

使用上の注意改訂のお知らせ

2014年6月25日

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

処方せん医薬品

ゾシモン[®] 静注用 2.25 / 4.5

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

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「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。

1. 改訂内容（_____：自主改訂箇所）

改 訂 後	改 訂 前（_____：削除箇所）
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>1) ～ 3) (省略)</p> <p>(2) (省略)</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>2) ～ 8) (省略)</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(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。</p> <p>(2) (省略)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状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。</p> <p>1) ～ 3) (省略)</p> <p>(2) (省略)</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（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。</p> <p>2) ～ 8) (省略)</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(1) 本剤の投与により、<u>クリニテスト</u>、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。</p> <p>(2) (省略)</p>

(次頁に続く)

《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.231（2014年7月）に掲載される予定です。》

4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。

1. 改訂内容（ ____ : 自主改訂箇所）（続き）

改 訂 後	改 訂 前（ : 削除箇所）
<p>10. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製方法： 1) ～ 2) （省略）</p> <p>(2) 調製時： <u>1) 配合変化</u> ① ～ ④ （省略） <u>2) 調製時の注意</u> <u>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。</u></p> <p>(3) ～ (4) （省略）</p>	<p>10. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製方法： 1) ～ 2) （省略）</p> <p>(2) 調製時： 1) ～ 4) （省略）</p> <p>(3) ～ (4) （省略）</p>

2. 改訂理由（自主改訂）

(1) 「適用上の注意」の項に調製時の注意に関する記載を追記しました。

本剤の調製を行った看護師に、アナフィラキシーショック、蕁麻疹が発現した症例が報告されたため、本剤の調製に関わる看護師、薬剤師等の医療従事者に対して注意喚起することとしました。

(2) 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項の「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」に記載整備しました。

従来、「アナフィラキシー様症状」と記載していましたが、最近の知見に基づき、「アナフィラキシー」に変更しました。

[参考文献]

厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等安全性情報 No. 299（2013年2月）

(3) 「臨床検査結果に及ぼす影響」の項の「クリニテスト」を販売中止により削除しました。

国内においてクリニテストの販売が中止されており、最終出荷品の使用期限が過ぎていることから、記載を削除しました。

<症例概要：蕁麻疹、アナフィラキシーショック>

性・年齢	副作用	転帰
	経過及び処置	
女 30代	<p>蕁麻疹、アナフィラキシーショック</p> <p>職業：看護師。</p> <p>発現1回目：就業中に蕁麻疹が出現。 勤務先の救急外来で d- クロルフェニラミンマレイン酸塩を点滴。</p> <p>発現2回目 (1回目の12日後)：就業中に蕁麻疹が出現。 勤務先の救急外来で d- クロルフェニラミンマレイン酸塩を点滴。</p> <p>発現3回目 (1回目の15日後)：就業中に蕁麻疹が出現。 勤務先の救急外来で d- クロルフェニラミンマレイン酸塩を点滴。</p> <p>発現4回目 (1回目の102日後)：就業中に蕁麻疹が出現。 勤務先で d- クロルフェニラミンマレイン酸塩を点滴。</p> <p>発現5回目 (1回目の164日後)：就業中に蕁麻疹、呼吸困難が出現。SpO₂ 90%まで低下。 アドレナリン(0.3mL)を筋注。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、d- クロルフェニラミンマレイン酸塩を点滴。</p> <p>発現6回目 (1回目の173日後)：就業中に蕁麻疹が出現。</p> <p>発現7回目 (1回目の191日後)：就業中に蕁麻疹が出現。</p> <p>発現8回目 (1回目の195日後)：就業中に蕁麻疹が出現。</p> <p>発現9回目 (1回目の198日後)：就業中に蕁麻疹が出現。</p> <p>発現10回目 (1回目の221日後)：就業中に蕁麻疹が出現。</p> <p>発現11回目 (1回目の252日後)：就業中に蕁麻疹が出現。</p> <p>発現12回目 (1回目の285日後)：本剤、セファゾリンナトリウム水和物、セフトリアキソンナトリウム水和物を手袋なしで調整中にアナフィラキシーショック、心肺停止、肺水腫を認めたため、他院へ救急搬送し治療。</p>	回復

確認試験

試験薬剤名	本剤	セファゾリン ナトリウム 水和物	セフトリアキソン ナトリウム 水和物	ピペラシリン ナトリウム	タゾバクタム ナトリウム
試験日	1回目の505～507日後		1回目の526日後	1回目の548日後	1回目の549日後
プリックテスト	陽性	陰性	陰性	陽性	陰性

試験物質名	ラテックス	
試験日	1回目の約12ヵ月後	不明
R A S T	陰性	—
指はめ試験	陰性	—
片手はめ試験	—	陰性
グローブから抽出した成分の プリックテスト	—	陰性

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。

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〉

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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. 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。

【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）〕

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. 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）	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

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。

改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（ ____：改訂箇所）（続き）

(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(0.4%)、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。
- 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(0.2%)、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。
- 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、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	

種 類	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
ビタミン K 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、低カルシウム血症、クロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリゲン陽性	動悸、発汗、胸内苦悶感、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。

- (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

(1) 調製方法：

- 1) 溶解後は速やかに使用すること。
- 2) アミノグリコシド系抗生物質(トブラマイシン等)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。

改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（____：改訂箇所）（続き）

(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、モリプロン 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 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。

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 4,500mg/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。

医薬品添付文書改訂情報として、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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。