

効能・効果追加に伴う添付文書改訂のお知らせ

2015年6月

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

処方箋医薬品

**ゾシン® 静注用 2.25
4.5**

日本薬局方 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

注射用タゾバクタム・ピペラシリン

製造販売

 **大鵬薬品工業株式会社**

発売

 **大正富山医薬品株式会社**
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

お問い合わせ先：お客様相談室
☎ 0120-591-818

この度、標記製品の「効能又は効果」につきまして、2015年6月26日付で「発熱性好中球減少症」が追加承認されましたので、ご案内申し上げます。また、「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】

1. 効能・効果追加に伴う改訂

効 能 又 は 効 果	追加承認された「発熱性好中球減少症」を記載
用 法 及 び 用 量	「発熱性好中球減少症」の「用法及び用量」を記載
用法及び用量に関連する使用上の注意	「発熱性好中球減少症」を追記
効能又は効果に関連する使用上の注意	「発熱性好中球減少症」に使用する際の注意を追記
重要な基本的注意	
副 作 用	・ 副作用発生状況の概要に「発熱性好中球減少症」を対象とした臨床試験の結果を追記 ・ 「重大な副作用」の項の「急性腎不全」「間質性肺炎」の発現頻度を変更

2. 使用上の注意の改訂

相互作用・併用注意	メトトレキサートとの相互作用の機序・危険因子にトランスポーター(OAT1、OAT3)に関する記載を追記
適 用 上 の 注 意	・ 「調製方法」の項の記載を整備 ・ 「配合変化」の項より「マックアミン輸液」を削除〈ゾシン静注用〉

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.241（2015年7月）に掲載される予定です。》

8ページより改訂後の「禁忌」「効能又は効果」「用法及び用量」「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご覧下さい。

1. 効能・効果追加に伴う改訂

(1) 改訂内容

〈効能又は効果／ゾシン静注用・ゾシン配合点滴静注用バッグ共通〉

改 訂 後 (____ : 改訂箇所)	改 訂 前
<p style="text-align: center;">【効能又は効果】</p> <p><u>1. 一般感染症</u> 現行通り (省略)</p> <p><u>2. 発熱性好中球減少症</u></p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 現行通り (省略)</p> <p><u>2. 発熱性好中球減少症</u></p> <p>(1)本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱 ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合 </p> <p>(2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、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。</p> <p>(3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤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。</p> <p>(4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の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。</p> </div>	<p style="text-align: center;">【効能又は効果】</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p style="text-align: center;">(省略)</p> </div>

1. 効能・効果追加に伴う改訂（続き）

〈用法及び用量／ゾシン静注用〉

改訂後（_____：改訂箇所）	改訂前（_____：削除箇所）
<p style="text-align: center;">【用法及び用量】</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>・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、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u> 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、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u>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。</p> <p>・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、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u> 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、<u>緩徐に静脈内注射することもできる。</u>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。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 <u>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。</u> <u>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。</u></p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 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。</p> <p>2. 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、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。</p> <p>3. ～4. 現行通り（省略）</p> </div>	<p style="text-align: center;">【用法及び用量】</p> <p>・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、<u>静脈内注射することもできる。</u> 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、<u>静脈内注射することもできる。</u>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。 <u>点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、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。</u></p> <p>・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、<u>静脈内注射することもできる。</u> 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、<u>静脈内注射することもできる。</u>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。 <u>点滴静注に際しては補液に溶解して注射する。また、静脈内注射に際しては注射用水、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。</u></p> <p>●小児の用量について <u>小児の「臨床成績」及び「薬物動態」を参照のこと。</u></p> <p>●点滴静注時の溶解にあたっての注意 <u>点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため)。</u></p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 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。</p> <p>2. 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、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎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。</p> <p>3. ～4. (省略)</p> </div>

1. 効能・効果追加に伴う改訂（続き）

〈用法及び用量／ゾシン配合点滴静注用バッグ〉

改 訂 後（ ____ : 改訂箇所）	改 訂 前（ _____ : 削除箇所）
<p style="text-align: center;">【用法及び用量】</p> <p>1. 一般感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 現行通り（省略） ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 現行通り（省略） <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>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。</u> 2. <u>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、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。</u> 3. 現行通り（省略） </div>	<p style="text-align: center;">【用法及び用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合 （省略） ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合 （省略） <p>●小児の用量について 小児の「臨床成績」及び「薬物動態」を参照のこと。</p> <p>●点滴静注時の注意 <u>バッグ製剤投与に際しては、用時、下室の日局生理食塩液に溶解し、点滴静注する。</u></p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 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、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎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。 3. （省略） </div>

〈使用上の注意／ゾシン静注用・ゾシン配合点滴静注用バッグ共通〉

改 訂 後（ ____ : 改訂箇所）	改 訂 前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) 現行通り（省略）</p> <p>(3) <u>発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照〕</u> 2) <u>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。</u> 3) <u>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。</u> 	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) （省略）</p>

1. 効能・効果追加に伴う改訂（続き）

〈使用上の注意／ゾシン静注用・ゾシン配合点滴静注用バッグ共通〉

改 訂 後（_____：改訂箇所）	改 訂 前（_____：削除箇所）
<p>4. 副作用</p> <p><u>○一般感染症</u> 現行通り（省略）</p> <p><u>○発熱性好中球減少症</u> 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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～3) 現行通り（省略）</p> <p>4) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全(0.3%)、間質性腎炎（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。</p> <p>5)～6) 現行通り（省略）</p> <p>7) 間質性肺炎、PIE 症候群：間質性肺炎(0.5%)、PIE 症候群等（頻度不明）（初期症状：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。</p> <p>8) 現行通り（省略）</p> <p>(2) その他の副作用 現行通り（省略）</p>	<p>4. 副作用 (省略)</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～3) (省略)</p> <p>4) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全(0.4%)、間質性腎炎（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。</p> <p>5)～6) (省略)</p> <p>7) 間質性肺炎、PIE 症候群：間質性肺炎(0.2%)、PIE 症候群等（頻度不明）（初期症状：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。</p> <p>8) (省略)</p> <p>(2) その他の副作用 (省略)</p>

(2) 改訂理由

- 1) 「効能又は効果」「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に追加承認された「発熱性好中球減少症」とその用法及び用量を記載しました。
発熱性好中球減少症の効能取得を目的とした国内臨床試験を実施し、2015年6月26日付で適応症に「発熱性好中球減少症」が追加承認されたため、記載しました。
- 2) 「効能又は効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項に「発熱性好中球減少症」に使用する際の注意を追記しました。
「発熱性好中球減少症」に対する効能を有する抗生物質製剤に共通の注意事項を記載しました。
- 3) 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」及び「重大な副作用」の項の発現頻度を改訂しました。
今回の効能追加の臨床試験で認められた副作用の概要を追記しました。
また、一般感染症を対象とした臨床試験における副作用に、今回の効能追加の臨床試験で発現した副作用を合算し、「急性腎不全」及び「間質性肺炎」の発現頻度を変更しました。

2. 使用上の注意の改訂

(1) 改訂内容

<相互作用／ゾシン静注用・ゾシン配合点滴静注用バッグ共通>

改訂後 (____ : 改訂箇所)			改訂前		
3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			3. 相互作用 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	現行通り (省略)		プロベネシド	(省略)	
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。	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)	現行通り (省略)		抗凝血薬 (ワルファリン等)	(省略)	

<適用上の注意／ゾシン静注用>

改訂後 (____ : 改訂箇所)	改訂前 (____ : 削除箇所)
10. 適用上の注意 (1) 調製方法 : 1) <u>点滴静注に際しては補液に溶解して注射すること。また、静脈内注射に際しては注射用水、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。</u> 2) <u>点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと (溶液が等張にならないため)。</u> 3)～4) 現行通り (省略) (2) 調製時 : 1) 配合変化 ①～② 現行通り (省略) ③ 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起すことがあるので、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、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液、アミノフリード輸液 ④ 現行通り (省略) 2) 調製時の注意 現行通り (省略) (3)～(4) 現行通り (省略)	10. 適用上の注意 (1) 調製方法 : 1)～2) (省略) (2) 調製時 : 1) 配合変化 ①～② (省略) ③ 下記製剤と配合すると、3時間後で著しい力価の低下を起すことがあるので、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、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液、 マックアミン輸液 、アミノフリード輸液 ④ (省略) 2) 調製時の注意 (省略) (3)～(4) (省略)

2. 使用上の注意の改訂（続き）

〈適用上の注意／ゾシン配合点滴静注用バッグ〉

改 訂 後（ ____ : 改訂箇所）	改 訂 前
10. 適用上の注意 (1) 調製方法： <u>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（「取扱い上の注意」の項参照）。</u> 2)～5) 現行通り（省略） (2)～(4) 現行通り（省略）	10. 適用上の注意 (1) 調製方法： 1)～4) (省略) (2)～(4) (省略)

(2) 改訂理由（自主改訂）

- 1) 「相互作用・併用注意」の項の「メトトレキサート」との相互作用の「機序・危険因子」にトランスポーターに関する記載を追記しました。

ヒト細胞を用いた非臨床試験において、ピペラシリン及びタゾバクタムが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することが示されました。OAT1 及び OAT3 の代表的な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ため、追記することとしました。

- 2) 「適用上の注意」の項の記載を整備しました。

「調製方法」の項の記載を整備しました。

また、ゾシン静注用の「配合変化」の項から販売中止された「マックアミン輸液」を削除しました。

3. 出荷予定時期

改訂後の添付文書が封入された製品の出荷時期は未定です。当分の間、新旧両製品が流通しご迷惑をおかけしますが、何卒ご配慮のほどよろしくお願い致します。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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
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〕

【効能又は効果】

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性的ブドウ球菌属、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、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、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

2. 発熱性好中球減少症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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、本剤に感性的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。

2. 発熱性好中球減少症

- (1) 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
- (2) 発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、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。
- (3) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤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。
- (4) 発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の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。

※ゾシン静注用

【用法及び用量】

1. 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。

・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。

2. 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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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、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。
- 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。
- 腎機能障害患者では、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、投与間隔の調節が必要である。

※ゾシン配合点滴静注用バッグ

【用法及び用量】

1. 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。

・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。

2. 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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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、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。
- 腎機能障害患者では、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、投与間隔の調節が必要である。

改訂後の「使用上の注意」全文 (____: 改訂箇所)

【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) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
〔ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと〕
- (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
〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕
- (3) 腎障害のある患者（血液透析患者を含む）
〔高い血中濃度が持続するので、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること（「薬物動態」の項参照）〕
- (4) 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
〔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ので観察を十分に行うこと〕
- (5) 出血素因のある患者
〔出血傾向を助長するおそれがある〕
- (6) 肝障害のある患者
〔血中濃度が持続するおそれがある〕
- (7) 高齢者
〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 乳・幼児
〔乳・幼児（2歳未満）については下痢、軟便が発現しやすい（「7. 小児等への投与」の項参照）〕

※ゾシン配合点滴静注用バッグのみ

（バッグ製剤：生理食塩液に関する注意）

- (1) 心臓、循環器系機能障害のある患者
〔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（「組成・性状」の項参照）〕
- (2) 腎障害のある患者
〔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（「組成・性状」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) 本剤の投与に際しては、**頻回に血液検査、肝機能・腎機能検査等**を行うことが望ましい。
- (3) **発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。**
 - 1) 本剤は、**好中球減少症**でありかつ発熱が認められた場合に**限定して使用すること**。〔「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
 - 2) **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。**
 - 3) **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。**

3. 相互作用

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。

4. 副作用

○一般感染症

バ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臨床試験における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。

※下線部 (____)：ゾシン配合点滴静注用バッグのみ

○発熱性好中球減少症

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。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘息様発作、痒痒等）（頻度不明）を起こすことがあるので、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) **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）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（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、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。
- 3) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 4) **急性腎不全、間質性腎炎**：急性腎不全（0.3%）、間質性腎炎（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 5) **汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血**：汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血（初期症状：発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血、貧血、黄疸等）（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 6) **偽膜性大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）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。

改訂後の「使用上の注意」全文（___：改訂箇所）（続き）

7) 間質性肺炎、PIE 症候群：間質性肺炎(0.5%)、PIE 症候群等(頻度不明)(初期症状：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。

8) 横紋筋融解症：急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症(0.2%)があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。

(2) その他の副作用

次の副作用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。

種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症			発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、痒疹、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、顆粒球減少、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、リンパ球増多、単球増多、血小板増多	出血傾向(紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	LDH上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇	
消化器		下痢、軟便	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、腹部不快感、腹痛、白色便、口内炎、口唇炎	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3)}			
その他			意識レベル低下、めまい、不眠、頭痛、関節痛、CK(CPK)上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、アンモニア上昇、低カリウム血症、クロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリルン陽性	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3) 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)

5. 高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、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。

- 高齢者では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ので、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。
- 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。
- 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。
[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]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 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。
- 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。

9. 過量投与

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。なお、本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。

10. 適用上の注意

※ゾシン静注用

(1) 調製方法：

① 点滴静注に際しては補液に溶解して注射すること。また、静脈内注射に際しては注射用水、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。

② 点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため)。

③ 溶解後は速やかに使用すること。

④ 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。

(2) 調製時：

1) 配合変化

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、ユニカリックL輸液、ユニカリックN輸液、フェジン静注40mg

② 下記製剤と配合すると、3時間後で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、アミゼットXB輸液、キドミン輸液、フトラフル注400mg、5-FU注250協和、ネオフィリン注250mg

③ 下記製剤と配合すると、3時間後で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、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液、アミノフリード輸液

④ 下記製剤と配合すると、3時間後で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

2) 調製時の注意

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。

(3) 投与経路：静脈内注射又は点滴静注のみに使用すること。

(4) 静脈内投与時：次のことから、静脈内注射にあつては注射部位、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。

1) 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。

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。

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。

改訂後の「使用上の注意」全文（ ：改訂箇所）（続き）

※ゾシン配合点滴静注用バッグ

(1) 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（「取扱い上の注意」の項参照）。
- 2) 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。
- 3) 溶解後は速やかに使用すること。
- 4) 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。
- 5) 残液は決して使用しないこと。

(2) 調製時：

1) 配合変化

- 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、ユニカリック L 輸液、ユニカリック N 輸液、フェジン静注 40mg
- ② 下記製剤と配合すると、3 時間後で著しい力価の低下を起すことがあるので、配合しないこと。
アミゼット B 輸液、アミゼット XB 輸液、キドミン輸液、フトラフル注 400mg、5-FU 注 250 協和、ネオフィリン注 250mg
- ③ 下記製剤と配合すると、3 時間後で著しい力価の低下を起すことがあるので、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、モリブロン F 輸液、ネオアミュー輸液、アミノフリード輸液
- ④ 下記製剤と配合すると、3 時間後で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

2) 調製時の注意

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。

- (3) 投与経路：点滴静注のみに使用すること。
- (4) 投与时：次のことから、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。
 - 1) 静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起すことがある。
 - 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。
 - 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。

11. その他の注意

- (1) 外国において囊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。
- (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。
- (3) 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 4,500 mg/kg/日を 7 週間）で、散在性の腎囊胞が認められたとの報告がある。

〈参考〉ゾシン配合点滴静注用バッグ【取扱い上の注意】

【取扱い上の注意】

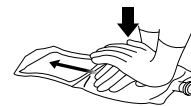
1. 溶解操作方法

- (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しすと、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。なお、溶解後は速やかに使用すること。

2. 下記の点に注意すること。

- (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。
- (2) 次の場合は使用しないこと。
 - 1) 外袋が破損している場合。
 - 2) 溶解液の漏れが認められる場合。
 - 3) 隔壁の開通前に薬剤が溶解している場合。
 - 4) 薬剤が変色している場合や溶解液が着色している場合。
 - 5) ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。
- (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すおそれがある。
- (4) 通気針は不要である。
- (5) 連結管（U字管）による連続投与は行わないこと。
- (6) 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

医薬品添付文書改訂情報として、

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されています。併せてご利用下さい。