

〈原 著〉

ゾシン® 静注用の使用成績調査結果

舟戸祐矢¹⁾・山口康信²⁾・伊藤国夫¹⁾¹⁾ 大鵬薬品工業株式会社薬剤疫学研究部²⁾ 大鵬薬品工業株式会社データサイエンス部

(2017年12月4日受付)

ゾシン® 静注用は、2008年7月に敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を適応症として承認された。2009年1月より3年間で本剤の製造販売後における使用実態下での副作用等発現状況の把握、未知の副作用等の検出、及び安全性または有効性等に及ぼす要因の検討を目的とした使用成績調査を実施した。全国558施設において3684例が登録され、安全性は3626例、有効性は3181例について検討した。

副作用は安全性評価症例3626例中283例(317件)に認められ、副作用発現率は7.80%であった。副作用の内容は、下痢が2.43%、肝機能異常が1.74%、肝障害が0.77%、発疹が0.50%、腎機能障害が0.30%、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が0.25%、白血球数減少が0.22%等であった。

重篤な副作用は22例24件で、主な内訳は、血小板数減少、偽膜性大腸炎がそれぞれ3件、下痢、肝障害、腎不全、急性腎不全がそれぞれ2件等であった。

副作用発現の有無を目的変数として安全性に影響を及ぼす要因を多変量ロジスティック回帰分析(抽出条件 $p < 0.05$)により検討した結果、「性別」、「年齢」、「投薬前肝機能障害」、「医薬品副作用歴・アレルギー歴(薬剤)」及び「併用療法」が要因として考えられた。

有効性評価症例3181例における有効率は86.0%であった。疾患別の有効率は、肺炎で83.8%、腎盂腎炎で93.3%、複雑性膀胱炎で95.8%、敗血症で83.2%であった。細菌学的効果は425例で確認され、消失率は84.0%であった。

本調査結果について、安全性、有効性ともに本剤承認申請までに実施した臨床試験成績と同様な傾向であった。本剤は今後も各種の感染症診療ガイドラインにおいて推奨されているエンピリック治療薬として有用であると考えられた。

背景

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の配合比1:8の割合で配合した注射用抗生物質である。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、セファロsporinナーゼ及び基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBLs) 等の β -ラクタマーゼを不可逆的に阻害するという特徴を有している^{1,2)}。PIPCは、富山化学工業株式会社で創製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³⁾。

ゾシン[®]静注用は1992年7月にフランスで初めて承認になり、2016年10月現在、105ヵ国で承認されている。国内では、2008年7月に敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎を適応症として承認され、2012年9月には腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、2015年7月には発熱性好中球減少症、さらに2017年5月には深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の適応症が承認されている。また、ゾシン[®]静注用は、広範な感染症における治療薬として、国内外の各種の感染症診療ガイドライン、ガイドブック等において、主として中等症以上の疾患治療の第一選択薬として推奨されている^{4~8)}。ゾシン[®]静注用は、2008年10月に国内で発売されて以来、2014年7月までに約232万人に投与されたと推定している。

目的

未知の副作用検出、使用実態下における副作用及び有効性の確認、特に下痢・軟便、肝機能障害の発生状況の確認を主目的とした使用成績調査を実施した。なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令171号)を遵守し実施した。

方法

1. 調査

2009年1月1日から2011年12月31日までの3年間を登録期間として、ゾシン[®]静注用2.25及び同4.5を投与された敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の患者を対象とした。目標症例数は3000例とし、症例登録方法は契約締結日以降に本剤を投薬する症例について、投与開始翌日までに症例登録センターへFAXにて登録する中央登録方式とした。なお、本調査の業務の一部(医療機関との依頼・契約、進捗管理、調査票回収)を大正富山医薬品株式会社に委託して実施した。

2. 調査項目

調査項目は、基礎疾患(感染症に関連する疾患)、合併症(感染症に関連しない疾患)、既往歴、アレルギー歴等の患者背景、本剤投薬直前(1週間以内)の抗菌薬治療、本剤の投薬経過、終了・中止理由、併用薬剤、併用療法(本剤投与期間中に施行した薬物療法以外の治療)、臨床経過、臨床検査、臨床効果、細菌学的検査、有害事象等とした。

3. 集計解析方法

1) 安全性

本剤との因果関係を問わず、本剤の投薬中または投薬終了48時間以内に発現した医学的に好ましくないまたは意図しない徴候(自覚症状、臨床検査値の異常変動等)、疾病、症状等を有害事象とした。なお、本剤の効果不十分による対象疾患の悪化は有害事象として取り扱わないこととした。また、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とした。有害事象の用語はICH国際医薬用語集(MedDRA/J Ver.17.0)を用い、副作用名は基本語(PT)を使用した。

表1. 患者背景

背景因子	区分	症例数	(%)
性別*	男	2249	(62.0)
	女	1376	(37.9)
妊娠(15歳以上65歳未満の女性のみ)	無	314	(97.5)
	有	7	(2.2)
	不明	1	(0.3)
年齢[歳]	< 15	3	(0.1)
	15 ≤ < 65	769	(21.2)
	65 ≤	2854	(78.7)
感染症診断名	肺炎	2467	(68.0)
	院内肺炎	665	(18.3)
	市中肺炎	1802	(49.7)
	腎盂腎炎	605	(16.7)
	複雑性膀胱炎	151	(4.2)
	敗血症	217	(6.0)
	その他	180	(5.0)
	複数診断	4	(0.1)
感染症重症度	不明	2	(0.1)
	軽症	711	(19.6)
	中等症	2155	(59.4)
	重症	739	(20.4)
基礎疾患	不明	21	(0.6)
	無	840	(23.2)
	有	2784	(76.8)
合併症*	不明	2	(0.1)
	無	1452	(40.0)
	有	2171	(59.9)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	不明	1	(0.03)
	無	2876	(79.3)
	有	730	(20.1)
	軽度異常	590	(16.3)
	中等度異常	120	(3.3)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	高度異常	20	(0.6)
	不明	20	(0.6)
	無	2848	(78.5)
	有	751	(20.7)
	軽度異常	467	(12.9)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	中等度異常	216	(6.0)
	高度異常	68	(1.9)
	不明	27	(0.7)

表1. 患者背景 (続き)

背景因子	区分	症例数	(%)
特記すべき既往歴	無	2637	(72.7)
	有	899	(24.8)
	不明	90	(2.5)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:薬剤	無	3344	(92.2)
	有	143	(3.9)
	不明	139	(3.8)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:その他	無	3275	(90.3)
	有	180	(5.0)
	不明	171	(4.7)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	2495	(68.8)
	有	1081	(29.8)
	不明	50	(1.4)
併用薬剤	無	492	(13.6)
	有	3134	(86.4)
併用療法	無	2642	(72.9)
	有	982	(27.1)
	不明	2	(0.1)

*未記載を除く。また、構成比は安全性評価症例数3626例を母数とした。

2) 有効性

本剤の投薬終了・中止時に、自他覚所見及び臨床検査値の推移より総合的な臨床効果を有効、無効及び判定不能の3段階で調査担当医師が判定した。また細菌学的効果は、調査票に記入された細菌学的検査結果より、大鵬薬品工業株式会社が消失・推定消失、減少又は一部消失、菌交代、存続及び判定不能の5段階で判定し、消失率〔「消失・推定消失症例数」/菌の消長が確認された症例数〕を算出した。

3) 解析

副作用発現率及び患者背景別有効率等は95%信頼区間を算出した。なお、解析にはWindows版SAS Ver.9.2を用いた。

結果

1. 調査症例数

2009年1月1日から2011年12月31日までの登録期間において、558施設から3684例が登録された。

3684例のうち、調査票回収不能17例と本剤が投与されなかった3例を除く3664例の調査票を回収した。本剤の投与開始日が登録条件（本剤投与開始日翌日までに登録）を満たしていなかった症例など計38例を除外した3626例を安全性評価症例とした。

有効性評価症例は、安全性評価症例3626例のうち、臨床効果が判定不能の279例、適応外使用185例、複数診断名4例及び臨床効果の記載がなかった1例の計445例を除く3181例とした。

表2. 投薬状況

項目	区分	症例数	(%)
最大一日投薬量[g]	4.5	96	(2.6)
	6.75	67	(1.8)
	9.0	1189	(32.8)
	13.5	2108	(58.1)
	18.0	150	(4.1)
	その他	16	(0.4)
総投薬量[g]	< 45	570	(15.7)
	45 ≤ < 90	1375	(37.9)
	90 ≤ < 135	942	(26.0)
	135 ≤ < 180	440	(12.1)
	180 ≤	299	(8.2)
総投薬日数	< 3	102	(2.8)
	3 ≤ < 6	1011	(27.9)
	6 ≤ < 11	1730	(47.7)
	11 ≤ < 15	607	(16.7)
	15 ≤ < 22	145	(4.0)
	22 ≤	31	(0.9)

2. 安全性

1) 患者背景

安全性評価症例の患者背景を表1に示した。

安全性評価症例3626例のうち、性別の内訳は、男性が2249例(62.0%)、女性が1376例(37.9%)であり、年齢は65歳以上の高齢者が2854例(78.7%)と、約8割を占めた。肝機能障害及び腎機能障害を有する症例はそれぞれ730例(20.1%)及び751例(20.7%)であった。薬剤によるアレルギー歴を有する症例は143例(3.9%)、併用療法施行例は982例(27.1%)であった。

2) 投薬状況

投薬状況を表2に示した。

本剤の最大一日投薬量は、13.5g/日が2108例(58.1%)で最も多く、次いで9.0g/日が1189例(32.8%)であった。投薬日数は6~10日が47.7%と最も多く、95%以上が14日以内であった。

3) 副作用の発現状況

副作用の発現状況を表3に示した。

安全性評価症例3626例中283例(317件)に副作用が認められ、副作用発現率は7.80%であった。内訳は、下痢が88例(2.43%)、肝機能異常が63例(1.74%)、肝障害が28例(0.77%)、発疹が18例(0.50%)、腎機能障害が11例(0.30%)、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が9例(0.25%)、白血球数減少が8例(0.22%)等であった。

添付文書における使用上の注意から予測できない副作用は、味覚異常、感覚鈍麻、右室不全、血便排泄、血中カリウム増加が各1件であった。

重篤な副作用は22例24件で、その内訳は、血小板数減少、偽膜性大腸炎がそれぞれ3件、下痢、肝障害、腎不全、急性腎不全がそれぞれ2件、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、汎血球減少症、血小板減少症、低血糖症、右室不全、間質性肺疾患、肝機能異常、薬疹、腎障害、血中クレアチニン増加がそれぞれ1件であった。

副作用の転帰では87.4%が回復または軽快し、

表3. 副作用発現状況 (続き)

項目 副作用等の種類	副作用の 発現症例数 (%)	使用成績調査					承認時迄 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	
肝胆道系障害							
肝機能異常	63 (1.74)	54	8	1	51	5	7 (1.44)
肝障害	28 (0.77)	18	10		22	3	
薬物性肝障害							1 (0.21)
皮膚および皮下組織障害							
薬疹	6 (0.17)	3	3		6		3 (0.62)
紅斑	2 (0.06)	2			2		5 (1.03)
発疹	18 (0.50)	15	3		18		10 (2.06)
全身性皮疹	1 (0.03)	1			1		
蕁麻疹	1 (0.03)	1			1		2 (0.41)
中毒性皮疹	1 (0.03)	1			1		
アレルギー性皮膚炎							1 (0.21)
接触性皮膚炎							1 (0.21)
おむつ皮膚炎							1 (0.21)
湿疹							2 (0.41)
汗疹							1 (0.21)
そう痒症							3 (0.62)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛							1 (0.21)
筋骨格痛							1 (0.21)
四肢痛							1 (0.21)
横紋筋融解症							1 (0.21)
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	2 (0.41)
腎機能障害	11 (0.30)	9	2		10		2 (0.41)
水腎症							1 (0.21)
頻尿							2 (0.41)
蛋白尿							1 (0.21)
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		9 (1.85)
注射部位紅斑							3 (0.62)
注射部位疼痛							1 (0.21)
末梢性浮腫							1 (0.21)
口渇							3 (0.62)
注入部位紅斑							2 (0.41)
注射部位腫脹							1 (0.21)
注入部位腫脹							1 (0.21)
穿刺部位反応							1 (0.21)
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	61 (12.55)
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		47 (9.67)
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		2 (0.41)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.03)	1			1		13 (2.67)
血中カリウム減少	5 (0.14)	4	1		5		16 (3.29)
血中カリウム増加	1 (0.03)	1			1		5 (1.03)
血中尿素素増加	1 (0.03)	1			1		4 (0.82)
好酸球数増加	4 (0.11)	3	1		2	2	32 (6.58)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.08)	3			1	1	48 (9.88)
顆粒球数減少	1 (0.03)	1			1		
好中球数減少	1 (0.03)	1			1		7 (1.44)
血小板数減少	5 (0.14)	2	2	1	5		3 (0.62)
白血球数減少	8 (0.22)	7	1		6		11 (2.26)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.06)	2			1	1	18 (3.70)

表3. 副作用発現状況 (続き)

項目 副作用等の種類	副作用の 発現症例数 (%)	使用成績調査					承認時迄 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	
臨床検査							
アンモニア増加							1 (0.21)
好塩基球数増加							1 (0.21)
抱合ビリルビン増加							1 (0.21)
血中ビリルビン増加							7 (1.44)
血中クロール減少							3 (0.62)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							6 (1.23)
血中铁減少							1 (0.21)
血圧低下							2 (0.41)
血圧上昇							4 (0.82)
尿中ブドウ糖陽性							5 (1.03)
ヘマトクリット減少							1 (0.21)
尿中血陽性							1 (0.21)
ヘモグロビン減少							1 (0.21)
肝機能検査異常							9 (1.85)
リンパ球数減少							5 (1.03)
リンパ球数増加							1 (0.21)
単球数減少							2 (0.41)
単球数増加							5 (1.03)
赤血球数減少							1 (0.21)
尿中赤血球陽性							5 (1.03)
血中ビリルビン減少							1 (0.21)
杆状核好中球数増加							1 (0.21)
後骨髄球数増加							1 (0.21)
血小板数増加							4 (0.82)
尿中蛋白陽性							11 (2.26)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加							1 (0.21)
杆状核好中球数減少							1 (0.21)
尿量減少							1 (0.21)
肝酵素上昇							2 (0.41)
便潜血陽性							1 (0.21)
リンパ球形態異常							2 (0.41)
尿円柱陽性							2 (0.41)
尿中ウロビリノーゲン増加							6 (1.23)
傷害、中毒および処置合併症							
腹部創離開							1 (0.21)

*不明を除く

MedDRA/J version (17.0)

未回復は7.3%であった。主な未回復の副作用として肝機能異常，肝障害，急性腎不全，腎不全が認められた。なお，最も発現件数が多かった下痢は88件中87件が回復・軽快であった。

4) 患者背景別副作用発現状況

患者背景別副作用の発現例数及び発現率を表4に示した。

性別では，男性が8.7% (195/2249例)，女性が6.4% (88/1376例) で，男性で発現率が高かった。年齢別では，15歳以上65歳未満の成人が11.1% (85/769例)，65歳以上の高齢者は6.9% (198/2854例) で，65歳以上で発現率が低かった。投薬前肝機能障害有無別では，障害有で11.0% (80/730例)，障害無で7.1% (203/2876例) で，肝障害を

有する患者での発現率が高かった。肝機能異常の程度別では，軽度異常が11.7% (69/590例)，中等度が8.3% (10/120例)，高度異常が5.0% (1/20例) であった。医薬品副作用歴・アレルギー歴 (薬剤) の有無別では，有で18.9% (27/143例)，無で7.4% (247/3344例) であり，薬剤アレルギーの既往がある患者で発現率が高かった。併用療法の有無別では，有で9.6% (94/982例)，無で7.1% (188/2642例) で，併用療法のある患者で副作用の発現率が高かった。

他の抗菌薬が併用された安全性評価症例数は650例で，主な抗菌薬は，クラリスロマイシン145例，レボフロキサシン水和物82例，バンコマイシン塩酸塩67例等であった。本剤単独投与例と他

表4. 患者背景別副作用発現例数及び発現率

背景因子	区分	症例数				副作用 発現率 (%)
		症例数	(%)	副作用		
				無	有	
性別*	男	2249	(62.0)	2054	195	(8.7)
	女	1376	(37.9)	1288	88	(6.4)
妊娠(15歳以上65歳未満の女性のみ)	無	314	(97.5)	286	28	(8.9)
	有	7	(2.2)	7	0	(0.0)
	不明	1	(0.3)	1	0	(0.0)
年齢[歳]	<15	3	(0.1)	3	0	(0.0)
	15≤ <65	769	(21.2)	684	85	(11.1)
	65≤	2854	(78.7)	2656	198	(6.9)
感染症診断名	肺炎	2467	(68.0)	2253	214	(8.7)
	院内肺炎	665	(18.3)	614	51	(7.7)
	市中肺炎	1802	(49.7)	1639	163	(9.0)
	腎盂腎炎	605	(16.7)	578	27	(4.5)
	複雑性膀胱炎	151	(4.2)	141	10	(6.6)
	敗血症	217	(6.0)	202	15	(6.9)
	その他	180	(5.0)	163	17	(9.4)
	複数診断	4	(0.1)	4	0	(0.0)
不明	2	(0.1)	2	0	(0.0)	
感染症重症度(医師判断)	軽症	711	(19.6)	660	51	(7.2)
	中等症	2155	(59.4)	1983	172	(8.0)
	重症	739	(20.4)	679	60	(8.1)
	不明	21	(0.6)	21	0	(0.0)
基礎疾患	無	840	(23.2)	783	57	(6.8)
	有	2784	(76.8)	2558	226	(8.1)
	不明	2	(0.1)	2	0	(0.0)
合併症*	無	1452	(40.0)	1348	104	(7.2)
	有	2171	(59.9)	1992	179	(8.2)
	不明	1	(0.03)	1	0	(0.0)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	2876	(79.3)	2673	203	(7.1)
	有	730	(20.1)	650	80	(11.0)
	軽度異常	590	(16.3)	521	69	(11.7)
	中等度異常	120	(3.3)	110	10	(8.3)
	高度異常	20	(0.6)	19	1	(5.0)
	不明	20	(0.6)	20	0	(0.0)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	2848	(78.5)	2627	221	(7.8)
	有	751	(20.7)	690	61	(8.1)
	軽度異常	467	(12.9)	420	47	(10.1)
	中等度異常	216	(6.0)	202	14	(6.5)
	高度異常	68	(1.9)	68	0	(0.0)
	不明	27	(0.7)	26	1	(3.7)

表4. 患者背景別副作用発現例数及び発現率 (続き)

背景因子	区分	症例数				副作用 発現率 (%)
		症例数	(%)	副作用		
				無	有	
特記すべき既往歴	無	2637	(72.7)	2439	198	(7.5)
	有	899	(24.8)	819	80	(8.9)
	不明	90	(2.5)	85	5	(5.6)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:薬剤	無	3344	(92.2)	3097	247	(7.4)
	有	143	(3.9)	116	27	(18.9)
	不明	139	(3.8)	130	9	(6.5)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:その他	無	3275	(90.3)	3021	254	(7.8)
	有	180	(5.0)	162	18	(10.0)
	不明	171	(4.7)	160	11	(6.4)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	2495	(68.8)	2319	176	(7.1)
	有	1081	(29.8)	978	103	(9.5)
	不明	50	(1.4)	46	4	(8.0)
併用薬剤	無	492	(13.6)	464	28	(5.7)
	有	3134	(86.4)	2879	255	(8.1)
併用療法	無	2642	(72.9)	2454	188	(7.1)
	有	982	(27.1)	888	94	(9.6)
	不明	2	(0.1)	1	1	(50.0)
他の抗菌薬との併用	無	2976	(82.1)	2750	226	(7.6)
	有	650	(17.9)	593	57	(8.8)

*未記載を除く。また、構成比は安全性評価症例数3626例を母数とした。

表5. 疾患別有効率

対象	症例数	有効 (%)	無効 (%)	95%信頼区間
全症例	3181	2737 (86.0)	444 (14.0)	84.8~87.2
肺炎	2263	1896 (83.8)	367 (16.2)	82.2~85.3
院内肺炎	587	479 (81.6)	108 (18.4)	78.2~84.7
市中肺炎	1676	1417 (84.5)	259 (15.5)	82.7~86.2
腎盂腎炎	583	544 (93.3)	39 (6.7)	91.0~95.2
複雑性膀胱炎	144	138 (95.8)	6 (4.2)	91.2~98.5
敗血症	191	159 (83.2)	32 (16.8)	77.2~88.2

の抗菌薬との併用投与例の副作用発現率は、各々7.6% (226/2976例)、8.8% (57/650例)であった。また、主な副作用の発現率(件数%)を本剤単独投与例と他の抗菌薬との併用投与例で比較した場合、下痢が各々2.4% (72件/2976例)、2.5% (16件/650例)、肝胆道系障害(肝障害、肝機能異常、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及び

γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加)が2.9% (87件/2976例)、3.5% (23件/650例)であり、大きな差は認められなかった。

3. 有効性

1) 総合評価

有効性の総合評価を表5に示した。

有効性評価症例3181例における有効率は

表6. 患者背景別有効率

背景因子	区分	症例数	(%)	臨床効果		有効率 (%)
				有効	無効	
性別*	男	1970	(61.9)	1668	302	(84.7)
	女	1210	(38.0)	1068	142	(88.3)
年齢[歳]	<15	3	(0.1)	3	0	(100.0)
	15 ≤ <65	636	(20.0)	571	65	(89.8)
	65 ≤	2542	(79.9)	2163	379	(85.1)
感染症重症度	軽症	638	(20.1)	587	51	(92.0)
	中等症	1938	(60.9)	1703	235	(87.9)
	重症	603	(19.0)	445	158	(73.8)
	不明	2	(0.1)	2	0	(100.0)
基礎疾患	無	749	(23.5)	671	78	(89.6)
	有	2431	(76.4)	2066	365	(85.0)
	不明	1	(0.03)	0	1	(0.0)
合併症*	無	1266	(39.8)	1128	138	(89.1)
	有	1913	(60.1)	1608	305	(84.1)
	不明	1	(0.03)	0	1	(0.0)
投薬前肝機能障害 (医師判断)	無	2547	(80.1)	2218	329	(87.1)
	有	615	(19.3)	503	112	(81.8)
	軽度異常	510	(16.0)	421	89	(82.5)
	中等度異常	89	(2.8)	68	21	(76.4)
	高度異常	16	(0.5)	14	2	(87.5)
	不明	19	(0.6)	16	3	(84.2)
投薬前腎機能障害 (医師判断)	無	2496	(78.5)	2162	334	(86.6)
	有	659	(20.7)	554	105	(84.1)
	軽度異常	423	(13.3)	355	68	(83.9)
	中等度異常	178	(5.6)	146	32	(82.0)
	高度異常	58	(1.8)	53	5	(91.4)
不明	26	(0.8)	21	5	(80.8)	
医薬品副作用歴・アレルギー歴:薬剤	無	2951	(92.8)	2543	408	(86.2)
	有	116	(3.6)	101	15	(87.1)
	不明	114	(3.6)	93	21	(81.6)
医薬品副作用歴・アレルギー歴:その他	無	2874	(90.3)	2475	399	(86.1)
	有	167	(5.2)	146	21	(87.4)
	不明	140	(4.4)	116	24	(82.9)
本剤投薬直前の抗菌薬治療	無	2207	(69.4)	1953	254	(88.5)
	有	929	(29.2)	745	184	(80.2)
	不明	45	(1.4)	39	6	(86.7)
併用薬剤	無	428	(13.5)	375	53	(87.6)
	有	2753	(86.5)	2362	391	(85.8)
併用療法	無	2322	(73.0)	2007	315	(86.4)
	有	857	(26.9)	728	129	(84.9)
	不明	2	(0.1)	2	0	(100.0)

*未記載を除く。また、構成比は有効性評価症例数3181例を母数とした。

86.0% (2737/3181例)であった。また、疾患別有効率は、肺炎で83.8% (1896/2263例)、腎盂腎炎で93.3% (544/583例)、複雑性膀胱炎で95.8% (138/144例)、敗血症では83.2% (159/191例)であった。

2) 患者背景別有効率

患者背景別有効率を表6に示した。

性別では、男性が84.7% (1668/1970例)、女性が88.3% (1068/1210例)で男性の有効率が低かった。感染症重症度別では、軽症が92.0% (587/638例)、中等症が87.9% (1703/1938例)、重症が73.8% (445/603例)で、重症度が高いほど有効率は低かった。

基礎疾患有無別では、有症例で85.0% (2066/2431例)、無症例で89.6% (671/749例)、合併症の有無別では、有症例で84.1% (1608/1913例)、無症例で89.1% (1128/1266例)で、基礎疾患、合併症のある患者では有効率は低かった。本剤投薬直前の抗菌薬治療有無別では、有症例で80.2% (745/929例)、無症例で88.5% (1953/2207例)で、前投与薬のある患者で有効率は低かった。併用療法の有無別では、有症例で84.9% (728/857例)、無症例で86.4% (2007/2322例)であった。

3) 疾患別及び原因菌別細菌学的効果

有効性評価症例3181例のうち、本剤の投薬前後で細菌学的検査が実施され、菌の消長が確認された症例は425例で、消失率は84.0% (357/425例)であった。疾患別では、肺炎84.4% (318/377例)、腎盂腎炎80.0% (28/35例)、複雑性膀胱炎90.0% (9/10例)及び敗血症66.7% (2/3例)であった。なお、肺炎の内訳は院内肺炎が77.4% (82/106例)、市中肺炎が87.1% (236/271例)であった。

単独感染症例における原因菌として312菌株が検出され、その主な内訳は*Staphylococcus aureus* 35株 [methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 12株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 14株を含む]、コアグラーゼ陰性

Staphylococci 7株, *Streptococcus pneumoniae* 52株 [penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) 4株, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 3株を含む]、その他の連鎖球菌属21株, *Escherichia coli* 22株, *Klebsiella pneumoniae* 44株, *Haemophilus influenzae* 39株 [β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 5株を含む]、*Pseudomonas aeruginosa* 45株 [multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRPA) 1株を含む]が検出された。

これらの菌種の消失率は、*S. aureus* 62.9% (22/35株)、[MSSAは91.7% (11/12株)]、コアグラーゼ陰性 *Staphylococci* 100% (7/7株)、*S. pneumoniae* 96.2% (50/52株)、その他の連鎖球菌属95.2% (20/21株)、*E. coli* 90.9% (20/22株)、*K. pneumoniae* 88.6% (39/44株)、*H. influenzae* 94.9% (37/39株)、[BLNARは5/5株]、*P. aeruginosa* 82.2% (37/45株)で、全菌株での消失率は86.5% (270/312株)であった。また、PIPC耐性株 (MRSAを除く)における消失率は、73.3% (22/30株)であった。臨床的に問題となるアンピシリン耐性 *H. influenzae* (5株)では全菌株が消失し、*P. aeruginosa*では82.2%の消失率であった。

考察

本使用成績調査は未知の副作用検出、使用実態下における副作用及び有効性の確認、特に下痢・軟便、肝機能障害の発生状況の確認を主目的として実施した。

本調査の副作用発現率7.80%は、承認時までの副作用発現率61.11% (297/486例)⁹⁻¹⁵⁾と比較して低値であった。その理由として、承認時までの副作用として特に下痢が28.60%、臨床検査値異常が38.48%と多かったが、本調査ではそれぞれ2.43%、1.38%と低い発現率であり、本調査と承認時までの臨床試験では観察 (検査)の頻度が異なる

る等、臨床試験と製造販売後調査との副作用検出精度の違いによることが要因の一つと考えられた。しかし、本調査結果における最も多い副作用は下痢、その次は肝機能障害であり、承認時までの副作用と同じ傾向であり、本剤における注意すべき副作用は下痢、肝機能障害であることが再確認された。

副作用発現リスク及び臨床効果の背景要因を検討するために多変量ロジスティック回帰分析（抽出条件 $p < 0.05$ ）により検討した。評価変数として「性別」、「年齢（65歳未満、65歳以上）」、「感染症重症度（医師判断）（軽症、中等症、重症）」、「基礎疾患の有無」、「合併症の有無」、「投薬前肝機能障害の有無」、「投薬前腎機能障害の有無」、「特記すべき既往歴の有無」、「医薬品副作用歴・アレルギー歴（薬剤）の有無」、「医薬品副作用歴・アレルギー歴（その他）の有無」、「本剤投薬直前（1週間以内）の抗菌薬治療の有無」、「併用薬剤の有無」及び「併用療法の有無」を選択した。その結果、抽出された副作用発現リスクは、性別（女性に対して男性でオッズ比：1.447）、年齢（65歳以上に対して65歳未満でオッズ比：1.541）、投与前肝機能障害（無に対して有でオッズ比：1.496）、医薬品副作用歴・アレルギー歴（薬剤）（無に対して有でオッズ比：2.707）及び併用療法（無に対して有でオッズ比：1.431）であった。男性及び成人が要因として認められた理由は不明であるが、投与前に肝機能障害がある症例、医薬品副作用歴・アレルギー歴（薬剤）がある症例等では副作用の発現に十分注意する必要があると認められた。

一方、臨床効果では、性別（男性に対して女性でオッズ比：1.334）、感染症重症度（軽症に対して中等症でオッズ比：0.636）、感染症重症度（軽症に対して重症でオッズ比：0.248）、基礎疾患（無に対して有でオッズ比：0.745）、合併症（無に対して有でオッズ比：0.655）、本剤投与前の抗菌薬治療（無に対して有でオッズ比：0.512）及び

併用療法（無に対して有でオッズ比：1.303）が要因として抽出された。承認時までの成人の有効率は、肺炎で89.7%（148/165例）、腎盂腎炎で96.8%（30/31例）、複雑性膀胱炎で100.0%（29/29例）及び敗血症で95.0%（19/20例）であり¹⁶⁾、本調査結果と大きな違いは認められず、治験での有効性が製造販売後においても確認された。本剤の特定使用成績調査（ゾシンの各種細菌に対する耐性化状況の確認）の1回目（2010年）及び2回目（2012年）の調査^{17,18)}において、各種臨床分離株の本剤に対する感受性が維持されていることが報告されており、本調査において本剤の臨床的有効性が確認できたと考えられた。

ゾシン[®]静注用の使用成績調査から安全性、有効性ともに大きな問題は認められず、本剤は今後も各種の感染症診療ガイドラインにおいて推奨されている第一選択薬として有用であると考えられた。

謝辞

ゾシン[®]静注用の使用成績調査にご協力を賜りました医療機関及び先生方に深謝いたします。

利益相反

著者の舟戸祐矢、山口康信、伊藤国夫は大鵬薬品工業株式会社の社員である。

文献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Inoue M, Mitsunashi S: Inhibition of β -lactamases by tazobactam and *in vitro* antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 25: 567-74.
- 2) Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, Lee VJ, Yang Y: Kinetic interactions of tazobactam with β -lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 851-8.
- 3) 西野武志, 大槻雅子, 渡辺泰雄, 戸田正人, 中沢昭三: T-1220に関する細菌学的研究。

- Chemother. 1977; 25: 731–46.
- 4) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会 編。成人肺炎診療ガイドライン2017。東京, 日本呼吸器学会; 2017.
 - 5) 日本臨床腫瘍学会編, 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン。東京, 南江堂, 2012.
 - 6) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infection: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: e10–52.
 - 7) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, *et al.*: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2010; 50: 133–64.
 - 8) Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, 編。日本語版サンフォード感染症治療ガイド2016。東京, ライフサイエンス出版; 2016.
 - 9) 柴 孝也, 石原 哲, 河合 伸, 三鴨廣繁, 横山 隆: 敗血症および感染性心内膜炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤) の第III相試験。日化療会誌2010; 58 (S-1) : S73–87.
 - 10) 荒川創一, 石原 哲, 押 正也, 川原元司: 複雑性尿路感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤) の第III相試験。日化療会誌2010; 58 (S-1) : S62–72.
 - 11) 砂川慶介, 岩井直一, 尾内一信, 佐藤吉壮: 小児細菌感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤) の第III相試験。日化療会誌2010; 58 (S-1) : S88–102.
 - 12) 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 柴 孝也: 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤) の臨床薬理試験。日化療会誌2010; 58 (S-1) : S11–28.
 - 13) 渡辺 彰, 青木信樹, 千田金吾, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 他: 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤) の ceftazidime 対照第III相比較試験。日化療会誌2010; 58 (S-1) : S29–49.
 - 14) 相川直樹, 斎藤 厚, 相馬一玄, 渡辺 彰: 院内肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比1:8製剤) の第III相試験。日化療会誌2010; 58 (S-1) : S50–61.
 - 15) 三鴨廣繁, 竹末芳生, 草地信也, 小高雅人, 河内保之, 相川直樹: 腹腔内感染症患者を対象とした tazobactam/piperacillin の臨床第III相試験。日化療会誌2012; 60: 560–72.
 - 16) 宇治達哉, 橋本好和: β -ラクタマーゼ阻害薬配合抗生物質製剤「注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム」(ゾシン® 静注用2.25, ゾシン® 静注用4.5) の薬理学的特性および臨床効果。日薬理誌2009; 133: 349–56.
 - 17) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水 力, 諏訪部 章, 賀来満夫, 他: 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査。日化療会誌2013; 61: 514–25.
 - 18) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水 力, 諏訪部 章, 賀来満夫, 他: 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査—2012年分離菌について—。日化療会誌2016; 64: 668–80.

Postmarketing surveillance of tazobactam/piperacillin (Zosyn™)

Yuya Funato¹⁾, Yasunobu Yamaguchi²⁾ and Kunio Ito¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Research and Pharmacoepidemiology,
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

²⁾ Department of Data Science, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

Tazobactam/piperacillin (Zosyn™), it was approved sepsis, pneumonia, pyelonephritis and complicated cystitis as the indications in July, 2008. Postmarketing surveillance of this agent was conducted to grasp the frequency of the adverse drug reactions, detection of the unknown adverse drug reactions and the factors to influence the development of the adverse drug reactions, and the efficacies in three years from January, 2009. For this surveillance of safety and efficacy, 3,626 and 3,181 patients were analyzed respectively from 3,684 patients enrolled in 558 study sites of the whole country.

The adverse drug reactions were reported in 283 (317 events) of 3,626 safety analyzed patients, and its incidence rate was 7.80%, including diarrhoea (2.43%), liver function abnormal (1.74%), liver disorder (0.77%), rash (0.50%), renal impairment (0.30%), alanine aminotransferase increased (0.25%) and blood creatinine increased (0.25%) and white blood cell count decreased (0.22%).

Twenty-four serious adverse drug reactions were reported in 22 patients, including platelet count decreased, pseudomembranous colitis in three patients, respectively, and diarrhoea, liver disorder, renal failure, acute renal failure in two patients, respectively.

As the factors to influence on the development of the adverse drug reactions, sex, age, hepatic dysfunction before administration, history of drug allergy and combination therapy were extracted by the multivariate variable decrease method using the logistic-regression analysis.

The response rate in 3,181 efficacy evaluable patients was 86.0%. The response rates by the infections were 83.8% in pneumonia, 93.3% in pyelonephritis, 95.8% in complicated cystitis and 83.2% in sepsis, respectively. Bacteriological efficacy of Zosyn™ was 84.0% in 425 patients, in which the causative bacteria were identified.

From these observations, Zosyn™ is expected as a useful empiric therapeutic antimicrobial agent for the treatment of various infectious diseases as in the practical guidelines.