ザバクサ®配合点滴静注用に係る
医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

（別紙様式 2）

ザバクサ®配合点滴静注用に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876139
提出年月日		令和8年7月14日	

1.1. 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	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
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎		
急性腎障害		
		敗血症患者への投与時の安全性
1.2. 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

2. 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）

↓上記に基づく安全性監視のための活動

3. 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

4. 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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年1月8日	薬効分類	876139
再審査期間	＜膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍＞ 8年（2027年1月7日まで） ＜敗血症、肺炎＞ 2019年12月20日～2027年1月7日	承認番号	23100AMX00005000
国際誕生日	2014年12月19日		
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		
含量及び剤形	本剤1バイアル中に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）を含有する。		
用法及び用量	＜膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍＞ 通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。 なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。 ＜敗血症、肺炎＞ 通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。		
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		
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。		
備考	令和元年12月20日に敗血症及び肺炎の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴
前回提出日 令和7年3月12日
変更内容の概要： 「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）」：実施計画書及びそれに伴う登録票の改訂（軽微な変更）
変更理由： 同意取得に関する記載整備

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外第Ⅲ相試験［複雑性尿路感染症（cUTI）を対象としたCXA-cUTI-10-04及びCXA-cUTI-10-05試験（10-04/05試験）並びに複雑性腹腔内感染症（cIAI）を対象としたCXA-cIAI-10-08及びCXA-cIAI-10-09試験（10-08/09試験）］では、軽度から中等度までの発疹が1.3%（13/1,002例）に認められ、13例中7例で本剤との因果関係はありと判断された。国内第Ⅲ相試験（cUTIを対象とした014試験及びcIAIを対象とした013試験）（安全性解析対象214例）並びに第Ⅲ相国際共同試験（人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした008試験）（安全性解析対象361例）では、本剤との因果関係があると判断された過敏症反応に関連する有害事象は認められなかった。 国内外の臨床試験において重篤な過敏症反応（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）は認められていないが、他のセフェム系抗生物質を含むβ-ラクタム系抗生物質においてショック、アナフィラキシー等が報告されており、本剤の成分により重篤な過敏症反応が誘発される可能性は否定できない。本事象の発現後に速やかな処置がなされない場合、重大な転帰をたどる可能性がある。 以上より重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本リスクについては、臨床試験及び海外製造販売後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」に記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（013及び014試験）では、中等度のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が0.5%（1/214例）に認められ、本剤との因果関係はありと判断された。 海外第Ⅲ相試験（10-04/05及び10-08/09試験）では、偽膜性大腸炎を示唆する有害事象（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎及びクロストリジウム感染）が0.4%（4/1,002例）に認められた。これらはいずれも中等度で、本剤との因果関係はありと判断された。 第Ⅲ相国際共同試験（008試験）では、軽度又は中等度のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が2.2%（8/361例）に認められ、8例中4例で本剤との因果関係はありと判断された。また、中等度のクロストリジウム・ディフィシレ感染が0.6%（2/361例）及び軽度のクロストリジウム検査陽性が0.3%（1/361例）に認められ、これらはいずれも本剤との因果関係はありと判断された。 本事象の発現後に適切な処置がなされない場合、重大な転帰をたどる可能性がある。 以上より重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本リスクについては、臨床試験及び海外製造販売後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

急性腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（013及び014試験）では、軽度の腎機能障害が0.5%（1/214例）に認められ、本剤との因果関係はありと判断された。 海外第Ⅲ相試験（10-04/05及び10-08/09試験）では、腎機能障害を示唆する有害事象が1.1%（11/1,002例）に認められたが、うち重度で本剤との因果関係があると判断された事象は、急性腎不全の1例のみであった。 第Ⅲ相国際共同試験（008試験）では、腎不全が1.9%（7/361例）、急性腎不全が4.7%（17/361例）及び腎機能障害が1.4%（5/361例）に認められたが、うち本剤との因果関係があると判断された事象は、軽度の腎機能障害の1例のみであった。 本剤投与後の急性腎障害の発現リスクや予後は、患者の背景要因とも密接に関係している。しかしながら、他のセフェム系抗生物質を含むβ-ラクタム系抗生物質において急性腎障害が報告されており、本剤投与後に急性腎障害が発現する可能性は否定できない。 以上より重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

重要な潜在的リスク	
脳出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： 第Ⅲ相国際共同試験（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。脳出血関連の有害事象を発現した患者では、脳出血に関連し得る既往歴や凝固異常に関連する薬剤の前治療又は併用について、本剤群と対照群で大きな差はなかった。 これら脳出血関連の有害事象のうち、脳出血は本剤群でのみ1.4%（5/361 例、非日本人）に認められた。脳出血を発現した5例のうち4例は、基礎疾患として脳出血があり、本剤投与後に脳出血の悪化が認められた。残りの1例は、基礎疾患として虚血性脳卒中があり、血栓溶解治療後に脳出血が認められた。 国内第Ⅲ相試験（013及び014試験）並びに海外第Ⅲ相試験（10-04/05及び10-08/09試験）では、脳出血関連の有害事象は認められなかった。 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ている。 本剤投与後の脳出血の発現リスクは、患者の背景要因とも密接に関連しており、本剤による発現リスクの増加は明確でない。 以上より重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後の発現状況に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」に記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 本事象の発現リスクは明確となっていないが、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ていることから、医療従事者に対して確実に情報提供を行う。

重要な不足情報	
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	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は主に腎排泄され、腎機能障害を有する患者では血漿中濃度が増加することへの注意が必要である。 電子添文に設定された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での用量調節の基準は、海外第 I 相試験（11-01試験）及び母集団薬物動態モデルから妥当性が確認されている。 第Ⅲ相国際共同試験（008試験）では、クレアチニンクリアランス 15～ ＜30 mL/min の患者17例（非日本人）が組み入れられた。これらの患者では、用量調節された本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）が1日3回投与され、概して忍容性は良好であった。本剤が投与されたクレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満の患者はいなかった。 国内第Ⅲ相試験（013及び014試験）では、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は除外された。 これらの集団での投与経験は限られているが、製造販売後においてこれらの患者への投与が想定される。 本剤の血漿中濃度の増加に伴い特定の安全性上の問題は確認されていないものの、一般的に、薬剤の全身曝露量の増加に伴い副作用が増加する可能性がある。したがって、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において、腎機能正常患者と同程度の全身曝露量を維持するには、電子添文に従い用量調節することが重要である。 以上より重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 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として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、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を把握するため特定使用成績調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「9.2 腎機能障害患者」に記載して注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して確実に情報提供を行い、本リスクに関する注意を促す。

敗血症患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 敗血症患者での本剤の投与経験は限られている。第Ⅲ相国際共同試験（008試験）では、本剤を投与された人工呼吸器を装着している院内肺炎患者のうち、敗血症評価対象集団は61例（非日本人）であった。 以上より重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 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として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集するとともに、敗血症患者への投与時の安全性を把握するため特定使用成績調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 特定の安全性上の問題は確認されていないため、電子添文での注意喚起は行わない。新たな情報が得られた場合には、リスク最小化活動の必要性を検討する。

1.2　有効性に関する検討事項

薬剤耐性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 　国内外臨床試験及び海外製造販売後において、本剤に対して感受性低下を示した菌株が報告されていることから、有効性に関する検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 　なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 　なし

2　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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
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）	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 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を把握する。 【実施計画】 実施期間：2020年4月～2026年11月（登録期間は2020年4月～2026年8月） 目標症例数： ＜膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍＞ 40例 ＜敗血症、肺炎＞ 30例 実施方法：連続登録方式により実施する。 観察期間：本剤の投与開始日から投与終了又は中止14日後まで 【実施計画の根拠】 ＜膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍＞ 集団の使用経験は有さず、症例数は非常に限られることが予測され、本剤投与例の1%程度と考える。本調査結果を速やかに医療従事者に情報提供することが重要と考え、本調査の目標症例数は実施可能性を鑑みて40例と設定する。 ＜敗血症、肺炎＞ 集団の使用経験は有さず、症例数は非常に限られることが予測され、本剤適応症例のうち重度腎障害併発症例は2%程度と考える。本調査結果を速やかに医療従事者に情報提供することが重要と考え、本調査の目標症例数は実施可能性を鑑みて30例と設定する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

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）	
	【安全性検討事項】 敗血症患者への投与時の安全性 【目的】 敗血症患者への投与時の安全性を把握する。 【実施計画】 実施期間：2020年9月～2026年5月（登録期間は2020年9月～2025年8月） 目標症例数：45例 実施方法：連続登録方式により実施する。 観察期間：本剤の投与開始日から投与終了又は中止14日後まで 【実施計画の根拠】 集団の使用経験は有さず、症例数は非常に限られることが予測される。推定年間登録症例数を 20例程度と仮定し、さらに本調査の実施可能性を鑑みて45例と設定する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
市販直後調査（膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍）	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2020年2月提出）
市販直後調査（敗血症、肺炎）	なし	効能・効果の追加承認から6ヵ月後	終了	作成済み（2020年8月提出）
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）	＜膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍＞ 40例 ＜敗血症、肺炎＞ 30例	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時
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）	45例	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）	調査単位期間（1年間）あたり、*Streptococcus* spp. 20株、*E. coli* 100株、*Citrobacter* spp. 20株、*K. pneumoniae* 50株、*K. oxytoca* 20株、*K. aerogenes* 20株、*E. cloacae* 20株、*S. marcescens* 20株、*P. mirabilis* 20株、*H. influenzae* 20株、*P. aeruginosa* 50株	安全性定期報告時	終了	作成済み（2024年3月提出）

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供（膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍）	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供（敗血症、肺炎）	効能・効果の追加承認から6ヵ月後	終了