

# 使用上の注意改訂のお知らせ

2016年1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: ☎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. 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

### (1) 改訂内容 <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
<b>【使用上の注意】</b>	<b>【使用上の注意】</b>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 現行通り (省略)</p> <p>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> : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、<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。</p> <p>3) ~ 8) 現行通り (省略)</p> <p>9) <u>薬剤性過敏症症候群</u> : 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<u>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。</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) (省略)</p> <p>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。</p> <p>3) ~ 8) (省略)</p>

《6 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。》

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。  
なお、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」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。( <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> )

## 1. 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（続き）

### (2) 改訂理由

「重大な副作用」の項に「急性汎発性発疹性膿疱症」「薬剤性過敏症症候群<sup>1)</sup>」を追記しました。

国内において、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」及び「薬剤性過敏症症候群」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」及び「薬剤性過敏症症候群」の代表的な症例概要を4～5ページに示します。

[参考文献]

- 1) 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

## 2. 自主改訂

### (1) 改訂内容 <ゾシン静注用>

改 訂 後 (____: 改訂箇所)	改 訂 前 (____: 削除箇所)
<b>【使用上の注意】</b>	<b>【使用上の注意】</b>
10. 適用上の注意	10. 適用上の注意
(1) 調製方法：	(1) 調製方法：
1) 現行通り（省略）	1) (省略)
<u>2) 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。</u>	
3) ～ 5) 現行通り（省略）	2) ～ 4) (省略)
(2) 調製時：	(2) 調製時：
1) 配合変化	1) 配合変化
① 現行通り（省略）	① (省略)
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、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	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、 <del>アミゼット XB 輸液</del> 、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 ～ ④ 現行通り（省略）	③ ～ ④ (省略)
2) 調製時の注意 現行通り（省略）	2) 調製時の注意 (省略)
(3) ～ (4) 現行通り（省略）	(3) ～ (4) (省略)

## 2. 自主改訂（続き）

### (1) 改訂内容 <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)
<b>【使用上の注意】</b>	<b>【使用上の注意】</b>
10. 適用上の注意 (1) 現行通り (省略) (2) 調製時： 1) 配合変化 ① 現行通り (省略) 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、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 ~ 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) (省略) (2) 調製時： 1) 配合変化 ① (省略) 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、 <del>アミゼット XB 輸液</del> 、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 ~ ④ (省略) 2) 調製時の注意 (省略) (3) ~ (4) (省略)

### (2) 改訂理由

「適用上の注意」の項を改訂しました。

「アミゼットXB輸液」は国内での販売が中止されており、経過措置期間が終了していることから、「配合変化」の項から記載を削除しました。

また、ゾシン静注用の「調製方法」の項に4.5gバイアルを溶解した時の溶解後の液量が増加する旨を追記しました。

<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 80代	肺炎 (肺結核、慢性腎不全、腎性貧血)	9g 8日間 ↓ (22日間 投与なし) ↓ 9g 9日間	<p><b>急性汎発性発疹性膿疱症</b></p> <p>投与開始日：肺炎に対し本剤(4.5g×2回/日)投与開始。            投与8日目：本剤投与終了。            (投与終了日)            終了5日後：全身に膿疱を伴う発疹が出現し、そう痒感を訴える。皮疹は陰部にまで及ぶ。            (発現日)            終了8日後：発疹及びそう痒感は軽減。            終了23日後：肺炎に対し本剤(4.5g×2回/日)投与開始。            (再投与開始日)            再投与7日目：38℃台の発熱とともに間擦部を中心にそう痒感を伴う紅斑が出現し、小膿疱を伴う。            (発現日)            再投与9日目：本剤投与中止。クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウム筋注(2mg/日)開始。皮膚生検施行。</p> <p><b>【皮膚生検】</b>            角層下から顆粒層にかけて、多数の好中球が浸潤し、膿疱を形成する。有棘層には軽度の海綿状態を形成する。</p> <p>再投与中止7日後：解熱。鱗屑は消失するも、顔面にも小膿疱を伴う紅斑が出現。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム筋注を点滴静注(4mg/日)に変更、外用剤は継続。</p> <p>再投与中止11日後：39℃台の発熱あり。CT、XPにて肺炎像を認める。レボフロキサシン水和物点滴開始。</p> <p>再投与中止12日後：SpO<sub>2</sub>：88%、血圧：93/54。ドパミン塩酸塩注(3mL/h)、酸素(3L/min)投与開始。</p> <p>再投与中止13日後：酸素(10L/min、リザーバー)増量。心停止にて心臓マッサージ、アドレナリン注投与、カウンターショック施行。心停止約3時間後、死亡確認(死因：肺炎、剖検なし)。急性汎発性発疹性膿疱症は未回復。</p>	未回復	
<b>臨床検査値</b>					
		投与14日前	終了14日後	終了21日後	再投与8日目
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )		7,050	6,260	7,130	170,800
好中球 (%)		79.8	78.7	78.4	92.0
CRP (mg/dL)		3.3	6.9	—	4.1
併用薬：イソニアジド					

<症例概要：薬剤性過敏症症候群>

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	
男 60代	肺化膿症 (2型糖尿病)	9g 26日間	<p><b>薬剤性過敏症症候群</b></p> <p>投与開始日：A院にて、肺化膿症に対し本剤(4.5g×2回/日)及びフルコナゾール投与開始。</p> <p>投与22日目：40℃台の発熱、全身の皮膚の発赤を認める。 (発現日)</p> <p>投与26日目：本剤及びフルコナゾール投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止4日後：炎症反応の上昇を認める。セフメタゾールナトリウム投与開始(2日間)。</p> <p>中止6日後：B院呼吸器内科に入院。胸部XPにて肺異常陰影は改善傾向を認める。 全身性の紅皮症様皮疹が著明であり、抗菌剤治療を中止。皮疹はピークを越えており、呼吸困難等も出現していないため、経過観察とする。 血液検査で腎機能障害、肝機能障害、好酸球増多が認められ、薬物による臓器障害、アレルギー様反応が示唆される。</p> <p>中止7日後：皮疹出現までの期間や皮疹の特徴から薬剤性過敏症症候群も視野に入れ、HHV6、DLSTなど精査施行。各種ヘルペスウイルス抗体の陽性が判明し、ヘルペスウイルス抗体が惹起された可能性を考える。</p> <p><b>【ウイルス検査】</b> HHV6型IgG(FA)：80倍、HHV6型IgM(FA)：10倍未満、ヒトヘルペス6型DNA：陰性、 EBV-VCA-IgG(FA)：80倍、EBV-VCA-IgM(FA)：10倍未満、 VZV-IgG(EIA)：7.80、VZV-IgM(EIA)：0.28</p> <p><b>【DLST】</b>本剤：陽性、フルコナゾール：陰性</p> <p>中止8日後：白色ワセリン使用開始。</p> <p>中止9日後：炎症反応も改善し、全身の皮疹は赤味が退色し鱗屑著明となる。</p> <p>中止17日後：抗ヒスタミン剤(エピナスチン塩酸塩20mg/日)投与開始(8日間)。</p> <p>中止20日後：経過良好。</p> <p>中止24日後：血液検査にて腎機能、肝機能、好酸球増多の改善を確認。</p> <p>中止25日後：退院。薬剤性過敏症症候群は軽快。</p>	軽快

臨床検査値

	投与開始日	中止6日後	中止9日後	中止13日後	中止24日後
白血球数(/mm <sup>3</sup> )	8,200	20,740	20,380	11,660	7,560
好中球(%)	—	41	27	37	52
リンパ球(%)	—	13	9	11	24
好酸球(%)	—	43	61	47	10
血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	46.0	25.4	29.4	41.7	32.7
AST(IU/L)	11	84	48	35	25
ALT(IU/L)	6	100	67	47	31
総ビリルビン(mg/dL)	—	0.4	0.4	0.5	0.5
γ-GTP(IU/L)	31	113	129	128	87
AL-P(IU/L)	—	1,070	1,071	802	545
LDH(IU/L)	—	279	236	240	192
血中クレアチニン(mg/dL)	0.81	1.99	1.94	1.40	1.18
CRP(mg/dL)	16.17	4.10	1.85	0.55	0.65

併用薬：フルコナゾール、グリメピリド、シタグリプチンリン酸塩水和物、レボチロキシナトリウム水和物

改訂後の「禁忌」「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。
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℃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/mm<sup>3</sup>未満の場合、又は1000/mm<sup>3</sup>未満で500/mm<sup>3</sup>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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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。
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。
3. 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。
4. 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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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。
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。
3. 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。

【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。
抗凝固薬（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。

改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文 (\_\_\_: 改訂箇所) (続き)

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%、 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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)、急性汎発性発疹性膿疱症**: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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) **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。
- 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。
- 9) **薬剤性過敏症候群**: 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。

(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、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、 $\gamma$ -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 <sup>注3)</sup>			
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、胸部内苦悶感、胸痛、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。

- (1) 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。
- (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) 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

- (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(国内における使用経験がない)。
- (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。  
〔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

- (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。
- (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。

## 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) 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。
- 3) 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）。
- 4) 溶解後は速やかに使用すること。
- 5) 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、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。

## ※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 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：点滴静注のみに使用すること。

## (4) 投与時：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。

## 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、散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。