



グラム陰性菌感染症診療における適切な抗菌薬選択

～AMR対策とザバクサ®の位置づけ～

座長

泉川 公一 先生

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野 教授
長崎大学病院 感染制御教育センター センター長

演者

東 桃代 先生 徳島大学病院 感染制御部(呼吸器・膠原病内科学分野) 副部長

鈴木 克典 先生 産業医科大学病院 感染制御部 部長

千酌 浩樹 先生 鳥取大学医学部附属病院 高次感染症センター センター長

(五十音順)

2000年以降、種々の多剤耐性グラム陰性菌が世界的規模で拡散し、公衆衛生学的な脅威となっている。わが国においても、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、AmpC産生菌、耐性緑膿菌などが報告され、特にESBL産生菌は医療施設のみならず、市中感染として日常的に認められるようになってきた。耐性菌による感染症については、抗菌薬の選択肢が限られ、治療に難渋するケースも少なくない。これらの耐性菌感染症のうち、特にESBL産生菌に対してカルバペネム系薬が多く使用されているが、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の出現も懸念されており、新しい抗菌薬の登場が待たれていた。

そのような中で、新規セフェム系薬の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のタゾバクタムナトリウム(以下、タゾバクタム)を配合した新規注射用抗菌薬、ザバクサ®配合点滴静注用(以下、ザバクサ®)が上市された。そこで今回は、薬剤耐性(AMR)対策の現状やザバクサ®の位置づけに加え、各施設における感染制御や抗菌薬適正使用の実態についてご討議いただいた。

※本冊子に記載されている薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。

グラム陰性菌感染症診療における適切な抗菌薬選択

～AMR対策とザバクサ®の位置づけ～

AMR対策アクションプランと耐性菌の現状



泉川 公一 先生

泉川(司会) 現在、グラム陰性菌の薬剤耐性化が世界的な脅威となっており、わが国でもその対策は喫緊の課題です。厚生労働省による「AMR対策アクションプラン」¹⁾では2020年までに全抗菌薬の使用量を3割(経口薬を5割、静注薬を2割)減らすことを目指しています。薬剤耐性ワンヘルス動向調査²⁾によると、全抗菌薬の使用量は2013年から2017年にかけて7.3%減少しており、特に経口薬の減少が報告されました。一方で静注抗菌薬の使用量は9.3%増加しており、現在の医療背景から注射薬の使用量を減らすことが容易ではないと感じます。

実際、国公立大学附属病院のサーベイランス³⁾でも、第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)、キノロン系薬を含む抗菌薬のAntimicrobial Use Density (AUD) 平均値は2008年から2015年にかけて約1.4倍に増加しており(図1)、特にペニシリン系薬の増加

が顕著で、TAZ/PIPCはAUDおよびDays Of Therapy (DOT) がともに増加していました。

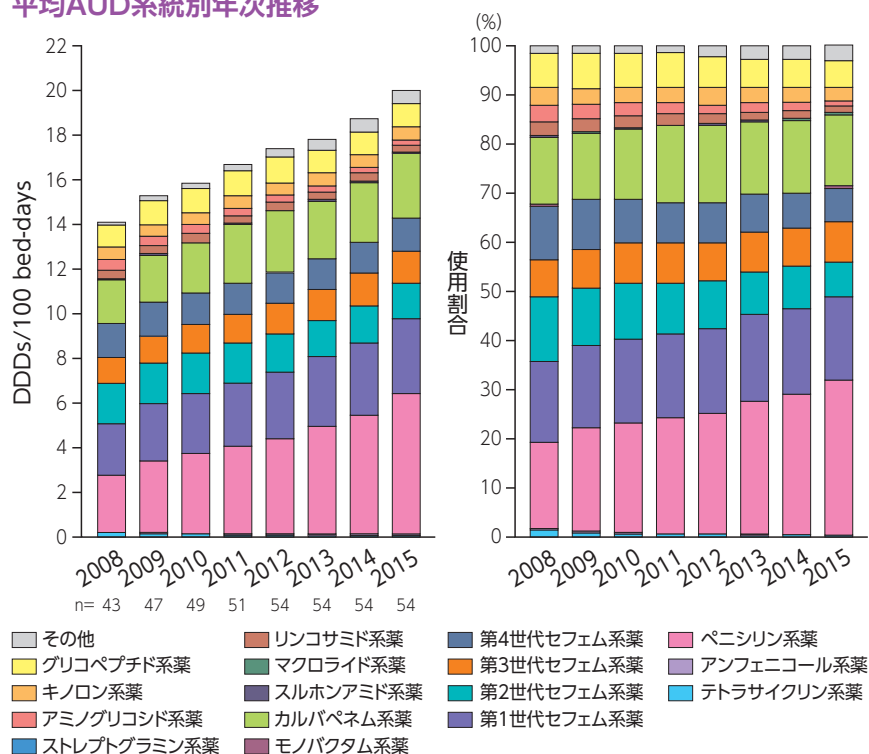
加えて、AMR対策アクションプランでは薬剤耐性率の指標も設定しており、大腸菌のフルオロキノロン耐性率25%以下が目標となりますが、2017年における耐性率は40.1%にまで達していることが報告されました²⁾。

薬剤耐性率が顕著に増加した背景の一つに、ESBL産生株の増加があると考えられます。2018年、当施設検査部による調査では、大腸菌のレボフロキサシン耐性率は、ESBL産生株で70%超、非ESBL産生株で30%以下であり、ESBL産生大腸菌は高率にキノロン耐性を示しました。このようなESBL産生大腸菌の検出率の増加は、国公立大学付属病院のサーベイランス³⁾、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスのいずれでも認められています⁴⁾。

これまでESBL産生菌に対してはカルバペネム系薬が多く使用されていますが、カルバペネム耐性やキノロン耐性の増加が懸念されており(図2)、今後、ESBL産生菌をどのように治療すべきか、抗菌薬適正使用支援チーム(Antimicrobial Stewardship Team: AST)および感染制御チーム(Infection Control Team: ICT)の両面からのアプローチが求められます。

図1 国公立大学附属病院における抗菌薬使用量状況

平均AUD系統別年次推移



対象と方法: 国公立大学附属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・薬剤師部会により国公立大学52大学55施設における、第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)、キノロン系薬を含む抗菌薬の使用状況をAntimicrobial Use Density (AUD) (DDDs: Defined Daily Dose/100 beds-days) について調査した。

泉川公一ほか、日治療誌、2018; 66(6): 738-748. より改変

東 徳島大学病院では、妊婦のB群溶血性連鎖球菌と併せてESBL産生大腸菌の有無を確認し、保菌者はNICU入室前に接触予防策を講じるようにしています。最近ではESBL産生大腸菌の保菌率が25~30%まで増加しており、市中の健康人にも広がっていると感じます。

また、東南アジア渡航歴のある人からカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)が検出されうる時代ですので、渡航歴があれば積極的に保菌検査を依頼しています。

泉川 当施設では、メタロβ-ラクタマーゼ産生株や多剤耐性緑膿菌(以下、MDRP)はほとんど検出されていませんが、多剤耐性アシネトバクター(MDRA)の海外からの持ち込み事例を経験し、病院でどのようにトリージすべきかが重要な課題となっています。

千酌 鳥取大学病院の院内マニュアルでも、海外の医療機関による診療歴がある感染症患者は隔離する取り決めをして、

そのような症例に備えています。

鈴木 比較的若年の日本人でも、海外生活が長く、耐性を持ち帰ってくるケースもあります。ここまで耐性菌が増えている現状をみると、渡航歴を問診項目に組み入れることも検討すべきであると感じます。

図2 AMR・薬剤耐性菌減少に向けた最大の課題

グラム陰性桿菌・ESBLとキノロン耐性の増加



泉川公一先生ご提供

ESBL産生菌に対する治療の現状と問題点



鈴木 克典 先生

鈴木 ESBL産生菌が検出されるリスク因子に「3ヶ月以内の入院歴」、「平均在院日数が長い」、「最近の抗菌薬の投与歴がある」、「不適切な抗菌薬が使用されていた」などが挙げられ⁵⁾、これらは同時に医療関連感染のリスク因子でもあります。しかし、ESBL産生菌は市中の健常人も保菌しているため、病院内の対応だけで感染を制御することは非常

に難しいといえます。

ESBL産生菌を考慮した治療戦略で問題となるのが、ESBLを含む分解酵素の範囲です。ESBLはペニシリン系薬、セフェム系薬に耐性を示すため(図3)、セファマイシン系薬、カルバペネム系薬、TAZ/PIPCが選択されます⁵⁾。そして、ESBL産生菌やAmpC産生菌に対する臨床効果や耐性状況を考慮した際に、カルバペネム系薬の使用が多くなっていると考えられます。カルバペネム系薬を全ての症例に使用した場合、緑膿菌の耐性化やCREの出現などが問題となるため、感染症治療とAMR対策との間で臨床医はジレンマを抱えています。

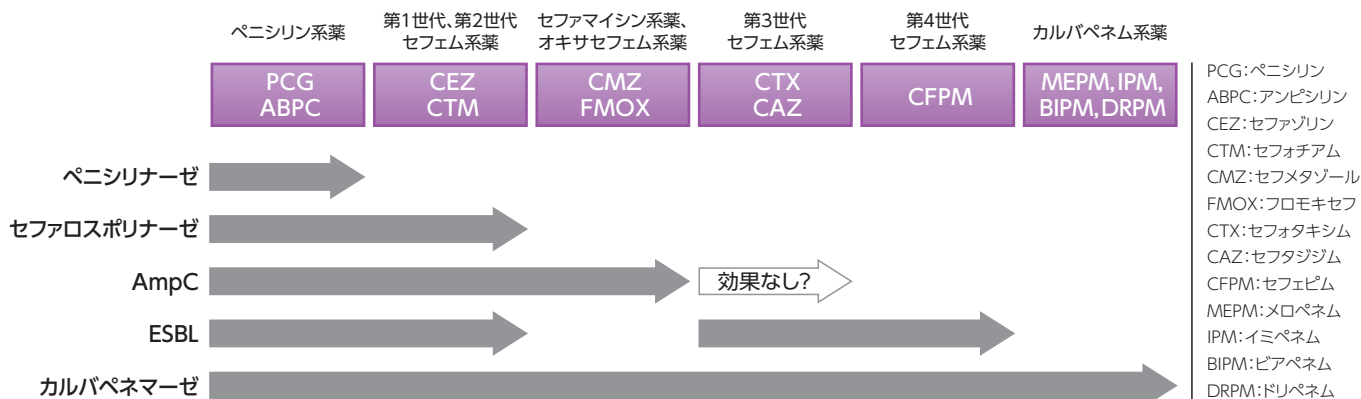
泉川 ESBL産生菌が市中でも広がってきた理由については、明確な理由は明らかになっていませんが、医療機関内において、改めて、AST・ICTがどのように介入していくか検討すべきと考えます。

東 カルバペネム系薬の処方量が多い診療科を的確に自施設で把握し、その診療科と協力してAST活動を進めていくことが重要です。消化器外科においてはASTカンファレンスにも参加してもらい、以前は多かった処方量が現在はかなり減少しています。

千酌 ESBL産生菌に対する治療で、カルバペネム系薬を温存する場合はどのような薬剤が選択肢となりますか。

鈴木 尿路感染症であればTAZ/PIPCを選択するケースがあります。一方、腹腔内感染症は、ドレナージを積極的に行うものの、抗菌薬はカルバペネム系薬が使用されることが多く、温存が難しい状況です。さらに、カルバペネム系薬からde-escalationすべきタイミングの判断が難しく、治療期間が長期化することも問題となっています。これらを踏まえ、カルバペネム系薬に替わる選択肢が強く望まれます。

図3 β-ラクタマーゼが抗菌薬を失活させる範囲



鈴木克典ほか、感染と抗菌薬、2019; 22(1): 17-23.

基礎的立場からみた ザバクサ®の特徴と役割



千酌 浩樹 先生

千酌 ESBL産生菌に有用な新たな治療薬が求められますが、最近、10年以上ぶりの新規注射用抗菌薬としてザバクサ®が登場しました。

セフトロザンの構造式において、側鎖は緑膿菌を含むグラム陰性菌に対する抗菌活性を増強し、β-ラクタマーゼへ安定なものとなっています。また、セフトロザンはピラゾール環を含む、分子側鎖の大きな立体構造により、AmpCの結合部位へのはまり込みを防ぎ、安定性を示します⁶⁾。そして、タゾバクタムを配合することにより、ESBLに対する安定性が高められています。

β-ラクタム系抗菌薬に対する主要な耐性化メカニズムには、①β-ラクタマーゼ(ESBL、AmpCなど)による抗菌薬の不活化、②外膜変化による低透過性、③多剤排出ポンプによる能動的な薬剤排出が挙げられます。ザバクサ®はこれらの耐性化機序に安定しており、緑膿菌のOprD欠損株においてもMIC値(中央値)が2μg/mLと高い抗菌力を保ち、AmpC産生株においてもMIC値(中央値)が4μg/mLと感性を示しました⁷⁾(表1)。

ESBL産生腸内細菌科細菌に有効な薬剤でも、AmpC産生菌や薬剤排出ポンプに対しては耐性を示す薬剤があり、

臨床ではこれらに影響を受けにくいカルバペネム系薬の使用が増加する傾向にありました。ザバクサ®はESBL、AmpC、ボーリン欠損、薬剤排出ポンプにも安定しており、近年、β-ラクタマーゼの中でもAmpCおよびESBLが特に増加傾向にある⁸⁾ことから、カルバペネム系薬のスペアリングとして臨床で活用できることが期待されます。

鈴木 臨床では、ESBL産生菌を考慮して薬剤を選択しても十分な効果が得られないことがあり、後からAmpC産生菌が検出されることもあります。ESBL産生菌のみならず、AmpC産生菌も念頭においた治療として、ザバクサ®は選択肢になると考えられます。

ザバクサ®の臨床試験



東 桃代 先生

東 ザバクサ®の海外臨床試験について、複雑性尿路感染症(cUTI)と複雑性腹腔内感染症(cIAI)の2試験を示します。

はじめにcUTIの試験を示します。

本試験は腎盂腎炎を含むcUTI患者1,083例を対象に、レボフロキサシンを対照薬とした海外第Ⅲ相非劣性臨床試験⁹⁾です。主要評価項目であるTOC(Test Of Cure)時点(最終投与後7日目)のME集団に

表1 耐性化メカニズムに及ぼすタゾバクタム/セフトロザンの影響

薬剤耐性緑膿菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性(in vitro)

耐性化機序	MIC中央値(範囲) (μg/mL)				CLSI ブレイクポイント S (μg/mL)
	①外膜変化による低透過性 (薬剤透過孔)	②β-ラクタマーゼ	③薬剤排出蛋白		
	OprD	AmpC	MexXY-OprM	MexAB-OprM	
TAZ/CTLZ	2 (0.5~>32)	4 (1~16)	2 (0.5~>32)	2 (0.5~16)	≤4
CAZ	16 (2~>32)	16 (4~>32)	16 (2~>32)	16 (4~>32)	≤8
CFPM	8 (2~>16)	16 (4~>16)	16 (2~>16)	8 (4~>16)	≤8
TAZ/PIPC	32 (4~>64)	64 (16~>64)	32 (4~>64)	32 (8~>64)	≤16
IPM	8 (0.5~>8)	1 (0.5~>8)	1 (0.5~>8)	1 (0.5~>8)	≤2
MEPM	8 (0.12~>8)	2 (0.12~>8)	2 (≤0.06~>8)	2 (0.25~>8)	≤2

TAZ/CTLZ: タゾバクタム/セフトロザン、CAZ: セフトアジジム、CFPM: セフェピム、TAZ/PIPC: タゾバクタム/ピペラシリン、IPM: イミペネム、MEPM: メロペネム

方 法: 2012年に米国21州27医療機関から採取された緑膿菌の臨床分離株998株のうち、CAZに対するMIC値が1μg/mL以上の120株を用いて、CLSI標準法に準じた微量液体希釈法によりMICを測定した。

Castanheira M et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(11): 6844-6850. 改変
[利益相反: 著者の所属機関は2011~2013年Cubist社(現MSD社)の教育研究助成金を受けた。著者の一部はCubist社(現MSD社)のアドバイザー/コンサルタントである。本試験はCubist社(現MSD社)の教育助成金を受けた。]

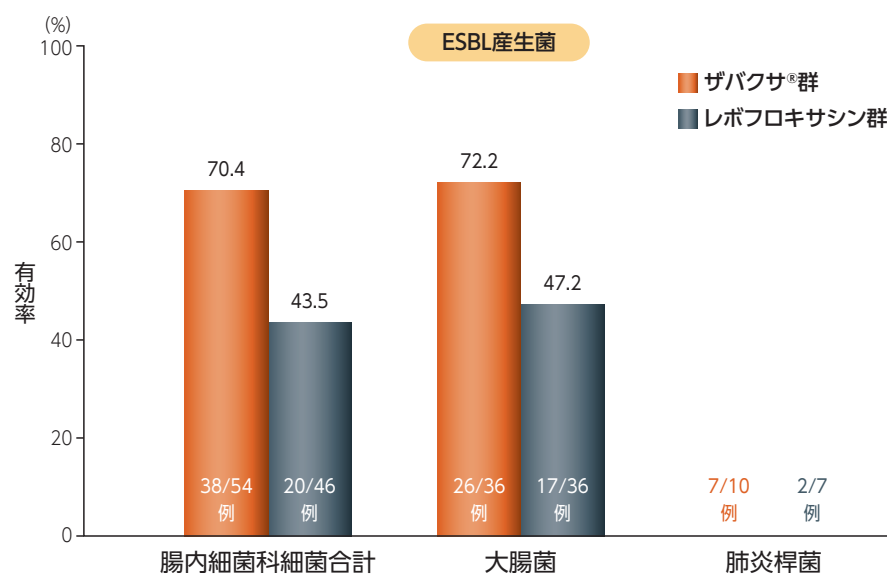
における細菌学的効果(有効率)は、ザバクサ®群で84.7% (288/340例)、レボフロキサシン群で75.4% (266/353例)であり、ザバクサ®のレボフロキサシンに対する非劣性が検証されました。また、副次評価項目であるME集団におけるTOC時点(最終投与後7日目)の臨床効果(有効率)は、ザバクサ®群で95.9% (326/340例)、レボフロキサシン群で93.2% (329/353例)でした。さらに、サブグループ解析におけるESBL産生腸内細菌科細菌に対する細菌学的効果(有効率)は、ザバクサ®群で70.4% (38/54例)、レボフロキサシン群で43.5% (20/46例)でした(図4)。副作用はザバクサ®群で530例中55例(10.4%)に認められ、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%)でした。重篤な副作用はクロストリジウム・ディフィ

シレ大腸炎、偽膜性大腸炎各1例であり、投与中止に至った副作用は3例(嘔吐、注入部位血栓、偽膜性大腸炎各1件)でした。1例に死亡が認められましたが、薬剤との因果関係はなしと判定されました。

次にcIAIの試験を示します。本試験はcIAI患者993例を対象に、メロペネムを対照薬とした海外第Ⅲ相非劣性試験¹⁰⁾です。主要評価項目であるTOC時点(投与開始26～30日目)のCE集団における臨床効果(有効率)は、ザバクサ®+メトロニダゾール注群で94.1% (353/375例)、メロペネム群で94.0% (375/399例)であり、ザバクサ®のメロペネムに対する非劣性が検証されました。さらに、サブグループ解析におけるESBL産生腸内細菌科細菌に対する臨床効果(有効率)は、ザバクサ®+メトロニダゾール注群で100% (22/22例)、メロペネム群で

図4 複雑性尿路感染症:海外第Ⅲ相非劣性試験(海外データ)

複雑性尿路感染症:TOC時点の細菌学的効果(ME集団:副次評価項目)(サブグループ解析)



細菌学的効果: 細菌学的効果判定において、「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)」と判定された場合を有効とした。

ME集団(TOC時点): 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

CE集団(TOC時点): 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時点の評価結果を有するすべての患者。CE集団のTOC時点のすべての患者は、臨床的な評価結果を有する

mMITT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

MITT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

ITT集団: 治験薬投与の有無にかかわらず、無作為に割り付けられたすべての患者

主要目的: 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者を対象に、ザバクサ®のTOC時点の細菌学的効果について、対照薬(レボフロキサシン)に対する非劣性を検証する。

対象: 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者1,083例

方法: ザバクサ®群又はレボフロキサシン群に1:1に無作為に割り付け、二重盲検下で7日間静脈内投与した。ザバクサ®は1.5gを8時間ごと(1日3回)に1時間かけて、レボフロキサシンは750mg*を24時間ごと(1日1回)に1.5時間かけて投与した(多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相非劣性検証試験)。クレアチニンクリアランスが30～50mL/minの患者には、ザバクサ®は750mgを8時間ごとに、レボフロキサシンは750mgを48時間ごとに投与した。

評価項目:

【主要評価項目】

ME集団におけるTOC時点(最終投与後7日目)の細菌学的効果の有効率(レボフロキサシンに対する非劣性の検証)

【副次評価項目】

ME集団におけるTOC時点の臨床効果の有効率 など

【安全性】 有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査

解析計画: 主要評価項目(細菌学的効果の有効率)において、ザバクサ®のレボフロキサシンに対する非劣性を検証するために、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(ザバクサ®-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。mMITT集団及びME集団のTOC時点の有効性の主要評価項目について、非劣性(非劣性マージン10.0%)を示すこととした。副次評価項目における各投与群及び2つの群の群間差の解析では、Wilsonスコアに基づく両側95%CIを算出した。また、疾患や原因菌など背景因子別にサブグループ解析した。

*国内承認用法・用量外

主要評価項目

TOC時点のME集団における細菌学的効果(有効率)は、ザバクサ®群で84.7%、レボフロキサシン群で75.4%であり、ザバクサ®群はレボフロキサシン群に対して非劣性であることが検証された。

安全性

副作用はザバクサ®群で530例中55例(10.4%)、レボフロキサシン群で532例中63例(11.8%)に認められた。主な副作用はザバクサ®群で頭痛10例(1.9%)、悪心7例(1.3%)、AST(GOT)増加7例(1.3%)、レボフロキサシン群で下痢19例(3.6%)、頭痛4例(0.8%)であった。重篤な副作用はザバクサ®群でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎1例、偽膜性大腸炎1例であり、レボフロキサシン群では認められなかった。投与中止に至った副作用は、ザバクサ®群で3例3件*、レボフロキサシン群で6例6件**であった。ザバクサ®群で1例に死亡が認められたが、薬剤との因果関係はなしと判定された。

*ザバクサ®群における投与中止例: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における投与中止例: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

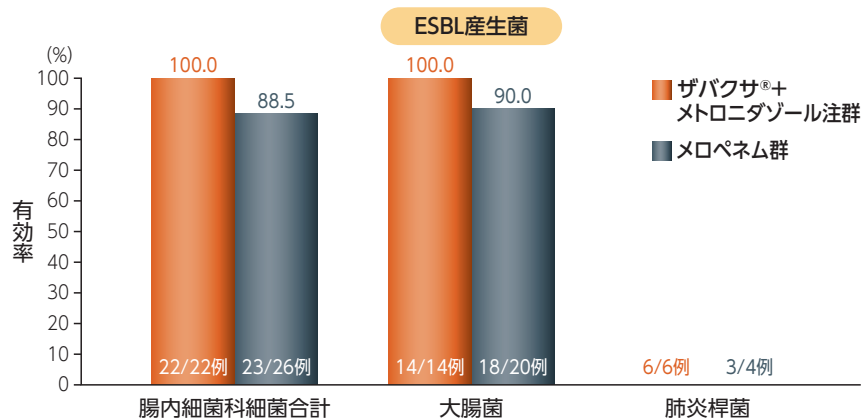
レボフロキサシン注射液の国内における用法・用量

通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回、約60分間かけて点滴静注する。

詳細は製品添付文書をご参照ください。

図5 複雑性腹腔内感染症：海外第Ⅲ相非劣性試験（海外データ）

TOC時点の臨床効果（ME集団：副次評価項目）（サブグループ解析）



■主要評価項目

TOC時点のCE集団における臨床効果（有効率）において、ザバクサ®+メトロニダゾール注群で94.1%、メロペネム群で94.0%であり、ザバクサ®+メトロニダゾール注群はメロペネム群に対して非劣性であることが検証された。

■安全性

副作用はザバクサ®+メトロニダゾール注群で472例中38例（8.1%）、メロペネム群で485例中44例（9.1%）に認められた。

主な副作用はザバクサ®+メトロニダゾール注群で下痢12例（2.5%）、悪心10例（2.1%）、頭痛4例（0.8%）、メロペネム群で下痢12例（2.5%）、静脈炎5例（1.0%）であった。重篤な副作用はクロストリジウム・ディフィシル大腸炎がザバクサ®+メトロニダゾール注群及びメロペネム群でそれぞれ1例にみられた。投与中止に至った副作用は、ザバクサ®+メトロニダゾール注群で3例3件*、メロペネム群で4例6件**であった。ザバクサ®+メトロニダゾール注群で11例、メロペネム群で8例に死亡が認められたが、薬剤との因果関係はなしと判定された。

*ザバクサ®+メトロニダゾール注群における投与中止例：腹痛、急性腎不全及び心不快感各1件

**メロペネム群における投与中止例：悪心、口腔内不快感、味覚異常、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、急性肺水腫及びアレルギー性皮膚炎各1件

臨床効果：臨床効果判定において、「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）」と判定された場合を有効とした。

CE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時点の評価結果を有するすべての患者

ME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

ITT集団：治験薬投与の有無にかかわらず、無作為に割り付けられたすべての患者

主要目的：複雑性腹腔内感染症患者を対象に、メトロニダゾール注併用時のザバクサ®のTOC時点の臨床効果について、対照薬（メロペネム）に対する非劣性を検証する。

対象：複雑性腹腔内感染症患者993例

方法：ザバクサ®+メトロニダゾール注群又はメロペネム群に1:1に無作為に割り付け、二重盲検下でザバクサ®1.5g+メトロニダゾール注0.5g又はメロペネム1gを8時間ごと（1日3回）に1時間かけて、4～14日間静脈内投与した（多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相非劣性検証試験）。クリアチンクリアランスが30～50mL/minの患者には、ザバクサ®は750mgを8時間ごとに、メロペネムは1gを12時間ごとに投与した。なお、メトロニダゾール注はザバクサ®投与後に1時間かけて投与した。

評価項目：

【主要評価項目】

CE集団におけるTOC時点（投与開始26～30日目）の臨床効果の有効率（メロペネムに対する非劣性の検証）

【副次評価項目】

ME集団におけるTOC時点の細菌学的効果（原因菌別）の有効率 など

【安全性】有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査

解析計画：主要評価項目（臨床効果の有効率）において、ザバクサ®+メトロニダゾール注のメロペネムに対する非劣性を検証するために、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〔（ザバクサ®+メトロニダゾール注）-（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。CE集団及びITT集団のTOC時点の有効性の主要評価項目について、非劣性（非劣性マージン12.5%）を示すこととした。また、原因菌など背景因子別にサブグループ解析した。

承認時評価資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CXA-clAI-10-08/09試験）

88.5%（23/26例）でした（図5）。副作用はザバクサ®+メトロニダゾール注射液群で472例中38例（8.1%）に認められ、主な副作用は下痢12例（2.5%）、悪心10例（2.1%）、頭痛4例（0.8%）でした。重篤な副作用はクロストリジウム・ディフィシル大腸炎1例であり、投与中止に至った副作用は3例（腹痛、急性腎不全、心不快感各1件）でした。11例に死亡が認められましたが、薬剤との因果関係はなしと判定されました。

ザバクサ®の位置づけと今後の期待

泉川 各臨床試験においてザバクサ®の臨床効果が示され、セフメタゾールやTAZ/PIPCに並ぶカルバペネム系薬のスペアリングとして活用されることが期待されます。一方、臨床医によっては耐性度の高い腸内細菌科細菌や緑膿菌検出時の切り札として温存しておきたいという意見もあるようですが、今後、臨床でザバクサ®をどのように使用すべきでしょうか。

千酌 当施設では、ESBL産生菌が考慮される重症例に対して、カルバペネム系薬を温存するためにTAZ/PIPCを使用するケースが増えていますが、その結果、緑膿菌の感受性が以前よりも低下してきているため、ザバクサ®の存在は心強いです。患者さんのリスクや重症度、起炎菌や耐性菌評価の結果をもとに、必要に応じてザバクサ®を選択してもよいと思います。

鈴木 当施設では、AmpC過剰産生のCREの検出頻度を踏まえ、カルバペネム系薬のスペアリングとしてザバクサ®を一つの選択肢として検討しています。ザバクサ®は、腹腔内感染症における大腸菌やエンテロバクター等の腸内細菌科細菌をターゲットとした治療の選択肢の一つとなると考えます。また、cUTIではキノロン耐性菌が多いため、初期治療にザバクサ®を検討する場面もあると考えます。

東 AmpC過剰産生株などnon-CPEのCREが今後増えてくると予想されることから、カルバペネム系薬のスペアリングとしてザバクサ®は選択肢となると考えます。尿路感染症では、*Proteus mirabilis*、大腸菌、肺炎桿菌とESBL産生大腸菌

が問題となるため、重症例では初期治療にザバクサ®を使用してもよいと考えます。

泉川 ICTの立場として、新薬であるザバクサ®を温存するという考え方ではなく、適応症、そして適応菌種や感受性を考慮し、適正に使用していく必要があると考えています。

今後のAMR対策とAST・ICTが果たす役割

泉川 感染制御活動によりMRSAやMDRPの問題はかなり改善している一方、ESBL産生菌は現在も増加の一途を辿り、その原因も明確になっていません。院内における感染制御、AST・ICTの役割などそれぞれの施設での取り組みについて教えてください。

千酌 ESBL産生菌感染者は個室隔離し、個室に空がない場合はエリアを分けるなどして他の入院患者との接触を防いでいます。その後の検査で3回陰性が出れば隔離解除としますが、感染経路が明らかでない場合には、隔離がどこまで有効であるかは今後の検討課題といえます。

鈴木 ESBL保菌者に対しても個室隔離などの特別な感染対策はとらず、標準予防策で経過をみています。ESBL保菌者は多い時で月に10例程度みられるため、個室隔離が難しく、ここまで市中感染が拡大している中、院内で個室隔離をしても十分な効果は期待できないため、地域を巻き込んだ対策が必要であると考えます。

東 昨年11月からAST専従の薬剤師が配属されました。抗菌薬に精通しているのはもちろん、リーダーシップを発揮して進めてもらえるため非常に助かっています。

また、看護師も抗菌薬に精通しており、血液培養の結果を見て抗菌薬のde-escalationを看護師がASTに提案することもあります。また、デバイスの抜去や尿道カテーテル留置など、看護師目線で感染制御に関する問題点を指摘してもらえるため、抗菌薬の適正使用だけでなく、多方面からアプローチできるのが強みといえます。

薬剤の適正使用についてですが、カルバペネム系薬およびTAZ/PIPCを「広域抗菌薬」と定義し、毎月のde-escalation率を算出するようにしています。

泉川 当施設のASTも4職種で行っています。専従は医師ですが、前日に使用されたカルバペネム系薬とTAZ/PIPC、抗真菌薬などのリストを作成し、投与方法や投与目的などを全員で確認しています。このようにASTは薬剤に関する知識が求められることから、専従として薬剤師が適任だと考え

られています。患者さんの治療状況を正確に把握するのは難しいといえます。そのため、患者さんの状況を身近でみている看護師も巻き込んだ体制が重要といえます。

千酌 カルバペネム系薬のような広域抗菌薬は、電子カルテ上で、処方前の届出が必要なシステムにしています。こうして届出られた広域抗菌薬処方例はASTでも週2回観察し、担当医とカンファレンスを行い、タイミングがくればde-escalationを提案します。

ただし、初期治療の選択も肝要であり、「リスクに応じた最適治療」が主軸になります。リスクや重症度、起炎菌に応じて抗菌薬を選択しますが、感染症の専門家でないとその判断が難しく、より広域の製剤を選びがちであるため、投与を考慮すべき起炎菌や重症度をまとめたマニュアルを作成する予定です。一方で、「温存」を意識しすぎて十分な治療が行えないことも問題かと思います。この両方に対応するためには、ザバクサ®を含めたあらゆる選択肢から最適治療を検討・提案していくことが重要といえます。

泉川 AMR対策やカルバペネム系薬の適正使用を考えるうえで、「温存」の目的を改めて明確にすることも重要です。

その中で、カルバペネム系薬のスペアリングとなるザバクサ®が登場し、選択肢が増えたことはわれわれ臨床医にとって大きな意義があると思います。適正使用を徹底し、日々の診療に役立てたいと思います。本日は、ありがとうございました。

【参考文献】

- 厚生労働省：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020.
- 薬剤耐性ワンヘルス動向調査 年次報告書2018、平成30年11月29日、薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会
- 泉川公一ほか、日化療会誌、2018；66（6）：738-748.
- Takesue Y et al. *J Infect Chemother*. 2017; 23(6): 339-348.
- 鈴木典典ほか、感染と抗菌薬、2019；22(1)：17-23.
- Murano K et al. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16(5): 2261-2275.
- Castanheira M et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(11): 6844-6850.
- Bush K. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(10): 1-20.
- 承認時評価資料：腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CXA-cUTI-10-04/05試験）
- 承認時評価資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CXA-clAI-10-08/09試験）



ザバクサ®配合点滴静注用

注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩 ZERBAXA®

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用	添加物	無水クエン酸21mg、塩化ナトリウム487mg、L-アルギニン適量
有効成分の名称	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩	pH	4.8～7.0
剤形	注射剤（バイアル）	浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）
含量（1バイアル中）	タゾバクタムナトリウム537mg（タゾバクタムとして500mg）／セフトロザン硫酸塩1,147mg（セフトロザンとして1,000mg）	性状	白色～帯黄色の粉末

【効能・効果】

※（適応菌種）

本剤に感性的レンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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、腹腔内臓瘍、胆嚢炎、肝臓瘍

（効能・効果に関連する使用上の注意）

- (1)本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性的原因菌による感染症である場合に投与すること。
- ※(2)肺炎の場合、臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること（「臨床成績」の項参照）。

【用法・用量】

※（膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内臓瘍、胆嚢炎、肝臓瘍）

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内臓瘍、胆嚢炎、肝臓瘍に対しては、メロニダゾール注射液と併用すること。

※（敗血症、肺炎）

通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- (1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2)腹膜炎、腹腔内臓瘍、胆嚢炎、肝臓瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内臓瘍、胆嚢炎、肝臓瘍において、併用するメロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。
- ※(3)肺炎及び敗血症の場合、本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- (4)腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。

※（膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内臓瘍、胆嚢炎、肝臓瘍）

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回750mg [§] を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg [§] を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者‡	1回150mg [§] を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg [§] とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
1)本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg） 2)本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg） 3)本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）	

※（敗血症、肺炎）

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回1.5g [§] を1日3回投与
15～29mL/min	1回750mg [§] を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者‡	1回450mg [§] を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25g [§] とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
1)本剤1.5g（タゾバクタム0.5g、セフトロザン1g） 2)本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg） 3)本剤450mg（タゾバクタム150mg、セフトロザン300mg） 4)本剤2.25g（タゾバクタム0.75g、セフトロザン1.5g）	

† Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR} ‡ いずれの用量も60分かけて投与する。 § CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

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

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。

その他の詳細につきましては製品添付文書をご参照下さい。製品添付文書の改訂に十分ご注意下さい。

Drug Information

国際誕生	2014年12月	日本標準商品分類番号	876139
承認番号	Z3100AMX00005000	貯 法	遮光、2～8℃
承認年月	2019年1月	使用期間	3年
薬価収載	2019年2月	使用期限	外箱等に記載
販売開始	2019年6月	※効能効果追加年月	2019年12月

4. 副作用

臨床試験（治験）

※（複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験）

複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた214例中39例（18.2％）に副作用が認められた。主な副作用はALT増加15例（7.0％）、AST増加15例（7.0％）、下痢9例（4.2％）、悪心3例（1.4％）、γ-GTP増加3例（1.4％）であった。複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の投与を受けた1,002例中93例（9.3％）に副作用が認められた。主な副作用は悪心17例（1.7％）、下痢16例（1.6％）、頭痛14例（1.4％）、AST増加10例（1.0％）であった。

※（人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）

本剤の投与を受けた361例中38例（10.5％）に副作用が認められた。主な副作用は下痢4例（1.1％）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎4例（1.1％）、肝酵素上昇4例（1.1％）、肝機能検査異常4例（1.1％）であった。

(1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1)}：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。※2)クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（Q.4％）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。※3)急性腎障害（Q.1％）：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。※4)脳出血（頻度不明^{※1)}：脳出血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。注1)海外で報告された副作用

※(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。

	1%以上	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部カンジダ症を含む）、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、胸部及び縦隔障害		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ALP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

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項参照）。[本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能が低下している患者では、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

※(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日（本剤3g（タゾバクタム1g、セフトロザン2g）を60分かけて点滴静注で8時間ごと）に反復投与した際のセフトロザンの臨床曝露量を下回る用量）以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。] (2)授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

9. 過量投与

過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56％、タゾバクタム代謝物M1の約51％、セフトロザンの約66％が透析により除去された。

10. 適用上の注意

(1)調製時 1)本剤1バイアルにつき10mLの注射用又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。2)溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。 (2)希釈後の保存時 本剤は保存剤を含まない。調製後は25℃以下では24時間以内、2～8℃では4日以内に使用し、凍結させないこと。 (3)配合変化 他の薬剤との混合は避けること。（配合変化のデータは限られている。） (4)投与前 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色澄明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

【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。

【包装】

ザバクサ®配合点滴静注用：10バイアル

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。



製造販売元【資料請求先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

http://www.msd.co.jp/

【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）

※2019年12月改訂（第2版）
2019年 1 月作成（第1版）

2020年4月作成
ZBX20PH0002