

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
処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本薬局方 注射用タゾバクタム・ピペラシリン

ゾシン® 静注用 2.25

ゾシン® 静注用 4.5

ZOSYN® I.V. injection

注射用タゾバクタム・ピペラシリン

ゾシン® 配合点滴静注用バッグ 4.5

ZOSYN® I.V. infusion bag

剤形	注射剤		
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	ゾシン静注用2.25(1バイアル中): タゾバクタム0.25g(力価)及びピペラシリン水和物2.0g(力価) ゾシン静注用4.5(1バイアル中): タゾバクタム0.5g(力価)及びピペラシリン水和物4.0g(力価) ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5(1キット中): タゾバクタム0.5g(力価)及びピペラシリン水和物4.0g(力価)		
一般名	和名 注射用タゾバクタム・ピペラシリン(日局) 洋名 Tazobactam and Piperacillin for Injection(日局)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		静注用2.25、4.5	配合点滴静注用バッグ4.5
	製造販売承認年月日	2008年 7月16日	2014年 12月26日
	薬価基準収載年月日	2008年 9月12日	2015年 5月29日
	販売開始年月日	2008年 10月 1日	2015年 6月 3日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	開発・製造販売:大鵬薬品工業株式会社 開発 発:富士フイルム富山化学株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL: 0120-20-4527 (土・日・祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/		

本 IF は 2023 年 2 月改訂(ゾシン静注用 2.25、4.5)及び 2023 年 2 月改訂(ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5)の電子添文の記載に基づき作成した。

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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
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
(1) 承認条件	3
(2) 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

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	8
(1) 剤形の区別	8
(2) 製剤の外観及び性状	8
(3) 識別コード	8
(4) 製剤の物性	8
(5) その他	8
2. 製剤の組成	9
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	9
(2) 電解質の濃度	9
(3) 熱量	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	10

6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	15
9. 溶出性	16
10. 容器・包装	16
(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	16
(2) 包装	16
(3) 予備容量	16
(4) 容器の材質	16
11. 別途提供される資材類	16
12. その他	16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	17
2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 用法及び用量	18
(1) 用法及び用量の解説	18
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	19
4. 用法及び用量に関連する注意	20
5. 臨床成績	21
(1) 臨床データパッケージ	21
(2) 臨床薬理試験	23
(3) 用量反応探索試験	23
(4) 検証的試験	24
(5) 患者・病態別試験	24
(6) 治療的使用	25
(7) その他	30

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 薬理作用	33
(1) 作用部位・作用機序	33
(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
(3) 作用発現時間・持続時間	48

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	49
(1) 治療上有効な血中濃度	49
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	49
(3) 中毒域	52
(4) 食事・併用薬の影響	53
2. 薬物速度論的パラメータ	54
(1) 解析方法	54
(2) 吸収速度定数	54
(3) 消失速度定数	54
(4) クリアランス	54
(5) 分布容積	54
(6) その他	54
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	54

目 次

(1) 解析方法	54
(2) パラメータ変動要因	54
4. 吸収	54
5. 分布	54
(1) 血液-脳関門通過性	54
(2) 血液-胎盤関門通過性	55
(3) 乳汁への移行性	55
(4) 髄液への移行性	55
(5) その他の組織への移行性	56
(6) 血漿蛋白結合率	56
6. 代謝	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	57
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の 分子種、寄与率	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	57
7. 排泄	58
(1) 排泄部位及び経路	58
(2) 排泄率	58
(3) 排泄速度	58
8. トランスポーターに関する情報	59
9. 透析等による除去率	59
10. 特定の背景を有する患者	59
11. その他	62
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	63
2. 禁忌内容とその理由	63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63
5. 重要な基本的注意とその理由	63
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者	64
(2) 腎機能障害患者	65
(3) 肝機能障害患者	67
(4) 生殖能を有する者	67
(5) 妊婦	67
(6) 授乳婦	67
(7) 小児等	68
(8) 高齢者	68
7. 相互作用	69
(1) 併用禁忌とその理由	69
(2) 併用注意とその理由	69
8. 副作用	70
(1) 重大な副作用と初期症状	70
(2) その他の副作用	71
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	90
10. 過量投与	90

11. 適用上の注意	91
12. その他の注意	93
(1) 臨床使用に基づく情報	93
(2) 非臨床試験に基づく情報	93

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	94
(1) 薬効薬理試験	94
(2) 安全性薬理試験	94
(3) その他の薬理試験	95
2. 毒性試験	95
(1) 単回投与毒性試験	95
(2) 反復投与毒性試験	96
(3) 遺伝毒性試験	97
(4) がん原性試験	97
(5) 生殖発生毒性試験	97
(6) 局所刺激性試験	98
(7) その他の特殊毒性	98

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	99
2. 有効期間	99
3. 包装状態での貯法	99
4. 取扱い上の注意	99
5. 患者向け資材	99
6. 同一成分・同効薬	99
7. 国際誕生年月日	99
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	100
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	100
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	101
11. 再審査期間	101
12. 投薬期間制限に関する情報	101
13. 各種コード	101
14. 保険給付上の注意	101

XI. 文献

1. 引用文献	102
2. その他の参考文献	104

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	105
2. 海外における臨床支援情報	107

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつての参考情報	109
2. その他の関連資料	109

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾシン静注用は、広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗生物質であるピペラシリン(PIPC)と、β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム(TAZ)を、TAZ:PIPCの力価比1:8の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。

TAZは、1983年に大鵬薬品工業株式会社で創製されたβ-ラクタマーゼ阻害剤であり、各種細菌が産生するペニシリナーゼ(PCase)、セファロスポリナーゼ(CEPase)及び基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)等のβ-ラクタマーゼを不可逆的に阻害する特徴を有している。

PIPCは、富山化学工業株式会社(現:富士フィルム富山化学株式会社)で開発されたペニシリン系抗生物質であり、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示すことから、国内で1979年に承認されて以来、各種感染症の第一選択薬の一つとして世界で広く繁用されてきた。

しかし、β-ラクタマーゼ産生による耐性菌の増加により重症・難治性感染症の治療にPIPC単独では使用が難しくなってきたため、TAZとPIPCの双方の長所を活かした配合剤(TAZとPIPCの力価比が1:8)が外国で開発され、118ヶ国*1で承認されている。

国内では、TAZとPIPCの力価比1:4の割合で配合したタゾシン静注用の開発を進め2001年4月に承認を得て医療の場に供給してきた。しかし、その適応症は「敗血症、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」、用法・用量は1日2.5～5g/分2であって、外国に比べ用量が低く、適応症も狭い範囲に限られたため、医療現場及び関連学会から外国と同様の用法・用量で使用したいとの要望が寄せられていた。

このような背景から、TAZ/PIPCの力価比1:8の新配合剤ゾシン静注用を、外国で収集されてきた情報も参考にして国内開発を進め、2008年7月に肺炎の適応を取得するに至った。

また、TAZ/PIPCは外国では101ヶ国*2以上で腹腔内感染症の適応を有し、主要なガイドラインにおいて、中等症以上の腹腔内感染症の治療薬として位置づけられていることから、国内においても開発を進め、2012年9月に腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎の適応とこれら感染症の原因となる菌種*3の適応を取得した。

さらに、TAZ/PIPCは外国では89ヶ国*2で発熱性好中球減少症(FN)の適応を有し、主要なガイドラインにおいて、FN治療の第一選択薬として位置づけられていることから、国内においても開発を進め、2015年6月に発熱性好中球減少症の適応を取得した。

なお、用時溶解型のバイアル製剤の場合、外部から溶解液を注入しなければならず、医療現場では溶解操作を含む調製作業が煩雑であり、細菌汚染及び異物混入などの危険性を伴うことから、このような問題を改善するため、弱溶着部により薬剤部と溶解液部に区分されたプラスチック製水性注射剤容器を用いたダブルバッグ製剤を2015年6月に発売した。

そして、TAZ/PIPCは外国では99ヶ国*2で皮膚・軟部組織感染症の適応を有し、主要なガイドラインにおいて、中等症以上の皮膚・軟部組織感染症の治療薬として位置づけられていることから、国内では公知申請によって、2017年5月に深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の適応を取得した。

「敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」については2017年12月に、「腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎」については2018年9月に、「小児の発熱性好中球減少症」については2020年12月に「カテゴリー1(有効性、安全性等について特に問題なく有用性が認められるもの)」との再審査結果を得た。

*1:2017年9月現在

*2:2016年10月現在

*3: ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、バクテロイデス属、プレボテラ属

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1) 敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎の主要起炎菌に適した抗菌スペクトルと抗菌活性を有する (*in vitro*)。本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、バクテロイデス属、プレボテラ属に対して抗菌効果を示した。

(「VI-2.薬理作用」の項参照)

2) 成人において、1回4.5g(力価)、1日2～4回投与[※]で、敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎に対して臨床効果を示した。

※肺炎(1日3回(症状、病態に応じて4回も可))、敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎(1日3回)、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎(1日2回(症状、病態に応じて3回も可))。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

3) 成人において1回4.5g(力価)、小児において1回90mg(力価)/kgの1日4回投与で、発熱性好中球減少症に対して、解熱効果、臨床効果を示した。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

4) パイアル製剤での腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの副作用は61.1%(297例/486例)に認められた。主なものは下痢28.6%、便秘2.7%、発疹2.1%、嘔吐及び発熱1.9%、肝機能異常及び頭痛1.4%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてALT(GPT)上昇12.6%、 γ -GTP上昇9.9%、AST(GOT)上昇9.7%、好酸球増多6.4%、Al-P上昇3.7%等であった。使用成績調査及び特定使用成績調査4160例中8.9%(371例)に副作用が認められた。主な副作用は下痢3.6%、肝機能異常1.7%、肝障害0.8%、発疹0.6%等であった。(敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に関する再審査終了時)

小児の腹腔内感染症に対する特定使用成績調査148例中8.1%(12例)に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は下痢4.1%、肝機能異常1.4%、発疹1.4%、眼瞼浮腫、肝障害、発熱及び白血球数減少がそれぞれ0.7%であった。(腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎に関する再審査終了時) 発熱性好中球減少症の臨床試験における副作用は41.1%(53例/129例)に認められた。主なものは下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主として γ -GTP上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT(GPT)上昇2.3%等であった。(効能追加承認時)

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、間質性腎炎、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血、偽膜性大腸炎、間質性肺炎、PIE症候群、横紋筋融解症、薬剤性過敏症候群、低カリウム血症、血球貪食性リンパ組織球症(血球貪食症候群)があらわれることがある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1) β -ラクタマーゼ阻害剤タゾバクタム(TAZ)とペニシリン系抗菌薬ピペラシリン(PIPC)を力価比1:8の割合で配合した。

(「I-1.開発の経緯」の項参照)

I. 概要に関する項目

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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

(2025年12月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

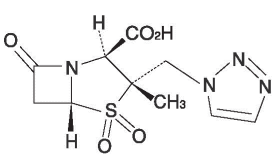
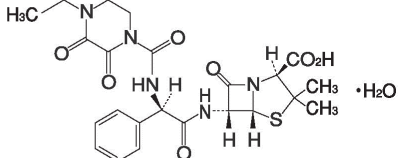
(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名											
(1) 和名	ゾシン静注用2.25 ゾシン静注用4.5 ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5										
(2) 洋名	ZOSYN.I.V. injection ZOSYN.I.V. infusion bag										
(3) 名称の由来	米国のTAZ/PIPC(1:8)製剤 ZOSYN(Wyeth社;現Pfizer社)にならった。										
2. 一般名											
(1) 和名(命名法)	有効成分は、タゾバクタム(JAN)、ピペラシリン水和物(JAN)である。 注射用タゾバクタム・ピペラシリン(日局)										
(2) 洋名(命名法)	Tazobactam Sodium・Piperacillin Sodium for Injection ただし有効成分は、Tazobactam(JAN)、Piperacillin Hydrate(JAN)である。 (本剤は原薬であるタゾバクタム及びピペラシリン水和物を、塩基(ナトリウム塩)を用いて溶解し凍結乾燥しているため、製剤中では各々のナトリウム塩として存在する。) Tazobactam and Piperacillin for Injection(日局)										
(3) ステム(stem)	タゾバクタム ピペラシリン水和物	-bactam (β-ラクタマーゼ阻害剤) -cillin (6-アミノペニシラン酸誘導体)									
3. 構造式又は示性式	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p>タゾバクタム</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>ピペラシリン水和物</p> </div> </div>										
4. 分子式及び分子量	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>分子式</th> <th>分子量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タゾバクタム</td> <td>C₁₀H₁₂N₄O₅S</td> <td>(300.29)</td> </tr> <tr> <td>ピペラシリン水和物</td> <td>C₂₃H₂₇N₅O₇S・H₂O</td> <td>(535.57)</td> </tr> </tbody> </table>		分子式	分子量	タゾバクタム	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	(300.29)	ピペラシリン水和物	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₇ S・H ₂ O	(535.57)	
	分子式	分子量									
タゾバクタム	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅ S	(300.29)									
ピペラシリン水和物	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₇ S・H ₂ O	(535.57)									
5. 化学名(命名法)又は本質	タゾバクタム (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-Methyl-7-oxo-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide ピペラシリン水和物 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(2 <i>R</i>)-2-[(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-phenylacetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid monohydrate										
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号:TAZ/PIPC(TAZ:タゾバクタム、PIPC:ピペラシリン) 開発記号:YP-18										

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: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

ピペラシリン水和物: 白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

タゾバクタム: ジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

炭酸水素ナトリウム溶液(3→100)に溶ける。

ピペラシリン水和物: メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

タゾバクタム、ピペラシリン水和物とも25°C、22～93%RHで吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点(分解点)

タゾバクタム: 184°C付近(分解)

ピペラシリン水和物: 150～160°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

タゾバクタム: pKa=2.60

ピペラシリン水和物: pKa=約2.2

(6) 分配係数

タゾバクタム: 1.5×10^{-3} (1-オクタノール/水, pH7)

ピペラシリン水和物: 7.1×10^{-2} (1-オクタノール/水, pH7)

(7) その他の 主な示性値

旋光度

タゾバクタム: $[\alpha]_D^{20} = +162 \sim +167^\circ$ (脱水物に換算したものの1g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、100mL、100mm)

ピペラシリン水和物: $[\alpha]_D^{20} = +162 \sim +172^\circ$ (0.2g, メタノール, 20mL, 100mm)

III. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の 各種条件下に おける安定性

タゾバクタムの各種条件下での安定性

試験名	保存条件	保存形態	期間	結果	
苛酷試験	熱	40℃	無色ガラス瓶密栓 (フタ:プラスチック)	6箇月	規格内
		60℃	無色ガラス瓶密栓 (フタ:プラスチック)	2箇月	性状の変化(白色→帯微黄褐色)及び溶状の変化(無色澄明→微黄褐色澄明～淡黄色澄明)が見られ、類縁物質はその他の類縁物質において増加(0.24%)が認められた。
	湿度	40℃、 75%RH	無色ガラス瓶開栓	3箇月	性状の変化(白色→微黄色)及び溶状の変化(無色澄明→淡黄色澄明)が認められた。類縁物質は総量(2.95～4.88%)、M-1(2.47～4.08%)及びその他の類縁(0.04～0.60%)が増加、力価は3.7～5.9%低下し、水分は0.5～0.7%の増加が認められた。
	光	室内 散乱光	無色ガラス瓶密栓 (フタ:プラスチック)	6箇月	規格内
		直射日光	無色ガラス瓶密栓 (フタ:プラスチック)	3箇月	規格内
長期保存試験	室温、 なりゆき湿度 (10～34℃、 26～100% RH)	ポリエチレン袋 及びビニール缶 (気密容器)	39箇月	類縁物質の総量で増加(0.84～1.28%)が認められた。	

測定項目:性状、IRスペクトル、力価、pH、旋光度、水分、溶状、類縁物質

ピペラシリン水和物の各種条件下での安定性

試験名	保存条件	保存形態	期間	結果	
苛酷試験	熱	60℃	無色ガラス瓶密栓	60日	類縁物質は総量の増加(0.37～0.52%)及びPIPC-Dが増加(0.16～0.25%)し、力価は2～3%の低下が認められた。
	湿度	25℃、 93%RH	無色ガラス瓶開栓	3箇月	規格内
		40℃、 75%RH	ポリ袋、 ファイバードラム	6箇月	類縁物質は総量の増加(0.71～0.88%)及びPIPC-Dの増加(0.41～0.54%)が認められた。
	光	蛍光灯	無色ガラス瓶密栓	180万 lx・hr	規格内
長期保存試験	25℃、 なりゆき湿度 (30～90% RH)	ポリ袋、 ファイバードラム (乾燥剤入)	9箇月	規格内	

測定項目:性状、確認試験(IRスペクトル、呈色反応)、力価、旋光度、水分、溶状、類縁物質

III. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の 確認試験法、 定量法

確認試験法

タゾバクタムの確認試験

日局「タゾバクタム」の確認試験法による。

ピペラシリン水和物の確認試験

日局「ピペラシリン水和物」の確認試験法による。

定量法

タゾバクタムの定量法

日局「タゾバクタム」の定量法による。

ピペラシリン水和物の定量法

日局「ピペラシリン水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

性状：白色～微黄白色の塊又は粉末である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ゾシン静注用2.25、4.5

ゾシン静注用4.5 1バイアルを注射用水、生理食塩液又は5% (w/v)ブドウ糖注射液に溶かし、20mLもしくは100mLとした場合のpH及び浸透圧比は以下の通りである。

溶解液	含量/溶解液量	pH	浸透圧比 ^{注)}
注射用水	4.5g(力価)/20mL	5.7～6.0	約3
生理食塩液	4.5g(力価)/20mL	5.7～6.0	約4
	4.5g(力価)/100mL	5.0～5.6	約2
5% (w/v)ブドウ糖注射液	4.5g(力価)/20mL	5.7～6.0	約4
	4.5g(力価)/100mL	5.1～5.7	約2

注)生理食塩液に対する比

<参考>

ゾシン静注用2.25 1バイアルを注射用水又は生理食塩液に溶解した時の浸透圧比^{注)}は以下の通りである¹⁾。

- ・注射用水20mLに溶解した場合 :1.2
- ・注射用水25mLに溶解した場合 :1.0
- ・注射用水50mLに溶解した場合 :0.6
- ・生理食塩液25mLに溶解した場合 :2.0

ゾシン静注用4.5 1バイアルを注射用水又は生理食塩液に溶解した時の浸透圧比^{注)}は以下の通りである²⁾。

- ・注射用水40mLに溶解した場合 :1.2
- ・注射用水50mLに溶解した場合 :1.0
- ・注射用水100mLに溶解した場合 :0.5
- ・生理食塩液50mLに溶解した場合 :2.0

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

含量/溶解液量	pH	浸透圧比 ^{注)}
4.5 g(力価)/100 mL日局生理食塩液	5.0～5.6	約2

注)生理食塩液に対する比

(5) その他

ゾシン静注用2.25、4.5

窒素による置換が行われている。なお、バイアル内は陰圧になっている。

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

窒素による置換が行われている。

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

ゾシン静注用2.25、4.5

販売名	ゾシン静注用2.25	ゾシン静注用4.5
有効成分 (1バイアル中)	タゾバクタム0.25g(力価)及び ピペラシリン水和物2.0g(力価)	タゾバクタム0.5g(力価)及び ピペラシリン水和物4.0g(力価)
添加剤	炭酸水素ナトリウム ^{注)} 395mg	炭酸水素ナトリウム ^{注)} 789mg

注) 溶解補助剤として使用しているが、凍結乾燥により炭酸ガス及び水として消失している。

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

販売名		ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5
薬剤部 〔上室〕	有効成分 (1キット中)	タゾバクタム0.5g(力価)及び ピペラシリン水和物4.0g(力価)
	添加剤	炭酸水素ナトリウム ^{注)} 789mg
溶解液部 〔下室〕		日局生理食塩液 100mL (100 mL中 塩化ナトリウム0.9g含有)

注) 溶解補助剤として使用しているが、凍結乾燥により炭酸ガス及び水として消失している。

(2) 電解質等の濃度

ゾシン静注用2.25

Na含有量:4.70mEq(108mg)

ゾシン静注用4.5

Na含有量:9.39mEq(216mg)

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5(1キット中)

Na含有量:24.79mEq(570mg)

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5(1キット中)

溶解液部に日局生理食塩液100mL

4. 力価

活性本体としてのタゾバクタム(C₁₀H₁₂N₄O₅S)、ピペラシリン(C₂₃H₂₇N₅O₇S)の量を質量(力価)として示す。

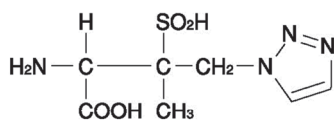
タゾバクタム標準品(C₁₀H₁₂N₄O₅S)1mgは1mg(力価)を含有する。

ピペラシリン標準品(C₂₃H₂₇N₅O₇S・H₂O)1.035mgは1mg(力価)を含有する。

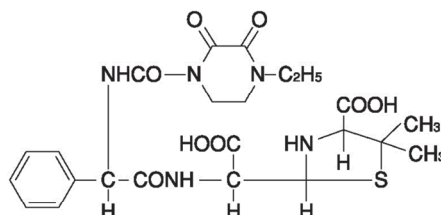
IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

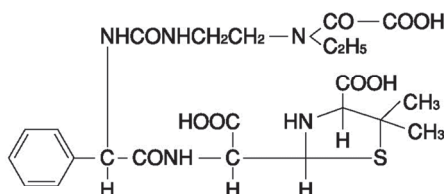
タゾバクタム、ピペラシリン水和物から混入する可能性のある化合物及び本剤の保存中に生成する可能性のある化合物は以下の通りである。



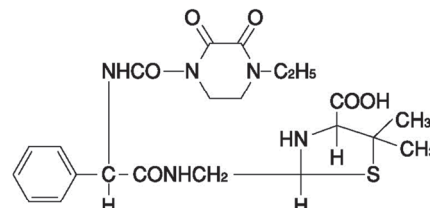
M-1



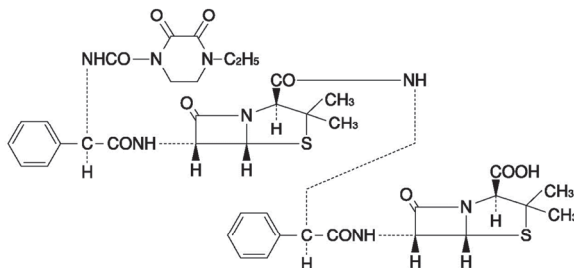
PIPC-B



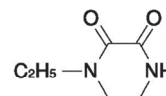
PIPC-C



PIPC-D



PIPC-E



PIPC-F

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性^{3), 4)}

ゾシン静注用2.25、4.5

本剤2.25g及び4.5gバイアル(無色ガラスバイアル密封)を用いた各種安定性試験の結果

試験名	保存条件	期間	結果	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	36箇月	規格内	
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60±3℃	2箇月	溶状の色調の変化(無色澄明→微黄色澄明)及び類縁物質の総量の増加(5.0~5.4%)が認められた。
	光	D65ランプ (2,000 lx)	120万 lx・hr	規格内
	倒立	40±2℃、 75±5%RH(倒立)	6箇月	規格内

測定項目: 性状、確認試験、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量(力価)

本剤4.5gバイアル(無色ガラスバイアル密封:小型瓶)を用いた加速試験結果

試験名	保存条件	期間	結果
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6箇月	規格内

測定項目: 性状、確認試験、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量(力価)

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

本剤4.5gバッグ(ポリエチレン製容器)を用いた各種安定性試験の結果

試験名	保存条件	期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	30箇月	ポリエチレン製容器 外袋	規格内	
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6箇月		規格内	
苛酷試験	熱	60±3℃	2箇月	溶状の色調の変化(無色澄明→微黄色澄明)及び類縁物質の総量の増加(5.87%)が認められた。	
	湿度	25±2℃、 85±5%RH	6箇月	ポリエチレン製容器	規格内
	光	D65ランプ (4,000 lx)	120万 lx・hr	ポリエチレン製容器	規格内

測定項目: 【薬剤部〔上室〕】

性状、確認試験、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量(力価)

【溶解液部〔下室〕】

性状、確認試験、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

ゾシン静注用2.25、4.5

〈投与経路共通〉

(1) 本剤2.25gバイアルにおいて、1バイアルを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液10mLに溶解した時の溶解後の液量は、いずれも11.5mL(196mg(力価)/mL)となる。また、本剤4.5gバイアルにおいて、1バイアルを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液20mLに溶解した時の溶解後の液量は、それぞれ23.3及び23.4mL(193及び192mg(力価)/mL)となる。

(2) 溶解後は速やかに使用すること。

〈点滴静注〉

(3) 補液に溶解して注射すること。

(4) 注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため)

〈静脈内投与〉

(5) 注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射すること。

※注射用水に溶解時の浸透圧比は「IV-1.(4)製剤の物性」の項を参照

<参考>

ゾシン静注用2.25 1バイアルを各種溶解液に溶解した時の溶解後の液量は以下の通りである。

溶解液	注入時の液量(mL)	溶解後の液量(mL)
生理食塩液	10 ⁵⁾	11.5
ブドウ糖注射液	10 ⁶⁾	11.5
ソリタ-T1号輸液	10 ⁶⁾	11.6
ソリタ-T3号輸液	10 ⁶⁾	11.6
注射用水	10 ⁶⁾	11.6

ゾシン静注用4.5 1バイアルを各種溶解液に溶解した時の溶解後の液量は以下の通りである。

溶解液	注入時の液量(mL)	溶解後の液量(mL)
生理食塩液	5 ⁵⁾	8.1
	10 ⁵⁾	13.1
	20 ⁷⁾	23.3
	30 ⁵⁾	33.1
ブドウ糖注射液	20 ⁷⁾	23.4
ソリタ-T1号輸液	20 ⁷⁾	23.2
ソリタ-T3号輸液	20 ⁷⁾	23.3
注射用水	20 ⁶⁾	23.2

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性 (つづき)

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

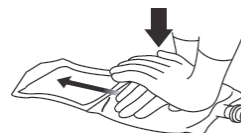
- (1) 用時、下室の日局生理食塩液に溶解し、点滴静注すること。
- (2) 溶解操作方法

①使用直前に外袋を開封する。



②溶解液部を手で押して隔壁を開通させ、
薬剤を完全に溶解させる。

- ・薬剤部と溶解液部を交互に繰り返し押すと、
溶解しやすくなる。



③溶解を確認する。上記操作後、ゴム栓部の汚染防止シールをはがして、輸液セットを装着する。

- (3) 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。
- (4) 溶解後は速やかに使用すること。
- (5) 残液は決して使用しないこと。

溶解後の安定性

225mg力価/mLの安定性試験成績

(ゾシン静注用4.5 1バイアルを注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に溶かし、20mLとした時の濃度に相当)

	項目	室内散乱光 1000 lx		5℃遮光	
		直後	6時間後	直後	72時間後
注射用水	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	TAZ残存力価(%)	100.0	99.6	100.0	99.2
	PIPC残存力価(%)	100.0	99.3	100.0	98.9
	pH	6.04	5.76	6.04	5.71
	浸透圧比	2.70	2.66	2.72	2.67
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	TAZ残存力価(%)	100.0	100.2	100.0	99.0
	PIPC残存力価(%)	100.0	100.1	100.0	98.6
	pH	5.99	5.70	6.01	5.67
	浸透圧比	3.49	3.51	3.53	3.43
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	TAZ残存力価(%)	100.0	99.2	100.0	99.2
	PIPC残存力価(%)	100.0	99.0	100.0	98.8
	pH	6.03	5.75	6.04	5.70
	浸透圧比	3.55	3.53	3.55	3.51

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性 (つづき)

45mg力価/mLの安定性試験成績

(ゾシン静注用4.5 1バイアルを生理食塩液又は5%ブドウ糖液に溶かし、100mLとした時の濃度に相当)

	項目	室内散乱光 1000 lx		5℃遮光	
		直後	24時間後	直後	72時間後
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	TAZ残存力価(%)	100.0	99.0	100.0	98.8
	PIPC残存力価(%)	100.0	98.6	100.0	98.4
	pH	5.61	4.97	5.63	5.28
	浸透圧比	1.55	1.55	1.57	1.55
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	TAZ残存力価(%)	100.0	100.4	100.0	97.6
	PIPC残存力価(%)	100.0	99.8	100.0	97.5
	pH	5.69	5.06	5.70	5.36
	浸透圧比	1.61	1.60	1.63	1.60

以上の結果より、ゾシン静注用4.5につき、注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶かし、225mg(力価)/mLとなるように調製した液(ゾシン静注用4.5 1バイアルを注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶かし、20mLとしたときの濃度に相当)は、室温(室内散乱光下1000 lx)で6時間、5℃遮光下で72時間まで安定であった。

また、ゾシン静注用4.5につき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶かし、45mg(力価)/mLとなるように調製した液(ゾシン静注用4.5 1バイアルを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶かし、100mLとしたときの濃度に相当)は、室温(室内散乱光下1000 lx)で24時間、5℃遮光下で72時間まで安定であった。

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5溶解(開通)後の安定性試験成績

項目	室内散乱光 1000 lx		5℃遮光	
	直後	24時間後	直後	72時間後
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
TAZ残存力価(%)	100.0	99.2	100.0	99.8
PIPC残存力価(%)	100.0	98.7	100.0	99.9
pH	5.5	4.9	5.5	5.1
浸透圧比	1.5	1.5	1.5	1.5

溶解後の液量:約109mL

以上の結果より、ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5の薬剤を添付の溶解液(生理食塩液)で溶解した溶液は、バッグの状態室温(室内散乱光下1000 lx)で24時間、5℃遮光下で72時間まで安定であった。

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)⁸⁾

「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

pH変動試験結果

試料溶液1:ゾシン静注用4.5を注射用水20mLに溶解した液

試料溶液2:ゾシン静注用4.5を生理食塩液100mLに溶解した液

試料溶液3:ゾシン静注用4.5を5%ブドウ糖注射液100mLに溶解した液

試験結果

試料溶液	試料溶液のpH	希水酸化ナトリウム試液(A) 0.1mol/L 塩酸試液(B) 添加量 (mL)	最終pH 又は 変化点pH	pH 移動 指数	変化 所見	希釈溶液の安定性*					
						希釈 液量 (mL)	試験 項目	添加直後	30分後	1時間後	3時間後
1	6.04	(A) 10.0	8.05	2.01	なし	—	—	—	—	—	—
		(B) 3.6	5.19	0.85	白色の 不溶物	20	外観	白色の 不溶物	白色の 不溶物	白色の 不溶物	白色の 不溶物
							pH	5.08	5.07	5.09	5.13
		(B) 3.6	5.19	0.85	白色の 不溶物	500	外観	白色の 不溶物	白色の 不溶物	白色の 不溶物	白色の 不溶物
pH	4.11						4.14	4.14	4.12		
2	5.61	(A) 10.0	10.51	4.90	なし	—	—	—	—	—	—
		(B) 0.9	3.61	2.00	白色の 不溶物	20	外観	無色澄明	白色の 不溶物	白色の 不溶物	白色の 不溶物
							pH	3.59	3.64	4.24	4.37
		(B) 0.9	3.61	2.00	白色の 不溶物	500	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	3.98						4.05	4.02	4.00		
3	5.69	(A) 10.0	10.54	4.85	なし	—	—	—	—	—	—
		(B) 1.1	3.65	2.04	白色の 不溶物	20	外観	無色澄明	白色の 不溶物	白色の 不溶物	白色の 不溶物
							pH	3.63	4.32	4.30	4.43
		(B) 1.1	3.65	2.04	白色の 不溶物	500	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	3.98						4.00	4.01	4.00		

* 保存条件 室温(室内散乱光下1000 lx):温度22~24℃、照度1058~1128 lx

IV. 製剤に関する項目

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	ゾシン静注用2.25:10バイアル ゾシン静注用4.5 :10バイアル ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5:10キット
(3) 予備容量	該当資料なし
(4) 容器の材質	ゾシン静注用2.25、4.5 バイアル:ガラス ゴム栓:塩素化ブチルゴム キャップ:ポリプロピレン、アルミ ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5 バッグ:ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミ ポート:ポリエチレン 栓体 ゴム栓部:ラミネートゴム栓(ブタジエン-イソプレン/ポリエチレン) 支持部:ポリエチレン 外袋フィルム:ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○ 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

○ 発熱性好中球減少症

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 本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、 β -lactamaseの関与が考えられ、本剤に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与すること。

〈発熱性好中球減少症〉

5.2 本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。

- ・ 1回の検温で 38°C 以上の発熱、又は1時間以上持続する 37.5°C 以上の発熱
- ・ 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合、又は $1000/\text{mm}^3$ 未満で $500/\text{mm}^3$ 未満に減少することが予測される場合

5.3 本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

5.4 本剤の投与に際しては、投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

5.5 本剤の投与に際しては、投与開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

5.6 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

5.7 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

(解説)

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、本剤に感性の起炎菌であることを確認すること。

また、本剤の有効性及び安全性は、中等症以上の感染症に対する国内臨床試験により確認されていることから、「中等症以上の感染症である場合に投与すること」と記載した。

5.2 発熱性好中球減少症に対し効能を有する抗生物質製剤に共通の注意事項である。

5.3 本剤の発熱性好中球減少症に対する有効性及び安全性は、国内の臨床試験において、国内外の発熱性好中球減少症診療ガイドラインの定義を参考に、1) 1回の検温で 38°C 以上の発熱、又は1時間以上持続する 37.5°C 以上の発熱、2) 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満、又は $1000/\text{mm}^3$ 未満で $500/\text{mm}^3$ 未満に減少することが予想される、の2条件を満たした患者を対象として確認された。そのため、これらの条件を投与対象患者の基準として記載した。

5.4 5.5 発熱性好中球減少症は、その症状で定義される疾患であり、治療開始時点で発熱の原因が判明していない場合も考えられる。起炎菌が判明し本剤の効果が期待できない場合は、本剤の投与を中止し他の適切な治療に切り替えること。

V. 治療に関する項目

2. 効能又は効果に関連する注意 (つづき)

5.6 好中球数や発熱の回復が認められた場合は、耐性菌の発現等を防ぐため、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめ、その後は本剤の投与中止を考慮すること。

5.7 腫瘍熱・薬剤熱等の本剤の効果が期待できない要因による発熱と判明した場合は、速やかに本剤の投与を中止し他の適切な治療に切り替えること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量 の解説

ゾシン静注用2.25、4.5

6. 用法及び用量

〈一般感染症〉

・ 敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日3回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

・ 深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

・ 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日2回点滴静注する。症状、病態に応じて1日3回に増量できる。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日2回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。また、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。さらに、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

〈発熱性好中球減少症〉

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。

通常、小児には1回90mg(力価)/kgを1日4回点滴静注する。なお、必要に応じて、緩徐に静脈内注射することもできる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

<参考> 小児の体重別投与量については、「XIII-2.その他の関連資料」の項参照

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量 (つづき)

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

6. 用法及び用量

〈一般感染症〉

- ・ 敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日3回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

- ・ 深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日3回点滴静注する。

- ・ 腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg(力価)/kgを1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。また、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

〈発熱性好中球減少症〉

通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注する。

通常、小児には1回90mg(力価)/kgを1日4回点滴静注する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g(力価)を超えないものとする。

〈参考〉小児の体重別投与量については、「XIII-2.その他の関連資料」の項参照

(2) 用法及び用量 の設定経緯・ 根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

V. 治療に関する項目

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 本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

7.2 本剤は通常、点滴静注するのが望ましいが、著しい水分摂取制限がかかっている場合等点滴静注が困難な場合には、必要に応じて緩徐に静脈内投与できる。

7.3 高齢者では、患者の状態を十分に観察し、例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。[9.8 参照]

〈一般感染症〉

7.4 肺炎患者の1日4回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち1日4回投与が必要な患者を選択し使用すること。

下線部()：ゾシン静注用2.25、4.5のみ

(解説)

7.1 国内の臨床試験において、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間投与で本剤の有効性及び安全性が確認された。そのため、これらの期間を投与期間の目安とした。

なお、改善の兆しが見られない場合は、耐性菌の発現等を防ぐため、漫然と投与することなく他の治療に切り替え、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

7.2 国内の臨床試験(開発時)において「静脈内投与」が実施されたのは、第I相試験の単回投与24例のみである。他の臨床試験はいずれも「点滴静注」で行われ、有効性及び安全性が確認されているため、通常、「点滴静注」することが望まれる。しかし、著しい水分摂取制限がかかっている場合など点滴静注が困難な場合には、緩徐に静脈内投与を行うことができる。

なお、タゾバクタム/ピペラシリン(1:4)の基礎実験で血管刺激性が認められているため、本剤を静脈内投与する際は患者の状態を確認しながら投与すること。

7.3 一般に、高齢者では生理機能(腎機能等)が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。特に腎機能が低下した高齢者では注意する。

7.4 肺炎患者に対する国内の臨床試験(開発時)において、本剤は中等症以上の市中肺炎に1回4.5g、1日3回、院内肺炎に対しては1回4.5g、1日4回で投与され、それぞれの有効率は89.8%(132例/147例)と88.9%(16例/18例)であった。このような試験結果から本剤は1日3回投与で中等症以上の肺炎に対して十分な効果が期待できることが確認されている。

また、本剤の1日4回投与は集中治療室管理の市中肺炎や院内肺炎などに必要と考えられるが、これらの重症・難治の肺炎であっても菌の感受性が判明している場合などには必ずしも1日4回投与が必要ではないこともある。本剤の1日4回投与にあたっては、患者の選択に十分配慮すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

初回申請時

国内	外国
----	----

第 I 相 / 第 II 相臨床薬理試験	第 I 相 / 第 II 相臨床薬理試験
----------------------	----------------------

臨床第 I 相試験(単回投与・反復投与)(10038010)	単回投与試験(D68P32) 反復投与試験(D68P503)
--------------------------------	-----------------------------------

臨床薬理試験(市中肺炎)(10038030)	高齢者薬物動態(D68P22) 腎機能障害患者薬物動態(単回投与)(D68P23) 腎機能障害患者薬物動態(反復投与)(D68P37) 肝硬変患者薬物動態(D68P31) 小児患者薬物動態(D68P30) 好中球減少症患者トブラマイシン併用試験(D68P46) アジア人・白人単回投与試験(D68P3) 薬物相互作用(プロベネド)(D68P34) 薬物相互作用(TAZ、PIPC)(D68P501) 薬物相互作用(トブラマイシン)(D68P41) 薬物相互作用(バンコマイシン)(D68P42)
------------------------	---

第 III 相試験	第 III 相試験
-----------	-----------

敗血症試験(YP18-P3SEP) 尿路感染症試験(YP18-P3UTI) 小児感染症試験(YP18-P3PED) 院内肺炎試験(10038020) 市中肺炎比較試験(10038070、YP-18-P3YCD)	院内肺炎試験(D68P303) 尿路感染症試験(D68P514) Expert Report 1991,1992,2000 NDA50-684/50-750 Zosyn Review Document NDA50-684:SAFETY UPDATE(ISS)
---	---

評価資料 参考資料 ()内:試験番号

腹腔内感染症の効能追加申請時

国内	外国
----	----

第 I 相 / 第 II 相臨床薬理試験	第 I 相 / 第 II 相臨床薬理試験
----------------------	----------------------

	比較試験(D68P505) 比較試験(D68P521) 臨床試験(D68P515) 小児臨床薬理試験(D68P62)
--	---

第 III 相試験	第 III 相試験
-----------	-----------

腹腔内感染症試験(10038090)	比較試験(D68P17) 小児比較試験(D68P543) 小児比較試験(D68P304) 小児臨床試験(D68P544)
--------------------	---

評価資料 参考資料 ()内:試験番号

V. 治療に関する項目

(1) 臨床データ
パッケージ
(つづき)

発熱性好中球減少症の効能追加申請時

臨床試験一覧表(国内)(評価資料)

	試験番号	試験デザイン	投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	投与期間	評価時期 及び評価項目
臨床 第III相 試験	10038080	オープンラベル多施設共同試験	成人では4.5gを、 小児では90mg/kg を1日4回投与(30 分以上で点滴静 注)	成人:118例(FAS 109例、 PPS 94例、安全性解析対 象集団117例) 小児:12例(FAS 10例、 PPS 8例、安全性解析対 象集団12例)	7日間 (最長 14日 間)	4日目(投与72時間後)の解熱効 果。7日目及び投与終了時(又は 中止時)の解熱効果・臨床効果 など

FAS(Full analysis set):最大の解析対象集団

PPS(Per protocol set):治験実施計画書に適合した解析対象集団

臨床試験一覧表(外国)(参考資料)

	試験番号	試験デザイン	投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	投与期間	評価時期 及び評価項目
臨床 第III相 試験	D68P19	無作為化オープンラベル多施設共同比較試験	3.375 gを1日6回 +tobramycin 5 mg/kg/day	計205例(成人) TAZ/PIPC群 104例 IPM/CS群 101例	7日間	治療終了/中止時(終了時)、治 療終了24~72時間後(早期追跡 調査)及び治療終了7~14日後 (後期追跡調査)の臨床効果など
臨床 第III相 試験	D68P533	無作為化オープンラベル多施設共同比較試験	4.5gを1日4回 +amikacin 7.5 mg/kg BID	計99例(成人) TAZ/PIPC群 48例 CAZ群 51例	9日間	治療終了/中止時(終了時)、治 療終了24~72時間後(早期追跡 調査)及び治療終了7~14日後 (後期追跡調査)の臨床効果など
臨床 第III相 試験	D68P542	無作為化オープンラベル多施設共同比較試験	90 mg/kgを1日4 回 + amikacin 20 mg/kg/day	計146例223エピソード(小 児) TAZ/PIPC群 76例 CAZ群 70例	7日間	治療開始72~96時間後(4日 目)、治療終了時(7日目)の臨床 効果など
臨床 試験		無作為化オープンラベル多施設共同比較試験	4.5 gを1日4回	計528例(成人) TAZ/PIPC群 265例 CFPM群 63例	21日間	治療開始72時間後、治療終了 時、治療後7日以上経過した時点 (治療効果評価時)の臨床効果な ど
臨床 試験		無作為化ブラセボ対象二重盲検多施設共同比較試験	4.5 gを1日3回+ with/without amikacin 7.5 mg/kg BID	計733例(成人) 単剤療法 364例 併用療法 369例	不明	治療終了時の臨床効果など
臨床 試験		無作為化比較試験	90 mg/kgを1日4 回	計27例50エピソード(小 児) TAZ/PIPC群25エピソード CFPM群25エピソード	不明	96時間後の臨床効果など
臨床 試験		無作為化オープンラベル多施設共同比較試験	90 mg/kgを1日4 回	計70例127エピソード(小 児) TAZ/PIPC群65エピソード CFPM群62エピソード	不明	治療終了時の臨床効果など
臨床 第III相 試験	D68P523	オープンラベル多施設共同非比較試験	4.5gを1日4回+ amikacin or tobramycin or gentamicin	114例(成人)	7日間	治療終了/中止時(終了時)、治 療終了24~72時間後(早期追跡 調査)及び治療終了7~14日後 (後期追跡調査)の臨床効果など

V. 治療に関する項目

(1) 臨床データ パッケージ (つづき)

深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の効能追加申請時

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長連名通知)に基づき、新たに試験を実施することなく申請し承認を取得した。

臨床試験一覧表(外国)(参考資料)

試験の種類	試験番号	試験デザイン	投与方法・経路 (TAZ/PIPCの用量)	患者数	診断名	投与期間	評価時期 及び評価項目
臨床第Ⅲ相試験	D68P9	無作為化多施設共同二重盲検比較試験	3.375gを1日4回点滴静注(30分)	251例 TAZ/PIPC群 153例 CVA/TIPC群 98例	複雑性皮膚・軟部組織感染症	5日間以上、かつ感染症状・徴候が消失してから48時間以上投与	投与終了時、早期追跡評価時(投与終了24～72時間後)、後期追跡評価時(投与終了10～14日後)の臨床効果など
臨床試験		無作為化オープンラベル多施設共同比較試験	4.5gを1日3回静脈内投与	314例 TAZ/PIPC群 155例 SBT/ABPC群 159例	糖尿病性足感染症	4～14日間、最長21日間	4日目、7日目、投与終了時、治癒判定時(投与終了14～21日後)の臨床効果など
臨床試験		無作為化オープンラベル比較試験	4.5gを1日3回静脈内投与	62例 TAZ/PIPC群 30例 IPM/CS群 32例	糖尿病性足感染症	14日間	投与終了時の臨床効果、追跡評価時(2ヶ月間)における再発率など
臨床第Ⅲ相試験	D68P516	オープンラベル多施設共同非比較試験	4.5gを1日3回点滴静注(30分)	136例	複雑性皮膚・軟部組織感染症	5日間以上、かつ感染症状・徴候が消失してから48時間以上投与	早期追跡評価時(投与終了24～72時間後)、後期追跡評価時(投与終了10～14日後)、投与終了時の臨床効果など

(2) 臨床薬理試験

臨床第Ⅰ相試験(試験番号:10038010)⁹⁾

健康成人7名又は8名に本剤を単回投与(2.25g、3.375g^{*}、4.5gを5分静注及び2.25g、4.5g、6.75g^{*}を30分点滴静注)及び健康成人6名に本剤を反復投与(1回4.5gを1日3回又は4回、7日間、30分点滴静注)して、安全性と薬物動態を検討した。

治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断された症状及び所見は、36名中に軟便が11名(30.6%)、下痢及び血中尿酸減少が各5名(各13.9%)、腹痛が2名(5.6%)、頭痛、口渇、悪寒、胸痛、熱感、流涎過多、悪心、異常感、胃不快感及び食欲減退が各1名(各2.8%)であったが、その程度はすべて軽度であり重篤な副作用は認められなかった。

なお、TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の第Ⅰ相試験においても忍容性が良好であることが確認されている。

※承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

(3) 用量反応探索 試験

臨床第Ⅱ相試験(オープンラベル多施設共同試験、試験番号:10038030)¹⁰⁾

市中肺炎患者60名に本剤1回4.5gを1日3回点滴静注で投与し、本剤の薬物動態、市中肺炎に対する有効性、安全性及びTime above MICと有効性との関係について検討した。

投与終了時又は中止時の有効率は86.0%(37/43例)、投与終了7日後の改善率は81.4%(35/43例)であった。*S.pneumoniae*、*H.influenzae*及び*M.catarrhalis*が検出された述べ24例における細菌学的効果は全例「消失」であり、%Time above MICは全例50%以上であった。副作用は60例中24例に54件発現し、発現率は40.0%であった。死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

以上から、市中肺炎患者における本剤のPK-PD及び安全性の観点から、本剤の用法・用量は1回4.5g、1日3回投与が妥当であることが示唆された。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相比較試験(無作為化割付・非盲検群間比較・多施設共同試験、試験番号:10038070、YP-18-P3YCD)¹¹⁾
市中肺炎患者274名を対象に、本剤1回4.5g1日3回点滴静注投与と対照薬(ceftazidime) 1回2g1日2回(難治性又は重症感染症に対する用法・用量)点滴静注投与との第Ⅲ相試験(無作為化割付・非盲検群間比較・多施設共同試験)を実施し、有効性及び安全性を検討した。本剤投与群の有効率は91.3%(95/104例)及び対照薬群の有効率は89.9%(98/109例)であって、対照薬に対する本剤の非劣性が検証された(非劣性マージン:10%)。

2) 安全性試験

該当資料なし(安全性を目的とした長期投与試験は実施していない。)

(5) 患者・病態別試験

① 成人の敗血症及び感染性心内膜炎*に対する第Ⅲ相試験(オープンラベル多施設共同試験)¹²⁾

敗血症及び感染性心内膜炎患者23名を対象に、本剤1回4.5g1日3回、原則21日間点滴静注投与したときの有効性、安全性を検討した。敗血症に対しては有効性評価症例20例中著効9例、有効10例で有効率95.0%であった。感染性心内膜炎は1例収集され、著効を示した。原因菌が判明した血液培養陽性患者7例はすべて著効又は有効であった。

※2008年7月に承認された効能・効果は「敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎」である。

② 成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する第Ⅲ相試験(オープンラベル多施設共同試験)¹³⁾

複雑性尿路感染症(腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎)患者74名を対象に、本剤1回4.5g、1日2又は3回、5日間点滴静注投与したときの有効性、安全性を検討した。腎盂腎炎に対しては有効性評価症例31例中著効18例、有効12例で有効率96.8%であった。複雑性膀胱炎に対しては有効性評価症例29例中著効21例、有効8例で有効率100%であった。原因菌87株中、好気性グラム陽性菌は37株全株が、好気性グラム陰性菌は50株中48株が消失した。

③ 成人の肺炎に対する臨床試験

成人の肺炎に対する有効性は、市中肺炎を対象とした第Ⅱ相試験¹⁰⁾、第Ⅲ相比較試験¹¹⁾、院内肺炎患者27名を対象に、本剤1回4.5g1日4回、最長21日間点滴静注投与した第Ⅲ相試験(オープンラベル多施設共同試験)¹⁴⁾の3つの臨床試験により評価された。

市中肺炎に対する第Ⅱ相試験における有効率は86.0%(37/43)、第Ⅲ相比較試験における本剤投与群の有効率は91.3%(95/104)であった。一方、院内肺炎に対する第Ⅲ相試験の有効率は88.9%(16/18)であった。肺炎全体に対する本剤の有効率は89.7%(148/165)であった。

市中肺炎では原因菌として74株(そのうち6株以上検出されたのは肺炎球菌及びインフルエンザ菌)が検出され、本剤投与終了時又は中止時における菌消失率は全体では100%(74/74)であった。一方、院内肺炎では、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、肺炎桿菌及び緑膿菌が認められ、本剤投与終了時又は中止時における菌消失率は全体で66.7%(8/12)であった。

④ 小児の細菌性肺炎に対する第Ⅲ相試験(オープンラベル試験)¹⁵⁾

小児の細菌性感染症患者66名を対象に、本剤1回112.5mg/kg1日2又は3回、最長14日間点滴静注投与したときの有効性、安全性を検討した。小児の細菌性肺炎に対する有効性評価症例は50例で、本剤の投与終了時又は中止時の有効率は98.0%(著効25例、有効24例)であった¹²⁾。検出された原因菌は、好気性グラム陽性菌26株(そのうち肺炎球菌が24株)、好気性グラム陰性菌42株(そのうちインフルエンザ菌30株)であり、本剤の投与終了時又は中止時の全体の菌消失率は92.3%(60/65)であった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別 試験 (つづき)

⑤ 小児の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対する第Ⅲ相試験(オープンラベル試験)¹⁵⁾

小児の細菌性感染症患者66名を対象に、本剤1回112.5mg/kg1日2又は3回、最長14日間点滴静注投与したときの有効性、安全性を検討した。小児で検討できた腎盂腎炎・複雑性膀胱炎は5例と少数であったが、著効3例、有効2例と本剤は全例に有効を示し、原因菌5株はすべて消失した。

⑥ 成人の腹腔内感染症に対する第Ⅲ相試験(オープンラベル多施設共同試験)¹⁶⁾

腹腔内感染症(腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎)患者100名を対象に、本剤1回4.5g 1日3回、最長14日間点滴静注投与したときの有効性、安全性を検討した。有効性評価症例は87例で、投与終了時又は中止時の臨床効果(有効率)は93.1%(81/87)であった。感染症診断名別の投与終了時又は中止時の有効率は、腹膜炎90.3%(28/31)、骨盤内炎症性疾患の腹膜炎83.3%(5/6)、腹腔内膿瘍92.9%(26/28)、胆嚢炎100%(18/18)、胆管炎4/4例であった。原因菌160株のうち、投与終了時又は中止時に146株が消失し、菌消失率は91.3%であった。

⑦ 発熱性好中球減少症に対する第Ⅲ相試験(オープンラベル多施設共同試験)¹⁷⁾

国内の発熱性好中球減少症患者(成人118例、小児12例)を対象に、本剤をそれぞれ4.5g×4回/日(30分以上で点滴静注)、90mg/kg×4回/日(30分以上で点滴静注)で7日間(最長14日間)投与したときの有効性を検討した。有効性評価症例は成人94例、小児8例で、投与4日目の解熱効果の有効率は、成人50.0%(47/94例)、小児5/8例であった。また、投与終了/中止時における解熱効果の有効率は、成人61.7%(58/94例)、小児5/8例であった。さらに、投与終了/中止時の臨床効果の有効率は、成人59.1%(55/93例)、小児6/8例であった。

(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

使用成績調査(敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)

目的	使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査対象	本剤の適応症である敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に対し、本剤が投薬された患者 (適応菌種) 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属
症例数	安全性解析対象 3,626例 有効性解析対象 3,181例
調査方法	中央登録方式
登録期間	2009年1月1日～2011年12月31日
調査結果	安全性解析対象の副作用は、283例317件に認められ、副作用発現率は7.8%(283/3,626例)であった。器官別大分類の副作用発現率は、「胃腸障害」2.6%(93例)、「肝胆道系障害」2.5%(91例)、「臨床検査」1.4%(50例)、「皮膚および皮下組織障害」0.8%(29例)、「腎および尿路障害」0.6%(21例)等であった。副作用の主な内訳は、下痢2.4%(88例)、肝機能異常1.7%(63例)、肝障害0.8%(28例)、発疹0.5%(18例)、腎機能障害0.3%(11例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加各0.2%(9例)、白血球数減少0.2%(8例)等であった。 有効率は86.0%(2,737/3,181例)であった。疾患別の内訳は、肺炎83.8%(1,896/2,263例)、腎盂腎炎93.3%(544/583例)、複雑性膀胱炎95.8%(138/144例)、敗血症83.2%(159/191例)であった。 また有効性評価可能例のうち、本剤投与前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった症例は425例で、消失率は84.0%(357/425例)であった。 上記結果のとおり、安全性及び有効性に問題は認められなかった。

副作用の詳細については「Ⅷ-8. 副作用」の項を参照。

V. 治療に関する項目

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
(つづき)

特定使用成績調査(小児における安全性及び有効性の検討)(敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)

目的	使用実態下での小児における安全性及び有効性の検討
調査対象	本剤の適応症である敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎に対し、本剤が投与された本剤投与開始時に15歳未満の患者 (適応菌種) 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属
症例数	安全性解析対象 537例 有効性解析対象 458例
調査方法	中央登録方式
登録期間	2009年1月1日～2011年12月31日
調査結果	安全性解析対象(年齢:生後4週未満～15歳未満)の副作用は88例100件に認められ、小児の副作用発現率は16.4%(88/537例)であった。器官別大分類の副作用発現率は、「胃腸障害」11.9%(64例)、「肝胆道系障害」2.0%(11例)、「皮膚および皮下組織障害」1.9%(10例)、「臨床検査」1.1%(6例)等であった。副作用の主な内訳は、下痢11.7%(63例)、肝機能異常、発疹各1.3%(各7例)、肝障害0.7%(4例)、蕁麻疹、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少各0.4%(各2例)等であった。 有効性解析対象の有効率は93.0%(426/458例)であった。診断名別の有効率は、肺炎96.9%(316/326例)、腎盂腎炎97.7%(43/44例)、複雑性膀胱炎100%(6/6例)、敗血症74.4%(61/82例)であった。 また、有効性評価可能例のうち、本剤投与前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった症例は41例で、消失率は75.6%(31/41例)であった。 上記結果のとおり、安全性及び有効性に問題は認められなかった。

副作用の詳細については「Ⅷ-8. 副作用」の項を参照。

V. 治療に関する項目

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
(つづき)

特定使用成績調査(小児における安全性及び有効性の情報収集)(腹腔内感染症)

目 的	使用実態下での小児における安全性及び有効性の情報収集
調査対象	本剤の適応症である腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎に対し、本剤が投与された本剤投与開始時に15歳未満の患者 (適応菌種) 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、バクテロイデス属、ブレボテラ属
症 例 数	安全性解析対象 148例 有効性解析対象 142例
調査方法	中央登録式
登録期間	2012年12月1日～2015年4月30日
調査結果	安全性解析対象(年齢:2歳未満～15歳未満)の副作用は12例14件に認められ、小児の副作用発現率は8.1%(12/148例)であった。器官別大分類の副作用発現率は、「胃腸障害」4.1%(6例)、「肝胆道系障害」2.0%(3例)、「皮膚および皮下組織障害」1.4%(2例)、「眼障害」0.7%(1例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.7%(1例)、「臨床検査」0.7%(1例)であった。副作用の内訳は、下痢4.1%(6例)、肝機能異常、発疹各1.4%(2例)、眼瞼浮腫、肝障害、発熱、白血球数減少各0.7%(1例)であった。 有効性解析対象の有効率は90.1%(128/142例)であった。診断名別の有効率は、腹膜炎94.0%(78/83例)、腹腔内膿瘍85.7%(36/42例)、胆管炎82.4%(14/17例)であった。 また、有効性評価可能例のうち、本剤投与前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった症例は24例で、消失率は95.8%(23/24例)であった。 上記結果のとおり、安全性及び有効性に問題は認められなかった。

副作用の詳細については「VIII-8. 副作用」の項を参照。

V. 治療に関する項目

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
(つづき)

特定使用成績調査(小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集)

目 的	使用実態下での小児の発熱性好中球減少症に対する安全性及び有効性の情報収集
調査対象	発熱性好中球減少症の15歳未満の患者
症 例 数	安全性解析対象 136例 有効性解析対象 117例
調査方法	中央登録方式
登録期間	2015年8月～2018年1月
調査結果	<p>安全性解析対象(年齢:2歳未満～15歳未満)の副作用は23例30件に認められ、副作用発現率は16.9%(23/136例)であった。副作用の内訳は、下痢が14.7%(20例)、肝機能異常2.2%(3例)、低カリウム血症、低ナトリウム血症、腹痛、メナ、口内炎、肛門びらん、血中ビリルビン上昇各0.7%(1例)であった。</p> <p>有効性解析対象の有効率は88.0%(103/117例)であった。有効性解析対象のうち、本剤の投薬前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった症例は8例で、いずれも消失又は推定消失であった。</p> <p>上記結果のとおり、安全性及び有効性に問題は認められなかった。</p>

副作用の詳細については「Ⅷ-8. 副作用」の項を参照。

V. 治療に関する項目

- 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
(つづき)

特定使用成績調査(造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集)

目的	使用実態下での造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者に対する安全性と有効性の情報収集
調査対象	造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症患者(本剤投薬開始時年齢15歳以上)
症例数	安全性解析対象 201例 有効性解析対象 199例
調査方法	中央登録方式
登録期間	2016年2月～2019年2月
調査結果	安全性解析対象の副作用は19例19件に認められ、副作用発現率は9.5%(19/201例)であった。副作用の内訳は、下痢4.0%(8例)、血中クレアチニン上昇1.0%(2例)、偽膜性大腸炎、クロストリジウム性大腸炎、高血圧、肺障害、腸炎、肝機能異常、紅斑、発熱、トランスアミナーゼ上昇各0.5%(1例)であった。 有効性解析対象のうち判定不能を除く185例における有効率は95.7%(177/185例)であった。MASCCスコアのリスク別では、高リスクで91.0%(61/67例)、低リスクで98.3%(116/118例)であった。有効性評価症例199例のうち、本剤の投薬前後の検査により細菌学的効果が検討可能であった症例は3例で、消失又は推定消失、減少又は一部消失、菌交代が各1例であった。 上記結果のとおり、安全性及び有効性に問題は認められなかった。

副作用の詳細については「Ⅷ-8. 副作用」の項を参照。

- 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

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他^{(10)~(17)}

1) 疾患群別有効率

一般感染症

全国延べ240施設で実施された臨床成績の概要は以下のとおりである。

疾患群別有効率^{*1}

疾患群		有効率	原因菌判明例の有効率	適応菌種のみ有効率
成人	敗血症	19/20 (95.0%)	6/6 (100%)	5/5 (100%)
	肺炎 ^{*2}	148/165 (89.7%)	76/80 (95.0%)	76/80 (95.0%)
	腎盂腎炎	30/31 (96.8%)	30/31 (96.8%)	28/29 (96.6%)
	複雑性膀胱炎	29/29 (100%)	29/29 (100%)	26/26 (100%)
	腹膜炎	33/37 (89.2%)	23/26 (88.5%)	23/26 (88.5%)
	腹腔内膿瘍	26/28 (92.9%)	24/26 (92.3%)	22/24 (91.7%)
	胆嚢炎	18/18 (100%)	14/14 (100%)	13/13 (100%)
小児	胆管炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
	肺炎	49/50 (98.0%)	40/41 (97.6%)	40/41 (97.6%)
	腎盂腎炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
合計	361/387 (93.3%)	251/262 (95.8%)	242/253 (95.7%)	

有効率(%) = [著効症例数 + 有効(治癒又は改善)症例数] / (対象症例数 - 判定不能) × 100

^{*1} 投与終了時又は中止時の有効率

^{*2} 院内肺炎の投与終了時又は中止時及び投与終了7日後の有効率は各々16/18(88.9%)及び12/18(66.7%)であった。

[承認時及び効能追加承認時資料より集計(2012年9月)]

β -lactamase産生菌検出症例の疾患群別有効率^{*1}

疾患群		有効率	原因菌判明例の有効率	適応菌種のみ有効率
成人	敗血症	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)
	肺炎	14/16 (87.5%)	14/16 (87.5%)	14/16 (87.5%)
	腎盂腎炎	24/25 (96.0%)	24/25 (96.0%)	23/24 (95.8%)
	複雑性膀胱炎	22/22 (100%)	22/22 (100%)	21/21 (100%)
	腹膜炎	17/20 (85.0%)	16/19 (84.2%)	16/19 (84.2%)
	腹腔内膿瘍	15/16 (93.8%)	15/16 (93.8%)	14/15 (93.3%)
	胆嚢炎	11/11 (100%)	11/11 (100%)	11/11 (100%)
小児	胆管炎	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
	肺炎	12/12 (100%)	11/11 (100%)	11/11 (100%)
	腎盂腎炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
合計	125/132 (94.7%)	123/130 (94.6%)	120/127 (94.5%)	

有効率(%) = [著効症例数 + 有効(治癒又は改善)症例数] / (対象症例数 - 判定不能) × 100

^{*1} 投与終了時又は中止時の有効率

[承認時及び効能追加承認時資料より集計(2012年9月)]

発熱性好中球減少症

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

解熱効果及び臨床効果

対象患者	解熱効果 [*]		臨床効果
	投与4日目	投与終了/中止時	投与終了/中止時
成人	47/94 (50.0%)	58/94 (61.7%)	55/93 (59.1%)
小児	5/8 (62.5%)	5/8 (62.5%)	6/8 (75.0%)

^{*}1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

[効能追加承認時資料より集計(2015年6月)]

V. 治療に関する項目

(7) その他^{12)~19)}
(つづき)

2) 菌種別有効率

一般感染症

菌種別有効率^{※1}

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	20/20(100%)	2/2(100%)	22/22(100%)
レンサ球菌属	21/21(100%)		21/21(100%)
肺炎球菌	48/50(96.0%)	22/23(95.7%)	70/73(95.9%)
腸球菌属	35/39(89.7%)		35/39(89.7%)
モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス	5/5(100%)	11/11(100%)	16/16(100%)
大腸菌	57/61(93.4%)	4/4(100%)	61/65(93.8%)
シトロバクター属	7/7(100%)		7/7(100%)
クレブシエラ属	19/23(82.6%)		19/23(82.6%)
エンテロバクター属	11/11(100%)		11/11(100%)
セラチア属	1/1(100%)	1/1(100%)	2/2(100%)
プロテウス属	2/2(100%)		2/2(100%)
インフルエンザ菌	18/18(100%)	28/29(96.6%)	46/47(97.9%)
緑膿菌	19/20(95.0%)		19/20(95.0%)
アシネトバクター属	1/1(100%)		1/1(100%)
ペプトストレプトコッカス属	7/7(100%)		7/7(100%)
クロストリジウム属	3/4(75.0%)		3/4(75.0%)
バクテロイデス属	23/28(82.1%)		23/28(82.1%)
プレボテラ属	2/2(100%)		2/2(100%)
合計	299/320(93.4%)	68/70(97.1%)	367/390(94.1%)

有効率(%)=[著効症例数+有効(治癒又は改善)症例数]/(対象症例数-判定不能)×100

※1 投与終了時又は中止時の有効率

[承認時及び効能追加承認時資料より集計(2012年9月)]

β-lactamase産生菌検出症例の菌種別有効率^{※1}

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	11/11(100%)	1/1(100%)	12/12(100%)
モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス	5/5(100%)	10/10(100%)	15/15(100%)
大腸菌	45/48(93.8%)	4/4(100%)	49/52(94.2%)
シトロバクター属	7/7(100%)		7/7(100%)
クレブシエラ属	12/15(80.0%)		12/15(80.0%)
エンテロバクター属	11/11(100%)		11/11(100%)
セラチア属	1/1(100%)	1/1(100%)	2/2(100%)
プロテウス属	1/1(100%)		1/1(100%)
インフルエンザ菌	1/1(100%)		1/1(100%)
緑膿菌	16/17(94.1%)		16/17(94.1%)
アシネトバクター属	1/1(100%)		1/1(100%)
バクテロイデス属	16/21(76.2%)		16/21(76.2%)
プレボテラ属	1/1(100%)		1/1(100%)
合計	128/140(91.4%)	16/16(100%)	144/156(92.3%)

有効率(%)=[著効症例数+有効(治癒又は改善)症例数]/(対象症例数-判定不能)×100

※1 投与終了時又は中止時の有効率

[承認時及び効能追加承認時資料より集計(2012年9月)]

V. 治療に関する項目

(7) その他^{12)~19)}
(つづき)

3) 菌種別菌消失率

一般感染症

菌種別菌消失率

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	19/20(95.0%)	2/2(100%)	21/22(95.5%)
レンサ球菌属	20/21(95.2%)		20/21(95.2%)
肺炎球菌	50/50(100%)	22/23(95.7%)	72/73(98.6%)
腸球菌属	35/39(89.7%)		35/39(89.7%)
モラクセラ(ブランハマダ)・カタラーリス	5/5(100%)	11/11(100%)	16/16(100%)
大腸菌	58/61(95.1%)	4/4(100%)	62/65(95.4%)
シトロバクター属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クレブシエラ属	22/23(95.7%)		22/23(95.7%)
エンテロバクター属	11/11(100%)		11/11(100%)
セラチア属	1/1(100%)	1/1(100%)	2/2(100%)
プロテウス属	2/2(100%)		2/2(100%)
インフルエンザ菌	18/18(100%)	25/29(86.2%)	43/47(91.5%)
緑膿菌	16/20(80.0%)		16/20(80.0%)
アシネトバクター属	1/1(100%)		1/1(100%)
ペプトストレプトコッカス属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クロストリジウム属	4/4(100%)		4/4(100%)
バクテロイデス属	26/28(92.9%)		26/28(92.9%)
プレボテラ属	1/2(50.0%)		1/2(50.0%)
合計	301/320(94.1%)	65/70(92.9%)	366/390(93.8%)

菌消失率(%) = 消失菌株数 / (菌株数 - 判定不能菌株数) × 100

[承認時及び効能追加承認時資料より集計(2012年9月)]

β-lactamase産生菌の菌種別菌消失率

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	10/11(90.9%)	1/1(100%)	11/12(91.7%)
モラクセラ(ブランハマダ)・カタラーリス	5/5(100%)	10/10(100%)	15/15(100%)
大腸菌	46/48(95.8%)	4/4(100%)	50/52(96.2%)
シトロバクター属	6/7(85.7%)		6/7(85.7%)
クレブシエラ属	14/15(93.3%)		14/15(93.3%)
エンテロバクター属	11/11(100%)		11/11(100%)
セラチア属	1/1(100%)	1/1(100%)	2/2(100%)
プロテウス属	1/1(100%)		1/1(100%)
インフルエンザ菌	1/1(100%)		1/1(100%)
緑膿菌	13/17(76.5%)		13/17(76.5%)
アシネトバクター属	1/1(100%)		1/1(100%)
バクテロイデス属	19/21(90.5%)		19/21(90.5%)
プレボテラ属	1/1(100%)		1/1(100%)
合計	129/140(92.1%)	16/16(100%)	145/156(92.9%)

菌消失率(%) = 消失菌株数 / (菌株数 - 判定不能菌株数) × 100

[承認時及び効能追加承認時資料より集計(2012年9月)]

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ペニシリン系、セフェム系抗生物質製剤及びこれらとβ-ラクタマーゼ阻害剤(クラブラン酸、スルバクタム)の配合薬

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、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

ピペラシリンはグラム陽性菌・グラム陰性菌に対し、細菌細胞壁の合成を阻害して溶菌させる¹⁸⁾。ピペラシリンは最小発育阻止濃度(MIC)又はそれに近い濃度で殺菌的に作用するが、細菌が産生するβ-ラクタマーゼによって分解され作用が低下する。これに対しタゾバクタムはβ-ラクタマーゼと結合して複合体を形成し、β-ラクタマーゼの活性を阻害するため、ピペラシリンは分解を受けずに殺菌作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) タゾバクタムのβ-ラクタマーゼ阻害作用^{19)~21)}

*In vitro*でβ-ラクタマーゼ産生菌から精製した各種のβ-ラクタマーゼに対するタゾバクタムの50%阻害濃度を測定し、クラブラン酸、スルバクタムと比較した結果は以下の通りであった。タゾバクタムは臨床的に最も広く分布するペニシリナーゼ(PCase) Type I に対しクラブラン酸、スルバクタムより強い阻害活性を示した。その他のPCase、オキシイミノセファロスポリナーゼ(CXase)には、クラブラン酸と同程度であり、クラブラン酸が阻害しないセファロスポリナーゼ(CEPase)に対しては一部を除きスルバクタムより強い阻害活性を示した。

β-ラクタマーゼ		酵素由来菌株	阻害剤の50%阻害濃度 (μg/mL)		
			TAZ	CVA	SBT
PCase	Type I	<i>E. coli</i> ML4901/Rms 212	0.002	0.016	0.270
	Type II	<i>E. coli</i> ML4901/Rms 213	0.756	0.316	1.18
	Type III	<i>E. coli</i> ML4901/Rte 16	0.048	0.245	0.237
	Type IV	<i>E. coli</i> ML4901/Rms 149	0.018	0.016	0.313
	Type V	<i>S. aureus</i> ML15009/p1 258	0.073	0.023	0.189
			<i>K. pneumoniae</i> GN69	0.290	0.188
CXase	Type I	<i>P. vulgaris</i> GN7919	0.041	0.088	0.257
		<i>K. oxytoca</i> GN10650	0.168	0.211	11.3 [※]
		<i>X. maltophilia</i> GN12873 (L-2)	0.433 [※]	0.049 [※]	1.18 [※]
	Type II	<i>X. maltophilia</i> GN12873 (L-1)	>200 [※]	>200 [※]	>200 [※]
CEPase		<i>E. coli</i> GN5482	4.83	>100	10.4
		<i>E. cloacae</i> GN7471	10.1	>100 [※]	9.83 [※]
		<i>C. freundii</i> GN7391	0.74	>100 [※]	3.94 [※]
		<i>S. marcescens</i> GN10857	3.00	82.6 [※]	2.69 [※]
		<i>M. morgani</i> GN5407	0.147 [※]	>100 [※]	0.588 [※]
		<i>P. aeruginosa</i> GN10362	0.768	>100 [※]	1.49 [※]

TAZ: タゾバクタム、CVA: クラブラン酸、SBT: スルバクタム

※TAZ/PIPC、CVA/AMPC(経口剤)、SBT/ABPCの適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

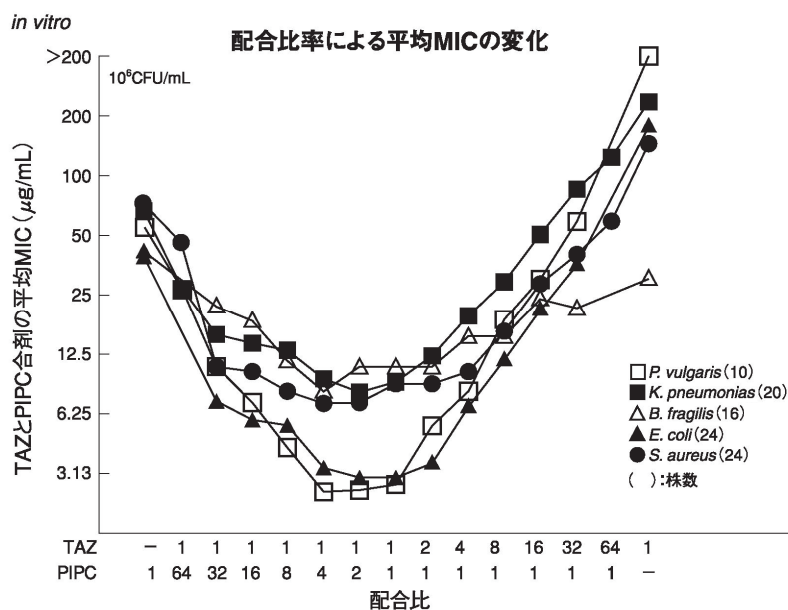
(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

2) タゾバクタムによるピペラシリンの安定化²²⁾

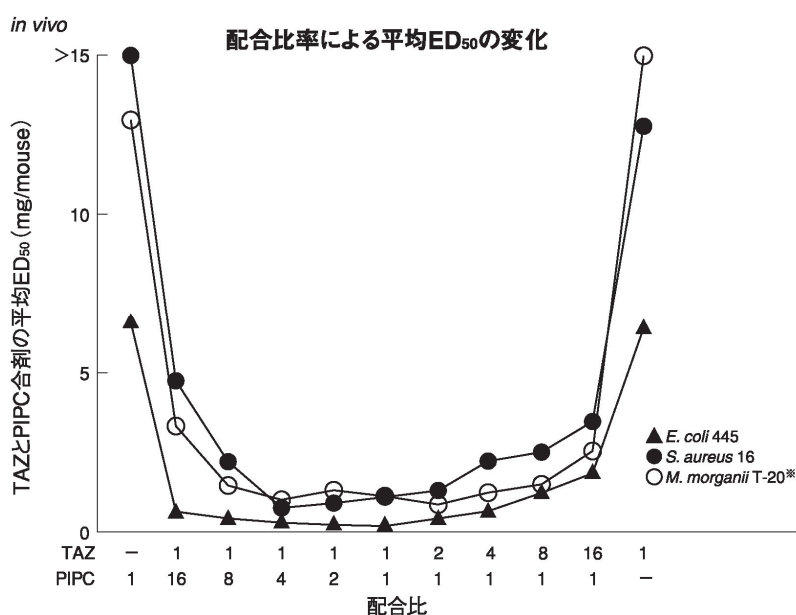
β -ラクタマーゼ(PCase、CXase、CEPase)産生菌では、ピペラシリンは30分以内に大部分が分解されるが、タゾバクタム1.0 μ g/mLの添加により、1時間後でも70%、2.5 μ g/mL以上の添加で80%以上のピペラシリンが残存した。

3) タゾバクタムとピペラシリンの配合比率²³⁾

*In vitro*でタゾバクタムとピペラシリンを1:64~64:1に変化させて、ピペラシリン低感受性菌(MIC \geq 12.5 μ g/mL)に対してMICを検討し、また*in vivo*(マウス腹腔内感染モデル)において治療効果(ED₅₀)を検討した。その結果、どの菌種にも安定な併用効果を示し、1:8~2:1の範囲で最大の抗菌力を示した。



Y軸: 各配合比率での平均MICをTAZとPIPCの合計濃度で表示



Y軸: 各配合比率でのED₅₀をTAZ量とPIPC量の合計で表示

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

4) 標準菌株に対する抗菌力 (*in vitro*)

本剤は好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌、好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌、偏性嫌気性グラム陽性菌及びグラム陰性菌、β-ラクタマーゼ産生菌に対して広い抗菌スペクトルを示した。

①グラム陽性菌に対する抗菌活性²⁴⁾

菌株	MIC (μg/mL)					
	TAZ/ PIPC	PIPC	ABPC	SBT/ ABPC	CAZ	IPM/CS
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1	2	0.5	0.25	8	0.0313
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	1	1	0.25	0.125	16	0.0156
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM 2414	0.25	0.25	0.25	0.25	4	0.0313
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^{a)}	0.5	0.5	0.0625	0.0625	0.5	0.0313
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12344 ^{a)}	0.0625	0.0156	0.0156	0.0156*	0.0625	≤0.0039
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2	4	2	1*	>512*	1
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC 13712	8	8	0.5	0.25*	>512*	2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.5**	1*	0.0313*	0.0313*	16*	0.0313*
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC 27010 ^{a)}	2*	4*	0.25*	0.25*	16*	0.0313*
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC 373 ^{a)}	≤0.0039*	0.0625*	0.0313*	0.0156*	0.5*	≤0.0039*
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.125*	0.25*	0.0156*	0.0078*	2*	0.0313*

接種菌量:10⁶ CFU/mL 測定法:寒天平板希釈法 培地:ミューラー-ヒントン寒天培地 (MHA;Difco)

a) 5%綿羊脱繊維血液加MHA

方法:日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で各薬剤のMICを測定した。

設定濃度はCLSIの濃度設定基準(1 μg/mL)を参考に設定した。

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

②グラム陰性菌に対する抗菌活性²⁴⁾

菌株	MIC (μ g/mL)					
	TAZ/ PIPC	PIPC	ABPC	SBT/ ABPC	CAZ	IPM/ CS
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 ^{a)}	0.25	0.25	4	4	0.25	0.5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238 ^{b)}	≤ 0.0039	0.0078*	≤ 0.0039 *	≤ 0.0039	0.0156*	0.0078*
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	2	2	4	4	0.25	0.125
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	1	128	512	8	0.0625	0.125
<i>Salmonella choleraesuis</i> subsp. <i>choleraesuis</i> JCM 1652	2*	2*	0.5*	0.5*	0.125*	0.25*
<i>Salmonella paratyphi</i> IID 605	2*	4*	2*	2*	0.25*	0.25*
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC 12681	2	2	32*	4*	0.5	0.25
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	8	4	>512*	128*	2	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.0625	2	16*	4*	0.0625	0.25
<i>Serratia marcescens</i> IID 5218	1	1	32*	16*	0.125	0.25
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.0039	≤ 0.0039	0.125	0.125	0.0156	0.5
<i>Proteus vulgaris</i> IID 874	0.5	0.5	64*	2	0.0625	0.5
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC 13501	≤ 0.0039	≤ 0.0039	0.125*	0.125*	≤ 0.0039	2
<i>Morganella morganii</i> IID 602	0.5*	0.5	128*	8*	0.0625	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	2	4	>512*	256*	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13275	4	4	>512*	256*	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC 13692	128*	512*	>512*	256*	32	512*
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC 12552	64	128*	64*	4*	16	0.0625
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC 13111	0.5*	0.5*	4*	1*	2*	0.5*
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC 14018 ^{b)}	0.0313*	0.0625*	0.0313*	0.0313*	0.5*	0.0625*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424 ^{c)}	0.0078*	0.0078*	0.0156	0.0156*	0.0313*	0.0313*

接種菌量:10⁶ CFU/mL 測定法:寒天平板希釈法 培地:ミューラー-ヒントン寒天培地(MHA;Difco)

a) 5%馬脱纖維血液加ブレインハートインヒュージョン寒天培地(BHIA;栄研化学)

b) 5%綿羊脱纖維血液加 MHA

c) 5%綿羊脱纖維血液加 BHIA

方法:日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で各薬剤のMICを測定した。

設定濃度はCLSIの濃度設定基準(1 μ g/mL)を参考に設定した。

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

③嫌気性菌に対する抗菌活性²⁴⁾

菌株	MIC (μ g/mL)					
	TAZ/ PIPC	PIPC	ABPC	SBT/ ABPC	CAZ	IPM/ CS
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.0078	0.125*	0.0156*	0.0156*	0.25	0.125
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 15794	0.125*	0.125*	0.25*	0.25*	8*	0.125*
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6425	≤ 0.0039 *	0.25*	0.0625*	0.0625*	1*	0.0313*
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6473	0.0156*	0.0313*	0.0313*	0.0156*	0.125*	0.0156*
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM 5829	≤ 0.0039 *	0.25*	0.0625*	0.0313*	1*	0.0156*
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM 5830	≤ 0.0039 *	0.25*	0.0313*	0.0625*	1*	0.0156*
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM 6437	0.0625*	0.25*	0.0625*	0.0625*	2*	0.0625*
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	0.0625*	0.25*	0.25*	0.25*	2*	0.125*
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	1*	0.5*	0.5*	0.25*	32*	4*
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC 15697	0.25*	0.25*	0.25*	0.25*	4*	1*
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	2*	2*	1*	1*	4*	0.25*
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO 14293	4	2*	2*	2*	64*	4*
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.0313	0.0625*	0.125*	0.125*	1*	0.25*
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM 8525	1*	1*	1*	1*	0.25*	0.25*
<i>Prevotella intermedia</i> JCM 7365	≤ 0.0039	0.25	0.0625*	0.0313*	1	0.0625
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	≤ 0.0039	4	0.125*	0.125*	2	0.0625
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.25	8	16*	1*	16	0.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	8	16	32*	1*	512	1
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	2	4	2*	1*	16	0.25
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM 8532	≤ 0.0039 *	0.0156*	0.0313*	0.0313*	4*	0.0625*

接種菌量: $10^7 \sim 10^8$ CFU/mL 測定法: 寒天平板希釈法 培地: 変法GAM寒天培地(日水製薬)

方法: 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で各薬剤のMICを測定した。

設定濃度はCLSIの濃度設定基準(1 μ g/mL)を参考に設定した。

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

④β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性²⁵⁾

菌株	β-ラクタマーゼ のタイプ	MIC (μg/mL)					
		TAZ/ PIPC	PIPC	ABPC	SBT/ ABPC	CAZ	IPM/ CS
<i>Escherichia coli</i> TK-1053	TEM-1	2	128	>512	32	0.25	0.125
<i>Escherichia coli</i> TK-1054*	TEM-3	2	128	>512	8	8	0.125
<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA-201*	TEM-3	2	256	>512	8	16	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1055*	TEM-4	2	256	>512	4	8	0.125
<i>Escherichia coli</i> TK-1056*	TEM-5	2	16	512	16	16	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1057*	TEM-6	8	256	>512	16	256	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1058*	TEM-7	1	256	>512	8	16	0.125
<i>Escherichia coli</i> TK-1059*	TEM-9	2	512	>512	8	256	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1060*	TEM-10	4	256	>512	8	128	0.125
<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA-196*	TEM-10	4	256	>512	32	128	0.25
<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA-197*	TEM-12	4	128	>512	8	8	0.25
<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA-198*	TEM-26	2	128	>512	8	128	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1063	SHV-1	32	512	>512	128	0.5	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1064*	SHV-3	2	128	>512	8	8	0.125
<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA-199*	SHV-3	2	512	>512	16	32	0.25
<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA-200*	SHV-4	2	>512	>512	8	128	0.0625
<i>Escherichia coli</i> TK-1070*	Toho-1	2	128	>512	32	2	0.125
<i>Escherichia coli</i> TK-1071*	Toho-2	8	>512	>512	64	4	0.0625
<i>Escherichia coli</i> TK-1066	PSE-1	2	128	>512	16	0.25	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1067	PSE-3	2	128	>512	4	0.125	0.25
<i>Escherichia coli</i> TK-1068	PSE-4	0.5	64	>512	8	0.0625	0.125
<i>Escherichia coli</i> TK-1069	OXA-1	2	16	128	4	0.25	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603*	SHV-18	8	128	>512*	16*	16	0.25

接種菌量:10⁶ CFU/mL 測定法:寒天平板希釈法 培地:ミューラー-ヒントン寒天培地(MHA;Difco)

方法:日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で各薬剤のMICを測定した。

設定濃度はCLSIの感受性測定法の濃度設定基準(1 μg/mL)を参考に設定した。

*ESBL産生菌

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

5) 臨床分離株に対する抗菌活性 (*in vitro*)

2010年に調査を実施した全国29施設²⁶⁾で、2012年に分離・収集された3,952株に対して、感受性を検討した[市販後調査報告]²⁷⁾。

2010年分離株の感性率²⁶⁾と比較すると、顕著な変化は認められなかった。

菌属・菌種 (株数)	薬剤	MIC (μ g/mL)					感性率 (%)		
		Range		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (284)	TAZ/PIPC	0.5	~	2	1	1	2	100	100
	PIPC	0.5	~	>128	2	8	16	-	67.3
	SBT/ABPC	\leq 0.06	~	8	0.5	2	4	100	87.0
	SBT/CPZ	1	~	4	2	2	4	-	-
	CAZ	4	~	16	8	16	16	-	1.1
	CFPM	2	~	8	4	4	4	100	99.3
	IPM		\leq 0.06		\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	100	100
	MEPM	\leq 0.06	~	0.25	\leq 0.06	0.12	0.12	100	100
	GM	0.25	~	>128	0.5	16	64	78.2	75.7
	EM	0.25	~	>128	0.5	>128	>128	58.5	77.1
	CPFX	0.12	~	>128	0.5	1	8	85.2	85.2
LVFX	0.12	~	>128	0.25	0.5	4	88.0	88.0	
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS) (205)	TAZ/PIPC	\leq 0.06	~	2	0.25	0.5	0.5	100	100
	PIPC	\leq 0.06	~	32	0.5	2	4	-	95.6
	SBT/ABPC	\leq 0.06	~	2	0.12	0.5	0.5	100	100
	SBT/CPZ	0.25	~	8	1	2	2	-	-
	CAZ	2	~	32	8	8	8	-	47.3
	CFPM	\leq 0.06	~	4	0.5	1	1	100	100
	IPM		\leq 0.06		\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	100	100
	MEPM	\leq 0.06	~	0.25	\leq 0.06	0.12	0.12	100	100
	GM	\leq 0.06	~	128	0.12	0.25	16	86.8	83.9
	EM	\leq 0.06	~	>128	0.25	32	>128	77.6	78.0
	CPFX	\leq 0.06	~	128	0.25	0.5	8	83.4	83.4
LVFX	\leq 0.06	~	>128	0.25	0.5	4	83.4	83.4	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (267)	TAZ/PIPC	\leq 0.06	~	8	\leq 0.06	2	2	-	99.6
	PIPC	\leq 0.06	~	8	0.12	2	2	-	99.6
	SBT/ABPC	\leq 0.06	~	8	\leq 0.06	2	2	-	95.1
	SBT/CPZ*	\leq 0.06	~	32	0.12	2	2	-	-
	CAZ	0.12	~	64	8	16	16	-	49.4
	CFPM	\leq 0.06	~	4	0.5	1	2	89.9	89.9
	IPM	\leq 0.06	~	1	\leq 0.06	0.25	0.25	77.5	100
	MEPM	\leq 0.06	~	1	\leq 0.06	0.25	0.5	86.1	100
	GM*	0.5	~	16	8	16	16	-	4.5
	EM	\leq 0.06	~	>128	>128	>128	>128	13.1	13.1
	CPFX*	0.25	~	64	1	2	2	-	0
LVFX	0.5	~	64	1	1	1	97.4	97.4	
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP) (125)	TAZ/PIPC		\leq 0.06		\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100
	PIPC	\leq 0.06	~	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100
	SBT/ABPC		\leq 0.06		\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100
	SBT/CPZ*	\leq 0.06	~	0.25	\leq 0.06	0.12	0.12	-	-
	CAZ	0.12	~	16	2	8	8	-	74.4
	CFPM	\leq 0.06	~	2	0.25	1	1	99.2	99.2
	IPM		\leq 0.06		\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	100	100
	MEPM		\leq 0.06		\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	100	100
	GM*	1	~	16	8	16	16	-	2.4
	EM	\leq 0.06	~	>128	>128	>128	>128	18.4	18.4
	CPFX*	0.5	~	32	1	2	2	-	0
LVFX	0.5	~	16	1	1	1	99.2	99.2	
Penicillin-intermediate resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP) (84)	TAZ/PIPC	\leq 0.06	~	2	0.5	1	2	-	100
	PIPC	\leq 0.06	~	2	0.5	1	2	-	100
	SBT/ABPC	\leq 0.06	~	2	0.5	1	2	-	100
	SBT/CPZ*	\leq 0.06	~	2	1	2	2	-	-
	CAZ	0.5	~	32	8	16	16	-	39.3
	CFPM	0.12	~	4	1	1	2	88.1	88.1
	IPM	\leq 0.06	~	0.25	\leq 0.06	0.12	0.25	85.7	100
	MEPM	\leq 0.06	~	0.25	0.12	0.25	0.25	100	100
	GM*	0.5	~	16	8	16	16	-	8.3
	EM	\leq 0.06	~	>128	>128	>128	>128	13.1	13.1
	CPFX*	0.25	~	64	1	1	1	-	0
LVFX	0.5	~	64	1	1	1	95.2	95.2	

*適応外菌種

(Continued)

接種菌量:約 5×10^4 CFU/well

方法:CLSIの方法に準じ、微量液体希釈法でMICを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績
(つづき)

菌属・菌種 (株数)	薬剤	MIC (μ g/mL)					感性率 (%)		
		Range		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST	
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) (58)	TAZ/PIPC	1	~	8	2	4	4	-	98.3
	PIPC	1	~	8	2	4	4	-	98.3
	SBT/ABPC	1	~	8	2	4	4	-	77.6
	SBT/CPZ*	1	~	32	2	4	4	-	-
	CAZ	4	~	64	16	16	32	-	10.3
	CFPM	0.5	~	4	1	2	2	72.4	72.4
	IPM	0.12	~	1	0.25	0.25	0.5	17.2	100
	MEPM	0.12	~	1	0.5	0.5	0.5	36.2	100
	GM*	2	~	16	8	16	16	-	3.4
	EM	\leq 0.06	~	>128	4	>128	>128	1.7	1.7
	CPFX*	0.5	~	64	1	2	2	-	0
LVFX	0.5	~	16	1	1	1	96.6	96.6	
<i>Streptococcus</i> species (other than <i>S. pneumoniae</i>) (273)	TAZ/PIPC	\leq 0.06	~	8	0.25	0.25	0.25	-	99.3
	PIPC	\leq 0.06	~	8	0.25	0.25	0.5	-	99.3
	SBT/ABPC	\leq 0.06	~	16	0.12	0.12	0.12	-	99.3
	SBT/CPZ*	0.12	~	64	0.25	0.5	1	-	-
	CAZ	0.12	~	>128	0.5	2	4	-	96.0
	CFPM	\leq 0.06	~	8	0.12	0.25	0.5	96.3	99.6
	IPM	\leq 0.06	~	2	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100
	MEPM	\leq 0.06	~	2	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	99.3	100
	GM*	0.5	~	>128	8	32	32	-	17.6
	EM	\leq 0.06	~	>128	\leq 0.06	4	>128	62.6	62.6
	CPFX*	0.12	~	64	1	2	32	-	32.2
LVFX	0.12	~	128	1	2	32	86.4	78.8	
<i>Enterococcus faecalis</i> (197)	TAZ/PIPC	1	~	8	4	4	4	-	94.4
	PIPC	1	~	8	4	4	4	-	94.4
	SBT/ABPC*	0.5	~	4	1	1	2	-	100
	SBT/CPZ*	8	~	>128	32	32	64	-	-
	CAZ*	4	~	>128	>128	>128	>128	-	0.5
	CFPM*	4	~	>128	32	64	128	-	0.5
	IPM	0.5	~	8	1	1	2	-	99.0
	MEPM	1	~	32	4	4	8	-	17.3
	GM*	4	~	>128	8	>128	>128	-	0
	EM*	0.25	~	>128	>128	>128	>128	1.5	-
	CPFX	0.5	~	128	1	2	32	74.1	86.3
LVFX	0.5	~	64	1	2	32	85.8	86.3	
<i>Moraxella catarrhalis</i> (202)	TAZ/PIPC	\leq 0.06	~	1	0.25	0.5	0.5	-	100
	PIPC*	\leq 0.06	~	1	0.25	0.5	0.5	-	100
	SBT/ABPC	\leq 0.06	~	0.25	0.12	0.25	0.25	-	100
	SBT/CPZ*	\leq 0.06	~	1	0.12	0.25	0.25	-	-
	CAZ*	\leq 0.06	~	0.5	0.12	0.25	0.25	-	100
	CFPM	0.12	~	4	1	2	2	-	100
	IPM*	\leq 0.06	~	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100
	MEPM	\leq 0.06	~	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100
	GM*	\leq 0.06	~	0.25	0.12	0.25	0.25	-	100
	EM*	\leq 0.06	~	>128	0.25	0.25	0.5	-	84.2
	CPFX*	\leq 0.06	~	1	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	99.0
LVFX	\leq 0.06	~	1	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	-	100	
<i>Escherichia coli</i> (290)	TAZ/PIPC	0.25	~	>128	2	2	4	96.2	94.5
	PIPC	0.5	~	>128	4	>128	>128	52.1	51.7
	SBT/ABPC	1	~	>128	8	32	64	62.4	62.4
	SBT/CPZ	\leq 0.06	~	>128	0.5	4	16	97.9	-
	CAZ	\leq 0.06	~	>128	0.25	2	8	89.0	78.6
	CFPM	\leq 0.06	~	>128	\leq 0.06	1	8	82.8 (91.0) [†]	81.4
	IPM	\leq 0.06	~	1	0.12	0.25	0.25	100	100
	MEPM	\leq 0.06	~	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	100	100
	GM	0.5	~	>128	1	2	64	86.2	85.5
	CPFX	\leq 0.06	~	>128	\leq 0.06	32	32	67.6	66.2
	LVFX	\leq 0.06	~	>128	0.12	16	16	68.3	67.6

* 適応外菌種

(Continued)

[†] Susceptibilities with breakpoint of the susceptible-dose dependent interpretive category.

接種菌量: 約 5×10^4 CFU/well

方法: CLSIの方法に準じ、微量液体希釈法でMICを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

菌属・菌種 (株数)	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						感性率 (%)	
		Range			MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
<i>Escherichia coli</i> (55)	TAZ/PIPC	0.5	~	128	2	4	8	94.5	94.5
	PIPC*	128	~	>128	>128	>128	>128	0	0
	SBT/ABPC	4	~	>128	32	64	64	32.7	32.7
	SBT/CPZ	1	~	64	8	16	32	81.8	-
	CAZ	0.25	~	>128	4	8	32	63.6	16.4
	CFPM	0.5	~	>128	8	32	>128	10.9	3.6
	IPM	≤ 0.06	~	0.5	0.12	0.25	0.25	100	100
	MEPM	≤ 0.06	~	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
	GM	0.5	~	>128	1	64	128	67.3	67.3
	CPFX	≤ 0.06	~	>128	32	64	64	27.3	21.8
LVFX	≤ 0.06	~	>128	16	16	32	29.1	27.3	
<i>Citrobacter species</i> (243)	TAZ/PIPC	0.12	~	>128	2	16	128	81.5	79.0
	PIPC	1	~	>128	4	>128	>128	71.2	64.6
	SBT/ABPC*	2	~	>128	8	64	128	54.7	54.7
	SBT/CPZ	≤ 0.06	~	>128	0.5	16	32	88.1	-
	CAZ	≤ 0.06	~	>128	0.5	64	128	75.3	73.3
	CFPM	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	0.5	4	88.9	86.0
	IPM	0.12	~	128	0.5	1	2	88.5	98.4
	MEPM	≤ 0.06	~	128	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	97.9	98.4
	GM*	0.12	~	>128	0.5	0.5	1	95.9	95.9
	CPFX*	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	0.25	4	86.8	84.8
LVFX	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	0.5	4	88.5	86.8	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (207)	TAZ/PIPC	0.5	~	>128	2	4	8	98.1	94.2
	PIPC	1	~	>128	8	32	>128	73.4	61.4
	SBT/ABPC*	1	~	>128	8	16	16	76.3	76.3
	SBT/CPZ	≤ 0.06	~	64	0.25	0.5	2	98.6	-
	CAZ	≤ 0.06	~	>128	0.25	0.25	1	96.6	94.7
	CFPM	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	94.7	92.8
	IPM	0.12	~	4	0.25	0.5	0.5	98.6	99.5
	MEPM	≤ 0.06	~	8	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	99.5	99.5
	GM	0.12	~	128	0.25	0.5	0.5	96.1	96.1
	CPFX	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	0.25	1	92.3	88.9
LVFX	≤ 0.06	~	128	≤ 0.06	0.5	1	96.1	92.8	
<i>Enterobacter cloacae</i> (168)	TAZ/PIPC	0.5	~	>128	2	32	128	79.2	75.0
	PIPC	1	~	>128	4	128	>128	70.8	67.3
	SBT/ABPC*	4	~	>128	64	128	128	7.7	7.7
	SBT/CPZ	≤ 0.06	~	128	0.5	16	32	86.3	-
	CAZ	≤ 0.06	~	>128	0.5	64	128	71.4	66.7
	CFPM	≤ 0.06	~	64	≤ 0.06	1	2	90.5	83.3
	IPM	0.12	~	8	0.5	1	2	88.1	97.6
	MEPM	≤ 0.06	~	16	≤ 0.06	0.12	0.12	98.2	98.2
	GM*	0.25	~	>128	0.5	0.5	1	94.6	94.0
	CPFX	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	0.25	4	85.1	84.5
LVFX	≤ 0.06	~	128	≤ 0.06	0.5	4	86.3	85.1	
<i>Serratia marcescens</i> (250)	TAZ/PIPC	0.25	~	128	2	4	16	91.6	85.6
	PIPC	0.25	~	>128	2	16	64	82.8	76.8
	SBT/ABPC*	2	~	>128	64	64	128	5.2	5.2
	SBT/CPZ	0.12	~	32	1	4	8	97.2	-
	CAZ	≤ 0.06	~	4	0.12	0.25	0.5	100	98.4
	CFPM	≤ 0.06	~	4	≤ 0.06	0.12	0.25	99.6	98.0
	IPM	0.25	~	2	0.5	1	1	100	100
	MEPM	≤ 0.06	~	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
	GM	0.12	~	2	0.5	0.5	1	100	100
	CPFX*	≤ 0.06	~	16	≤ 0.06	1	1	90.0	78.8
LVFX	≤ 0.06	~	16	0.12	1	2	98.0	85.2	

* 適応外菌種

(Continued)

† Susceptibilities with breakpoint of the susceptible-dose dependent interpretive category.

接種菌量: 約 5×10^4 CFU/well

方法: CLSIの方法に準じ、微量液体希釈法でMICを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

菌属・菌種 (株数)	薬剤	MIC(μ g/mL)						感性率(%)	
		Range		MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST	
<i>Proteus mirabilis</i> (219)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~ 2	0.25	0.5	0.5	100	100	
	PIPC	≤ 0.06	~ >128	0.25	1	64	87.2	85.4	
	SBT/ABPC	0.25	~ 32	1	4	8	91.8	91.8	
	SBT/CPZ	0.12	~ 8	0.5	1	2	100	-	
	CAZ	≤ 0.06	~ 4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	100	97.7	
	CFPM	≤ 0.06	~ >128	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	95.4 (97.7) [†]	93.6	
	IPM	0.12	~ 4	1	2	2	77.6	97.3	
	MEPM	≤ 0.06	~ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100	
	GM	0.12	~ 32	0.5	1	2	96.8	94.5	
	CPF [*]	≤ 0.06	~ >128	≤ 0.06	1	4	80.8	73.1	
LVFX	≤ 0.06	~ >128	≤ 0.06	2	4	84.9	78.5		
Indole-positive <i>Proteus</i> species (118)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~ 1	0.25	0.5	0.5	100	100	
	PIPC	0.12	~ >128	0.5	1	2	99.2	98.3	
	SBT/ABPC	0.5	~ 16	4	8	8	94.9	94.9	
	SBT/CPZ	0.12	~ 4	0.5	1	1	100	-	
	CAZ	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100	
	CFPM	≤ 0.06	~ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100 (100) [†]	100	
	IPM	0.12	~ 8	1	2	2	55.1	93.2	
	MEPM	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100	
	GM	0.25	~ 4	0.5	0.5	1	100	98.3	
	CPF [*]	≤ 0.06	~ 8	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	98.3	98.3	
LVFX	≤ 0.06	~ 8	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	98.3	98.3		
<i>Providencia</i> species (66)	TAZ/PIPC	0.12	~ 4	0.5	1	2	100	100	
	PIPC	0.12	~ >128	0.5	1	4	93.9	92.4	
	SBT/ABPC [*]	0.25	~ 32	16	32	32	47.0	47.0	
	SBT/CPZ	0.12	~ 16	0.25	1	4	100	-	
	CAZ	≤ 0.06	~ 4	≤ 0.06	0.12	0.25	100	97.0	
	CFPM	≤ 0.06	~ 4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	97.0 (100) [†]	97.0	
	IPM	0.5	~ 4	1	2	2	78.8	97.0	
	MEPM	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	100	100	
	GM	0.12	~ 16	1	2	4	95.5	87.9	
	CPF [*]	≤ 0.06	~ 32	≤ 0.06	2	4	78.8	77.3	
LVFX	≤ 0.06	~ 64	0.12	2	8	81.8	77.3		
<i>Haemophilus influenzae</i> (265)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100	
	PIPC	≤ 0.06	~ >128	≤ 0.06	0.12	0.25	-	93.6	
	SBT/ABPC	0.12	~ 16	2	4	8	60.4	40.0	
	SBT/CPZ	≤ 0.06	~ 1	0.12	0.25	0.25	-	-	
	CAZ	≤ 0.06	~ 4	0.25	0.5	0.5	100	100	
	CFPM	≤ 0.06	~ 4	1	2	2	100	32.8	
	IPM	≤ 0.06	~ 8	0.5	1	1	99.6	97.0	
	MEPM	≤ 0.06	~ 1	0.12	0.25	0.5	98.5	100	
	GM [*]	0.25	~ 4	1	2	2	-	99.2	
	EM [*]	1	~ 32	4	8	8	-	0	
CPF [*]	≤ 0.06	~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	99.2		
LVFX	≤ 0.06	~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100		
β -Lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS) (102)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	100	100	
	PIPC	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	-	100	
	SBT/ABPC	0.12	~ 2	0.5	1	1	100	98.0	
	SBT/CPZ	≤ 0.06	~ 0.5	≤ 0.06	0.12	0.25	-	-	
	CAZ	≤ 0.06	~ 2	0.12	0.25	0.5	100	100	
	CFPM	≤ 0.06	~ 2	0.12	0.5	2	100	72.5	
	IPM	≤ 0.06	~ 2	0.5	1	1	100	100	
	MEPM	≤ 0.06	~ 0.25	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100	
	GM [*]	0.25	~ 2	1	1	2	-	100	
	EM [*]	1	~ 16	4	8	8	-	0	
CPF [*]	≤ 0.06	~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	98.0		
LVFX	≤ 0.06	~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100		

* 適応外菌種

(Continued)

[†]Susceptibilities with breakpoint of the susceptible-dose dependent interpretive category.

接種菌量: 約 5×10^4 CFU/well

方法: CLSIの方法に準じ、微量液体希釈法でMICを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

菌属・菌種 (株数)	薬剤	MIC (μ g/mL)						感性率(%)	
		Range			MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
β -Lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i> (BLNAR) (142)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~	0.25	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100
	PIPC	≤ 0.06	~	0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	-	100
	SBT/ABPC	2	~	16	4	4	8	32.4	0
	SBT/CPZ	≤ 0.06	~	1	0.25	0.25	0.5	-	-
	CAZ	0.12	~	4	0.5	0.5	1	100	100
	CFPM	0.25	~	4	2	2	2	100	1.4
	IPM	≤ 0.06	~	8	1	1	2	99.3	94.4
	MEPM	≤ 0.06	~	1	0.25	0.5	0.5	97.9	100
	GM*	0.25	~	4	1	2	2	-	98.6
	EM*	1	~	32	8	8	8	-	0
CPFX*	≤ 0.06	~	0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100	
LVFX	≤ 0.06	~	0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100	
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> (286)	TAZ/PIPC	0.25	~	>128	4	16	64	83.9	83.9
	PIPC	0.5	~	>128	8	16	128	81.1	81.1
	SBT/ABPC*	2	~	>128	>128	>128	>128	-	1.0
	SBT/CPZ	0.5	~	>128	8	32	32	-	-
	CAZ	0.5	~	>128	2	8	16	87.1	87.1
	CFPM	0.5	~	>128	2	8	16	87.1	87.1
	IPM	0.12	~	>128	1	8	16	72.4	77.3
	MEPM	≤ 0.06	~	>128	0.5	4	16	76.2	76.2
	GM	≤ 0.06	~	>128	2	4	4	95.5	95.5
	CPFX	≤ 0.06	~	>128	0.25	1	4	85.0	78.0
LVFX	≤ 0.06	~	>128	0.5	2	8	82.2	70.3	
<i>Acinetobacter</i> species (249)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~	>128	≤ 0.06	4	16	91.2	82.3
	PIPC*	1	~	>128	16	32	>128	72.3	10.0
	SBT/ABPC*	0.5	~	64	2	4	4	97.2	77.9
	SBT/CPZ	0.25	~	32	1	2	2	-	-
	CAZ	0.25	~	>128	4	4	8	92.0	80.3
	CFPM	0.12	~	128	2	4	8	93.2	86.7
	IPM	≤ 0.06	~	16	0.25	0.25	0.5	98.0	98.0
	MEPM*	≤ 0.06	~	32	0.25	0.5	1	98.0	98.0
	GM*	≤ 0.06	~	>128	0.5	1	4	91.6	91.6
	CPFX*	≤ 0.06	~	>128	0.25	0.5	16	85.9	85.9
LVFX	≤ 0.06	~	128	0.12	0.5	8	88.0	86.3	
<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i> group (163)	TAZ/PIPC	≤ 0.06	~	>128	0.5	2	8	98.2	94.5
	PIPC	1	~	>128	16	>128	>128	56.4	50.9
	SBT/ABPC*	1	~	128	2	8	16	82.2	62.6
	SBT/CPZ	1	~	128	4	8	16	95.7	-
	CAZ	2	~	>128	64	>128	>128	-	1.2
	CFPM	4	~	>128	128	>128	>128	-	0.6
	IPM	0.12	~	64	0.5	1	2	97.5	94.5
	MEPM	0.12	~	>128	0.25	0.5	2	93.3	90.8
	GM*	>128	~	>128	>128	>128	>128	-	0
	CPFX*	2	~	>128	16	32	64	-	0
LVFX*	1	~	>128	4	32	64	-	6.7	

* 適応外菌種

接種菌量: 約 5×10^4 CFU/well

方法: CLSIの方法に準じ、微量液体希釈法でMICを測定した。

2009年度に外科感染症分離菌感受性調査研究会が実施した、外科感染症分離菌の薬剤感受性調査結果は以下の通りであった²⁸⁾。

菌属・菌種 (株数)	薬剤	MIC (μ g/mL)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Parvimonas micra</i> (旧名 <i>Peptostreptococcus micros</i>) (18)	TAZ/PIPC	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	CAZ	0.125~2	0.5	1
	CFPM	≤ 0.063 ~0.25	0.125	0.25
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> (旧名 <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>) (5)	TAZ/PIPC	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	CAZ	≤ 0.063 ~0.25	0.125	0.25
	CFPM	≤ 0.063 ~0.5	0.5	0.5
<i>Clostridium</i> spp. (15)	TAZ/PIPC	≤ 0.063 ~4	0.25	2
<i>Prevotella</i> spp. (18)	TAZ/PIPC	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	SBT/CPZ	≤ 0.063 ~1	0.25	1
	CFPM	≤ 0.063 ~32	1	8

方法: 日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法で各薬剤のMICを測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

6) BLPACRIに対する抗菌活性 (*in vitro*)²⁹⁾

2000～2006年に分離されたBLPACR (β -ラクタマーゼ産生アモキシシリン・クラバン酸耐性インフルエンザ菌) 10株に対する本剤のMIC rangeは0.0625～1 μ g/mLであり、BLPACRに対して強い抗菌活性を示した。

薬剤	MIC (μ g/mL)		
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
TAZ/PIPC	0.0625～1	0.125	0.5
PIPC	1～>512	32	64
ABPC	16～>512	256	512
SBT/ABPC	4～16	8	16
CAZ	0.25～2	0.5	1
IPM/CS	4～32	16	32

接種菌量:10⁶ CFU/mL 測定法:寒天平板希釈法

培地:5%馬脱繊維血液加ブレインハートインフュージョン寒天培地 (BHIA; 栄研化学)

方法:日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で各薬剤のMICを測定した。

設定濃度はCLSIの濃度設定基準(1 μ g/mL)を参考に設定した。

7) 実験的感染モデルでの治療効果 (*in vivo*)

① β -ラクタマーゼ産生菌による全身感染に対する治療効果 (マウス)³⁰⁾

マウスの腹腔内に β -ラクタマーゼ産生菌を接種し、30分後にPIPC又はTAZ/PIPCを皮下投与した (*M. morganii* 感染では30分と3時間後の2回投与)。7日後のマウスの生存率よりProbit法によりPIPC量換算でのED₅₀を算出した。TAZの添加によりPIPCのED₅₀はPIPC単独投与時の約1/5～1/15以下に低下し、*in vitro*でのPIPCに対するTAZの添加効果が*in vivo*においても確認された。

菌株	薬剤	MIC (μ g/mL)	ED ₅₀ (mg/kg)	95%信頼限界 (mg/kg)
<i>S. aureus</i> ROSE	TAZ/PIPC	0.5	33	23～45
	PIPC	>256	>512	
<i>E. coli</i> LSU-80-8	TAZ/PIPC	1	18	13～22
	PIPC	>256	220	150～310
<i>K. pneumoniae</i> K-81-9	TAZ/PIPC	2	19	14～25
	PIPC	256	150	110～200
<i>P. mirabilis</i> CHUL-87-26	TAZ/PIPC	0.12	22	14～35
	PIPC	>256	100	54～200
<i>M. morganii</i> VGH-84-11	TAZ/PIPC*	0.5	17	10～23
	PIPC	256	170	110～230

PIPC及びTAZ/PIPCの抗菌力は、CLSI法に準拠した微量液体希釈法で測定した。

※適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

② β-ラクタマーゼ高度産生緑膿菌による全身感染に対する治療効果(マウス)

〈参考:TAZ/PIPC(1:4製剤)〉³¹⁾

P. aeruginosa 46220株由来のβ-ラクタマーゼ高度産生変異株である46220 DR-2を用いてマウス感染症モデルを作製し、TAZ/PIPC(1:4製剤)の治療効果をPIPCと比較した。

β-ラクタマーゼ活性の低い46220株に対しては、TAZ/PIPCのED₅₀はPIPCと同様であったが、β-ラクタマーゼ活性が元株の約20倍に上昇した46220 DR-2感染では、TAZ/PIPCのED₅₀はPIPCの1/4以下であった。

試験菌株	β-ラクタマーゼ (U/mg protein)	接種菌量 (CFU/マウス)	薬剤	MIC(μg/mL) 10 ⁶ CFU/mL	ED ₅₀ (95%信頼限界) (mg/マウス)
<i>P. aeruginosa</i> 46220	CEPase (0.0029)	9.5×10 ⁵	TAZ/PIPC	1.56	1.34 (0.939–1.87)
			PIPC	1.56	1.58 (1.49–1.87)
<i>P. aeruginosa</i> 46220 DR-2	CEPase (0.0581)	2.8×10 ⁶	TAZ/PIPC	50	4.39 (4.08–4.75)
			PIPC	>100	>20.0

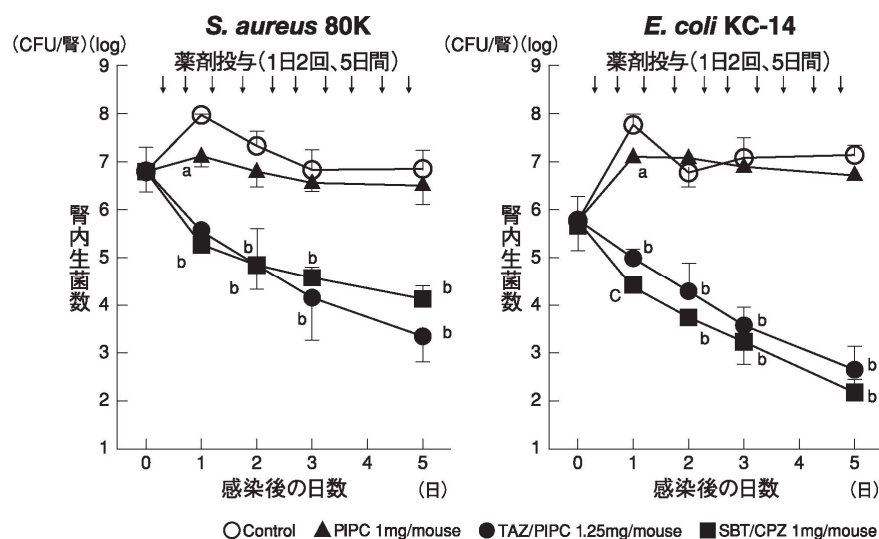
ED₅₀は、感染5日後のマウス生存率よりProbit法で算出した。

CEPase:セファロスポリナーゼ

③ β-ラクタマーゼ産生菌による尿路感染に対する治療効果(マウス)

〈参考:TAZ/PIPC(1:4製剤)〉³²⁾

マウスに経尿道的に*S. aureus* 80Kと*E. coli* KC-14の混合菌液を接種して、4時間後から各薬剤を1日2回皮下投与し、腎内生菌数を経日的に測定した。TAZ/PIPC(1:4製剤)により両菌株とも速やかな生菌数の減少がみられ、PIPC投与群と有意差が認められた。



感染菌:*S. aureus* 80K+*E. coli* KC14 マウス:ddY、4週齢、雌、5匹/群

方法:上記の混合菌液を経尿道的に接種し、感染4時間後より治療を開始した。

投与経路:皮下投与

検定:Bonferroni (Dunn) T tests $p < 0.05$

a:vs Control, b:vs Control, PIPC, c:vs Control, PIPC, TAZ/PIPC

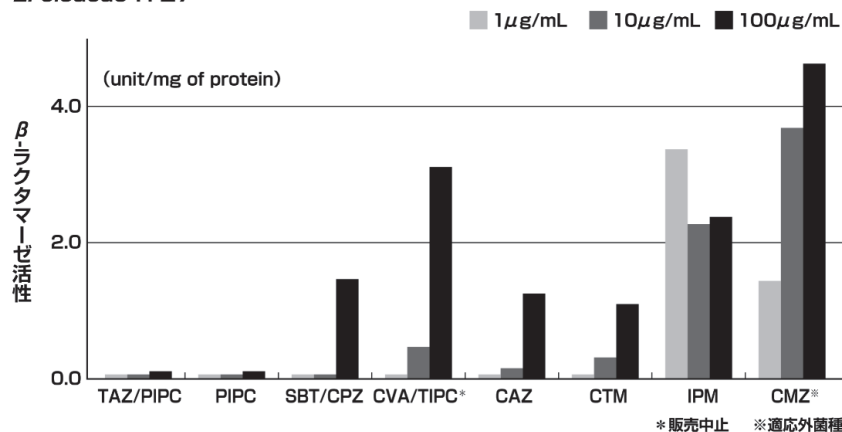
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

8) β -ラクタマーゼ誘導能 (*in vitro*) (参考:TAZ/PIPC(1:4製剤)²¹⁾

誘導型CEPaseを産生する*E. cloacae*、*P. aeruginosa*を用いて、各種薬剤を2時間接触後、菌体内の β -ラクタマーゼ(CEPase)活性を測定し、誘導能を比較した。TAZ/PIPC(1:4製剤)の β -ラクタマーゼ誘導能は他剤に比べ低かった。

E. cloacae H-27



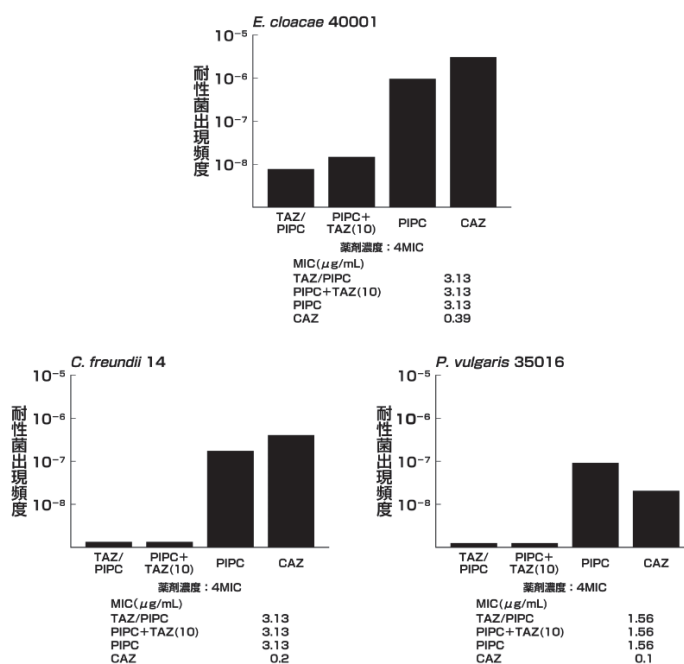
方法:*E. cloacae* H-27に各薬剤を添加し、2時間培養後に菌体内の β -ラクタマーゼ活性を測定し、誘導能を比較した。なお、 β -ラクタマーゼ活性はCER(100 μ M)を基質とするUV法にて測定した。

9) 耐性菌出現頻度 (*in vitro*)³³⁾

E. cloacae、*C. freundii*、*P. vulgaris*のPIPC感受性株(MIC:1.56~3.13 μ g/mL)にTAZ/PIPC、PIPC+TAZ(10 μ g/mL)、PIPC単独及びCAZを寒天平板上で37 $^{\circ}$ C、48時間作用させたときに得られた耐性コロニーの出現頻度を比較した。

E. cloacae 40001ではCAZが4MICの濃度において 10^{-6} の頻度で耐性菌が出現したのに対し、TAZ/PIPC及びPIPC+TAZ(10 μ g/mL)では耐性菌の出現率は 10^{-9} ~ 10^{-8} であり、CAZの耐性菌出現率よりも低かった。また、*C. freundii* 14及び*P. vulgaris* 35016ではTAZ/PIPC及びPIPC+TAZ(10 μ g/mL)では耐性菌は得られなかった。

耐性菌の出現頻度に及ぼすTAZ/PIPCの影響



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

10) 臨床分離菌に対するTime above MIC

ペニシリン系抗菌薬は時間依存的な殺菌作用を示し、Time above MICが効果に相関するといわれており、Time above MICが30%以上で増殖抑制作用(bacterial static effect)、50%で最大殺菌作用(maximum bactericidal effect)を示すことが示唆されている。

そこで、市中肺炎患者におけるPPK(母集団薬物動態: population pharmacokinetics)解析に基づいたPK-PD解析を行い、本剤の臨床分離菌に対するTime above MIC₈₀値及びTime above MIC₉₀値を算出した。1回4.5g、1日3回の投与では、Time above MIC₈₀でみると、全ての菌種において30%を上回っていたが、Time above MIC₉₀でみると、エンテロバクター属、緑膿菌で30%に達しなかった。

臨床分離菌に対するMIC₈₀及びTime above MIC₈₀値

菌属・菌種	株数	MIC ₈₀ 値 (μ g/mL)	Time above MIC ₈₀ 値		
			4.5g×2回/日	4.5g×3回/日	4.5g×4回/日
ブドウ球菌属(メチシリン耐性株を除く)	393	1	74.9	99.9	99.8
レンサ球菌属	37	—	—	—	—
肺炎球菌	308	2	66.1	99.2	99.8
腸球菌属	304	8	48.2	72.4	97.3
モラクセラ(ブランハマメラ)・カタラーリス	50	≤0.06	99.9	99.9	99.8
大腸菌	322	2	66.1	99.2	99.8
シトロバクター属	190	32	30.2	45.3	61.2
クレブシエラ属	294	4	57.2	85.9	99.8
エンテロバクター属	243	64	20.8	31.4	42.5
セラチア属	232	32	30.2	45.3	61.2
プロテウス属	173	0.5	83.8	99.9	99.8
プロビデンシア属	40	2	66.1	99.2	99.8
インフルエンザ菌	268	≤0.06	99.9	99.9	99.8
緑膿菌	324	32	30.2	45.3	61.2
アシネトバクター属	50	8	48.2	72.4	97.3
バクテロイデス属	110	1	74.9	99.9	99.8
プレボテラ菌	83	≤0.06	99.9	99.9	99.8

[承認時資料(2008年7月)]

臨床分離菌に対するMIC₉₀及びTime above MIC₉₀値

菌属・菌種	株数	MIC ₉₀ (μ g/mL)	Time above MIC ₉₀		
			4.5g×2回/日	4.5g×3回/日	4.5g×4回/日
ブドウ球菌属(メチシリン耐性株を除く)	393	2	66.1	99.2	99.8
レンサ球菌属	37	0.5	83.8	99.9	99.8
肺炎球菌	308	2	66.1	99.2	99.8
腸球菌属	304	8	48.2	72.4	97.3
モラクセラ(ブランハマメラ)・カタラーリス	50	≤0.06	99.9	99.9	99.8
大腸菌	322	4	57.2	85.9	99.8
シトロバクター属	190	64	20.8	31.4	42.5
クレブシエラ属	294	4	57.2	85.9	99.8
エンテロバクター属	243	128	10.9	16.6	22.8
セラチア属	232	64	20.8	31.4	42.5
プロテウス属	173	0.5	83.8	99.9	99.8
プロビデンシア属	40	4	57.2	85.9	99.8
インフルエンザ菌	268	0.12	99.9	99.9	99.8
緑膿菌	324	128	10.9	16.6	22.8
アシネトバクター属	50	32	30.2	45.3	61.2
バクテロイデス属	110	4	57.2	85.9	99.8
プレボテラ菌	83	≤0.06	99.9	99.9	99.8

[承認時資料(2008年7月)]

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

11) モンテカルロシミュレーション(Time above MIC 30%及び50%達成確率)³⁴⁾

国内における臨床分離菌に対するMICと市中肺炎患者のPPKパラメータを用いて、モンテカルロシミュレーションを行い、Time above MICの閾値を30%及び50%とした時の治療達成確率を求めた。増殖抑制作用を示すと考えられているTime above MICの30%を閾値とした場合、本剤の4.5gを1日3～4回投与することで、いずれの菌種においても、治療達成確率は80%を上回っており、有効性が期待できるものと考えられた。

本剤4.5g1日投与回数別のTime above MICの閾値を30%及び50%とした場合の治療達成確率(%)

菌属・菌種	菌株数	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	4.5g \times 2回/日		4.5g \times 3回/日		4.5g \times 4回/日	
			30%	50%	30%	50%	30%	50%
ブドウ球菌属 (メチシリン耐性株を除く)	393	2	98.1	92.3	99.7	97.9	100.0	98.7
肺炎球菌	308	2	98.3	93.1	99.8	98.0	100.0	98.9
腸球菌属	304	8	96.7	67.1	98.9	95.2	99.9	98.0
大腸菌	322	4	96.5	84.9	97.7	95.9	98.8	96.9
シトロバクター属	190	64	83.3	66.4	87.5	81.0	89.8	85.7
クレブシエラ属	294	4	96.2	82.0	96.8	95.6	98.2	96.6
エンテロバクター属	243	128	74.9	62.9	82.9	73.1	86.0	79.0
セラチア属	232	64	83.1	66.0	88.0	80.3	90.7	86.2
プロテウス属	173	0.5	99.2	96.5	100.0	98.7	100.0	99.8
プロビデンシア属	40	4	95.5	86.5	97.7	94.4	98.9	96.9
インフルエンザ菌	268	0.12	99.9	98.1	100.0	99.7	100.0	100.0
緑膿菌	324	128	74.2	46.0	85.1	70.3	88.2	80.7
バクテロイデス属	110	4	94.4	89.2	96.2	93.7	96.3	95.4
緑膿菌*	3233	64	78.4	46.9	86.5	74.6	89.1	83.5

*Tsuji, A. et al.: J. Infect. Chemother., 11: 64-70, 2005

(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

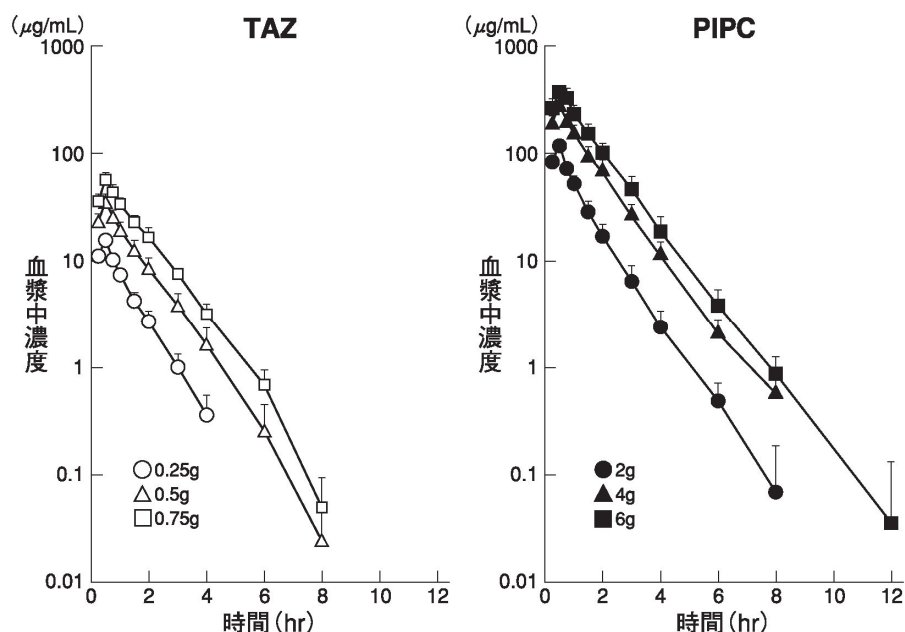
疾患、原因菌によって異なるが、原因菌に対する本剤のMIC以上の濃度の持続時間が目安となる。タゾバクタムがβ-ラクタマーゼ阻害効果を発揮する条件として2.5～5 μg/mLで1～2時間程度の血漿中濃度の持続が必要である²³⁾。

(2) 臨床試験で確認 された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与(点滴静注)⁹⁾

健康成人7名又は8名に本剤2.25g、4.5g及び6.75g^{**}(TAZ/PIPC:0.25g/2g、0.5g/4g、0.75g/6g)を、30分点滴静注したときのタゾバクタム(TAZ)、ピペラシリン(PIPC)の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。タゾバクタム、ピペラシリンの血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した。



投与量	TAZ				
	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{SS} (L/body)	CL _T (mL/min)
2.25g ^{**1}	17.5±2.0	16.1±0.7	0.698±0.091	12.9±1.1	241±34
4.5g ^{**2}	47.4±9.5	36.3±6.5	0.814±0.106	12.0±1.4	182±34
6.75g ^{**1}	83.4±12.1	58.2±9.2	0.876±0.118	11.4±2.0	153±22

投与量	PIPC				
	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{SS} (L/body)	CL _T (mL/min)
2.25g ^{**1}	125±19	122±9	0.820±0.110	13.9±1.2	272±44
4.5g ^{**2}	366±68	286±43	0.868±0.080	12.0±1.6	188±36
6.75g ^{**1}	557±108	380±43	0.893±0.124	12.8±2.1	186±37

※1 n=7、※2 n=8、平均値±標準偏差

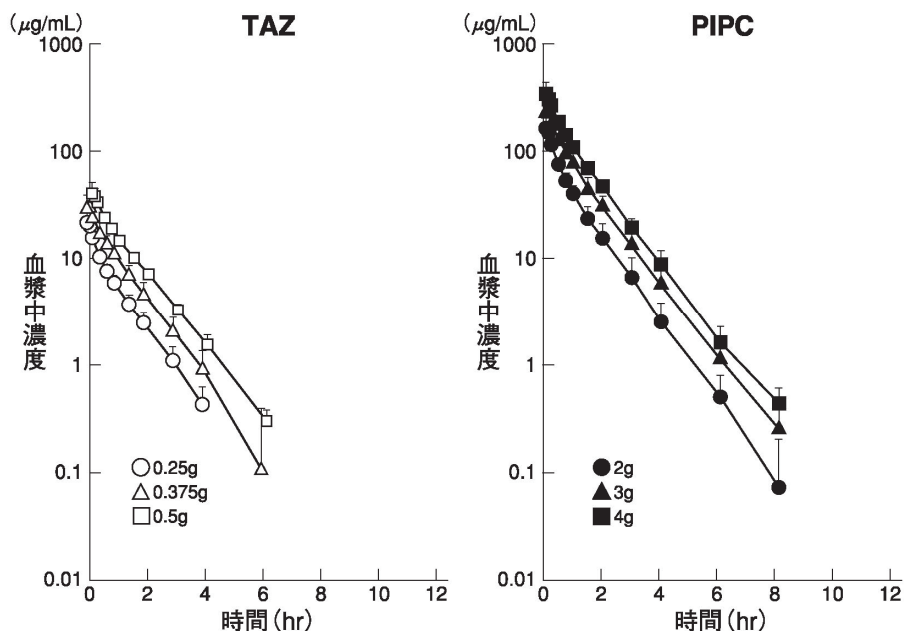
※承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度(つづき)

②単回投与(静注)⁹⁾

健康成人8名に本剤2.25g、3.375g^{*}及び4.5g(TAZ/PIPC:0.25g/2g、0.375g/3g、0.5g/4g)を5分間で静注したときのタゾバクタム、ピペラシリンの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



投与量	TAZ				
	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L/body)	CL _T (mL/min)
2.25g	19.4±3.1	25.3±7.1	0.791±0.093	13.1±1.9	221±48
3.375g	34.8±6.7	37.9±5.6	0.819±0.095	12.0±1.4	185±33
4.5g	50.4±3.4	49.7±8.0	0.852±0.071	11.9±0.9	166±12

投与量	PIPC				
	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L/body)	CL _T (mL/min)
2.25g	146±25	206±55	0.808±0.097	12.8±1.9	235±46
3.375g	262±55	313±49	0.860±0.100	11.9±1.6	198±42
4.5g	381±23	436±89	0.840±0.071	11.3±1.3	175±11

n=8、平均値±標準偏差

※承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

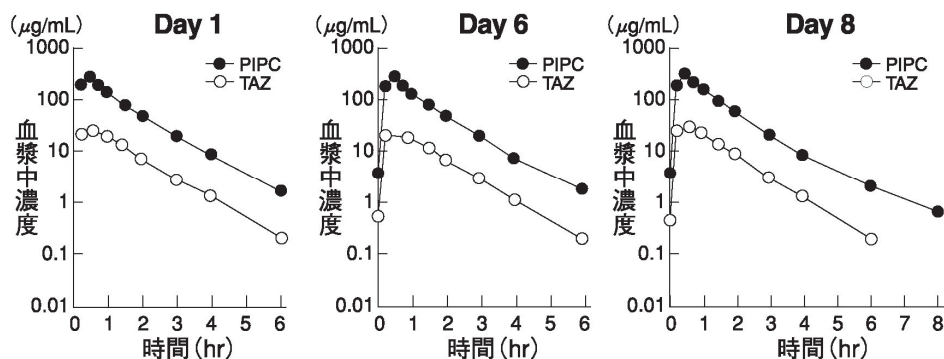
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度(つづき)

③反復投与(点滴静注)⁹⁾

健康成人6名に本剤4.5g(TAZ/PIPC:0.5g/4g)を1日4回30分点滴静注、7日間反復投与した時、投与期間を通じてタゾバクタム及びピペラシリンの薬物動態は変化せず、蓄積性は認められなかった。

ゾシン 4.5g を 1 日 4 回反復投与した時の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータ



測定薬剤	Day	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L/body)	CL _T (mL/min)
TAZ	1	38.6±5.9	32.2±6.6	0.841±0.082	14.4±2.7	221±39
	6	39.0±5.1	32.8±5.1	0.792±0.070	13.6±2.0	217±29
	8	38.7±4.9	32.5±4.5	0.837±0.154	13.6±2.1	218±29
PIPC	1	303±47	269±55	0.840±0.076	13.7±2.6	225±38
	6	307±41	273±43	0.818±0.072	13.3±2.1	221±31
	8	300±36	267±34	0.989±0.148	13.7±2.0	225±29

n=6 平均値±標準偏差

※承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度 (つづき)

2) 感染症患者¹⁰⁾

市中肺炎患者53名を対象として、本剤1回4.5g (TAZ/PIPC:0.5g/4g)を1日3回点滴静注し、母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。健康成人については、臨床第 I 相試験で算出した薬物動態パラメータを用いた。

タゾバクタムの C_{max} については肺炎患者 (19.1 $\mu\text{g/mL}$) は健康成人 (35.3 $\mu\text{g/mL}$) の0.54倍であり、AUCについては肺炎患者 (53.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は健康成人 (44.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の1.21倍であった。ピペラシリンの C_{max} については肺炎患者 (166.2 $\mu\text{g/mL}$) は健康成人 (293.5 $\mu\text{g/mL}$) の0.57倍であり、AUCについては、肺炎患者 (457.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は健康成人 (347.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の1.32倍であった。

日本人の肺炎患者と健康成人との薬物動態パラメータの比較

測定薬剤	薬物動態パラメータ	肺炎患者 (53名) *	健康成人 (延べ44名) **
		母集団平均	平均±標準偏差
TAZ	$t_{1/2}$ (hr)	1.07	0.82±0.10
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19.1	35.3±5.3
	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	53.3	44.2±8.2
	CL_T (mL/min)	156.3	194.8±35.2
	V_{ss} (L/body)	14.5	12.7±1.9
PIPC	$t_{1/2}$ (hr)	1.06	0.87±0.10
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	166.2	293.5±48.5
	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	457.7	347.8±68.9
	CL_T (mL/min)	145.7	198.9±38.5
	V_{ss} (L/body)	13.4	12.4±2.1

* : 市中肺炎患者を対象とした臨床第 II 相試験で得られたデータより算出。

** : 臨床第 I 相試験で、1回4.5gの30分点滴静注を行った下記のデータを集計。

単回投与8名、反復投与1日3回と4回の各6名 (各群3回血漿中濃度を測定: 延べ36名)

(3) 中毒域

該当資料なし

(国内、外における臨床試験及び海外での臨床使用実態報告からもタゾバクタム、ピペラシリンのいずれの中毒症状発現を示唆する知見は得られていない。)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない(静脈内投与のため)

2) 併用薬の影響

①トブラマイシンとの薬物相互作用

海外において、健康成人9名を対象に、タゾバクタム/ピペラシリン0.375g/3g(30分点滴静注)とトブラマイシン1mg/kg(30分点滴静注)を併用、タゾバクタム/ピペラシリン0.375g/3gを単独、トブラマイシン1mg/kgを単独投与して薬物相互作用について検討した。

タゾバクタム及びピペラシリンの血漿中濃度推移は、トブラマイシン併用、トブラマイシン非併用にかかわらず同様であり、PKパラメータもトブラマイシン併用・非併用で大きな差は認められなかった。一方、トブラマイシンのAUC_{0-∞}、V_{ss}、CL_Tは、併用、非併用でそれぞれ11%、14%、12%の差が認められた。また、トブラマイシンの尿中排泄率が40%低下した。おそらくこの原因は、ペニシリン類とアミノグリコシドが共存すると複合体を形成するため、尿中で複合体を形成することで未変化体のトブラマイシンが減少し、真の腎クリアランスより低く見積もられたことによるものと考えられる。また、追加試験として腎機能の正常な被験者、腎機能に障害を持つ被験者にピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、トブラマイシンのそれぞれを単独投与及び併用投与し血漿中の薬物濃度を測定することにより薬物相互作用を評価した。その結果、ピペラシリン投与、タゾバクタム/ピペラシリン投与はトブラマイシンの薬物動態に影響を与えないことが示された。また、トブラマイシン投与はタゾバクタム、ピペラシリンの薬物動態に影響を与えないことが示された。

以上の理由により、タゾバクタム/ピペラシリンとトブラマイシンを併用する場合は、それぞれ別経路で投与すれば用量調節の必要はないと報告されている。

②バンコマイシンとの薬物相互作用

海外において、健康成人9名を対象に、タゾバクタム/ピペラシリン0.375g/3g(30分点滴静注)とバンコマイシン500mg(1時間点滴静注)を併用、タゾバクタム/ピペラシリン0.375g/3gを単独、バンコマイシン500mgを単独投与して薬物相互作用について検討した。タゾバクタム及びピペラシリンの薬物動態はバンコマイシンを併用しても変化はみられなかった。一方バンコマイシンの薬物動態もタゾバクタム/ピペラシリンを併用しても変化はみられなかった。以上の理由により、タゾバクタム/ピペラシリンとバンコマイシンを併用する場合は用量調節の必要はないと報告されている。

ただし、機序は不明であるが、タゾバクタム/ピペラシリンとバンコマイシンの併用例で腎機能障害のリスク上昇が示唆されているため併用する場合は注意が必要である。

「VIII-7.相互作用」の項を参照のこと

③プロベネシドとの薬物相互作用

「VIII-7.相互作用」の項を参照のこと

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメントモデル¹⁷⁾又は1-コンパートメントモデル¹⁰⁾解析を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当しない(静脈内投与のため)

(3) 消失速度定数

消失速度定数(k_e) = $0.693/t_{1/2}$
 $t_{1/2}$ は各薬物動態の項参照

(4) クリアランス

「VII-1.血中濃度の推移」の項参照

(5) 分布容積

「VII-1.血中濃度の推移」の項参照

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない(静脈内投与のため)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考:ラットにおける成績、TAZ/PIPC(1:4製剤)〉³⁵⁾

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤を動物に投与した試験で下記の情報が得られている。雄ラットに¹⁴C-タゾバクタム/ピペラシリン又はタゾバクタム/¹⁴C-ピペラシリンを50mg/kg (TAZ/PIPC: 10/40mg/kg) 静脈内投与後の脳/血漿中放射能濃度比を算出した。脳への移行は¹⁴C-タゾバクタム、¹⁴C-ピペラシリンとも少なかった。

		濃度 ($\mu\text{g eq./mL or g}$)			
		5min	30min	2hr	24hr
¹⁴ C-TAZ	脳	0.41±0.06	0.09±0.01	0.04±0.02	0.01±0.01
	血漿	21.49±2.72	3.73±0.67	0.27±0.06	0.03±0.01
	脳/血漿比(%)	1.9	2.4	14.8	33.3
¹⁴ C-PIPC	脳	1.25±0.14	0.21±0.05	0.17±0.02	0.12±0.06
	血漿	75.90±5.81	4.56±0.67	2.25±0.25	1.40±0.19
	脳/血漿比(%)	1.6	4.6	7.6	8.6

平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤 関門通過性

〈参考:ラットにおける成績、TAZ/PIPC(1:4製剤)〉³⁵⁾

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤を動物に投与した試験で下記の情報が得られている。妊娠11日目、18日目のラットに¹⁴C-タゾバクタム/ピペラシリン又はタゾバクタム/¹⁴C-ピペラシリンを50mg/kg (TAZ/PIPC: 10/40mg/kg) 静脈内投与後の胎仔移行性を検討した。母体血漿と比較した胎盤、胎仔中放射能濃度は¹⁴C-タゾバクタム、¹⁴C-ピペラシリンとも低く、胎仔移行性は低かった。

〈妊娠18日目の結果〉

		濃度 (μg eq./mL or g)			
		5min	30min	2hr	24hr
¹⁴ C-TAZ	母体血漿	37.00 ± 3.22	5.15 ± 0.62	0.39 ± 0.02	0.04 ± 0.01
	胎盤	6.02 ± 0.85	1.04 ± 0.32	0.27 ± 0.03	0.05 ± 0.01
	胎仔	0.31 ± 0.06	0.28 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.04 ± 0.00
¹⁴ C-PIPC	母体血漿	91.57 ± 11.00	7.85 ± 2.03	2.21 ± 0.28	0.77 ± 0.07
	胎盤	17.25 ± 1.34	2.02 ± 0.29	0.95 ± 0.08	0.42 ± 0.05
	胎仔	0.60 ± 0.07	0.47 ± 0.04	0.35 ± 0.06	0.15 ± 0.02

平均値 ± 標準偏差

(3) 乳汁への移行性

〈参考:ラットにおける成績、TAZ/PIPC(1:4製剤)〉³⁵⁾

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤を動物に投与した試験で下記の情報が得られている。授乳期のラットに¹⁴C-タゾバクタム/ピペラシリン又はタゾバクタム/¹⁴C-ピペラシリンを50mg/kg (TAZ/PIPC: 10/40mg/kg) 静脈内投与したときの乳汁中移行を検討した。¹⁴C-ピペラシリンの乳汁中濃度は血液中濃度より低濃度で推移し、¹⁴C-タゾバクタムの乳汁中濃度は2～8時間後には血液中濃度よりも高くなったが、24時間以後は血液中濃度とほぼ等しくなり、長時間乳汁中に分泌されることはなかった。

		濃度 (μg eq./mL or g)					
		5min	30min	2hr	8hr	24hr	48hr
¹⁴ C-TAZ	乳汁	1.42 ± 1.04	3.03 ± 1.27	2.16 ± 0.77	0.42 ± 0.28	0.08 ± 0.07	0.03 ± 0.04
	血液	15.26 ± 5.95	4.93 ± 1.93	0.60 ± 0.19	0.11 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.02 ± 0.02
¹⁴ C-PIPC	乳汁	0.11 ± 0.06	0.32 ± 0.22	0.23 ± 0.08	0.09 ± 0.06	0.06 ± 0.05	0.02 ± 0.01
	血液	41.09 ± 27.07	5.15 ± 2.97	2.05 ± 0.74	0.86 ± 0.19	0.46 ± 0.13	0.25 ± 0.13

平均値 ± 標準偏差

(4) 髄液への移行性

小児細菌性髄膜炎患者5名(月齢6ヶ月～59ヶ月)に本剤1回95.7～113.6mg/kgを1日3回、1時間点滴静注を行ったときの投与終了後0～105分の髄液中濃度は、タゾバクタムが0.319～1.32 μg/mL、ピペラシリンが2.54～7.74 μg/mLであり、髄液への移行性が認められた³⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

〈参考：肺組織間液のみ外国人データ、他はTAZ/PIPC(1:4製剤)〉

肺組織間液にTAZ/PIPC(1:8製剤)、ヒト摘出手術例、ドレナージ施行例等にTAZ/PIPC(1:4製剤)を投与し、摘出組織、体液中のタゾバクタム、ピペラシリン濃度を測定した。

組織	投与量 投与方法	例数	濃度分布 ($\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$) [*]		移行率% ^{**}		平均濃度比 (範囲) (TAZ:PIPC)	
			TAZ	PIPC	TAZ	PIPC		
喀痰 ^{b)37)}	1.25g 30~60分間DIV	2	0.38, 1.40	1.56, 5.79	2.8, 13.6	2.5, 14.7	(1:4.1, 1:4.1)	
	2.5g 30~60分間DIV	2	1.23, 3.93	1.23, 3.31	5.4, 13.1	1.0, 2.9	(1:0.8, 1:1)	
胸水 ^{c)38)}	2.5g 30分間DIV	2	46.3, 53.3	156, 184	—	—	—	
肺組織 ^{a)39)}	2.5g 30分間DIV	133	3.4~17.8	9.0~57.8	8.8~83.4	12.7~67.9	1:3.2(1:1.7~1:4.9)	
肺組織 間液 ^{a)40)}	4.5g 20分以上	5	20.5±14.5	176±105	—	—	—	
扁桃組織 ^{b)}	1.25g IV ⁴¹⁾	1	1.28	8.6	10.9	17.2	1:6.7	
	2.5g IV ^{41), 42)}	10	0.99~4.28	1.28~17.2	12.7~30.0	7.6~25.1	1:5.0(1:4.0~1:7.1)	
腎組織 ^{b)43)}	1.25g 30分間 DIV	皮質	6	2.4~21.6	15.8~76.4	160.0~290.9	169.8~218.3	1:4.1(1:2.6~1:6.6)
		髄質	6	4.6~30.2	20.2~112.0	306.7~497.8	229.5~364.7	1:3.4(1:2.2~1:4.4)
胆のう 組織 ^{a)44)}	2.5g 30分間~1時間 DIV、IV	26	2.2~30.3	2.4~123.3	21.7~111.2	18.3~60.3	1:4.0(1:1.2~1:9.6)	
女性性器 組織 ^{b)45), 46)}	1.25g 1時間 DIV	卵管	7	0.70~3.52	1.27~14.08	27.9~34.6	27.1~34.7	1:4.5(1:4.0~1:5.0)
		卵巣	6	0.70~3.29	3.52~14.86	31.1~92.5	36.6~108.8	1:4.4(1:3.8~1:5.0)
		子宮内膜	7	0.45~2.56	1.96~11.72	19.9~25.2	20.9~28.8	1:4.8(1:4.4~1:5.5)
		子宮筋層	7	0.50~2.96	1.09~12.52	22.2~29.1	23.2~30.8	1:4.7(1:4.2~1:5.2)
		子宮頸部	7	0.40~5.48	1.76~23.56	37.4~65.5	40.9~59.3	1:4.3(1:4.0~1:4.4)
	2.5g 1時間 DIV、IV	子宮腔部	7	0.50~5.84	1.27~26.58	33.3~65.4	27.1~68.8	1:4.6(1:4.2~1:5.2)
		卵管	9	0.78~12.52	3.12~68.76	10.6~44.5	11.7~56.9	1:5.1(1:4.0~1:6.4)
		卵巣	6	1.46~12.52	7.84~68.76	27.0~115.0	25.1~143.1	1:4.8(1:4.0~1:5.5)
		子宮内膜	10	0.60~17.20	2.16~75.00	7.5~122.2	5.3~100.0	1:4.7(1:3.1~1:6.0)
		子宮筋層	11	1.09~18.76	3.12~81.26	20.8~92.3	17.7~92.9	1:4.8(1:4.0~1:7.0)
子宮頸部	11	0.80~13.30	3.12~68.76	14.6~63.0	16.7~89.1	1:5.0(1:3.5~1:7.3)		
子宮腔部	10	0.60~13.30	2.36~68.76	22.2~68.1	19.5~76.9	1:4.8(1:3.4~1:6.0)		
骨盤死腔液 ^{a)46)}	1.25g、2.5g 30分間~1時間DIV	14	6.07~20.32	25.79~81.25	—	—	(1:4.4~1:5.6)	
耳漏 ^{b)41)}	2.5g IV	3	1.07~5.89	7.82~25.0	4.3~214.9	7.8~215.4	1:5.2(1:4.0~1:7.3)	
中耳粘膜 ^{b)41)}	2.5g IV	1	1.09	4.28	10.7	9.8	1:3.9	
上顎洞 粘膜 ^{b)41), 42)}	2.5g IV	10	1.23~10.96	1.18~46.88	30.1~169.3	17.7~136.4	1:4.9(1:4.0~1:6.7)	
皮膚水疱液 ^{b)}	2.5g IV	1	25.0	137.5	423.7	366.7	1:5.5	
皮膚組織 ^{b)47)}	2.5g 30分間~1時間 DIV、IV	6	1.37~10.96	8.6~43.76	7.3~54.7	10.6~54.6	1:4.5(1:3.8~1:6.3)	
腹腔内 滲出液 ^{a)48)}	2.5g 30分間DIV 1日2回、3日間	5	1.87~4.42	5.55~14.62	—	—	(1:2.6~1:3.3)	

* :組織中濃度:濃度が検出された症例のみを用いて示した。

** :移行率は血漿あるいは血清中の濃度に対する組織中濃度比(%)で示した。

※外国人データ

a) HPLC法、b) Bioassay法、c) Spectrophotometric assay法、DIV:点滴静脈内投与、IV:静脈内投与

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考:TAZ/PIPC(1:4製剤)⁴⁹⁾〉

*In vitro*でヒト新鮮血清にTAZ/PIPCを1:4の配合比(タゾバクタム20 $\mu\text{g/mL}$:ピペラシリン80 $\mu\text{g/mL}$)になるように添加し、37°C、25分間反応後、遠心限外濾過を行い、蛋白結合率を測定した。両化合物とも結合率は低く、タゾバクタム4%、ピペラシリン16%程度であった。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

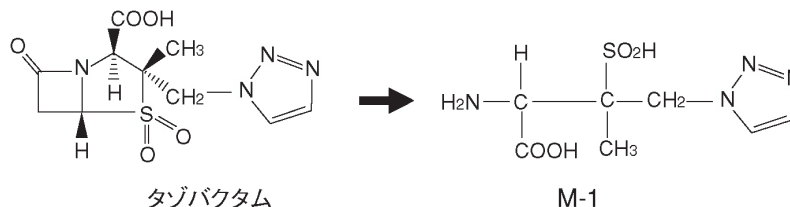
(1) 代謝部位及び代謝経路

タゾバクタム

代謝部位:腎臓⁵⁰⁾

活性代謝物:なし

非活性代謝物:M-1(ラット^{50)、51)}、ヒト^{51)、52)}、イヌ⁵²⁾等)

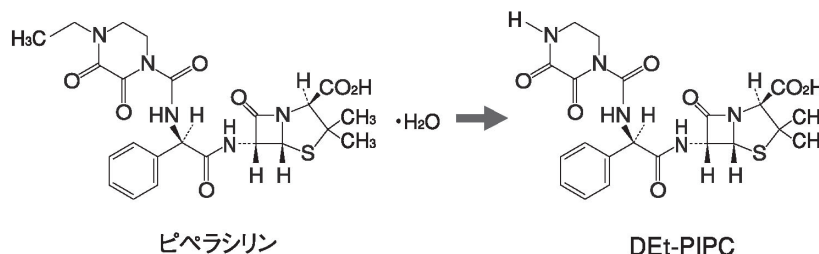


ピペラシリン

代謝部位:肝臓

活性代謝物^{53)、54)}:DEt-PIPC (desethyl piperacillin) (ヒト)

非活性代謝物:なし



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率⁵⁵⁾

タゾバクタム:M-1の生成にはCYP分子種は関与しない。

(ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験)

ピペラシリン:DEt-PIPCの生成に関与する主な分子種はCYP2C8、その他にCYP2A6及び2C9*1の関与が示唆された。

(ヒト肝ミクロソーム及びヒトP450発現系ミクロソームを用いた*in vitro*試験)

なお、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験による検討からタゾバクタム、ピペラシリンともに各種CYP分子種特異的代謝活性に影響を及ぼさないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない(静脈内投与のため)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

タゾバクタムの代謝物M-1は、β-ラクタマーゼ阻害作用、*in vitro*抗菌作用を示さない。

ピペラシリンのヒトにおける代謝物DEt-PIPCは、好気性グラム陽性菌及び嫌気性菌に対してはピペラシリンと同程度の抗菌力を示したが、β-ラクタマーゼ産生菌を含む好気性グラム陰性菌に対する抗菌力はピペラシリンの約1/4であった⁵⁴⁾。TAZ/PIPC(1:4製剤)においてヒトの血漿中濃度、尿中排泄率からM-1は13~20%程度^{52)、56)}、DEt-PIPCは5%程度^{56)、57)}が生成すると推定される。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

タゾバクタム、ピペラシリンはともに腎排泄が主排泄経路であるが、一部胆汁へも排泄される。

(2) 排泄率

1) 健康成人の尿中排泄

(3) 排泄速度

① 単回投与時⁹⁾

健康成人8名に本剤2.25g、3.375g^{*}及び4.5g (TAZ/PIPC: 0.25g/2g、0.375g/3g及び0.5g/4g)を5分間で静脈内投与した場合の尿中排泄率は、投与後12時間までにタゾバクタムで78.8～81.3%、ピペラシリンで55.2～56.7%であった。また、本剤2.25g、4.5g及び6.75g^{*} (TAZ/PIPC: 0.25g/2g、0.5g/4g及び0.75g/6g)を30分間で点滴静注した時の尿中排泄率は、投与後12時間までにタゾバクタムで63.5～71.2%、ピペラシリンで46.0～52.9%であり、主に未変化体として尿中に排泄されることが明らかになった。

ゾシン4.5g単回(30分)点滴静注時の尿中濃度及び排泄率

測定薬剤	尿中濃度 (0～6時間)($\mu\text{g/mL}$)	尿中濃度 (6～12時間)($\mu\text{g/mL}$)	排泄率 (0～12時間)(%)	CL _R (mL/min)
TAZ	770.6±330.8	9.011±8.457	71.2±8.5	130±30
PIPC	4566±1928	63.12±35.70	52.9±4.3	99.1±18.2

n=8、平均値±標準偏差 測定法:HPLC法

※承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

② 反復投与時⁹⁾

健康成人6名に本剤4.5g (TAZ/PIPC: 0.5g/4g)を1日3回(7日間)30分点滴静注した場合の1日の平均尿中排泄率は、タゾバクタムで投与1日目に68.4%、6日目で67.1%、8日目(0-8hr)で63.6%、ピペラシリンで投与1日目に53.3%、6日目で52.7%、8日目(0-8hr)で50.8%であり、いずれの場合も投与期間を通して大きな変化は認められなかった。

2) 小児の尿中排泄(参考:TAZ/PIPC(1:4製剤))⁵⁸⁾

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤を投与した試験で下記の情報が得られている。

生後2ヶ月から11歳9ヶ月までの小児患者16名にTAZ/PIPC(1:4製剤)25mg/kg又は50mg/kg (TAZ/PIPC:5/20mg/kg又は10/40mg/kg)を30分間点滴静注したときの投与後6時間までの尿中排泄率は、タゾバクタムで43.3～56.9%、ピペラシリンで39.9～56.4%であった。

3) 健康成人の糞中排泄(参考:TAZ/PIPC(1:4製剤))⁵²⁾

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤を投与した試験で下記の情報が得られている。

健康成人4例にTAZ/PIPC(1:4製剤)を2.5g (TAZ/PIPC: 0.5g/2g)を静脈内投与したとき、投与後72時間までの糞中にピペラシリンは2例(0.4%及び0.7%)に検出された。タゾバクタムは検出されず、M-1は2例(0.2%及び0.4%)に検出された。

4) 胆汁中濃度(参考:TAZ/PIPC(1:4製剤))⁵⁹⁾

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤を投与した試験で下記の情報が得られている。

ENBD-tubeあるいはT-tube施行例3例に、TAZ/PIPC(1:4製剤)2.5g (TAZ/PIPC:0.5g/2g)を30分間点滴静脈内投与したとき、胆汁中濃度は、2時間で最高濃度に達し、その濃度はTAZ 13.7 $\mu\text{g/mL}$ 、PIPC 245.3 $\mu\text{g/mL}$ 、DEt-PIPC 550.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、移行は良好であった。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

タゾバクタム、ピペラシリンは主に未変化体として尿中から排泄される。有機アニオンの腎排泄に関与すると考えられるトランスポーター遺伝子安定発現S2細胞(S2 hOAT1、S2 hOAT3、S2 hOAT4)の代表基質の取り込みに対してタゾバクタム、ピペラシリンは、濃度依存的な阻害活性を示した⁶⁰⁾。

9. 透析等による除去率

腹膜透析⁶¹⁾

「VII-10. (3) 腎機能障害患者」の項参照

〈参考:外国人データ〉

腹膜透析患者5例に本剤3.375g (TAZ/PIPC: 0.375g/3g)^{*}を30分点滴静注した。腹膜透析による0~28時間までの透析液中のタゾバクタム及びピペラシリンの累積回収率は、10.7%及び5.5%であった。

※承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

血液透析⁶¹⁾

「VII-10. (3) 腎機能障害患者」の項参照

〈参考:外国人データ〉

血液透析患者5例に本剤3.375g (TAZ/PIPC: 0.375g/3g)^{*}を30分点滴静注した。3.2時間の血液透析により、タゾバクタム及びピペラシリンはそれぞれ39%(透析クリアランス: 95mL/min)及び31%(透析クリアランス: 69mL/min)が除去された。

※承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者〈参考:外国人データ〉

白人の健康被験者(18~35歳:若年者6名、65~80歳:高齢者12名)に本剤3.375g (TAZ/PIPC: 0.375g/3g)^{*}を30分点滴静注し、薬物動態を比較検討した。

若年者と比較して高齢者ではタゾバクタム、ピペラシリンのAUCはそれぞれ19%、21%増加し、半減期はそれぞれ56%、32%延長した。

高齢者におけるタゾバクタム及びピペラシリンの消失遅延が認められたが、その要因としては、加齢による腎機能の低下(被験者のCcr: 高齢者90mL/min、若年者182.3mL/min)に起因すると考えられた。しかしながら、これら薬物動態の差は、高齢者において年齢に基づく用量調節を必要とする程大きな差異ではなかった。

測定薬剤	被験者	t _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CL _T (mL/min)	CL _R (mL/min)	V _{ss} (L/body)
TAZ	若年者	0.74 (19)	25.7 (17)	27.9 (23)	234.7 (23)	178.5 (27)	12.8 (11)
	高齢者	1.16 (22)	24.1 (20)	33.1 (20)	194.4 (16)	132.4 (23)	16.7 (20)
PIPC	若年者	0.86 (16)	201.3 (16)	206.8 (23)	251.4 (21)	136.1 (13)	13.0 (15)
	高齢者	1.13 (16)	194.8 (18)	250.2 (19)	205.1 (15)	102.1 (22)	15.2 (18)

平均(CV%)

※承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者 (つづき)

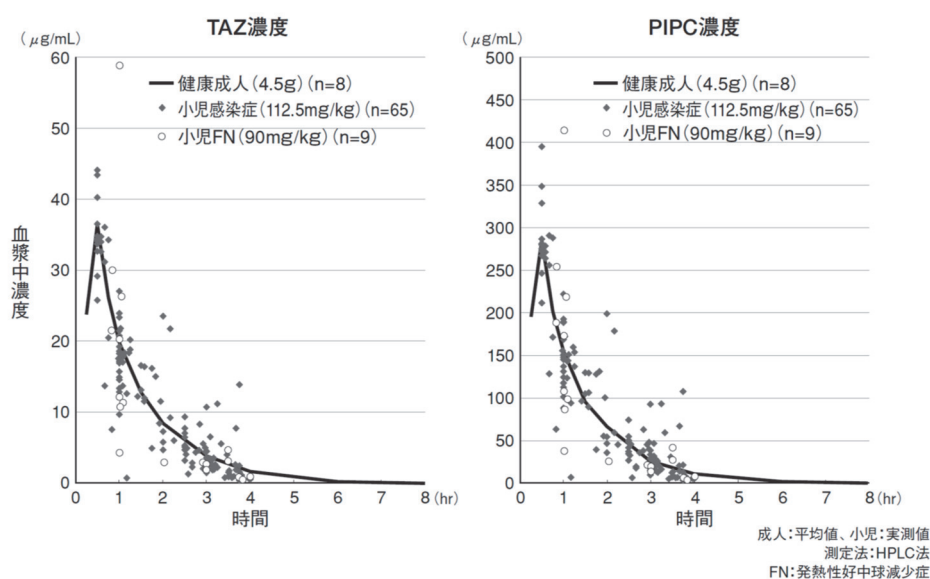
(2) 小児

小児細菌感染症患者65名に本剤112.5mg/kg (TAZ/PIPC: 12.5mg/100mg)/kgを30分かけて1日2回又は3回(反復)点滴静注したときの血漿中濃度推移を測定し、母集団薬物動態(PPK)解析を実施した。

その結果、小児患者における血漿中濃度推移は、国内の臨床第I相試験で健康成人に4.5g (TAZ/PIPC: 0.5g/4g)を、30分点滴静注したときの平均血漿中濃度推移と類似していた。なお、年齢区分別に薬物動態パラメータを検討した結果、タゾバクタム、ピペラシリンともに2歳未満の患者のAUCは他の年齢区分より高かった。C_{max}、半減期(t_{1/2})は各年齢区分で類似していた¹⁵⁾。

また、小児発熱性好中球減少症(FN)患者に本剤90mg/kg (TAZ/PIPC: 10mg/80mg)/kgを30分以上かけて1日4回(反復)点滴静注したときの血漿中濃度推移を測定し薬物動態を解析した。

その結果、小児発熱性好中球減少症患者における血漿中濃度推移は、小児細菌感染症患者と顕著な違いは認められなかった。また、小児発熱性好中球減少症患者と小児細菌感染症患者の半減期(t_{1/2})、全身クリアランス(CL_T)及び分布容積(V_d)には顕著な違いは認められなかった¹⁷⁾。



年齢区分 [例数]	年齢 [体重(kg)]	薬剤	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	V _d (L/kg)
小児細菌感染症患者							
<9ヶ月 [n=7]	7.3±0.5ヶ月 [8.0±1.0]	TAZ	57.9±10.1	27.2±0.8	1.3±0.2	0.22±0.04	0.40±0.01
		PIPC	480.1±87.9	227.5±6.7	1.3±0.2	0.21±0.04	0.38±0.01
9ヶ月~<2歳 [n=19]	14.6±4.0ヶ月 [9.5±1.3]	TAZ	48.0±10.8	26.8±0.9	1.1±0.2	0.27±0.04	0.39±0.01
		PIPC	388.3±94.5	222.9±7.5	1.0±0.2	0.27±0.04	0.38±0.00
2~<6歳 [n=31]	3.3±1.2歳 [14.7±2.8]	TAZ	40.9±5.1	27.2±0.7	0.9±0.1	0.31±0.04	0.38±0.00
		PIPC	330.3±39.9	224.2±6.0	0.8±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
6~<12歳 [n=6]	8.7±1.5歳 [31.5±12.3]	TAZ	44.1±16.7	26.9±3.1	1.0±0.3	0.29±0.07	0.36±0.00
		PIPC	365.1±141.1	222.2±26.5	1.0±0.3	0.28±0.07	0.35±0.00
≥12歳 [n=2]	12、14歳 [46.2、48]	TAZ	41.1±1.1	23.3±1.7	1.0±0.0	0.26±0.00	0.36±0.00
		PIPC	340.2±14.6	191.3±16.5	1.0±0.1	0.25±0.02	0.35±0.00
小児発熱性好中球減少症患者							
1~13歳 [n=9]	6±4歳 [18.8±7.7]	TAZ	34.3±20.2	21.8±16.2	0.8±0.4	0.39±0.23	0.53±0.52
		PIPC	265.3±136.4	175.3±113.6	0.8±0.3	0.39±0.23	0.49±0.48

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者 (つづき)

(3) 腎機能障害患者

① 単回投与 (参考: 外国人データ)⁶¹⁾

腎機能障害患者 (健康成人を含む白人及び黒人) 60名に本剤3.375g (TAZ/PIPC: 0.375g/3g)^{*}を30分点滴静注した。クレアチニンクリアランス (C_{cr}) の程度に応じて、>90 (8例)、60~90 (8例)、40~59 (9例)、20~39 (13例)、<20 (12例)、血液透析患者 (5例)、腹膜透析患者 (5例) の7区分に分けて、薬物動態パラメータを比較した結果、腎機能障害が強くなるに従って、タゾバクタム及びピペラシリンのAUCの増加、腎排泄率の低下が認められた。これらの結果から、腎機能障害患者では、用法・用量の調節が必要と考えられた。

測定薬剤	C _{cr} の範囲 (mL/min)	薬物動態パラメータ	t _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	V _{ss} (L/body)	CL _R (mL/min)	Ae (%)
TAZ	>90	mean CV%	0.89 (16)	23.6 (27)	29.0 (14)	15.9 (26)	148 (33)	64.5 (26)
	60~90	mean CV%	1.21 (33)	27.6 (35)	44.6 (21)	14.7 (38)	88.7 (34)	58.7 (26)
	40~59	mean CV%	1.47 (30)	30.4 (36)	59.1 (32)	14.4 (37)	63.0 (31)	52.4 (16)
	20~39	mean CV%	2.09 (25)	29.4 (29)	84.0 (23)	14.0 (30)	35.5 (38)	42.6 (34)
	<20	mean CV%	3.58 (65)	31.6 (39)	146.1 (39)	15.2 (34)	12.5 (50)	22.9 (52)
	血液透析 ^{a)}	mean CV%	7.36 (42)	38.0 (19)	269.0 (31)	14.8 (19)	NA	NA
	腹膜透析	mean CV%	6.36 (88)	28.6 (25)	248.6 (60)	16.7 (28)	NA	NA
	血液透析期間	mean CV%	0.64 (16)	(透析クリアランスは95mL/min)				
PIPC	>90	mean CV%	0.95 (20)	209 (27)	228 (17)	14.9 (29)	168 (36)	74.0 (29)
	60~90	mean CV%	1.10 (22)	228 (25)	323 (17)	13.0 (31)	76.5 (28)	48.8 (31)
	40~59	mean CV%	1.26 (23)	274 (28)	417 (32)	12.5 (31)	57.7 (26)	45.5 (24)
	20~39	mean CV%	1.43 (21)	248 (26)	462 (23)	12.4 (29)	37.5 (31)	34.0 (35)
	<20	mean CV%	1.92 (40)	253 (30)	665 (32)	13.1 (28)	15.6 (54)	21.3 (73)
	血液透析 ^{a)}	mean CV%	2.12 (25)	309 (22)	822 (21)	10.6 (18)	NA	NA
	腹膜透析	mean CV%	2.03 (26)	270 (25)	825 (32)	11.5 (31)	NA	NA
	血液透析期間	mean CV%	0.69 (16)	(透析クリアランスは69mL/min)				

a) 非透析時の値 NA: not applicable Ae: 尿中未変化体排泄率

^{*}承認された成人の用量は1日9g (分2) ~ 18g (分4) である。

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者 (つづき)

②反復投与(参考:外国人データ)⁶²⁾

白人の腎機能障害患者(健康成人を含む)に本剤3.375g(TAZ/PIPC:0.375g/3g)^{*}を1日3~6回^{*}(Ccrに応じた投与間隔で)30分点滴静注で、5日間反復投与し、薬物動態を検討した。

腎機能障害の程度が強くなるに従って、タゾバクタム及びピペラシリンのAUCが上昇し、半減期は延長する傾向が認められた。

したがって、腎機能障害患者では障害の程度に応じて投与量の減量又は投与間隔をあけて投与する必要がある。

Ccr (mL/min)	例数	1日投与間隔	TAZ		PIPC	
			AUC _{0~τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
>90	6	4時間ごと [*]	24.9	0.71	196	0.95
41~60	6	4時間ごと [*]	65.9	2.15	437	1.71
21~40	1	6時間ごと	56.1	1.89	301	0.99
≤20	3	8時間ごと	107	6.00	592	2.89

^{*}承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

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	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 伝染性単核球症の患者〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕</p> </div> <p>(解説)</p> <p>2.1 本剤又はピペラシリン等ペニシリン系薬剤による過敏症の既往歴のある患者では、再投与すると再度ショック等の過敏症を発現する危険性が高いため禁忌とした。</p> <p>2.2 ペニシリン系抗生物質製剤に共通の注意事項である。</p> <p>伝染性単核球症は発熱、全身性のリンパ節腫脹を主な症状とする感染症の一種であり、リンパ芽球の異常な活性化による免疫能亢進がみられ、血液中のリンパ球が著明に増加している。本症の患者にペニシリン系抗生物質(アンピシリン等)を投与した場合に、早期に抗体が産生されアレルギー反応、特に皮膚発疹が高率に発現することが報告⁶³⁾、⁶⁴⁾されているので、投与しない。</p>
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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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。〔9.1.1、9.1.2 参照〕</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>8.2 肝機能障害、腎機能障害、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血、低カリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うなど、観察を十分に行うこと。〔11.1.3-11.1.5、11.1.10参照〕</p> </div> <p>(解説)</p> <p>8.1 注射用抗生物質製剤に共通の注意事項である。</p> <p>ショック、アナフィラキシーはアレルギーや薬物過敏症の既往歴のある患者に起きやすいことが知られている。これらの発現を予防するため本剤の使用にあたっては、事前にアレルギー既往歴(本人又は両親、兄弟)、薬物過敏症等について十分な問診を行う(「VIII-6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)。</p> <p>特に、本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により再び過敏症を起こすことがあるため禁忌とした(「VIII-2.禁忌内容とその理由」の項参照)。本剤の投与に際して、ショック発現時には救急処置(血管確保、昇圧剤(アドレナリン等)、酸素吸入、ステロイド(静注)、気道確保(気管チューブ挿管)等)のとれる準備をしておく必要がある。本剤投与後はしばらく患者を安静の状態に保たせ、ショックの初期症状(発汗、悪心、チアノーゼ等)がないかどうか十分な観察を行う。</p>

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由(つづき)

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

8.2 一般感染症に対する国内の臨床試験では38.3%(186例/486例)の頻度で、臨床検査値異常が認められた。

本剤では重大な副作用として肝障害(劇症肝炎、肝機能障害、黄疸)、腎障害(急性腎障害、間質性腎炎)、血液障害(汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血、低カリウム血症)が発現することがある。これらの副作用を早期に発見するために、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を実施することが望まれる。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤及びペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

十分な問診を行うこと。ショックがあらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者

十分な問診を行うこと。アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすい。[8.1、11.1.9 参照]

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 出血素因のある患者

出血傾向を助長するおそれがある。

(解説)

9.1.1 ペニシリン系抗生物質製剤に共通の注意事項である。

ペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質はともにβ-ラクタム環を有し、類似の化学構造を有しているため、交差アレルギー反応に留意する必要がある。セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤においても過敏症(特にショックに注意)を起こす可能性があるため、事前に十分な問診を行い、慎重に投与する。

9.1.2 抗生物質製剤に共通の注意事項である。

薬物等により過敏症(発疹、蕁麻疹等)を起こしたことがある患者、気管支喘息等のアレルギー性疾患を合併している患者、他にアレルギー素因を有する患者(本人又は両親、兄弟)では、一般に過敏症を起こしやすいと考えられる。本剤でも過敏症(特にショックに注意)を起こす可能性があるため、十分な問診を行い、慎重に投与する。

9.1.3 抗生物質製剤に共通の注意事項である。

抗生物質はビタミンKを産生する腸内細菌に対しても殺菌作用があるので、ビタミンK欠乏症状を起こしやすくなる可能性がある。経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者など食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)があらわれることがあるので観察を十分に行う。

9.1.4 ペニシリン系抗生物質製剤などに共通の注意事項である。

タゾバクタム/ピペラシリン及びピペラシリンで副作用として血小板減少症、汎血球減少症など重篤な血液障害が報告されており、出血傾向を助長するおそれがある。出血素因のある患者には慎重に投与する。また、ビタミンK欠乏(「VIII-6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項(1)9.1.3の解説参照)により低プロトロンビン血症、出血傾向等が発現し、出血傾向を助長する可能性もある。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 合併症・既往歴等のある患者(つづき)

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5のみ

9.1.5 心臓、循環器系機能障害のある患者

生理食塩液に関する注意として、水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

生理食塩液製剤に共通の注意事項である。

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5は、1キット中に100mLの水及び24.79mEq(570mg)のナトリウムを含有している。

心臓、循環器系機能障害のある患者では、水分や電解質の貯留が生じやすいため、本剤投与に伴う水分及びナトリウムの負荷により、浮腫等の症状を発現、悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者(血液透析患者を含む)では、血漿半減期の遅延及びAUCの増加が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて、投与量の減量又は投与間隔をあげて投与すること。[13.1、16.6.1 参照]

(解説)

腎排泄型の抗生物質製剤に共通の注意事項である。

腎障害のある患者では高い血中濃度が持続するので、投与量・投与間隔の適切な調節を行うなど慎重に投与する必要がある(「V-3.用法及び用量」の項参照)。また、透析患者の場合も腎障害患者と同様に慎重に投与する。

海外における腎機能障害患者を対象とした試験において、白人の腎機能障害患者(健康成人を含む16例)をクレアチニクリアランス(Ccr)の程度に応じて4つの群に分類し、3.375g(タゾバクタム/ピペラシリン:0.375g/3g)を1日3~6回*(Ccrに応じた投与間隔で)30分、5日間反復点滴静脈内投与し、薬物動態を検討した。その結果、腎機能障害の程度が強くなるに従ってタゾバクタム及びピペラシリンのAUCが上昇し、半減期は延長する傾向が認められた。本試験の結果から、腎機能障害患者では腎機能の障害の程度に応じた投与量や投与間隔の調節が必要であると考えられた。

腎機能障害患者における反復投与時(5日目)の薬物動態パラメータ(外国人)⁶²⁾

Ccr (mL/min)	例数	1日投与間隔	TAZ		PIPC	
			AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
>90	6	4時間ごと*	24.9	0.71	196	0.95
41~60	6	4時間ごと*	65.9	2.15	437	1.71
21~40	1	6時間ごと	56.1	1.89	301	0.99
≤20	3	8時間ごと	107	6.00	592	2.89

平均値 測定法:HPLC法

*承認された成人の用量は1日9g(分2)~18g(分4)である。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者 (つづき)

<参考>

- (1) 日本人の市中肺炎患者(平均のクレアチニンクリアランス推定値82.6mL/min)におけるゾシンの母集団薬物動態(PPK)解析結果に基づき、薬物動態と抗菌効果の相関(PK-PD)をシミュレーションし、市中肺炎患者と同様の%Time above MIC(%TAM)が得られることを指標に、腎機能低下患者におけるゾシンの至適投与量及び投与回数を推定した報告がある⁶⁵⁾。

腎機能障害患者におけるTAZ/PIPCの推奨1日用量 (一部改変)

Ccr (mL/min)	肺炎(重症)*1	敗血症/肺炎/ 尿路感染症(重症)*2	尿路感染症 (複雑性膀胱炎、 腎盂腎炎)
>40	4.5g×4	4.5g×3	4.5g×2
10~40	4.5g×3又は2.25g×4	4.5g×2又は2.25g×3	2.25g×2
<10	4.5g×2又は2.25g×4	2.25g×2	
血液透析(HD)			
CAPD			

*1 文献中に記載は無いが、発熱性好中球減少症(通常用量 4.5g×4/日)もこの用量を目安とする。

*2 文献中に記載は無いが、腹膜炎/腹腔内膿瘍/胆嚢炎/胆管炎/深在性皮膚感染症/びらん・潰瘍の二次感染(通常用量 4.5g×3/日)もこの用量を目安とする。

- (2) 日本人の血液透析(HD)患者5名に本剤1回4.5g(TAZ/PIPC:0.5g/4g)を1日2回投与した際の体内動態解析により、HD患者に対する投与方法を目安として4.5g、1日1回投与もしくは1回2.25g、1日2回投与と提案した報告がある。

さらに、残腎機能や年齢、体重等により血漿中濃度に個体差が生じる可能性があることに加え、透析性が高いことを考慮し、4.5gを1日1回で投与する際にはHD実施日はHD後に投与すること、1回2.25gを1日2回で投与する際は本剤投与終了時からHD開始までの時間が短くならないような配慮が必要と考察されている⁶⁶⁾。

- (3) 海外での腎障害時の投与方法の目安

日本と用量が同じであるフランスでは、成人におけるクレアチニンクリアランス40mL/min以下の患者及び透析患者に対して以下の推奨用量を設定している。

Tazocilline の添付文書(フランス)における「腎不全患者について」の項抜粋

Ccr (mL/min)	推奨1日最大量
>40	調整不要*
20~40	13.5g 分3 (4.5gを8時間ごと)
<20及び血液透析患者**	9g 分2 (4.5gを12時間ごと)

* :フランスの成人における通常量は、1日13.5g(分3)。1日18g(分4)まで増量可能。

** :血液透析を行った後は毎回2.25gの追加投与を行う。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者 (つづき)

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5のみ

9.2.2 生理食塩液に関する注意として、高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある。
[13.1、16.6.1 参照]

(解説)

腎機能障害のある患者では、電解質の代謝、排泄能が低下している可能性があり、本剤投与に伴うナトリウムの負荷により、高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

肝臓は薬物代謝の主要臓器であり、またピペラシリンは胆汁への移行も高いことから肝障害のある患者では血中濃度が持続するおそれがある。その結果、副作用が発現しやすくなると考えられるので、慎重に投与する。また、重大な副作用として肝機能障害が報告されており、肝障害の悪化にも注意する。

なお、肝硬変患者における薬物動態を健康成人と比較検討した外国試験では、ピペラシリン、タゾバクタムともに全身クリアランス(CL_T)が有意に低下(ピペラシリン:29%、タゾバクタム:25%)し、半減期が延長(ピペラシリン:25%、タゾバクタム:18%)したと報告されている。

(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。

(解説)

国内の臨床試験では妊婦への使用経験はなく、安全性は確立していない。

本剤の投与による妊婦及び胎児への影響を考慮し、抗生物質製剤の注意事項として記載した。なお、参考として、タゾバクタム/ピペラシリン(1:4製剤)での生殖発生毒性試験では催奇形性は認められていない^{67)~69)}が、ヒトでの反応を予測できるものではない。また、米国のタゾバクタム/ピペラシリン(1:8製剤)の添付文書ではカテゴリーB(動物試験では催奇形性は認められていないが、生殖発生毒性に関するヒトにおけるデータは存在しない)に分類されている。

(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。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

タゾバクタム/ピペラシリン(1:4製剤)ではラットにおいて、濃度は低いものの乳汁中への移行が認められた。なお、本剤ではヒトにおける授乳婦及びその乳児への影響あるいは母乳中への移行について検討していない。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。小児感染症試験での下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%(15例/26例)、2歳以上6歳未満で40.6%(13例/32例)であった。

(解説)

9.7.1 小児科領域感染症などの臨床試験では低出生体重児及び新生児を除外としており、使用経験がない。従って、低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。

9.7.2 乳・幼児(特に2歳未満)では下痢・軟便の発現率が成人(25.7%(108例/420例))より高いので、慎重に投与する。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.3 参照]

- ・ 一般に、生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- ・ ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

(解説)

抗生物質製剤に共通の注意事項である。

なお、国内の臨床試験では、年齢別副作用発現率において高齢者(65歳以上)で特に差を認めなかった。

- ・ 一般に、高齢者では生理機能(腎機能等)が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。特に腎機能が低下した高齢者では注意する。
- ・ 高齢者で、特に食事摂取によりビタミンKを十分に補給できない場合(経口摂取が不良又は非経口栄養、全身状態が悪いなど)には、抗生物質投与による腸内細菌叢の破壊とビタミンK代謝障害によるビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行う。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

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	タゾバクタム及びピペラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ピペラシリンの排泄を遅延させると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター(OAT1、OAT3)阻害により、ピペラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。
抗凝血薬 (ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相加的に作用が増強するものと考えられる。
バンコマイシン	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤併用時に腎障害が報告されているが、相互作用の機序は不明。

(解説)

プロベネシド

海外において、健康成人男性8例を対象に、プロベネシド1gの経口投与1時間後に本剤3.375g(TAZ/PIPC:0.375g/3g)*を50mLに希釈し、30分間単回静注した際の薬物動態が検討された。

プロベネシドとの併用において、タゾバクタム及びピペラシリンの腎クリアランス(CLR)は各々25%及び21%低下し、タゾバクタムの $t_{1/2}$ は71%延長した。

※承認された成人の用量は1日9g(分2)～18g(分4)である。

メトトレキサート

ピペラシリン製剤を参考に、国内の非臨床試験結果に基づき記載した。

国内におけるヒト細胞を用いた*in vitro*試験で、ピペラシリン及びタゾバクタムは、有機アニオントランスポーター1(OAT1)、OAT3の代表的な基質の取り込みを濃度依存的に阻害した⁶⁰⁾。OAT1及びOAT3は、近位尿細管上皮細胞の血管側に発現し、薬物を血中から近位尿細管上皮細胞へ取り込むトランスポーターであり、代表的基質としてメトトレキサートが知られていることから、本剤投与に伴うメトトレキサートの腎排泄遅延の機序は、OAT1及びOAT3の阻害によることが示唆された。

また、ピペラシリン投与時にメトトレキサートが大量投与されるとメトトレキサートの腎尿細管分泌を抑制するとの報告がある⁷⁰⁾。

抗凝血薬

本剤は出血傾向を助長することがあるので、ワルファリンカリウム(ワーファリン)などの抗凝血薬との併用には注意する必要がある。

大量のヘパリン、経口抗凝固薬、血液凝固系もしくは血小板機能に作用する他の薬物と同時に投与する場合は、血液凝固パラメータをより頻回に検査し、定期的にモニターする。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

呼吸困難、喘息様発作、そう痒等を起こすことがある。[9.1.1、14.1.2 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症(いずれも頻度不明)

11.1.3 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(2.7%)、黄疸(頻度不明)

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALTの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 急性腎障害(0.4%)、間質性腎炎(頻度不明)

急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.5 汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明)、血小板減少症(0.4%)、溶血性貧血(頻度不明)

初期症状として、発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血、貧血、黄疸等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.6 偽膜性大腸炎(頻度不明)

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性肺炎(0.5%)、PIE症候群(頻度不明)

初期症状として、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 横紋筋融解症(0.2%)

急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。

11.1.9 薬剤性過敏症候群⁷⁾(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状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。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。[9.1.2 参照]

11.1.10 低カリウム血症(4.0%)

倦怠感、脱力感、不整脈、痙攣等を伴う低カリウム血症があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.11 血球貪食性リンパ組織球症(血球貪食症候群)(頻度不明)

発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、LDH上昇、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の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。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、そう痒、発熱、潮紅、浮腫	水疱性皮膚炎
血液	好酸球増多	白血球減少、好中球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、単球増多、血小板増多	顆粒球減少、リンパ球増多、出血傾向(紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)
肝臓	ALT上昇(9.9%)、AST上昇、 γ -GTP上昇(9.0%)	LDH上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇	
消化器	下痢(24.3%)、軟便	悪心、嘔吐、便秘、腹部不快感、腹痛、白色便、口内炎、口唇炎	食欲不振、胸やけ、腹部膨満感、下血
中枢神経		痙攣等の神経症状	
菌交代症		カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状、ビタミンB群欠乏症状 ^{注)}
その他		意識レベル低下、めまい、不眠、頭痛、CK上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、アンモニア上昇、クロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリリン陽性	関節痛、動悸、発汗、胸内苦悶感、胸部痛、背部異常感、悪寒、総蛋白減少、アルブミン低下、血糖値低下

注) ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)

■ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度及び臨床検査値異常

○ 一般感染症

1) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験

副作用評価可能症例数は486例で、副作用発現率は61.1%(297例)であった。主な副作用は下痢28.6%、便秘2.7%、発疹2.1%、嘔吐及び発熱1.9%、肝機能異常及び頭痛1.4%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてALT(GPT)上昇12.6%、 γ -GTP上昇9.9%、AST(GOT)上昇9.7%、好酸球増多6.4%、Al-P上昇3.7%等であった。

安全性評価対象例数	486例
副作用発現例数	297例
副作用発現件数	665件
副作用発現症例率	61.1%

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異
常一覧
(つづき)

副作用の種類	副作用の発現件数(%)			
	軽度	中等度	高度	合計
血液およびリンパ系障害	1(0.2)			1(0.2)
好酸球増加症	1(0.2)			1(0.2)
心臓障害	2(0.4)	1(0.2)		3(0.6)
心房細動		1(0.2)		1(0.2)
徐脈	1(0.2)			1(0.2)
心室性期外収縮	1(0.2)			1(0.2)
耳および迷路障害	1(0.2)			1(0.2)
回転性めまい	1(0.2)			1(0.2)
胃腸障害	137(28.2)	23(4.7)	2(0.4)	162(33.3)
腹部不快感	1(0.2)	1(0.2)		2(0.4)
腹痛	1(0.2)			1(0.2)
上腹部痛	1(0.2)			1(0.2)
口唇炎	1(0.2)			1(0.2)
便秘	11(2.3)	2(0.4)		13(2.7)
下痢	119(24.5)	18(3.7)	2(0.4)	139(28.6)
白色便	1(0.2)			1(0.2)
胃炎	1(0.2)			1(0.2)
消化器痛		1(0.2)		1(0.2)
舌炎		1(0.2)		1(0.2)
麻痺性イレウス	1(0.2)			1(0.2)
口腔内白斑症	1(0.2)			1(0.2)
悪心	6(1.2)			6(1.2)
口内炎	3(0.6)	1(0.2)		4(0.8)
嘔吐	8(1.6)	1(0.2)		9(1.9)
口唇のひび割れ	1(0.2)			1(0.2)
腸管皮膚瘻	1(0.2)			1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13(2.7)	2(0.4)	4(0.8)	19(3.9)
注射部位紅斑	3(0.6)			3(0.6)
注射部位疼痛	1(0.2)			1(0.2)
末梢性浮腫	1(0.2)			1(0.2)
発熱	3(0.6)	2(0.4)	4(0.8)	9(1.9)
口渇	3(0.6)			3(0.6)
注入部位紅斑	2(0.4)			2(0.4)
注射部位腫脹	1(0.2)			1(0.2)
注入部位腫脹	1(0.2)			1(0.2)
穿刺部位反応	1(0.2)			1(0.2)
肝胆道系障害	7(1.4)	1(0.2)		8(1.6)
肝機能異常	6(1.2)	1(0.2)		7(1.4)
肝障害	1(0.2)			1(0.2)
感染症および寄生虫症	4(0.8)	3(0.6)	1(0.2)	8(1.6)
体部白癬	1(0.2)			1(0.2)
毛包炎			1(0.2)	1(0.2)
皮膚真菌感染	1(0.2)			1(0.2)
敗血症性ショック		1(0.2)		1(0.2)
皮膚カンジダ	1(0.2)			1(0.2)
白癬感染	1(0.2)			1(0.2)
口腔ヘルペス		2(0.4)		2(0.4)
傷害・中毒および処置合併症		1(0.2)		1(0.2)
腹部創離開		1(0.2)		1(0.2)
臨床検査	164(33.7)	11(2.3)	11(2.3)	186(38.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55(11.3)	3(0.6)	3(0.6)	61(12.6)
アンモニア増加	1(0.2)			1(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42(8.6)	3(0.6)	2(0.4)	47(9.7)
好塩基球数増加	1(0.2)			1(0.2)
抱合ビリルビン増加	1(0.2)			1(0.2)
血中ビリルビン増加	7(1.4)			7(1.4)
血中クロール減少	3(0.6)			3(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(1.0)		1(0.2)	6(1.2)
血中クレアチニン増加	2(0.4)			2(0.4)
血中铁減少	1(0.2)			1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	13(2.7)			13(2.7)
血中カリウム減少	12(2.5)	2(0.4)		14(2.9)
血中カリウム増加	3(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	5(1.0)
血圧低下	1(0.2)	1(0.2)		2(0.4)
血圧上昇	2(0.4)	2(0.4)		4(0.8)
血中尿素増加	3(0.6)		1(0.2)	4(0.8)
好酸球数増加	30(6.2)		1(0.2)	31(6.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	44(9.1)	1(0.2)	3(0.6)	48(9.9)
尿中ブドウ糖陽性	5(1.0)			5(1.0)
顆粒球数減少	1(0.2)			1(0.2)
ヘマトクリット減少	1(0.2)			1(0.2)

注) 副作用の分類別小計は症例数

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用 発現頻度及び 臨床検査値異 常一覧 (つづき)

副作用の種類	副作用の発現件数(%)			
	軽度	中等度	高度	合計
尿中血陽性	1(0.2)			1(0.2)
ヘモグロビン減少	1(0.2)			1(0.2)
肝機能検査異常	9(1.9)			9(1.9)
リンパ球数減少	5(1.0)			5(1.0)
リンパ球数増加	1(0.2)			1(0.2)
単球数減少	2(0.4)			2(0.4)
単球数増加	5(1.0)			5(1.0)
好中球数減少	4(0.8)	1(0.2)	1(0.2)	6(1.2)
血小板数減少	2(0.4)	1(0.2)		3(0.6)
赤血球数減少	1(0.2)			1(0.2)
尿中赤血球陽性	5(1.0)			5(1.0)
白血球数減少	9(1.9)		2(0.4)	11(2.3)
血中ビリルビン減少	1(0.2)			1(0.2)
杆状核好中球数増加	1(0.2)			1(0.2)
後骨髄球数増加	1(0.2)			1(0.2)
血小板数増加	3(0.6)	1(0.2)		4(0.8)
尿中蛋白陽性	11(2.3)			11(2.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(0.2)			1(0.2)
杆状核好中球数減少	1(0.2)			1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	15(3.1)		3(0.6)	18(3.7)
尿量減少		1(0.2)		1(0.2)
肝酵素上昇	2(0.4)			2(0.4)
便潜血陽性	1(0.2)			1(0.2)
リンパ球形態異常	2(0.4)			2(0.4)
尿円柱陽性	2(0.4)			2(0.4)
尿中ウロビリノーゲン増加	6(1.2)			6(1.2)
代謝および栄養障害	2(0.4)	1(0.2)		3(0.6)
低カリウム血症	1(0.2)	1(0.2)		2(0.4)
食欲減退	1(0.2)			1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.6)	1(0.2)		4(0.8)
背部痛	1(0.2)			1(0.2)
筋骨格痛	1(0.2)			1(0.2)
四肢痛	1(0.2)			1(0.2)
横紋筋融解症		1(0.2)		1(0.2)
神経系障害	8(1.6)	2(0.4)	2(0.4)	12(2.5)
痙攣			1(0.2)	1(0.2)
意識レベルの低下		1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)
浮動性めまい	1(0.2)			1(0.2)
頭痛	6(1.2)	1(0.2)		7(1.4)
傾眠	1(0.2)			1(0.2)
精神障害	3(0.6)			3(0.6)
不眠症	3(0.6)			3(0.6)
腎および尿路障害	5(1.0)		3(0.6)	8(1.6)
水腎症	1(0.2)			1(0.2)
頻尿	2(0.4)			2(0.4)
蛋白尿	1(0.2)			1(0.2)
急性腎不全			2(0.4)	2(0.4)
腎機能障害	1(0.2)		1(0.2)	2(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(1.0)	1(0.2)	2(0.4)	8(1.6)
急性呼吸窮迫症候群			1(0.2)	1(0.2)
チェーン・ストークス呼吸	1(0.2)			1(0.2)
咳嗽	1(0.2)			1(0.2)
高炭酸ガス血症	1(0.2)			1(0.2)
間質性肺疾患			1(0.2)	1(0.2)
胸水	1(0.2)	1(0.2)		2(0.4)
肺臓炎	1(0.2)			1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	22(4.5)	1(0.2)	4(0.8)	27(5.6)
アレルギー性皮膚炎	2(0.4)			2(0.4)
接触性皮膚炎	1(0.2)			1(0.2)
おむつ皮膚炎	1(0.2)			1(0.2)
薬疹	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	3(0.6)
湿疹	2(0.4)			2(0.4)
紅斑	5(1.0)			5(1.0)
紅色汗疹	1(0.2)			1(0.2)
そう痒症	3(0.6)			3(0.6)
発疹	7(1.4)		3(0.6)	10(2.1)
蕁麻疹	2(0.4)			2(0.4)
血管障害	9(1.9)			9(1.9)
潮紅	1(0.2)			1(0.2)
低血圧	1(0.2)			1(0.2)
静脈炎	2(0.4)			2(0.4)
血管炎	1(0.2)			1(0.2)
血管障害	4(0.8)			4(0.8)

注) 副作用の分類別小計は症例数

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異
常一覧
(つづき)

2) 使用成績調査(敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)⁷²⁾

安全性評価対象例数	3,626例
副作用発現例数	283例
副作用発現件数	317件
副作用発現症例率	7.80%

副作用等の種類	副作用の 発現症例数 (%)	重症度			転帰*	
		軽度	中等度	重度	軽快・回復	未回復
感染症および寄生虫症						
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1(0.03)	1			1	
偽膜性大腸炎	6(0.17)	5	1		6	
血液およびリンパ系障害						
汎血球減少症	2(0.06)		2		1	1
血小板減少症	1(0.03)			1	1	
代謝および栄養障害						
低血糖症	1(0.03)			1	1	
低カリウム血症	2(0.06)	2			2	
神経系障害						
味覚異常	1(0.03)	1			1	
感覚鈍麻	1(0.03)	1			1	
心臓障害						
右室不全	1(0.03)	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
間質性肺疾患	1(0.03)			1		1
胃腸障害						
下痢	88(2.43)	73	15		87	1
血便排泄	1(0.03)	1			1	
悪心	3(0.08)	2	1		2	1
口内炎	1(0.03)	1			1	
嘔吐	1(0.03)	1			1	
肝胆道系障害						
肝機能異常	63(1.74)	54	8	1	51	5
肝障害	28(0.77)	18	10		22	3
皮膚および皮下組織障害						
薬疹	6(0.17)	3	3		6	
紅斑	2(0.06)	2			2	
発疹	18(0.50)	15	3		18	
全身性皮疹	1(0.03)	1			1	
蕁麻疹	1(0.03)	1			1	
中毒性皮疹	1(0.03)	1			1	
腎および尿路障害						
腎障害	6(0.17)	3	2	1	5	1
腎不全	2(0.06)			2		2
急性腎不全	2(0.06)			2		2
腎機能障害	11(0.30)	9	2		10	
一般・全身障害および投与部位の状態						
悪寒	1(0.03)	1			1	
浮腫	1(0.03)	1			1	
発熱	5(0.14)	4	1		5	
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(0.25)	8	1		8	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(0.19)	6	1		7	
血中クレアチニン異常	1(0.03)	1				1
血中クレアチニン増加	9(0.25)	6	3		7	
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.03)	1			1	
血中カリウム減少	5(0.14)	4	1		5	
血中カリウム増加	1(0.03)	1			1	
血中尿素増加	1(0.03)	1			1	
好酸球数増加	4(0.11)	3	1		2	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(0.08)	3			1	1
顆粒球数減少	1(0.03)	1			1	
好中球数減少	1(0.03)	1			1	
血小板数減少	5(0.14)	2	2	1	5	
白血球数減少	8(0.22)	7	1		6	
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.06)	2			1	1

* 不明除く

MedDRA/J version(17.0)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用 発現頻度及び 臨床検査値異 常一覧 (つづき)

3)特定使用成績調査(小児における安全性及び有効性の検討) (敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)⁷³⁾

安全性評価対象例数	537例
副作用等の発現例数	88例
副作用等の発現件数	100件
副作用等の発現症例率	16.4%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
胃腸障害	64(11.9)
便秘	1(0.2)
下痢	63(11.7)
肛門周囲痛	1(0.2)
口内炎	1(0.2)
嘔吐	1(0.2)
肝胆道系障害	11(2.0)
肝機能異常	7(1.3)
肝障害	4(0.7)
皮膚および皮下組織障害	10(1.9)
そう痒症	1(0.2)
発疹	7(1.3)
蕁麻疹	2(0.4)
全身紅斑	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.2)
関節痛	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(0.4)
発熱	2(0.4)
臨床検査	6(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.4)
好中球数減少	2(0.4)
血小板数減少	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.2)

注:同一の副作用・感染症が同一症例で繰り返し認められた場合には、1件とする。

MedDRA/J version(17.0)

4)特定使用成績調査(小児における安全性及び有効性の情報収集)(腹腔内感染症)⁷⁴⁾

安全性評価対象例数	148例
副作用の発現例数	12例
副作用の発現件数	14件
副作用の発現症例率	8.1%

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
眼障害	1(0.7)
眼瞼浮腫	1(0.7)
胃腸障害	6(4.1)
下痢	6(4.1)
肝胆道系障害	3(2.0)
肝機能異常	2(1.4)
肝障害	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2(1.4)
発疹	2(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.7)
発熱	1(0.7)
臨床検査	1(0.7)
白血球数減少	1(0.7)

注:同一の副作用・感染症が同一症例で繰り返し認められた場合には、1件とする。

MedDRA/J version(19.0)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用 発現頻度及び 臨床検査値異 常一覧 (つづき)

○発熱性好中球減少症

1)承認申請時までの臨床試験

臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6%、肝機能異常7.8%、低カリウム血症5.4%、発疹3.1%、腎機能障害2.3%等であった。また、臨床検査値の変動は主としてγ-GTP上昇6.2%、クレアチニン上昇3.1%、ALT (GPT) 上昇2.3%等であった。

安全性評価対象例数	129例
副作用発現例数	53例
副作用発現件数	73件
副作用発現症例率	41.1%

<成人(117例)>

副作用の種類	発現件数(%)					
	最高発現グレード※1					
	全体	1	2	3	4	5
代謝および栄養障害	7(6.0)	—	1(0.9)	5(4.3)	1(0.9)	—
痛風	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
低カリウム血症	7(6.0)	—	1(0.9)	5(4.3)	1(0.9)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.7)	—	1(0.9)	1(0.9)	—	—
間質性肺疾患	2(1.7)	—	1(0.9)	1(0.9)	—	—
胃腸障害	14(12.0)	6(5.1)	4(3.4)	4(3.4)	—	—
下痢	13(11.1)	6(5.1)	3(2.6)	4(3.4)	—	—
悪心	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
口内炎	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
肝胆道系障害	11(9.4)	3(2.6)	3(2.6)	5(4.3)	—	—
肝機能異常	10(8.5)	3(2.6)	3(2.6)	4(3.4)	—	—
肝障害	1(0.9)	—	—	1(0.9)	—	—
皮膚および皮下組織障害	8(6.8)	6(5.1)	2(1.7)	—	—	—
紅斑	1(0.9)	1(0.9)	—	—	—	—
発疹	4(3.4)	4(3.4)	—	—	—	—
全身性皮疹	1(0.9)	1(0.9)	—	—	—	—
顔面腫脹	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
慢性蕁麻疹	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
腎および尿路障害	3(2.6)	3(2.6)	—	—	—	—
腎機能障害	3(2.6)	3(2.6)	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
発熱	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
臨床検査	16(13.7)	9(7.7)	4(3.4)	3(2.6)	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.6)	2(1.7)	1(0.9)	—	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.7)	2(1.7)	—	—	—	—
血中ビリルビン増加	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—	—
血中クレアチニン増加	4(3.4)	4(3.4)	—	—	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(6.8)	3(2.6)	3(2.6)	2(1.7)	—	—
尿中蛋白陽性	1(0.9)	1(0.9)	—	—	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.9)	1(0.9)	—	—	—	—
肝酵素上昇	2(1.7)	1(0.9)	—	1(0.9)	—	—

<小児(12例)>

副作用の種類	発現件数(%)					
	最高発現グレード※1					
	全体	1	2	3	4	5
胃腸障害	2(16.7)	1(8.3)	1(8.3)	—	—	—
下痢	2(16.7)	1(8.3)	1(8.3)	—	—	—
臨床検査	1(8.3)	1(8.3)	—	—	—	—
血中尿酸減少	1(8.3)	1(8.3)	—	—	—	—

注)副作用の分類別小計は症例数

※1 グレードの判定はCTCAE Ver.4.03に準じた

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異
常一覧
(つづき)

2) 特定使用成績調査(小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集)⁷⁵⁾

安全性評価対象例数	136例
副作用等の発現例数	23例
副作用等の発現件数	30件
副作用等の発現症例率	16.9%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率(%)
代謝および栄養障害	1(0.7)
低カリウム血症	1(0.7)
低ナトリウム血症	1(0.7)
胃腸障害	20(14.7)
腹痛	1(0.7)
下痢	20(14.7)
メレナ	1(0.7)
口内炎	1(0.7)
肛門びらん	1(0.7)
肝胆道系障害	3(2.2)
肝機能異常	3(2.2)
臨床検査	1(0.7)
血中ビリルビン増加	1(0.7)

MedDRA/J version(21.1)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用 発現頻度及び 臨床検査値異 常一覧 (つづき)

3) 使用成績調査(造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集)⁷⁶⁾

安全性評価対象例数	201例
副作用発現例数	19例
副作用発現件数	19件
副作用発現症例率	9.5%

副作用等の種類	副作用の 発現症例数 (%)	重篤性		最悪Grade*			転帰	
		重篤	非重篤	1	2	3	軽快・回復	未回復
感染症および寄生虫症	2(1.0)		2		2		2	
偽膜性大腸炎	1(0.5)		1		1		1	
クロストリジウム性大腸炎	1(0.5)		1		1		1	
血管障害	1(0.5)		1			1	1	
高血圧	1(0.5)		1			1	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)	1				1	1	
肺障害	1(0.5)	1				1	1	
胃腸障害	9(4.5)		9	4	5		9	
下痢	8(4.0)		8	4	4		8	
腸炎	1(0.5)		1		1		1	
肝胆道系障害	1(0.5)		1	1			1	
肝機能異常	1(0.5)		1	1			1	
皮膚および皮下組織障害	1(0.5)		1		1		1	
紅斑	1(0.5)		1		1		1	
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)		1		1		1	
発熱	1(0.5)		1		1		1	
臨床検査	3(1.5)		3	1	1	1	3	
血中クレアチニン増加	2(1.0)		2	1	1		2	
トランスアミナーゼ上昇	1(0.5)		1			1	1	

MedDRA/J version(21.1)

*CTCAE v4.0-JCOGに基づいた判定

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

○一般感染症

1)腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験

項目	承認時 (2008年7月)		腹腔内感染症 効能追加承認 申請時		合計		
	対象 患者数	副作用発現 例数(%)	対象 患者数	副作用発現 例数(%)	対象 患者数	副作用発現 例数(%)	
性別	男	252	156(61.9)	60	39(65.0)	312	195(62.5)
	女	134	79(59.0)	40	23(57.5)	174	102(58.6)
年齢(歳)	成人 <65	121	75(62.0)	50	30(60.0)	171	105(61.4)
	≥65	199	119(59.8)	50	32(64.0)	249	151(60.6)
	小児 <2	26	18(69.2)				
	2~<6	32	17(53.1)				
体重(kg)	6~<16	8	6(75.0)				
	<50	171	98(57.3)	33	23(69.7)	204	121(59.3)
	50~<70	178	113(63.4)	51	31(60.8)	229	144(62.9)
	≥70	37	24(64.9)	15	8(53.3)	52	32(61.5)
1日 投与回数 (回)	不明			1	0		
	2	72	30(41.7)				
	3	287	182(63.4)	100	62(62.0)	387	244(63.0)
	4	27	23(85.2)				
感染症名	敗血症	23	20(87.0)				
	肺炎	284	180(63.4)				
	尿路感染症	79	35(44.3)				
	腎盂腎炎	47	27(57.4)				
	複雑性膀胱炎	32	8(25.0)				
	腹膜炎			40	26(65.0)		
	腹腔内膿瘍			34	22(64.7)		
	胆嚢炎			20	11(55.0)		
	胆管炎			5	2(40.0)		
その他(子宮留膿腫)			1	1(100)			
感染症 重症度	軽症	12	10(83.3)				
	中等症	260	168(64.6)				
	重症	33	20(60.6)				
	不明*1	81	37(45.7)				
投与期間 (日)	1~7	222	123(55.4)	81	47(58.0)	303	170(56.1)
	8~14	159	107(67.3)	17	13(76.5)	176	120(68.2)
	15~21	4	4(100)	2	2(100)	7	7(100)
	≥22	1	1(100)				
	投与終了後			100	17(17.0)		
Ccr *2 推定値 (mL/min)	<40	4	3(75.0)				
	40~<60	109	64(58.7)				
	60~<80	92	55(59.8)				
	≥80	115	72(62.6)				

*1 UTI薬効評価基準(第4版暫定案)を用いた尿路感染症は感染症重症度判定がないため不明とした。

*2 小児感染症については、Cockcroft & Gault式に当てはめることができないため成人領域のみで集計。

(敗血症試験、肺炎3試験、複雑性尿路感染症試験及び小児感染症試験の統合解析)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 (つづき)

項目		承認時 (2008年7月)		腹腔内感染症 効能追加承認 申請時		合計	
		対象 患者数	副作用発現 例数(%)	対象 患者数	副作用発現 例数(%)	対象 患者数	副作用発現 例数(%)
基礎疾患・ 合併症の有無	無			3	3(100)		
	有			97	59(60.8)		
抗菌薬の治療歴*3 の有無	無			31	17(54.8)		
	有			69	45(65.2)		
既往歴*4の有無	無			51	36(70.6)		
	有			49	26(53.1)		
薬剤アレルギー 既往歴の有無	無			95	59(62.1)		
	有			5	3(60.0)		
薬剤以外のアレル ギー既往歴の有無	無			78	47(60.3)		
	有			22	15(68.2)		
併用薬剤*5,*6の 有無	無			0	0		
	有			100	62(62.0)		
手術又はドレーン の有無	無			6	3(50.0)		
	有			94	59(62.8)		
手術又はドレーン の実施時期*7	本剤投与開始前			12	8(66.7)		
	本剤投与開始時			82	51(62.2)		

*3 本剤投与前7日以内の治療歴。

*4 当該疾患に影響を及ぼすと思われる既往歴。

*5 投与目的が本剤点滴用に使用された薬剤を除く。

*6 本剤投与期間中の投薬・治療の有無。

*7 本剤投与開始±1日に手術又はドレナージを実施した症例は、実施時期を本剤投与開始時として取り扱った。

2)使用成績調査(敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)⁷²⁾

項目		対象 患者数	副作用発現 例数(%)
性別*	男	2249	195(8.7)
	女	1376	88(6.4)
妊娠 (15歳以上65歳未満の女性のみ)	無	314	28(8.9)
	有	7	0(0.0)
	不明	1	0(0.0)
年齢[歳]	<15	3	0(0.0)
	15≤ <65	769	85(11.1)
	65≤	2854	198(6.9)
感染症診断名	肺炎	2467	214(8.7)
	院内肺炎	665	51(7.7)
	市中肺炎	1802	163(9.0)
	腎盂腎炎	605	27(4.5)
	複雑性膀胱炎	151	10(6.6)
	敗血症	217	15(6.9)
	その他	180	17(9.4)
	複数診断 不明	4 2	0(0.0) 0(0.0)
感染症重症度(医師判断)	軽症	711	51(7.2)
	中等症	2155	172(8.0)
	重症	739	60(8.1)
	不明	21	0(0.0)
基礎疾患	無	840	57(6.8)
	有	2784	226(8.1)
	不明	2	0(0.0)
合併症*	無	1452	104(7.2)
	有	2171	179(8.2)
	不明	1	0(0.0)

* 未記載を除く。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)
投薬前肝機能障害(医師判断)	無	2876	203(7.1)
	有	730	80(11.0)
	軽度異常	590	69(11.7)
	中等度異常	120	10(8.3)
	高度異常	20	1(5.0)
	不明	20	0(0.0)
投薬前腎機能障害(医師判断)	無	2848	221(7.8)
	有	751	61(8.1)
	軽度異常	467	47(10.1)
	中等度異常	216	14(6.5)
	高度異常	68	0(0.0)
	不明	27	1(3.7)
特記すべき既往歴	無	2637	198(7.5)
	有	899	80(8.9)
	不明	90	5(5.6)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:薬剤	無	3344	247(7.4)
	有	143	27(18.9)
	不明	139	9(6.5)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:その他	無	3275	254(7.8)
	有	180	18(10.0)
	不明	171	11(6.4)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	2495	176(7.1)
	有	1081	103(9.5)
	不明	50	4(8.0)
併用薬剤	無	492	28(5.7)
	有	3134	255(8.1)
併用療法	無	2642	188(7.1)
	有	982	94(9.6)
	不明	2	1(50.0)
他の抗菌薬との併用	無	2976	226(7.6)
	有	650	57(8.8)
最大一日投薬量[g]	4.5	96	5(5.2)
	9.0	1189	65(5.5)
	13.5	2108	189(9.0)
	18.0	150	16(10.7)
	その他	83	8(9.6)
総投薬量[g]	< 45	570	39(6.8)
	45 ≤ < 90	1375	92(6.7)
	90 ≤ < 135	942	84(8.9)
	135 ≤ < 180	440	38(8.6)
	180 ≤	299	30(10.0)
総投薬日数[日]	< 3	102	6(5.9)
	3 ≤ < 6	1011	66(6.5)
	6 ≤ < 11	1730	142(8.2)
	11 ≤ < 15	607	45(7.4)
	15 ≤ < 22	145	17(11.7)
	22 ≤	31	7(22.6)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
(つづき)

3) 特定使用成績調査(小児における安全性及び有効性の検討)⁷³⁾
(敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)
性別	男	281	47(16.7)
	女	256	41(16.0)
入院外来区分	入院	533	87(16.3)
	外来	4	1(25.0)
年齢(1)	< 生後4週	11	1(9.1)
	4週 ≤ < 1歳	75	13(17.3)
	1歳 ≤ < 2歳	108	25(23.1)
	2歳 ≤ < 6歳	197	26(13.2)
	6歳 ≤ < 12歳	107	16(15.0)
	12歳 ≤	39	7(17.9)
年齢(2)	2歳未満	194	39(20.1)
	2歳以上	343	49(14.3)
感染症診断名	肺炎	348	55(15.8)
	院内肺炎	42	2(4.8)
	市中肺炎	306	53(17.3)
	腎盂腎炎	45	8(17.8)
	複雑性膀胱炎	6	1(16.7)
	敗血症	90	16(17.8)
	その他	48	8(16.7)
	感染性疾患	5	0(0.0)
	炎症性疾患	8	1(12.5)
	発熱性好中球減少症	26	6(23.1)
	発熱	2	1(50.0)
その他	7	0(0.0)	
感染症重症度(医師判断)	軽症	71	13(18.3)
	中等症	371	61(16.4)
	重症	95	14(14.7)
投薬開始前の手術の有無	無	509	82(16.1)
	有	27	5(18.5)
	不明	1	1(100.0)
基礎疾患(感染症に関係する疾患)	無	251	45(17.9)
有	286	43(15.0)	
合併症(感染症に関係しない疾患)	無	337	46(13.6)
有	200	42(21.0)	
投薬前肝機能障害	無	468	73(15.6)
	有	68	15(22.1)
	軽度異常	58	13(22.4)
	中等度異常	9	2(22.2)
	高度異常	1	0(0.0)
不明	1	0(0.0)	
投薬前腎機能障害	無	525	86(16.4)
	有	12	2(16.7)
	軽度異常	7	2(28.6)
	中等度異常	1	0(0.0)
	高度異常	4	0(0.0)
特記すべき既往歴	無	465	74(15.9)
	有	69	14(20.3)
	不明	3	0(0.0)
医薬品副作用・アレルギー歴(薬剤)	無	507	82(16.2)
	有	20	3(15.0)
	不明	10	3(30.0)
医薬品副作用・アレルギー歴(その他)	無	449	73(16.3)
	有	75	12(16.0)
	不明	13	3(23.1)
本剤投薬直前(1週間以内)の抗菌薬治療	無	283	45(15.9)
	有	239	41(17.2)
	不明	15	2(13.3)
併用薬剤	無	22	2(9.1)
	有	515	86(16.7)
併用療法	無	428	71(16.6)
	有	109	17(15.6)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)
最大一日投薬量[mg/kg]	<225.0	24	2(8.3)
	225.0≦ <337.5	221	35(15.8)
	337.5≦ <450.0	284	48(16.9)
	450.0≦	7	3(42.9)
	不明	1	0(0.0)
総投薬量[g]	<22.5	275	48(17.5)
	22.5≦ <45.0	161	25(15.5)
	45.0≦ <67.5	55	8(14.5)
	67.5≦ <90.0	27	4(14.8)
	90.0≦	18	3(16.7)
不明	1	0(0.0)	
総投薬日数[日]	<3	17	4(23.5)
	3≦ <6	220	38(17.3)
	6≦ <11	253	40(15.8)
	11≦ <15	35	6(17.1)
	15≦ <22	9	0(0.0)
	22≦	3	0(0.0)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

4) 特定使用成績調査(小児における安全性及び有効性の情報収集)⁷⁴⁾
(腹腔内感染症)

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)
性別	男	82	6(7.3)
	女	66	6(9.1)
入院外来区分	入院	148	12(8.1)
年齢	<2歳	31	2(6.5)
	2歳≤ <7歳	43	2(4.7)
	7歳≤ <15歳	74	8(10.8)
感染症診断名	腹膜炎	84	8(9.5)
	腹腔内膿瘍	43	3(7.0)
	胆管炎	18	1(5.6)
	その他	3	0(0.0)
	虫垂炎	1	0(0.0)
	川崎病 細菌性腸炎	1 1	0(0.0) 0(0.0)
感染症重症度(医師判断)	軽症	28	3(10.7)
	中等症	78	7(9.0)
	重症	42	2(4.8)
投薬開始前の手術の有無	無	80	5(6.3)
	有	67	7(10.4)
	不明	1	0(0.0)
基礎疾患(感染症に係る疾患)	無	73	6(8.2)
	有	75	6(8.0)
合併症(感染症に係らない疾患)	無	113	11(9.7)
	有	35	1(2.9)
投薬前肝機能障害	無	120	8(6.7)
	有	27	4(14.8)
	軽度異常	11	3(27.3)
	中等度異常	8	0(0.0)
	高度異常	8	1(12.5)
不明	1	0(0.0)	
投薬前腎機能障害	無	145	12(8.3)
	有	3	0(0.0)
	軽度異常	1	0(0.0)
	中等度異常 高度異常	1 1	0(0.0) 0(0.0)
特記すべき既往歴	無	132	11(8.3)
	有	15	1(6.7)
	不明	1	0(0.0)
医薬品副作用・アレルギー歴(薬剤)	無	142	11(7.7)
	有	3	1(33.3)
	不明	3	0(0.0)
医薬品副作用・アレルギー歴(その他)	無	134	10(7.5)
	有	10	1(10.0)
	不明	4	1(25.0)
本剤投薬直前(1週間以内)の抗菌薬治療	無	78	4(5.1)
	有	68	8(11.8)
	不明	2	0(0.0)
併用薬剤	無	16	2(12.5)
	有	132	10(7.6)
併用療法	無	74	7(9.5)
	有	74	5(6.8)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
(つづき)

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)
最大一日投薬量[mg/kg]	<225.0	11	1(9.1)
	225.0≦ <337.5	74	4(5.4)
	337.5≦ <450.0	62	7(11.3)
	450.0≦	1	0(0.0)
平均一日投薬量[mg/kg]	<225.0	12	1(8.3)
	225.0≦ <337.5	79	4(5.1)
	337.5≦	57	7(12.3)
総投薬量[g]	<22.5	39	3(7.7)
	22.5≦ <45.0	45	2(4.4)
	45.0≦ <67.5	33	5(15.2)
	67.5≦ <90.0	14	0(0.0)
	90.0≦	17	2(11.8)
総投薬日数[日]	<3	4	2(50.0)
	3≦ <6	54	3(5.6)
	6≦ <11	67	6(9.0)
	11≦ <15	19	1(5.3)
	15≦	4	0(0.0)

○発熱性好中球減少症

1)承認申請時までの臨床試験

<成人>

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)
性別	男	72	36(50.0)
	女	45	15(33.3)
年齢(歳)	65未満	76	37(48.7)
	65以上	41	14(34.1)
体重(kg)	40未満	10	3(30.0)
	40以上50未満	16	6(37.5)
	50以上60未満	48	19(39.6)
	60以上70未満	27	16(59.3)
	70以上80未満	15	7(46.7)
	80以上90未満	0	
	90以上100未満	1	0(0)
リスク分類	低リスク群	87	37(42.5)
	高リスク群	29	14(48.3)
	不明	1	0(0)
投与開始前のPS	0	39	14(35.9)
	1	59	25(42.4)
	2	11	7(63.6)
	3	8	5(62.5)
	4	0	

発現割合(%) = 発現例数 / 解析対象例数 × 100

PS:全身状態

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

項目		対象患者数	副作用発現例数(%)	
造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名	悪性リンパ腫	37	17(45.9)	
	白血病	65	27(41.5)	
	MDS+myeloid sarcoma	1	0(0)	
	Myeloid sarcoma	1	0(0)	
	甲状腺癌	1	0(0)	
	MDS	4	2(50.0)	
	前立腺癌	1	1(100)	
	多発性骨髄腫	6	3(50.0)	
	中咽頭癌	1	1(100)	
	今回のFNに対する前治療	無	6	3(50.0)
	有	111	48(43.2)	
今回のFNに対する前治療の種類別有無	抗菌薬(経口、予防投与を含む)	無	65	27(41.5)
		有	52	24(46.2)
	抗菌薬(注射、予防投与を含む)	無	101	45(44.6)
		有	16	6(37.5)
	抗真菌薬(予防投与を含む)	無	29	12(41.4)
		有	88	39(44.3)
	抗ウイルス薬(予防投与を含む)	無	94	40(42.6)
		有	23	11(47.8)
	ST合剤(予防投与を含む)	無	60	23(38.3)
有		57	28(49.1)	
G-CSF 又はM-CSF	無	71	28(39.4)	
	有	46	23(50.0)	
上記以外	無	111	47(42.3)	
	有	6	4(66.7)	
合併症	無	3	0(0)	
	有	114	51(44.7)	
併用薬剤	無	0		
	有	117	51(43.6)	
併用薬剤の種類別有無	抗菌薬(経口、予防投与を含む)	無	100	45(45.0)
		有	17	6(35.3)
	抗菌薬(注射、予防投与を含む)	無	109	46(42.2)
		有	8	5(62.5)
	抗真菌薬(予防投与を含む)	無	27	11(40.7)
		有	90	40(44.4)
	抗ウイルス薬(予防投与を含む)	無	93	40(43.0)
		有	24	11(45.8)
	ST合剤(予防投与を含む)	無	62	24(38.7)
有		55	27(49.1)	
G-CSF 又はM-CSF	無	69	27(39.1)	
	有	48	24(50.0)	
上記以外	無	0		
	有	117	51(43.6)	
併用療法(薬剤以外の療法)	無	99	42(42.4)	
	有	18	9(50.0)	

発現割合(%) = 発現例数 / 解析対象例数 × 100

MDS: 骨髄異形成症候群

FN: 発熱性好中球減少症、ST: Sulfamethoxazole/trimethoprim、G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子、M-CSF: マクロファージコロニー刺激因子

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

2)特定使用成績調査(小児の発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集)⁷⁵⁾

背景因子	区分	対象患者数	副作用発現例数(%)
対象症例		136	23(16.9)
性別	男	67	11(16.4)
	女	69	12(17.4)
入院外来区分	入院	136	23(16.9)
年齢[歳]	<2歳	21	4(19.0)
	2歳≤ <7歳	59	10(16.9)
	7歳≤ <15歳	56	9(16.1)
基礎疾患(悪性腫瘍)	無	17	4(23.5)
	有	119	19(16.0)
	白血病	80	14(17.5)
	悪性リンパ腫	7	1(14.3)
	脳腫瘍	4	0(0.0)
基礎疾患(悪性腫瘍以外)	無	28	4(14.3)
	有	116	18(15.5)
		20	5(25.0)
Performance Status(PS)	0	73	12(16.4)
	1	47	9(19.1)
	2	7	0(0.0)
	3	6	2(33.3)
	4	3	0(0.0)
合併症(本剤投与時の基礎疾患以外の疾患)	無	61	5(8.2)
	有	75	18(24.0)
投薬前肝機能障害	無	95	13(13.7)
	有	41	10(24.4)
	軽度異常	32	9(28.1)
	中等度異常	7	1(14.3)
投薬前腎機能障害	高度異常	2	0(0.0)
	無	134	22(16.4)
	有	2	1(50.0)
特記すべき既往歴	軽度異常	2	1(50.0)
	無	121	18(14.9)
医薬品副作用・アレルギー歴(薬剤)	有	15	5(33.3)
	無	122	22(18.0)
医薬品副作用・アレルギー歴(その他)	有	14	1(7.1)
	無	122	19(15.6)
	不明	13	4(30.8)
既治療(手術)	不明	1	0(0.0)
	無	102	17(16.7)
既治療(抗悪性腫瘍剤)	有	34	6(17.6)
	無	23	5(21.7)
既治療(放射線療法)	有	113	18(15.9)
	無	130	23(17.7)
既治療(造血幹細胞移植)	有	6	0(0.0)
	無	132	23(17.4)
既治療(その他)	有	4	0(0.0)
	無	135	23(17.0)
既治療(発熱性好中球減少症)	有	1	0(0.0)
	無	102	15(14.7)
	不明	33	7(21.2)
併用薬剤	不明	1	1(100.0)
	無	5	1(20.0)
併用療法	有	131	22(16.8)
	無	131	23(17.6)
投薬前好中球数[μL]	有	5	0(0.0)
	<100	82	13(15.9)
	100≤ <500	31	7(22.6)
	500≤	12	2(16.7)
投薬前最高体温[°C]	不明	11	1(9.1)
	40.0≤	6	0(0.0)
	39.0≤ <40.0	25	6(24.0)
	38.0≤ <39.0	84	13(15.5)
	<38.0	21	4(19.0)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

項目	区分	対象患者数	副作用発現例数(%)
初回一日投薬量[mg/kg]	< 90	3	1(33.3)
	90≦ < 180	11	4(36.4)
	180≦ < 270	5	1(20.0)
	270≦ < 360	33	4(12.1)
	360≦ < 450	82	12(14.6)
	450≦	2	1(50.0)
総投薬日数[日]	< 3	1	0(0.0)
	3≦ < 6	24	5(20.8)
	6≦ < 11	78	12(15.4)
	11≦ < 15	20	3(15.0)
	15≦	13	3(23.1)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 (つづき)

3)使用成績調査(造血器悪性腫瘍以外の悪性腫瘍を有する発熱性好中球減少症における安全性及び有効性の情報収集)⁷⁶⁾

背景因子	区分	対象患者数	副作用発現例数(%)
対象症例		201	19(9.5)
性別	男 女	124 77	13(10.5) 6(7.8)
年齢	<65歳 65歳≦ <75歳 75歳≦ <85歳 85歳≦	75 79 45 2	4(5.3) 11(13.9) 4(8.9) 0(0.0)
原疾患	肺癌 乳癌 大腸癌 胃癌 食道癌 膵臓癌 胆道癌 前立腺癌 頭頸部癌 膀胱癌 卵巣癌 肉腫 その他	47 38 35 34 19 14 3 3 1 1 1 1 4	9(19.1) 1(2.6) 1(2.9) 4(11.8) 2(10.5) 1(7.1) 1(33.3) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)
Performance Status (PS)	0 1 2 3 4	73 85 27 11 5	6(8.2) 9(10.6) 1(3.7) 3(27.3) 0(0.0)
依存症(本剤投与時の悪性腫瘍以外の疾患)	無 有	59 142	3(5.1) 16(11.3)
投薬前肝機能障害(医師判断)	無 有 軽度異常 中等度異常 高度異常	162 39 28 8 3	19(11.7) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)
投薬前腎機能障害(医師判断)	無 有 軽度異常 中等度異常 高度異常	171 30 18 8 4	16(9.4) 3(10.0) 2(11.1) 0(0.0) 1(25.0)
医薬品副作用歴	無 有 不明	186 14 1	16(8.6) 3(21.4) 0(0.0)
アレルギー歴	無 有 不明	194 5 2	19(9.8) 0(0.0) 0(0.0)
NASCCスコア計算結果	低リスク 高リスク	125 76	10(8.0) 9(11.8)
悪性腫瘍に対する治療(手術歴)	無 有	140 61	13(9.3) 6(9.8)
悪性腫瘍に対する治療(抗悪性腫瘍剤治療歴)	無 有	8 193	0(0.0) 19(9.8)
悪性腫瘍に対する治療(放射線療法歴)	無 有	190 11	18(9.5) 1(9.1)
発熱性好中球数減少症に対する前治療	無 有 不明	137 63 1	14(10.2) 5(7.9) 0(0.0)

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

- 12.1 本剤の投与により、ベネディクト試薬、フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では、偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- 12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

(解説)

12.1 ペニシリン系抗生物質製剤に共通の注意事項である。

ペニシリン系抗生物質は銅還元法による尿中グルコース検査で、偽陽性になることがある。尿中グルコース検査はグルコースオキシダーゼ反応に基づく検査法(試験紙法)が適切である。

12.2 試験管内直接クームス試験でタゾバクタム/ピペラシリン(1:4製剤)及びタゾバクタムに陽性化作用が認められている。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。[9.2、16.6.1 参照]

13.2 処置

本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。

(解説)

13.1 ペニシリン系抗生物質は過量投与により脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等の神経症状を引き起こすことが知られている。また、本剤はナトリウム塩であることから、高ナトリウム血症を起こすことがある。本剤は腎機能障害患者では $t_{1/2}$ の遅延、AUCの増加が認められているので、腎機能障害患者に過量投与されると血中濃度が大幅に上昇し、痙攣等の神経症状が発現するリスクが増大する。

13.2 過量投与に対する特定の解毒剤はないので、痙攣等の症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、抗痙攣薬の投与を検討すること。また、本剤の血中濃度は血液透析で低下することが知られている(「VII-9. 透析等による除去率」の項参照)。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

ゾシン静注用2.25、4.5

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化⁸⁾

(1) 下記製剤と配合すると、不溶物が析出することがあるので、配合しないこと。

ジェムザール注射用1g、サンラビン点滴静注用250mg、フェジン静注40mg

(2) 下記製剤と配合すると、3時間後に著しい力価の低下を起こすことがあるので、配合しないこと。

アミゼットB輸液、キドミン輸液、フトラフル注400mg、5-FU注250mg、ネオフィリン注250mg

(3) 下記製剤と配合すると、3時間後に著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること。

アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリプロンF輸液、ネオアミュー輸液

(4) 下記製剤と配合すると、3時間後に色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること。

パンスポリン静注用1g、ロセフィン静注用1g

14.1.2 本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際には手袋を使用するなど、直接の接触を極力避けること。[11.1.1参照]

14.1.3 調製方法

<投与経路共通>

(1) 本剤2.25gバイアルにおいて、1バイアルを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液10mLに溶解した時の溶解後の液量は、いずれも11.5mL(196mg(力価)/mL)となる。

また、本剤4.5gバイアルにおいて、1バイアルを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液20mLに溶解した時の溶解後の液量は、それぞれ23.3及び23.4mL(193及び192mg(力価)/mL)となる。

(2) 溶解後は速やかに使用すること。

<点滴静注>

(3) 補液に溶解して注射すること。

(4) 注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため)。

<静脈内投与>

(5) 注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射すること。

14.2 薬剤投与時の注意

<投与経路共通>

14.2.1 アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

<静脈内投与>

14.2.2 注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度はできるかぎり緩徐にし、必要に応じて輸液等で希釈して注射すること。静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。

[15.2.2、15.2.3 参照]

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意 (つづき)

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化⁸⁾

(1) 下記製剤と配合すると、不溶物が析出することがあるので、配合しないこと。

ジェムザール注射用1g、サンラビン点滴静注用250mg、フェジン静注40mg

(2) 下記製剤と配合すると、3時間後に著しい力価の低下を起こすことがあるので、配合しないこと。

アミゼットB輸液、キドミン輸液、フトラフル注400mg、5-FU注250mg、ネオフィリン注250mg

(3) 下記製剤と配合すると、3時間後に著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること。

アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリプロンF輸液、ネオアミュー輸液

(4) 下記製剤と配合すると、3時間後に色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること。

パンスポリン静注用1g、ロセフィン静注用1g

14.1.2 本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際には手袋を使用するなど、直接の接触を極力避けること。[11.1.1参照]

14.1.3 調製方法

(1) 用時、下室の日局生理食塩液に溶解し、点滴静注すること。

(2) 溶解操作方法

- ・使用直前に外袋を開封する。
- ・溶解液部を手で押して隔壁を開通させ、薬剤を完全に溶解させる。薬剤部と溶解液部を交互に繰り返し押しすと、溶解しやすくなる。
- ・溶解を確認する。上記操作後、ゴム栓部の汚染防止シールをはがして、輸液セットを装着する。

(3) 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。

(4) 溶解後は速やかに使用すること。

(5) 残液は決して使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

14.2.2 投与に際しては点滴部位、点滴方法等に十分注意し、点滴速度はできるかぎり緩徐にすること。静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。[15.2.2、15.2.3 参照]

14.2.3 ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。

14.2.4 通気針は不要である。

14.2.5 連結管(U字管)による連続投与は行わないこと。

14.2.6 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国において嚢胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。

15.1.2 併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若イヌを用いた反復投与毒性試験(生後2～4日のイヌに720mg/kg/日を5週間、あるいは生後52～64日のイヌに4,500mg/kg/日を7週間)で、散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。

15.2.2 ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[14.2.2 参照]

15.2.3 ウサギを用いた局所刺激性試験(筋肉・血管)において、注射局所に刺激性が認められた。[14.2.2 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験^{77)~79)}

本剤の一般薬理試験については、TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の承認時に提出し、審査されている。このため、新たな試験は実施しなかった。本試験はTAZ/PIPC(1:4製剤)の開発時に検討されたものである。

(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

一般薬理試験として、一般症状及び行動、中枢神経系、体性神経系、自律神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝並びにその他に及ぼす影響につき、タゾバクタム及びピペラシリンと比較検討した。

1) 一般症状及び行動

TAZ/PIPC(1:4製剤)(1600mg/kgまで)、タゾバクタム(320mg/kgまで)及びピペラシリン(1280mg/kgまで)の静脈内投与はマウスの一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系(静脈内投与)

1)と同条件でTAZ/PIPC(1:4製剤)、タゾバクタム及びピペラシリンは自発運動量、ヘキソバルビタール麻酔作用、協調運動(マウス)、正常体温(ラット)、条件回避(ラット)、自発脳波(ウサギ)に影響を及ぼさず、抗痙攣作用、鎮痛作用(マウス)を示さなかった。またTAZ/PIPC(1:4製剤)は脊髄反射(ラット)にも影響を及ぼさなかった。

3) 体性神経系

TAZ/PIPC(1:4製剤)はラット横隔膜神経筋標本に5mg/mLまで影響を及ぼさず(*in vitro*)、局所麻酔作用(モルモット角膜反射)は25%溶液の点眼でも示さなかった。

4) 自律神経系及び平滑筋

- ウサギ摘出回腸の自動運動に対してTAZ/PIPC(1:4製剤)は5mg/mLで、ピペラシリンは4mg/mLで強収縮と基線の上昇作用を示したが、タゾバクタム1mg/mLでは影響を及ぼさなかった。TAZ/PIPC(1:4製剤)は、5mg/mLではモルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びバリウムによる収縮に影響を及ぼさなかった(*in vitro*)。
- モルモット摘出気管筋に対してTAZ/PIPC(1:4製剤)は5mg/mL、タゾバクタムは1mg/mL、ピペラシリンは4mg/mLで収縮を抑制した(*in vitro*)。
- ラット摘出輸精管に対してTAZ/PIPC(1:4製剤)は5mg/mL、ピペラシリンは4mg/mLで収縮を抑制したが、タゾバクタムは1mg/mLで影響を及ぼさなかった(*in vitro*)。
- ラット妊娠子宮の自動運動に対してTAZ/PIPC(1:4製剤)は5mg/mL以上、ピペラシリンは4mg/mLで収縮回数を減少させたが、タゾバクタムは1mg/mLで影響を及ぼさなかった。非妊娠子宮に対してTAZ/PIPC(1:4製剤)は0.5mg/mL以上、ピペラシリンは4mg/mL、タゾバクタムは1mg/mLで収縮回数を減少させた(*in vitro*)。
- ネコ瞬膜収縮運動に対してTAZ/PIPC(1:4製剤)は1600mg/kg、タゾバクタムは320mg/kg、ピペラシリンは1280mg/kgの静脈内投与で影響を及ぼさなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 安全性薬理試験 (つづき)

5) 呼吸・循環器系

TAZ/PIPC (1:4製剤)は800mg/kg以上の静脈内投与で麻酔下イヌの血圧を低下させ、血流量を増加させたが、1600mg/kgまで呼吸、心拍数、心電図に影響を及ぼさなかった。ピペラシリンは320mg/kg以上で血流量を増加させ、640mg/kg以上で血圧低下、心拍数減少作用を示したが、タゾバクタム320mg/kgでは影響を及ぼさなかった。

各薬剤ともモルモット摘出心房に作用を示さず、TAZ/PIPC (1:4製剤)はウサギ摘出耳介血管灌流に影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。

6) 消化器系(静脈内投与)

ラット胃液分泌に対してTAZ/PIPC (1:4製剤)は400mg/kg以上、タゾバクタムは80mg/kg以上、ピペラシリンは1280mg/kgで抑制作用を示した。ラット胆汁分泌に対してTAZ/PIPC (1:4製剤)は400mg/kg以上、ピペラシリンは320mg/kg以上で増加作用を示したが、タゾバクタムは320mg/kgで影響を及ぼさなかった。また、各薬剤ともマウス腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

7) 水及び電解質代謝並びにその他

- TAZ/PIPC (1:4製剤)は1600mg/kg、ピペラシリン1280mg/kgの静脈内投与でNa⁺の尿中排泄(ラット)の増加傾向及び増加を示したが、タゾバクタムは320mg/kgで影響を及ぼさなかった。

- ラットの血液凝固時間(PT、APTT)には上記の投与量で各薬剤とも影響を及ぼさなかった。

- *in vitro*ウサギ血小板凝集試験では、TAZ/PIPC (1:4製剤)は0.5mg/mL以上でアラキドン酸凝集を、5mg/mLでコラーゲン凝集を抑制した。ピペラシリンは4mg/mLでアラキドン酸凝集及びコラーゲン凝集を抑制したが、タゾバクタムは1mg/mLで影響を及ぼさなかった。

- ラットの血糖値に対してTAZ/PIPC (1:4製剤)は800mg/kg以上の静脈内投与で血糖値を上昇させ、ピペラシリンは1280mg/kgで上昇傾向を示したが、タゾバクタムは320mg/kgで影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理 試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁸⁰⁾

(1) 単回投与毒性 試験

マウス、ラット、イヌに本剤を単回静脈内投与した際の概略の致死量(TAZ/PIPC: mg/kg)及び主な毒性症状は下記のとおりである。観察されたいずれの中毒症状も薬剤の過量投与による非特異的な症状と考えられた。

動物種	概略の致死量 (TAZ/PIPC; mg/kg)	主な毒性症状
マウス	562.5/4500で雄2/10匹、雌3/10匹死亡	呼吸異常、歩行障害、自発運動低下、筋緊張亢進、皮温低下、痙攣、鼻・口周囲に泡沫物の排出
ラット	雄; 500/4000、雌; 400/3200で、各1/5匹死亡	
イヌ	雌雄; 650/5200で、各1/1匹死亡	流涎、嘔吐、振戦、結膜充血、間代性痙攣

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラット(1、3及び6ヶ月の腹腔内投与、3ヶ月の静脈内投与、新生仔ラットへの40日間の腹腔内投与)及びイヌ(1、3及び6ヶ月の静脈内投与、新生仔イヌへの5週間の静脈内投与、若齢仔イヌへの7週間の静脈内投与)を用いた本剤の反復投与毒性試験の結果の概略は下記のとおりである。

ラットを用いた反復投与試験で、高用量(160/1280 mg/kg/日)を3ヶ月以上反復投与した場合、赤血球系パラメータの低下が認められた。また、低用量(40/320 mg/kg/日)から本剤の抗菌作用に関連したと考えられる軟便又は盲腸の拡張が観察された。したがって、本剤の臨床使用に際して、貧血及び消化管障害の発現に注意を要すると考えられた。

なお、ラットでは肝細胞内にグリコーゲン沈着が認められ、イヌでは肝細胞内におけるグリコーゲンの分布変化(偏在)が認められた。これらの変化はタゾバクタム投与に起因することが確認されているが、既存のβ-ラクタマーゼ阻害剤においても発現することが報告されており、肝細胞に器質的变化は認められず、可逆性であることから、毒性学的な意義は低い。

ラット及びイヌの幼若動物を用いた試験では、イヌにおける腎嚢胞の形成を除き、幼若動物に特異的な毒性の発現もしくは毒性発現用量の低下は認められなかった。本変化はラットの新生仔では確認されないことから、その発現に種差がみられた。本変化の発現は先天性又は化学物質起因性に発現する多発性腎嚢胞とは異なり、少数かつ散在性であることから単純性腎嚢胞に類似しており、腎機能障害は認められないことから、毒性学的に重篤なものではないと考えられた。

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (TAZ/PIPC;mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	腹腔内	1ヶ月	80/640、160/1280、320/2560	80/640未満
		3ヶ月	160/1280	160/1280未満
	静脈内	3ヶ月	10/80、40/320、80/640	雄40/320 雌80/640
	腹腔内	6ヶ月	40/320、160/1280	40/320未満
新生仔ラット (生後1日)	腹腔内	40日間	40/320、80/640、160/1280	80/640
イヌ	静脈内	1ヶ月	40/320、80/640、160/1280	40/320
		3ヶ月	160/1280	160/1280未満
		6ヶ月	40/320、160/1280	40/320
新生仔イヌ (生後2～4日)	静脈内	5週間	40/320、80/640、160/1280	雄80/640 雌40/320
若齢仔イヌ (生後52～64日)	静脈内	7週間	40/320、160/1280、500/4000	40/320

また、TAZ/PIPC製剤中の不純物の安全性を評価する目的で、強制劣化製剤(60℃、44日間保存で劣化させた後、注射用水で溶解して室温で24時間放置)について、ラットを用いた2週間反復静脈内投与試験を実施し、非劣化製剤の毒性と比較した。その結果、強制劣化製剤及び非劣化製剤ともに同様な毒性を同程度に示し、不純物の増加に起因した毒性の増強及び新たな毒性は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁸¹⁾

平成17年3月31日薬食発0331015号に基づき、本剤の遺伝毒性試験は承認時に提出しなかった。TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の開発時に実施された試験の概略もしくは試験未実施の見解は下記のとおりである。

TAZ/PIPC(1:4製剤)、タゾバクタム、ピペラシリンのいずれも復帰突然変異性試験、培養細胞の染色体異常試験、マウス小核試験において陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

また、TAZ/PIPC製剤中の不純物の安全性を評価する目的で、強制劣化製剤(60℃、44日間保存で劣化させた後、注射用水で溶解して室温で24時間放置)について、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験)を実施し、非劣化製剤の毒性と比較した。その結果、強制劣化製剤及び非劣化製剤ともに陰性であった。

(4) がん原性試験

平成17年3月31日薬食発0331015号に基づき、本剤のがん原性試験は実施しなかった。TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の開発時に実施された試験の概略もしくは試験未実施の見解は下記のとおりである。

ラット、イヌの長期反復投与試験では増殖性変化がみられないこと、遺伝毒性が認められないこと、ヒトでの長期投与は予測し難いことから、がん原性試験はTAZ/PIPC(1:4製剤)の開発時においても実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤の生殖発生毒性試験は、平成17年3月31日薬食発0331015号に基づき承認時に提出しなかった。TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の開発時に実施された試験の概略は下記のとおりである。

1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験⁶⁷⁾(Seg. I:腹腔内投与)

交配前(雌雄)及び妊娠・授乳期間中(雌)の投与においてTAZ/PIPC(1:4製剤)は800mg/kg/日以上、タゾバクタム:160mg/kg/日、ピペラシリン:640mg/kg/日の投与量まで親動物の受胎能、胎仔の発育、出生仔の発育、行動・機能、生殖能、次世代(F₂)に対する影響は認められなかった。

2) 胎仔の器官形成期投与試験⁶⁸⁾(Seg. II:静脈内投与)

マウス、ラットの胚・胎仔の発生もしくは出生仔に及ぼす影響は、TAZ/PIPC(1:4製剤):3750mg/kg/日、タゾバクタム:3000mg/kg/日、ピペラシリン:1000mg/kg/日の投与量までみられなかった。サルにおいても胚・胎仔の発生に及ぼす影響はTAZ/PIPC(1:4製剤):500mg/kg/日の投与量まで認められなかった。

動物種	薬剤	投与量(mg/kg/日)	胎仔、出生仔に対する無毒性量(mg/kg/日)	所見
ラット	TAZ/PIPC(1:4製剤)	625、1250、2500、3750	3750	—
	タゾバクタム	125、500、3000	3000	—
	ピペラシリン	500、1000、2000	1000	最高用量で出生仔の体重増加抑制
マウス	TAZ/PIPC(1:4製剤)	625、1250、2500、3750	3750	—
	タゾバクタム	125、500、3000	3000	—
	ピペラシリン	250、500、1000、2000	1000	最高用量で死胚率の増加
サル	TAZ/PIPC(1:4製剤)	250、500	500	—

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験 (つづき)

3) ラットの周産期及び授乳期投与試験⁶⁹⁾ (Seg. III: 腹腔内投与)

出生仔 (F₁) の発育、行動・機能、生殖能等に対してTAZ/PIPC (1:4製剤) は200mg/kg/日の投与量で影響を示さず、800mg/kg/日以上以上の投与量でF₁の授乳中の体重増加抑制、1600mg/kg/日の投与量で離乳率の軽度低下がみられた。

タゾバクタムは40mg/kg/日、ピペラシリンは640mg/kg/日の投与量まで影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験

平成17年3月31日薬食発0331015号に基づき、局所刺激性試験等は実施しなかった。

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の開発時に実施された試験の概略もしくは試験未実施の見解は下記のとおりである。

TAZ/PIPC (1:4製剤)、タゾバクタム、ピペラシリンでウサギ眼粘膜刺激性は認められなかったが、TAZ/PIPC (1:4製剤) の12.5%生理食塩水溶液、ピペラシリンの40%生理食塩水溶液はウサギ筋肉刺激性試験で刺激性を認めた。TAZ/PIPC (1:4製剤)、タゾバクタム、ピペラシリンのウサギ血管刺激性はいずれも軽度であった。従って、本剤 (TAZ/PIPC 1:8製剤) では同程度の刺激性を有すると推測された。一方、ヒト赤血球を用いた溶血性試験でTAZ/PIPC (1:4製剤) の50%生理食塩水溶液は軽度の溶血性が認められたが、臨床汎用濃度の12.5%生理食塩水溶液では溶血性はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤の開発時に実施された試験の概略もしくは試験未実施の見解は下記のとおりである。

1) 抗原性⁸²⁾

- TAZ/PIPC (1:4製剤)、タゾバクタム、ピペラシリンはいずれもマウスの異種受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応、モルモットの同種PCA反応、能動的全身アナフィラキシー (ASA) 反応及び間接赤血球凝集 (PHA) 反応試験において抗原性を示さなかった。しかし、タゾバクタムはモルモットの遅延型皮膚反応及びウサギの異種PCA反応、PHA反応試験においてアジュバント (FCA) を加えた場合に陽性反応を示した。
- TAZ/PIPC (1:4製剤) はPCG、ABPCと交差反応を示した。
- TAZ/PIPC (1:4製剤)、タゾバクタムは試験管内直接クームス試験において陽性反応を示した。

2) 依存性

TAZ/PIPC (1:4製剤)、タゾバクタム及びピペラシリンの一般薬理試験においていずれの薬剤も中枢神経系に対する特異的な作用を示さず、ラット及びイヌの反復投与試験においても依存性を示唆する所見はなく、またピペラシリンの臨床使用経験上も依存性を認めた報告はないことから、TAZ/PIPC (1:4製剤) 及び本剤での依存性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤:処方箋医薬品一(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 該当しない ピペラシリン水和物 該当しない
2. 有効期間	ゾシン静注用2.25、4.5 有効期間:3年 ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5 有効期間:30箇月
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>20. 取扱い上の注意</p><p>20.1 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。</p><p>20.2 次の場合は使用しないこと。</p><ul style="list-style-type: none">・ 外袋が破損している場合。・ 溶解液の漏れが認められる場合。・ 隔壁の開通前に薬剤が溶解している場合。・ 薬剤が変色している場合や溶解液が着色している場合。・ ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。</div>
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド:無 くすりのしおり:有 その他の患者向け資材:無
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬:タゾシン静注用(本邦2009年3月末にて薬価削除) 同効薬:注射用ペニシリン系抗生物質、β-ラクタマーゼ阻害剤との配合薬及び注射用セフェム系抗生物質
7. 国際誕生年月日	1992年7月2日(フランス)

X. 管理的事項に関する項目

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

ゾシン静注用2.25

製造承認年月日:2008年7月16日
承認番号:22000AMX01706000
薬価基準収載年月日:2008年9月12日
販売開始年月日:2008年10月1日

ゾシン静注用4.5

製造承認年月日:2008年7月16日
承認番号:22000AMX01707000
薬価基準収載年月日:2008年9月12日
販売開始年月日:2008年10月1日

ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5

製造承認年月日:2014年12月26日
承認番号:22600AMX01407000
薬価基準収載年月日:2015年5月29日
販売開始年月日:2015年6月3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

ゾシン静注用2.25、4.5

○2012年9月28日 以下の内容を追加承認

【効能又は効果】

〈適応菌種〉

ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属(クロストリジウム・ディフィシルを除く)、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

ゾシン静注用2.25、4.5、配合点滴静注用バッグ4.5

○2015年6月26日 以下の内容を追加承認

【効能又は効果】

発熱性好中球減少症

【用法及び用量】(発熱性好中球減少症に対する用法及び用量)

成人:1回4.5g(力価)を1日4回点滴静注又は静脈内注射*

小児:1回90 mg(力価)/kgを1日4回点滴静注又は静脈内注射*

*「静脈内注射」はゾシン静注用2.25、4.5のみに記載

○2017年5月18日 以下の内容を追加承認

【効能又は効果】

〈適応症〉

深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
再審査結果公表年月日：2017年12月21日
再審査結果：カテゴリー1(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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎
再審査結果公表年月日：2018年9月5日
再審査結果：カテゴリー1(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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)
- 小児の発熱性好中球減少症
再審査結果公表年月日：2020年12月24日
再審査結果：カテゴリー1(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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)

11. 再審査期間

- 敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
2008年7月16日～2014年7月15日(終了)
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎
2012年9月28日～2016年9月27日(終了)
- 小児の発熱性好中球減少症
2015年6月26日～2019年6月25日(終了)

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
ゾシン静注用 2.25	6139505F3020	6139505F3020	118827101	620008446
ゾシン静注用 4.5	6139505F4026	6139505F4026	118828801	620008447
ゾシン配合点滴 静注用バッグ 4.5	6139505G1022	6139505G1022	124231701	622423101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ゾシン社内資料:ゾシン静注用2.25バイアル溶解時の浸透圧比
- 2) ゾシン社内資料:溶解時の浸透圧比測定
- 3) ゾシン承認時評価資料:ゾシン静注用の各種条件下における安定性(その2)
- 4) ゾシン承認時評価資料:製剤の安定性
- 5) ゾシン社内資料:ゾシン静注用4.5及びゾシン静注用2.25の溶解後の容量に関する検討
- 6) ゾシン社内資料:ゾシン静注用4.5及びゾシン静注用2.25の溶解後の容量に関する検討(2)
- 7) ゾシン社内資料:(ゾシン静注用4.5)溶解時の液量と濃度
- 8) ゾシン承認時評価資料:配合変化試験
- 9) 柴 孝也:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 1-10(2010)
- 10) 渡辺 彰ほか:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 11-28(2010)
- 11) 渡辺 彰ほか:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 29-49(2010)
- 12) 柴 孝也ほか:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 73-87(2010)
- 13) 荒川創一ほか:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 62-72(2010)
- 14) 相川直樹ほか:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 50-61(2010)
- 15) 砂川慶介ほか:日本化学療法学会雑誌, 58(S-1), 88-102(2010)
- 16) 三嶋廣繁ほか:日本化学療法学会雑誌, 60(5), 560-572(2012)
- 17) Tamura, K. et al.:J. Infect. Chemother., 21, 654-662(2015)(PMID: 26141812)
- 18) 三橋 進ほか:Chemotherapy, 25(5), 700(1977)
- 19) タゾシン承認時評価資料:βラクタマーゼに対する阻害作用
- 20) Higashitani, F. et al.:J. Antimicrob. Chemother., 25(4), 567-574(1990) (PMID: 2161820)
- 21) 南 新三郎ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 164-177(1994)
- 22) 西野武志ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 73-101(1994)
- 23) 東谷房広ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 26(1994)
- 24) ゾシン承認時評価資料:抗菌作用
- 25) ゾシン承認時評価資料:抗菌作用(β-ラクタマーゼ産生菌)
- 26) 山口恵三ほか:日本化学療法学会雑誌, 61(6), 514(2013)
- 27) 山口恵三ほか:日本化学療法学会雑誌, 64(4), 668(2016)
- 28) 品川長夫ほか:Jpn. J. Antibiot., 64(3), 125-169(2011)(PMID: 21861307)
- 29) ゾシン承認時評価資料:抗菌作用(BLPACR)
- 30) Kuck, NA. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 33(11), 1964-1969(1989) (PMID: 2558615)
- 31) Nishida, K. et al.: Chemotherapy, 43, 171-178(1997)(PMID: 9142457)
- 32) 宇治達哉ほか:Chemotherapy, 42(11), 1247(1994)
- 33) Higashitani, F. et al.:J. Antibiot, 48(9), 1027-1033(1995)(PMID: 7592048)
- 34) 宇治達哉ほか: BIO Clinica, 27(3), 250(2012)
- 35) 小室昌仁ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 178(1994)
- 36) 深沢千絵ほか:感染症学雑誌, 87(5), 590(2013)
- 37) 大石和徳ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 452-467(1994)
- 38) タゾシン承認時評価資料:肺組織及び胸水中移行(1:4製剤)
- 39) 渡辺 彰ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 332-345(1994)
- 40) Tomaselli, F. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 55, 620-624(2003)(PMID: 12814459)
- 41) 宮本直哉ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 636-641(1994)
- 42) 宮崎康博ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 642(1994)
- 43) 北川敏博ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 559-567(1994)
- 44) タゾシン承認時評価資料:吸収・分布・代謝・排泄
- 45) 松田静治ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 649(1994)
- 46) 保田仁介ほか:Chemotherapy, 42(S-2), 657(1994)

XI. 文献

1. 引用文献 (つづき)

- 47) 神崎寛子ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 666-670 (1994)
- 48) 清水宏之ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 568-571 (1994)
- 49) 前田利松ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 206 (1994)
- 50) 松下 仁ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 198 (1994)
- 51) Marunaka, T. et al.: J. Chromatogr., 431, 87 -101 (1988) (PMID: 2853169)
- 52) 松本慶蔵ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 281-299 (1994)
- 53) Minami, Y. et al.: J. Antibiot., 44 (2), 256 -258 (1991) (PMID: 2010364)
- 54) 今村雅志ほか: 応用薬理, 49 (3), 379 (1995)
- 55) ゾシン承認時評価資料: ピペラシリンの代謝に関するCYP分子種の推定
- 56) 柴 孝也ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 369 (1994)
- 57) 青木信樹ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 401 (1994)
- 58) 藤井良知ほか: Jpn. J. Antibiot., 48 (3), 311 -345 (1995) (PMID: 7752448)
- 59) 谷村 弘ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 612-628 (1994)
- 60) タゾシン, ゾシン承認時評価資料: タゾバクタム及びピペラシリンのヒト有機アニオントランスポーターに対する阻害作用の検討
- 61) Johnson, CA. et al.: Clin.Pharmacol.Ther., 51 (1), 32 -41 (1992) (PMID: 1310077)
- 62) ゾシン承認時評価資料: 腎機能障害患者での薬物動態
- 63) Patel, B.M.: Pediatrics, 40, 910 -1 (1967) (PMID: 6075667)
- 64) Pullen, H. et al.: The Lancet, 2, 1176 -1178 (1967) (PMID: 4168380)
- 65) 柴 孝也: 日本化学療法学会雑誌, 59 (4), 359 (2011)
- 66) 古久保 拓ほか: 日本化学療法学会雑誌, 61 (5), 427 (2013)
- 67) 佐藤利和ほか: The Journal of Toxicological Sciences, 19 (Suppl. II), 199 -124 (1994) (PMID: 7830287)
- 68) 佐藤利和ほか: The Journal of Toxicological Sciences, 19 (Suppl. II), 215 -232 (1994) (PMID: 7830288)
- 69) 佐藤利和ほか: The Journal of Toxicological Sciences, 19 (Suppl. II), 233 -247 (1994) (PMID: 7830289)
- 70) Yamamoto, K. et al.: The Annals of Pharmacotherapy, 31, 1261-1262 (1997) (PMID: 9337457)
- 71) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 72) 舟戸祐矢ほか: Jpn. J. Antibiot., 71 (1), 29 (2018)
- 73) 舟戸祐矢ほか: Jpn. J. Antibiot., 71 (6), 299 (2018)
- 74) ゾシン社内資料: 小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集
- 75) 小山貴彦ほか: Jpn. J. Antibiot., 73 (4), 103 (2020)
- 76) 小山貴彦ほか: Jpn. J. Antibiot., 74 (4), 238 (2021)
- 77) 西森司雄ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 228 (1994)
- 78) 西森司雄ほか: Chemotherapy, 42 (S-2), 242 (1994)
- 79) タゾシン承認時評価資料: 一般薬理作用
- 80) タゾシン承認時評価資料: 毒性試験
- 81) 大内田昭信ほか: The Journal of Toxicological Sciences, 19 (Suppl. II), 263 -80 (1994) (PMID: 7830291)
- 82) 竹本 稔ほか: The Journal of Toxicological Sciences, 19 (Suppl. II), 249 -62 (1994) (PMID: 7830290)
- 83) ゾシン社内資料: ゾシン静注用4.5 / ゾシン静注用2.25の配合変化試験
- 84) ゾシン社内資料: ゾシン静注用4.5g / ゾシン静注用2.25gの配合変化試験 第2報
- 85) ゾシン社内資料: ゾシン静注用4.5の配合変化試験
- 86) ゾシン社内資料: 配合変化試験結果報告書 (ZOSYN(4.5)-DP-CT-1-R)
- 87) ゾシン社内資料: 配合変化試験結果報告書 (ZOSYN(4.5)-DP-CT-2-R-1)

XI. 文献

2. その他の 参考文献

PK-PD

- a) Craig, W.A: Clin. Infect. Dis, 26(1), 1 -10 (1998)(PMID: 9455502)
- b) 三嶋廣繁: 抗菌薬のPK/PDデータブック -投与レジメン選択の手引き- 注射薬編
(戸塚恭一・山口恵三監修), 東京: 株式会社ユニオンエース(2007)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

TAZ:PIPCが1:8の配合剤は、米国のAmerican Cyanamid社(現Pfizer Inc.;ファイザー社)により臨床開発が欧米を中心に進められ、1992年フランスで初めて承認になり、次いで英国、ドイツ、米国において承認になった。

2017年9月調査では118ヶ国において承認されている。

欧米の主要4ヶ国での配合比、効能・効果及び用法・用量の概略は次のとおりである。

外国における用法・用量、効能・効果(概略)

承認国	配合比 (TAZ:PIPC) 製品名	用法・用量(概略)	効能・効果 (概略)
米国 (2011年 7月)	1:8 Zosyn	<p>成人:成人は、通常3.375gを6時間ごとに投与する。院内肺炎の場合はアミノグリコシドと併用し4.5gを6時間ごとに投与する。</p> <p>小児:9ヶ月以上、体重40kg未満の小児には112.5mg/kgを8時間ごとに投与。2ヶ月～9ヶ月の乳児には90mg/kgを8時間ごとに投与。体重40kgを超える腎機能正常な小児には成人用量を投与。(点滴静注のみ)</p> <p>2.25g、3.375g及び4.5gを、各々生理食塩液、注射用滅菌水*、5%ブドウ糖液等の希釈液10mL、15mL及び20mLで溶解し、輸液等にて50mLから150mLに希釈し、30分以上かけて点滴静注する。 *1回投与当たりの注射用滅菌水の最大量は50mL</p>	<p>成人:虫垂炎、腹膜炎、皮膚・皮膚組織感染症、蜂巣炎、皮膚膿瘍、虚血性/糖尿病性脚部感染、産後子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患、市中肺炎(中等症のみ)、院内肺炎(中等症～重症)</p> <p>小児:複雑性腹腔内感染症</p>
英国 (2011年 10月)	1:8 Tazocin	<p>成人:成人、13歳以上の若年は通常、4.5gを8時間ごとに投与。院内肺炎及び発熱性好中球減少症の場合、4.5gを6時間ごとに投与。</p> <p>小児:2～12歳の小児には、複雑性腹腔内感染症の場合には112.5mg/kgを8時間ごとに投与、発熱性好中球減少症の場合には90mg/kgを6時間ごとに投与。(点滴静注のみ)</p> <p>2.25g及び4.5gを生理食塩液、注射用滅菌水*、5%ブドウ糖液のいずれかの希釈液各々10mL及び20mLに溶解し、さらに必要な量(例えば50mL～150mL)に希釈して30分以上かけて点滴静注する。 *注射用滅菌水の1回最大推奨投与量は50mL</p>	<p>成人:重症肺炎(HAP、VAP含む)、複雑性尿路感染症(腎盂腎炎含む)、複雑性腹腔内感染症、複雑性皮膚・皮膚組織感染症(糖尿病性脚部感染含む)、敗血症、発熱性好中球減少症</p> <p>小児:発熱性好中球減少症、複雑性腹腔内感染症</p>
フランス (2008年 3月)	1:8 Tazocilline	<p>成人:成人に4.5gを8時間ごとに投与、重症度、部位、体重に応じ、1日18gまで投与可能。13歳以上の若年に通常、270～360mg/kg/日を3～4回に分割投与。(点滴静注のみ)</p> <p>2.25g及び4.5gを生理食塩液又は注射用水にて各々10mL、20mLに溶解し、50mL又は100mLの5%ブドウ糖液又は生理食塩液に希釈する。これを、30分間の点滴で投与する。</p>	<p>成人:下気道感染症、尿路感染症(前立腺炎を除く)、腹腔内感染症、胆道感染症、皮膚感染症、発熱性好中球減少症</p>

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況(つづき)

外国における用法・用量、効能・効果(概略) (つづき)

承認国	配合比 (TAZ:PIPC) 製品名	用法・用量(概略)	効能・効果 (概略)
ドイツ (2010年 2月)	1:8 Tazobac	<p>成人:成人、12歳以上の若年に通常4.5gを1日3回投与。院内肺炎及び細菌感染が疑われる好中球減少症の場合、成人に4.5gを1日3～4回投与。</p> <p>小児:2～12歳の小児には、112.5mg/kgを8時間ごとに投与。体重40kg以上の腎機能正常な小児には成人用量を8時間ごとに投与。 (点滴静注・静注)</p>	<p>成人:腹腔内感染症、市中感染による肺、皮膚・皮膚組織感染症、尿路感染症、院内肺炎、発熱性好中球減少症</p> <p>小児:腹腔内感染症(虫垂炎、腹膜炎、胆道感染症)、発熱性好中球減少症</p>
		<p>4.5gを生理食塩液、注射用水、又は5%ブドウ糖液20mL以上で溶解し、さらに以下の溶媒で希釈して、主に短時間点滴静注(20～40分)又は場合によっては低速静注(3～5分)として使用する。</p> <p>生理食塩液(最終容量50mL～150mL) 注射用水(最終容量50mL) 5%ブドウ糖液(最終容量50mL～150mL) リンゲル乳酸塩溶液(最終容量250mL又は500mL)</p>	

XII. 参考資料

2. 海外における 臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報(米国添付文書、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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。

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。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

また、海外での添付文書の記載、カテゴリー分類は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Piperacillin and tazobactam cross the placenta in humans. However, there are insufficient data with piperacillin and/or tazobactam in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. No fetal structural abnormalities were observed in rats or mice when piperacillin and tazobactam was administered intravenously during organogenesis at doses 1 to 2 times and 2 to 3 times the human dose of piperacillin and tazobactam, respectively, based on body-surface area (mg/m²). However, fetotoxicity in the presence of maternal toxicity was observed in developmental toxicity and peri/postnatal studies conducted in rats (intraperitoneal administration prior to mating and throughout gestation or from gestation day 17 through lactation day 21) at doses less than the maximum recommended human daily dose based on body-surface area (mg/m²).</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> Piperacillin is excreted in human milk; tazobactam concentrations in human milk have not been studied. No information is available on the effects of piperacillin and tazobactam on the breastfed child or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZOSYN and any potential adverse effects on the breastfed child from ZOSYN or from the underlying maternal condition.</p>

	分類
オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2022年1月)

参考:分類の概要

オーストラリア分類

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XII. 参考資料

2. 海外における 臨床支援情報 (つづき)

2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の「小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</p> <p>9.7.2 乳・幼児(2歳未満)については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。小児感染症試験での下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%(15例/26例)、2歳以上6歳未満で40.6%(13例/32例)であった。</p>

また、海外におけるTAZ:PIPC製剤の添付文書の記載は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ZOSYN for intra-abdominal infections, and nosocomial pneumonia have been established in pediatric patients 2 months of age and older.</p> <p>Use of ZOSYN in pediatric patients 2 months of age and older with intra-abdominal infections including appendicitis and/or peritonitis is supported by evidence from well-controlled studies and pharmacokinetic studies in adults and in pediatric patients. This includes a prospective, randomized, comparative, open-label clinical trial with 542 pediatric patients 2 to 12 years of age with intra-abdominal infections (including appendicitis and/or peritonitis), in which 273 pediatric patients received piperacillin and tazobactam.</p> <p>Use of ZOSYN in pediatric patients 2 months of age and older with nosocomial pneumonia is supported by evidence from well-controlled studies in adults with nosocomial pneumonia, a simulation study performed with a population pharmacokinetic model, and a retrospective, cohort study of pediatric patients with nosocomial pneumonia in which 140 pediatric patients were treated with ZOSYN and 267 patients treated with comparators (which included ticarcillin-clavulanate, carbapenems, ceftazidime, cefepime, or ciprofloxacin).</p> <p>The safety and effectiveness of ZOSYN have not been established in pediatric patients less than 2 months of age.</p> <p>Dosage of ZOSYN in pediatric patients with renal impairment has not been determined.</p>
英国の添付文書 (2021年12月)	<p>Use in children aged below 2 years</p> <p>The safety and efficacy of Tazocin in children 0-2 years of age has not been established.</p> <p>No data from controlled clinical studies are available.</p>

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) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 配合変化一覧表^{83)~87)}

〈参考〉 pH変動試験結果

試料溶液1:ゾシン静注用4.5を注射用水20mLに溶解した液

試料溶液2:ゾシン静注用4.5を生理食塩液100mLに溶解した液

試料溶液3:ゾシン静注用4.5を5%ブドウ糖注射液100mLに溶解した液

試験結果

試料溶液	試料溶液のpH	希水酸化ナトリウム試液(A) 0.1mol/L塩酸試液(B) 添加量(mL)	最終pH又は変化点pH	pH移動指数	変化所見	希釈溶液の安定性*					
						希釈液量(mL)	試験項目	添加直後	30分後	1時間後	3時間後
1	6.04	(A) 10.0	8.05	2.01	なし	—	—	—	—	—	—
		(B) 3.6	5.19	0.85	白色の不溶物	20	外観	白色の不溶物	白色の不溶物	白色の不溶物	白色の不溶物
							pH	5.08	5.07	5.09	5.13
		500	外観	白色の不溶物	白色の不溶物	白色の不溶物	白色の不溶物				
pH	4.11		4.14	4.14	4.12						
2	5.61	(A) 10.0	10.51	4.90	なし	—	—	—	—	—	
		(B) 0.9	3.61	2.00	白色の不溶物	20	外観	無色澄明	白色の不溶物	白色の不溶物	白色の不溶物
							pH	3.59	3.64	4.24	4.37
		500	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
pH	3.98		4.05	4.02	4.00						
3	5.69	(A) 10.0	10.54	4.85	なし	—	—	—	—	—	
		(B) 1.1	3.65	2.04	白色の不溶物	20	外観	無色澄明	白色の不溶物	白色の不溶物	白色の不溶物
							pH	3.63	4.32	4.30	4.43
		500	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明				
pH	3.98		4.00	4.01	4.00						

*保存条件 室温(室内散乱光下1000 lx):温度22~24℃、照度1058~1128 lx

(測定結果)

①注射用水20mLに溶解した液10mL(試料溶液1)

希水酸化ナトリウム液を等量加えても変化は認められなかったが(最終pH:8.05)、0.1mol/L塩酸試液3.6mLを加えた時点で、白色の不溶物を認め、変化点のpHは5.19であった。更に、注射用水20mL又は500mLを加えても、3時間放置したが、いずれも添加直後から白色の不溶物が認められた。

②生理食塩液100mLに溶解した液10mL(試料溶液2)

希水酸化ナトリウム液を等量まで加えても変化は認められなかったが(最終pH:10.51)、0.1mol/L塩酸試液0.9mLを加えた時点で、わずかに白色の不溶物を認め、変化点のpHは3.61であった。更に、注射用水20mLを加えた時、直後に白色の不溶物が溶解し、無色澄明となったが、30分後に白色の不溶物を認め、pHが上昇した。一方、注射用水500mLを加えた時は、直後に白色の不溶物が溶解して無色澄明となり、3時間放置しても変化は認められなかった。

③5%ブドウ糖注射液100mLに溶解した液10mL(試料溶液3)

希水酸化ナトリウム液を等量加えても変化は認められなかったが(最終pH:10.54)、0.1mol/L塩酸試液1.1mLを加えた時点で白色の不溶物を認め、変化点のpHは3.65であった。更に、注射用水20mLを加えた時、直後に白色の不溶物が溶解し、無色澄明となったが、30分後に白色の不溶物を認め、pHが上昇した。一方、注射用水500mLを加えた時は、直後に白色の不溶物が溶解して無色澄明となり、3時間放置しても変化は認められなかった。

XIII. 備考

試験方法 本剤4.5gを生理食塩液100mL(配合方法1)又は注射用水20mL(配合方法2)に溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合した。混合液は室内散乱光下(1000 lx)又は白色蛍光灯照射下(1012~1064 lx)に保存し、混合直後、3時間、6時間、24時間後に、外観観察、pH測定及びタゾバクタム・ピペラシリンの力価測定(液体クロマトグラフィー)を実施した。

試験実施年月

2006年6月~2008年1月……①

2010年7月~2010年9月……②

2012年4月~2012年7月……③

2014年10月~2014年11月……④

2016年2月~2016年3月……⑤

■:外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化				残存力価 (%)				試験実施年月	
	製品名	含量 容量	外観 pH	配合方法	直後	3hr	6hr	24hr	成分	直後	3hr	6hr		24hr
催眠鎮静剤、 抗不安剤	ドルミカム注射液 10mg	10mg 2mL	無色澄明 3.32	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.5	99.0	100.6	③
					5.14	5.09	5.03	4.80		100	99.5	99.0	99.1	
解熱鎮痛 消炎剤	ソセゴン注射液 30mg	30mg 1mL	無色澄明 4.18	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.6	99.9	100.4	①
					5.06	5.03	4.96	4.77		100	99.3	99.4	98.5	
精神神経 用剤	アタラックス-P 注射液 (25mg/mL)	25mg 1mL	無色澄明 4.24	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	100.0	100.1	99.3	①
					5.63	5.44	5.30	4.95		100	100.1	100.1	99.0	
					5.73	5.46	5.32	4.90		TAZ PIPC	100	99.6	99.2	
強心剤	ドバミン塩酸塩点滴 静注液600mgキット 「ファイザー」	600mg 200mL	無色澄明 3.44	2	無色澄明	—	—	微黄色の液、 極微量の結晶	TAZ PIPC	100	99.7	99.8	99.2	③
					4.03	4.55	4.45	4.11		100	99.1	98.6	96.9	
					8.62	7.92	7.54	6.26		TAZ PIPC	100	92.9	92.3	
利尿剤	ランソックス注 100mg	100mg 10mL	無色澄明 8.98	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	100.2	100.5	99.9	②
					5.90	5.63	5.47	5.04		100	100.2	100.6	99.2	
その他の 循環器官 用薬	ニコリン注射液 500mg	500mg 10mL	無色澄明 7.19	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	100.2	100.1	99.8	①
					6.22	6.03	5.91	5.57	PIPC	100	100.2	100.2	99.5	①
去たん剤	ビソルボン注4mg	4mg 2mL	無色澄明 2.71	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.1	99.8	98.9	①
					5.18	5.10	5.02	4.79	PIPC	100	99.1	99.6	97.9	①
消化性 潰瘍用剤	ガスター注射液 20mg	20mg/2mL 18mL ^{c)}	無色澄明 6.01	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	100.0	99.3	99.5	③
					5.47	5.42	5.35	5.08		100	100.2	99.3	99.0	
その他の 消化器官 用薬	カイトリル注3mg	3mg 3mL	無色澄明 5.28	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.9	99.1	98.4	①
					5.46	5.35	5.27	4.97		100	100.0	99.2	98.2	
副腎 ホルモ ン剤	ソル・コーテフ静注 用1000mg	1g 8mL ^{a)}	無色澄明 7.54	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.8	100.3	98.7	①
					7.41	7.22	7.11	6.74		100	99.7	100.1	98.3	
	オルガドロン注射液 3.8mg	3.8mg 1mL	無色澄明 7.99	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.7	99.3	99.0	①
					6.06	5.85	5.71	5.22		100	99.8	99.4	98.8	
	ソル・メドロール静 注用500mg	500mg 8mL ^{a)}	無色澄明 7.61	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	100.9	100.3	99.1	①
					7.34	7.16	7.06	6.64		100	100.6	99.9	98.5	
リンデロン注20mg (2%)	20mg 1mL	無色澄明 7.98	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	101.1	100.6	100.6	①	
				6.45	6.20	6.04	5.43		100	101.2	100.7	100.5		
水溶性プレドニン 50mg	50mg 5mL ^{b)}	無色澄明 6.89	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.2	98.8	98.9	①	
				6.46	6.31	6.18	5.57		100	99.2	98.9	98.8		
水溶性ハイドロコ ートン注射液500mg	500mg 10mL	無色澄明 7.98	1	無色澄明	—	—	—	TAZ PIPC	100	99.2	98.4	93.1	①	
				7.72	7.26	7.02	6.49		100	99.2	98.7	95.3		

—: 変化なし a) 添付溶解液で溶解 b) 注射用水で溶解 c) 生理食塩液で溶解

試験実施年月は上記①~⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法1：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

配合方法2：本剤4.5gを注射用水20mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

■:外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化				残存力価 (%)				試験 実施 年月	
	製品名	含量 容量	外観 pH	配合 方法	直後	3hr	6hr	24hr	成分	直後	3hr	6hr		24hr
その他の ホルモン剤	ヒューマリンR注 100単位/mL	1000単位 10mL	無色澄明 7.32	1	無色澄明 5.77	— 5.44	— 5.31	— 4.92	TAZ PIPC	100 100	100.1 99.6	99.6 99.8	101.0 98.6	③
	セファランチン注 10mg	10mg 2mL	微黄色澄明 3.14	1	無色澄明 5.59	— 5.38	— 5.25	— 4.88	TAZ PIPC	100 100	99.1 99.1	100.2 100.0	98.2 97.4	①
ビタミン B1剤	アリナミンF100注	100mg 20mL	無色澄明 3.26	1	無色澄明 4.88	— 4.85	— 4.83	— 4.70	TAZ PIPC	100 100	99.5 99.5	99.4 99.3	99.5 97.5	①
ビタミン B剤	バンツール注射液 100mg	100mg 1mL	無色澄明 5.70	1	無色澄明 5.53	— 5.40	— 5.30	— 4.96	TAZ PIPC	100 100	99.2 99.2	99.3 99.3	98.4 98.1	①
	フラビタン注射液 10mg	10mg 1mL	橙色澄明 5.78	1	黄色澄明 5.58	— 5.39	— 5.26	— 4.94	TAZ PIPC	100 100	100.2 100.1	99.4 99.3	98.9 98.3	①
ビタミン C剤	ビタミンC注 「フソー」・500mg	500mg 2mL	無色澄明 6.82	1	無色澄明 6.34	— 5.88	— 5.61	— 5.08	TAZ PIPC	100 100	95.6 98.7	91.7 97.4	71.6 86.4	①
	ピタシミン注射液 100mg	100mg 1mL	無色澄明 7.19	1	無色澄明 6.14	— 5.76	— 5.55	— 5.06	TAZ PIPC	100 100	98.6 99.2	98.0 99.0	92.9 95.7	①
混合ビタミン 剤	ネオラミン・スリー ピー液（静注用）	10mL	微帯褐淡赤色 澄明 4.12	1	微赤色澄明 4.66	— 4.63	— 4.59	— 4.53	TAZ PIPC	100 100	99.5 99.5	99.4 97.6	98.6 94.3	①
	ビタメジン静注用	20mL ^{b)}	赤色澄明 4.60	1	淡赤色澄明 4.87	— 4.84	— 4.81	— 4.69	TAZ PIPC	100 100	98.4 98.1	99.3 98.6	96.4 94.1	①
カルシウム 剤	カルチコール注射液 8.5%10mL	850mg 10mL	無色澄明 7.20	1	無色澄明 6.04	— 5.89	— 5.77	— 5.42	TAZ PIPC	100 100	98.4 98.5	98.8 98.8	97.6 97.8	①
無機質製剤	エレメンミック注	2mL	暗赤褐色 コロイド状 5.44	1	帯黄淡褐色澄 明5.28	— 4.80	— 4.69	— 4.51	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.3	101.0 100.1	98.3 92.8	②
	フェジン静注40mg	40mg 2mL	暗褐色の液 9.97	1	褐色澄明 7.35	褐色の液 —	— —	— —	TAZ PIPC	100 100	— —	— —	— —	①
糖 類 剤	大塚糖液5%	5% 250mL	無色澄明 4.84	2	無色澄明 5.57	— 5.44	— 5.33	— 4.99	TAZ PIPC	100 100	100.1 100.2	99.8 99.7	99.0 98.7	①
	大塚糖液50%	50% 20mL	無色澄明 3.77	1	無色澄明 5.49	— 5.32	— 5.21	— 4.89	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.6	99.9 99.7	99.4 98.6	①
	キシリトール注5% 「フソー」	5% 200mL	無色澄明 6.04	2	無色澄明 5.67	— 5.51	— 5.39	— 5.04	TAZ PIPC	100 100	100.4 100.2	99.9 99.6	100.0 99.0	①
	ハイカリック液-2号	700mL	無色澄明 4.38	2	無色澄明 4.38	— 4.37	— 4.38	— 4.38	TAZ PIPC	100 100	99.9 99.9	99.7 99.1	99.0 95.9	①
	マンニトールS注 射液	300mL	無色澄明 5.56	2	無色澄明 5.64	— 5.50	— 5.38	— 5.04	TAZ PIPC	100 100	100.3 100.1	99.6 99.4	99.3 98.3	①
たん 白 ア ミノ 酸 製 剤	アミノレバン点滴静注	500mL	無色澄明 5.87	2	無色澄明 5.85	— 5.70	— 5.61	— 5.42	TAZ PIPC	100 100	91.2 92.8	86.3 88.7	72.2 76.9	①
	モリアミンS注	200mL	無色澄明 6.02	2	無色澄明 6.05	— 5.70	— 5.53	— 5.12	TAZ PIPC	100 100	89.6 91.4	84.0 86.9	71.5 76.4	①
	モリブロンF輸液	200mL	無色澄明 5.99	2	無色澄明 6.00	— 5.87	— 5.82	— 5.70	TAZ PIPC	100 100	90.5 89.8	87.1 85.9	81.6 78.8	①
	プラスアミノ輸液	500mL	無色澄明 4.46	2	無色澄明 4.48	— 4.48	— 4.48	— 4.46	TAZ PIPC	100 100	99.1 98.4	98.9 97.8	96.3 91.8	①
	アミゼットB輸液	200mL	無色澄明 6.50	2	無色澄明 6.37	— 6.18	— 6.16	— 6.12	TAZ PIPC	100 100	84.3 84.9	82.7 83.1	79.8 78.2	①

—：変化なし /：未測定 b) 注射用水で溶解

試験実施年月は、P110上部の①～⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法1：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

配合方法2：本剤4.5gを注射用水20mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

■：外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化				残存力価 (%)				試験 実施 年月	
	製品名	含量 容量	外観 pH	配合方法	直後	3hr	6hr	24hr	成分	直後	3hr	6hr		24hr
たん 白 ア ミ ノ 酸 製 剤	ネオアミュー輸液	200mL	無色澄明 7.16	2	無色澄明 7.07	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	92.6 91.7	88.9 87.6	79.8 78.6	①
	キドミン輸液	200mL	無色澄明 6.93	2	無色澄明 6.62	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	82.9 82.8	81.2 80.9	77.6 76.2	①
	ビーエヌツイン-2号輸液	1100mL	無色澄明 5.08	2	無色澄明 5.10	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	98.6 98.4	97.7 97.4	93.8 92.5	①
	フルカリック1号輸液	903mL	微黄色澄明 5.05	2	微黄色澄明 5.05	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.2 99.2	97.7 97.7	94.7 93.8	①
	フルカリック2号輸液	1003mL	微黄色澄明 5.30	2	微黄色澄明 5.30	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	98.5 98.3	96.8 96.4	91.4 90.0	①
	フルカリック3号輸液	1103mL	微黄色澄明 5.48	2	微黄色澄明 5.47	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	96.7 96.6	95.0 94.8	87.7 86.5	①
	ビーフリード輸液	1000mL	無色澄明 6.68	2	無色澄明 6.67	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	98.2 98.5	97.3 97.5	90.7 90.4	②
	ネオパレン1号輸液	2000mL	黄色澄明 5.58	2	黄色澄明 5.57	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.2	99.4 99.0	97.2 95.6	②
臓器製剤	アダラビン9号注 1mL	1mL	帯褐色澄明 6.17	1	黄色澄明 5.66	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.2 100.2	99.9 99.8	99.3 98.9	①
血 液 代 用 剤	アクトット輸液	500mL	無色澄明 5.38	2	無色澄明 5.40	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.8	99.7 99.7	98.8 99.1	①
	EL-3号輸液	500mL	無色澄明 5.44	2	無色澄明 5.45	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.1	100.1 100.3	99.3 99.2	①
	ソリタ-T3号輸液	500mL	無色澄明 5.09	2	無色澄明 5.14	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.8	99.3 99.5	97.6 97.7	①
	ソルデム3A輸液	1000mL	無色澄明 6.15	2	無色澄明 5.98	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.5	99.4 99.0	98.7 96.1	②
	フィジオゾール3号輸液	500mL	無色澄明 4.62	2	無色澄明 4.66	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.7	99.3 99.5	98.7 97.9	①
	フルクトラクト注	500mL	無色澄明 4.71	2	無色澄明 4.75	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.7	99.7 99.0	98.6 97.2	①
	ポタコールR輸液	500mL	無色澄明 4.88	2	無色澄明 4.90	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 98.8	99.1 97.7	98.2 91.9	①
	ラクテック注	250mL	無色澄明 6.71	2	無色澄明 6.30	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.3 99.0	99.5 98.9	97.6 92.0	①
	ラクテックG輸液	250mL	無色澄明 6.48	2	無色澄明 6.20	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.1 98.8	98.7 97.8	96.8 92.8	①
	KN1号輸液	200mL	無色澄明 4.77	2	無色澄明 5.47	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.5	99.3 99.0	99.4 98.7	①
	KN3号輸液	500mL	無色澄明 5.35	2	無色澄明 5.36	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.7	99.8 99.4	98.3 96.9	①
	大塚食塩注10%	20mL	無色澄明 6.01	1	無色澄明 5.52	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	95.7 96.1	99.0 99.0	98.8 98.6	①
	KCL補正液 1mEq/mL	1.491g 20mL	黄色澄明 5.49	1	黄色澄明 5.25	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.2 98.9	99.8 99.6	99.6 98.5	③
	ソルアセットD輸液	500mL	無色澄明 5.78	2	無色澄明 5.75	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	101.5 101.5	101.3 101.3	99.2 99.2	⑤

—：変化なし

試験実施年月は、P110上部の①～⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法1：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

配合方法2：本剤4.5gを注射用水20mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

■：外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化				残存力価 (%)				試験実施年月	
	製品名	含量容量	外観pH	配合方法	直後	3hr	6hr	24hr	成分	直後	3hr	6hr		24hr
止血剤	アドナ注（静脈用） 50mg	50mg 10mL	橙赤色澄明 5.78	1	帯褐色澄明 5.54	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.1	99.6 99.7	100.0 99.8	①
	トランサミン注5%	250mg 5mL	無色澄明 7.50	1	無色澄明 6.46	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.9 100.0	100.0 100.0	99.7 99.4	①
	レプチラーゼ注 1単位	1単位 1mL	無色澄明 6.67	1	無色澄明 5.68	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.6	99.6 99.6	99.0 98.5	①
血液凝固阻 止剤	フラグミン静注 5000単位/5mL	5000単位 5mL	無色澄明 6.46	1	無色澄明 5.61	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.0 99.0	98.8 98.9	98.7 98.2	①
	ヘパリンナトリウム注 1万単位/10mL「ニプロ」	1万単位 10mL	無色澄明 6.89	1	無色澄明 5.47	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.1 100.1	99.9 100.0	100.0 99.1	④
	リコモジュリン点滴 静注用12800	12800U 2mL ^e	無色澄明 7.20	1	無色澄明 5.90	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.0	99.2 99.2	99.3 98.8	④
肝臓疾患用 剤	強力ネオミノファー ゲンシー静注20mL	20mL	無色澄明 6.50	1	無色澄明 5.73	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	98.8 98.9	98.2 98.2	97.1 96.1	①
解毒 剤	タチオン注射用 200mg	200mg 3mL ^{a)}	無色澄明 5.55	1	無色澄明 5.62	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	101.7 101.5	100.6 100.5	100.0 99.4	①
	メイロン静注7%	250mL	無色澄明 8.05	2	無色澄明 8.10	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	98.6 93.8	97.2 87.6	89.2 58.2	①
他に分類さ れない代謝 性医薬品	注射用 エフオーワイ100	100mg 5mL ^{b)}	無色澄明 5.15	1	無色澄明 5.39	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.5 99.2	100.3 99.7	99.7 98.2	②
	注射用 エラスボール100	100mg 10mL ^{e)}	無色澄明 7.60	1	無色澄明 7.12	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.0 107.0	100.0 99.4	98.0 96.9	②
	注射用フサン10	10mg 10mL ^{b)}	無色澄明 3.76	1	無色澄明 5.21	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.5	99.1 99.1	99.3 97.9	②
アルキル化 剤	注射用エンドキサン 500mg	500mg 25mL ^{e)}	無色澄明 5.89	1	無色澄明 5.56	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.8	99.6 99.6	99.2 98.5	①
	キロサイド注60mg	60mg 3mL	無色澄明 8.66	1	無色澄明 5.97	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.3 99.7	100.0 100.2	99.8 99.9	①
代謝拮 抗剤	サンラビン 点滴静注用250mg	250mg 25mL ^{b)}	無色澄明 6.62	1	無色僅微濁 5.83	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.5	99.9 99.8	/ /	①
	メソトレキセート点 滴静注液200mg	200mg 8mL	黄色澄明 8.46	1	黄色澄明 6.91	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.6	99.8 99.6	99.8 99.2	①
	5-FU注250mg	250mg 5mL	無色澄明 8.36	1	無色澄明 8.32	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	91.9 89.3	86.3 81.9	74.6 69.4	①
	ジェムザール注射用 1g	1g 25mL ^{e)}	無色澄明 3.02	1	白色の不溶物 3.64	/	/	/	TAZ PIPC	/	/	/	/	①
抗腫瘍性 製剤 抗生物質	ダウノマイシン静注 用20mg	20mg 10mL ^{e)}	赤色澄明 6.31	1	橙色澄明 5.69	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.7 100.7	100.2 100.3	99.8 99.3	①
	ブレオ注射用15mg	15mg 5mL ^{e)}	無色澄明 5.33	1	無色澄明 5.65	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.6 100.5	100.0 99.9	98.9 98.5	①
	ペブレオ注射用 10mg	10mg 5mL ^{e)}	無色澄明 5.27	1	無色澄明 5.54	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.1 99.8	100.1 99.8	101.1 99.4	①
	マイトマイシン注用 2mg	2mg 5mL ^{b)}	紫色澄明 7.09	1	無色澄明 5.62	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	98.9 99.1	99.0 99.1	97.5 97.2	①

—：変化なし /：未測定 a) 添付溶解液で溶解 b) 注射用水で溶解 c) 生理食塩液で溶解

試験実施年月は、P110上部の①～⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法1：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

配合方法2：本剤4.5gを注射用水20mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

*1：配合薬剤に生理食塩液を加えて250mLとし、混合

■：外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化				残存力価 (%)				試験実施年月	
	製品名	含量 容量	外観 pH	配合方法	直後	3hr	6hr	24hr	成分	直後	3hr	6hr		24hr
その他の腫瘍用剤	ピンパニール注射用5KE	5KE 2mL ^{a)}	白色濁りあり 6.75	1	無色僅微濁 5.86	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.7 100.8	100.4 100.7	99.3 99.0	①
	パラプラチン注射液450mg	450mg 45mL	無色澄明 6.32	2*1	無色澄明 5.73	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.8 100.6	99.7 100.2	96.6 99.8	④
主としてグラム陽性菌に作用するもの	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g ^{※1)}	0.5g 100mL ^{c)}	無色澄明 3.87	2	無色澄明 5.14	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.8	99.8 99.8	99.4 98.2	①
	注射用タゴシッド200mg	200mg 7mL ^{b)}	微帯褐淡黄色 澄明 7.53	1	無色澄明 7.50	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.3 99.0	99.6 99.2	98.8 97.8	①
	ダラシンS注射液300mg	300mg 2mL	無色澄明 6.61	1	無色澄明 6.70	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.8	99.4 99.2	99.0 98.2	①
	キュビシン静注用350mg	350mg 7mL ^{c)}	淡黄色澄明 4.51	1	微黄色澄明 4.69	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.8	99.9 99.2	99.2 96.3	③
	テイコプラニン点滴静注用200mg「明治」	200mg 5mL ^{c)}	無色澄明 7.40	1	無色澄明 7.36	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.6 100.6	100.4 100.4	100.0 100.0	⑤
	アザクタム注射用1g	1g 10mL ^{b)}	無色澄明 5.19	1	無色澄明 5.33	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.7	99.6 99.3	99.0 98.4	①
主としてグラム陰性菌に作用するもの	アミカシン硫酸塩注射液200mg「日医工」 ^{※2)}	200mg 2mL	無色澄明 6.72	1	無色澄明 6.42	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.4 99.5	98.9 99.0	97.8 98.0	①
	タイガシル点滴静注用50mg	50mg 5mL ^{c)}	橙色澄明 5.11	1	黄色澄明 5.33	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	100.2 100.1	100.2 100.2	99.6 99.7	⑤
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	コアキシン注射用1g	1g 5mL ^{b)}	淡黄色澄明 5.14	1	無色澄明 5.41	—	微黄色澄明 4.96	淡黄色澄明 4.63	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.0	99.6 99.7	98.4 97.6	①
	セフメタゾン静注用2g	2g 20mL ^{b)}	無色澄明 4.92	1	無色澄明 5.21	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.9 99.8	100.3 99.9	99.7 97.4	①
	チエナム点滴静注用0.5g	0.5g 100mL ^{c)}	無色澄明 7.36	2	無色澄明 7.36	—	—	淡黄色澄明 5.86	TAZ PIPC	100 100	99.9 99.8	99.9 99.7	98.5 97.8	①
	ピクシリン注射用1g	1g 4mL ^{b)}	微黄色澄明 9.45	1	無色澄明 8.55	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.3 96.5	98.5 94.7	96.8 89.6	①
	パニマイシン注射液100mg ^{※2)}	100mg 2mL	無色澄明 7.13	1	無色澄明 6.47	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	97.3 97.3	97.2 97.0	95.9 94.9	①
	パンスポリン静注用1g	1g 20mL ^{b)}	淡黄色澄明 6.28	1	無色澄明 6.64	微黄色澄明 6.60	微黄色澄明 6.56	淡黄色澄明 6.32	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.5	100.4 99.5	100.4 98.9	①
	ベストコール静注用1g	1g 20mL ^{b)}	微黄色澄明 7.15	1	無色澄明 7.32	—	微黄色澄明 7.14	微黄色澄明 6.81	TAZ PIPC	100 100	99.9 99.7	99.6 99.3	99.0 98.2	①
	ロセフィン静注用1g	1g 10mL ^{b)}	淡黄色澄明 6.78	1	無色澄明 6.17	微黄色澄明 6.09	微黄色澄明 6.01	淡黄色澄明 5.76	TAZ PIPC	100 100	99.0 99.1	99.2 99.3	98.7 98.8	①
	フルマリン静注用1g	1g 10mL ^{b)}	微黄色澄明 4.81	1	無色澄明 5.29	—	—	—	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.7	99.7 99.6	99.1 98.7	①

注1) 塩酸バンコマイシン点滴静注用の添付文書によると生理食塩液溶解時のpHが2.5~4.5であることから、配合濃度や配合方法によっては、pHが酸性側に推移し本剤の沈殿が生じる可能性が考えられる。

注2) **ゾシン静注用2.25、4.5、ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5の添付文書** 適用上の注意に「アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別投与で投与すること。」と記載している。

—：変化なし a) 添付溶解液で溶解 b) 注射用水で溶解 c) 生理食塩液で溶解

試験実施年月は、P110上部の①~⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法1：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

配合方法2：本剤4.5gを注射用水20mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の注射剤、輸液と混合

■：外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化				残存力価(%)				試験実施年月	
	製品名	含量 容量	外観 pH	配合方法	直後	3hr	6hr	24hr	成分	直後	3hr	6hr		24hr
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ファーストシン静注用1g	1g 20mL ^{b)}	淡黄色澄明 7.98	1	微黄色澄明 7.96	— 7.48	— 7.32	無色澄明 7.04	TAZ PIPC	100 100	100.2 99.4	100.2 99.4	100.3 97.7	①
	メロペン点滴用バイアル0.5g	0.5g 100mL ^{c)}	無色澄明 7.96	2	無色澄明 7.95	— 7.74	— 7.70	— 7.29	TAZ PIPC	100 100	99.2 98.3	99.7 97.9	98.3 93.7	①
	オメガシン点滴用0.3g	0.3g 100mL ^{c)}	無色澄明 5.13	2	無色澄明 5.55	— 5.34	— 5.28	— 4.83	TAZ PIPC	100 100	99.9 99.7	99.9 99.7	99.4 98.4	①
	カルベニン点滴用0.5g	0.5g 100mL ^{c)}	微黄色澄明 6.63	2	微黄色澄明 6.46	— 6.26	— 6.14	帯褐色澄明 5.68	TAZ PIPC	100 100	99.5 99.4	99.4 99.3	97.7 97.6	①
	ゲンタシン注60 ^{®2)}	60mg 1.5mL	無色澄明 5.34	1	無色澄明 5.43	— 5.22	— 5.04	— 4.75	TAZ PIPC	100 100	99.3 98.8	99.7 99.0	99.0 97.1	①
	フィニバックス点滴静注用0.25g	0.25g 20mL ^{d)}	無色澄明 5.19	1	無色澄明 5.57	— 5.39	— 5.27	— 4.95	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.1	99.6 99.7	99.1 98.6	①
	スルペラゾン静注用1g	1g 4mL ^{b)}	微黄色澄明 5.64	1	無色澄明 5.60	— 5.44	— 5.30	— 4.97	TAZ PIPC	100 100	100.2 100.3	100.1 100.2	98.6 98.2	①
	セファメジンα注射用1g	1g 10mL ^{d)}	無色澄明 5.41	1	無色澄明 5.42	— 5.39	— 5.36	— 5.17	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.8	99.6 99.6	99.1 99.0	⑤
	ホスミシンS静注用2g	2g 20mL ^{b)}	無色澄明 7.34	1	無色澄明 7.44	— 7.40	— 7.37	— 7.29	TAZ PIPC	100 100	98.6 98.1	99.4 98.6	96.5 94.6	⑤
	スルバシリン静注用1.5g	1g 10mL ^{d)}	無色澄明 8.77	1	無色澄明 8.67	— 7.95	— 7.78	— 7.42	TAZ PIPC	100 100	100.1 97.4	98.7 94.7	96.4 89.2	⑤
	主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	ジシロマック点滴静注用500mg	500mg 4.8mL ^{b)}	無色澄明 6.49	1	無色澄明 6.54	— 6.50	— 6.49	— 6.36	TAZ PIPC	100 100	99.5 99.5	99.6 99.8	100.0 99.4
主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	ミノマイシン点滴静注用100mg	100mg 5mL ^{b)}	黄色澄明 2.31	1	黄色澄明 4.36	— 4.34	— 4.33	黄色澄明、針状結晶 —	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.3	99.8 98.9	/ /	①
主としてカビに作用するもの	ファンガード点滴用75mg	75mg 100mL ^{c)}	無色澄明 5.70	2	無色澄明 5.63	— 5.47	— 5.34	— 4.98	TAZ PIPC	100 100	100.3 100.3	100.8 101.2	99.5 99.4	①
合成抗菌剤	クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL	500mg 100mL	淡黄色澄明 4.80	2	淡黄色澄明 5.07	淡黄色の液、白色結晶 5.05	淡黄色の液、白色結晶 5.06	淡黄色の液、白色結晶 /	TAZ PIPC	100 100	/ /	/ /	/ /	③
その他の化学療法剤	ジフルカン静注液200mg	200mg 100mL	無色澄明 5.73	2	無色澄明 5.60	— 5.42	— 5.30	— 4.95	TAZ PIPC	100 100	99.3 99.2	98.9 99.1	98.3 97.9	①

注2) **ゾシン静注用2.25、4.5、ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5の添付文書** 適用上の注意に「アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別投与で投与すること。」と記載している。

—：変化なし /：未測定 a) 添付溶解液で溶解 b) 注射用水で溶解 c) 生理食塩液で溶解

試験実施年月は、P110上部の①～⑤を参照してください。

XIII.備考

試験方法 本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の輸液、注射剤と1:1の比率で混合した(配合方法3)。混合液は室内散乱光下(1000 lx)又は白色蛍光灯照射下(1012~1064 lx)に保存し、混合直後、1時間、3時間後に、外観観察、pH測定及びタゾバクタム・ピペラシリンの力価測定(液体クロマトグラフィー)を実施した。

☐:外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化			残存力価(%)			試験実施年月	
	製品名	含量容量	外観 pH	配合方法	直後	1hr	3hr	成分	直後	1hr		3hr
強心剤	ドパミン塩酸塩点滴静注液 600mg キット「ファイザー」	600mg 200mL	無色澄明 3.44	3	無色澄明 4.82	— 4.78	— 4.76	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.7	100.0 99.9	③
	大塚糖液 5%	5% 250mL	無色澄明 4.84	3	無色澄明 5.57	— 5.51	— 5.39	TAZ PIPC	100 100	99.7 99.8	99.8 99.8	①
糖類剤	キシリトール注 5%「フソー」	5% 200mL	無色澄明 6.04	3	無色澄明 5.61	— 5.53	— 5.42	TAZ PIPC	100 100	100.1 100.0	100.1 99.9	①
	ハイカリック液-2号	700mL	無色澄明 4.38	3	無色澄明 4.44	— 4.45	— 4.45	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.7	99.6 99.4	①
	マンニトール S 注射液	300mL	無色澄明 5.56	3	無色澄明 5.59	— 5.53	— 5.41	TAZ PIPC	100 100	99.9 100.0	99.6 99.8	①
	アミノレバン点滴静注	500mL	無色澄明 5.87	3	無色澄明 5.81	— 5.68	— 5.58	TAZ PIPC	100 100	98.7 99.1	96.9 97.8	①
たんぱくアミノ酸製剤	モリアミン S 注	200mL	無色澄明 6.02	3	無色澄明 5.99	— 5.80	— 5.64	TAZ PIPC	100 100	96.5 97.4	94.1 95.7	①
	モリブロン F 輸液	200mL	無色澄明 5.99	3	無色澄明 5.97	— 5.89	— 5.83	TAZ PIPC	100 100	97.4 97.6	94.9 95.4	①
	プラスアミノ輸液	500mL	無色澄明 4.46	3	無色澄明 4.55	— 4.55	— 4.54	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.4	99.5 99.9	①
	アミゼット B 輸液	200mL	無色澄明 6.50	3	無色澄明 6.34	— 6.21	— 6.15	TAZ PIPC	100 100	94.3 94.6	92.2 92.4	①
	ネオアミュー輸液	200mL	無色澄明 7.16	3	無色澄明 7.03	— 6.89	— 6.76	TAZ PIPC	100 100	97.9 98.1	96.6 96.6	①
	キドミン輸液	200mL	無色澄明 6.93	3	無色澄明 6.59	— 6.38	— 6.32	TAZ PIPC	100 100	93.0 93.7	91.3 92.1	①
	ビーエヌツイン-2号輸液	1100mL	無色澄明 5.08	3	無色澄明 5.16	— 5.13	— 5.13	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.7	99.4 99.5	①
	フルカリック 1号輸液	903mL	微黄色澄明 5.05	3	微黄色澄明 5.13	— 5.10	— 5.10	TAZ PIPC	100 100	100.6 100.5	100.5 100.3	①
	フルカリック 2号輸液	1003mL	微黄色澄明 5.30	3	微黄色澄明 5.36	— 5.33	— 5.30	TAZ PIPC	100 100	98.9 99.0	99.0 98.9	①
	フルカリック 3号輸液	1103mL	微黄色澄明 5.48	3	微黄色澄明 5.54	— 5.50	— 5.46	TAZ PIPC	100 100	99.1 99.3	98.3 98.5	①

—:変化なし

試験実施年月は、P110上部の①~⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法3：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の輸液、注射剤と1：1の比率で混合

*1：配合薬剤を生理食塩液1Lに溶解し、混合

*2：配合薬剤に生理食塩液を加えて100mLとし、混合

■：外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化			残存力価 (%)			試験実施年月	
	製品名	含量容量	外観 pH	配合方法	直後	1hr	3hr	成分	直後	1hr		3hr
たん白 アミノ酸 製剤	ビーフリード輸液	1000mL	無色澄明 6.68	3	無色澄明 6.72	— 6.70	— 6.68	TAZ PIPC	100 100	99.4 99.5	98.9 99.4	②
	ネオバレン 1 号輸液	2000mL	黄色澄明 5.58	3	黄色澄明 5.58	— 5.58	— 5.59	TAZ PIPC	100 100	100.4 100.1	99.2 99.3	②
血液代用薬	アクチット輸液	500mL	無色澄明 5.38	3	無色澄明 5.38	— 5.39	— 5.34	TAZ PIPC	100 100	99.9 100.1	99.4 99.6	①
	EL-3 号輸液	500mL	無色澄明 5.44	3	無色澄明 5.44	— 5.43	— 5.42	TAZ PIPC	100 100	100.3 99.8	100.2 100.1	①
	ソリタ-T3 号輸液	500mL	無色澄明 5.09	3	無色澄明 5.19	— 5.18	— 5.17	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.9	99.7 100.0	①
	ソルデム 3A 輸液	1000mL	無色澄明 6.15	3	無色澄明 6.65	— 5.61	— 5.52	TAZ PIPC	100 100	99.4 99.0	99.1 98.4	②
	フィジオゾール 3 号輸液	500mL	無色澄明 4.62	3	無色澄明 4.76	— 4.76	— 4.76	TAZ PIPC	100 100	99.3 99.4	99.2 99.2	①
	フルクトラクト注	500mL	無色澄明 4.71	3	無色澄明 4.84	— 4.83	— 4.82	TAZ PIPC	100 100	99.9 99.9	100.0 99.9	①
	ポタコール R 輸液	500mL	無色澄明 4.88	3	無色澄明 4.99	— 4.99	— 4.98	TAZ PIPC	100 100	99.8 100.1	99.7 99.9	①
	ラクテック注	250mL	無色澄明 6.71	3	無色澄明 6.08	— 6.01	— 5.91	TAZ PIPC	100 100	102.1 102.1	102.3 102.3	①
	ラクテック G 輸液	250mL	無色澄明 6.48	3	無色澄明 5.95	— 5.90	— 5.79	TAZ PIPC	100 100	99.4 99.5	99.2 99.6	①
	KN1 号輸液	200mL	無色澄明 4.77	3	無色澄明 5.55	— 5.48	— 5.38	TAZ PIPC	100 100	100.1 100.2	99.6 99.7	①
	KN3 号輸液	500mL	無色澄明 5.35	3	無色澄明 5.39	— 5.38	— 5.35	TAZ PIPC	100 100	99.6 99.9	99.6 99.9	①
	ソルASET D 輸液	500mL	無色澄明 5.78	3	無色澄明 5.78	— 5.78	— 5.78	TAZ PIPC	100 100	100.1 100.1	100.6 100.4	⑤
血液凝固阻 止剤	ヘパリン Na 注 1万単位/10mL「モチダ」	1万単位 10mL	無色澄明 6.13	3*1	無色澄明 5.74	— 5.63	— 5.52	TAZ PIPC	100 100	99.4 99.4	99.9 99.9	④
	ヘパフラッシュ 10単位/mLシリンジ5mL	10単位 5mL	無色澄明 6.58	3	無色澄明 5.80	— 5.69	— 5.54	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.7	100.0 99.9	④
解毒剤	メイロン静注 7%	250mL	無色澄明 8.05	3	無色澄明 8.18	— 8.19	— 8.14	TAZ PIPC	100 100	99.1 97.9	98.6 95.0	①
他に分類され ない代謝性 医薬品	プログラフ注射液 5mg	5mg 1mL	無色澄明 6.19	3*2	無色澄明 5.69	— 5.64	— 5.48	TAZ PIPC	100 100	100.3 100.2	100.4 100.1	④
主としてグ ラム陽性菌 に作用する もの	塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5g ^{注1)}	0.5g 100mL ^{φ)}	無色澄明 3.87	3	無色澄明 5.09	— 5.07	— 5.05	TAZ PIPC	100 100	100.0 99.8	100.2 100.0	①

注1) 塩酸バンコマイシン点滴静注用の添付文書によると生理食塩液溶解時のpHが2.5～4.5であることから、配合濃度や配合方法によっては、pHが酸性側に推移し本剤の沈殿が生じる可能性が考えられる。

—：変化なし

試験実施年月は、P110上部の①～⑤を参照してください。

XIII.備考

配合方法3：本剤4.5gを生理食塩液100mLに溶解し、下表に示した濃度、容量の輸液、注射剤と1：1の比率で混合

*1：配合薬剤を注射用水12mLに溶解し、この全液量を5%ブドウ糖液100mLに加え、混合

*2：配合薬剤を注射用水10.5mLに溶解し、この液全量を生理食塩液250mLに加え、混合

*3：配合薬剤を注射用水19mLに溶解し、この液全量を生理食塩液100mLに加え、混合

*4：配合薬剤を専門希釈液40mLで希釈し、混合

■：外観変化あり、あるいは残存力価93%未満

分類	配合薬剤				外観・pH変化			残存力価 (%)			試験実施年月	
	製品名	含量 容量	外観 pH	配合方法	直後	1hr	3hr	成分	直後	1hr		3hr
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	チエナム点滴 静注用0.5g	0.5g 100mL ^{a)}	無色澄明 7.36	3	無色澄明 7.23	— 7.14	— 6.90	TAZ PIPC	100 100	100.0 100.0	100.0 99.9	①
	メロベン点滴用 バイアル0.5g	0.5g 100mL ^{a)}	無色澄明 7.96	3	無色澄明 7.95	— 7.89	— 7.77	TAZ PIPC	100 100	99.8 99.4	100.0 98.9	①
	オメガシン点滴用 0.3g	0.3g 100mL ^{a)}	無色澄明 5.13	3	無色澄明 5.45	— 5.43	— 5.28	TAZ PIPC	100 100	100.2 100.0	99.8 99.8	①
	カルベニン点滴用 0.5g	0.5g 100mL ^{a)}	微黄色澄明 6.63	3	無色澄明 6.39	— 6.32	— 6.15	TAZ PIPC	100 100	100.2 100.1	99.9 100.0	①
主としてカビに作用するもの	ファンガード 点滴用75mg	75mg 100mL ^{a)}	無色澄明 5.70	3	無色澄明 5.57	— 5.53	— 5.40	TAZ PIPC	100 100	100.7 100.8	100.5 100.6	①
	ブイフェンド 200mg静注用	200mg 19mL ^{b)}	無色澄明 6.42	3*3	無色澄明 6.11	— 6.05	— 5.95	TAZ PIPC	100 100	99.9 100.2	100.1 100.2	④
その他の化学療法剤	ジフルカン静注液 200mg	200mg 100mL	無色澄明 5.73	3	無色澄明 5.53	— 5.53	— 5.42	TAZ PIPC	100 100	99.5 99.6	99.6 99.7	①

—：変化なし b) 注射用水で溶解 c) 生理食塩液で溶解

試験実施年月は、P110上部の①～⑤を参照してください。

XIII. 備考

配合変化一覧表(品名検索)

	ページ		ページ
【ア】		【ヒ】	
アクチット輸液	112、117	ピーエヌツイン-2号輸液	112、116
アザクタム注射用1g	114	ビーフリード輸液	112、117
アタラックス-P注射液 (25mg/ml)	110	ビクシリン注射用1g	114
アダラビン9号注1mL	112	ピシバニール注射用5KE	114
アドナ注(静脈用) 50mg	113	ピソルボン注4mg	110
アミカシン硫酸塩注射液200mg「日医工」	114	ピタシミン注射液100mg	111
アミゼットB輸液	111、116	ピタミンC注「フソー」-500mg	111
アミノレバン点滴静注	111、116	ピタメジン静注用	111
アリナミンF100注	110	ヒューマリンR注100単位/mL	111
【イ】		【フ】	
EL-3号輸液	112、117	ファーストシン静注用1g	115
【エ】		5-FU注250mg	113
注射用エフオーワイ 100	113	ファンガード点滴用75mg	115、118
注射用エラスポール100	113	フィジオゾール3号輸液	112、117
エレメンミック注	111	フィニバック点滴静注用0.25g	115
注射用エンドキサン500mg	113	ファイェンド200mg静注用	118
【オ】		フェジン静注40mg	111
大塚食塩注 10%	112	注射用フサン10	113
大塚糖液5%	111、116	注射用フサン5000単位/5mL	113
大塚糖液50%	111	プラスアミノ輸液	111、116
オメガシン点滴用0.3g	115、118	フラビタン注射液10mg	111
オルガドロン注射液3.8mg	110	プリンペラン注射液10mg	110
【カ】		フルカリック1号輸液	112、116
カイトリル注 3mg	110	フルカリック2号輸液	112、116
ガスター注射液20mg	110	フルカリック3号輸液	112、116
カルチコール注射液8.5%10mL	111	フルクトラクト注	112、117
カルベニン点滴用0.5g	115、118	フルマリン静注用1g	114
【キ】		ブレオ注射用15mg	113
キシリトール注 5%「フソー」	111、116	水溶性ブレドニン50mg	110
キドミン輸液	112、116	プログラフ注射液5mg	117
キュビシン静注用350mg	114	ベストコール静注用1g	114
キロサイド注60mg	113	へパフラッシュ10単位/mLシリンジ5mL	117
【ク】		へパリンナトリウム注1万単位/10mL「ニプロ」	113
クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL	115	へパリンNa注1万単位/10mL「モチダ」	117
【ケ】		ペブレオ注射用10mg	113
KN1号輸液	112、117	【ホ】	
KN3号輸液	112、117	ホスミシンS静注用2g	115
KCL補正液1mEq/mL	112	ポタコールR輸液	112、117
ゲンタシン注60	115	【マ】	
【コ】		マイトマイシン注用2mg	113
コアキシン注射用 1g	114	マンニトールS注射液	111、116
コントミン筋注25mg	110	【ミ】	
【サ】		ミノマイシン点滴静注用100mg	115
サンラビン点滴静注用 250mg	113	【メ】	
【シ】		メイロン静注7%	113、117
ジェムザール注射用 1g	113	メソトレキセート点滴静注液200mg	113
ジスロマック点滴静注用500mg	115	メロベン点滴用バイアル0.5g	115、118
ジフルカン静注液200mg	115、118	【モ】	
【ス】		モリアミンS注	111、116
スルバシリン静注用 1.5g	115	モリプロンF輸液	111、116
スルペラゾン静注用1g	115	ラクテックG輸液	112、117
【セ】		ラクテック注	112、117
セファメジン α 注射用 1g	115	ラシックス注100mg	110
セファランチン注10mg	110	【リ】	
セフメタゾン静注用2g	114	リコモジュリン点滴静注用12800	113
【ソ】		リンデロン注20mg (2%)	110
ソセゴン注射液 30mg	110	【レ】	
ソリタ-T3号輸液	112、117	レプチラーゼ注1単位	113
ソルアセトD輸液	112、117	【ロ】	
ソル・コーテブ静注用1000mg	110	ロセフィン静注用1g	114
ソルデム3A輸液	112、117		
ソル・メドロール静注用500mg	110		
【タ】			
タイガシル点滴静注用 50mg	114		
ダウンマイシン静注用20mg	113		
注射用タゴシッド200mg	114		
タチオン注射用200mg	113		
ダラシンS注射液300mg	114		
【チ】			
チエナム点滴静注用 0.5g	114、118		
【テ】			
テイコプラニン点滴静注用200mg「明治」	114		
【ト】			
ドバミン塩酸塩点滴静注液600mgキット「ファイザー」	110、116		
トランサミン注5%	113		
ドルミカム注射液10mg	110		
【ニ】			
ニコリン注射液500mg	110		
【ネ】			
ネオアミュー輸液	112、116		
ネオパレン1号輸液	112、117		
ネオファイリン注250mg	110		
強力ネオミノファーゲンシー静注20mL	113		
ネオラミン・スリービー液(静注用)	111		
【ノ】			
ノバミン筋注5mg	110		
【ハ】			
ハイカリック液-2号	111、116		
水溶性ハイドロコートン注射液500mg	110		
パニマイシン注射液100mg	114		
パラプラチン注射液450mg	114		
塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	114、117		
パンスポリン静注用1g	114		
パントール注射液100mg	111		

XIII. 備考

(2) 小児投与量体重換算表

1) 一般感染症(1回 112.5mg(力価)/kg 投与)

①ゾシン静注用 4.5 を生理食塩液 20mL で溶解した時、体重 3500g～23.0kg の場合

*1回の投与量は、成人の1回投与量である 4.5g を超えないこと。

*ゾシン静注用 4.5 バイアルを生理食塩液 20mL で溶解し、溶解後の液量を 23.3mL とした場合の計算値である。

体重	バイアルから抜き取る 液量	体重	バイアルから抜き取る 液量	体重	バイアルから抜き取る 液量	体重	バイアルから抜き取る 液量
3500 g	2.0 mL	8500 g	5.0 mL	13.5 kg	7.9 mL	18.5 kg	10.8 mL
3600 g	2.1 mL	8600 g	5.0 mL	13.6 kg	7.9 mL	18.6 kg	10.8 mL
3700 g	2.2 mL	8700 g	5.1 mL	13.7 kg	8.0 mL	18.7 kg	10.9 mL
3800 g	2.2 mL	8800 g	5.1 mL	13.8 kg	8.0 mL	18.8 kg	11.0 mL
3900 g	2.3 mL	8900 g	5.2 mL	13.9 kg	8.1 mL	18.9 kg	11.0 mL
4000 g	2.3 mL	9000 g	5.2 mL	14.0 kg	8.2 mL	19.0 kg	11.1 mL
4100 g	2.4 mL	9100 g	5.3 mL	14.1 kg	8.2 mL	19.1 kg	11.1 mL
4200 g	2.4 mL	9200 g	5.4 mL	14.2 kg	8.3 mL	19.2 kg	11.2 mL
4300 g	2.5 mL	9300 g	5.4 mL	14.3 kg	8.3 mL	19.3 kg	11.2 mL
4400 g	2.6 mL	9400 g	5.5 mL	14.4 kg	8.4 mL	19.4 kg	11.3 mL
4500 g	2.6 mL	9500 g	5.5 mL	14.5 kg	8.4 mL	19.5 kg	11.4 mL
4600 g	2.7 mL	9600 g	5.6 mL	14.6 kg	8.5 mL	19.6 kg	11.4 mL
4700 g	2.7 mL	9700 g	5.7 mL	14.7 kg	8.6 mL	19.7 kg	11.5 mL
4800 g	2.8 mL	9800 g	5.7 mL	14.8 kg	8.6 mL	19.8 kg	11.5 mL
4900 g	2.9 mL	9900 g	5.8 mL	14.9 kg	8.7 mL	19.9 kg	11.6 mL
5000 g	2.9 mL	10.0 kg	5.8 mL	15.0 kg	8.7 mL	20.0 kg	11.7 mL
5100 g	3.0 mL	10.1 kg	5.9 mL	15.1 kg	8.8 mL	20.1 kg	11.7 mL
5200 g	3.0 mL	10.2 kg	5.9 mL	15.2 kg	8.9 mL	20.2 kg	11.8 mL
5300 g	3.1 mL	10.3 kg	6.0 mL	15.3 kg	8.9 mL	20.3 kg	11.8 mL
5400 g	3.1 mL	10.4 kg	6.1 mL	15.4 kg	9.0 mL	20.4 kg	11.9 mL
5500 g	3.2 mL	10.5 kg	6.1 mL	15.5 kg	9.0 mL	20.5 kg	11.9 mL
5600 g	3.3 mL	10.6 kg	6.2 mL	15.6 kg	9.1 mL	20.6 kg	12.0 mL
5700 g	3.3 mL	10.7 kg	6.2 mL	15.7 kg	9.1 mL	20.7 kg	12.1 mL
5800 g	3.4 mL	10.8 kg	6.3 mL	15.8 kg	9.2 mL	20.8 kg	12.1 mL
5900 g	3.4 mL	10.9 kg	6.3 mL	15.9 kg	9.3 mL	20.9 kg	12.2 mL
6000 g	3.5 mL	11.0 kg	6.4 mL	16.0 kg	9.3 mL	21.0 kg	12.2 mL
6100 g	3.6 mL	11.1 kg	6.5 mL	16.1 kg	9.4 mL	21.1 kg	12.3 mL
6200 g	3.6 mL	11.2 kg	6.5 mL	16.2 kg	9.4 mL	21.2 kg	12.3 mL
6300 g	3.7 mL	11.3 kg	6.6 mL	16.3 kg	9.5 mL	21.3 kg	12.4 mL
6400 g	3.7 mL	11.4 kg	6.6 mL	16.4 kg	9.6 mL	21.4 kg	12.5 mL
6500 g	3.8 mL	11.5 kg	6.7 mL	16.5 kg	9.6 mL	21.5 kg	12.5 mL
6600 g	3.8 mL	11.6 kg	6.8 mL	16.6 kg	9.7 mL	21.6 kg	12.6 mL
6700 g	3.9 mL	11.7 kg	6.8 mL	16.7 kg	9.7 mL	21.7 kg	12.6 mL
6800 g	4.0 mL	11.8 kg	6.9 mL	16.8 kg	9.8 mL	21.8 kg	12.7 mL
6900 g	4.0 mL	11.9 kg	6.9 mL	16.9 kg	9.8 mL	21.9 kg	12.8 mL
7000 g	4.1 mL	12.0 kg	7.0 mL	17.0 kg	9.9 mL	22.0 kg	12.8 mL
7100 g	4.1 mL	12.1 kg	7.0 mL	17.1 kg	10.0 mL	22.1 kg	12.9 mL
7200 g	4.2 mL	12.2 kg	7.1 mL	17.2 kg	10.0 mL	22.2 kg	12.9 mL
7300 g	4.3 mL	12.3 kg	7.2 mL	17.3 kg	10.1 mL	22.3 kg	13.0 mL
7400 g	4.3 mL	12.4 kg	7.2 mL	17.4 kg	10.1 mL	22.4 kg	13.0 mL
7500 g	4.4 mL	12.5 kg	7.3 mL	17.5 kg	10.2 mL	22.5 kg	13.1 mL
7600 g	4.4 mL	12.6 kg	7.3 mL	17.6 kg	10.3 mL	22.6 kg	13.2 mL
7700 g	4.5 mL	12.7 kg	7.4 mL	17.7 kg	10.3 mL	22.7 kg	13.2 mL
7800 g	4.5 mL	12.8 kg	7.5 mL	17.8 kg	10.4 mL	22.8 kg	13.3 mL
7900 g	4.6 mL	12.9 kg	7.5 mL	17.9 kg	10.4 mL	22.9 kg	13.3 mL
8000 g	4.7 mL	13.0 kg	7.6 mL	18.0 kg	10.5 mL	23.0 kg	13.4 mL
8100 g	4.7 mL	13.1 kg	7.6 mL	18.1 kg	10.5 mL		
8200 g	4.8 mL	13.2 kg	7.7 mL	18.2 kg	10.6 mL		
8300 g	4.8 mL	13.3 kg	7.7 mL	18.3 kg	10.7 mL		
8400 g	4.9 mL	13.4 kg	7.8 mL	18.4 kg	10.7 mL		

23kgを超える場合は次頁を参照

XIII.備考

1)一般感染症(1回112.5mg(力価)/kg投与)(つづき)

②ゾシン静注用 4.5 を生理食塩液 20mL で溶解した時、体重 23.1kg～40.0kg の場合

*1回の投与量は、成人の1回投与量である4.5gを超えないこと。(体重40kg以上の場合、上限の4.5gを投与する。)

*ゾシン静注用 4.5 バイアルを生理食塩液 20mL で溶解し、溶解後の液量を 23.3mLとした場合の計算値である。

体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量
23.1 kg	13.5 mL	28.1 kg	16.4 mL	33.1 kg	19.3 mL	38.1 kg	22.2 mL
23.2 kg	13.5 mL	28.2 kg	16.4 mL	33.2 kg	19.3 mL	38.2 kg	22.3 mL
23.3 kg	13.6 mL	28.3 kg	16.5 mL	33.3 kg	19.4 mL	38.3 kg	22.3 mL
23.4 kg	13.6 mL	28.4 kg	16.5 mL	33.4 kg	19.5 mL	38.4 kg	22.4 mL
23.5 kg	13.7 mL	28.5 kg	16.6 mL	33.5 kg	19.5 mL	38.5 kg	22.4 mL
23.6 kg	13.7 mL	28.6 kg	16.7 mL	33.6 kg	19.6 mL	38.6 kg	22.5 mL
23.7 kg	13.8 mL	28.7 kg	16.7 mL	33.7 kg	19.6 mL	38.7 kg	22.5 mL
23.8 kg	13.9 mL	28.8 kg	16.8 mL	33.8 kg	19.7 mL	38.8 kg	22.6 mL
23.9 kg	13.9 mL	28.9 kg	16.8 mL	33.9 kg	19.7 mL	38.9 kg	22.7 mL
24.0 kg	14.0 mL	29.0 kg	16.9 mL	34.0 kg	19.8 mL	39.0 kg	22.7 mL
24.1 kg	14.0 mL	29.1 kg	17.0 mL	34.1 kg	19.9 mL	39.1 kg	22.8 mL
24.2 kg	14.1 mL	29.2 kg	17.0 mL	34.2 kg	19.9 mL	39.2 kg	22.8 mL
24.3 kg	14.2 mL	29.3 kg	17.1 mL	34.3 kg	20.0 mL	39.3 kg	22.9 mL
24.4 kg	14.2 mL	29.4 kg	17.1 mL	34.4 kg	20.0 mL	39.4 kg	23.0 mL
24.5 kg	14.3 mL	29.5 kg	17.2 mL	34.5 kg	20.1 mL	39.5 kg	23.0 mL
24.6 kg	14.3 mL	29.6 kg	17.2 mL	34.6 kg	20.2 mL	39.6 kg	23.1 mL
24.7 kg	14.4 mL	29.7 kg	17.3 mL	34.7 kg	20.2 mL	39.7 kg	23.1 mL
24.8 kg	14.4 mL	29.8 kg	17.4 mL	34.8 kg	20.3 mL	39.8 kg	23.2 mL
24.9 kg	14.5 mL	29.9 kg	17.4 mL	34.9 kg	20.3 mL	39.9 kg	23.2 mL
25.0 kg	14.6 mL	30.0 kg	17.5 mL	35.0 kg	20.4 mL	40.0 kg	23.3 mL
25.1 kg	14.6 mL	30.1 kg	17.5 mL	35.1 kg	20.4 mL		
25.2 kg	14.7 mL	30.2 kg	17.6 mL	35.2 kg	20.5 mL		
25.3 kg	14.7 mL	30.3 kg	17.6 mL	35.3 kg	20.6 mL		
25.4 kg	14.8 mL	30.4 kg	17.7 mL	35.4 kg	20.6 mL		
25.5 kg	14.9 mL	30.5 kg	17.8 mL	35.5 kg	20.7 mL		
25.6 kg	14.9 mL	30.6 kg	17.8 mL	35.6 kg	20.7 mL		
25.7 kg	15.0 mL	30.7 kg	17.9 mL	35.7 kg	20.8 mL		
25.8 kg	15.0 mL	30.8 kg	17.9 mL	35.8 kg	20.9 mL		
25.9 kg	15.1 mL	30.9 kg	18.0 mL	35.9 kg	20.9 mL		
26.0 kg	15.1 mL	31.0 kg	18.1 mL	36.0 kg	21.0 mL		
26.1 kg	15.2 mL	31.1 kg	18.1 mL	36.1 kg	21.0 mL		
26.2 kg	15.3 mL	31.2 kg	18.2 mL	36.2 kg	21.1 mL		
26.3 kg	15.3 mL	31.3 kg	18.2 mL	36.3 kg	21.1 mL		
26.4 kg	15.4 mL	31.4 kg	18.3 mL	36.4 kg	21.2 mL		
26.5 kg	15.4 mL	31.5 kg	18.3 mL	36.5 kg	21.3 mL		
26.6 kg	15.5 mL	31.6 kg	18.4 mL	36.6 kg	21.3 mL		
26.7 kg	15.6 mL	31.7 kg	18.5 mL	36.7 kg	21.4 mL		
26.8 kg	15.6 mL	31.8 kg	18.5 mL	36.8 kg	21.4 mL		
26.9 kg	15.7 mL	31.9 kg	18.6 mL	36.9 kg	21.5 mL		
27.0 kg	15.7 mL	32.0 kg	18.6 mL	37.0 kg	21.6 mL		
27.1 kg	15.8 mL	32.1 kg	18.7 mL	37.1 kg	21.6 mL		
27.2 kg	15.8 mL	32.2 kg	18.8 mL	37.2 kg	21.7 mL		
27.3 kg	15.9 mL	32.3 kg	18.8 mL	37.3 kg	21.7 mL		
27.4 kg	16.0 mL	32.4 kg	18.9 mL	37.4 kg	21.8 mL		
27.5 kg	16.0 mL	32.5 kg	18.9 mL	37.5 kg	21.8 mL		
27.6 kg	16.1 mL	32.6 kg	19.0 mL	37.6 kg	21.9 mL		
27.7 kg	16.1 mL	32.7 kg	19.0 mL	37.7 kg	22.0 mL		
27.8 kg	16.2 mL	32.8 kg	19.1 mL	37.8 kg	22.0 mL		
27.9 kg	16.3 mL	32.9 kg	19.2 mL	37.9 kg	22.1 mL		
28.0 kg	16.3 mL	33.0 kg	19.2 mL	38.0 kg	22.1 mL		

XIII. 備考

1) 一般感染症(1回112.5mg(力価)/kg投与)(つづき)

③ゾシン静注用 2.25 を生理食塩液 10mL で溶解した時、体重 3500g~20.0kg の場合

*ゾシン静注用 2.25 バイアルを生理食塩液 10mL で溶解し、溶解後の液量を 11.5mL とした場合の計算値である。

*2.25g バイアルは体重 20kg までしか使用できません。

体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量
3500 g	2.0 mL	8500 g	4.9 mL	13.5 kg	7.8 mL	18.5 kg	10.6 mL
3600 g	2.1 mL	8600 g	4.9 mL	13.6 kg	7.8 mL	18.6 kg	10.7 mL
3700 g	2.1 mL	8700 g	5.0 mL	13.7 kg	7.9 mL	18.7 kg	10.8 mL
3800 g	2.2 mL	8800 g	5.1 mL	13.8 kg	7.9 mL	18.8 kg	10.8 mL
3900 g	2.2 mL	8900 g	5.1 mL	13.9 kg	8.0 mL	18.9 kg	10.9 mL
4000 g	2.3 mL	9000 g	5.2 mL	14.0 kg	8.1 mL	19.0 kg	10.9 mL
4100 g	2.4 mL	9100 g	5.2 mL	14.1 kg	8.1 mL	19.1 kg	11.0 mL
4200 g	2.4 mL	9200 g	5.3 mL	14.2 kg	8.2 mL	19.2 kg	11.0 mL
4300 g	2.5 mL	9300 g	5.3 mL	14.3 kg	8.2 mL	19.3 kg	11.1 mL
4400 g	2.5 mL	9400 g	5.4 mL	14.4 kg	8.3 mL	19.4 kg	11.2 mL
4500 g	2.6 mL	9500 g	5.5 mL	14.5 kg	8.3 mL	19.5 kg	11.2 mL
4600 g	2.6 mL	9600 g	5.5 mL	14.6 kg	8.4 mL	19.6 kg	11.3 mL
4700 g	2.7 mL	9700 g	5.6 mL	14.7 kg	8.5 mL	19.7 kg	11.3 mL
4800 g	2.8 mL	9800 g	5.6 mL	14.8 kg	8.5 mL	19.8 kg	11.4 mL
4900 g	2.8 mL	9900 g	5.7 mL	14.9 kg	8.6 mL	19.9 kg	11.4 mL
5000 g	2.9 mL	10.0 kg	5.8 mL	15.0 kg	8.6 mL	20.0 kg	11.5 mL
5100 g	2.9 mL	10.1 kg	5.8 mL	15.1 kg	8.7 mL		
5200 g	3.0 mL	10.2 kg	5.9 mL	15.2 kg	8.7 mL		
5300 g	3.0 mL	10.3 kg	5.9 mL	15.3 kg	8.8 mL		
5400 g	3.1 mL	10.4 kg	6.0 mL	15.4 kg	8.9 mL		
5500 g	3.2 mL	10.5 kg	6.0 mL	15.5 kg	8.9 mL		
5600 g	3.2 mL	10.6 kg	6.1 mL	15.6 kg	9.0 mL		
5700 g	3.3 mL	10.7 kg	6.2 mL	15.7 kg	9.0 mL		
5800 g	3.3 mL	10.8 kg	6.2 mL	15.8 kg	9.1 mL		
5900 g	3.4 mL	10.9 kg	6.3 mL	15.9 kg	9.1 mL		
6000 g	3.5 mL	11.0 kg	6.3 mL	16.0 kg	9.2 mL		
6100 g	3.5 mL	11.1 kg	6.4 mL	16.1 kg	9.3 mL		
6200 g	3.6 mL	11.2 kg	6.4 mL	16.2 kg	9.3 mL		
6300 g	3.6 mL	11.3 kg	6.5 mL	16.3 kg	9.4 mL		
6400 g	3.7 mL	11.4 kg	6.6 mL	16.4 kg	9.4 mL		
6500 g	3.7 mL	11.5 kg	6.6 mL	16.5 kg	9.5 mL		
6600 g	3.8 mL	11.6 kg	6.7 mL	16.6 kg	9.5 mL		
6700 g	3.9 mL	11.7 kg	6.7 mL	16.7 kg	9.6 mL		
6800 g	3.9 mL	11.8 kg	6.8 mL	16.8 kg	9.7 mL		
6900 g	4.0 mL	11.9 kg	6.8 mL	16.9 kg	9.7 mL		
7000 g	4.0 mL	12.0 kg	6.9 mL	17.0 kg	9.8 mL		
7100 g	4.1 mL	12.1 kg	7.0 mL	17.1 kg	9.8 mL		
7200 g	4.1 mL	12.2 kg	7.0 mL	17.2 kg	9.9 mL		
7300 g	4.2 mL	12.3 kg	7.1 mL	17.3 kg	9.9 mL		
7400 g	4.3 mL	12.4 kg	7.1 mL	17.4 kg	10.0 mL		
7500 g	4.3 mL	12.5 kg	7.2 mL	17.5 kg	10.1 mL		
7600 g	4.4 mL	12.6 kg	7.2 mL	17.6 kg	10.1 mL		
7700 g	4.4 mL	12.7 kg	7.3 mL	17.7 kg	10.2 mL		
7800 g	4.5 mL	12.8 kg	7.4 mL	17.8 kg	10.2 mL		
7900 g	4.5 mL	12.9 kg	7.4 mL	17.9 kg	10.3 mL		
8000 g	4.6 mL	13.0 kg	7.5 mL	18.0 kg	10.4 mL		
8100 g	4.7 mL	13.1 kg	7.5 mL	18.1 kg	10.4 mL		
8200 g	4.7 mL	13.2 kg	7.6 mL	18.2 kg	10.5 mL		
8300 g	4.8 mL	13.3 kg	7.6 mL	18.3 kg	10.5 mL		
8400 g	4.8 mL	13.4 kg	7.7 mL	18.4 kg	10.6 mL		

XIII.備考

2)発熱性好中球減少症(1回90mg(力価)/kg投与)

①ゾシン静注用 4.5 を生理食塩液 20mL で溶解した時、体重 3500g～25.0kg の場合

*1回の投与量は、成人の1回投与量である4.5gを超えないこと。

*ゾシン静注用 4.5 バイアルを生理食塩液 20mL で溶解し、溶解後の液量を 23.3mLとした場合の計算値である。

体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量	体重	バイアルから抜き取る液量
3500 g	1.6 mL	8900 g	4.1 mL	14.3 kg	6.7 mL	19.7 kg	9.2 mL
3600 g	1.7 mL	9000 g	4.2 mL	14.4 kg	6.7 mL	19.8 kg	9.2 mL
3700 g	1.7 mL	9100 g	4.2 mL	14.5 kg	6.8 mL	19.9 kg	9.3 mL
3800 g	1.8 mL	9200 g	4.3 mL	14.6 kg	6.8 mL	20.0 kg	9.3 mL
3900 g	1.8 mL	9300 g	4.3 mL	14.7 kg	6.9 mL	20.1 kg	9.4 mL
4000 g	1.9 mL	9400 g	4.4 mL	14.8 kg	6.9 mL	20.2 kg	9.4 mL
4100 g	1.9 mL	9500 g	4.4 mL	14.9 kg	6.9 mL	20.3 kg	9.5 mL
4200 g	2.0 mL	9600 g	4.5 mL	15.0 kg	7.0 mL	20.4 kg	9.5 mL
4300 g	2.0 mL	9700 g	4.5 mL	15.1 kg	7.0 mL	20.5 kg	9.6 mL
4400 g	2.1 mL	9800 g	4.6 mL	15.2 kg	7.1 mL	20.6 kg	9.6 mL
4500 g	2.1 mL	9900 g	4.6 mL	15.3 kg	7.1 mL	20.7 kg	9.6 mL
4600 g	2.1 mL	10.0 kg	4.7 mL	15.4 kg	7.2 mL	20.8 kg	9.7 mL
4700 g	2.2 mL	10.1 kg	4.7 mL	15.5 kg	7.2 mL	20.9 kg	9.7 mL
4800 g	2.2 mL	10.2 kg	4.8 mL	15.6 kg	7.3 mL	21.0 kg	9.8 mL
4900 g	2.3 mL	10.3 kg	4.8 mL	15.7 kg	7.3 mL	21.1 kg	9.8 mL
5000 g	2.3 mL	10.4 kg	4.8 mL	15.8 kg	7.4 mL	21.2 kg	9.9 mL
5100 g	2.4 mL	10.5 kg	4.9 mL	15.9 kg	7.4 mL	21.3 kg	9.9 mL
5200 g	2.4 mL	10.6 kg	4.9 mL	16.0 kg	7.5 mL	21.4 kg	10.0 mL
5300 g	2.5 mL	10.7 kg	5.0 mL	16.1 kg	7.5 mL	21.5 kg	10.0 mL
5400 g	2.5 mL	10.8 kg	5.0 mL	16.2 kg	7.5 mL	21.6 kg	10.1 mL
5500 g	2.6 mL	10.9 kg	5.1 mL	16.3 kg	7.6 mL	21.7 kg	10.1 mL
5600 g	2.6 mL	11.0 kg	5.1 mL	16.4 kg	7.6 mL	21.8 kg	10.2 mL
5700 g	2.7 mL	11.1 kg	5.2 mL	16.5 kg	7.7 mL	21.9 kg	10.2 mL
5800 g	2.7 mL	11.2 kg	5.2 mL	16.6 kg	7.7 mL	22.0 kg	10.3 mL
5900 g	2.7 mL	11.3 kg	5.3 mL	16.7 kg	7.8 mL	22.1 kg	10.3 mL
6000 g	2.8 mL	11.4 kg	5.3 mL	16.8 kg	7.8 mL	22.2 kg	10.3 mL
6100 g	2.8 mL	11.5 kg	5.4 mL	16.9 kg	7.9 mL	22.3 kg	10.4 mL
6200 g	2.9 mL	11.6 kg	5.4 mL	17.0 kg	7.9 mL	22.4 kg	10.4 mL
6300 g	2.9 mL	11.7 kg	5.5 mL	17.1 kg	8.0 mL	22.5 kg	10.5 mL
6400 g	3.0 mL	11.8 kg	5.5 mL	17.2 kg	8.0 mL	22.6 kg	10.5 mL
6500 g	3.0 mL	11.9 kg	5.5 mL	17.3 kg	8.1 mL	22.7 kg	10.6 mL
6600 g	3.1 mL	12.0 kg	5.6 mL	17.4 kg	8.1 mL	22.8 kg	10.6 mL
6700 g	3.1 mL	12.1 kg	5.6 mL	17.5 kg	8.2 mL	22.9 kg	10.7 mL
6800 g	3.2 mL	12.2 kg	5.7 mL	17.6 kg	8.2 mL	23.0 kg	10.7 mL
6900 g	3.2 mL	12.3 kg	5.7 mL	17.7 kg	8.2 mL	23.1 kg	10.8 mL
7000 g	3.3 mL	12.4 kg	5.8 mL	17.8 kg	8.3 mL	23.2 kg	10.8 mL
7100 g	3.3 mL	12.5 kg	5.8 mL	17.9 kg	8.3 mL	23.3 kg	10.9 mL
7200 g	3.4 mL	12.6 kg	5.9 mL	18.0 kg	8.4 mL	23.4 kg	10.9 mL
7300 g	3.4 mL	12.7 kg	5.9 mL	18.1 kg	8.4 mL	23.5 kg	11.0 mL
7400 g	3.4 mL	12.8 kg	6.0 mL	18.2 kg	8.5 mL	23.6 kg	11.0 mL
7500 g	3.5 mL	12.9 kg	6.0 mL	18.3 kg	8.5 mL	23.7 kg	11.0 mL
7600 g	3.5 mL	13.0 kg	6.1 mL	18.4 kg	8.6 mL	23.8 kg	11.1 mL
7700 g	3.6 mL	13.1 kg	6.1 mL	18.5 kg	8.6 mL	23.9 kg	11.1 mL
7800 g	3.6 mL	13.2 kg	6.2 mL	18.6 kg	8.7 mL	24.0 kg	11.2 mL
7900 g	3.7 mL	13.3 kg	6.2 mL	18.7 kg	8.7 mL	24.1 kg	11.2 mL
8000 g	3.7 mL	13.4 kg	6.2 mL	18.8 kg	8.8 mL	24.2 kg	11.3 mL
8100 g	3.8 mL	13.5 kg	6.3 mL	18.9 kg	8.8 mL	24.3 kg	11.3 mL
8200 g	3.8 mL	13.6 kg	6.3 mL	19.0 kg	8.9 mL	24.4 kg	11.4 mL
8300 g	3.9 mL	13.7 kg	6.4 mL	19.1 kg	8.9 mL	24.5 kg	11.4 mL
8400 g	3.9 mL	13.8 kg	6.4 mL	19.2 kg	8.9 mL	24.6 kg	11.5 mL
8500 g	4.0 mL	13.9 kg	6.5 mL	19.3 kg	9.0 mL	24.7 kg	11.5 mL
8600 g	4.0 mL	14.0 kg	6.5 mL	19.4 kg	9.0 mL	24.8 kg	11.6 mL
8700 g	4.1 mL	14.1 kg	6.6 mL	19.5 kg	9.1 mL	24.9 kg	11.6 mL
8800 g	4.1 mL	14.2 kg	6.6 mL	19.6 kg	9.1 mL	25.0 kg	11.7 mL

25kgを超える場合は次頁を参照

XIII. 備考

2) 発熱性好中球減少症(1回90mg(力価)/kg投与)(つづき)

②ゾシン静注用 4.5 を生理食塩液 20mL で溶解した時、体重 25.1kg~50.0kg の場合

*1 回の投与量は、成人の 1 回投与量である 4.5g を超えないこと。(体重 50kg 以上の場合、上限の 4.5g を投与する。)

*ゾシン静注用 4.5 バイアルを生理食塩液 20mL で溶解し、溶解後の液量を 23.3mL とした場合の計算値である。

体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量
25.1 kg	11.7 mL	30.1 kg	14.0 mL	35.1 kg	16.4 mL	40.1 kg	18.7 mL	45.1 kg	21.0 mL
25.2 kg	11.7 mL	30.2 kg	14.1 mL	35.2 kg	16.4 mL	40.2 kg	18.7 mL	45.2 kg	21.1 mL
25.3 kg	11.8 mL	30.3 kg	14.1 mL	35.3 kg	16.4 mL	40.3 kg	18.8 mL	45.3 kg	21.1 mL
25.4 kg	11.8 mL	30.4 kg	14.2 mL	35.4 kg	16.5 mL	40.4 kg	18.8 mL	45.4 kg	21.2 mL
25.5 kg	11.9 mL	30.5 kg	14.2 mL	35.5 kg	16.5 mL	40.5 kg	18.9 mL	45.5 kg	21.2 mL
25.6 kg	11.9 mL	30.6 kg	14.3 mL	35.6 kg	16.6 mL	40.6 kg	18.9 mL	45.6 kg	21.2 mL
25.7 kg	12.0 mL	30.7 kg	14.3 mL	35.7 kg	16.6 mL	40.7 kg	19.0 mL	45.7 kg	21.3 mL
25.8 kg	12.0 mL	30.8 kg	14.4 mL	35.8 kg	16.7 mL	40.8 kg	19.0 mL	45.8 kg	21.3 mL
25.9 kg	12.1 mL	30.9 kg	14.4 mL	35.9 kg	16.7 mL	40.9 kg	19.1 mL	45.9 kg	21.4 mL
26.0 kg	12.1 mL	31.0 kg	14.4 mL	36.0 kg	16.8 mL	41.0 kg	19.1 mL	46.0 kg	21.4 mL
26.1 kg	12.2 mL	31.1 kg	14.5 mL	36.1 kg	16.8 mL	41.1 kg	19.2 mL	46.1 kg	21.5 mL
26.2 kg	12.2 mL	31.2 kg	14.5 mL	36.2 kg	16.9 mL	41.2 kg	19.2 mL	46.2 kg	21.5 mL
26.3 kg	12.3 mL	31.3 kg	14.6 mL	36.3 kg	16.9 mL	41.3 kg	19.2 mL	46.3 kg	21.6 mL
26.4 kg	12.3 mL	31.4 kg	14.6 mL	36.4 kg	17.0 mL	41.4 kg	19.3 mL	46.4 kg	21.6 mL
26.5 kg	12.3 mL	31.5 kg	14.7 mL	36.5 kg	17.0 mL	41.5 kg	19.3 mL	46.5 kg	21.7 mL
26.6 kg	12.4 mL	31.6 kg	14.7 mL	36.6 kg	17.1 mL	41.6 kg	19.4 mL	46.6 kg	21.7 mL
26.7 kg	12.4 mL	31.7 kg	14.8 mL	36.7 kg	17.1 mL	41.7 kg	19.4 mL	46.7 kg	21.8 mL
26.8 kg	12.5 mL	31.8 kg	14.8 mL	36.8 kg	17.1 mL	41.8 kg	19.5 mL	46.8 kg	21.8 mL
26.9 kg	12.5 mL	31.9 kg	14.9 mL	36.9 kg	17.2 mL	41.9 kg	19.5 mL	46.9 kg	21.9 mL
27.0 kg	12.6 mL	32.0 kg	14.9 mL	37.0 kg	17.2 mL	42.0 kg	19.6 mL	47.0 kg	21.9 mL
27.1 kg	12.6 mL	32.1 kg	15.0 mL	37.1 kg	17.3 mL	42.1 kg	19.6 mL	47.1 kg	21.9 mL
27.2 kg	12.7 mL	32.2 kg	15.0 mL	37.2 kg	17.3 mL	42.2 kg	19.7 mL	47.2 kg	22.0 mL
27.3 kg	12.7 mL	32.3 kg	15.1 mL	37.3 kg	17.4 mL	42.3 kg	19.7 mL	47.3 kg	22.0 mL
27.4 kg	12.8 mL	32.4 kg	15.1 mL	37.4 kg	17.4 mL	42.4 kg	19.8 mL	47.4 kg	22.1 mL
27.5 kg	12.8 mL	32.5 kg	15.1 mL	37.5 kg	17.5 mL	42.5 kg	19.8 mL	47.5 kg	22.1 mL
27.6 kg	12.9 mL	32.6 kg	15.2 mL	37.6 kg	17.5 mL	42.6 kg	19.9 mL	47.6 kg	22.2 mL
27.7 kg	12.9 mL	32.7 kg	15.2 mL	37.7 kg	17.6 mL	42.7 kg	19.9 mL	47.7 kg	22.2 mL
27.8 kg	13.0 mL	32.8 kg	15.3 mL	37.8 kg	17.6 mL	42.8 kg	19.9 mL	47.8 kg	22.3 mL
27.9 kg	13.0 mL	32.9 kg	15.3 mL	37.9 kg	17.7 mL	42.9 kg	20.0 mL	47.9 kg	22.3 mL
28.0 kg	13.0 mL	33.0 kg	15.4 mL	38.0 kg	17.7 mL	43.0 kg	20.0 mL	48.0 kg	22.4 mL
28.1 kg	13.1 mL	33.1 kg	15.4 mL	38.1 kg	17.8 mL	43.1 kg	20.1 mL	48.1 kg	22.4 mL
28.2 kg	13.1 mL	33.2 kg	15.5 mL	38.2 kg	17.8 mL	43.2 kg	20.1 mL	48.2 kg	22.5 mL
28.3 kg	13.2 mL	33.3 kg	15.5 mL	38.3 kg	17.8 mL	43.3 kg	20.2 mL	48.3 kg	22.5 mL
28.4 kg	13.2 mL	33.4 kg	15.6 mL	38.4 kg	17.9 mL	43.4 kg	20.2 mL	48.4 kg	22.6 mL
28.5 kg	13.3 mL	33.5 kg	15.6 mL	38.5 kg	17.9 mL	43.5 kg	20.3 mL	48.5 kg	22.6 mL
28.6 kg	13.3 mL	33.6 kg	15.7 mL	38.6 kg	18.0 mL	43.6 kg	20.3 mL	48.6 kg	22.6 mL
28.7 kg	13.4 mL	33.7 kg	15.7 mL	38.7 kg	18.0 mL	43.7 kg	20.4 mL	48.7 kg	22.7 mL
28.8 kg	13.4 mL	33.8 kg	15.8 mL	38.8 kg	18.1 mL	43.8 kg	20.4 mL	48.8 kg	22.7 mL
28.9 kg	13.5 mL	33.9 kg	15.8 mL	38.9 kg	18.1 mL	43.9 kg	20.5 mL	48.9 kg	22.8 mL
29.0 kg	13.5 mL	34.0 kg	15.8 mL	39.0 kg	18.2 mL	44.0 kg	20.5 mL	49.0 kg	22.8 mL
29.1 kg	13.6 mL	34.1 kg	15.9 mL	39.1 kg	18.2 mL	44.1 kg	20.6 mL	49.1 kg	22.9 mL
29.2 kg	13.6 mL	34.2 kg	15.9 mL	39.2 kg	18.3 mL	44.2 kg	20.6 mL	49.2 kg	22.9 mL
29.3 kg	13.7 mL	34.3 kg	16.0 mL	39.3 kg	18.3 mL	44.3 kg	20.6 mL	49.3 kg	23.0 mL
29.4 kg	13.7 mL	34.4 kg	16.0 mL	39.4 kg	18.4 mL	44.4 kg	20.7 mL	49.4 kg	23.0 mL
29.5 kg	13.7 mL	34.5 kg	16.1 mL	39.5 kg	18.4 mL	44.5 kg	20.7 mL	49.5 kg	23.1 mL
29.6 kg	13.8 mL	34.6 kg	16.1 mL	39.6 kg	18.5 mL	44.6 kg	20.8 mL	49.6 kg	23.1 mL
29.7 kg	13.8 mL	34.7 kg	16.2 mL	39.7 kg	18.5 mL	44.7 kg	20.8 mL	49.7 kg	23.2 mL
29.8 kg	13.9 mL	34.8 kg	16.2 mL	39.8 kg	18.5 mL	44.8 kg	20.9 mL	49.8 kg	23.2 mL
29.9 kg	13.9 mL	34.9 kg	16.3 mL	39.9 kg	18.6 mL	44.9 kg	20.9 mL	49.9 kg	23.3 mL
30.0 kg	14.0 mL	35.0 kg	16.3 mL	40.0 kg	18.6 mL	45.0 kg	21.0 mL	50.0 kg	23.3 mL

XIII. 備考

2) 発熱性好中球減少症(1回 90mg(力価)/kg 投与)(つづき)

③ゾシン静注用 2.25 を生理食塩液 10mL で溶解した時、体重 3500g~25.0kg の場合

*ゾシン静注用 2.25 バイアルを生理食塩液 10mL で溶解し、溶解後の液量を 11.5mL とした場合の計算値である。

*2.25g バイアルは体重 25.0kg までしか使用できません。

体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量	体重	バイアルから 抜き取る液量
3500 g	1.6 mL	8500 g	3.9 mL	13.5 kg	6.2 mL	18.5 kg	8.5 mL	23.5 kg	10.8 mL
3600 g	1.7 mL	8600 g	4.0 mL	13.6 kg	6.3 mL	18.6 kg	8.6 mL	23.6 kg	10.9 mL
3700 g	1.7 mL	8700 g	4.0 mL	13.7 kg	6.3 mL	18.7 kg	8.6 mL	23.7 kg	10.9 mL
3800 g	1.7 mL	8800 g	4.0 mL	13.8 kg	6.3 mL	18.8 kg	8.6 mL	23.8 kg	10.9 mL
3900 g	1.8 mL	8900 g	4.1 mL	13.9 kg	6.4 mL	18.9 kg	8.7 mL	23.9 kg	11.0 mL
4000 g	1.8 mL	9000 g	4.1 mL	14.0 kg	6.4 mL	19.0 kg	8.7 mL	24.0 kg	11.0 mL
4100 g	1.9 mL	9100 g	4.2 mL	14.1 kg	6.5 mL	19.1 kg	8.8 mL	24.1 kg	11.1 mL
4200 g	1.9 mL	9200 g	4.2 mL	14.2 kg	6.5 mL	19.2 kg	8.8 mL	24.2 kg	11.1 mL
4300 g	2.0 mL	9300 g	4.3 mL	14.3 kg	6.6 mL	19.3 kg	8.9 mL	24.3 kg	11.2 mL
4400 g	2.0 mL	9400 g	4.3 mL	14.4 kg	6.6 mL	19.4 kg	8.9 mL	24.4 kg	11.2 mL
4500 g	2.1 mL	9500 g	4.4 mL	14.5 kg	6.7 mL	19.5 kg	9.0 mL	24.5 kg	11.3 mL
4600 g	2.1 mL	9600 g	4.4 mL	14.6 kg	6.7 mL	19.6 kg	9.0 mL	24.6 kg	11.3 mL
4700 g	2.2 mL	9700 g	4.5 mL	14.7 kg	6.8 mL	19.7 kg	9.1 mL	24.7 kg	11.4 mL
4800 g	2.2 mL	9800 g	4.5 mL	14.8 kg	6.8 mL	19.8 kg	9.1 mL	24.8 kg	11.4 mL
4900 g	2.3 mL	9900 g	4.6 mL	14.9 kg	6.9 mL	19.9 kg	9.2 mL	24.9 kg	11.5 mL
5000 g	2.3 mL	10.0 kg	4.6 mL	15.0 kg	6.9 mL	20.0 kg	9.2 mL	25.0 kg	11.5 mL
5100 g	2.3 mL	10.1 kg	4.6 mL	15.1 kg	6.9 mL	20.1 kg	9.2 mL		
5200 g	2.4 mL	10.2 kg	4.7 mL	15.2 kg	7.0 mL	20.2 kg	9.3 mL		
5300 g	2.4 mL	10.3 kg	4.7 mL	15.3 kg	7.0 mL	20.3 kg	9.3 mL		
5400 g	2.5 mL	10.4 kg	4.8 mL	15.4 kg	7.1 mL	20.4 kg	9.4 mL		
5500 g	2.5 mL	10.5 kg	4.8 mL	15.5 kg	7.1 mL	20.5 kg	9.4 mL		
5600 g	2.6 mL	10.6 kg	4.9 mL	15.6 kg	7.2 mL	20.6 kg	9.5 mL		
5700 g	2.6 mL	10.7 kg	4.9 mL	15.7 kg	7.2 mL	20.7 kg	9.5 mL		
5800 g	2.7 mL	10.8 kg	5.0 mL	15.8 kg	7.3 mL	20.8 kg	9.6 mL		
5900 g	2.7 mL	10.9 kg	5.0 mL	15.9 kg	7.3 mL	20.9 kg	9.6 mL		
6000 g	2.8 mL	11.0 kg	5.1 mL	16.0 kg	7.4 mL	21.0 kg	9.7 mL		
6100 g	2.8 mL	11.1 kg	5.1 mL	16.1 kg	7.4 mL	21.1 kg	9.7 mL		
6200 g	2.9 mL	11.2 kg	5.2 mL	16.2 kg	7.5 mL	21.2 kg	9.8 mL		
6300 g	2.9 mL	11.3 kg	5.2 mL	16.3 kg	7.5 mL	21.3 kg	9.8 mL		
6400 g	2.9 mL	11.4 kg	5.2 mL	16.4 kg	7.5 mL	21.4 kg	9.8 mL		
6500 g	3.0 mL	11.5 kg	5.3 mL	16.5 kg	7.6 mL	21.5 kg	9.9 mL		
6600 g	3.0 mL	11.6 kg	5.3 mL	16.6 kg	7.6 mL	21.6 kg	9.9 mL		
6700 g	3.1 mL	11.7 kg	5.4 mL	16.7 kg	7.7 mL	21.7 kg	10.0 mL		
6800 g	3.1 mL	11.8 kg	5.4 mL	16.8 kg	7.7 mL	21.8 kg	10.0 mL		
6900 g	3.2 mL	11.9 kg	5.5 mL	16.9 kg	7.8 mL	21.9 kg	10.1 mL		
7000 g	3.2 mL	12.0 kg	5.5 mL	17.0 kg	7.8 mL	22.0 kg	10.1 mL		
7100 g	3.3 mL	12.1 kg	5.6 mL	17.1 kg	7.9 mL	22.1 kg	10.2 mL		
7200 g	3.3 mL	12.2 kg	5.6 mL	17.2 kg	7.9 mL	22.2 kg	10.2 mL		
7300 g	3.4 mL	12.3 kg	5.7 mL	17.3 kg	8.0 mL	22.3 kg	10.3 mL		
7400 g	3.4 mL	12.4 kg	5.7 mL	17.4 kg	8.0 mL	22.4 kg	10.3 mL		
7500 g	3.5 mL	12.5 kg	5.8 mL	17.5 kg	8.1 mL	22.5 kg	10.4 mL		
7600 g	3.5 mL	12.6 kg	5.8 mL	17.6 kg	8.1 mL	22.6 kg	10.4 mL		
7700 g	3.5 mL	12.7 kg	5.8 mL	17.7 kg	8.1 mL	22.7 kg	10.4 mL		
7800 g	3.6 mL	12.8 kg	5.9 mL	17.8 kg	8.2 mL	22.8 kg	10.5 mL		
7900 g	3.6 mL	12.9 kg	5.9 mL	17.9 kg	8.2 mL	22.9 kg	10.5 mL		
8000 g	3.7 mL	13.0 kg	6.0 mL	18.0 kg	8.3 mL	23.0 kg	10.6 mL		
8100 g	3.7 mL	13.1 kg	6.0 mL	18.1 kg	8.3 mL	23.1 kg	10.6 mL		
8200 g	3.8 mL	13.2 kg	6.1 mL	18.2 kg	8.4 mL	23.2 kg	10.7 mL		
8300 g	3.8 mL	13.3 kg	6.1 mL	18.3 kg	8.4 mL	23.3 kg	10.7 mL		
8400 g	3.9 mL	13.4 kg	6.2 mL	18.4 kg	8.5 mL	23.4 kg	10.8 mL		

製造販売元  文献請求先及び問い合わせ先
大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

開発 **大鵬薬品工業株式会社**
富士フイルム 富山化学株式会社

32-0011-3
2025年12月改訂