

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

ザバクサ® 配合点滴静注用

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23100AMX00005000
薬価収載	2019年2月
販売開始	2019年6月
効能追加	2019年12月

貯法：遮光、2～8℃
使用期間：3年
使用期限：外箱等に記載

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion
注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

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

【効能・効果】

※〈適応菌種〉

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌

※〈適応症〉

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

※〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。
なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射剤と併用すること。

※〈敗血症、肺炎〉

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍患者を対象とした本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない（「臨床成績」の項参照）。腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍において、併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書に従うこと。

- (3) 肺炎及び敗血症の場合、本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- (4) 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること（「重要な基本的注意」「薬物動態」の項参照）。

※〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

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

※〈敗血症、肺炎〉

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

[†] Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}

[‡] いずれの用量も60分かけて投与する。

[§] CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(2)本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」の項参照）。

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。

4. 副作用

臨床試験（治験）

※〈複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験〉

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

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

※〈人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〉

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

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1)}：ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※2) クロストリジウム・デフィシルレ大腸炎（0.4%）：クロストリジウム・デフィシルレ大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※3) 急性腎障害（0.1%）：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。
- ※4) 脳出血（頻度不明^{※1)}：脳出血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1) 海外で報告された副作用

※(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・デフィシルレ感染
血液及びリンパ系障害		貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害		不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
心臓障害		心房細動、頻脈、狭心症
血管障害		低血圧

	1%以上	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、痙攣性イレウス
皮膚及び皮下組織障害		発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST増加、ALT増加	血中Al-P増加、 γ -GTP増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人では、児への授乳の有益性と母親の治療上の有益性を勘案し、本剤の投与を中止し授乳するか、授乳を中止し本剤を投与するか判断すること。[タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

9. 過量投与

過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された¹⁾。

10. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。
- 2) 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。

(2) 希釈後の保存時

本剤は保存剤を含まない。調製後は25°C以下では24時間以内、2～8°Cでは4日以内に使用し、凍結させないこと。

(3) 配合変化

他の薬剤との混合は避けること。（配合変化のデータは限られている。）

(4) 投与前

本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色澄明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表1に示す。タゾバクタム及びセフトロザンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した²⁾。

表1 日本人健康成人に本剤1.5g及び3.0gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

	タゾバクタム		セフトロザン	
	1.5g [†]	3.0g [‡]	1.5g [†]	3.0g [‡]
用量	1.5g [†]	3.0g [‡]	1.5g [†]	3.0g [‡]
例数	10	9	10	9
C _{max} (μg/mL)	16.9 (14.7)	32.7 (12.2)	71.1 (14.3)	132 (8.1)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	22.0 (22.2)	41.5 (14.1)	154 (12.6)	292 (11.9)
t _{1/2} (hr)	0.584 (13.8)	0.581 (6.0)	1.83 (8.3)	1.81 (8.4)

[†] タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g

[‡] タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g

※クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者 (10例) に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表2に示す。遊離型タゾバクタムの血漿中濃度は8時間の投与間隔の60%にわたって1μg/mL超を維持していた。遊離型セフトロザンの血漿中濃度は8時間の投与間隔の70%にわたって8μg/mL超を維持していた (外国人データ)³⁾。

※表2 クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (95%信頼区間)]

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	10	10
C _{max} (μg/mL)	17.4 (13.5, 22.5)	68.9 (55.0, 86.5)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	34.8 (21.7, 55.9) [†]	223 (152, 327)
t _{1/2} (hr)	1.47 (43.5) [‡]	2.59 (51.1) [‡]

[†] 9例

[‡] 幾何変動係数%

※(2) 反復投与

国内第Ⅲ相試験において日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表3に示す⁴⁾。

国際共同第Ⅲ相試験において日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表4に示す⁵⁾。

表3 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

	複雑性尿路感染症患者		複雑性腹腔内感染症患者	
	タゾバクタム	セフトロザン	タゾバクタム	セフトロザン
例数	103	103	97	97
C _{max} (μg/mL)	18.7 (36.5)	72.7 (32.8)	17.8 (53.6)	63.0 (47.0)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	32.7 (42.1)	215 (33.0)	31.1 (68.8)	179 (49.2)
t _{1/2} (hr)	1.34 (22.3)	2.68 (28.3)	1.35 (31.4)	2.40 (28.1)

注) クレアチニンクリアランスが30~50mL/minの患者では本剤750mgを投与した (「5. 腎機能障害者」の項参照)

※表4 日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	247	247
C _{max} (μg/mL)	24.2 (41.6)	96.1 (43.3)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	56.1 (73.7)	341 (55.2)
t _{1/2} (hr)	2.89 (40.0)	3.48 (46.2)

注) クレアチニンクリアランスが50mL/min超の患者のデータ

※2. 分布 (外国人データ)

ヒトでの血漿蛋白結合率はタゾバクタムが約30%、セフトロザンが約16%~21%である。健康成人51例に本剤1.5gを単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積の平均値 (変動係数%) はタゾバクタムで18.2L (25%)、セフトロザンで13.5L (21%) であり、細胞外液量と同程度であった⁶⁾。肺炎患者 (22例) に本剤3g (又はCL_{CR}に基づいて調節した用量) を60分かけて8時間ごとに点滴静注したとき、肺上皮被覆液 (ELF) 中のタゾバクタム及びセフトロザンの濃度は投与間隔を通して、それぞれ1μg/mL超及び8μg/mL超であった。非結合型薬物のAUCのELF/血漿比はタゾバクタムで約0.62、セフトロザンで約0.50であった³⁾。

3. 代謝 (外国人データ)

タゾバクタムはβ-ラクタム環の加水分解により不活性化代謝物のM1に代謝される^{7), 8)}。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され⁶⁾、ほとんど代謝されない。

4. 排泄 (外国人データ)

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス (3.41~6.69L/hr) は全身血漿クリアランス (4.10~6.73L/hr) 及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されると考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2~3時間であった⁶⁾。

5. 腎機能障害者 (外国人データ)

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では腎機能正常者と比較し、タゾバクタムの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2倍及び4倍に、セフトロザンの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2.5倍及び5倍に増加した¹⁾。また、タゾバクタム及びセフトロザンの投与量の約2/3が血液透析により除去される¹⁾。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表5に示す。

表5 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何変動係数%)]

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
軽度 (CL _{CR} 60~89mL/min) (6例)	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
正常 (CL _{CR} 90mL/min以上) (5例) [†]	1.5g	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度 (CL _{CR} 30~59mL/min) (7例)	1.5g	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
正常 (CL _{CR} 90mL/min以上) (6例) [‡]	1.5g	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度 (CL _{CR} 30mL/min未満) (6例)	750mg	15.2 [§] (22.2)	52.4 [§] (26.5)	49.9 [§] (27.8)	537 [§] (23.1)

[†] 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

[‡] 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

[§] 算術平均 (変動係数%)

6. 肝機能障害者

タゾバクタム及びセフトロザンは肝臓で代謝されず、本剤の消失は肝機能障害の影響を受けないと考えられる。

7. 薬物相互作用

(1) *In vitro*試験

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。また、タゾバクタムはヒトOAT1及びOAT3を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ118μg/mL及び147μg/mLであった。

(2) 臨床薬物相互作用試験（外国人データ）

タゾバクタム及びセフトロザンがOAT1及びOAT3の基質（フロセミド）、CYP1A2の基質（カフェイン）並びにCYP3A4の基質（ミダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を表6に示す⁹⁾。

表6 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	用量・用法		例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-∞}
フロセミド	20mg 単回経口 [†]	1.5g静注 8時間ごと	16 [†]	0.83 (0.63, 1.10)	0.87 (0.73, 1.04)
カフェイン	200mg 単回経口 [‡]	1.5g静注 8時間ごと	16	0.97 (0.91, 1.04)	1.10 (1.05, 1.16)
	200mg 単回経口 [§]		16	1.00 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)
ミダゾラム	2mg 単回経口 [‡]	1.5g静注 8時間ごと	16	0.99 (0.92, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
	2mg 単回経口 [§]		16	1.15 (1.06, 1.23)	1.23 (1.17, 1.29)

[†] 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与
[‡] 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与
[§] 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与
^{||} AUC_{0-∞}は10例

【臨床成績】

※1. 国内臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（014試験）を実施した。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（013試験）を実施した。

各試験における疾患別の有効率（014試験は投与終了後7日目の細菌学的効果、013試験は投与開始後28日目の臨床効果）を表7に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表8に示す¹⁰⁾。

014試験での投与終了後7日目の敗血症に対する臨床効果（Microbiologically Evaluable集団）は57.1%（8/14例）であり、細菌学的効果（Microbiologically Evaluable集団）は100%（13/13例）であった¹¹⁾。

表7 国内臨床試験における有効率

		細菌学的効果
尿路感染症（014試験） [†]	全体	72/95（75.8）
	複雑性膀胱炎	21/26（80.8）
	腎盂腎炎	51/69（73.9）
	単純性腎盂腎炎	37/42（88.1）
	複雑性腎盂腎炎	14/27（51.9）
		臨床効果
腹腔内感染症（013試験） [‡]	全体	87/100（87.0）
	胆嚢炎	27/30（90.0）
	肝膿瘍	8/8（100）
	腹腔内膿瘍	61/68（89.7）
	腹膜炎	58/67（86.6）

例数（%）

[†] Microbiological modified intent-to-treat集団

[‡] 1回以上治験薬が投与された集団

表8 原因菌別細菌学的効果

	尿路感染症 (014試験) [†]	腹腔内感染症 (013試験) [‡]
レンサ球菌属	-	24/26（92.3）
大腸菌	64/81（79.0）	38/43（88.4）
シトロバクター属	1/1	6/6（100）
クレブシエラ属	3/8（37.5）	17/18（94.4）
エンテロバクター属	1/2	3/4（75.0）
プロテウス属	5/5（100）	1/1
緑膿菌	1/1	8/9（88.9）

例数（%）

[†] Microbiological modified intent-to-treat集団

[‡] Microbiological intent-to-treat集団

※2. 海外臨床試験

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与終了後7日目の細菌学的効果（Microbiological modified intent-to-treat集団）は、本剤群79.0%（313/396例）及び対照群70.1%（281/401例）であった。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベネム注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与開始後26～30日目の臨床効果（Intent-to-treat集団）は、本剤+メトロニダゾール群83.8%（399/476例）及び対照群85.8%（424/494例）であった¹²⁾。

※3. 国際共同試験

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者726例（日本人13例、うち本剤投与5例を含む）を対象に、本剤3gを1日3回、8～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベネムを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（008試験）を実施した。本試験では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまでの期間は、すべての被験者に対してグラム陽性菌に対する経験的治療（リネゾリド又は代替抗菌薬の投与）を行うことが規定されていた。投与終了後7～14日目の臨床効果（Intent-to-treat集団）は、本剤群54.4%（197/362例）及び対照群53.3%（194/364例）であり、投与開始後28日の全死亡率（Intent-to-treat集団）は、本剤群24.0%（87/362例）及び対照群25.3%（92/364例）であった。原因菌別細菌学的効果を表9に示す。

また本試験での投与終了後7～14日目の敗血症に対する臨床効果（敗血症評価対象集団）は本剤群24.6%（15/61例）、対照群17.9%（7/39例）であり、細菌学的効果（敗血症評価対象集団）は本剤群49.2%（30/61例）、対照群41.0%（16/39例）であった¹³⁾。

表9 国際共同試験における原因菌別細菌学的効果[†]

	細菌学的効果
大腸菌	43/51（84.3）
シトロバクター属	7/8（87.5）
クレブシエラ属	80/106（75.5）
エンテロバクター属	12/18（66.7）
セラチア属	12/19（63.2）
プロテウス属	21/27（77.8）
インフルエンザ菌	20/22（90.9）
緑膿菌	47/63（74.6）

例数（%）

[†] Microbiological intent-to-treat集団

【薬効薬理】

※1. 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌（大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属等）、インフルエンザ菌、緑膿菌に対して抗菌活性を示す¹⁴⁾。

2. 作用機序

タゾバクタムは多くのAmblerクラスAのβ-ラクタマーゼ（CTX-M、SHV、TEM）に対して阻害作用を示すことによりセフトロザンが加水分解されることを防ぐ。セフトロザンはセファロスポリン系に属する抗菌薬で、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す¹⁵⁾。本剤は、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼや他のタイプのβ-ラクタマーゼ（TEM、SHV、CTX-M、OXA）産生の腸内細菌科細菌に対して抗菌活性を示し、また、染色体性AmpC産生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MexXY、MexAB）の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タゾバクタムナトリウム (Tazobactam Sodium)

略号：TAZ

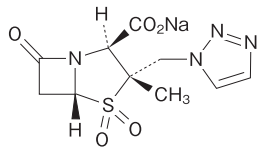
化学名：Monosodium (2S, 3S, 5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1*H*-1, 2, 3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylate 4, 4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

性状：白色～淡黄白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール (99.5) 又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩 (Ceftolozane Sulfate)

略号：CTLZ

化学名：(6*R*, 7*R*)-3-[(5-Amino-4-[[2-aminoethyl] carbamoyl] amino]-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl) methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2-[[2-carboxypropan-2-yl]oxy]imino] acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

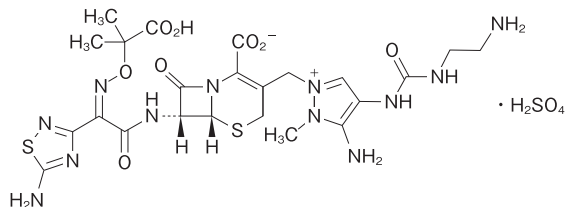
分子式：C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂ · H₂SO₄

分子量：764.77

性状：白色の粉末で、水にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

融点：約170°C (分解)

構造式：



【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ザバクサ®配合点滴静注用：10バイアル

【主要文献】

- 1) 腎機能障害者対象海外臨床試験 (社内資料)
- 2) 日本人健康成人対象海外単回投与試験 (社内資料)
- ※3) 肺炎患者対象肺移行性試験 (社内資料)
- 4) 日本人患者対象国内反復投与試験 (社内資料)
- ※5) 肺炎患者の母集団薬物動態解析 (社内資料)
- 6) 健康成人対象海外単回投与試験 (社内資料)
- 7) Halstenson CE. et al. : J Clin Pharmacol, 1994, 34, 1208-1217
- 8) Sörgel F. et al. : J Antimicrob Chemother., 1993, 31 Suppl. A, 39-60
- 9) 薬物相互作用試験 (社内資料)
- 10) 国内第Ⅲ相臨床試験 (014試験/013試験) (社内資料)
- ※11) 国内第Ⅲ相臨床試験 (014試験) (社内資料)
- 12) 海外第Ⅲ相臨床試験 (10-04/05試験/10-08/09試験) (社内資料)
- ※13) 国際共同第Ⅲ相試験 (008試験) (社内資料)
- 14) 日高裕介 他：日本化学療法学会雑誌, 2018, 66, 567-577
- 15) Moyá B et al. : Antimicrob Agents Chemother., 2010, 54, 3933-3937
- 16) Takeda S et al. : Antimicrob Agents Chemother., 2007, 51, 826-830

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7006022402