗菌薬に対する耐性機構の 1 つであるが、OprD 変異のある *P. aeruginosa* に対してセフトロザンは抗菌活性を示し、OprD の欠損による影響を受けなかった。

P. aeruginosa の非酵素的耐性機構である薬剤の能動的排出機構に介在する排出ポンプ（MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 及び MexXY-OprM）を過剰発現した菌株に対するセフトロザンの MIC は、親株に対する MIC と比較して上昇しなかったことから、セフトロザンはこれらの排出ポンプの基質ではないことが示された。

3) 抗菌活性スペクトル

日本国内の臨床分離株に対して、固定濃度のタゾバクタム（4 μg/mL）を用いてタゾバクタム／セフトロザンの感受性試験を 2 回実施した。タゾバクタム／セフトロザンは、*E. coli* 及び *Klebsiella pneumoniae*（*K. pneumoniae*）等の腸内細菌科細菌や *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌に対して活性を示した。また、*Streptococcus pneumoniae*（*S. pneumoniae*）や *Streptococcus pyogenes*（*S. pyogenes*）等のグラム陽性菌に対して活性を示した。特にイミペネム非感性及び AmpC 産生菌を含む *P. aeruginosa* に対して強い活性を示した[11),14)]。

国内臨床分離株に対するタゾバクタム／セフトロザンの *in vitro* 活性（Ⅰ）

菌名	n	MIC（μg/mL）		
		範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
Escherichia coli	100†	0.06 − 1	0.12	0.5
ESBL-producing *E. coli*	19	0.25 − 1	0.5	1
Klebsiella pneumoniae	100†,‡	0.06 − 32	0.12	0.25
ESBL-producing *K. pneumoniae*	2	0.25	-	-
MBL-producing *K. pneumoniae*	1	32	-	-
Klebsiella oxytoca	30	0.12 − 1	0.12	0.25
Proteus mirabilis	80†	0.12 − 1	0.25	0.5
ESBL-producing *P. mirabilis*	31	0.12 − 1	0.25	0.5
Enterobacter cloacae	50	0.12 − 16	0.25	2
Pseudomonas aeruginosa	100‡	0.25−>64	0.5	2
MBL-producing *P. aeruginosa*	4	>64	-	-
Streptococcus anginosus	50	1−8	4	4
Streptococcus constellatus	100	0.12−8	4	4
Streptococcus salivarius	23	0.12−2	0.5	1

MIC：最小発育阻止濃度、ESBL：基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ、MBL：メタロ β-ラクタマーゼ
†ESBL 産生株を含む、‡MBL 産生株を含む
2012 年～2013 年に収集された株（*Streptococcus salivarius* のみ 2011 年から収集）を用いた。

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜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」である。

国内臨床分離株に対するタゾバクタム／セフトロザンの *in vitro* 活性（Ⅱ）

菌名	n	MIC（μg/mL）			感受性率（%）		
		範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	S	I	R
好気性グラム陽性菌							
Staphylococcus spp.							
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)	50	16-32	16	32	-	-	-
Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)	50	8->64	64	>64	-	-	-
Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE)	20	4-16	8	8	-	-	-
Methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE)	50	8-64	32	64	-	-	-

菌名	n	MIC（μg/mL）			感受性率（%）		
		範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	S	I	R
Methicillin-susceptible coagulase negative *Staphylococcus* (MSCNS) (other than *S. epidermidis*)	20	4-16	8	16	-	-	-
Methicillin- resistant CNS (MRCNS) (other than *S. epidermidis*)	50	8->64	32	>64	-	-	-
Enterococcus spp.							
Enterococcus faecalis	50	16->64	32	64	-	-	-
Enterococcus faecium	50	>64	>64	>64	-	-	-
Enterococcus avium	25	32->64	>64	>64	-	-	-
Streptococcus pneumoniae							
Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)	25	≤0.03-2	1	2	-	-	-
Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)	25	2->64	4	64	-	-	-
Streptococcus spp. (other than *S. pneumoniae*)							
Streptococcus pyogenes	50	0.06-0.25	0.12	0.12	-	-	-
Streptococcus agalactiae	50	0.25-2	0.5	0.5	-	-	-
Streptococcus mitis group	20	0.25-1	0.5	1	100.0	0.0	0.0
Streptococcus anginosus	20	1-4	2	4	100.0	0.0	0.0
Streptococcus constellatus	20	1-8	4	4	100.0	0.0	0.0
Streptococcus salivarius	10	0.12-2	0.25	1	100.0	0.0	0.0
Streptococcus intermedius	10	2-4	4	4	100.0	0.0	0.0
好気性グラム陰性菌							
腸内細菌科細菌							
Escherichia coli	100[†]	0.06-1	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0
ESBL-producing *E. coli.*	15	0.25-1	0.5	0.5	100.0	0.0	0.0
Klebsiella pneumoniae	100[†]	0.06-32	0.25	0.5	99.0	0.0	1.0
ESBL-producing *K. pneumoniae*	13	0.12-32	0.5	1	92.3	0.0	7.7
Klebsiella oxytoca	100[†]	0.06-4	0.12	0.5	96.0	4.0	0.0
ESBL-producing *K. oxytoca*	6	0.5-4			66.7	33.3	0.0
Proteus mirabilis	100[†,‡]	0.06-1	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0
IPM non-susceptible *P. mirabilis*	15	0.12-0.5	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0
ESBL-producing *P. mirabilis*	35	0.25-1	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0
Proteus vulgaris	100[‡]	0.12-1	0.5	0.5	100.0	0.0	0.0
IPM non-susceptible *P. vulgaris*	31	0.25-1	0.5	0.5	100.0	0.0	0.0
Citrobacter spp.	100[§]	0.12-1	0.12	0.25	100.0	0.0	0.0
AmpC-producing *Citrobacter* spp.	1	1			100.0	0.0	0.0
Enterobacter cloacae	100[‡,§]	0.06-8	0.25	1	94.0	1.0	5.0
IPM non-susceptible *E. cloacae*	2	0.06-0.25			100.0	0.0	0.0
AmpC-producing *E. cloacae*	15	0.25-8	1	8	66.7	6.7	26.7
Enterobacter aerogenes	100[‡,§]	0.12-4	0.25	2	97.0	3.0	0.0
IPM non-susceptible *E. aerogenes*	33	0.12-2	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0
AmpC-producing *E. aerogenes*	20	0.5-4	2	4	85.0	15.0	0.0

菌名	n	MIC（μg/mL）			感受性率（%）		
		範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	S	I	R
Serratia marcescens	100[‡,§]	0.12->64	0.5	1	96.0	1.0	3.0
IPM non-susceptible *S. marcescens*	2	0.5			100.0	0.0	0.0
AmpC-producing *S. marcesences*	22	0.25-4	0.5	1	95.5	4.5	0.0
Morganella morganii	100[‡,§]	0.12-1	0.25	0.25	100.0	0.0	0.0
IPM non-susceptible *M. morganii*	65	0.12-1	0.25	0.25	100.0	0.0	0.0
AmpC-producing *M. morganii*	6	0.12-0.5			100.0	0.0	0.0
Providencia spp.	100[‡,§]	0.06->64	0.25	4	87.0	7.0	6.0
IPM non-susceptible *Providencia* spp.	19	0.06->64	1	64	57.9	15.8	26.3
AmpC-producing *Providencia* spp.	23	0.12->64	4	16	47.8	26.1	26.1
Pantoea agglomerans	5	0.06-0.25			100.0	0.0	0.0
Pseudomonas aeruginosa	100[‡,§,‖]	0.25->64	1	2	93.0	1.0	6.0
IPM non-susceptible *P. aeruginosa*	24	0.5->64	1	>64	70.8	4.2	25.0
MBL-producing *P. aeruginosa*	6	64->64			0.0	0.0	100.0
AmpC-producing *P. aeruginosa*	15	0.5-4	1	2	100.0	0.0	0.0
Acinetobacter spp.	50	≤0.03-8	≤0.03	0.5	-	-	-
Burkholderia cepacia	25	0.5-64	1	2	-	-	-
Moraxella catarrhalis	25	≤0.03-0.25	0.12	0.25	-	-	-
Haemophilus influenzae							
β-lactamase-negative, ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)	25	0.5-4	2	4	-	-	-
H. influenzae (other than BLNAR)	25	0.06-16	0.25	4	-	-	-
嫌気性菌							
Peptostreptococcus spp.	25	≤0.03	≤0.03	≤0.03	-	-	-
Bacteroides fragilis	14	≤0.03-64	0.06	0.25	-	-	-
Prevotella spp.	25	≤0.03-0.06	≤0.03	≤0.03	-	-	-
Fusobacterium spp.	25	≤0.03-8	2	8	-	-	-

-：CLSI M100S 26th edition に判定基準なし
MIC：最小発育阻止濃度、S：感受性、I：中等度耐性、R：耐性、ESBL：基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ、IPM：イミペネム、MBL：メタロ β-ラクタマーゼ
[†]ESBL 産生株を含む、[‡]IPM 非感性株を含む、[§]AmpC 産生株を含む、[‖]MBL 産生株を含む
2016 年 1 月～9 月に収集された株（*Streptococcus* 属及び *Fusobacterium* の一部は 2013 年 1 月及び 2014 年 8 月以降に収集）を用いた。

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜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」である。

海外の臨床分離株について、固定濃度のタゾバクタム（4 μg/mL）を用いてタゾバクタム／セフトロザンの感受性試験を実施した。その結果、タゾバクタム／セフトロザンは、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* 等の腸内細菌科細菌や *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌、*S. pneumoniae* や *S. pyogenes* 等のグラム陽性菌を含む抗菌スペクトルを示した。また、カルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系抗菌薬に耐性の *P. aeruginosa* 株（多剤耐性分離株を含む）に対する活性を示した[14]。

米国、EU、英国及びカナダにおける臨床分離株（2008～2012 年）に対する タゾバクタム／セフトロザンの *in vitro* 活性

菌名	株数（n）	MIC（μg/mL）		
		範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
Achromobacter xylosoxidans	22	0.5->32	32	>32
Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complex	1260	≤0.015->64	16	>32
Acinetobacter lwoffii	44	≤0.015->32	0.12	32
Acinetobacter spp.	53	≤0.015->32	1	32
Burkholderia cepacia	21	0.25-8	1	4
Citrobacter braakii	46	0.06-16	0.25	8
Citrobacter freundii	544	≤0.06->32	0.25	8
Citrobacter freundii (CAZ susceptible)	403	≤0.06->32	0.25	0.5
Citrobacter freundii (CAZ non-susceptible)	141	0.25->32	8	32
Citrobacter koseri	325	0.06->32	0.25	0.5
Citrobacter spp.	61	0.06->32	0.25	8
Enterobacter aerogenes	607	≤0.12->32	0.25	4
Enterobacter aerogenes (CAZ susceptible)	445	≤0.12-2	0.25	0.5
Enterobacter aerogenes (CAZ non-susceptible)	162	0.25->32	2	8
Enterobacter asburiae	48	0.03-16	0.25	2
Enterobacter cloacae	2166	0.03->64	0.25	8
Enterobacter cloacae (CAZ susceptible)	1591	0.03->32	0.25	0.5
Enterobacter cloacae (CAZ non-susceptible)	575	0.12->64	4	32
Enterobacter spp.	29	0.12-16	0.25	4
Escherichia coli	9429	0.03->64	0.25	0.5
Escherichia coli (ESBL)	1146	0.06->64	0.5	4
Escherichia coli (CAZ susceptible)	8555	0.03->32	0.25	0.25
Escherichia coli (CAZ non-susceptible)	874	0.06->64	0.5	4
Haemophilus influenzae	1423	≤0.015-32	0.12	0.25
Haemophilus influenzae (β-lactamase positive)	243	≤0.015-0.25	0.12	0.25
Hafnia alvei	20	0.12-8	1	4
Klebsiella oxytoca	899	0.03->32	0.25	1
Klebsiella oxytoca (ESBL)	109	0.12->32	1	32
Klebsiella oxytoca (CAZ susceptible)	872	0.03-8	0.25	0.5
Klebsiella oxytoca (CAZ non-susceptible)	27	0.12->32	16	>32
Klebsiella pneumoniae	4410	0.03->64	0.25	16
Klebsiella pneumoniae (ESBL)	994	≤0.06->64	4	>32
Klebsiella pneumoniae (CAZ susceptible)	3458	≤0.06-16	0.25	0.5
Klebsiella pneumoniae (CAZ non-susceptible)	952	0.12->64	8	>32
Klebsiella spp.	46	0.12-8	0.25	1

菌名	株数（n）	MIC（μg/mL）		
		範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
Moraxella catarrhalis	472	≤0.015-1	≤0.015	0.12
Morganella morganii	608	0.06->32	0.25	0.5
Morganella morganii (CAZ susceptible)	518	0.06-4	0.25	0.5
Morganella morganii (CAZ non-susceptible)	90	≤0.12->32	0.5	32
Pantoea agglomerans	16	0.12-0.5	0.25	0.25
Proteus mirabilis	1600	0.03-32	0.5	0.5
Proteus mirabilis (ESBL)	83	0.25-32	1	8
Proteus vulgaris	132	0.25-4	0.5	1
Providencia rettgeri	54	0.03-4	0.12	0.5
Providencia stuartii	68	0.06->32	0.5	2
Pseudomonas aeruginosa	6316	0.03->64	0.5	4
Pseudomonas aeruginosa (CAZ susceptible)	4982	0.03->32	0.5	1
Pseudomonas aeruginosa (CAZ non-susceptible)	1334	0.25->64	4	>32
Pseudomonas aeruginosa (CAR non-susceptible)	1782	0.12->64	1	>32
Pseudomonas aeruginosa (TAZ/PIPC non-susceptible)	1738	0.12->64	2	>32
Pseudomonas putida	20	0.5->32	1	4
Pseudomonas spp.	59	0.25->32	1	4
Salmonella spp.	16	0.25-0.5	0.5	0.5
Serratia liquefaciens	56	0.12-4	0.5	1
Serratia marcescens	1614	0.12->64	0.5	1
Serratia marcescens (CAZ susceptible)	1571	0.12->32	0.5	1
Serratia marcescens (CAZ non-susceptible)	43	0.25->64	4	>32
Stenotrophomonas maltophilia	600	0.5->64	16	>32
Streptococcus pneumoniae	1600	≤0.015->32	≤0.12	2
Streptococcus pneumoniae (PEN-S)	1309	≤0.015-32	0.06	0.12
Streptococcus pneumoniae (PEN-I)	207	0.06-16	2	8
Streptococcus pneumoniae (PEN-R)	84	≤0.06->32	8	16
Streptococcus pyogenes (Group A)	388	≤0.06-2	0.12	0.25
Streptococcus agalactiae (Group B)	234	≤0.12-1	0.5	0.5
Enterococcus faecalis	223	4->64	64	>64
Enterococcus faecium	95	32->64	>64	>64
Staphylococcus aureus (MRSA)	382	32->64	64	>64
Staphylococcus aureus (MSSA)	1540	0.25-64	16	32
Staphylococcus epidermidis	144	0.5->64	16	64

MIC：最小発育阻止濃度、CAR：カルバペネム、CAZ：セフタジジム、PEN-I：ペニシリン中等度耐性、PEN-R：ペニシリン耐性、PEN-S：ペニシリン感受性、TAZ/PIPC：タゾバクタム／ピペラシリン

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜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」である。

4) 殺菌活性

①最小殺菌濃度（Minimum bactericidal concentration：MBC）[14)]

E. coli 9 株及び *K. pneumoniae* 10 株（いずれもセフタジジム感受性）に対するセフトロザン単剤の MBC 値は 0.25～1 μg/mL であり、MIC 値の 1～2 倍であった。セフタジジム耐性 5 株を含む *P. aeruginosa* 20 株に対するセフトロザンの MBC 値は 0.5～8 μg/mL 超の範囲であり、MBC/MIC 比は 2～8 超の範囲であった。また、MBC/MIC 比は、*Burkholderia cepacia* に対して 1～8 超の範囲、*S. pneumoniae*（ペニシリン耐性分離株 1 株及びペニシリン中等度耐性分離株 6 株を含む）に対しては 1～8 の範囲であった。β-ラクタマーゼ産生 *Moraxella catarrhalis* 5 株及び *S. pyogenes* 5 株に対する MBC/MIC 比はすべて 1 であった。

E. coli の臨床分離株（N = 20；すべて ESBL 産生）及び同数の ESBL 産生 *K. pneumoniae* の臨床分離株、並びに *P. aeruginosa* の臨床分離株 10 株（セフタジジム感受性 5 株、セフタジジム耐性 5 株）に対するタゾバクタム（4 μg/mL の固定濃度）／セフトロザンの MBC 値を測定した結果、検討した大部分の分離株に対して強力な殺菌活性が示された。

②Time-Kill 試験 [14)]

＜タゾバクタム／セフトロザン＞

各 2 株の *P. aeruginosa* 及び *E. coli*（いずれも ATCC 株 1 株及び多剤耐性株 1 株をそれぞれ含む）を用いて実施したタゾバクタム／セフトロザンの Time-Kill 試験では、タゾバクタム／セフトロザンの MIC は、*P. aeruginosa* ATCC 株及び多剤耐性株に対してはそれぞれ 0.5 μg/mL 及び 2 μg/mL、*E. coli* ATCC 株及び多剤耐性株に対してはそれぞれ 0.25 μg/mL 及び 2 μg/mL であった。*E. coli* 及び *P. aeruginosa* の感受性株に対し、検討したすべての濃度のタゾバクタム／セフトロザン（セフトロザン 1 μg/mL + タゾバクタム 4 μg/mL の低濃度まで）は、増殖対照と比べて、24 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL 以上の生菌数の減少を示した。多剤耐性 *P. aeruginosa* に対し、16 μg/mL 以上の濃度のセフトロザンと 4 μg/mL のタゾバクタムは、曝露後 4 時間以内に約 3 $\log_{10}$ CFU/mL の生菌数の減少を示し、その減少は維持された。

＜セフトロザン＞

微量液体希釈法で測定した MIC 値の 1 倍、4 倍及び 8 倍に相当する濃度に 24 時間曝露して、セフトロザンの殺菌活性の経時的変化を測定した結果、検討したすべての菌株において、MIC の 8 倍（又はそれ以下）の濃度のセフトロザン曝露で 24 時間後までに 3 $\log_{10}$ CFU/mL 以上の減少がみられた。また、セフトロザンは大部分の評価した菌株に対し、MIC の 4 倍で殺菌活性を示した。

Time-Kill 試験におけるセフトロザンの殺菌活性

菌名	表現型	菌株	MIC（μg/mL）	24 時間殺菌活性†		
				1 × MIC	4 × MIC	8 × MIC
Pseudomonas aeruginosa	CAZ-R	1731934	2	-	+	+
	CAZ-R	1731888	2	-	+	+
	CAZ-S	1731923	1	-	+	+
	CAZ-S	1731884	1	-	+	+
Escherichia coli	CAZ-S	1732283	0.25	-	+	+
	CAZ-S	1732281	0.25	-	+	+
Klebsiella pneumoniae	CAZ-S	1732269	0.5	-	-	+
	CAZ-S	1732356	0.5	-	-	+
Burkholderia cepacia	NA	1732173	2	-	+	+
	NA	1732174	2	-	+	+
Moraxella catarrhalis	NA	1732257	1	+	+	+
Streptococcus pneumoniae	Pen-S	1731673	2	-	+	+

MIC：最小発育阻止濃度、CAZ：セフタジジム、NA：該当なし、Pen：ペニシリン、R：耐性、S：感受性

† +：3 $\log_{10}$ CFU/mL 以上の減少、-：3 $\log_{10}$ CFU/mL 未満の減少

5) *in vitro* 薬物相互作用試験 [14)]

他の抗菌薬を併用した場合の影響は、チェッカーボード法を用いて fractional inhibitory concentration（FIC）index を算出することで評価した。*E. coli*（ESBL 陰性 2 株及び ESBL 陽性 2 株）、*K. pneumoniae*（ESBL 陰性 2 株及び ESBL 陽性 2 株）及び *P. aeruginosa*（セフタジジム感受性、セフタジジム耐性及びイミペネム耐性が各 2 株）を用いて、メロペネム、アミカシン、アズトレオナム、レボフロキサシン、チゲサイクリンとの併用試験を行ったところ、拮抗作用は認められなかった。相乗作用がみられたのは 15 株（21%）、相加作用は 53 株（76%）、不関は 2 株（3%）であった。グラム陽性菌に対して活性のある 4 種類の抗菌薬（リファンピシン、リネゾリド、ダプトマイシン及びバンコマイシン）、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対し活性のあるゲンタマイシン、グラム陰性菌に対してのみ活性があるコリスチンの存在下で相互作用を評価した。検討した細菌は、*E. coli*、*P. aeruginosa* 及び *S. aureus* の ATCC 株、並びに ESBL 産生 *E. coli* 及び多剤耐性 *P. aeruginosa* 等であった。黄色ブドウ球菌及びグラム陰性菌への併用効果は、93%（28/30）が不関であった。

E. coli 3 株及び *K. pneumoniae* 2 株を用いて、メトロニダゾール存在下でのタゾバクタム／セフトロザンとの相互作用について検討した結果は、すべて不関であった。

6) PK/PD 試験 [14)]

他のセファロスポリン系抗菌薬と同じく、セフトロザンの *in vivo* での有効性と最も関連する PK 指標は、血漿中薬物濃度が MIC を超えている時間の割合（%T>MIC）であった。有効性に関する%T>MIC の値は、セフトロザンは他の β-ラクタム系薬剤よりも低かった。*in vivo* 試験に基づき、静菌及び 1 log 殺菌に必要な平均%T>MIC（中間値）は、それぞれ 25.2%（24.8%）及び 31.5%（32.2%）であった。セフトロザンの蛋白結合率は低く、また MIC に対する血清の影響はないことから、セフトロザンの PK/PD パラメータのターゲット値は約 30%T>MIC であることが支持された。

in vitro 及び *in vivo* の試験から、セフトロザン存在下でのタゾバクタムの効果は%T>threshold に関連していることが示された。*in vivo* 試験からは、タゾバクタムの PK/PD ターゲットは、閾値濃度 1 μg/mL に対して約 20%T>threshold であった。

7) 感染防御試験（*in vivo*）

①マウス敗血症モデル [14)]

＜タゾバクタム／セフトロザン＞

マウス（8 匹／群）へ 5%ブタムチンに懸濁した 100%致死量の菌株［ESBL 産生 *E. coli* 2 株（CTX-M 型）、ESBL 陰性 1 株及び *K. pneumoniae* 3 株［1 株は ESBL 陰性株、2 株は ESBL 産生株（blaSHV、blaTEM 及び blaCTX-M）］を腹腔内接種し、感染後、各薬剤を皮下投与し、5 日間にわたってマウスの生存状態を評価した。

タゾバクタム／セフトロザン（割合 1：2）、セフトロザン単剤、セフタジジム及びタゾバクタム／ピペラシリン（割合 1：8）の ED_{50} を求めた結果、いずれも ESBL 陰性株に対して有効であった。

E. coli 及び *K. pneumoniae* の ESBL 陰性及び陽性臨床分離株を接種した
マウス敗血症モデルに対するタゾバクタム／セフトロザン及び対照薬の有効性

抗菌薬	*E. coli* C14 ESBL 陰性		*E. coli* C11 ESBL 産生		*E. coli* C12 ESBL 産生	
	MIC (μg/mL)	ED_{50} (mg/kg) †	MIC (μg/mL)	ED_{50} (mg/kg)	MIC (μg/mL)	ED_{50} (mg/kg)
セフトロザン	0.25	0.9	2	192.3	64	123.3
タゾバクタム／セフトロザン	0.25	0.3	0.25	25.9	1	25.5
セフタジジム	0.125	0.4	0.5-1	25.6	32-64	263.3
タゾバクタム／ピペラシリン	1.5	14.7	1	>300	2	>300
	K. pneumoniae C4 ESBL 陰性		*K. pneumoniae* C1 ESBL 産生		*K. pneumoniae* C2 ESBL 産生	
セフトロザン	0.25	32.8	16	>300	128	183.3
タゾバクタム／セフトロザン	0.25	30.0	0.5	47.5	1	44.9
セフタジジム	0.25	17.7	1	20.8	32	>300
タゾバクタム／ピペラシリン	2	195.7	2	>300	16	>300

ESBL：基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ、MIC：最小発育阻止濃度、ED_{50}：50%の動物を生存させた作用量
†感染 5 日後の値。各薬剤は感染 2、4、6 時間後に皮下投与

＜タゾバクタム＞

タゾバクタム単剤は *in vitro* 抗菌活性を示さない。*in vivo* での抗菌活性の報告はなく、タゾバクタム単剤での試験は実施していない。

＜セフトロザン＞

マウス（8 匹／群）へ *P. aeruginosa*（セフタジジム感受性又はセフタジジム／シプロフロキサシン耐性）、様々な腸内細菌科細菌又は *S. pneumoniae* の最小致死量を、5%ブタ胃ムチンに懸濁して腹腔内投与した。感染後、薬剤を皮下投与し、マウスの生存状態を最長 7 日間観察した。致死量の細菌接種から 50%の動物を生存させた作用量（ED_{50}）を求めた結果、セフトロザンはセフタジジム／シプロフロキサシン耐性 *P. aeruginosa* を含む、すべての菌株の致死量の接種からマウスを生存させるのに有効であった。

P. aeruginosa、腸内細菌科細菌及び *S. pneumoniae* により誘発されたマウス敗血症に対するセフトロザンの有効性

菌名	Challenge (CFU/マウス)	CTLZ		CAZ	IPM/CS†	CPFX
		MIC (μg/mL)	ED_{50} (mg/kg)‡	ED_{50} (mg/kg)‡		
Pseudomonas aeruginosa 93 CAZ-S	6.9×10^5	0.25	1.07	3.16	0.85	0.91
Pseudomonas aeruginosa 18064 CAZ-and CPFX-R	4.5×10^6	1	2.58	>96	3.2	>48
Escherichia coli 29	1.8×10^6	0.125	0.2	0.14	0.67	0.042
Klebsiella pneumoniae 1	2.8×10^5	0.125	0.26	0.21	1.46	0.21
Proteus mirabilis 4	2.5×10^6	0.5	0.33	0.092	1.11	0.14
Serratia marcescens 4003	8.2×10^4	0.5	1.57	0.78	4.42	0.4
Enterobacter cloacae 3020	1.8×10^7	0.25	0.26	0.34	1.36	0.085
Streptococcus pneumoniae FP1284	2.6×10^3	0.125	2.47	6.00	0.60	>48

CFU：コロニー形成単位、MIC：最小発育阻止濃度、ED_{50}：50%の動物を生存させた作用量、S：感受性、SC：皮下投与、R：耐性、CTLZ：セフトロザン、CAZ：セフタジジム、CPFX：シプロフロキサシン、IPM/CS：イミペネム／シラスタチン

†イミペネム濃度

‡感染 7 日後の値。各薬剤は感染 1、3、5 日後に皮下投与

②マウス尿路感染症モデル [14)]

マウスに対して生理食塩水に懸濁した *P. aeruginosa* を経尿道的に感染させた後、各薬剤を皮下投与したところ、セフトロザンはセフタジジム感受性及び多剤耐性の *P. aeruginosa* に対して活性を示した。腎臓での細菌数は、未治療対照群より 3 $\log_{10}$ CFU 超低かった。

P. aeruginosa によるマウス尿路感染症に対するセフトロザン及び対照薬の有効性

菌名	抗菌薬	細菌数[†]（平均 $\log_{10}$ CFU/腎臓 ± SD）		MIC（μg/mL）
		0.5 mg/kg	2 mg/kg	
P. aeruginosa 93 CAZ-S (2.1×10^4 CFU/マウス)	Control	8.01 ± 0.05		NA
	セフトロザン	4.52 ± 0.41[(‡) §]	3.29 ± 0.14[‡,‖,¶]	0.25
	セフタジジム	5.57 ± 0.16[‡]	4.57 ± 0.41[‡]	1
	イミペネム／シラスタチン	6.08 ± 0.41[‡]	4.73 ± 0.24[‡]	1
	シプロフロキサシン	5.02± 0.24[‡]	2.95 ± 0.35[‡]	0.125
		2 mg/kg	10 mg/kg	
P. aeruginosa 18064 CAZ- and CPFX-R (2.2×10^4 CFU/マウス)	Control	7.54 ± 0.26		NA
	セフトロザン	3.97 ± 0.63[‡,††]	2.33 ± 0.33[‡,††]	1
	セフタジジム	6.61± 0.37	5.66 ± 0.34[‡‡]	32
	イミペネム／シラスタチン	6.69 ± 0.22	4.58 ± 0.39[‡]	16
	シプロフロキサシン	7.33 ± 0.34	6.35 ± 0.27	64

CFU：コロニー形成単位、SD：標準偏差、MIC：最小発育阻止濃度、CAZ：セフタジジム、CPFX：シプロフロキサシン、S：感受性、R：耐性、NA：該当なし

[†] 感染 3 日後の値。各薬剤は感染 5 時間後及び 1、2 日目に 1 日 2 回皮下投与

[‡] $p < 0.01$ vs Control

[§] $p < 0.05$ vs イミペネム

[‖] $p < 0.05$ vs セフタジジム

[¶] $p < 0.01$ vs イミペネム

[††] $p < 0.01$ vs セフタジジム、イミペネム及びシプロフロキサシン

[‡‡] $p < 0.05$ vs Control

③マウス肺炎モデル [14)]

免疫能正常マウスへ *P. aeruginosa* を気管内投与により感染させ、セフトロザン 180 mg/kg、セフタジジム 200 mg/kg 又はタゾバクタム／ピペラシリン 400 mg/kg を皮下投与した。その結果、セフトロザンは免疫能正常マウスの肺感染に対し有効性を示した。セフトロザンにより肺及び脾臓組織の細菌数は、それぞれ 3.44 $\log_{10}$ CFU/g 及び 2.43 $\log_{10}$ CFU/g 減少した。

好中球減少症マウス肺炎モデルを用いて、*P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 3 株に対するセフトロザンの活性を評価した。シクロホスファミドを腹腔内投与して好中球減少症を誘発させたマウスに対し、鼻腔内へ細菌を接種して感染させた。感染後のセフトロザン皮下投与により、接種後 72 時間までに肺内の 3 株の細菌数は未治療の対照群より 3 $\log_{10}$ CFU 超減少した。
多剤耐性株の *P. aeruginosa* に対してセフトロザンは有効性を示し、セフトロザンにより 4 $\log_{10}$ CFU 超の細菌数低下が認められた。また、0.5 mg/kg 及び 2 mg/kg を用いた *K. pneumoniae* に対する有効性では、セフトロザン投与後の細菌数は未治療の対象群より 5 $\log_{10}$ CFU 超減少した。

好中球減少症マウスに 2 種類の細菌を同時感染させた複雑性肺炎モデルを用いてセフトロザンを評価した。多剤耐性の *P. aeruginosa* と感受性 *K. pneumoniae* の重複感染モデルにおいて、セフトロザン（2、10、50 mg/kg）は、セフタジジム、イミペネム／シラスタチン及びシプロフロキサシンと比較して、両細菌株に対して同程度又はそれ以上の大きな細菌数減少を示した。

④マウス熱傷感染モデル [14)]

エタノールによりマウスに熱傷を作成し、熱傷部位に *P. aeruginosa* のセフタジジム感受性又は多剤耐性株を接種した。セフタジジム感受性 *P. aeruginosa* に感染させたマウスでは、セフトロザン投与後の熱傷部位の細菌数は、溶媒対照群と比べて低下した。

⑤好中球減少症マウス大腿部感染モデル [14)]

好中球減少症マウス大腿部感染モデルにセフトロザンを 6 時間ごとに投与した。*E. coli* 及び *K. pneumoniae* の各 2 株に対する最大殺菌数（投与開始時点における未投与群と比較して）の平均値は 2.60 ± 0.24 $\log_{10}$ CFU/mL、*P. aeruginosa* の 4 株に対しては 2.44 ± 0.46 $\log_{10}$ CFU/mL であった。

好中球減少症マウス大腿部感染モデルを用いて、ESBL 産生腸内細菌科細菌に対するタゾバクタム／セフトロザンの有効性を、セフトロザン単剤及び別のβ-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸とセフトロザンの併用投与と比較した。接種した細菌は、*E. coli* 及び *E. cloacae* が各 1 株、*K. pneumoniae* 3 株を用いた。すべての測定菌株に対して、クラブラン酸及びタゾバクタムの併用により、セフトロザン単剤と比べ、抗菌活性は増強された。併用の比率としては、クラブラン酸／セフトロザン、タゾバクタム／セフトロザンともに、1:8 よりも 1:4 の方が 1 管ほど強く、さらにタゾバクタム併用では 1:4 より 1:2 の方が強かった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（CXA-EB-13-05 試験/018 試験）

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に示す。タゾバクタム及びセフトロザンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加した[3)]。

日本人健康成人に本剤 1.5 g 及び 3.0 g 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［幾何平均（幾何変動係数%）］

	タゾバクタム		セフトロザン	
用量	本剤 1.5 g†	本剤 3.0 g‡	本剤 1.5 g†	本剤 3.0 g‡
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）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	22.0（22.2）	41.5（14.1）	154（12.6）	292（11.9）
t_{max}（hr）§	1.00（0.00）	1.00（0.00）	1.00（0.00）	1.00（0.00）
$t_{1/2}$（hr）	0.584（13.8）	0.581（6.0）	1.83（8.3）	1.81（8.4）

†タゾバクタム 0.5 g 及びセフトロザン 1.0 g
‡タゾバクタム 1.0 g 及びセフトロザン 2.0 g
§算術平均（標準偏差）

2) 反復投与

①国内第Ⅲ相臨床試験（014 試験、013 試験）

国内第Ⅲ相臨床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 1.5 g 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に示す[15)]。

日本人複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤 1.5 g 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タゾバクタム及びセフトロザン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（CL_{CR}）が 30～50 mL/min の患者では本剤 750 mg を投与した。

②国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）（日本人を含む外国人データ）

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 3 g 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に示す[16]。

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤 3 g 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タゾバクタム及びセフトロザン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）CL_{CR} が 50 mL/min 超の患者データ

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 薬物相互作用試験

①フロセミド、カフェイン及びミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10 試験）（外国人データ）[17]

健康成人 16 例（男性 8 例、女性 8 例）に本剤 1.5 g の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド（OAT1/OAT3 の基質）20 mg、又はカフェイン（CYP1A2 の基質）200 mg 及びミダゾラム（CYP3A4 の基質）2 mg を単回経口投与した。フロセミド、カフェイン及びミダゾラムの AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値がいずれも 1.25 を下回ったため、本剤がフロセミド、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼす臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす可能性は小さいと考えられた。

健康成人に本剤 1.5 g の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド 20 mg 又は
カフェイン 200 mg 及びミダゾラム 2 mg を単回経口投与した際の
血漿中フロセミド、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態パラメータ

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}	$AUC_{0-\infty}$
フロセミド	20 mg 単回経口[†]	1.5 g 静注 8 時間ごと	16[‖]	0.83 （0.63, 1.10）	0.87 （0.73, 1.04）
カフェイン	200 mg 単回経口[‡]	1.5 g 静注 8 時間ごと	16	0.97 （0.91, 1.04）	1.10 （1.05, 1.16）
	200 mg 単回経口[§]		16	1.00 （0.93, 1.06）	1.06 （1.01, 1.12）
ミダゾラム	2 mg 単回経口[‡]	1.5 g 静注 8 時間ごと	16	0.99 （0.92, 1.07）	1.07 （1.02, 1.12）
	2 mg 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
[‖] $AUC_{0-\infty}$は 10 例

注）ミダゾラムの国内承認薬は全て注射剤であり、経口剤は国内未承認。

②プロベネシドとの臨床薬物相互作用試験

タゾバクタムと OAT1 及び OAT3 阻害薬であるプロベネシドとの併用により、タゾバクタムの消失半減期が延長することが報告されている（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル又は 2-コンパートメントモデル（母集団薬物動態モデル）

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析（日本人及び外国人）により推定された全身血漿クリアランスの推定値は、タゾバクタムで 20.8L/hr（個体間変動 52.9%）、セフトロザンで 5.88L/hr（個体間変動 34.6%）であった[18)]。

(5) 分布容積

外国人健康成人 51 例に本剤 1.5 g 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（外国人データ）[5)]。

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
一次消失を仮定した 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因
〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉[18)]
セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度推移は、一次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルにより適切に表現され、個体間変動は中程度であった。共変量探索を実施し、被験者の背景因子（年齢、体重、BMI、性別及び人種）、腎機能［推算糸球体ろ過量（eGFR）及び CL_{CR}］及び感染の有無（健康被験者及び感染症患者）がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。共変量はステップワイズ法（変数増加時：$P < 0.01$ 及び変数減少時：$P < 0.001$）に基づき特定した。最終モデルの適切性及び予測性能は、Visual predictive check（VPC）により確認した。セフトロザンの最終モデルでは、CL に対して eGFR が共変量として含まれ、CL、中心コンパートメントの分布容積（Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）に対して体重が共変量として含まれた。タゾバクタムの最終モデルでは、CL に対して eGFR 及び感染の有無が共変量として含まれ、CL、Vc、コンパートメント間のクリアランス（Q）及び Vp に対して体重が共変量として含まれた。CL に対する eGFR の影響はセフトロザン及びタゾバクタムのいずれのモデルでもべき乗モデルで含まれ、べき乗の係数はセフトロザンで 0.704、タゾバクタムで 0.733 であった。年齢、性別及び人種は統計的に有意な共変量ではなかった。CL の個体間変動はセフトロザンが 34.6%、タゾバクタムが 52.9%であった。

〈敗血症、肺炎：セフトロザン**〉**[19)]
肺炎患者集団において、Vc 及び Vp に対して体重が共変量として含まれ、CL に対して CL_{CR}、並びに Vc に対して肺炎感染の有無が共変量として含まれた。固定効果及び変量効果は良好な精度で推定され、血漿中薬物動態パラメータの個体間変動は小さかった。
〈敗血症、肺炎：タゾバクタム**〉**[19)]
肺炎患者集団において、Vc 及び Vp に対して体重が共変量として含まれ、CL に対して CL_{CR}、並びに Vc 及び Vp に対して肺炎感染の有無が共変量として含まれた。固定効果及び変量効果は良好な精度で推定され、血漿中薬物動態パラメータの個体間変動は小さかった。

4. 吸収
該当しない

5. 分布
(1) 血液―脳関門通過性
該当資料なし

＜参考：ラット＞[20)]
ラットに ^{14}C-セフトロザン 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳における投与後 5 分の組織内放射能濃度は 0.82 μg eq./g（血漿中放射能濃度の 0.01 倍）であった。投与後 2 時間以降、脳及び脳下垂体の組織内放射能濃度は検出限界値以下であった。

(2) 血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

肺への移行性試験（CXA-ELF-10-03 試験、007 試験：外国人データ）

外国人健康成人 25 例に本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 3 回反復静脈内投与したときの非結合型（遊離型）薬物濃度の AUC の ELF／血漿比はタゾバクタムで約 0.63、セフトロザンで約 0.61 であった[21]。

人工呼吸器を装着している外国人細菌性肺炎患者 22 例に本剤 3 g（又は CL_{CR} に基づいて調節した用量）を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与したとき、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 μg/mL 超及び 8 μg/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 であり[22]、外国人健康成人に本剤 1.5 g を投与したときの結果と類似していた。

＜参考：ラット＞[20]

ラットに ^{14}C-セフトロザン 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 5 分の組織内放射能濃度は、腎臓（188.65 μg eq./g）が最も高く、血漿中放射能濃度（60.70 μg eq./mL）の 3.05 倍であった。ついで膀胱（127.98 μg eq./g）が高く 2.36 倍であった。その他の組織は血漿中放射能濃度より低く、0.01～0.41 倍であった。96 時間までの評価期間中、放射能濃度は徐々に減少し、投与後 96 時間には検討した組織のほぼ半数で放射能は検出されなかった。投与後 336 時間でも腎臓中で放射能が検出された。

ラットにおける ^{14}C-セフトロザンの組織内分布［平均値 ± 標準誤差］†

組織	放射能濃度（μg eq./mL 又は μg eq./g）				
	投与後 5 分	投与後 15 分	投与後 2 時間	投与後 8 時間	投与後 96 時間
血漿	60.70 ± 5.35	34.00 ± 2.01	1.20 ± 0.17	0.43 ± 0.01	0.08 ± 0.01
血液	37.45 ± 3.31	22.16 ± 1.26	0.76 ± 0.10	0.26 ± 0.01	0.06 ± 0.00
脳	0.82 ± 0.04	0.48 ± 0.04	ND	ND	ND
脳下垂体	8.67 ± 1.05	4.06 ± 0.54	ND	ND	ND
眼球	7.97 ± 0.73	5.39 ± 0.15	0.48 ± 0.06	0.19 ± 0.02	0.04 ± 0.00
ハーダー腺	8.66 ± 0.29	4.24 ± 0.47	0.40 ± 0.04	0.25 ± 0.03	0.06 ± 0.00
耳下腺	13.78 ± 2.04	8.81 ± 2.31	0.63 ± 0.14	0.33 ± 0.01	0.10 ± 0.01
舌下腺	8.44 ± 1.17	4.67 ± 0.42	0.71 ± 0.30	0.34 ± 0.02	0.09 ± 0.00
顎下腺	9.06 ± 0.37	5.70 ± 0.19	0.49 ± 0.08	0.30 ± 0.03	ND
甲状腺	14.21 ± 2.22	5.87 ± 0.87	0.65 ± 0.09	0.36 ± 0.08	0.07 ± 0.07
胸腺	4.26 ± 0.08	2.33 ± 0.17	0.21 ± 0.10	ND	ND
心臓	10.82 ± 0.60	6.40 ± 0.94	0.35 ± 0.07	ND	ND
肺	20.23 ± 1.29	11.96 ± 0.31	0.87 ± 0.12	0.40 ± 0.01	ND
肝臓	7.25 ± 0.30	4.38 ± 0.09	0.91 ± 0.10	0.50 ± 0.03	ND
腎臓	188.65 ± 32.31	91.04 ± 2.91	23.65 ± 4.40	18.28 ± 0.74	6.41 ± 0.55
副腎	9.69 ± 0.46	6.19 ± 0.36	0.55 ± 0.04	0.38 ± 0.01	0.11 ± 0.01
脾臓	5.52 ± 0.34	4.21 ± 0.24	0.54 ± 0.03	0.37 ± 0.01	ND
膵臓	7.21 ± 0.81	4.73 ± 0.49	0.33 ± 0.06	0.08 ± 0.08	ND
白色脂肪	4.37 ± 0.98	2.43 ± 0.32	0.16 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.01 ± 0.01
筋肉	8.15 ± 0.99	3.52 ± 0.51	0.22 ± 0.05	0.13 ± 0.01	0.02 ± 0.01
皮膚	25.18 ± 0.22	18.67 ± 0.90	0.93 ± 0.14	0.52 ± 0.03	0.14 ± 0.01
精巣	5.85 ± 0.21	4.59 ± 0.44	0.29 ± 0.02	0.07 ± 0.07	ND
前立腺	5.67 ± 0.62	3.53 ± 0.28	0.27 ± 0.27	ND	ND
膀胱	127.98 ± 74.28	103.89 ± 43.03	5.85 ± 3.78	0.58 ± 0.04	0.23 ± 0.04
胃	11.55 ± 1.70	5.55 ± 1.08	0.60 ± 0.31	0.19 ± 0.01	0.05 ± 0.01
空腸	6.72 ± 0.59	4.14 ± 0.32	0.59 ± 0.08	0.21 ± 0.02	0.05 ± 0.00
結腸	11.54 ± 1.08	5.92 ± 1.58	0.55 ± 0.22	0.80 ± 0.24	0.08 ± 0.01
大腿骨	5.39 ± 0.46	2.58 ± 0.45	0.34 ± 0.08	0.18 ± 0.03	0.05 ± 0.00

血液／血漿濃度比						
投与後時間（hr）	0.083	0.25	0.5	1	2	4
	0.61 ± 0.00	0.64 ± 0.00	0.66 ± 0.00	0.64 ± 0.00	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.01
投与後時間（hr）	6	8	24	48	72	96
	0.62 ± 0.02	0.60 ± 0.01	0.71 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.81 ± 0.04	0.77 ± 0.02

† n = 3、ND: not detected

(6) 血漿蛋白結合率

タゾバクタムのヒト血漿蛋白結合率は約 30%、セフトロザンのヒト血漿蛋白結合率は 16～21%[20]であった（*in vitro*）。

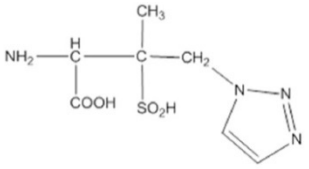
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：該当資料なし

タゾバクタムはほとんど代謝されず、1 種類の代謝物 M1 のみが生成する。セフトロザンはほとんど代謝されない。

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 [23),24)]。



タゾバクタム代謝物 M1 の化学構造式

セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され [17)]、ほとんど代謝されない（外国人データ）。

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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

In vitro において、臨床用量に相当するタゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1 及びセフトロザンの濃度で、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、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を阻害せず、CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった [25)]。また、臨床薬物相互作用試験の結果からも、本剤が CYP1A2 及び 3A4 を阻害する可能性は低いと考えられた [17)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

タゾバクタム代謝物 M1：タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解により生成され、薬理活性及び抗菌作用を有さない。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路（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 1.5 g 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、残りは加水分解によりタゾバクタム代謝物 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（CXA-201-01 試験）。

単回静脈内投与後のタゾバクタムの腎クリアランス（11.5～19.2L/hr）は遊離型薬物の糸球体ろ過量（0.70 × 7.5L/hr = 約 5L/hr）よりも明らかに高く、尿細管分泌がタゾバクタムの腎排泄に寄与していると考えられた。

また、単回静脈内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[26]。

(2) 排泄率（外国人データ）

本剤 1.5 g を健康成人男性に単回静脈内投与したときの排泄率（fe）の幾何平均はタゾバクタムで 58.7%～87.1%、セフトロザンで 74.1%～106%であった[27]。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

タゾバクタム及びセフトロザンは P-gp 及び BCRP の基質ではなく、さらにタゾバクタムは OCT2 の基質でもないことが示された。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 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 及び BSEP を阻害せず、さらにセフトロザンは MRP、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K も阻害しないことが示された。

タゾバクタムは OAT1 及び OAT3 の基質である。*in vitro* で、タゾバクタムはヒト OAT1 及び OAT3 を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 118μg/mL 及び 147μg/mL であった[28]。

本剤は、OAT1 及び OAT3 の基質であるフロセミドとの薬物相互作用試験の結果、フロセミドの薬物動態に影響を与えなかった（CXA-DDI-12-10 試験：外国人データ）。

9. 透析等による除去率[29]

本剤は血液透析により体内から除去される。

血液透析を必要とする末期腎不全者 6 例に本剤 750 mg を 1 日目の血液透析実施直後及び 4 日目の血液透析実施前に投与したところ、透析後投与（1 日目）と透析前投与（4 日目）の AUC の比から、セフトロザンの約 66%、タゾバクタムの約 56%及びタゾバクタム代謝物 M1 の約 51%が血液透析により除去された。

過量投与となった場合には、ハイフラックス膜による 3～4 時間の標準的な血液透析によってタゾバクタム／セフトロザン及びタゾバクタム代謝物 M1 の血漿中濃度を十分に低下させることが可能と考えられる（CXA-REN-11-01 試験：外国人データ）。

末期腎不全者†に本剤 750 mg を 60 分かけて単回静脈内投与した際の
セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の透析除去率

	中央値（範囲）（μg・hr/mL）			
	透析後（1 日目）	透析中（4 日目）	比（4 日目/1 日目）	除去率（%）
セフトロザン	903（372–1230）	298（179–437）	0.34（0.26–0.48）	66（52–74）
タゾバクタム	107（45.3–169）	37.1（19.9–57.8）	0.44（0.26–0.53）	56（47–74）
タゾバクタム代謝物 M1	389（99.8–538）	182（78.0–255）	0.49（0.38–0.78）	51（22–63）

†1 回当たり 4 時間の間歇的高効率血液ろ過透析［1 週間に 3 回（透析間隔は約 72、48 及び 48 時間）］を組み入れ前に少なくとも 3 ヵ月受けている者

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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 1.5 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。

CL_{CR}30～50 mL/min の用法及び用量は「1 回 750 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、CL_{CR}15～29 mL/min の用法及び用量は「1 回 375 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、血液透析中の腎不全患者の用法及び用量は「1 回 150 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与。ただし、初回のみ 750 mg を 60 分かけて投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。」

〈敗血症、肺炎〉

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。

CL_{CR}30～50 mL/min の用法及び用量は「1 回 1.5 g を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、CL_{CR}15～29 mL/min の用法及び用量は「1 回 750 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、血液透析中の腎不全患者の用法及び用量は「1 回 450 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与。ただし、初回のみ 2.25 g を 60 分かけて投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。」

なお、CL_{CR} 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。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能

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[29)-31)]。

① 軽度腎機能障害者対象海外臨床試験（CXA-101-02試験）（外国人データ）[30)]

軽度腎機能障害者6例（男性1例、女性5例）並びに性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者6例（男性1例、女性5例）にセフトロザン1 gを60分かけて単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータを表に示す。軽度腎機能障害者におけるセフトロザンの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均の増加は、腎機能正常者と比較して臨床的に意味がある差ではなかった。

軽度腎機能障害者及び腎機能正常者にセフトロザン1 gを60分かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ［幾何平均（変動係数%）］

	軽度腎機能障害（6例） CL_{CR}：50～80 mL/min	腎機能正常（6例） CL_{CR}：80 mL/min超	変化率†（%）
C_{max}（μg/mL）	72.1（23.6）	68.2（21.5）	5.7
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	243（17.2）	219（14.6）	11.1

†（軽度腎機能障害者－腎機能正常者）／腎機能正常者×100%

② 軽度及び中等度腎機能障害者対象海外臨床試験（CXA-201-02試験）（外国人データ）[31)]

軽度腎機能障害者6例（並びに性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者5例）と中等度腎機能障害者7例（並びに性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者6例）の合計24例に本剤1.5 gを60分かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの血漿中薬物動態パラメータを表に示す。

軽度腎機能障害者に本剤を単回静脈内投与した際のタゾバクタム又はセフトロザンの曝露量に、腎機能正常者と比べて臨床的に意味のある増加はみられなかった。

中等度腎機能障害者に本剤1.5 gを単回静脈内投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、腎機能正常者と比べてそれぞれ2.0倍及び約2.5倍であったことから、腎機能に応じて用量の減量が必要と考えられた。

軽度腎機能障害者及び腎機能正常者に本剤1.5 gを60分かけて単回静脈内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［幾何平均（幾何変動係数%）］

	タゾバクタム		セフトロザン	
	正常（5例） CL_{CR}： ≧90 mL/min	軽度（6例） CL_{CR}： 60～89 mL/min	正常（5例） CL_{CR}： ≧90 mL/min	軽度（6例） CL_{CR}： 60～89 mL/min
C_{max}（μg/mL）	16.4（9.3）	22.1（15.9）	76.0（13.3）	98.7（24.7）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	27.0（17.3）	34.8（13.5）	244（20.5）	307（10.9）

中等度腎機能障害者及び腎機能正常者に本剤1.5 gを60分かけて単回静脈内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［幾何平均（幾何変動係数%）］

	タゾバクタム		セフトロザン	
	正常（6例） CL_{CR}： ≧90 mL/min	中等度（7例） CL_{CR}： 30～59 mL/min	正常（6例） CL_{CR}： ≧90 mL/min	中等度（7例） CL_{CR}： 30～59 mL/min
C_{max}（μg/mL）	20.0（27.9）	26.4（6.9）	76.1（51.5）	85.0（25.2）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	32.8（15.8）	65.1（20.9）	224（25.7）	556（37.8）

③ 重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする末期腎不全者対象海外臨床試験（CXA-REN-11-01 試験）（外国人データ）[29)]

重度腎機能障害者（推定 CL_{CR}<30 mL/min）6 例には単回で、血液透析を必要とする末期腎不全者 6 例には血液透析の前後に、それぞれ本剤 750 mg を 60 分かけて静脈内投与した。

重度腎機能障害者では、健康成人並びに軽度及び中等度腎機能障害者と比較してタゾバクタム／セフトロザン及びタゾバクタム代謝物 M1 の曝露量は高かったことから、用量調節が必要と考えられた。また、末期腎不全者においては、血液透析開始直後にタゾバクタム／セフトロザン及びタゾバクタム代謝物 M1 の濃度が速やかに低下したことから、血液透析後の本剤の投与が推奨される（「Ⅶ. 8. 透析等による除去率」の項参照）。

重度腎機能障害者†に本剤 750 mg を 60 分かけて単回静脈内投与した際のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータ［幾何平均（変動係数%）］

	セフトロザン（6 例）	タゾバクタム（6 例）	タゾバクタム代謝物 M1（6 例）
C_{max}（μg/mL）	48.6（27.8）	14.9（22.2）	2.1（20.0）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	526（23.1）	50.8（26.5）	57.9（29.9）

†CL_{CR}<30 mL/min

重度腎機能障害者†に本剤 750 mg 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パラメータ［算術平均（変動係数%）］

	セフトロザン（6 例）	タゾバクタム（6 例）
C_{max}（μg/mL）	49.9（27.8）	15.2（22.2）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	537（23.1）	52.4（26.5）

†CL_{CR}<30 mL/min

血液透析を必要とする末期腎不全者†に 1 日目の透析終了直後に本剤 750 mg を 60 分かけて単回静脈内投与した際のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータ［幾何平均（変動係数%）］

	セフトロザン（6 例）	タゾバクタム（6 例）	タゾバクタム代謝物 M1（6 例）
C_{max}（μg/mL）	43.4（24.8）	20.6（26.1）	9.0（40.2）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	1490（44）	94.1（47.4）	ND

†1 回当たり 4 時間の間歇的高効率血液ろ過透析［1 週間に 3 回（透析間隔は約 72、48 及び 48 時間）］を組み入れ前に少なくとも 3 ヵ月受けている患者

ND：算出せず

④ 外国人細菌性肺炎患者及び重症患者を対象とした海外臨床試験（007 試験）（外国人データ）[22)]

人工呼吸器を装着しており、標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者 26 例を対象とし、CL_{CR} が 50 mL/min を超える又は 30～50 mL/min の患者に対しては、それぞれ本剤 3 g 又は 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて計 4～6 回［気管支肺胞洗浄（Bronchoalveolar lavage：BAL）のスケジュールに依存］静脈内投与した。また、ベースラインで CL_{CR} が 15～29 mL/min の患者には、本剤 750 mg を 8 時間ごとに 60 分かけて計 6 回（定常状態に到達させるため）静脈内投与した。

タゾバクタム及びセフトロザンの肺上皮被覆液（Epithelial lining fluid：ELF）中の T_{max} はそれぞれ 2 時間及び 6 時間であり、いずれも血漿中の T_{max}（1 時間）に比べ遅いことが示された。ELF 中のタゾバクタムの遊離型薬物濃度が閾値濃度（Threshold concentration：C_T）を超えている時間の投与間隔に対する割合（$\%fT>C_T$）（C_T：1μg/mL）及びセフトロザンの遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度（MIC）を超えている時間の投与間隔に対する割合（$\%fT>MIC$）（MIC：8μg/mL）は、いずれも 100%であった。

また、人工呼吸器を装着しており標準的な抗菌薬投与下の、CL_{CR} が 180 mL/min 以上で APACHE（Acute physiology and chronic health evaluation）Ⅱスコアが 12 以上 35 以下の腎クリアランスが亢進した重症患者 10 例に本剤 3 g を 60 分かけて単回静脈内投与したとき、タゾバクタム及びセフトロザンの消失半減期は、それぞれ約 1.5 時間及び約 2.6 時間であった。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 μg/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 μg/mL 超を維持していた。

したがって、腎機能が亢進した重症患者に本剤を投与する際、用量の調節は不要である。

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 CL_{CR} に応じて本剤 0.75、1.5 又は 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した際の最終投与日の血漿中タゾバクタム及びセフトロザン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（23 例）	セフトロザン（23 例）
C_{max}（μg/mL）	26.1（21.8，31.3）‡	100（84.2，120）‡
$AUC_{0\text{-}8hr}$（μg・hr/mL）	61.9（49.6，77.2）	394（323，481）

†血漿中総薬物濃度による AUC 及び C_{max}　‡24 例

腎クリアランスが亢進した重症患者に本剤 3 g を 60 分かけて単回静脈内投与した際の血漿中タゾバクタム及びセフトロザン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（10 例）	セフトロザン（10 例）
C_{max}（μg/mL）	17.4（13.5，22.5）	68.9（55.0，86.5）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	34.8（21.7，55.9）†	223（152，327）
$t_{1/2}$（hr）‡	1.47（43.5）†	2.59（51.1）
T_{max}（hr）§	1.02（0.983，1.07）	1.02（0.983，1.07）

†9 例　‡$t_{1/2}$：幾何平均（変動係数%）　§中央値（最小値,最大値）

注）本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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 1.5 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。

CL_{CR}30～50 mL/min の用法・用量は「1 回 750 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、CL_{CR}15～29 mL/min の用法・用量は「1 回 375 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、血液透析中の腎不全患者の用法・用量は「1 回 150 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与。ただし、初回のみ 750 mg を 60 分かけて投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。」

〈敗血症、肺炎〉

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。

CL_{CR}30～50 mL/min の用法・用量は「1 回 1.5 g を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、CL_{CR}15～29 mL/min の用法・用量は「1 回 750 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与」、血液透析中の腎不全患者の用法・用量は「1 回 450 mg を 1 日 3 回 60 分かけて投与。ただし、初回のみ 2.25 g を 60 分かけて投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。」

なお、CL_{CR} 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。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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］

（解説）　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 過敏症を起こすおそれがあるため設定した。

2.2 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た。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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］

（解説）　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 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た。本剤の承認までに実施された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ないが、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た。

8.2 〈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（CXA-cIAI-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なかった。cUTI 患者を対象とした海外試験（CXA-cUTI-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た。

8.3 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た。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）

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た。

(2) 腎機能障害患者

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］

（解説）

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る。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た。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

＜参考＞

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ため、肝機能障害患者での本剤の用量調節は不要である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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300 mg/kg/日［本剤3 g（タゾバクタム1 g、セフトロザン2 g）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。

（解説）
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ない。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た。

(6) 授乳婦

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。

（解説）
授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳中の女性及び乳児への影響は不明であることから設定した。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ないが、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る。

(7) 小児等

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。

（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た。

(8) 高齢者

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］

（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た。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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た。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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）

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 国内外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験、CXA-cIAI-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）では報告されていないが、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ないが、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、注意喚起した。

11.1.2 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る。国内外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験、CXA-cIAI-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）みられた。以上を踏まえ設定した。

11.1.3 急性腎障害は、国内外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験、CXA-cIAI-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）みられた。以上を踏まえ設定した。

11.1.4 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（メロペネム群）で 2.2%（8/359 例）に認められた。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、外国人）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た。以上を踏まえ設定した。

(2) その他の副作用

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腟カンジダ症を含む）、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 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

（解説）

国内外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05 試験、CXA-cIAI-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た。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	014 試験及び 013 試験の併合	CXA-cUTI-10-04/05 試験及び CXA-cIAI-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）
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）

項目	014 試験及び 013 試験の併合	CXA-cUTI-10-04/05 試験及び CXA-cIAI-10-08/09 試験の併合	008 試験	合計
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
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・ディフィシレ大腸炎	1（0.5）	2（0.2）	4（1.1）	7（0.4）
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0（0.0）	1（0.1）	2（0.6）	3（0.2）
外陰部腟カンジダ症	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）
外陰部腟炎	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）
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）

項目	014 試験及び 013 試験の併合	CXA-cUTI-10-04/05 試験及び CXA-cIAI-10-08/09 試験の併合	008 試験	合計
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
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）**
腟分泌物	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）

014 試験及び 013 試験の併合：国内第Ⅲ相試験（尿路感染症・腹腔内感染症）
CXA-cUTI-10-04/05 試験及び CXA-cIAI-10-08/09 試験の併合：海外第Ⅲ相試験（尿路感染症・腹腔内感染症）
008 試験：国際共同第Ⅲ相試験（人工呼吸器を装着した院内肺炎）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

（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た。

10. 過量投与

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[29]。

（解説）
重度腎機能障害者を対象とした第 I 相試験において透析の影響を確認した結果を記載した。過量投与時には本剤の投与を中止し、一般的な対処療法を行うこと。

11. 適用上の注意

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 10 mL 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 11.4 mL）。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 100 mL 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。

（解説）　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応
14.1.1、14.1.2 臨床試験実施時の手順に基づき、希釈／投与手順を設定した。以下表を参考に溶解液入りバイアルから全量又は必要量を取り、希釈する。

用量調節時の投与量

〈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	バイアルからの抜き取り量
50 mL/min 超	1.5 g	約 11.4 mL（全量）
30～50 mL/min	750 mg	約 5.7 mL
15～29 mL/min	375 mg	約 2.9 mL
血液透析中の腎不全患者 初回量	750 mg	約 5.7 mL
維持量	150 mg	約 1.2 mL

〈敗血症、肺炎〉

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）†	本剤	バイアルからの抜き取り量
50 mL/min 超	3 g	約 22.8 mL（2 バイアル全量）
30～50 mL/min	1.5 g	約 11.4 mL（全量）
15～29 mL/min	750 mg	約 5.7 mL
血液透析中の腎不全患者 初回量	2.25 g	約 17.1 mL（全量＋半量）
維持量	450 mg	約 3.5 mL

† Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{CR}

本剤 3 g：タゾバクタム 1 g／セフトロザン 2 g

本剤 2.25 g：タゾバクタム 0.75 g／セフトロザン 1.5 g

本剤 1.5 g：タゾバクタム 0.5 g／セフトロザン 1 g

本剤 750 mg：タゾバクタム 250 mg／セフトロザン 500 mg

本剤 450 mg：タゾバクタム 150 mg／セフトロザン 300 mg

本剤 375 mg：タゾバクタム 125 mg／セフトロザン 250 mg

本剤 150 mg：タゾバクタム 50 mg／セフトロザン 100 mg

14.1.3 本剤の希釈後の安定性試験の結果に基づき設定した。

14.1.4 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た。

14.1.5 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た。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [32)]

試験	動物・試料	投与経路	セフトロザン投与量又は濃度	結果
心血管系				
hERG カリウムチャネルに対する影響	HEK293 細胞	*in vitro*	0、100、300、1000 μM	影響認められず
心血管系への影響	雄ラット（3 匹／群）	静脈内	100、320、1,000 mg/kg	1000 mg/kg 群では統計学的に有意な一過性の血圧低下と心拍数減少がみられ、320 mg/kg 群では統計学的に有意な心拍数減少が認められた。
心血管系への影響	雄イヌ（4 匹）	静脈内	0、30、100、300 mg/kg	300 mg/kg 群の 1 例で投与 15 分後に一過性の心拍数の増加が認められた。
呼吸系				
呼吸系への影響	雄ラット（4 匹／群）	静脈内	0、68.9、207、689 mg/kg	影響認められず
中枢神経系				
マウス及びラットの脳室内投与による痙攣誘発作用	雄マウス（10 匹／群）及び雄ラット（8 又は 9 匹／群）	脳室内	マウス：100、200、400、600 μg/匹 ラット：400、566、800、1,131、1,600 μg/匹	痙攣を誘発するのに要するセフトロザンの 50% 作用量（ED_{50}）は、マウスで 428μg/例、ラットで 789μg/例であった。
ラットの中枢神経系への影響	雄ラット（10 匹／群）	静脈内	0、68.9、207、689 mg/kg	影響認められず
免疫系				
ヒスタミン遊離作用	ヒト末梢血白血球	*in vitro*	0、0.3、1、3 mg/mL	影響認められず

hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

(3) その他の薬理試験 [33)]

128～130 種類の標的外の分子（受容体及び酵素）パネルに対してセフトロザン（766 μg/mL）、タゾバクタム（448 μg/mL）及びタゾバクタム M1 代謝物（30 μg/mL）の *in vitro* 結合阻害活性（無血清下）の検討を行った。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム M1 代謝物は、それぞれ 16 種類、1 種類及び 2 種類の分子に対する結合を 50%超で阻害した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [34)]

1) タゾバクタム／セフトロザン併用

タゾバクタム／セフトロザン併用の単回投与毒性試験は実施していないが、単回投与後の毒性はタゾバクタム／セフトロザン併用の反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

動物種	投与経路	タゾバクタム／セフトロザン投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
雌雄ラット（10 匹/群）	静脈内	0/0、0/1,000、500/0、50/100、125/250、500/1,000	雌雄：>500/1,000
雌雄イヌ（3 匹/群）	静脈内	0/0、0/300、150/0、50/100、150/300	雌雄：>150/300

2) セフトロザン単独

動物種	投与経路	セフトロザン投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
雌雄マウス（3 匹/群）	静脈内	500、1,000、1,500、2,000	雌雄：2,000†
雌雄ラット（5 匹/群）	静脈内	1,000、2,000	雌雄：>2,000
雌雄イヌ（3 匹/群）	静脈内	500、2,000	雌雄：>2,000

†2,000 mg/kg 群の全例に痙攣が発現し、その後雌雄各 2 例が死亡。

(2) 反復投与毒性試験 [35)]

1) タゾバクタム／セフトロザン併用

動物種	投与経路	タゾバクタム／セフトロザン投与量／期間	結果
雌雄ラット 10 匹/群	静脈内	0/0、0/1,000、500/0、50/100、125/250、500/1,000 mg/kg/日 28 日間	併用投与群で認められた変化は、個々の薬物の単独投与で観察された変化と一致しており、回復性が認められ、新規の所見及び予測できない毒性は認められなかった。腎臓に重量増加及び硝子滴並びに肝臓に重量増加及びグリコーゲンの蓄積がみられたが、いずれも適応性変化であり、無毒性量は 500/1,000 mg/kg/日と考えられた。
雌雄イヌ 3 匹/群	静脈内	0/0 、 0/300 、 150/0 、 50/100、150/300 mg/kg/日 14 日間	投与に関連する所見は認められなかった。無毒性量は、150/300 mg/kg/日であった。

2) セフトロザン単独

動物種	投与経路	セフトロザン投与量／期間	結果
雌雄ラット 10 匹/群	静脈内	0、100、300、1,000 mg/kg/日 28 日間	300 mg/kg/日以上の群で、腎臓の重量増加とともに皮質近位尿細管に硝子滴（電子顕微鏡検査により二次リソソームと確認）が認められた。 腎臓の変化は適応性変化であり、無毒性量は 1,000 mg/kg/日と考えられた。
雌雄ラット 10 匹/群	静脈内	0、100、300、1,000 mg/kg/日 28 日間	毒性学的に意義のある所見は観察されなかった。 無毒性量は 1,000 mg/kg/日と考えられた。
雌雄イヌ 0、100、300 mg/kg 3 匹/群 1000 mg/kg 6 匹/群	静脈内	0、100、300、1,000 mg/kg/日 28 日間	300 mg/kg/日以上の群で、腎臓に硝子滴（電子顕微鏡検査により二次リソソームと確認）が認められた。 1,000 mg/kg/日群で、嘔吐、耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、流涎、並びに側臥位が観察された。 腎臓の変化は適応性変化であり、無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験 [36)]

＜タゾバクタム／セフトロザン＞

in vitro 試験として L5178Y*Tk*$^{+/-}$マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験（mouse lymphoma assay：MLA）、ほ乳類細胞染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験を実施した結果、染色体異常試験の高濃度条件下で陽性であったが、その他の試験で陰性であった。

＜セフトロザン＞

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHO 細胞を用いた *Hprt* 遺伝子座前進突然変異試験（HPRT 試験）、CHL 細胞を用いた染色体異常試験（染色体異常試験）、MLA、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核試験、及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験を実施した結果、MLA の一部の高濃度条件下で陽性であったが、その他の試験では陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

＜参考＞

臨床での投与期間は短期間（14 日以内）を想定していること、*in silico* 解析で変異原性の警告構造が示されなかったこと、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が陰性であったこと並びに反復投与毒性試験で臓器及び組織に増殖性の変化は認められていないことから、セフトロザン単独及びタゾバクタム併用のがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験 [37)]

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

＜タゾバクタム＞

雌雄ラットにタゾバクタムを 40、160 及び 640 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回腹腔内投与した試験において、母動物に毒性（盲腸の隆起／変色、体重及び／又は摂餌量の減少）が認められたが、受胎能及び生殖能に影響は認められなかったことが報告されている。受胎能に関する本試験での無毒性量は 640 mg/kg であった。

＜セフトロザン＞

雌雄ラット（約 9～10 週齢、25 匹/性/群）にセフトロザンを 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/日の用量で静脈内投与した。雌雄の生殖能、受胎能、及び初期胚発生にセフトロザンによる影響は認められず、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験での無毒性量は 1,000 mg/kg/日であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

＜タゾバクタム＞

ラットの妊娠 7～17 日にタゾバクタムを 125、500 及び 3,000 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回静脈内投与した試験において、3,000 mg/kg/日で母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）が認められたが、胚・胎児発生への影響及び催奇形性は認められなかったことが報告されている。

＜セフトロザン＞

妊娠マウス（約 12 週齢、各群 25～28 匹）の妊娠 6～15 日に、セフトロザンを 0、300、1,000 及び 2,000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回静脈内投与した。母動物及び胚・胎児に毒性変化は認められず、催奇形性を示唆する変化も認められなかった。
本試験における胚・胎児発生に関する無毒性量は 2,000 mg/kg/日であった。

妊娠ラット（約 12 週齢、各群 23～25 匹）の妊娠 6～17 日に、セフトロザンを 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復静脈内投与した。1,000 mg/kg/日群において、母動物毒性として体重増加抑制が認められた。胚・胎児に毒性変化は認められず、催奇形性を示唆する変化も認められなかった。
本試験における胚・胎児発生に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

＜タゾバクタム＞

雌ラットにタゾバクタムの投与を交配前 15 日より開始し、交配期間、妊娠及び授乳期間を通して 1 日 2 回腹腔内投与した試験において、640 mg/kg/日群で着床数の減少とこれに伴う生存胎児数の減少、死産児数の増加及び腎臓の発生に回復性のある遅延が認められ、無毒性量は 160 mg/kg/日であったことが報告されている。

ラットの妊娠 17 日から授乳 21 日までタゾバクタムを 40、320 及び 1,280 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回腹腔内投与した試験において、母動物毒性（全用量群での摂餌量の減少、及び 1,280 mg/kg/日群での体重の減少）が認められたことが報告されている。本試験の出生児では、320 mg/kg/日以上の群で授乳期の体重減少及び死産児数の増加、1,280 mg/kg/日群で離乳後早期の体重減少が認められた。本試験の無影響量は 40 mg/kg/日であった。

＜セフトロザン＞

妊娠ラット（約 14 週齢、各群 25 匹）の妊娠 6 日～授乳 20 日にセフトロザンを 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回静脈内投与した。1,000 mg/kg/日で投与した群では、母動物に懸念の必要がない摂餌量減少と、投与部位局所（尾静脈）に毒性変化（紅斑、浮腫、落屑、白化、皮下出血及び壊死）が認められた。300 及び 1,000 mg/kg/日で投与した群では、F_1 出生児の聴覚性驚愕反応に影響が認められた。母動物についての包括的な無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。F_1 出生児の神経行動についての無毒性量は 100 mg/kg/日であった。F_1 出生児の発生／幼若期の毒性、生殖毒性及び腎臓（病理所見）、並びに F_2 出生児の幼若期の毒性に関する無毒性量は、1,000 mg/kg/日と考えられた。

4) 幼若動物を用いた試験

＜タゾバクタム／セフトロザン併用＞

幼若ラット（6 匹/性/群）の生後 4～17 日に、タゾバクタム／セフトロザンを 1：2 の用量比（0/0、25/50、150/300 及び 500/1,000 mg/kg/日）で 1 日 1 回 14 日間皮下投与した。500/1,000 mg/kg/日群で一般状態の変化（自発運動の低下、立ち直り反射の消失／障害、運動失調）、肝臓及び腎臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに腎臓近位尿細管上皮の細胞質空胞化が認められた。加えて、同用量で腎臓に硝子滴（雄のみ）、尿細管好塩基性化及び線維化が認められた。150/300 mg/kg/日群では、肝臓及び腎臓重量の増加、並びにこれらに関連する小葉中心性肝細胞肥大及び腎臓近位尿細管上皮の細胞質空胞化が認められたが、懸念すべき所見ではないと考えられ、本試験における無毒性量は 150/300 mg/kg/日とした。

幼若ラット（20 匹/性/群）の生後 4～31 日に、タゾバクタム／セフトロザンを 1：2 の用量比（0/0、25/50、150/300 及び 500/1,000 mg/kg/日）で 1 日 1 回 28 日間皮下投与した。500/1,000 mg/kg/日群で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大がみられたが、タゾバクタムに関連する適応性変化と考えられた。500/1,000 mg/kg/日群で一般状態の変化として自発運動の低下及び立ち直り反射の障害が認められたことから、無毒性量は 150/300 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験 [38)]

＜タゾバクタム／セフトロザン＞

タゾバクタム／セフトロザンをラットに 500/1,000 mg/kg/日までの用量で 1 日 1 回 28 日間静脈内投与した試験（投与液中濃度 100/200 mg/mL）、又はイヌに 150/300 mg/kg/日までの用量で 1 日 2 回 14 日間静脈内投与した試験（投与液中濃度 15/30 mg/mL）では、投与部位に変化は認められなかった。

タゾバクタム／セフトロザンを幼若ラットの生後 4～31 日に用量比 1：2 の 25/50、150/300 及び 500/1,000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回皮下投与した試験では、投与部位に皮下出血及び各種細胞浸潤がみられたが、28 日間の休薬後には回復が認められた。

＜タゾバクタム＞

雌雄マウス及びラットにタゾバクタムを 5,000 mg/kg（投与液濃度は 40%、約 400 mg/mL）の用量で単回静脈内投与した試験で、投与後の尾部に壊死及び痂皮／欠落が認められたことが報告されている。

＜セフトロザン＞

単回静脈内投与試験では、マウス、ラット及びイヌで最高 2,000 mg/kg（投与液濃度は 200 mg/mL）の用量まで投与したが、投与部位に変化は認められなかった。

100～2,000 mg/kg/日の用量（投与液濃度は 10～200 mg/mL）でマウス及びラットの尾静脈に 1 日 1 回反復投与した結果、投与部位局所に変化（紅斑、浮腫、落屑、皮下出血、血管周囲出血、痂皮、血管周囲線維化、内膜肥厚、炎症性細胞浸潤、及び紫色変色）が認められた。
イヌにおいて最高 1,000 mg/kg/日（投与液濃度は 200 mg/mL）の用量まで 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したが、投与部位に変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 [39)]

ラットにセフトロザンを最高 1,000 mg/kg/日までの用量で 1 日 1 回 4 日間反復静脈内投与した結果、光毒性は認められなかった。タゾバクタムは波長 290～700nm の光を吸収しないため、光毒性はないと考えられた。

2) 抗原性試験 [39)]

タゾバクタム及びセフトロザンに強い抗原性は認められなかった。タゾバクタム及びセフトロザンをそれぞれ単独でマウス及びモルモットに感作性増強条件の非存在下で投与したが、抗原性は認められなかった。セフトロザンは、強力な感作性増強物質の存在下では弱い抗原性が認められた。

3) 免疫毒性試験 [39)]

マウスにセフトロザンを単回皮下投与した膝窩リンパ節試験、マウスにセフトロザンを 5 日間静脈内投与した試験、ラット及びイヌを用いたセフトロザン単独の 28 日間反復静脈内投与試験、並びにタゾバクタムとセフトロザンを併用でラットに 28 日間静脈内投与又はイヌに 14 日間静脈内投与した試験の成績より、セフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用投与しても、免疫系細胞に一貫した影響は認められず、免疫毒性はないと考えられた。

タゾバクタムでは、ラット及びイヌに最長 6 ヵ月間反復投与した試験で、免疫毒性を示唆する変化は認められなかったことが報告されている。

4) 依存性試験 [39)]

副次的薬理試験及び毒性試験成績より、タゾバクタム及びセフトロザンは、身体的依存又は薬物乱用を引き起こす可能性がほとんどないと考えられた。

5) 不純物の毒性試験

タゾバクタム及びセフトロザンの各原薬及び本配合剤に含まれるすべての不純物及び分解物の安全性は確認されている。各原薬及び本配合剤とも、重篤な細菌感染症治療のために予定される短期（14 日以内）の薬物投与に許容される量を上回る遺伝毒性不純物は存在しなかった。

6) 溶血性試験 [39)]

ヒトの赤血球を用いた *in vitro* 溶血性試験で、セフトロザンを 3,000μg/mL までの濃度で検討した結果、溶血性は認められなかった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：タゾバクタムナトリウム　該当しない

セフトロザン硫酸塩　該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：

該当しない

同 効 薬：

メロペネム水和物、ビバクタムナトリウム／セフタジジム水和物、レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、タゾバクタム／ピペラシリン水和物等

7. 国際誕生年月日

2014 年 12 月 19 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ザバクサ®配合 点滴静注用	2019 年 1 月 8 日	23100AMX00005000	2019 年 2 月 26 日	2019 年 6 月 25 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2019 年 12 月 20 日

効能・効果：
〈適応菌種〉本剤に感性の「セラチア属」及び「インフルエンザ菌」
〈適応症〉「敗血症」及び「肺炎」

用法・用量：
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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2019 年 1 月 8 日～2027 年 1 月 7 日
（膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍）
残余期間：2019 年 12 月 20 日～2027 年 1 月 7 日
（敗血症、肺炎）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ザバクサ®配合点滴静注用	6139506D1020	6139506D1020	126695501	622669501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1）Thabit AK, et al. *Am J Health Syst Pharm.* 2017; 74(1), e47-54.（PMID：28007721）
2）Xiao AJ, et al. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(1), 56-66.（PMID：26096377）
3）承認時評価資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-EB-13-05試験/018試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2.4）
4）社内資料：外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-MD-11-07試験/028試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2.3）
5）承認時評価資料：QT/QTc評価海外第Ⅰ相試験（CXA-QT-10-02試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2.10）
6）承認時評価資料：腎盂腎炎を含む外国人複雑性尿路感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cUTI-10-04/05試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.3）
7）承認時評価資料：外国人複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CXA-cIAI-10-08/09試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.4）
8）承認時評価資料：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）（2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.3.1）
9）承認時評価資料：複雑性尿路感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（014試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.1）
10）承認時評価資料：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）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.3.3、CTD 2.7.6.3.2）
11）日高裕介 他. 日本化学療法学会雑誌 2018, 66(5), 567-577.
12）Moyá B, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 3933-7.（PMID：20547785）
13）Takeda S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 826-30.（PMID：17145788）
14）社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2）
15）社内資料：日本人患者対象国内反復投与試験（013試験/014試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2）
16）承認時評価資料：肺炎患者の母集団薬物動態解析（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）
17）社内資料：薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3.3.1、CTD2.7.6.2）
18）社内資料：母集団薬物動態解析（2019年1月8日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
19）社内資料：母集団薬物動態解析（2019年12月20日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
20）社内資料：分布（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.4.1）
21）社内資料：外国人健康成人を対象とした肺への移行性試験（CXA-ELF-10-03試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3.4.1、2.7.6.2.5）
22）社内資料：外国人細菌性肺炎患者及び重症患者を対象とした肺への移行性試験（007試験）（2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.2.2.1、CTD 2.7.6.2.1）
23）Halstenson CE, et al. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34; 1208-17.（PMID：7738217）
24）Sörgel F, et al. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31(Suppl. A): 39-60.（PMID：8383655）
25）社内資料：代謝（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.5.1～2.6.4.5.3）
26）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）
27）社内資料：排泄（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.6.1、2.7.2.3.1.5）
28）社内資料：トランスポーターを介した薬物相互作用の検討（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.8.1.1～2.6.4.8.1.3）
29）社内資料：外国人重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする末期腎不全被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-REN-11-01試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.4、CTD 2.7.2.3.2.6、CTD 2.7.6.2.8）

30）社内資料：外国人軽度腎機能障害者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-101-02試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.4、CTD 2.7.2.3.2.6、CTD 2.7.6.2.6）
31）社内資料：外国人軽度及び中程度腎機能障害者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CXA-201-02試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.4、CTD 2.7.2.3.2.6、CTD 2.7.6.2.7）
32）社内資料：安全性薬理試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.4.1.1）
33）社内資料：副次的薬理試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.3.1）
34）社内資料：単回投与毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.7）
35）社内資料：反復投与毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.3）
36）社内資料：遺伝毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.4）
37）社内資料：生殖発生毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.6.1）
38）社内資料：局所刺激性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.7）
39）社内資料：その他の毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.8.7）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、「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）」を適応症として2014年12月に米国で、2015年9月にEUで承認を取得した。
また、2019年6月に米国で「細菌性の院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia：HABP/Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia：VABP）」が、2019年8月にEUで「人工呼吸器関連肺炎（Ventilator-Associated Pneumonia：VAP）を含む院内肺炎（Hospital-Acquired Pneumonia：HAP）」が適応症として追加承認された。
小児については、2022年2月に米国で、2022年6月にEUでcUTI及びcIAI、2026年5月に米国でHABP/VABPにおける用法及び用量が追加承認された。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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1.5 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。

〈敗血症、肺炎〉

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。

米国及びEUでの承認状況

<table>
<tr><td>国　　名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td>ZERBAXA® (ceftolozane and tazobactam) for injection, for intravenous use</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>ZERBAXA® 1.5 g（ceftolozane/tazobactam）は、白色～黄色の無菌粉末で、単回投与調製用バイアルの注射剤である。
1バイアル中、セフトロザン 1 g（ceftolozane sulfate として 1.147 g）及びタゾバクタム 0.5 g（tazobactam sodium として 0.537 g）を含有する注射剤</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ZERBAXA (ceftolozane and tazobactam) is a combination of ceftolozane, a cephalosporin antibacterial, and tazobactam, a beta-lactamase inhibitor, indicated for the treatment of the following infections caused by designated susceptible microorganisms in adult and pediatric patients (at least 32 weeks gestational age):
•Complicated Intra-abdominal Infections (cIAI), used in combination with metronidazole. (1.1)
•Complicated Urinary Tract Infections (cUTI), Including Pyelonephritis. (1.2)
•Hospital-acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP). (1.3)

<u>Usage to Reduce Development of Drug-Resistant Bacteria</u>
To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZERBAXA and other antibacterial drugs, ZERBAXA should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. (1.4)</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>• Administer all doses of ZERBAXA every 8 hours by intravenous infusion over 1 hour in adult patients. (2.1)
• Administer all doses of ZERBAXA every 8 hours by intravenous infusion over 1 hour in pediatric patients (at least 32 weeks gestational age) with cIAI or cUTI. (2.2)
• Administer all doses of ZERBAXA every 8 hours by intravenous infusion over 2 hours in pediatric patients (at least 32 weeks gestational age) with HABP/VABP. (2.2)

Recommended Dosage of ZERBAXA by Infection in Adult Patients (2.1)
<table><tr><th>Infection</th><th>Dose</th><th>Duration of Treatment</th></tr><tr><td>cIAI*</td><td>ZERBAXA 1.5 g†‡</td><td>4 to 14 days</td></tr><tr><td>cUTI, Including Pyelonephritis</td><td>ZERBAXA 1.5 g†‡</td><td>7 days</td></tr><tr><td>HABP/VABP</td><td>ZERBAXA 3 g†§</td><td>8 to 14 days</td></tr></table>* Used in conjunction with metronidazole 500 mg intravenously every 8 hours
† Administer all doses of ZERBAXA intravenously every 8 hours over 1 hour
‡ Provides 1 g ceftolozane and 0.5 g tazobactam
§ Provides 2 g ceftolozane and 1 g tazobactam

Recommended Dosage of ZERBAXA by infection in Pediatric Patients (at least 32 weeks gestational age) (2.2)
<table><tr><th>Infection</th><th>Dose</th><th>Duration of Treatment</th></tr><tr><td>cIAI*</td><td>ZERBAXA 30 mg/kg#§ up to a maximum dose of 1.5 g†Þ</td><td>5 to 14 days</td></tr><tr><td>cUTI, Including Pyelonephritis</td><td>ZERBAXA 30 mg/kg#§ up to a maximum dose of 1.5 g†Þ</td><td>7 to 14 days</td></tr><tr><td>HABP/VABP (at least 32 weeks gestational age to less than 2 years)</td><td>ZERBAXA 60 mg/kgß up to a maximum dose of 3 g‡â¶</td><td>8 to 14 days</td></tr><tr><td>HABP/VABP (from 2 years and older)</td><td>ZERBAXA 75 mg/kgê up to a maximum dose of 3 g‡â¶</td><td>8 to 14 days</td></tr></table>* Used in conjunction with metronidazole.
†Administer all doses of ZERBAXA intravenously every 8 hours over 1 hour in pediatric patients with cIAI or cUTI.
‡Administer all doses of ZERBAXA intravenously every 8 hours over 2 hours in pediatric patients with HABP/VABP.
§Pediatric patients with cIAI or cUTI weighing greater than 50 kg should not exceed a maximum dose of 1.5 g.
¶Pediatric patients with HABP/VABP weighing greater than 40 kg should not exceed a maximum dose of 3 g.</td></tr>
</table>

	#Provides 20 mg/kg ceftolozane and 10 mg/kg tazobactam. ÞProvides 1 g ceftolozane and 0.5 g tazobactam. ßProvides 40 mg/kg ceftolozane and 20 mg/kg tazobactam. àProvides 2 g ceftolozane and 1 g tazobactam. èProvides 50 mg/kg ceftolozane and 25 mg/kg tazobactam. • Dosage adjustment is recommended in adult patients and in pediatric patients aged 2 years of age and older with renal impairment. There is insufficient information to recommend a dosage for pediatric patients younger than 2 years of age with renal impairment. (2.3, 2.4) • See Full Prescribing Information for instructions on the preparation of solutions. (2.3) • For doses above 1.5 g, reconstitute a second vial in the same manner as the first one, withdraw an appropriate volume (per Table 4 in the Full Prescribing Information), and add to the same infusion bag. (2.3)

（2026 年 7 月現在の添付文書）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における使用上の注意

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 300 mg/kg/日［本剤 3 g（タゾバクタム 1 g、セフトロザン 2 g）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。

米国添付文書の記載内容（2026 年 7 月現在）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data available on ZERBAXA, ceftolozane or tazobactam use in pregnant women to allow assessment of a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Available data from published prospective cohort studies, case series, and case reports over several decades have not identified an association of cephalosporin use during pregnancy with major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes (see Data). Neither ceftolozane nor tazobactam produced embryo-fetal toxicity when administered to rodents during the period of organogenesis at ceftolozane doses approximately 3.5 times higher in mice and 2 times higher in rats than the maximum recommended human dose (MRHD) of 2 grams every 8 hours based on plasma AUC comparison or at tazobactam doses approximately 10 times higher in rats than the MRHD of 1 gram every 8 hours based on body surface area comparison. In pre-postnatal studies, where pregnant rats were administered intravenous ceftolozane or intraperitoneal tazobactam in gestation and through the lactation period, ceftolozane was associated with a decrease in auditory startle response in first generation offspring at a dose lower than the MRHD based on AUC comparison, and tazobactam was associated with reduced maternal body weight gain and increased stillbirths at a dose equivalent to approximately 4 times the MRHD and reduced fetal body

weights in first generation offspring at a dose approximately equivalent to the MRHD based on body surface area comparison (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

While available studies with multiple cephalosporins cannot definitively establish the absence of risk, published data from prospective cohort studies, case series, and case reports over several decades have not identified an association of cephalosporin use during pregnancy with major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Available studies have methodologic limitations, including small sample size, retrospective data collection, and inconsistent comparator groups.

Animal Data

Ceftolozane

Embryo-fetal development studies were performed in mice administered intravenous ceftolozane at doses of 300, 1000, and 2000 mg/kg/day during the period of organogenesis (Gestation Day 6 through 15) and in rats administered intravenous ceftolozane in doses of 100, 300, and 1000 mg/kg/day during the period of organogenesis (Gestation Day 6 through 17). In mice, ceftolozane was not associated with maternal or embryo-fetal toxicity with doses up to the highest dose of 2000 mg/kg/ day (approximately 3.5 times the MRHD of 2 grams every 8 hours based on plasma AUC comparison). In rats, no embryo-fetal toxicity was observed, but maternal body weight gain was reduced at a ceftolozane dose of 1000 mg/kg/day. No adverse maternal effects in rats were observed at a dose of 300 mg/kg/day and no adverse embryo-fetal effects were observed at a dose of 1000 mg/kg/day (respectively equivalent to approximately 0.7- and 2-times the MRHD based on plasma AUC comparison).

In a pre-postnatal study in rats, intravenous ceftolozane administered during pregnancy and lactation (Gestation Day 6 through Lactation Day 20) was associated with a decrease in auditory startle response in postnatal Day 60 male pups at maternal doses greater than or equal to 300 mg/kg/day. No adverse effects were observed in rats at a dose of 100 mg/kg/day, a dose lower than the MRHD of 2 grams every 8 hours based on plasma AUC comparison.

Tazobactam

In an embryo-fetal study in rats, tazobactam was administered intravenously during the period of organogenesis (Gestation Day 7 through 17) at doses of 125, 500, and 3000 mg/kg/day. The high dose of 3000 mg/kg/day produced maternal toxicity (decreased food consumption and body weight gain) but was not associated with fetal toxicity. No adverse maternal effects were observed at a dose of 500 mg/kg/day and no adverse fetal effects were observed at a dose of 3000 mg/kg/day (respectively equivalent to approximately 2- and 10-times the MRHD of 1 gram every 8 hours based on body surface area comparison). In rats, tazobactam was shown to cross the placenta. Concentrations in the fetus were less than or equal to 10% of those found in maternal plasma.

In a pre-postnatal study in rats, tazobactam administered intraperitoneally in doses of 40, 320, and 1280 mg/kg/day at the end of gestation and during lactation (Gestation Day 17 through Lactation Day 21) was associated with decreased maternal food consumption and body weight gain at the end of gestation and significantly more stillbirths at the high dose of 1280 mg/kg/day. No effects on the physical development,

neurological function, or fertility and reproductive ability of first generation (F1) pups were noted, but postnatal body weights for F1 pups delivered to dams receiving 320 and 1280 mg/kg/day tazobactam were significantly reduced 21 days after delivery. The second generation (F2) fetuses were normal for all doses of tazobactam. No adverse effects on maternal reproduction were observed at doses up to 320 mg/kg/day and F1 body weights were not reduced at a dose of 40 mg/kg/day (respectively equivalent to approximately 1.0 and 0.1 times the MRHD of 1 gram every 8 hours based on body surface area comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ceftolozane or tazobactam in human milk. There are no data on the effects of tazobactam or ceftolozane on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZERBAXA and any potential adverse effects on the breastfed child from ZERBAXA or from the underlying maternal conditions.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026年7月現在）	The safety and effectiveness of ZERBAXA for the treatment of cIAI, cUTI, and HABP/VABP have been established in pediatric patients at least 32 weeks gestational age and older. Use of ZERBAXA in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of ZERBAXA in adults with additional pharmacokinetic and safety data from trials in pediatric patients with cUTI, cIAI, and HABP/VABP [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]. The safety profile of ZERBAXA in pediatric patients was similar to adults with cIAI, cUTI, and HABP/VABP treated with ZERBAXA [see Adverse Reactions (6.1)]. See Table 4 for recommended dosage in pediatric patients 2 years of age and older with renal impairment [see Dosage and Administration (2.4)]. There is insufficient information to establish dosing for pediatric patients younger than 2 years of age with renal impairment [see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]. The safety and effectiveness of ZERBAXA have not been established in pediatric patients less than 32 weeks gestational age. ZERBAXA is not recommended in pediatric patients younger than 2 years of age with renal impairment [see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)].

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

https://www.msdconnect.jp/products/zerbaxa/

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年7月改訂