

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

複合抗生物質製剤
クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物錠

オーグメンチン配合錠125SS
オーグメンチン配合錠250RS

Augmentin Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オーグメンチン配合錠125SS：1錠中 日局クラブラン酸カリウム62.5mg（力価）、日局アモキシシリン水和物125mg（力価） オーグメンチン配合錠250RS：1錠中 日局クラブラン酸カリウム125mg（力価）、日局アモキシシリン水和物250mg（力価）
一般名	和名：クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 洋名：Potassium Clavulanate・Amoxicillin Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 6月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1985年 8月 6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2022年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	9
1. 開発の経緯	1	14. その他	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	11
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	11
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	12
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	12
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	12
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	13
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	14
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	14
		(1) 作用部位・作用機序	14
III. 有効成分に関する項目	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
1. 物理化学的性質	4	(3) 作用発現時間・持続時間	21
(1) 外観・性状	4		
(2) 溶解性	4	VII. 薬物動態に関する項目	22
(3) 吸湿性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	22
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1) 治療上有効な血中濃度	22
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	22
(6) 分配係数	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
(7) その他の主な示性値	4	(4) 中毒域	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 食事・併用薬の影響	23
3. 有効成分の確認試験法	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	25
4. 有効成分の定量法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	25
		(1) 解析方法	25
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 吸収速度定数	25
1. 剤形	6	(3) バイオアベイラビリティ	26
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(4) 消失速度定数	26
(2) 製剤の物性	6	(5) クリアランス	26
(3) 識別コード	6	(6) 分布容積	26
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	(7) 血漿蛋白結合率	26
2. 製剤の組成	6	3. 吸収	26
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	4. 分布	26
(2) 添加物	6	(1) 血液-脳関門通過性	26
(3) その他	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	26
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 髄液への移行性	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) その他の組織への移行性	27
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	5. 代謝	29
7. 溶出性	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	29
8. 生物学的試験法	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	8		
11. 力価	8		
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29	3. 貯法・保存条件	50
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29	4. 薬剤取扱い上の注意点	50
6. 排泄	30	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	50
(1) 排泄部位及び経路	30	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	50
(2) 排泄率	30	(患者等に留意すべき必須事項等)	50
(3) 排泄速度	30	(3) 調剤時の留意点について	50
7. トランスポーターに関する情報	31	5. 承認条件等	51
8. 透析等による除去率	32	6. 包装	51
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33	7. 容器の材質	51
1. 警告内容とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	51
2. 禁忌内容とその理由	33	9. 国際誕生年月日	51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33	11. 薬価基準収載年月日	51
5. 重要な基本的注意とその理由	34	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34	変更追加等の年月日及びその内容	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	52
(2) 腎機能障害患者	35	及びその内容	52
(3) 肝機能障害患者	35	14. 再審査期間	52
(4) 生殖能を有する者	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
(5) 妊婦	35	16. 各種コード	52
(6) 授乳婦	36	17. 保険給付上の注意	52
(7) 小児等	36	X I. 文献	53
(8) 高齢者	36	1. 引用文献	53
7. 相互作用	36	2. その他の参考文献	54
(1) 併用禁忌とその理由	36	X II. 参考資料	55
(2) 併用注意とその理由	36	1. 主な外国での発売状況	55
8. 副作用	37	2. 海外における臨床支援情報	60
(1) 重大な副作用と初期症状	38	(1) 妊婦に関する海外情報	60
(2) その他の副作用	43	(2) 小児等に関する記載	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46	X III. 備考	62
10. 過量投与	46	その他の関連資料	62
11. 適用上の注意	46		
12. その他の注意	46		
(1) 臨床使用に基づく情報	46		
(2) 非臨床試験に基づく情報	47		
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	48		
1. 薬理試験	48		
(1) 薬効薬理試験	48		
(2) 副次的薬理試験	48		
(3) 安全性薬理試験	48		
(4) その他の薬理試験	48		
2. 毒性試験	48		
(1) 単回投与毒性試験	48		
(2) 反復投与毒性試験	48		
(3) 生殖発生毒性試験	48		
(4) その他の特殊毒性	49		
X. 管理的事項に関する項目	50		
1. 規制区分	50		
2. 有効期間又は使用期限	50		

略号一覧

ABPC : アンピシリン
AMPC : アモキシシリン
CEZ : セファゾリン
CMZ : セフメタゾール
CVA : クラブラン酸
PCG : ペニシリンG

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

臨床分離菌のβ-ラクタム系抗生剤に対する耐性獲得機構のうち最も一般的で重要なものは、細菌がβ-ラクタマーゼを産生して、薬剤を加水分解し、不活化することである。この耐性菌に対する対策としては、化学的な構造修飾によってβ-ラクタマーゼに安定な誘導体を開発する他、β-ラクタマーゼ活性そのものを阻害するβ-ラクタマーゼ阻害剤を開発する試みが活発に進められた。

クラブラン酸は、1974年英国ビーチャム社（現：グラクソ・スミスクライン社）で発見された世界で最初のβ-ラクタマーゼ阻害剤である。クラブラン酸は広範囲の菌種が産生するβ-ラクタマーゼを阻害する作用を有し、既存のβ-ラクタマーゼに不活化されやすいβ-ラクタム系抗生剤と併用すると、β-ラクタマーゼ産生耐性菌に対しても抗菌力を示すことが明らかにされた。オーグメンチンは、経口ペニシリン系薬アモキシシリンにクラブラン酸を配合し、アモキシシリンの抗菌力、抗菌スペクトルを改善した経口用抗生剤として開発された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. クラブラン酸はグラム陽性菌から陰性菌まで広範囲の菌種が産生するβ-ラクタマーゼ（薬剤を不活化する酵素）を不可逆的に阻害する。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

2. クラブラン酸をアモキシシリンと配合することにより、広い抗菌スペクトルと殺菌作用を示し、アモキシシリン耐性菌にも抗菌力を示す。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序、(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 内服時の吸収性に優れ、高い血中濃度、尿中濃度が得られる。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度、6. 排泄 (3) 排泄速度」の項参照）

4. 経口投与で慢性及び複雑性の感染症にも臨床効果を示す。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験」の項参照）

5. 起炎菌がβ-ラクタマーゼを産生しない場合でも、混在する他の菌がβ-ラクタマーゼを産生することによって、薬剤が不活化されることがある（間接的病原性）。アモキシシリンにクラブラン酸を配合することによって、この問題が解決されることが示唆されている。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

6. 承認時及び市販後使用成績調査での調査症例 18,183 例中、副作用症例（臨床検査値異常を含む）は 586 例（3.22%）であり、副作用発現件数は 715 件であった。そのうち、主なものは消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、軟便、腹痛等）386 例（2.12%）、皮膚症状（発疹、蕁麻疹等）59 例（0.32%）、肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等）70 例（0.38%）、血液検査異常（好酸球増多等）31 例（0.11%）であった。その他、浮腫・腫脹、頭痛、BUN 上昇等が報告されている。（再審査終了時）

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、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、多形紅斑、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少、急性腎障害、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、肝障害、間質性肺炎、好酸球性肺炎、無菌性髄膜炎があらわれることがある。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オーグメンチン配合錠 125SS、オーグメンチン配合錠 250RS

(2) 洋名

Augmentin Combination Tablets

(3) 名称の由来

アモキシシリンの抗菌力を増強した (Augment) 抗生剤であるという意味をそのまま名称とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クラブラン酸カリウム (JAN)、アモキシシリン水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Potassium Clavulanate (JAN)、Clavulanic acid (INN)

Amoxicillin Hydrate (JAN)、Amoxicillin (INN)

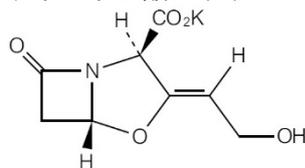
(3) ステム

クラブラン酸 β-ラクタマーゼ阻害剤: -bactam

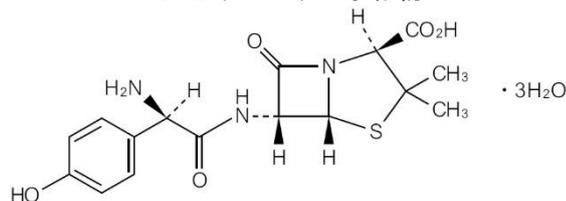
アモキシシリン 抗生物質、6-アミノペニシラン酸誘導体: -cillin

3. 構造式又は示性式

クラブラン酸カリウム



アモキシシリン水和物



4. 分子式及び分子量

クラブラン酸カリウム:

分子式: $C_8H_8KNO_5$

分子量: 237.25

アモキシシリン水和物:

分子式: $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

分子量: 419.45

5. 化学名（命名法）

クラブラン酸カリウム：

Monopotassium (2*R*,5*R*)-3-[(1*Z*)-2-hydroxyethylidene]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate
(IUPAC)

アモキシシリン水和物：

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]
heptane-2-carboxylic acid trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CVA/AMPC

治験番号：BRL-25000

7. CAS 登録番号

クラブラン酸カリウム：61177-45-5

アモキシシリン（3水和物）：61336-70-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

クラブラン酸カリウム：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。
わずかに特異なおいがあり、わずかな塩味がある。
アモキシシリン水和物：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

クラブラン酸カリウム：水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくい。
アモキシシリン水和物：水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

クラブラン酸カリウム：30℃、相対湿度 30%以上で吸湿し始める。
アモキシシリン水和物：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 クラブラン酸カリウム：約 167℃（分解）
アモキシシリン水和物：約 195℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

クラブラン酸カリウム：pKa=約 2.4
アモキシシリン水和物：pKa₁'=2.6 pKa₂'=7.3 pKa₃'=9.7

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

クラブラン酸カリウム： $[\alpha]_D^{20}$ ：+53～63°（脱水物に換算したもの 0.5g、水 50mL、100mm）
アモキシシリン水和物： $[\alpha]_D^{20}$ ：+290～315°（脱水物に換算したもの 0.1g、水 100mL、100mm）

2) 紫外吸収スペクトル

クラブラン酸カリウム：230 nm
アモキシシリン水和物：254 nm

3) pH

クラブラン酸カリウム：本品の水溶液の pH は 6.0～8.0 である。
アモキシシリン水和物：該当なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物の安定性

	クラブラン酸カリウム	アモキシシリン水和物
長期保存における安定性	気密容器（褐色のガラスびん）中、15℃、室温及び30℃で27ヵ月間保存するとき、ほとんど変化は認められず安定であった。	気密容器中、室温及び20℃で24ヵ月間、30℃で12ヵ月間保存するとき、ほとんど変化を認めず安定であった。40℃で6ヵ月間保存するとき、ヨウ素吸収物質がわずかに増加し、薄層クロマトグラフィーでペニシロ酸がわずかに増加するが、その他にはほとんど変化を認めず安定であった。
光に対する安定性	気密容器（無色透明のガラスびん）中、本品を室外直射日光下15日間及び室内散光下3ヵ月間保存するとき、ほとんど変化は認められず安定であった。	気密容器中、室内散光下3ヵ月間、直射日光下7時間保存するとき、いずれの試験においてもほとんど変化を認めず安定であった。
熱に対する安定性	気密容器（褐色のガラスびん）中、50℃で3ヵ月間及び40℃で9ヵ月間保存するとき、外観が黄色味を帯びる傾向以外、その他の項目においてはほとんど変化は認められず安定であった。	密閉容器中、75℃で30日間保存するとき、外観が経日とともにわずかに黄色を増し、ヨウ素吸収物質、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー等にわずかに変化が認められるが著しい力価の低下は認められなかった。
湿気に対する安定性	本品を30℃、相対湿度75%、開封下で3ヵ月間保存するとき、1ヵ月時点において吸湿が著しく、褐色の粘稠な液状となった。	ガラス容器中開封下、35℃、相対湿度75%で3ヵ月間保存するとき、ほとんど変化を認めず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

クラブラン酸カリウム：

日局「クラブラン酸カリウム」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) カリウム塩の定性反応 (1)

アモキシシリン水和物：

日局「アモキシシリン水和物」による。

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

4. 有効成分の定量法

クラブラン酸カリウム：

日局「クラブラン酸カリウム」による。

液体クロマトグラフィー

アモキシシリン水和物：

日局「アモキシシリン水和物」による。

液体クロマトグラフィー

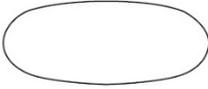
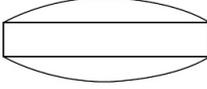
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製剤の性状

本品は白色の剤皮を施した長円形の錠剤である。

製品名	色・剤形	外形			
		表	裏	側面	質量
オーグメンチン 配合錠 125SS	白色フィルム コーティング 錠	 長径：13.1mm 短径：7.1mm		 厚さ：5.1mm	387mg
オーグメンチン 配合錠 250RS	白色フィルム コーティング 錠	 長径：16.1mm 短径：7.6mm		 厚さ：6.6mm	672mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

オーグメンチン配合錠 125SS GS610

オーグメンチン配合錠 250RS GS609

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

オーグメンチン配合錠 125SS：

1錠中 日局クラブラン酸カリウム 62.5mg（力価）及び日局アモキシシリン水和物 125mg（力価）を含有する。

オーグメンチン配合錠 250RS：

1錠中 日局クラブラン酸カリウム 125mg（力価）及び日局アモキシシリン水和物 250mg（力価）を含有する。

(2) 添加物

添加物としてデンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、マクロゴール、ヒプロメロース、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素を含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（オーグメンチン配合錠 250RS）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH 遮光	30 ヶ月	PTP (PVC/PVDC) + 乾燥剤入りアルミニウム袋	変化なし
40°C/75%RH 遮光	6 ヶ月	PTP (PVC/PVDC) + 乾燥剤入りアルミニウム袋	変化なし
25°C/60%RH	30 日	PTP (PVC/PVDC) 注1)	変化なし

試験項目：含量、性状、類縁物質、水分、溶出性

注1) 乾燥剤入りアルミニウム袋から取り出した状態

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

オーグメンチン配合錠 250RS

日局溶出試験法パドル法により試験を行う。本品4ロットにつき試験を行った結果、30分間の溶出率はクラブラン酸、アモキシシリンともに90%以上であった。

8. 生物学的試験法

本剤中のクラブラン酸カリウムの力価は、円筒平板法にて、試験菌として *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を用いて測定し、アモキシシリン水和物は円筒平板法によって、試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

クラブラン酸カリウム：

- (1) 塩化トリフェニルテトラゾリウムとの反応：
赤色の沈殿を生じる。
- (2) イミダゾールとの反応生成物の紫外吸収スペクトル：
波長 311～315nm に吸収の極大を認める。

アモキシシリン水和物：

- (1) ニンヒドリンとの反応：紫色を呈する。
- (2) 本品中のアモキシシリンによる呈色反応
フェーリング試液との反応：赤紫色を呈する。
- (3) 本品中のアモキシシリンの紫外吸収スペクトルの特性吸収
紫外吸収スペクトル：波長 270～274nm に吸収の極大を認める。

クラブラン酸カリウム及びアモキシシリン水和物：

- (1) 薄層クロマトグラフィー：
常用標準アモキシシリン及び常用標準クラブラン酸の Rf 値のそれぞれに一致する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

クラブラン酸カリウム：

液体クロマトグラフィー

アモキシシリン水和物：

液体クロマトグラフィー

11. 力価

クラブラン酸カリウム：

クラブラン酸 ($C_8H_9NO_5$: 199.16) としての量を質量 (力価) で示す。

アモキシシリン水和物：

アモキシシリン ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$: 365.40) としての量を質量 (力価) で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

下記のように、クラブラン酸カリウム由来の分解物の混在が予想される。

クラブラン酸ポリマー、D(-)-p-ヒドロキシフェニルグリシン、6-アミノペニシラン酸、β-アモキシシリンペニシロン酸、L(+)-アモキシシリン、α-アモキシシリンペニシロン酸、N-(4-ヒドロキシフェニルグリシル)アモキシシリン、アモキシシリンペニロン酸異性体 1、アモキシシリンペニロン酸異性体 2、アモキシシリンジケトピペラジン、アモキシシリンメチルペニシロン酸、アモキシシリン二量体、O-エトキシカルボニルアモキシシリン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、淋菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、中耳炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

（解説）

2015年5月の世界保健総会において採択された薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プランを受け、厚生労働省が作成・決定したアクションプランには、「医療機関における抗微生物薬の適正使用の推進（戦略4.1）」のひとつとして「抗微生物薬の添付文書の記載事項（使用上の注意等）の科学的根拠に基づく見直し」に取り組むことが明記され、2017年6月に健康局より『抗微生物薬適正使用の手引き』¹⁾が発出され、2019年12月に改訂された。

前述の取り組みに基づき、適正使用がなされるよう注意喚起を行うために記載した。（平成30年3月27日付薬生安発0327第1号、令和2年9月8日付薬生安発0908第2号）

2. 用法及び用量

〈オーグメンチン配合錠 125SS〉

通常成人は、1回2錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈オーグメンチン配合錠 250RS〉

通常成人は、1回1錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成16年度の抗菌剤再評価結果を踏まえたものではない。抗菌剤再評価に基づく適応症・適応菌種は「1. 効能又は効果」の項を参照すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年3月以前承認品目）

(2) 臨床効果

国内二重盲検比較試験及び一般臨床試験：

二重盲検比較試験（5試験）を含む国内延べ183施設で実施された臨床試験総計2,797例中、効果判定が行われた2,538例について評価した成績のうち、承認適応疾患である2,297例の概要は次のとおりである^{2)~8)}。

疾患別臨床成績一覧表（菌検出例）

臨床成績	疾患名	浅在性化膿性疾患			呼吸器感染症					
		毛癬 囊腫 炎症 ・ 癬よ ・う	蜂化膿性 爪囲炎 ・リンパ管炎	皮膚 下 膿 粉 瘍瘡	慢性 気管 支炎	気管 支 拡張 症 (感染時)	慢性 二次 呼吸 器疾 患の	咽 喉 頭 炎	扁桃 炎	急性 気管 支 炎
有効例数/効果判定例数 有効率 (%)		99/120 82.5	36/42 85.7	40/46 87.0	132/167 79.0	42/63 66.7	41/52 78.8	67/77 87.0	123/138 89.1	84/103 81.6
有効例数/菌検出例数 有効率 (%)		82/97 84.5	17/18 94.4	34/37 91.9	93/116 80.2	27/44 61.4	30/39 76.9	37/42 88.1	102/107 95.3	27/33 81.8
有効例数/耐性菌検出例数 有効率 (%)		32/40 80.0	8/9 88.9	12/13 92.3	23/30 76.7	5/9 55.6	6/12 50.0	16/17 94.1	21/22 95.5	8/8 100.0

臨床成績	疾患名	尿路感染症		淋 疾	産婦人科領域 感染症		耳鼻科領域 感染症	合 計
		腎 盂 腎 炎	膀 胱 炎		子宮 付 属 器 炎	子宮 内 感 染	中 耳 炎	
有効例数/効果判定例数 有効率 (%)		99/136 72.8	653/799 81.7	339/345 98.3	20/26 76.9	38/48 79.2	92/135 68.1	1,905/2,297 82.9
有効例数/菌検出例数 有効率 (%)		95/132 72.0	650/796 81.7	339/345 98.3	11/15 73.3	30/32 93.8	91/133 68.4	1,665/1,986 83.8
有効例数/耐性菌検出例数 有効率 (%)		41/64 64.1	234/337 69.4	25/26 96.2	4/4 100.0	6/6 100.0	36/62 58.1	477/659 72.4

耐性菌はアモキシシリンのディスク感受性がー、±、及びMIC \geq 50 μ g/mLとした。ただし、淋菌、インフルエンザ菌についてはMIC \geq 1.56 μ g/mLとした。

V. 治療に関する項目

一般臨床試験での経口の ABPC（含む誘導体）・AMPC 前投与無効例に対する有効率は 73.2%（60/82 例）である。（有効率は“有効と認められるもの”以上を集計した。）

全試験において、1 日投与量は 375～3000mg（主に 1125mg 及び 1500mg の用量）で、投与期間は 1～38 日間であった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

a) 無作為化

該当資料なし

b) 比較試験

国内二重盲検比較試験：

二重盲検比較試験 5 試験のうち、AMPC を対照薬とした皮膚・軟部組織感染症、慢性呼吸器感染症、急性・慢性化膿性中耳炎、複雑性尿路感染症対象の 4 試験は、オーグメンチン配合錠 250RS を 1 回 1 錠、1 日 3 回又は 4 回（1 日投与量 1125mg 又は 1500mg）を 5、7 又は 14 日間経口投与する試験である。いずれの試験でも対照薬より優れた成績を示し、本剤の有用性が認められている。

二重盲検比較試験総括表

対象疾患	対照薬	実施施設	投与群	1 日投与量 (mg) (mg/回×回数)	効果判定		副作用発現率 (%)
					有効率 (%)	χ^2 検定	
皮膚・軟部* 感染症	AMPC	13	オーグメンチン	1125 (375×3)	76.1 (70/92)	p<0.10	10.6 (11/104)
			AMPC	750 (250×3)	63.2 (60/95)		11.7 (12/103)
慢性呼吸器 感染症	AMPC	37	オーグメンチン	1500 (375×4)	82.5 (118/143)	p<0.05	9.0 (15/167)
			AMPC	1000 (250×4)	69.6 (78/112)		14.6 (23/157)
急性・慢性* 化膿性 中耳炎	AMPC	24	オーグメンチン	1125 (375×3)	66.1 (76/115)	p<0.05	6.4 (8/125)
			AMPC	750 (250×3)	51.7 (62/120)		7.0 (9/128)
複雑性尿路 感染症	AMPC	15	オーグメンチン	1500 (375×4)	75.4 (86/114)	p<0.01	4.5 (6/132)
			AMPC	1000 (250×4)	43.3 (52/120)		2.9 (4/136)

*主治医判定

3) 安全性試験

該当資料なし

注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

経口ペニシリン系及び経口セフェム系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

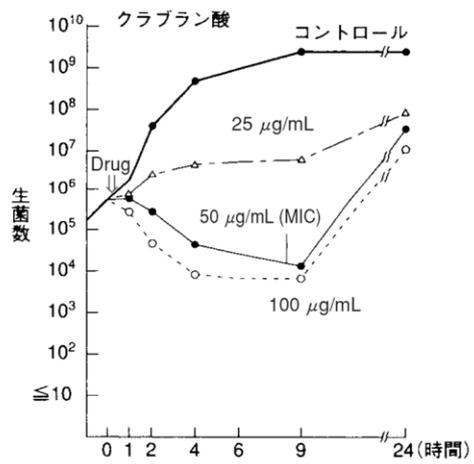
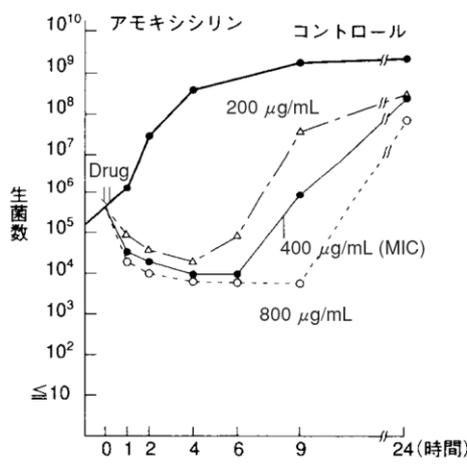
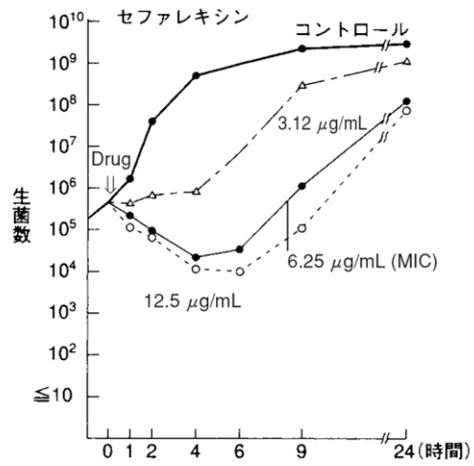
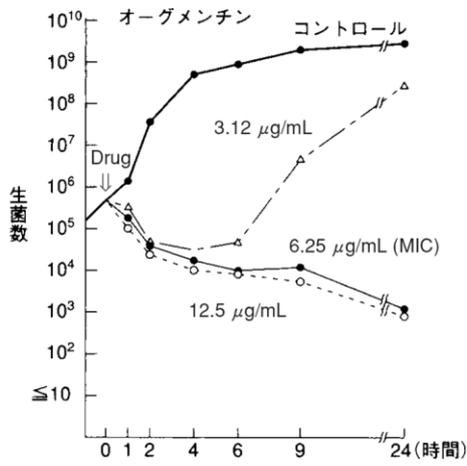
オーグメンチンの配合成分であるクラブラン酸は、広範囲の菌種が細胞膜表面に産生する加水分解酵素 β -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、その活性を阻害する作用を有する。そのため、クラブラン酸と配合されたアモキシシリンは、 β -ラクタマーゼによって加水分解されることなく、細胞壁合成を司るムレイン架橋酵素であるペニシリン結合蛋白 (PBP : Penicillin Binding Protein ; 特に 1a、1bs) に結合して、細胞壁合成を阻害することで殺菌作用を発揮する^{9) ~11)}。

また、クラブラン酸とアモキシシリンの配合比は抗菌力、マウス感染治療実験から 1 : 2 の比率の時に最も優れた効果が得られることが確認されている^{12) ~14)}。

抗菌作用

細菌の増殖曲線に及ぼす影響を生菌数測定によって検討した。*Klebsiella pneumoniae* 3K-25 に対するオーグメンチンの作用をセファレキシン、アモキシシリン、クラブラン酸と比較したものを次図に示した。オーグメンチンは 6.25 μ g/mL (MIC) で、24 時間後まで生菌数が減少し続け、優れた殺菌作用を示したが、セファレキシン 6.25 μ g/mL (MIC) 及びアモキシシリン 400 μ g/mL (MIC) では 6 時間後に、クラブラン酸 50 μ g/mL (MIC) では 9 時間後に、それぞれ再増殖が認められた。このことからクラブラン酸とアモキシシリンの配合はアモキシシリンの殺菌力を増強させることが証明された¹⁰⁾。

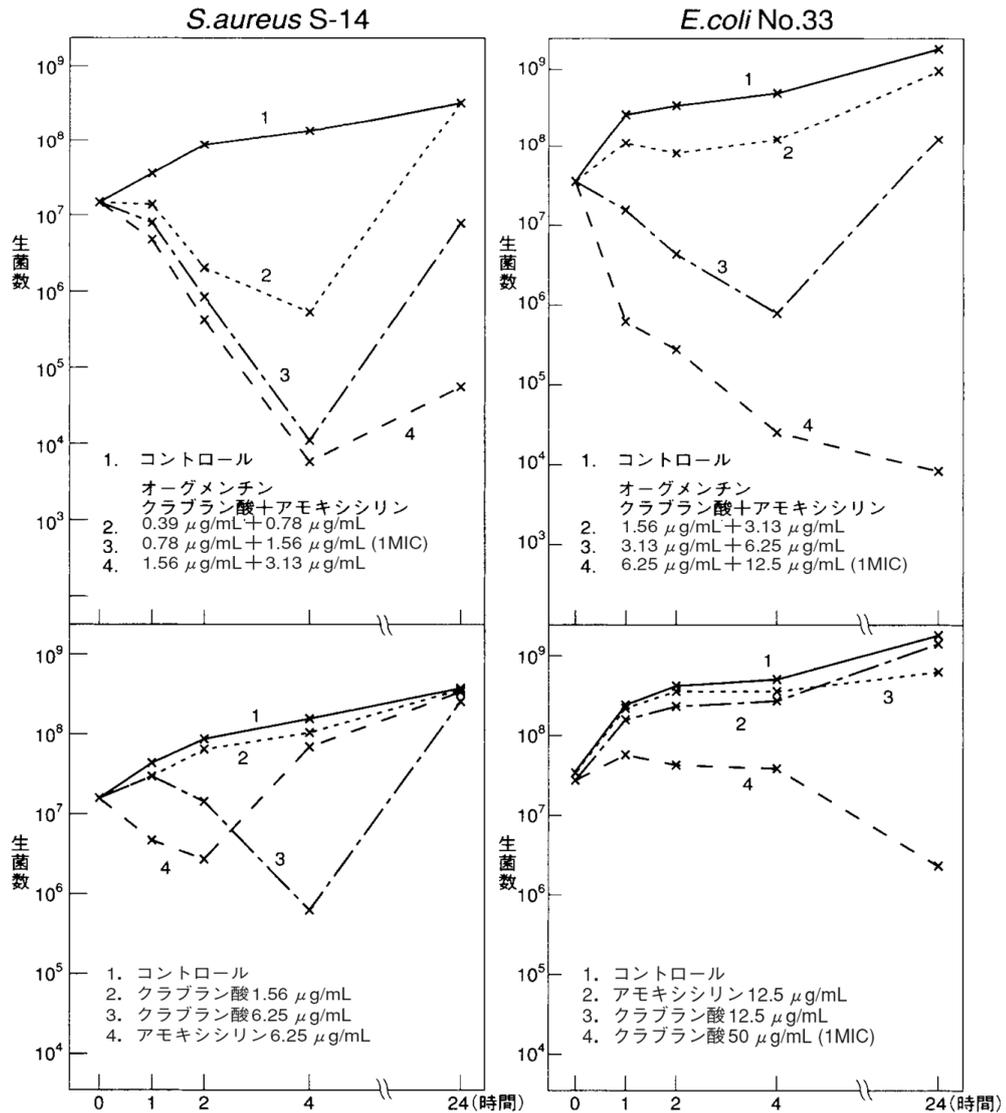
Klebsiella pneumoniae 3K-25 に対する抗菌作用

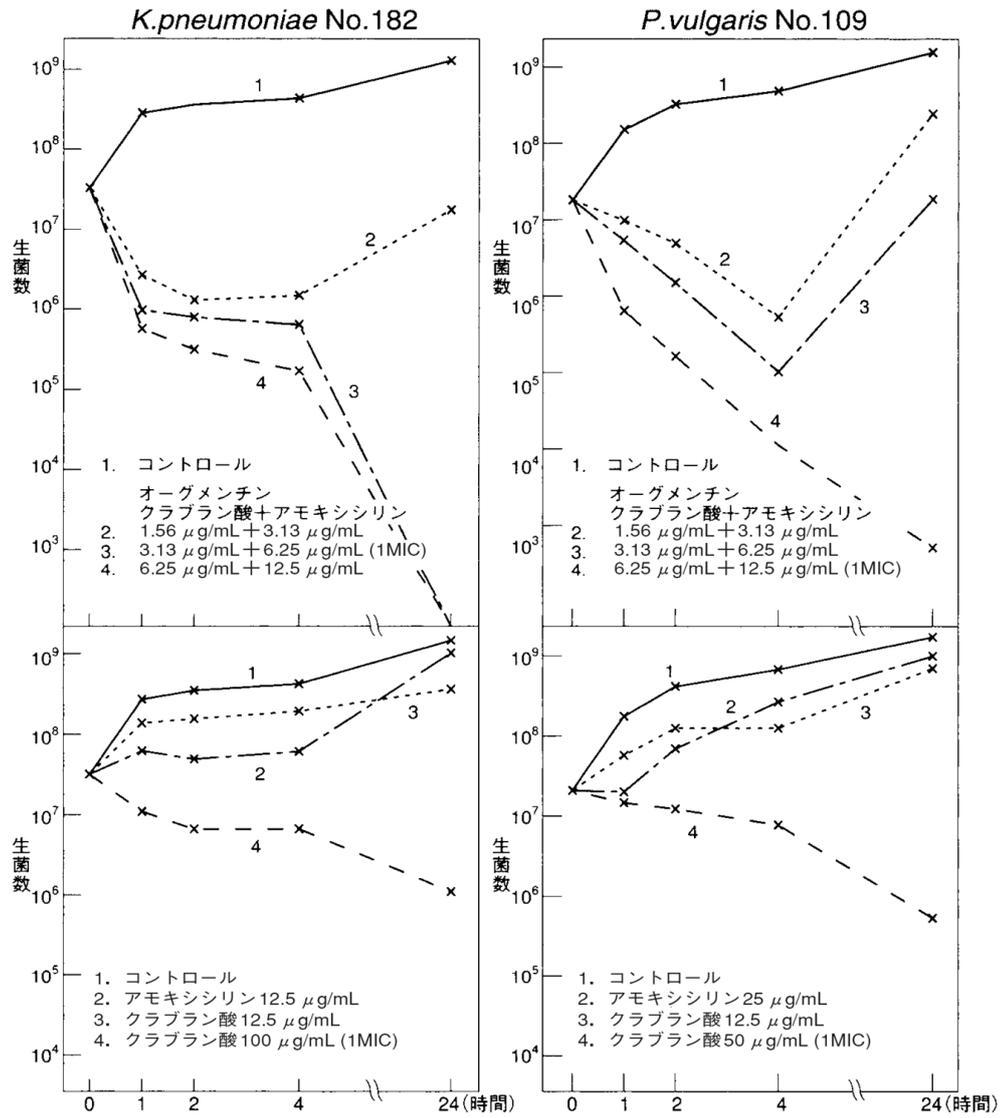


VI. 薬効薬理に関する項目

また、アモキシシリン耐性の 4 菌種に対するオーグメンチンの作用をアモキシシリン、クラブラン酸、各単独と比較したものを次図に示した。オーグメンチンは MIC 濃度で短時間内に著明な生菌数の減少を生じ、*S.aureus* S-14 では 4 時間まで、*E.coli* No.33、*K.pneumoniae* No.182、*P.vulgaris* No.109 では 24 時間まで生菌数が減少し続け、殺菌的に作用した。アモキシシリン単独では、増殖抑制が認められず、クラブラン酸単独では生菌数の減少がわずかに認められるのみであった。このことから、アモキシシリン耐性菌に対しては、クラブラン酸とアモキシシリンを配合することにより、殺菌作用の著しい増強が認められることが確認された¹³⁾。

アモキシシリン耐性菌に対する抗菌作用 (生菌数、cells/mL)





VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル：

オーグメンチンは好気性及び嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に対して、広い抗菌スペクトルを有する。

オーグメンチン抗菌スペクトル表^{10) . 13) . 15) ~17)}

菌種		MIC (µg/mL)					
		オーグメンチン	アモキシシリン	クラブラン酸	セファレキシリン		
好気性菌	グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	≤0.19	≤0.19	25	0.78	10)
		<i>Staphylococcus aureus</i> 35*	0.78	3.12	12.5	6.25	10)
		<i>Staphylococcus aureus</i> No.80 (PC-R) *	0.39	1.56	12.5	3.13	13)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	0.39	100	3.13	13)
		<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.0125※	0.0125	12.5	0.78	13)
		<i>Streptococcus faecalis</i>	0.78※	0.78	>100	>100	13)
		<i>Streptococcus viridans</i>	0.78※	0.78	>100	>100	13)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.025※	0.025	12.5	3.13	13)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.025※	0.025	12.5	3.13	13)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.025※	0.025	12.5	3.13	13)
好気性菌	グラム陰性菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 30791	0.05	0.05	1.25	—	15)
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 1782*	1.0	>10.0	5.0	—	15)
		<i>Branhamella catarrhalis</i> NNBC45	0.78※	0.39	12.5	—	16)
		<i>Branhamella catarrhalis</i> NNBC28*	0.025※	0.78	1.56	—	16)
		<i>Haemophilus influenzae</i> Wy21	0.5	0.25	25	—	15)
		<i>Haemophilus influenzae</i> VK38*	1.25	50	50	—	15)
		<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	6.25	6.25	12.5	6.25	13)
		<i>Escherichia coli</i> 18*	12.5	>400	25	6.25	10)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO3512	1.56	>100	25	3.12	10)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 134*	1.56	50	25	1.56	10)
		<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.78	0.78	25	12.5	13)
		<i>Proteus mirabilis</i> GN79*	25	>400	25	400	10)
		<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56	25	25	12.5	13)
		<i>Proteus vulgaris</i> GN76*	12.5	200	50	>400	10)
		<i>Proteus morgani</i> Kono	100※	>100	100	>100	13)
		<i>Proteus rettgeri</i> NIH96	0.39※	0.39	50	6.25	13)
		<i>Proteus inconstans</i> NIH118	50※	50	>100	12.5	13)
		<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	100※	100	100	>100※	13)
		<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	50※	>100	25	25※	13)
		<i>Citrobacter freundii</i> GN346*	100※	>400	25	>400※	10)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	12.5※	12.5	25	>100※	13)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	>100※	>100	>100	>100※	13)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NO.11*	400※	>400	200	>400※	10)		

接種菌量 10⁶cells/mL ※適応外菌種

*はβ-ラクタマーゼ産生が確認されている菌種

菌種		MIC (µg/mL)					
		オーグメンチン	アモキシシリン	クラブラン酸	セファレキシリン		
嫌気性菌	グラム陽性菌	<i>Peptostreptococcus prevolii</i> GAI 0443	0.05※	0.20	—	—	17)
		<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.01※	0.01	—	—	17)
		<i>Eubacterium lentum</i> GAI 309	0.19※	0.78	—	—	17)
		<i>Propionibacterium acnes</i> GAI 0392	0.39※	0.78	—	—	17)
		<i>Clostridium perfringens</i> GAI 0885	0.01※	0.05	—	—	17)
		<i>Clostridium tetani</i>	0.01※	0.01	—	—	17)
		<i>Clostridium difficile</i> GAI 1065	0.01※	0.39	—	—	17)
	グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 2028	0.4	>100	—	—	17)
		<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GAI 0306	1.56	100	—	—	17)
		<i>Bacteroides vulgatus</i> GAI 0330	1.56	25	—	—	17)
		<i>Bacteroides distasonis</i> GAI 0450	1.56	100	—	—	17)
		<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> GAI 0411	0.8	6.25	—	—	17)
		<i>Fusobacterium nucleatum</i> GAI 0468	0.4※	1.56	—	—	17)
		<i>Fusobacterium necrophorum</i> GAI 0467	0.1※	0.78	—	—	17)

接種菌量 10⁶cells/mL ※適応外菌種

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウス腹腔内感染症に対する治療効果¹²⁾

アモキシシリン耐性の大腸菌 (*E.coli* ML5005)、肺炎桿菌 (*K.pneumoniae* ML5006)、プロテウス・ミラビリス (*P.mirabilis* ML5007)、プロテウス・ブルガリス (*P.vulgaris* ML5008)、黄色ブドウ球菌 (*S.aureus* ML5009) を接種したマウス腹腔内感染症に対して、オーグメンチンはアモキシシリンよりも明らかに優れた治療効果を示した。

AMPC 耐性試験菌	接種菌量 cells/mouse	最小致死量 cells/mouse	ED ₅₀ (mg/kg) ※	
			AMPC	オーグメンチン
<i>E.coli</i> ML5005	2×10 ⁷	2.0×10 ⁷	>1,280	87
<i>K.pneumoniae</i> ML5006	5×10 ⁷	4.5×10 ⁷	>320	92
<i>P.mirabilis</i> ML5007	1×10 ⁷	1.0×10 ⁷	>320	93
<i>P.vulgaris</i> ML5008	1×10 ⁷	1.0×10 ⁷	>640	78
<i>S.aureus</i> ML5009	1×10 ⁸	1.0×10 ⁸	>320	37

実験使用動物：ICR マウス 1 薬剤濃度当たり 1 群 20 匹を使用。

実験方法：試験菌をマウス腹腔内に感染させ、薬剤は感染後 1 及び 4 時間目に経口投与した。

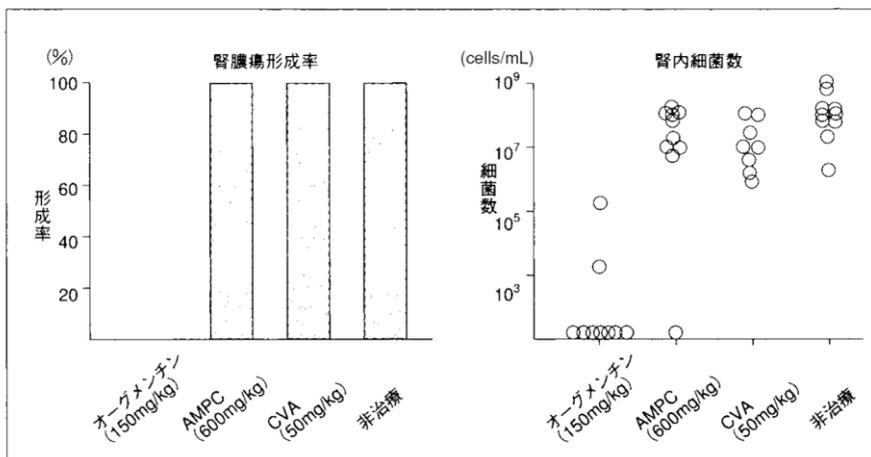
※感染 7 日後の生存率から ED₅₀ 値を Litchfield-Wilcoxon 法に基づき算出。

2) マウス腎膿瘍に対する治療効果¹⁸⁾

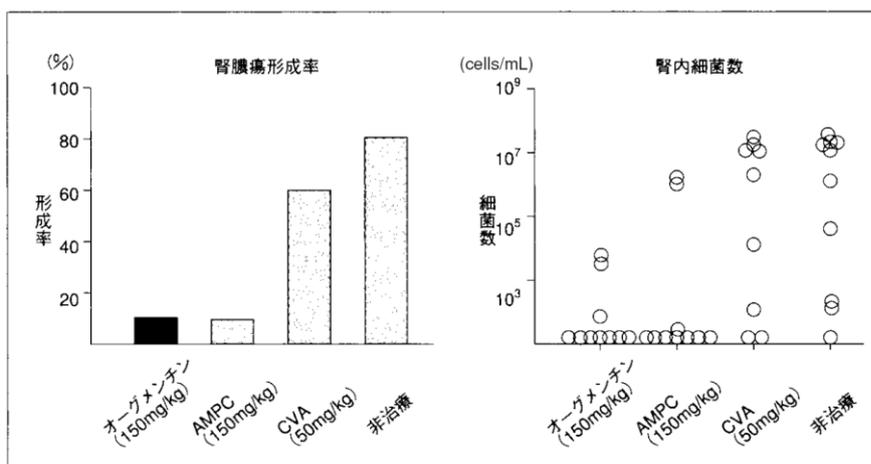
β-ラクタマーゼ産生アモキシシリン耐性の大腸菌 (JT39R+) を接種したマウス腎盂腎炎に対して、オーグメンチン (150mg/kg) を経口投与し、腎膿瘍の形成率と腎内細菌数をアモキシシリン (600mg/kg)、クラブラン酸 (50mg/kg) 単独投与群と比較検討した。

- ・その結果、オーグメンチン投与群は膿瘍の形成がみられず、また腎内の菌数も 10²cell/mL 以下に減少しているのに対し、アモキシシリン及びクラブラン酸単独治療群は非治療群との差を認めず無効であった。
- ・アモキシシリン感受性の大腸菌 (JT39R-) について同様の実験を行った結果、オーグメンチンはアモキシシリンと同等の効果を示した。

アモキシシリン耐性大腸菌(JT39R+)



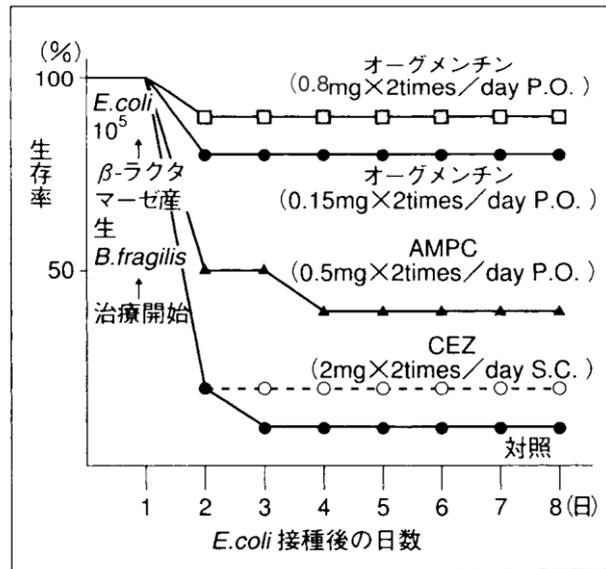
アモキシシリン感受性大腸菌(JT39R-)



3) 大腸菌-バクテロイデス・フラジリスによるマウス皮下混合感染に対する治療効果¹⁹⁾

β -ラクタマーゼ非産生の大腸菌 (*E.coli* No.1)、 β -ラクタマーゼ産生のバクテロイデス・フラジリス (*B.fragilis* GAI-0544) を接種したマウス皮下混合感染症に対して、オグメンチンの治療効果を、アモキシシリン (AMPC)、セファゾリン (CEZ) それぞれの治療効果と比較検討した。

- ・治療開始7日目の生存率は、オグメンチン 1.6mg/日、0.3mg/日投与群でそれぞれ 90%、80%と高率で、アモキシシリン 1mg/日投与群、セファゾリン 4mg/日投与群よりも著明に優れていた。
- ・この結果は、混合感染巣において、大腸菌がアモキシシリンあるいはセファゾリンに感受性であっても、共存するバクテロイデス・フラジリスが産生する β -ラクタマーゼによってアモキシシリン、セファゾリンが不活化され治療効果を発揮し得ないことを示している。



試験菌の MIC

菌種	薬剤	MIC (μg/mL) 10 ⁶ cells/mL		
		オーグメンチン	AMPC	CEZ
<i>E. coli</i>		6.25	3.13	3.13
<i>B. fragilis</i>		0.8	50	100

実験使用動物：dd-Y系雄マウス（体重20～25g）を1群10匹使用した。

実験方法：*E. coli* の GAM プイオンでの24時間嫌気培養菌の10⁵個をマウス側腹皮下に接種、24時間後に同部に *B. fragilis* の GAM プイオンでの24時間嫌気培養菌の10⁶個を再度接種して、混合感染巣を作製した。

薬剤の投与方法：朝夕2回に分割8日間連続投与、オーグメンチン、アモキシシリンは経口投与、セファゾリンは皮下注射。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

感染部位、起炎菌の感受性により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間

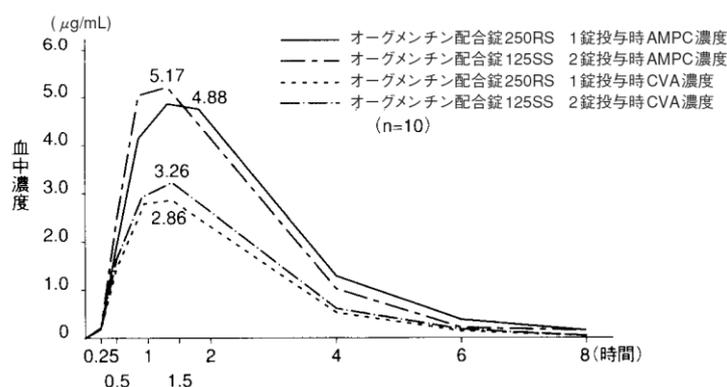
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

オーグメンチン配合錠 125SS・オーグメンチン配合錠 250RS

<単回投与時の血中濃度²⁰⁾>

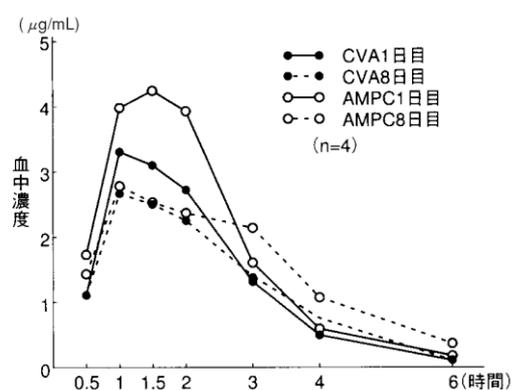
健康成人にオーグメンチン配合錠 250RS 1錠(クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 125・250mg)を空腹時単回経口投与すると、図のように、アモキシシリン (AMPC)、クラブラン酸 (CVA) の平均血中濃度は、ピーク時(投与後約 1.5 時間)、AMPC4.88 μ g/mL、CVA2.86 μ g/mL に達し推移する。オーグメンチン配合錠 125SS 2錠投与の場合は、オーグメンチン配合錠 250RS 1錠投与時とほぼ同等の血中濃度が得られる。AMPC、CVA とも、薬物動態学的パラメータがほぼ一致しており、血中濃度半減期は約 1 時間である。



健康成人にオーグメンチン配合錠 125SS 又は 250RS を空腹時に単回経口投与した時の AMPC 及び CVA の平均血中濃度 (10 例)

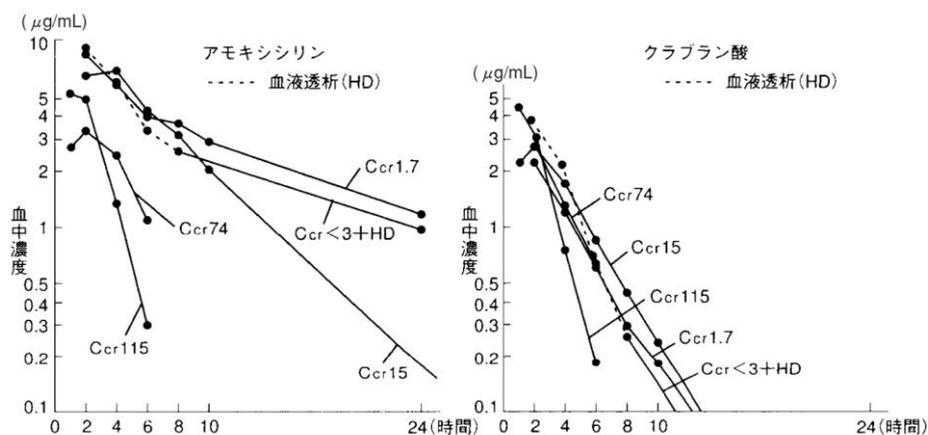
<反復投与時の血中濃度²¹⁾>

健康成人に、オーグメンチン配合錠 250RS 1錠を 1 日 3 回、7 日間反復投与したとき、第 1 回投与時と最終回投与時 (8 日目 1 回投与後) の血中濃度のパターンに顕著な相違はみられず、反復投与による薬物の蓄積傾向は認められなかった。



<腎機能障害者における血中濃度^{22)~24)}>

腎機能障害患者9例にオーグメンチン配合錠250RSを単回経口投与したとき、腎機能が正常に近い場合に比べ、AMPCは腎障害の程度に応じて、血中濃度が持続し、半減期も延長するが、CVAへの影響はわずかであった。なお、血液浄化中の血中濃度低下は両剤とも促進された。また、腎機能障害患者にオーグメンチン配合錠250RSを投与した時、AMPCは腎障害の程度に応じて、尿中排泄が持続するが、CVAへの影響はわずかであった。ヒト尿中にはAMPC、CVA以外の抗菌活性代謝物は認められなかった。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健常成人の空腹時及び食後にオーグメンチン配合錠250RS 1錠と2錠をcross over法により投与したときの血清中濃度、尿中排泄を測定した。食後1回投与後の血清中濃度のピークは、同量空腹時投与と比較してAMPCでは投与量の増加によるピーク時間のずれが若干みられるが、ピーク濃度において差はみられなかった。一方、CVAではピーク濃度が低く、食事の影響がみられた。これをAUCでみると、空腹時投与に比べて食後投与の値は、AMPCが99~120%、CVAは55~74%であった。尿中排泄においても同量空腹時投与と比較してAMPCは食事の影響は受けなかったが、CVAは食事の影響が若干みられた。これを0~8時間までの尿中排泄率でみると、空腹時投与に比べて食後投与の値は、AMPCが99~106%、CVAは56~74%であった。

注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

測定薬剤	オーグメンチン 投与量	施設数 (例数)		時間						半減期 (時間)	AUC ^{注2)}	
				0.5	1	1.5	2	4	6		(時間・ μg/mL)	比率 ^{注3)}
AMP C	250RS 1錠	3 (12)	空腹	0.98 ± 0.55	2.44 ± 0.70	2.73 ± 0.21	2.44 ± 0.14	0.80 ± 0.27	0.24 ± 0.07	1.26	7.97	100%
			食後	1.17 ± 0.57	3.35 ± 0.51	3.66 ± 0.44	2.80 ± 0.29	0.86 ± 0.04	0.24 ± 0.17	1.14	9.55	120%
	250RS 2錠	3 (11)	空腹	1.71 ± 0.66	3.65 ± 0.82	4.37* ± 0.59	4.03 ± 0.88	2.25 ± 1.57	0.89 ± 0.78	1.96	15.29	100%
			食後	0.72 ± 0.47	1.98 ± 0.60	2.90* ± 1.77	3.76 ± 0.54	2.94 ± 2.26	1.78 ± 1.59	3.71	15.16	99%
C V A	250RS 1錠	3 (12)	空腹	0.96 ± 0.47	2.05 ± 0.66	1.90 ± 0.52	1.58 ± 0.24	0.50 ± 0.35	0.16 ± 0.09	1.31	5.59	100%
			食後	0.59 ± 0.09	1.53 ± 0.48	1.47 ± 0.48	1.17 ± 0.25	0.35 ± 0.19	0.15 ± 0.08	1.40	4.11	74%
	250RS 2錠	3 (11)	空腹	0.94 ± 0.68	2.44 ± 1.22	4.19* ± 0.19	2.09 ± 0.95	0.62 ± 0.28	0.26 ± 0.18	1.26	7.04	100%
			食後	0.23 ± 0.17	0.71 ± 0.28	1.42* ± 0.65	0.94 ± 0.70	0.64 ± 0.80	0.26 ± 0.36	2.00	3.90	55%

注1) 各施設の平均値の平均±標準偏差

注2) 表中の平均値より算出

注3) 空腹時を100%としたときの食後での百分率

* : 1施設 (4例) の平均値

注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

測定薬剤	オーグメンチン投与量	施設数(例数)		尿中濃度 (µg/mL)				尿中排泄率 (%)					0~8時間の排泄比率 ^{注3)}	
				0~2	2~4	4~6	6~8	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8		
AMP C	250RS 1錠	3 (12)	空腹	464.9 ± 243.6	320.9 ± 247.4	163.0 ± 90.9	81.0 ± 83.3	27.3 ± 5.27	23.5 ± 6.4	8.2 ± 6.7	3.7 ± 4.3	60.2 ± 10.8	100%	
			食後	496.2 ± 132.6	324.7 ± 142.9	118.7 ± 18.8	31.9 ± 9.5	33.4 ± 10.7	19.0 ± 5.2	6.6 ± 2.8	1.8 ± 0.6	59.5 ± 18.2	99%	
	250RS 2錠	3 (11) ^{注4)}	空腹	997.5 ± 272.2	1072.5 ± 74.2	795.7 ± 6.2	-	15.5 ± 4.0	22.0 ± 5.7	14.6 ± 0.4	-	51.9 ± 10.0	100%	
			食後	760.5 ± 176.0	1390.7 ± 934.3	551.8 ± 192.0	-	20.6 ± 6.7	23.5 ± 9.8	10.8 ± 6.5	-	54.9 ± 16.2	106%	
	CVA	250RS 1錠	3 (12)	空腹	132.6 ± 66.7	60.7 ± 41.5	20.9 ± 6.4	5.9 ± 2.8	19.4 ± 11.6	9.5 ± 4.2	2.0 ± 1.1	0.4 ± 0.2	31.0 ± 13.9	100%
				食後	96.2 ± 48.2	65.0 ± 18.9	15.8 ± 15.4	2.3 ± 1.7	12.8 ± 6.7	8.8 ± 3.0	1.3 ± 1.1	0.3 ± 0.1	23.0 ± 6.2	74%
250RS 2錠		3 (11) ^{注4)}	空腹	245.4 ± 75.5	343.5 ± 157.7	111.8 ± 118.5	-	11.5 ± 4.5	16.5 ± 6.7	4.3 ± 4.7	-	32.2 ± 15.8	100%	
			食後	109.3 ± 129.8	138.5 ± 189.5	63.5 ± 88.3	-	8.7 ± 7.5	6.5 ± 5.3	2.8 ± 2.9	-	17.9 ± 14.4	56%	

注 1) 各施設の平均値の平均±標準偏差

注 2) 表中の平均値より算出

注 3) 空腹時を 100%としたときの食後での百分率

注 4) 尿中濃度は 2 施設の平均値の平均 (6 例)

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

「(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ

測定薬剤	施設数 (例数)	オーグメンチン 投与量	Ka (1/hr)	Kel (1/hr)	T _{1/2} (hr)	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC (hr・μg/mL)
アモキシシリン (AMPC)	1 (18)	配合錠 125SS・1錠	2.57371	1.24354	0.72698	1.17568	2.50232	5.89581
		配合錠 250RS・1錠	1.54842	0.80173	0.95151	1.45200	3.94273	11.2658
		配合錠 250RS・2錠	1.01024	1.95299	1.1142	1.62089	6.28245	21.7541
クラブラン酸 (CVA)	1 (18)	配合錠 125SS・1錠	2.70745	1.24084	0.70852	1.18229	1.46684	3.34473
		配合錠 250RS・1錠	1.26621	0.98743	0.77992	1.40302	2.40119	6.09243
		配合錠 250RS・2錠	1.2066	0.94016	0.82060	1.37953	4.34498	12.0253

(4) 消失速度定数

「(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

(5) クリアランス

「(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro での血漿蛋白結合率は、AMPC が 10.6~30.0%、CVA が 13.0%であった。

3. 吸収

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

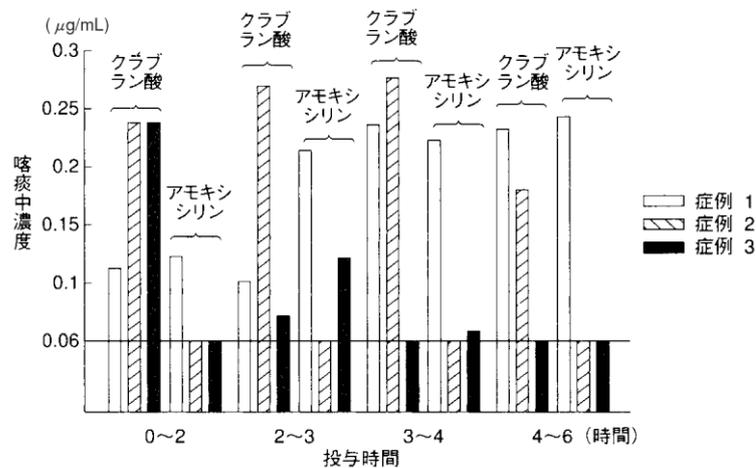
1) 歯肉内濃度²⁵⁾

智歯周囲炎患者 6 例にオーグメンチン配合錠 250RS を 1 回経口投与したときの歯肉内濃度は 60 分後で、クラブラン酸 0.03~0.15 $\mu\text{g/g}$ 、アモキシシリン 0.06~1.21 $\mu\text{g/g}$ 、90 分後クラブラン酸 0.87~1.18 $\mu\text{g/g}$ 、アモキシシリン 0.29~1.59 $\mu\text{g/g}$ であった。

症例 No	性別	年齢	体重 (kg)	投与後の時間 (分)	CVA			AMPC		
					血清 ($\mu\text{g/mL}$)	歯肉 ($\mu\text{g/g}$)	歯肉/血清 (%)	血清 ($\mu\text{g/mL}$)	歯肉 ($\mu\text{g/g}$)	歯肉/血清 (%)
1	M	38	63	60	0.27	0.03	11	1.53	0.64	42
2	M	66	63	60	1.02	0.15	15	2.36	1.21	51
3	F	36	50	60	0.13	—	—	0.09	0.06	67
4	F	38	42	90	5.70	1.18	21	4.80	1.59	33
5	F	27	54	90	0.14	—	—	0.38	0.29	76
6	F	20	45	90	2.95	0.87	29	2.75	1.56	57

2) 喀痰中濃度²⁶⁾

呼吸器感染症の患者 3 例に、オーグメンチン配合錠 250RS 2 錠を 1 回経口投与したときの喀痰中濃度はクラブラン酸 < 0.06~0.28 $\mu\text{g/mL}$ 、アモキシシリン < 0.06~0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。



注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3~4回を6~8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 胆汁中濃度²⁷⁾

外胆道造設患者 4 例にオーグメンチン配合錠 250RS を 1 錠経口投与したとき、胆汁内濃度のピークは 2～4 時間後にみられ、2 錠投与の 2 例ではクラブラン酸 (CVA) 0.4 及び 0.3µg/mL、アモキシシリン (AMPC) 1.4 及び 1.3µg/mL、1 錠投与の 4 例ではクラブラン酸 0.1～0.3µg/mL、アモキシシリン 0.8～1.9µg/mL であり、血中濃度ピーク値の 1/2～1/4 であった。

症例 No.	年齢	性別	投与錠数	薬剤	投与後の時間				
					0.5	1	2	4	6
1	51	F	1	CVA	—	ND	ND	0.1	ND
				AMPC	—	ND	0.1	0.8	0.7
2	59	F	1	CVA	ND	ND	0.1	0.2	0.1
				AMPC	ND	ND	1.2	0.8	0.2
3	71	F	1	CVA	—	ND	ND	0.3	0.2
				AMPC	—	ND	0.1	0.9	0.3
4	62	F	1	CVA	ND	ND	ND	0.1	0.1
				AMPC	ND	ND	0.2	1.9	1.1
平均				CVA	—	—	—	0.18	0.10
				AMPC	—	—	0.40	1.10	0.58

症例 No.	年齢	性別	投与錠数	薬剤	投与後の時間				
					0.5	1	2	4	6
5	66	F	2	CVA	—	ND	0.4	0.2	0.2
				AMPC	—	0.1	1.4	0.9	0.7
6	50	M	2	CVA	ND	ND	ND	0.3	0.1
				AMPC	ND	ND	0.3	1.3	0.7
平均				CVA	—	—	0.15	0.25	0.15
				AMPC	—	—	0.85	1.10	0.70

ND：検出できず。(CVA、AMPC：<0.06µg/mL)

(µg/mL)

★総胆管結石症 (症例 No.1、2、3、6)、再発性胃癌による閉塞性黄疸 (症例 No.4)、
膵頭部癌による閉塞性黄疸 (症例 No.5)

4) 臍帯血、羊水、乳汁中濃度^{28) .29)}

分娩前産婦及び授乳婦にオーグメンチン配合錠 250RS を 1 回経口投与したとき、投与後 20 分から 14 時間 36 分までの近似時間帯の平均臍帯血濃度はクラブラン酸 0.23～0.68µg/mL、アモキシシリン 0.09～1.58µg/mL であり、同羊水中濃度はクラブラン酸 0.12～0.4µg/mL、アモキシシリン 0.51～1.22µg/mL であった。また乳汁中からはクラブラン酸は検出されず、アモキシシリンは平均 0.08µg/mL 以下であった。

注) 本剤の用法及び用量は、「オーグメンチン配合錠125SS：通常成人は、1回2錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。オーグメンチン配合錠250RS：通常成人は、1回1錠、1日3～4回を6～8時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

例数	採取時間 (分)	薬剤	血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		羊水中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
			母体血	臍帯血	
5	20~60	CVA	2.10	0.56	ND
		AMPC	2.60	0.67	ND
3	64~69	CVA	0.16	ND	0.12
		AMPC	0.26	0.09	1.13
4	104~117	CVA	0.55	0.35	< 0.08
		AMPC	2.15	1.09	0.79
3	120~154	CVA	1.17	0.68	0.20
		AMPC	2.52	1.58	0.93
6	183~233	CVA	0.50	0.44	0.40
		AMPC	2.29	1.03	0.60
4	240~362	CVA	0.23	0.23	0.32
		AMPC	0.50	0.47	0.51
3	492~876	CVA	< 0.08	ND	0.21
		AMPC	0.30	0.16	1.22

時間	例数	薬剤	乳汁中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
1	3	CVA	ND
		AMPC	< 0.04
2	3	CVA	ND
		AMPC	0.05
3	3	CVA	ND
		AMPC	0.07
4	3	CVA	ND
		AMPC	0.08
5	3	CVA	ND
		AMPC	0.08
6	3	CVA	ND
		AMPC	0.08

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

アモキシシリンは吸収された後、一部は生物学的活性のないペニシロ酸に代謝されるが、大部分は未変化のまま尿中及び胆汁中に排泄された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

アモキシシリン、クラブラン酸ともに、主として尿中に排出され、一部は胆汁中に排出される^{20), 27)}。

(2) 排泄率

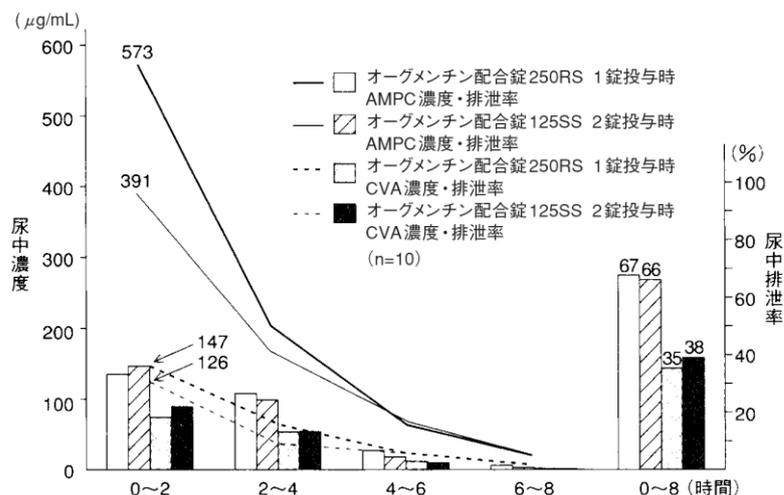
「(3) 排泄速度」の項参照

(3) 排泄速度

オーグメンチン配合錠 125SS・オーグメンチン配合錠 250RS

<単回投与時の尿中排泄²⁰⁾>

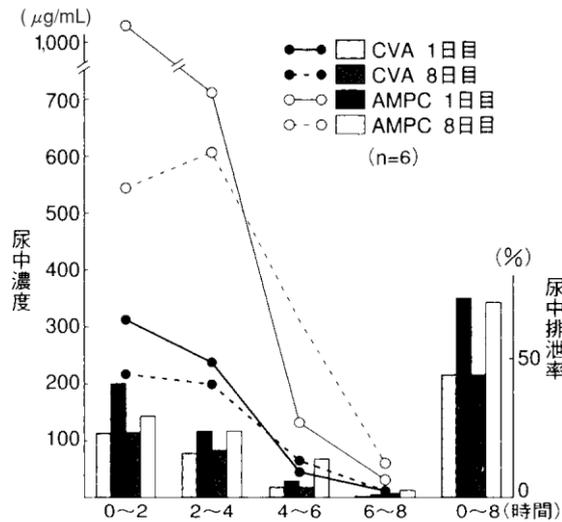
健康成人にオーグメンチン配合錠 250RS 1錠(クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 125mg・250mg)を空腹時単回経口投与すると、尿中へは投与後 8 時間までにアモキシシリン約 67%、クラブラン酸約 35%が排泄された。オーグメンチン配合錠 125SS 2錠投与の場合も、投与後 8 時間までにはほぼ同等の尿中排泄率が得られた。



健康成人にオーグメンチン配合錠 125SS 又は 250RS を空腹時に単回経口投与した時の AMPC 及び CVA の平均尿中排泄の推移 (10 例)

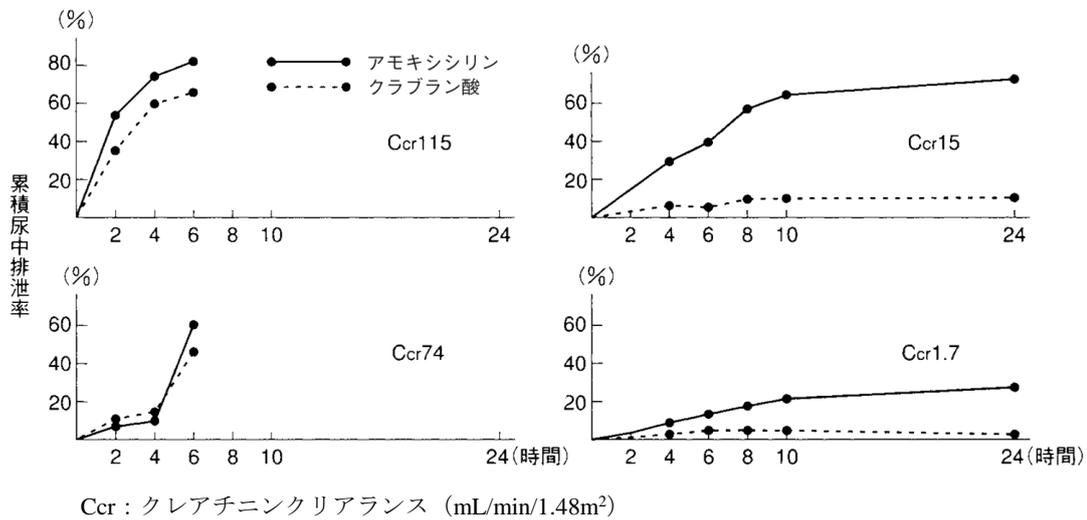
<反復投与時の尿中排泄²¹⁾>

健康成人にオーグメンチン配合錠 250RS 1錠を1日3回、7日間反復投与したとき、第1回投与時と最終回投与時(8日目1回投与後)の尿中排泄のパターンに顕著な相違はみられず、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。



<腎機能障害者における尿中排泄²²⁾>

腎機能障害患者7例にオーグメンチン配合錠 250RS を1回経口投与したとき、クラブラン酸は尿中排泄の減少がみられ、アモキシシリンは腎機能低下が高度になるに従って尿中への排泄が遅延した。



Ccr : クレアチンクリアランス (mL/min/1.48m²)

7. トランスポーターに関する情報

<参考>

アモキシシリンはラット peptide transporter 1 (rPepT1)、rPepT2 及びラット multidrug resistance-associated protein2 (rMrp2) の基質である^{30), 31)}。また、*in vitro*においてヒト organic anion transporter 1 (hOAT1)、hPepT1 及び hPepT2 を介した p-アミノ馬尿酸又は glycylsarcosine 輸送を阻害し、Ki はそれぞれ 11.0、66.2 及び 0.73mM であった³²⁾。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析²²⁾

アモキシシリン、クラブラン酸ともに若干除去される。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]

2.3 本剤の成分による黄疸又は肝機能障害の既往歴のある患者 [再発するおそれがある。]

（解説）

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症症状を発現するおそれがある。

したがって、本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

2.2 伝染性単核症はヘルペスウイルスの一種である EB (Epstein-Barr) ウイルスによって、発熱、咽頭扁桃炎、リンパ節腫脹、発疹、肝機能異常、肝脾腫、末梢リンパ球増加、異型リンパ球増加等の症状を呈する感染症である。

伝染性単核症の患者が ABPC を服用すると、EB ウイルスによって活性化されたリンパ球により抗体産生が亢進し、そのためアレルギー反応による薬疹が高率にあらわれることが知られており、伝染性単核症の患者への ABPC の投与は禁忌となっている。

ABPC の近似薬剤である AMPC を含む本剤を伝染性単核症の患者に投与した場合には、同様に発疹の発現頻度を高めるおそれがあるので、これらの患者に対しては、本剤は投与しないこと。

2.3 外国において、CVA/AMPC 製剤の投与により黄疸、肝機能障害がみられた患者に、回復後、再投与したところ、同様の症状が再発したとの報告がある。そのため、本剤による黄疸、肝機能障害の発現の既往歴のある患者への投与は禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、 β -ラクタマーゼ産生菌、かつアモキシシリン耐性菌を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 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。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4 急性腎障害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うこと。[9.2.1、11.1.4 参照]

（解説）

8.1 抗生物質全般における一般的な注意事項である。

感染症治療の原則は起炎菌を同定し、感受性を確認した上で適切な抗生物質を必要期間投与することにある。抗生物質の感受性未確認、長期にわたる投与、必要量以上の投与、適応外疾患への投与等が MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）をはじめとする各種耐性菌を出現させる可能性がある。

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 ペニシリン系薬、セフェム系薬等の β -ラクタム系抗生物質ではショックを起こすことが知られている。

特に、本人に薬剤もしくは他のアレルギーがある場合には、ショックの発現頻度が高くなるので、薬剤投与歴、アレルギー歴、過敏症歴、体質に関する問診を十分に行うこと。

8.3 「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.3 参照

8.4 「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.4 参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 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

9.1.3 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

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。 [9.8.2 参照]

（解説）

9.1.1 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（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）8.2 参照）。セフェム系とペニシリン系とは各々異なる母核を有するが、 β -ラクタム系として一部共通の環状化学構造部分があり、過敏症に対して交差反応を起こす場合がある。

なお、“本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者”は、本剤の再投与により再度過敏症を発現する可能性があるため、投与禁忌としている（「2. 禁忌内容とその理由」の項（解説）2.1 参照）。

9.1.2 患者がアレルギー体質の場合は、本剤投与後の過敏症の発現に注意し、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

また、両親や兄弟が、アレルギー体質の場合にも、本人にもアレルギーの素質がある可能性があり、過敏症が発現しやすいと考えられる。

したがって、投与の際には、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ものがあるかどうか十分な問診を行い、そのような体質を有する家族がいる患者に投与

する際には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

- 9.1.3 血液凝固系の重要な因子であるビタミン K は体内では合成できず、経口摂取及び腸内細菌の産生によって補充される。経口摂取不良、非経口栄養、全身不良状態の患者では、潜在的にビタミン K 欠乏状態にあり、このような患者に広域スペクトラムの抗生物質等を投与すると腸内細菌叢のうちビタミン K を産生する菌も減少し、ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

したがって、これらの患者に本剤を投与する際は、血液凝固障害による出血傾向の可能性を考慮し、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。 [8.4、11.1.4 参照]

(解説)

本剤の有効成分である AMPC、CVA は、共に腎排泄型の薬剤である。腎機能障害患者に CVA を投与した際の血中濃度への影響はわずかであるが、AMPC は腎機能が高度に障害されている患者においては排泄が遅れ、血中濃度の高値が長時間続く可能性がある。

したがって、高度の腎障害患者には、投与間隔をあけて慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

(解説)

外国において、CVA/AMPC 製剤の投与により黄疸、肝機能障害がみられた患者に、回復後、再投与したところ、同様の症状が再発したとの報告があったことから、本剤による黄疸、肝機能障害の発現の既往歴のある患者への投与は禁忌としている（「2. 禁忌内容とその理由」の項（解説）2.3 参照）。

また、肝機能障害患者への本剤の投与により、肝機能障害が悪化するおそれがあるため、肝機能障害患者へ本剤を投与する際は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。 [15.1 参照]

(解説)

「12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報」の項及び（解説）参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

9.8.1 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。

9.8.2 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。 [9.1.3 参照]

(解説)

9.8.2 「(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項及び(解説) 9.1.3 参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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	アモキシシリンの血中濃度は維持できるが、クラブラン酸の血中濃度は維持できない。	プロベネシドは、尿細管でのアモキシシリンの分泌を減少させる。
ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間延長 (INR 上昇) が報告されている。ワルファリン投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、血液凝固能検査値等に注意し、ワルファリンの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	本剤は腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制し、ワルファリンの作用が増強される可能性があると考えられているが、機序は不明である。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの効果が減弱するおそれがある。	併用により、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物であるミコフェノール酸のトラフ値が約 50%低下したとの報告がある ³³⁾ 。本剤は、ミコフェノール酸の腸肝循環による再吸収を抑制する可能性があると考えられる。

(解説)

(1) プロベネシド

プロベネシド（効能又は効果：ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持、痛風）は、競合

的拮抗作用によってβ-ラクタム系抗生物質の尿細管への排泄を抑制する作用がある。本剤とプロベネシドを併用した場合、β-ラクタム系抗生物質であるアモキシシリンの排泄が遅れてアモキシシリンの血中濃度が長時間にわたり維持される³⁴⁾。

したがって、本剤とプロベネシドを併用する際は、アモキシシリンの血中濃度上昇に注意すること。一方、プロベネシドの、血中クラブラン酸濃度への影響はない。

(2) ワルファリンカリウム

クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物などの抗生物質とワルファリンなどのクマリン系抗凝固薬との併用により、出血のリスクが上昇するとの報告がある³⁵⁾。グラクソ・スミスクライン社にて検討した結果、アモキシシリン含有製剤と抗凝固薬との併用投与がプロトロンビン時間延長、INR上昇に関与する可能性が考えられた。

この相互作用の機序については抗生物質の使用によりビタミン K の供給源となりうる腸内細菌が減少してプロトロンビン時間/INR 上昇を招きうるという説について論じた報告がある一方で、抗生物質が腸内細菌を殺してビタミン K 欠乏症をもたらすという仮説は誤りであり食事性のビタミン K 欠乏症は存在しないという理論は間違っているとの報告^{36) 37)}もなされている。

(3) 経口避妊薬

経口避妊薬に含まれる性ステロイドは肝臓で代謝・抱合を受け、硫酸抱合体あるいはグルクロン酸抱合体として胆汁中へ排泄される。そして腸内細菌による加水分解を受け、遊離型ステロイドとなり再び腸管より吸収される（腸肝循環）。

一方、抗生物質が併用されると、腸内細菌叢が変化することによりこの加水分解が阻害されるため、腸管からの再吸収が低下する。このため、血中の性ステロイドレベルが避妊効果の消失する値にまで低下し、経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。

したがって、本剤と経口避妊薬を併用する際には、代替避妊法を考慮するなど、患者に適切な指導を行うこと。

(4) ミコフェノール酸モフェチル

海外において、腎移植患者にミコフェノール酸モフェチルとクラブラン酸・アモキシシリン（配合剤）の経口投与を開始したところ、「ミコフェノール酸モフェチル」の活性代謝物であるミコフェノール酸のトラフ値が数日後約 50%低下したとの報告がある³³⁾。また、動物実験において、クラブラン・アモキシシリン（配合剤）がミコフェノール酸の腸管循環による再吸収を抑制する可能性があることを示唆している報告がある³⁸⁾。以上より、本剤との併用により、「ミコフェノール酸モフェチル」の効果が減弱するおそれがあることから注意喚起することとした。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（各 0.1%未満）

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、顔面浮腫、眼瞼浮腫等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。[8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 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（各 0.1%未満）、多形紅斑、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。

11.1.3 無顆粒球症、顆粒球減少（いずれも頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）

[8.3 参照]

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満）

[8.4、9.2.1 参照]

11.1.5 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎（各 0.1%未満）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎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。

11.1.6 肝障害

肝炎、黄疸（各 0.1%未満）、また、AST、ALT、Al-P の上昇（各 0.1～5%未満）等の肝障害があらわれることがある。肝障害は、主に男性と高齢患者で報告されており、また、長期投与に関連する可能性もある。兆候や症状は、通常、本剤投与中又は投与直後に発現するが、投与終了後、数週間発現しない可能性もある。これらの症状は通常可逆的であるが、重篤になる可能性もあり、極めてまれな状況では死亡例が報告されている。

11.1.7 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑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。

11.1.8 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 国内外において、CVA/AMPC 製剤によるアナフィラキシー等が報告されている。

本剤投与後にショック、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、顔面浮腫、眼瞼浮腫等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。

11.1.2 国内外において CVA/AMPC 製剤による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、多形紅斑、紅皮症（剥脱性皮膚炎）が報告されている。

本剤投与後にこれらを疑わせる症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

<参考>AMPCを含む製剤の投与により、紅皮症が認められた症例³⁹⁾

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置
性別 年齢	原疾患 合併症、 既往歴		
女性 60歳代	咽頭炎 高血圧、 薬疹	250mg 1日間	<p>本剤投与開始日（投与中止日）： 咽頭痛があり、耳鼻科を受診し咽頭炎と診断され、アンピシリンナトリウム 1g とヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 200mg の点滴静注を受けた。数十分後、帰宅し本剤 250mg/日を内服した。同日、アンピシリンナトリウム点滴静注数時間後より全身に発疹が出現した。そのため、1回のみで本剤の内服を中止。</p> <p>投与中止翌日： 同医にてプレドニゾロン 40mg/日の内服を1日分処方されたが軽快しなかった。</p> <p>投与中止3日後： 他院を受診しプレドニゾロン 15mg/日の内服とステロイド外用治療を受けた。</p> <p>投与中止6日後： 症状が悪化傾向にあったため、皮膚科を受診した。体温は 37.4 度、全身のそう痒と灼熱感を訴えた。頭部、顔面を除く全身に浸潤を触れる浮腫性紅斑がみられ、融合し紅皮症を呈していた。腎部には毛孔に一致しない小膿疱が浮腫性紅斑上に多発していた。膿疱は融合し、膜様落屑も認められた。粘膜疹はなく、頸部及び両腋窩リンパ節腫脹を数個触知した。腎部の浸潤を触れる紅斑より膿疱を含めて生検した。表皮はやや肥厚し、角層下に海綿状膿疱が認められた。真皮浅層には血管周囲にリンパ球と好中球、組織球、少数の好酸球を混じた炎症性細胞が浸潤していた。</p> <p>投与中止8日後： 既往歴にアンピシリンナトリウムによる薬疹があること、アンピシリンナトリウム点滴静注の数時間後に発症したことより急性汎発性発疹性膿疱症を疑い、プレドニゾロン 50mg/日内服を開始したところ膿疱は急速に消退した。好中球も投与中止 8 日後をピークに減少した。</p> <p>投与中止19日後： プレドニゾロンを中止した。</p> <p>投与中止28日後： 施行した DLST で stimulation index (S.I.) 値はアモキシシリン 519%、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム 731%であった（コントロール cpm207）。またアンピシリンナトリウムについては薬疹の既往があること、点滴静注数時間で発症したこと、またアモキシシリンと化学構造が似ており交差反応を起こした可能性が高いことより原因薬剤とした。以上よりアンピシリンナトリウムとアモキシシリン・クラブラン酸カリウムによる急性汎発性発疹性膿疱症と診断した。</p> <p>検査所見（検査日は不明）： WBC 18,400/μl（基準値：4,000-8,000）、好中球数 82.0%（40-60）、好酸球数 4.0%、リンパ球数 9.0%（25-45）、CRP 1.37 mg/dl（0.3未満）と好中球優位の白血球数増多、CRP の軽度上昇がある他は、肝、腎機能に異常はなく、ASO 13 未満 IU/ml、Mycoplasma</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

			pneumoniae 抗体価 (CF) 4 倍未満、HPV B19 (human parvovirus B19) IgM 抗体価 : 0.23 と上昇を認めなかった。また、単純ヘルペスウイルス IgG 抗体価 : 75.0 (2.0 未満)、EBV 抗 VCA IgM 抗体価 : 0、EBV 抗 VCA IgG 抗体価 : 3.4 (0.5 未満)、EBV 抗 EBNA IgG 抗体価 : 2.1 (0.5 未満) であった。
併用薬 : アンピシリンナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム			

11.1.3 国内外において CVA/AMPC 製剤による無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少が報告されている。本剤投与後にこれらの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。

<参考> AMPC を含む製剤の投与により、血小板減少が認められた症例

症例 1

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・ 80 歳代	肺炎	不明 不明	血小板数減少、汎血球減少症、好中球数減少、自己免疫性溶血性貧血 既往歴 : なし 飲酒歴 : 不明 喫煙歴 : 不明	
			投与開始 10 日前	誤嚥性肺炎による呼吸状態悪化にて入院。抗生剤アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用 1 回 3g、1 日 3 回（本剤投与開始 10 日前～前日）で開始。
			投与開始 2 日前	血液検査では、検査値は正常。汎血球減少症は確認されなかった。
			投与開始日	本剤 500mg1 日 2 回及びメコバラミン錠を投与開始。
			投与開始 5 日後	血液検査を実施。血小板が 4000、好中球が 1000 近くに減少。 採血にて血小板 (PLT)、白血球 (WBC)、好中球の減少。 PLT が 4000 と低値のため、血小板輸血実施。 (本剤投与開始 5～11 日後) WBC 2900、好中球 1027 に対しレノグラステム (GCSF) 300µg を静脈内投与。
			投与開始 6 日後	GCSF 300µg を静脈内投与。(本剤投与開始 6～7 日後)
			投与開始 8 日後	GCSF 投与により、好中球は 2000 台まで回復し、軽快。
			投与開始 9 日後	GCSF 300µg を静脈内投与。(本剤投与開始 9～11 日後まで)
			日付不明	血小板輸血を実施するも 5000 台にしか回復しておらず、治療を継続。 血小板は 3000～5000 の値を維持。 血液内科医師の診断では、薬剤性の自己免疫による溶血性疾患の可能性あり、であった。
			投与開始 13 日後	ステロイドパルス療法開始。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注射用 500mg+5%ブドウ糖 500mL。 (本剤投与開始 13～15 日後)
			投与開始 16 日後	プレドニゾロン錠 45mg。(本剤投与開始 16～24 日後)その後、プレドニゾロン錠は漸減。

				投与開始 22 日後 投与開始 26 日後 投与開始 32 日後	血小板が 6000 以上と回復傾向となった。 汎血球減少症の転帰は軽快。 プレドニゾロン錠 80mg（本剤投与開始 32 日後～継続中）。				
臨床検査値									
検査 (単位)	日付不明	投与開始 10 日前	投与開始 2 日前	投与開始 4 日後	投与開始 8 日後	投与開始 10 日後	日付不明	投与開始 18 日後	投与開始 26 日後
好中球数				1000	2000s				
好中球百分率 (%)		78.8	78.0	35.4		22.3		44.5	64.7
血小板	5000s	40600	268000	4000		1000	6000 or more	5000	12000
白血球		12800	6300	2900		2400		2200	4400
併用被疑薬：アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム									
併用薬：メコバラミン、フロセミド、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、チオトロピウム臭化物水和物									

症例 2

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・ 50 歳代	感染性胸水 (関節リウマチ)	1 錠、 1 日 3 回 14 日間	血小板数減少、内出血、全身症状、白血球数増加、C-反応性蛋白増加、点状出血、鼻出血 既往歴：間質性肺疾患 飲酒歴：あり（詳細不明） 喫煙歴：あり（詳細不明） 日付不明 投与開始 17 日前 投与開始 16 日前 投与開始日 投与開始 3 日後 投与開始 9 日後	他院にて関節リウマチに対してプレドニゾロン錠、メトトレキサート錠処方。 発熱と軟便を認めた。自宅にある抗菌薬と解熱鎮痛薬を内服し軽快。 再度発熱しさらに呼吸困難も出現したため、関節リウマチで通院中の病院を受診し、右胸水貯留を指摘された。 精査加療目的で紹介受診。その際、血小板は正常範囲であった。精査にて右膿胸の診断となり同日入院。 右膿胸に対しては右胸腔ドレーン挿入とタゾバクタム・ピペラシリン 4.5g×3 回/日の点滴加療を行い、さらに感染に伴うストレスを考慮してランソプラゾール錠 15mg を 1 回/日投与開始。 関節リウマチに対してのプレドニゾロン錠 4mg/日とメトトレキサート錠 8mg/週は継続とした。 右膿胸の改善に伴い、タゾバクタム・ピペラシリンを中止して、本剤 1 錠及びアモキシシリンカプセル 250mg を 3 回/日で投与開始。 右膿胸は回復したため退院。 外来受診。血小板は 15.7 万とさらに減少したが、血液検査上、白血球及び CRP がやや高値であったため本剤、アモキシシリンカプセルは継続投与していた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

			投与開始 14 日後	体中の皮膚の点状出血と鼻出血、右手背、右上腕内側から腋窩、右大腿外側の内出血に本人及び家族が気づき、救急外来を受診。血液検査の結果、血小板は 0.5 万/ μ L と著明低値であり、薬剤性血小板減少症を疑った。				
			投与開始 15 日後	本剤、ランソプラゾール錠、アモキシシリンカプセルを中止。				
			投与開始 16 日後	点状出血など出血症状がみられていることから血小板輸血（15 単位）を施行。				
			投与開始 18 日後	血小板減少の転帰は回復。				
臨床検査値								
検査（単位）	投与開始 17 日前	投与開始 12 日前	投与開始 10 日前	投与開始 8 日前	投与開始 4 日前	投与開始 2 日前	投与開始 前日	投与開始 2 日後
C-反応性蛋白	16.34						0.5	
ヘモグロビン	13.4						13.3	
血小板 ($\times 10^3/\text{mL}$)	318	551	708	788	666	588	503	390
赤血球	4.6						4.64	
白血球	12400						10300	
検査（単位）	投与開始 9 日後	投与開始 14 日後	投与開始 15 日後	投与開始 16 日後	投与開始 17 日後	投与開始 18 日後	投与開始 19 日後	投与開始 25 日後
C-反応性蛋白		1.66						
ヘモグロビン		12.8	11.5					
血小板 ($\times 10^3/\text{mL}$)	157	5	2	32	52	97	188	535
赤血球		4.35	3.9					
白血球		11300	8700					
併用被疑薬：アモキシシリン、ランソプラゾール								
併用薬：プレドニゾロン、メトトレキサート、ロキソプロフェン								

11.1.4 国内外において CVA/AMPC 製剤による急性腎障害等の腎障害が報告されている。

検査等において、腎障害の発現が疑われる異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

なお、アモキシシリンの結晶化により腎障害を発現した症例が報告されているので、水分を十分に摂取し尿量維持に努めるなど患者に適切な指導をすること。

11.1.5 国内外において CVA/AMPC 製剤による偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う大腸炎が報告されている。本剤投与後に、腹痛、頻回の下痢が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の大腸炎は抗生物質で共通にみられる副作用であり、本剤特有の副作用ではない。

11.1.6 国内外において CVA/AMPC 製剤による肝炎、黄疸等の肝障害が報告されている。

肝障害は通常、投与中又は投与直後に発現するが、投与終了から数週間後になって初めて症状がみられることもある。これらの症状は通常可逆的であるが、場合によっては重篤になることもあり、極めてまれに死亡例が報告されている。

したがって、肝炎、黄疸等の肝障害の発現に注意し、臨床検査値の異常あるいは臨床症状にて肝障害の発現が疑われる場合は、適切な処置を行うこと。

11.1.7 国内外において AMPC 製剤による間質性肺炎、好酸球性肺炎が報告されている。

本剤投与後に咳嗽、呼吸困難、発熱等の症状が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施し、間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 アモキシシリンを含む製剤（単剤）で副作用症例が報告されている。

本剤投与後に項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎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

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	発熱、蕁麻疹、そう痒、血管神経性浮腫、血清病様症候群 ^{注1)} 、過敏性血管炎	
血液	好酸球増多	貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血	
消化器	悪心、嘔吐、 下痢、食欲不振		歯牙変色 ^{注2)} 、 黒毛舌、変色便
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）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、 口内炎、食欲不振、神経炎等）	
中枢神経		頭痛、痙攣 ^{注3)}	
腎臓		結晶尿	

注1) 発熱、発疹（蕁麻疹・麻疹様皮疹）、関節痛、浮腫、リンパ節症を特徴とする。
 注2) 通常これは歯磨き又は歯科医による処置によって除去することができる。
 注3) 腎障害患者において、又は高投与量時に発現することがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤投与によって出現した副作用の種類と出現率を次表に示した。承認後の使用成績調査では、15,388 例中 319 例（2.07%）に 403 件の副作用の出現を認めた。承認前における 2,795 例中 267 例（9.55%）312 件と比較すると、出現率の低下が認められた。器官別の副作用出現症例率を比較すると、皮膚・皮膚付属器障害で 0.79%から 0.24%に、消化管障害で 5.47%から 1.51%に及び肝臓・胆管系障害で 1.72%から 0.14%に、また、他の器官別障害の副作用出現症例率も低下していた。

なお、承認前と使用成績調査のいずれにおいても発現頻度の高かった副作用は悪心、嘔吐、下痢、軟便等の消化管障害であった。

承認時までの調査及び使用成績調査
(昭和 60 年 1 月 31 日～平成 3 年 1 月 30 日)

		承認時の調査	使用成績調査	合計
調査症例数		2,795	15,388	18,183
副作用発現症例数		267	319	586
副作用発現件数		312	403	715
副作用発現症例率 (%)		9.55	2.07	3.22
副作用の種類		副作用の発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	発疹（皮疹・薬疹）	18 (0.64)	26 (0.17)	44 (0.24)
	蕁麻疹	2 (0.07)	5 (0.03)	7 (0.04)
	発赤・紅斑	2 (0.07)	4 (0.03)	6 (0.03)
	癢痒感・ピリピリ感	0	9 (0.06)	9 (0.05)
	発現症例数	22 (0.79)	37 (0.24)	59 (0.32)
中枢・末梢神経系障害	眩暈・めまい	3 (0.10)	3 (0.02)	6 (0.03)
	発現症例数	3 (0.10)	3 (0.02)	6 (0.03)
精神障害	眠気	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
	発現症例数	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
消化管障害	嘔気・悪心	56 (2.00)	68 (0.44)	124 (0.68)
	嘔吐	16 (0.57)	15 (0.10)	31 (0.17)
	胃もたれ・胃重感	1 (0.04)	4 (0.03)	5 (0.03)
	胃・腹部膨満感	4 (0.14)	0	4 (0.02)
	胃・腹・心窩部痛	25 (0.89)	44 (0.29)	69 (0.38)
	胃・腹部不快感	25 (0.89)	36 (0.23)	61 (0.34)
	食欲不振	16 (0.57)	18 (0.12)	34 (0.19)
	胸やけ	2 (0.07)	0	2 (0.01)
	下痢・軟便	44 (1.57)	80 (0.52)	124 (0.68)
	便秘	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	口渇	1 (0.04)	3 (0.02)	4 (0.02)
	口内炎・口角炎	2 (0.07)	5 (0.03)	7 (0.04)
	舌炎	2 (0.07)	1 (0.01)	3 (0.02)
	肛囲癢痒	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	血便	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	潜血反応陽性	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発現症例数	153 (5.47)	233 (1.51)	386 (2.12)	
肝臓・胆管系障害	AST (GOT) 上昇	22 (0.79)	13 (0.08)	35 (0.19)
	ALT (GPT) 上昇	25 (0.89)	12 (0.08)	37 (0.20)
	総ビリルビン上昇	1 (0.04)	0	1 (0.01)
	肝機能検査異常	0	6 (0.04)	6 (0.03)
発現症例数	48 (1.72)	22 (0.14)	70 (0.38)	
代謝・栄養障害	Al-P 上昇	10 (0.36)	0	10 (0.05)
	LDH 上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	低ナトリウム血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	尿糖陽性	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	発現症例数	10 (0.36)	3 (0.02)	13 (0.07)

副作用の種類		副作用の発現件数 (%)		
呼吸器系障害	喘息発作誘発	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	発現症例数	0	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球・網内系障害	好塩基球増多	0	4 (0.03)	4 (0.02)
	好中球減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	好酸球増多	14 (0.50)	7 (0.05)	21 (0.12)
	リンパ球増多	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	白血球増多	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	白血球減少	3 (0.11)	1 (0.01)	4 (0.02)
	汎血球減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	発現症例数	17 (0.61)	12 (0.08)	29 (0.16)
血小板・出血凝血障害	血小板増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	血小板減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	発現症例数	0	2 (0.01)	2 (0.01)
泌尿器系障害	BUN 上昇	10 (0.36)	2 (0.01)	12 (0.07)
	クレアチニン上昇	3 (0.11)	2 (0.01)	5 (0.03)
	尿蛋白陽性	0	2 (0.01)	2 (0.01)
	発現症例数	13 (0.47)	6 (0.04)	19 (0.10)
一般的全身障害	不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	発熱	2 (0.07)	2 (0.01)	4 (0.02)
	熱感	1 (0.04)	0	1 (0.01)
	顔面潮紅	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	腫脹・浮腫	0	6 (0.04)	6 (0.03)
	倦怠感	1 (0.04)	2 (0.01)	3 (0.02)
	頭痛・頭重	0	4 (0.03)	4 (0.02)
	CRP 陽性	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	季肋部疼痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
	発現症例数	4 (0.14)	18 (0.12)	22 (0.12)

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 年齢別副作用発現状況

年齢	9歳以下	10～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上	不明	計
調査症例数	165	1,074	2,487	2,949	2,208	2,312	2,095	1,601	452	45	15,388
副作用発現例数 (%)	1 (0.61)	14 (1.30)	56 (2.25)	66 (2.24)	43 (1.95)	42 (1.82)	48 (2.29)	42 (2.62)	7 (1.55)	0	319 (2.07)

2) 1日投与量別副作用発現状況

AMPC投与量	500mg以下	501～750mg	751～1,000mg	1,001～1,500mg	1,501～2,000mg	計
調査症例数	476	11,201	2,676	1,028	7	15,388
副作用発現例数 (%)	12 (2.52)	175 (1.56)	86 (3.21)	46 (4.47)	0	319 (2.07)

3) 基礎疾患・合併症の有無別副作用発現状況

	なし	あり	不明	計
調査症例数	11,091	4,297	0	15,388
副作用発現例数 (%)	220 (1.98)	99 (2.30)	0	319 (2.07)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

酵素反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬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。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

消化器症状（下痢、嘔吐等）、体液及び電解質バランスの変化がみられる可能性がある。また、アモキシシリン結晶尿が認められたとの報告がある。

13.2 処置

本剤は血液透析によって除去することができる。

（解説）

外国において、CVA/AMPC 製剤の過量投与の症例が報告されている。そのなかで過量投与後の下痢、嘔吐等の消化器症状（下痢、嘔吐等）、体液及び電解質バランスの変化等が観察されている。

本剤はアモキシシリン、クラブラン酸とも血液透析によって除去することが可能である。処置のひとつとして、血液透析の実施も考慮に入れること。

また、過量投与によるアモキシシリンの結晶尿の報告があるが、結晶尿発現例の多くは、主に国内未承認である注射剤の高用量投与例、及び尿量が減少している患者における報告であった。経口製剤における報告は非常にまれであるが、高用量投与時にはアモキシシリン結晶尿が認められる可能性があるため、水分を十分に摂取し尿量維持に努めるなど患者に適切な指導を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、前期破水時の感染予防を目的とした本剤投与群において、非投与群より新生児の壊死性腸炎の発生率が高いという疫学調査の報告がある⁴⁰⁾。 [9.5 参照]

（解説）

前期破水（preterm PROM）時の感染予防に対する本剤とエリスロマイシンの有効性を検討した試験において、新生児における壊死性腸炎の発生率が、本剤非投与群に比し本剤投与群において高かったという報告がある。

なお、前期破水の妊婦への感染予防を目的とした投与は、本邦では承認されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

オーグメンチンを最高 1,800mg/kg まで投与して、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋及び自律神経系、末梢神経系、消化器系、泌尿器系、血液等に及ぼす影響をネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウスを用いて検討したが、特記すべき薬理作用は認められなかった⁴¹⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

年齢		成熟動物（6週齢） ⁴²⁾		
動物種	性	投与量		
		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	> 15,000	6,433	3,925
	雌	> 15,000	8,264	4,118
ラット	雄	> 15,000 ^{注)}	5,259	3,878
	雌	> 15,000	3,487	2,774

注) この投与量まで死亡例はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

成熟ラットに 30 日間（経口 45～4,500mg/kg/日）⁴²⁾ 及び 26 週間（経口 30～1,200mg/kg/日）⁴³⁾、成熟イヌに 35 日間（経口 45～180mg/kg/日）⁴⁴⁾、及び 6 ヶ月間（経口 15～150mg/kg/日）投与⁴⁵⁾

高用量群で嘔吐、軟便、軽度の胃びらん等の消化管刺激作用がみられ、また、ラットにおいてのみ肝細胞に PAS 陽性物質の貯留がみられたが、いずれの所見も 1 ヶ月間の休薬により消失又は著しく減少した。

(3) 生殖発生毒性試験

下記 4 試験を通じ、交尾・受胎能力、分娩・哺育及び胎仔の外表・内臓・骨格、新生仔の発育・機能・生殖能等に薬剤によると思われる顕著な異常は認められていない。

受胎能及び着床までの初期発生に関する試験

雄ラット（6週齢）に 63 日間、雌ラット（13週齢）に 2 週間、30～1,200mg/kg を経口投与し、交尾をさせた。その後、雌ラットは妊娠 0～7 日目まで同量の投与を続けた⁴⁶⁾。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットに妊娠 15 日目から出産後離乳（生後 21 日目）まで 30～1,200mg/kg を経口投与した⁴⁷⁾。

胚・胎仔発生に関する試験

ブタに妊娠 12～42 日目まで 150～600mg/kg を経口投与した⁴⁸⁾。

ラットに妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与した。その後妊娠 20 日目に帝王切開し胎仔の観察をする群と自然分娩を行う群とに分け観察した⁴⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

抗原性試験

本剤の抗原性をウサギ、モルモット、マウスにより検討した結果、いずれも他のペニシリン系抗生物質と同様の抗原性を示した。また、ABPC、PCG との間に交差性が認められたが、CEZ、CMZ とは交差性はなかった。なお、本剤にはクームス陽性化はみられていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オーグメンチン配合錠 125SS・オーグメンチン配合錠 250RS 処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局クラブラン酸カリウム

日局アモキシシリン水和物

2. 有効期間又は使用期限

オーグメンチン配合錠 125SS・オーグメンチン配合錠 250RS：30 ヶ月

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

注意：アルミ袋開封後、1 ヶ月以内に使用すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

20.1 吸湿性があるので、湿気を避けて保存すること。

20.2 アルミ袋開封後、1 ヶ月以内に使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

アルミ袋に記載の留意事項

お願い

- ・本剤は吸湿しやすい製剤です
- ・開封後は湿気を避けて保存して下さい
- ・封入されている乾燥剤は服用しないで下さい

開封後は一ヶ月以内にご使用ください

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈オーグメンチン配合錠 125SS〉

30 錠 [6 錠 (PTP)、乾燥剤入り] ×5

〈オーグメンチン配合錠 250RS〉

30 錠 [6 錠 (PTP)、乾燥剤入り] ×5

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クラバモックス小児用配合ドライシロップ

同 効 薬：ペニシリン系抗生物質

9. 国際誕生年月日

1981 年 4 月 3 日 (英国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
オーグメンチン配合錠 125SS	2009 年 6 月 10 日	22100AMX00874
オーグメンチン配合錠 250RS	2009 年 6 月 10 日	22100AMX00875

11. 薬価基準収載年月日

オーグメンチン配合錠 125SS・オーグメンチン配合錠 250RS (新販売名)：2009 年 9 月 25 日

[注] オーグメンチン S 錠・オーグメンチン錠 (旧販売名)：1985 年 7 月 29 日

経過措置期間終了：2007 年 3 月 31 日

オーグメンチン錠 125・オーグメンチン錠 250 (旧販売名)：2006 年 6 月 9 日

経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1988 年 8 月：咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎の効能又は効果を追加

2004 年 9 月：抗菌剤再評価結果に基づき効能又は効果の変更

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果

オーグメンチン配合錠 125SS・配合錠 250RS：1993年9月8日

再評価結果

オーグメンチン配合錠 125SS・配合錠 250RS：2004年9月30日

14. 再審査期間

6年間 [調査期間：1985年1月31日～1991年1月30日 (終了)]

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
オーグメンチン配合錠 125SS	111162005	6139100F1048	621116201
オーグメンチン配合錠 250RS	111163705	6139100F2044	621116301

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 斉藤 玲ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 125-143. 及び
三木文雄ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 1-43. を中心に集計
- 3) 中村光男ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 4453-4458.
- 4) 杉森久一ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 4445-4452.
- 5) 上原紀夫ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 4459-4466.
- 6) 森山一郎ほか：耳鼻咽喉科展望. 1987 ; 30 (補5) : 333-339.
- 7) 馬場駿吉ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 4467-4470.
- 8) 谷本晋一ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 4955-4962.
- 9) Fisher J, et al. : Biochemistry. 1978 ; 17 (11) : 2180.
- 10) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 20-29.
- 11) Curtis Nigel AC, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1979 ; 16 (5) : 533.
- 12) 中沢 久ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 1-10.
- 13) 西野武志ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 42-75.
- 14) Goldstein FW, et al. : J Antimicrob Chemother. 1979 ; 5 : 705.
- 15) Comber KR, et al. : AUGMENTIN, Proceedings of the First Symposium. 1980 : 19.
- 16) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 81-90.
- 17) 上野一恵ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 30.
- 18) Beale AS, et al. : AUGMENTIN, Proceedings of the First Symposium. 1980 : 127-131.
- 19) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 39-41.
- 20) 伊藤 章ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (6) : 3009-3013.
- 21) 中川圭一ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 98-110. 及び
Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 226-232.
- 22) 薄田芳丸ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 91-97.
- 23) 中山一誠ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 358-378.
- 24) 横田栄作ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 111-117.
- 25) 伝 春光ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 650-661.
- 26) 荒井澄夫ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 168.
- 27) 酒井克治ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 387-396.
- 28) 松田静治ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 538.
- 29) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 579.
- 30) Terada T, et al. : Am J Physiol Renal Physiol. 1997 ; 273 : F706-F711.
- 31) Fujiwara K, et al. : J Mol Hist. 2012 ; 43 : 371-378.
- 32) Li M, et al. : Drug Metab Dispos. 2006 ; 34 : 547-555.
- 33) Borrows R, et al. : Ther Drug Monit. 2007 ; 29 (1) : 122-126.
- 34) Staniforth DH, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 : 273.
- 35) Penning-van Beest FJA, et al. : J Thromb Haemost. 2008 ; 6 : 284.
- 36) Lipsky JJ : Mayo Clin Proc. 1994 ; 69 : 462.
- 37) Lipsky JJ : J Antimicrob Chemother. 1988 ; 21 : 281.
- 38) Ishizaki J, et al. : Biol Pharm Bull. 2012 ; 35 (7) : 1009-1013.
- 39) 平野宏文ほか：臨床皮膚科. 2013 ; 67 (2) : 113-118.
- 40) Kenyon SL, et al. : Lancet. 2001 ; 357 : 979-988.
- 41) 西森司雄ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 280.
- 42) 幸嶋祥亙ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 113.
- 43) Green OP, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 180.

X I . 文献

- 44) 幸嶋祥亘ほか : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 142.
- 45) Breckenridge CB, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 203.
- 46) 平川哲孝ほか : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 263.
- 47) Baldwin JA, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 252.
- 48) James PA, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 274.
- 49) Baldwin JA, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 238.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アモキシシリン/クラバン酸カリウム製剤は、英国 Beecham 社（現：グラクソ・スミスクライン社）が 1981 年 4 月に英国にて Augmentin（AMPC/CVA：250mg/125mg）の承認を取得して以来、世界各国において発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、淋菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎

6. 用法及び用量

〈オーグメンチン配合錠 125SS〉

通常成人は、1 回 2 錠、1 日 3～4 回を 6～8 時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈オーグメンチン配合錠 250RS〉

通常成人は、1 回 1 錠、1 日 3～4 回を 6～8 時間毎に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

X II. 参考資料

国名	米国
販売名	AUGMENTIN
承認年月	1984年8月 (Initial U.S. Approval)
剤形・含量	<p>剤形：錠剤、経口懸濁剤、口腔内崩壊錠</p> <p>含量：AMPC/CVAとして 錠剤：250mg/125mg[*]、500mg/125mg[*]、875mg/125mg 経口懸濁剤：125mg/31.25mg per 5mL、200mg/28.5mg per 5mL[*]、 250mg/62.5mg per 5mL、400mg/57mg per 5mL[*] 口腔内崩壊錠：125mg/31.25mg[*]、200mg/28.5mg[*]、250mg/62.5mg[*]、400mg/57mg[*] ※販売中止（2022年6月時点）</p>
効能又は効果	<p>薬剤耐性菌の発生を減らし、本剤及び他抗菌剤の効果を維持するため、本剤は、本剤に感受性のある細菌に起因することが確認されているかあるいは強く疑われる感染症のみに使用すること。培養及び感受性データが得られている場合には、抗菌剤療法を選択又は変更する際にそれらのデータを考慮すべきである。そのようなデータがない場合、当該地域における疫学的傾向及び感受性パターンに基づいて経験的に治療法を選択することができるであろう。</p> <p>本剤は、指定した菌による下記に示した感染症の治療に用いられるペニシリン系抗菌剤及びβラクタマーゼ阻害剤の配合剤である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスのβラクタマーゼ産生分離菌による下気道感染症 ・インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスのβラクタマーゼ産生分離菌による急性細菌性中耳炎 ・インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスのβラクタマーゼ産生分離菌による副鼻腔炎 ・スタフィロコッカス・アウレウス、大腸菌及びクレブシエラ属のβラクタマーゼ産生分離菌による皮膚及び皮膚組織感染症 ・大腸菌、クレブシエラ属及びエンテロバクター属のβラクタマーゼ産生分離菌による尿路感染症 ・使用の制限：感受性テストにおいてアモキシシリンに感受性を示した場合、非βラクタマーゼ産生性であることを示しており、本剤を使用してはならない。
用法及び用量	<p>本剤は食事と関係なく服用できるが、食事開始時に服用すると、体内でのクラブラン酸カリウムの吸収が高まる。消化器系の有害事象発現を最小限に抑えるために、本剤は食事開始時に服用すること。</p> <p>(以下の用量はAMPCのみ記載)</p> <p>成人：通常成人には500mg-錠1錠を12時間ごと、又は1回250mg-錠1錠を8時間ごとに投与する。重症な感染症及び気道感染症には、875mg-錠1錠を12時間ごと、又は500mg-錠1錠を8時間ごとに投与する。嚥下障害を持つ成人には、500mg-錠のかわりに、125mg/5mL又は250mg/5mL経口懸濁剤を用いる。875mg-錠のかわりに、200mg/5mL又は400mg/5mL経口懸濁剤を用いる。</p> <p>250mg-錠2錠は500mg-錠1錠の代替としてはならない。250mg-錠及び500mg-錠は共に同量のクラブラン酸（カリウム塩として125mg）を含有し、250mg-錠2錠は500mg-錠1錠と同等ではないためである。</p> <p>250mg-錠と250mg-口腔内崩壊錠の互換性はないため、代替としてはならない。250mg-錠と250mg-口腔内崩壊錠のクラブラン酸（カリウム塩として）含有量は異なる。250mg-錠はクラブラン酸を125mg含有するのに対し、250mg-口腔内崩壊錠は62.5mgのクラブラン酸を含有している。</p> <p>小児： 新生児から年齢12週（3ヵ月）の幼児：アモキシシリンに基づく本剤の推奨用量は、30mg/kg/日を12時間おきに分割投与である。200mg/5mL製剤のこの年齢群に対する使用経験は限られており、125mg/5mL経口懸濁剤が推奨される。</p>

用法及び用量 (つづき)	年齢 12 週 (3 ヶ月) 及びそれ以上の幼児：下表を参照。 12 時間ごとのレジメンは著しく下痢が減少するため推奨されるが、12 時間ごとの経口懸濁剤 (200mg/5mL 及び 400mg/5mL) と口腔内崩壊錠 (200mg 及び 400mg) はアスパルテームを含むためフェニルケトン尿症の患者には使用してはならない。	
	年齢 12 週 (3 ヶ月) 及びそれ以上の小児患者への投与	
	投与方法	
	12 時間ごと	8 時間ごと
感染症	200mg/5mL 又は 400mg/5mL 経口懸濁剤 ^a	125mg/5mL 又は 250mg/5mL 経口懸濁剤 ^a
中耳炎 ^b 、副鼻腔炎、下気道 感染症、及び重篤な感染症	45mg/kg/day	40mg/kg/day
軽度な感染症	25mg/kg/day	20mg/kg/day
<p>a 年長の小児にはそれぞれの口腔内崩壊錠を用いることができる。</p> <p>b 急性中耳炎に対して試験され、推奨された治療期間は 10 日である。</p> <p>体重 40kg 以上の小児患者：成人の推奨投与量に準じる。</p> <p>250mg-錠と 250mg-口腔内崩壊錠のアモキシシリンとクラブラン酸の割合の違いのため、250mg-錠を体重 40kg 以下の小児に用いてはならない。</p> <p>腎障害患者：通常腎障害患者には、障害が重篤でない限り投与量の減量は通常必要ない。糸球体濾過量 < 30mL/min の腎障害患者に 875-mg は投与してはならない。糸球体濾過量 10-30mL/min の患者には、感染の度合いに応じて 500mg 又は 250mg を 12 時間ごとに投与する。糸球体濾過量 10mL/min 未満の患者には、感染の度合いに応じて 500mg 又は 250mg を 24 時間ごとに投与する。</p> <p>血液透析中の患者には、感染の度合いに応じて 500mg 又は 250mg を 24 時間ごとに投与する。透析中及び終了時に追加投与を行う。</p>		

(2013 年 1 月米国添付文書)

国名	英国
販売名	Augmentin 375mg Tablets
承認年月	1981 年 4 月
剤形・含量	剤形：錠剤 含量：AMPC/CVA として 250mg/125mg
効能又は効果	本剤は、下記感染症の成人及び小児の治療に用いられる。 <ul style="list-style-type: none"> ・急性細菌性副鼻腔炎 (適切に診断された) ・膀胱炎 ・腎盂腎炎 ・蜂巣炎 ・動物咬傷 ・伝播性蜂巣炎を伴う重症の歯肉膿瘍 抗菌剤の適正使用に関する指針を考慮する必要がある。
用法及び用量	<p>投与量</p> <p>用量は、各成分として規定されている場合を除き、AMPC/CVA の含量として表記している。</p> <p>個々の感染症治療における本剤の投与量は、下記を考慮する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予想される病原体及び抗菌剤に対するそれらの感受性 ・重症度と感染部位 ・以降に示す患者の年齢、体重及び腎機能 <p>本剤の代替用法 (例えばより高用量の AMPC 及び/又は AMPC/CVA 比が異なる他の製剤) を必要に応じて考慮する。</p> <p>下記の推奨にしたがって本剤を投与するとき、成人及び体重 40kg 以上の小児の 1 日量は AMPC 750mg/CVA 375mg となる。</p>

<p>1日あたり、より高用量の AMPC 投与が必要な場合、不要な高用量の CVA 投与を避けるため、Augmentin の他の製剤の選択が推奨される。治療は再検討なしに 14 日を超えて延長すべきではない。</p> <p>成人及び体重 40kg 以上の小児：1 回 1 錠、1 日 3 回</p> <p>体重 40kg 未満の小児：本剤（250mg/125mg 錠）の投与は推奨されない。</p> <p>高齢者：投与量の調整は必要ない。</p> <p>腎障害患者：投与量の調整は AMPC の推奨最大投与量に基づく。クレアチニン・クリアランス（CrCl）30mL/min 以上の患者に投与量の調整は必要ない。</p> <p>成人及び体重 40kg 以上の小児：</p> <table border="1"> <tr> <td>CrCl: 10-30mL/min</td> <td>250mg/125mg を 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>CrCl < 10mL/min</td> <td>250mg/125mg を 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>血液透析</td> <td>1 回分 250mg/125mg を 24 時間毎に 2 回分投与、加えて透析中に 2 回分投与し、透析終了まで繰り返す（AMPC 及び CVA の血清中濃度が低下するため）。</td> </tr> </table> <p>体重 40kg 未満の小児：投与量の調整ができないため、CrCl 30mL/min 未満の患者に、AMPC/CVA 比 2:1 の本剤は推奨されない。このような患者には AMPC/CVA 比 4:1 の他の Augmentin 製剤が推奨される。</p> <p>肝機能障害患者：定期的に肝機能をモニターし慎重に投与する。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤は経口製剤である。消化器系の有害事象発現を最小限に抑えるため、食事と一緒に服用すること。</p>		CrCl: 10-30mL/min	250mg/125mg を 1 日 2 回	CrCl < 10mL/min	250mg/125mg を 1 日 1 回	血液透析	1 回分 250mg/125mg を 24 時間毎に 2 回分投与、加えて透析中に 2 回分投与し、透析終了まで繰り返す（AMPC 及び CVA の血清中濃度が低下するため）。
CrCl: 10-30mL/min	250mg/125mg を 1 日 2 回						
CrCl < 10mL/min	250mg/125mg を 1 日 1 回						
血液透析	1 回分 250mg/125mg を 24 時間毎に 2 回分投与、加えて透析中に 2 回分投与し、透析終了まで繰り返す（AMPC 及び CVA の血清中濃度が低下するため）。						

(2020 年 8 月英国添付文書)

国名	英国
販売名	Augmentin 625mg Tablets
承認年月	1991 年 8 月
剤形・含量	剤形：錠剤 含量：AMPC/CVA として 500mg/125mg
効能又は効果	<p>本剤は、下記感染症の成人及び小児の治療に用いられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性細菌性副鼻腔炎（適切に診断された） 急性中耳炎 慢性気管支炎の急性増悪（適切に診断された） 市中肺炎 膀胱炎 腎盂腎炎 皮膚炎及び軟部組織感染、特に蜂巣炎、動物咬傷、伝播性蜂巣炎を伴う重症の歯肉膿瘍 骨及び関節の感染、特に骨髓炎 <p>抗菌剤の適正使用に関する指針を考慮する必要がある。</p>
用法及び用量	<p><u>投与量</u> 用量は、各成分として規定されている場合を除き、AMPC/CVA の含量として表記している。</p> <p>個々の感染症治療における本剤の投与量は、下記を考慮する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 予想される病原体及び抗菌剤に対するそれらの感受性 重症度と感染部位 以降に示す患者の年齢、体重及び腎機能 <p>本剤の代替用法（例えばより高用量の AMPC 及び/又は AMPC/CVA 比が異なる他の製剤）を</p>

必要に応じて考慮する。

下記の推奨にしたがって本剤を投与するとき、成人及び体重40kg以上の小児の1日量はAMPC 1500mg/CVA 375mgとなる。

下記の推奨にしたがって本剤を投与するとき、体重が40kg未満の小児の1日量は最大AMPC 2400mg/CVA 600mgとなる。

1日あたり、より高用量のAMPC投与が必要な場合、不要な高用量のCVA投与を避けるため、Augmentinの他の製剤の選択が推奨される。

治療期間は、患者の反応によって決定する。いくつかの感染症（例えば骨髄炎）はより長期の治療を必要とする。治療は再検討なしに14日を超えて延長すべきではない。

成人及び体重40kg以上の小児：1回1錠（500mg/125mg）、1日3回

体重40kg未満の小児：

20mg/5mg/kg/day から 60mg/15mg/kg/day を3回に分けて投与する。

小児にはAugmentin錠、懸濁液又は小児用分包を投与する。

錠剤は分割できないため、体重25kg未満の患者に本剤Augmentin錠を投与してはならない。

下表は、500mg/125mg錠を単回投与したときの体重25kg～40kgの小児における体重1kgあたりの曝露量を示す。

体重[kg]	40	35	30	25	推奨される1回量 [mg/kg body weight] (以下参照)
1錠単回投与時の AMPC[mg/kg body weight]	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67-20
1錠単回投与時の CVA[mg/kg body weight]	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67-5

6歳以下又は体重25kg未満の小児には、Augmentin懸濁液又は小児用分包の使用が望ましい。

2歳未満の小児において、1日40mg/10mg/kgを超えるAMPC/CVA比4:1のAugmentin製剤投与の臨床データはない。

高齢者：投与量の調整は必要ない。

腎障害患者：投与量の調整はAMPCの推奨最大投与量に基づく。クレアチニン・クリアランス（CrCl）30mL/min以上の患者に投与量の調整は必要ない。

成人及び体重40kg以上の小児：

CrCl: 10-30mL/min	500mg/125mgを1日2回
CrCl < 10mL/min	500mg/125mgを1日1回
血液透析	500mg/125mgを24時間毎、加えて500mg/125mgを透析中に投与し、透析終了まで繰り返す（AMPC及びCVAの血清中濃度が低下するため）。

体重40kg未満の小児：

CrCl: 10-30mL/min	15mg/3.75mg/kgを1日2回（最大量500mg/125mg1日2回）
CrCl < 10mL/min	15mg/3.75mg/kgを1日1回（最大量500mg/125mg）
血液透析	15mg/3.75mg/kgを1日1回 血液透析前に15mg/3.75mg/kgを投与し、血中薬物濃度回復のため、血液透析後に15mg/3.75mg/kgを投与する。

肝機能障害患者：定期的に肝機能をモニターし慎重に投与する。

	<p><u>投与方法</u> 本剤は経口製剤である。消化器系の有害事象発現を最小限に抑えるため、食事と一緒に服用すること。 静注製剤の SPC では、静注投与から開始し、経口製剤で継続する治療も可能であるとされている。</p>
--	---

(2021年5月英国添付文書)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。 [15.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

	分類
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	分類なし <参考> amoxicillin : A clavulanic acid : B1 (2022年6月* TGA* Database)

※確認した年月

*TGA : Therapeutic Goods Administration

参考 分類の概要

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of drug use in pregnancy

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容																		
米国の添付文書 (2013年1月)	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of AUGMENTIN Powder for Oral Suspension and Chewable Tablets have been established in pediatric patients. Use of AUGMENTIN in pediatric patients is supported by evidence from studies of AUGMENTIN Tablets in adults with additional data from a study of AUGMENTIN Powder for Oral Suspension in pediatric patients aged 2 months to 12 years with acute otitis media. Because of incompletely developed renal function in neonates and young infants, the elimination of amoxicillin may be delayed; clavulanate elimination is unaltered in this age group. Dosing of AUGMENTIN should be modified in pediatric patients aged <12 weeks (<3 months).</p>																		
英国の SPC (375mg : 2020年8月 625mg : 2021年5月)	<p>Augmentin 375mg Tablets <u>Adults and children ≥ 40 kg</u> One tablet taken three times a day. <u>Children < 40kg</u> Augmentin 250mg/125mg film-coated tablets are not recommended in children < 40kg.</p> <p>Augmentin 625mg Tablets <u>Adults and children ≥ 40 kg</u> One 500 mg/125 mg dose taken three times a day. <u>Children < 40 kg</u> 20 mg/5 mg/kg/day to 60 mg/15 mg/kg/day given in three divided doses. Children may be treated with Augmentin tablets, suspensions or paediatric sachets. As the tablets cannot be divided, children weighing less than 25 kg must not be treated with Augmentin tablets. The table below presents the received dose (mg/kg body weight) in children weighing 25 kg to 40 kg upon administering a single 500/125 mg tablet.</p> <table border="1" data-bbox="395 1263 1465 1601"> <thead> <tr> <th>Body weight [kg]</th> <th>40</th> <th>35</th> <th>30</th> <th>25</th> <th>Single dose recommended [mg/kg body weight] (see above)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amoxicillin [mg/kg body weight] per single dose (1 film-coated tablet)</td> <td>12.5</td> <td>14.3</td> <td>16.7</td> <td>20.0</td> <td>6.67 - 20</td> </tr> <tr> <td>Clavulanic acid [mg/kg body weight] per single dose (1 film-coated tablet)</td> <td>3.1</td> <td>3.6</td> <td>4.2</td> <td>5.0</td> <td>1.67 - 5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Children aged 6 years and below or weighing less than 25 kg should preferably be treated with Augmentin suspension or paediatric sachets. No clinical data are available on doses of Augmentin 4:1 formulations higher than 40 mg/10 mg/kg per day in children under 2 years.</p>	Body weight [kg]	40	35	30	25	Single dose recommended [mg/kg body weight] (see above)	Amoxicillin [mg/kg body weight] per single dose (1 film-coated tablet)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20	Clavulanic acid [mg/kg body weight] per single dose (1 film-coated tablet)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5
Body weight [kg]	40	35	30	25	Single dose recommended [mg/kg body weight] (see above)														
Amoxicillin [mg/kg body weight] per single dose (1 film-coated tablet)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20														
Clavulanic acid [mg/kg body weight] per single dose (1 film-coated tablet)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5														

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1