－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意改訂のお知らせ

2016 年 1 月

合成ペニシリン製剤

処方箋医薬品

ペントシリン®注射用1g･2g
ペントシリン®静注用1gバッグ･2gバッグ

日本薬局方 注射用ピペラシリンナトリウム

製造販売
富山化学工業株式会社

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：0120-591-818
メディカルインフォメーションセンター

この度、標記製品の「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。
改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで日数を要しますので、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。

１．改訂内容

〈ペントシリン注射用・ペントシリン静注用バッグ〉

改　訂　後（____：改訂箇所）	改　訂　前
【使用上の注意】 4.副作用 (1)重大な副作用 1)　現行通り（省略） 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）、<u>急性汎発性発疹性膿疱症</u>（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)～8)　現行通り（省略）	【使用上の注意】 4.副作用 (1)重大な副作用 1)　（省略） 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）（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)～8)　（省略）

２．改訂理由

厚生労働省医薬･生活衛生局安全対策課長通知による改訂

「重大な副作用」の項に「急性汎発性発疹性膿疱症」を追記しました。

本剤との関連が否定できない重篤な「急性汎発性発疹性膿疱症」が報告されていることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとしました。

本剤で報告されている「急性汎発性発疹性膿疱症」の代表的な症例概要を次ページに示します。

《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.246（2016 年 1 月）に掲載される予定です。》

3 ページより改訂後の「禁忌」「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。

＜症例概要：急性汎発性発疹性膿疱症＞

患　者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性・ 年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女 70代	蜂巣炎 (糖尿病、高血圧症、高脂血症、逆流性食道炎)	2g 6日間	**急性汎発性発疹性膿疱症** 乾癬の既往歴あり。 投与半月前　：　転倒後に右前腕の発赤・腫脹を認め、近医を受診。消毒のみで経過観察とする。 その後、上腕まで症状が拡大し、38℃前後の発熱を伴う。 投与2日前　：　レボフロキサシン水和物、ランソプラゾールを処方される。 投与開始日　：　症状が改善しないため、皮膚科を受診。体温37.8℃、右前腕の腫脹、熱感、疼痛、びらん、浮腫性紅斑に混じて小水疱、胸部の湿疹を認めたため、入院。丹毒の可能性を考え、レボフロキサシン水和物を中止し、本剤（2g/日）点滴開始。 投与4日目（発現日）：　右上腕に紅斑拡大。38℃前後の発熱が持続し、ロキソプロフェンナトリウム水和物を投与開始。 投与6日目（投与中止日）：　側腹部や胸部にも皮疹拡大。右上肢の浮腫性紅斑に小膿疱が集簇し、膜様の落屑を伴う。炎症反応悪化（CRP：7.46mg/dL）、発熱も持続。膿疱及び落屑の細菌検査や真菌検査は陰性、血液培養で細菌は検出されず。 急性汎発性発疹性膿疱症を疑い、本剤及びロキソプロフェンナトリウム水和物を投与中止。 中止1日後　：　以前より投与されていたロラタジン、ヒドロキシジンパモ酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びランソプラゾールを投与中止。発熱や皮疹に対して無治療で経過観察とする。 中止2日後　：　側腹部や胸部の紅斑の上にも小膿疱が出現。 中止3日後　：　右前腕の浸出液減少。 中止4日後　：　体幹の皮疹は落屑を伴い、褐色傾向。 中止7日後　：　右上肢の皮疹もびらんが消失し、褐色傾向。 中止13日後　：　体温36℃台。 中止16日後　：　皮疹ほぼ消失。	回復

臨床検査値

	投与開始日	中止1日後	中止4日後	中止 11日後	中止 14日後	中止 22日後
白血球数（/mm³）	14,000	6,700	8,300	6,100	4,700	8,900
好中球（%）	81.0	63.3	66.2	58.6	53.0	59.4
好酸球（%）	3.4	13.5	12.0	6.9	8.2	6.0
CRP（mg/dL）	5.49	7.7	2.99	0.3	0.19	0.85

【確認試験】

試験薬剤名	DLST （中止7日後）	パッチテスト〔薬剤濃度:5%、10%〕 （中止22日後）
本剤	陽性（500%）	陰性
ロキソプロフェンナトリウム水和物	陽性（394%）	陰性
ヒドロキシジンパモ酸塩	陰性	陰性
ランソプラゾール	陰性	陰性
レボフロキサシン水和物	陰性	陰性

【病理組織学的所見】腹部の皮疹から生検を施行。
過角化や錯角化があり、角層下には好中球の浸潤による小膿瘍の形成を認める。真皮浅層では浮腫や線維化、血管拡張があり、好中球や好酸球の浸潤を伴う。

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物（被疑薬）、ロラタジン、ヒドロキシジンパモ酸塩、グリメピリド、ピタバスタチンカルシウム、アムロジピンベシル酸塩、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド、アスピリン、ランソプラゾール

改訂後の「使用上の注意」全文（＿＿：改訂箇所）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分によるショック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〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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

【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) 高度の腎障害のある患者
〔高い血中濃度が持続することがある（「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〕

※静注用バッグのみ

〈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

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。

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
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、メトトレキサートの腎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増強するおそれがあるので、出血傾向等に注意すること。	本剤の出血傾向や腸内細菌によるビタミンK産生抑制等により相加的に血液凝固抑制作用を増強させると考えられる。

4. 副作用

※静注用バッグのみ

本剤での臨床試験等、副作用発現頻度が明確となる調査は実施していないが、本剤はペントシリン注射用、筋注用と有効成分が同一であるため、ペントシリン注射用、筋注用の調査結果について以下に示す。

承認時までの調査では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は2,432例中148例（6.09%）であった。また、承認後4年間（1979年5月～1983年8月）の使用成績調査では、19,884例中396例（1.99%）であった。

承認時及び承認後4年間の調査において、副作用は総症例22,316例中544例（2.44%）に認められ、発現件数は1,119件であった。その主なものは、発疹175件（0.78%）、AST（GOT）上昇152件（0.68%）、ALT（GPT）上昇143件（0.64%）、発熱120件（0.54%）、白血球減少66件（0.30%）等であった。

重症感染症患者を対象とした臨床試験において、成人（4g×4回／日、点滴静注）では、副作用は102例中44例（43.1%）に認められ、発現件数は54件であった。その主なものは、下痢17件（16.7%）、肝機能異常7件（6.9%）、γ-GTP上昇6件（5.9%）等であった。小児（100mg／kg×3回／日、点滴静注）では、副作用は21例中9例（42.9%）に認められ、発現件数は15件であった。その主なものは、下痢6件（28.6%）、ALT（GPT）上昇3件（14.3%）、AST（GOT）上昇2件（9.5%）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（呼吸困難、そう痒等）**（0.1%未満）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）、急性汎発性発疹性膿疱症**（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) **急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害**（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) **汎血球減少症**（頻度不明）、**無顆粒球症**（0.1%未満）、**血小板減少**（0.1%未満）、**溶血性貧血**（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。

改訂後の「使用上の注意」全文（___：改訂箇所）（続き）

5)**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。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。

6)**発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等**（頻度不明）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。

7)**横紋筋融解症**（頻度不明）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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

8)**肝機能障害、黄疸**（0.1%未満）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)**その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種　類	0.1～1.0%未満 又は頻度不明	0.1%未満
過敏症	発熱、発疹、そう痒	浮腫、蕁麻疹、リンパ節腫脹
血　液	顆粒球減少、好酸球増多	血小板減少、貧血
肝　臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDHの上昇	黄疸
消化器	悪心・嘔吐、下痢	食欲不振、腹痛
中枢神経	腎不全患者大量投与で痙攣等の神経症状[注2)]	－
菌交代症	－	口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）[注2)]	ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
その他	－	頭痛、筋肉痛、しびれ

注2)頻度不明

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（「薬物動態」の項参照）。

(1)高齢者では一般的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。

(2)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)母乳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。

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。

9.適用上の注意

※注射用

(1)**溶解後**：

1)溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも冷蔵庫中（約5℃）に保存し、24時間以内に使用すること。

2)アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）と配合すると、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)**静脈内投与時**：静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

(3)**筋肉内投与時**：筋肉内注射にあたっては、組織、神経への影響を避けるため次の点に注意すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意すること。

2)繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行うこと。

3)新生児、低出生体重児、乳・幼・小児には筋肉内投与しないこと。

4)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

5)日局リドカイン注射液（0.5w／v%）で溶解した溶液は静脈内への注射を絶対避けること。

※静注用バッグ

(1)**投与経路**：本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

(2)**溶解後**：

1)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。

2)溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも冷蔵庫中（約5℃）に保存し、24時間以内に使用すること。

3)アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）と配合すると、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。

4)残液は決して使用しないこと。

(3)**静脈内投与時**：

1)寒冷期には溶解液を体温程度に温めて使用すること。

2)静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

10.その他の注意

(1)本剤の投与に際しては、定期的に血液検査、肝機能検査等を行うことが望ましい。

(2)外国において嚢胞性線維症の患者で本剤の過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。

(3)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。

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*）に改訂指示内容、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。併せてご利用下さい。