

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（1998年9月）に準拠して作成

複合抗生物質製剤

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

処方せん医薬品

剤形	[オーグメンチン配合錠250RS] ・ [オーグメンチン配合錠125SS] : 錠剤
規格・含量	[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）、 [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）
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・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日： [オーグメンチン配合錠250RS]・[オーグメンチン配合錠125SS] 2006年2月3日 薬価基準収載年月日： [オーグメンチン配合錠250RS]・[オーグメンチン配合錠125SS] 2009年9月25日 発売年月日： [オーグメンチン配合錠250RS]・[オーグメンチン配合錠125SS] 1985年8月6日
開発・製造・輸入・発売・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
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

9. 力 価…………… 8
10. 容器の材質…………… 8
11. その他…………… 8

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和 名…………… 2
 - (2) 洋 名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和 名(命名法)…………… 2
 - (2) 洋 名(命名法)…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名(命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績……………10
 - (1) 臨床効果……………10
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験……………11
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験……………11
 - (4) 検証的試験……………11
 - 1) 無作為化平行用量反応試験……………11
 - 2) 比較試験……………11
 - 3) 安全性試験……………12
 - 4) 患者・病態別試験……………12
 - (5) 治療的使用……………12
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験……………12
 - 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……………12

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性… 5
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 5

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……………13
2. 薬理作用……………13
 - (1) 作用部位・作用機序……………13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………18

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 6
 - (1) 剤形の区別及び性状…………… 6
 - (2) 識別コード…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
4. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
5. 溶出試験…………… 7
6. 生物学的試験法…………… 7
7. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
8. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………21
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………21
 - (2) 最高血中濃度到達時間……………21
 - (3) 通常用量での血中濃度……………21
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度……………22
2. 薬物速度論的パラメータ……………22
 - (1) 吸収速度定数……………22
 - (2) バイオアベイラビリティ……………22
 - (3) 消失速度定数……………22
 - (4) クリアランス……………22
 - (5) 分布容積……………22
 - (6) 血漿蛋白結合率……………23
3. 吸 収……………23
4. 分 布……………23
 - (1) 血液—脳関門通過性……………23

(2) 胎児への移行性	23
(3) 乳汁中への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26
6. 排泄	26
(1) 排泄部位	26
(2) 排泄率	26
(3) 排泄速度	26
7. 透析等による除去率	28
(1) 腹膜透析	28
(2) 血液透析	28
(3) 直接血液灌流	28

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	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	29
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	31
7. 相互作用	31
(1) 併用禁忌とその理由	31
(2) 併用注意とその理由	31
8. 副作用	32
(1) 副作用の概要	32
1) 重大な副作用と初期症状	33
2) その他の副作用	34
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	34
(3) 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	37
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	37
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	38
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	38
15. その他の注意	39
16. その他	39

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	40
2. 毒性	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 生殖発生毒性試験	40
(4) その他の特殊毒性	41

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	42
2. 貯法・保存条件	42
3. 薬剤取扱い上の注意点	42
4. 承認条件	42
5. 包装	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	42
9. 薬価基準収載年月日	42
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	43
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	43
12. 再審査期間	43
13. 長期投与の可否	43
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	43
15. 保険給付上の注意	43

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44

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 -ラクタマーゼを強力に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優れた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. 製品の特徴及び有用性

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。
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、強力な殺菌作用を示し、アンピシリン（含む誘導体）・アモキシシリン耐性菌にも強い抗菌力を示す。
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。また、クラブラン酸とアモキシシリンの体内動態が類似しているため、体内においても協力的抗菌作用が期待できる。
4. 経口投与で慢性および複雑性の感染症にも優れた臨床効果を示す。
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。

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250RS、オーグメンチン配合錠®125SS

(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)

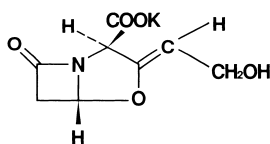
(2) 洋名 (命名法)

Potassium Clavulanate (JAN)、Clavulanic acid (INN)

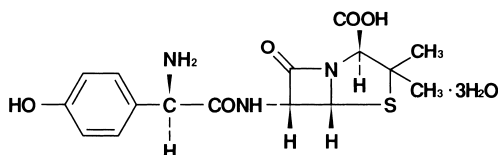
Amoxicillin Hydrate (JAN, INN)

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：C₈H₈KNO₅

分子量：237.25

アモキシシリン水和物：

分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O

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

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

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. 有効成分の規制区分

処方せん医薬品

2. 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。

アモキシシリン水和物：白色～淡黄白色の結晶また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

pKa　クラブラン酸カリウム：約2.4

アモキシシリン水和物：pKa₁2.6　pKa₂7.3　pKa₃9.7

(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：—

2) 紫外吸収スペクトル

クラブラン酸カリウム：特異吸収を認めない。

アモキシシリン水和物： λ max 228nm、 λ max 272nm

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：—

3. 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℃、室温および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、室温および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る。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ベ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日間および室内散光下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ヵ月間および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。

4. 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。

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。

5. 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。

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。







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

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			質量	識別コード (刻印)
		表	裏	側面		
オーグメンチン配合錠 125SS	白色フィルムコート錠	 長径：13.1mm 短径：7.1mm		 厚さ：5.1mm	387mg	GS610
オーグメンチン配合錠 250RS	白色フィルムコート錠	 長径：16.1mm 短径：7.6mm		 厚さ：6.6mm	672mg	GS609

(2) 識別コード

オーグメンチン配合錠250RS GS609

オーグメンチン配合錠125SS GS610

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250RS：

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

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）および日局アモキシシリン水和物125mg（力価）を含有する。

(2) 添加物

添加物としてカルボキシメチルスターチナトリウム、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. 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℃/60%RH 遮光	12ヵ月	PTP（PVC/PVDC） +乾燥剤入りアルミニウム袋	変化なし
40℃/75%RH 遮光	6ヵ月	PTP（PVC/PVDC） +乾燥剤入りアルミニウム袋	経時的にAMPC力価、CVA力価および水分量がわずかに低下した。その他の項目は変化なし。

4. 混入する可能性のある夾雑物

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。

5. 溶出試験

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。

6. 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。

7. 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およびアモキシシリン水和物：

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

8. 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法

アモキシシリン水和物：

液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

9. 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 ($C_6H_{19}N_3O_5S$ ：365.40) としての量を質量（力価）で示す。

10. 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

11. その他

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

2. 用法及び用量

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。

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

（解説）

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因菌を同定し、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。

V. 治療に関する項目

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ありません。抗菌剤再評価に基づく適応症・適応菌種は9ページを参照ください。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

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。

疾患別臨床効果

疾患名	有効例数/ 効果判定例数	有効率(%)					
		20	40	60	80	100	
浅在性化膿性疾患	毛囊炎・癬・癬腫症・よう	99/120	82.5				
	蜂巣炎・リンパ管炎・化膿性爪囲炎	36/42	85.7				
	皮下膿瘍・感染性粉瘤	40/46	87.0				
呼吸器感染症	慢性気管支炎	132/167	79.0				
	気管支拡張症(感染時)	42/63	66.7				
	慢性呼吸器疾患の二次感染	41/52	78.8				
	咽喉頭炎	67/77	87.0				
	扁桃炎	123/138	89.1				
	急性気管支炎	84/103	81.6				
尿路感染症	腎盂腎炎	99/136	72.8				
	膀胱炎	653/799	81.7				
淋疾	339/345	98.3					
産婦人科領域感染症	子宮付属器炎	20/26	76.9				
	子宮内感染	38/48	79.2				
耳鼻科領域感染症	中耳炎	92/135	68.1				
合計	1,905/2,297	82.9					

疾患別臨床成績一覧表（菌検出例）

疾患名 臨床成績	浅在性化膿性疾患					呼吸器感染症				
	毛囊炎・癬・癬腫症・よう	蜂巣炎・リンパ管炎	皮下膿瘍	化膿性爪囲炎	感染性粉瘤	慢性気管支炎	気管支拡張症(感染時)	慢性呼吸器疾患の二次感染	咽喉頭炎	扁桃炎
有効例数/菌検出例数	82/97	17/18	34/37	93/116	27/44	30/39	37/42	102/107	27/33	
有効率(%)	84.5	94.4	91.9	80.2	61.4	76.9	88.1	95.3	81.8	
有効例数/耐性菌検出例数	32/40	8/9	12/13	23/30	5/9	6/12	16/17	21/22	8/8	
有効率(%)	80.0	88.9	92.3	76.7	55.6	50.0	94.1	95.5	100.0	

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ありません。抗菌剤再評価に基づく適応症・適応菌種は9ページを参照ください。

疾患名 臨床成績	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/菌検出例数	95/132	650/796	339/345	11/15	30/32	91/133	1,665/1,986
有効率 (%)	72.0	81.7	98.3	73.3	93.8	68.4	83.8
有効例数/耐性菌検出例数	41/64	234/337	25/26	4/4	6/6	36/62	477/659
有効率 (%)	64.1	69.4	96.2	100.0	100.0	58.1	72.4

耐性菌はアモキシシリンのディスク感受性がー、±、および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。

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）である。（有効率は“有効と認められるもの”以上を集計した。）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし。

2) 比較試験

1. 無作為化

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

2. 比較試験

二重盲検比較試験：

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、複雑性尿路感染症、急性・慢性化膿性中耳炎においても、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。なお、1日投与量は375～3,000mg（主に1,125mgおよび1,500mgの用量）で、投与期間は1～38日間である。

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)
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)
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)

*主治医判定

3) 安全性試験

該当資料なし。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

経口ペニシリン系およ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^{2)~4)}。

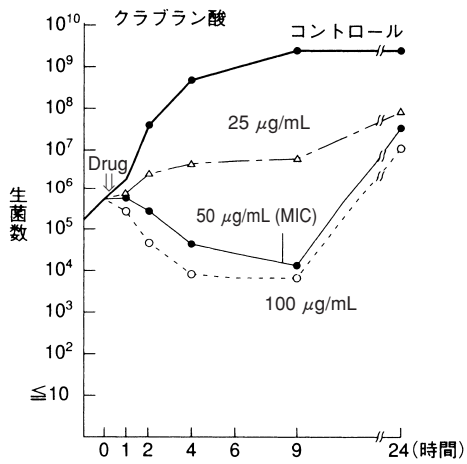
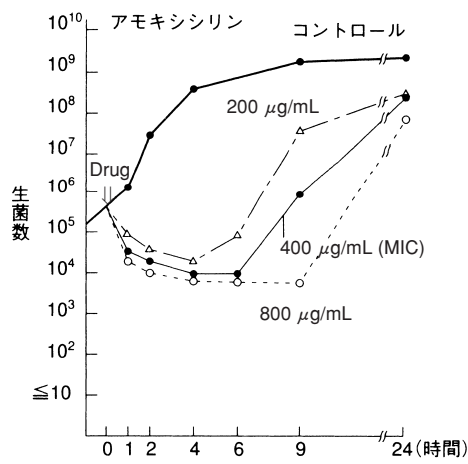
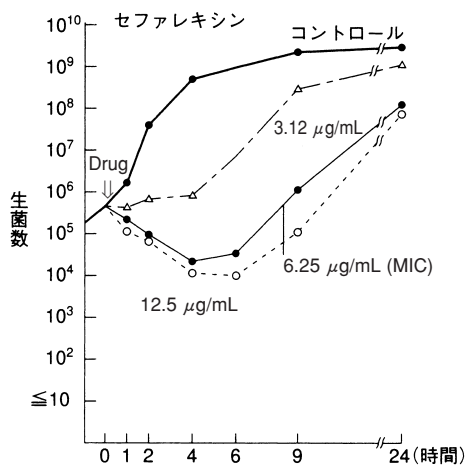
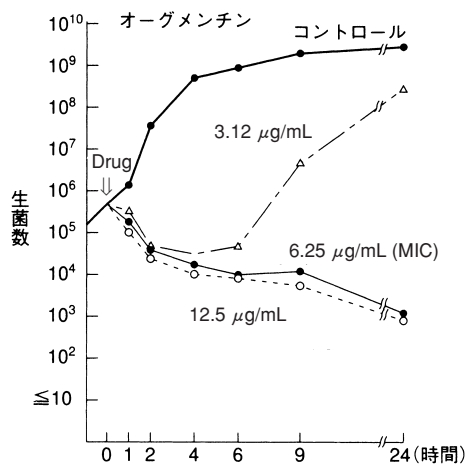
また、クラブラン酸とアモキシシリンの配合比は抗菌力、マウス感染治療実験から 1：2 の比率の時に最も優れた効果が得られることが確認されている^{5)~7)}。

抗菌作用

細菌の増殖曲線におよ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 $6.25 \mu\text{g/mL}$ （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 $6.25 \mu\text{g/mL}$ （MIC）およびアモキシシリン $400 \mu\text{g/mL}$ （MIC）では 6 時間後に、クラブラン酸 $50 \mu\text{g/mL}$ （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³⁾。

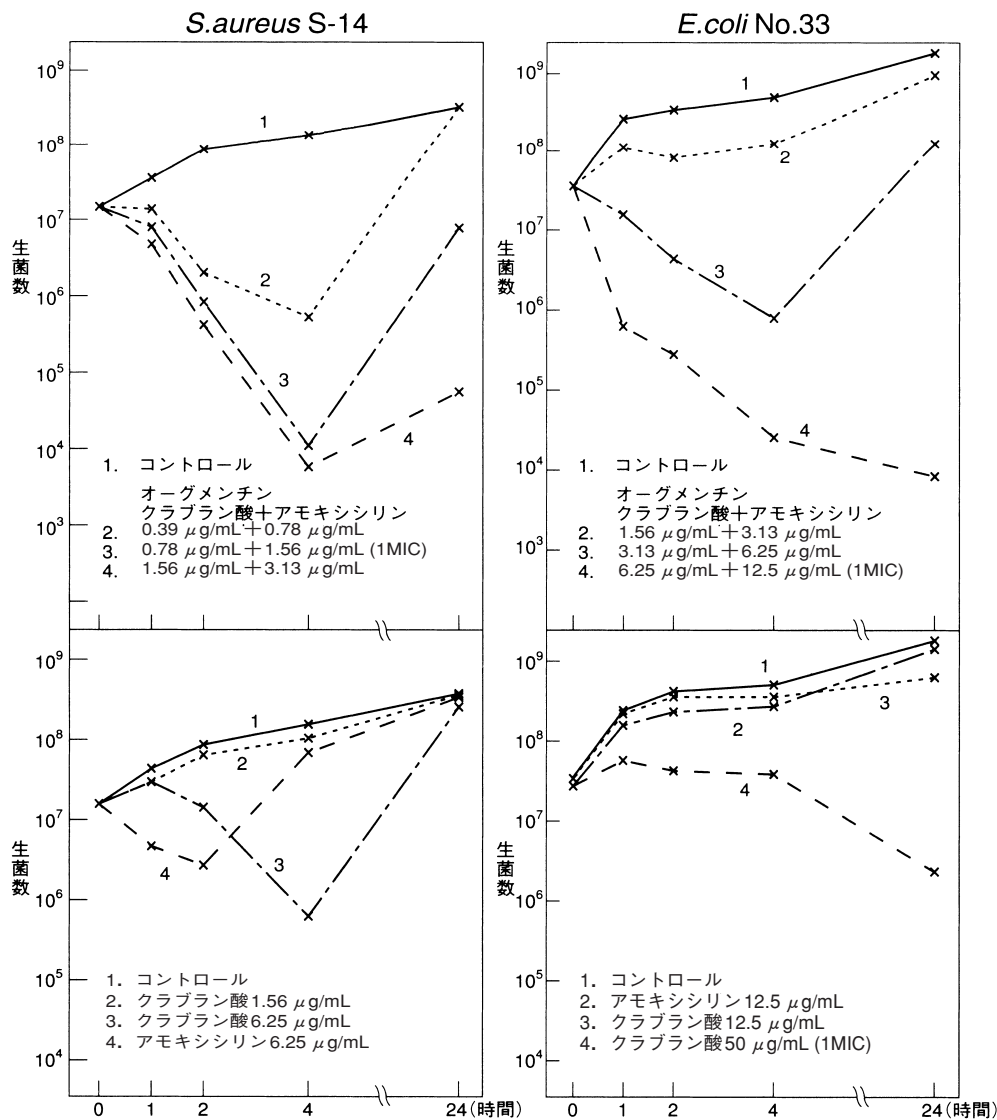
VI. 薬効薬理に関する項目

Klebsiella pneumoniae 3K-25 に対する抗菌作用

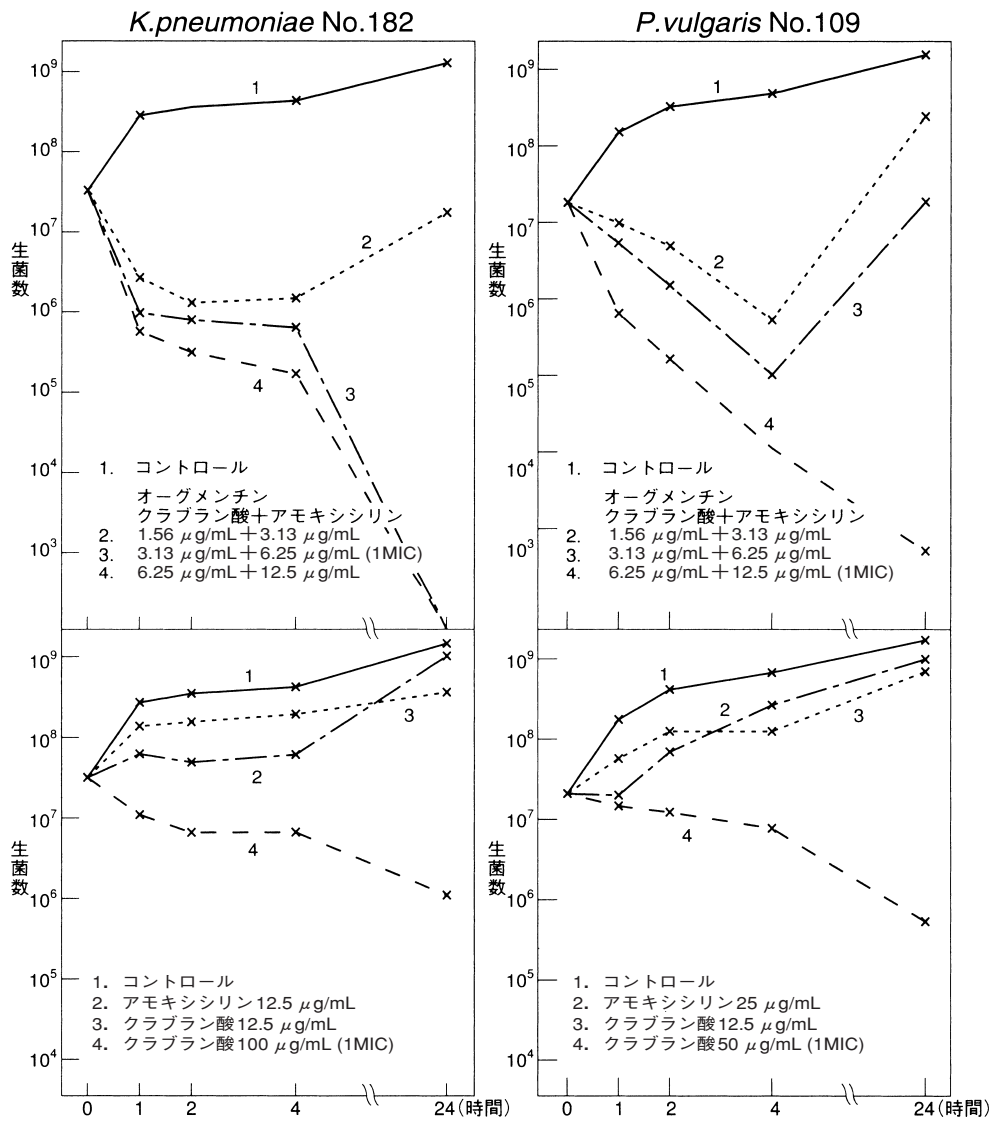


また、アモキシシリン耐性の4菌種に対するオーグメンチンの作用をアモキシシリン、クラブラン酸、各単独と比較したものを次図に示した。オーグメンチンはMIC濃度で短時間内に著明な生菌数の減少を生じ、*S.aureus* S-14では4時間まで、*E.coli* No.33、*K.pneumoniae* No.182、*P.vulgaris* No.109では24時間まで生菌数が減少し続け、殺菌的に作用した。アモキシシリン単独では、増殖抑制が認められず、クラブラン酸単独では生菌数の減少がわずかに認められるのみであった。このことから、アモキシシリン耐性菌に対しては、クラブラン酸とアモキシシリンを配合することにより、殺菌作用の著しい増強が認められることが確認された⁶⁾。

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およ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^{3), 6), 8) ~10)}

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	セファレキシン		
好気性菌	グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	≤0.19	≤0.19	25	0.78	3)
		<i>Staphylococcus aureus</i> 35*	0.78	3.12	12.5	6.25	3)
		<i>Staphylococcus aureus</i> No.80 (PC-R)*	0.39	1.56	12.5	3.13	6)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	0.39	100	3.13	6)
		<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.0125※	0.0125	12.5	0.78	6)
		<i>Streptococcus faecalis</i>	0.78※	0.78	>100	>100	6)
		<i>Streptococcus viridans</i>	0.78※	0.78	>100	>100	6)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.025※	0.025	12.5	3.13	6)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.025※	0.025	12.5	3.13	6)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.025※	0.025	12.5	3.13	6)
好気性菌	グラム陰性菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 30791	0.05	0.05	1.25	—	8)
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 1782*	1.0	>10.0	5.0	—	8)
		<i>Branhamella catarrhalis</i> NNBC45	0.78※	0.39	12.5	—	9)
		<i>Branhamella catarrhalis</i> NNBC28*	0.025※	0.78	1.56	—	9)
		<i>Haemophilus influenzae</i> Wy21	0.5	0.25	25	—	8)
		<i>Haemophilus influenzae</i> VK38*	1.25	50	50	—	8)
		<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	6.25	6.25	12.5	6.25	6)
		<i>Escherichia coli</i> 18*	12.5	>400	25	6.25	3)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO3512	1.56	>100	25	3.12	3)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 134*	1.56	50	25	1.56	3)
		<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.78	0.78	25	12.5	6)
		<i>Proteus mirabilis</i> GN79*	25	>400	25	400	3)
		<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56	25	25	12.5	6)
		<i>Proteus vulgaris</i> GN76*	12.5	200	50	>400	3)
		<i>Proteus morgani</i> Kono	100※	>100	100	>100	6)
		<i>Proteus rettgeri</i> NIH96	0.39※	0.39	50	6.25	6)
		<i>Proteus inconstans</i> NIH118	50※	50	>100	12.5	6)
		<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	100※	100	100	>100※	6)
		<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	50※	>100	25	25※	6)
		<i>Citrobacter freundii</i> GN346*	100※	>400	25	>400※	3)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	12.5※	12.5	25	>100※	6)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	>100※	>100	>100	>100※	6)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NO.11*	400※	>400	200	>400※	3)		

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

VI. 薬効薬理に関する項目

菌種			MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
			オーグメンチン	アモキシシリン	クラブラン酸	セファレキシン	
嫌気性菌	グラム陽性菌	<i>Peptostreptococcus prevolii</i> GAI 0443	0.05 ※	0.20	—	—	10)
		<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0.01 ※	0.01	—	—	10)
		<i>Eubacterium lentum</i> GAI 309	0.19 ※	0.78	—	—	10)
		<i>Propionibacterium acnes</i> GAI 0392	0.39 ※	0.78	—	—	10)
		<i>Clostridium perfringens</i> GAI 0885	0.01 ※	0.05	—	—	10)
		<i>Clostridium tetani</i>	0.01 ※	0.01	—	—	10)
		<i>Clostridium difficile</i> GAI 1065	0.01 ※	0.39	—	—	10)
	グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 2028	0.4	> 100	—	—	10)
		<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GAI 0306	1.56	100	—	—	10)
		<i>Bacteroides vulgatus</i> GAI 0330	1.56	25	—	—	10)
		<i>Bacteroides distasonis</i> GAI 0450	1.56	100	—	—	10)
		<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> GAI 0411	0.8	6.25	—	—	10)
		<i>Fusobacterium nucleatum</i> GAI 0468	0.4 ※	1.56	—	—	10)
		<i>Fusobacterium necrophorum</i> GAI 0467	0.1 ※	0.78	—	—	10)

接種菌量 10⁶cells/mL ※適応外菌種

(2) 薬効を裏付ける試験成績

マウス腹腔内感染症に対する治療効果¹¹⁾

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 および 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。

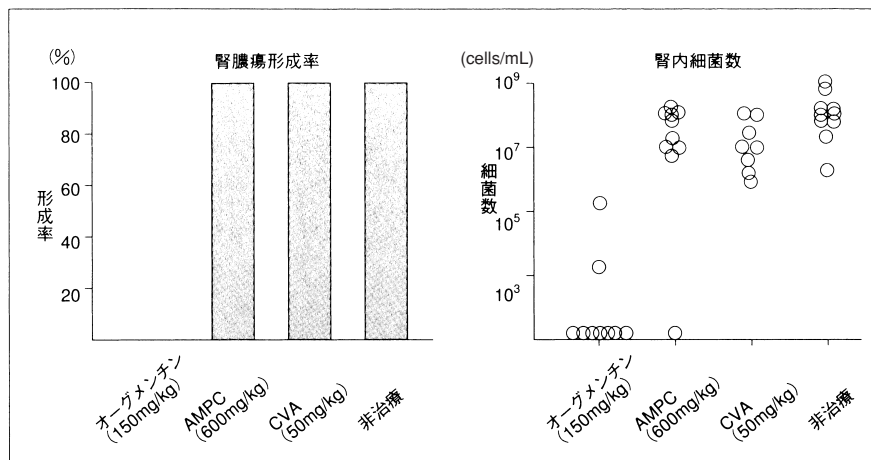
マウス腎膿瘍に対する治療効果¹²⁾

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。

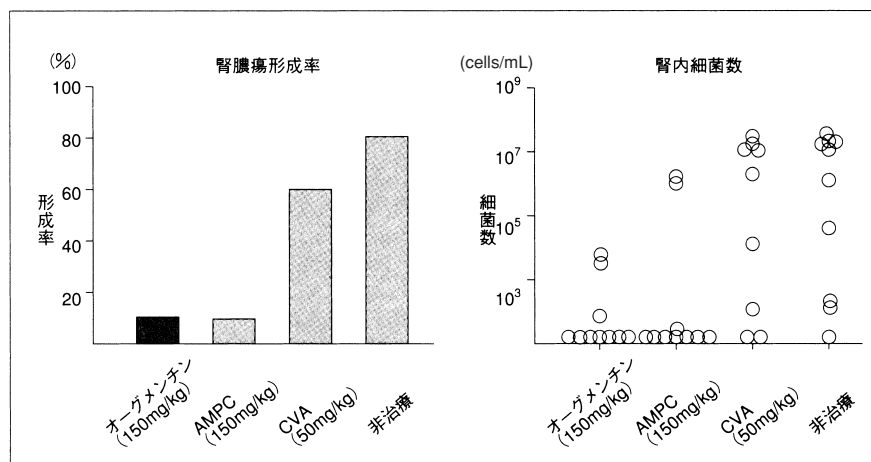
- ・その結果、オーグメンチン投与群は膿瘍の形成がみられず、また腎内の菌数も 10²cell/mL 以下に減少しているのに対し、アモキシシリンおよびクラブラン酸単独治療群は非治療群との差を認めず無効であった。

- ・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-)

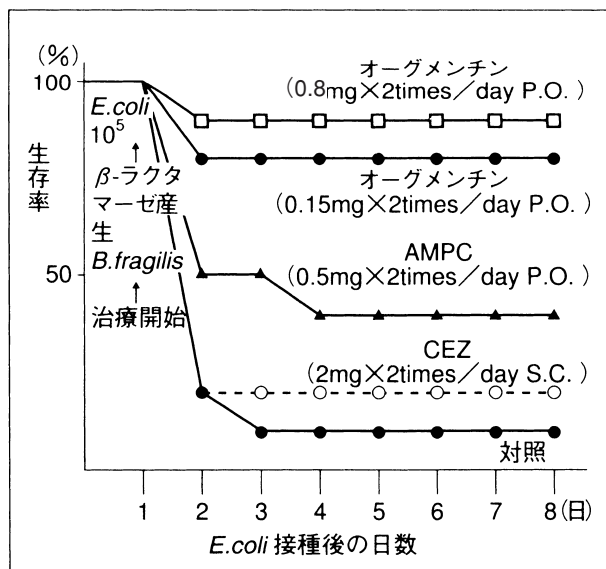


大腸菌-バクテロイデス・フラジリスによるマウス皮下混合感染に対する治療効果¹³⁾

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、オー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、オーグメンチン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。

VI. 薬効薬理に関する項目



試験菌のMIC

菌種	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$) 10^6cells/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ブイオンでの24時間嫌気培養菌の 10^5 個をマウス側腹皮下に接種、24時間後に同部に*B. fragilis*のGAMブイオンでの24時間嫌気培養菌の 10^6 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。

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

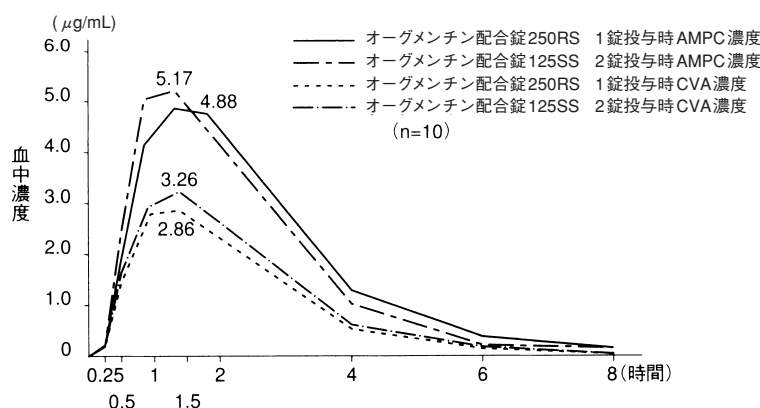
「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 通常用量での血中濃度」の項を参照。

(3) 通常用量での血中濃度

オーグメンチン配合錠250RS・オーグメンチン配合錠125SS

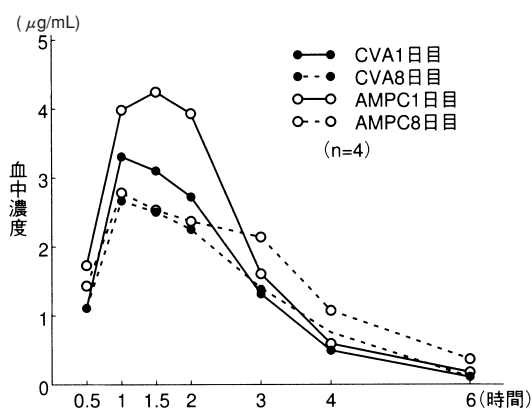
<単回投与時の血中濃度¹⁴⁾>

健康成人にオーグメンチン配合錠250RS 1錠を空腹時1回経口投与すると、図のように、アモキシシリン (AMPC)、クラバン酸 (CVA) の平均血中濃度は、ピーク時 (投与後約1.5時間)、AMPC4.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CVA2.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。



<連続投与時の血中濃度¹⁵⁾>

健康成人に、オーグメンチン配合錠250RS 1錠を1日3回、7日間連続投与したとき、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、連続投与による薬物の蓄積傾向は認められなかった。

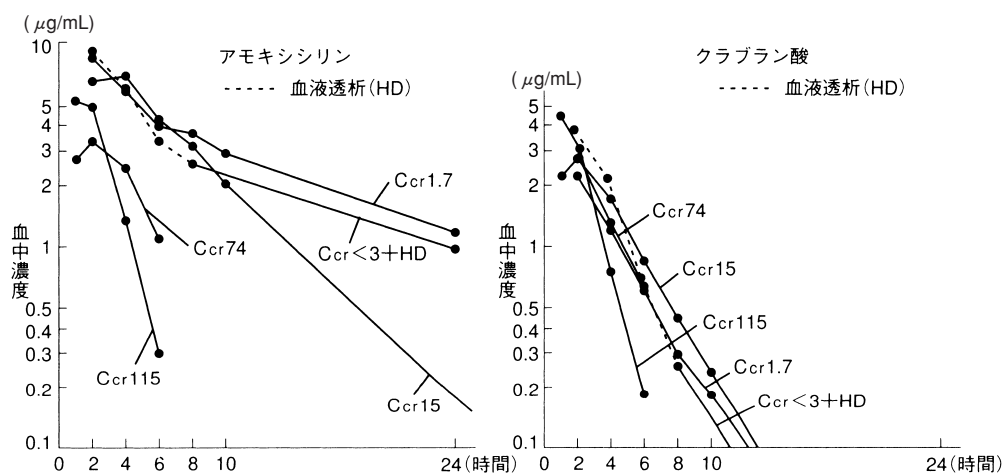


VII. 薬物動態に関する項目

＜腎機能障害者における血中濃度¹⁶⁾＞

腎機能障害患者にオーグメンチン配合錠250RSを投与したとき、クラブラン酸は腎機能低下が高度になっても血中濃度低下の著しい遅延はみられなかったが、アモキシシリンは腎機能低下が高度になるに従い血中濃度が持続した。

また、血液透析によりアモキシシリン、クラブラン酸の血中からの除去はわずかに促進された。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

「2. 薬物速度論的パラメータ (2) バイオアベイラビリティ」の項を参照。

(2) 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

(3) 消失速度定数

「2. 薬物速度論的パラメータ (2) バイオアベイラビリティ」の項を参照。

(4) クリアランス

「2. 薬物速度論的パラメータ (2) バイオアベイラビリティ」の項を参照。

(5) 分布容積

該当資料なし。

(6) 血漿蛋白結合率

オーグメンチンのヒト血漿蛋白に対する結合率は、クラブラン酸12.1～17.0%、アモキシシリン13.9～30.3%であった¹⁷⁾。

血漿蛋白結合率

オーグメンチン濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	結合率 (%)	
	クラブラン酸	アモキシシリン
6	17.0 \pm 2.0	30.3 \pm 2.5
45	12.1 \pm 2.1	13.9 \pm 4.7

(限外濾過法、*in vitro*)

3. 吸 収

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項を参照。

4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 胎児への移行性

「4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項を参照。

(3) 乳汁中への移行性

「4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項を参照。

(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

歯肉内濃度¹⁸⁾

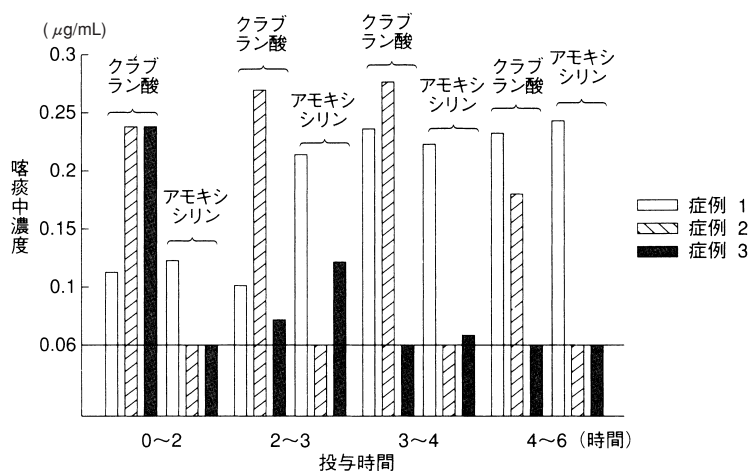
智歯周囲炎患者6例にオーグメンチン配合錠250RSを1回経口投与したときの歯肉内濃度は60分後で、クラブラン酸0.03～0.15 $\mu\text{g/g}$ 、アモキシシリン0.06～1.21 $\mu\text{g/g}$ 、90分後クラブラン酸0.87～1.18 $\mu\text{g/g}$ 、アモキシシリン0.29～1.59 $\mu\text{g/g}$ であった。

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

VII. 薬物動態に関する項目

喀痰中濃度¹⁹⁾

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。



胆汁中濃度²⁰⁾

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および0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、アモキシシリン (AMPC) 1.4および1.3 $\mu\text{g/mL}$ 、1錠投与の4例ではクラブラン酸0.1~0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、アモキシシリン0.8~1.9 $\mu\text{g/mL}$ 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
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

($\mu\text{g/mL}$)

ND：検出できず。(CVA、AMPC：<0.06 $\mu\text{g/mL}$)

★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)

臍帯血、羊水、乳汁中濃度^{21), 22)}

分娩前産婦およ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0.23～0.68 $\mu\text{g/mL}$ 、アモキシシリン0.09～1.58 $\mu\text{g/mL}$ であり、同羊水中濃度は0.12～0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、アモキシシリン0.51～1.22 $\mu\text{g/mL}$ 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0.08 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。

例数	採取時間 (分)		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		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およ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

アモキシシリン、クラバン酸ともに、主として尿中に排出され、一部は胆汁中に排出される^{14), 20)}。

(2) 排泄率

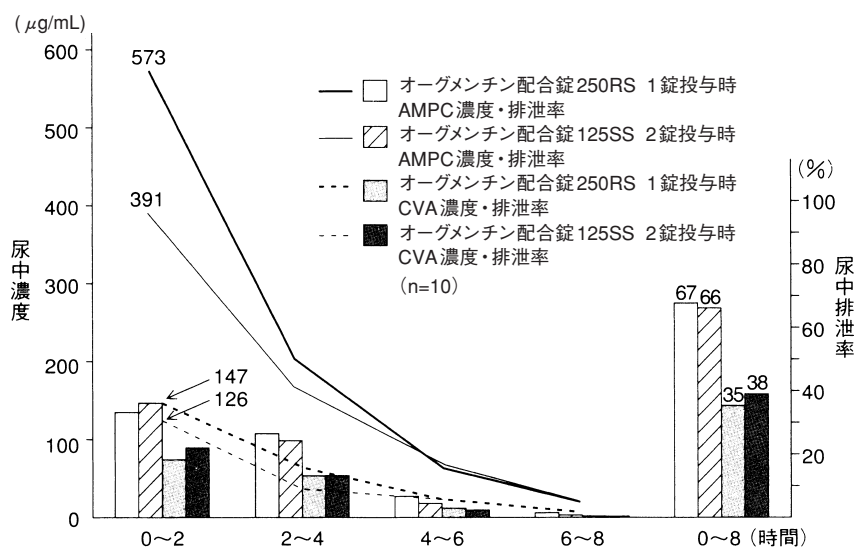
「6. 排泄 (3) 排泄速度」の項を参照。

(3) 排泄速度

オーグメンチン配合錠250RS・オーグメンチン配合錠125SS

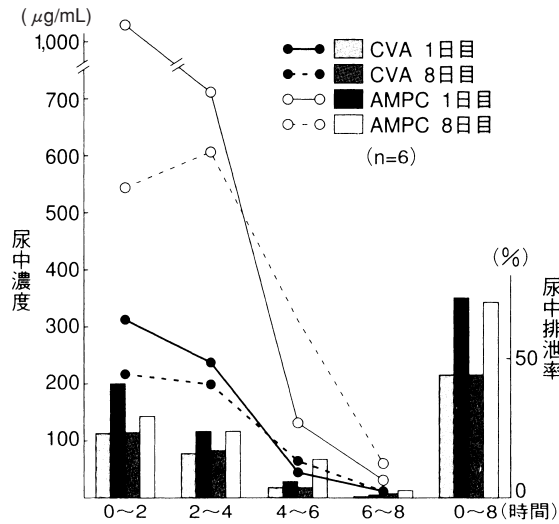
<単回投与時の尿中排泄¹⁴⁾>

健康成人にオーグメンチン配合錠250RS 1錠を空腹時1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%、クラバン酸約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時間までにほぼ同等の尿中排泄率が得られた。



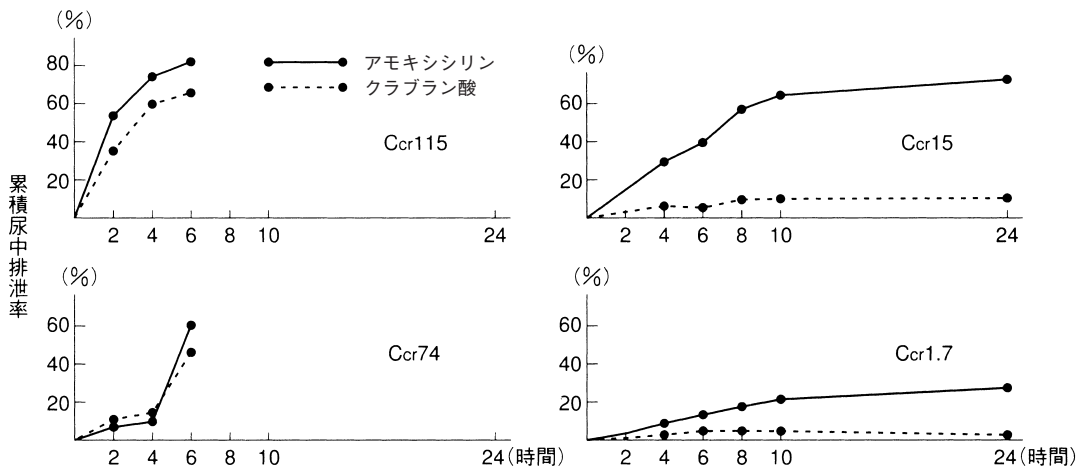
<連続投与時の尿中排泄¹⁵⁾>

健康成人にオーグメンチン配合錠250RSを1日3回、7日間連続投与したとき、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、連続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¹⁶⁾>

腎機能障害患者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：クレアチニンクリアランス (mL/min/1.48m²)

7. 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¹⁶⁾

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

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

次の患者には投与しないこと

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) 伝染性単核症のある患者 [発疹の発現頻度を高めるおそれがある。]
- (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)

- (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ショックの既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤なショック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ショックの既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

- (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ため、これらの患者に対しては、本剤は投与しないこと。

- (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。

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

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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に対しては、原則として本剤の使用は避け、ペニシリン系以外の抗生物質を投与すること。

しかしながら、特に本剤の投与が必要な場合には、過去に発現した過敏症の種類と程度等を考慮のうえ、慎重に投与すること。

なお、“本剤の成分によるショックの既往歴のある患者”は、本剤の再投与により再度ショックを発現する可能性があるため、投与禁忌としている（【禁忌】解説（1）参照）。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

〔V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量〕の項を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

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
- (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
- (3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与間隔をあけて使用すること。〕
- (4) 高齢者〔「9.高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 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〔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。〕
- (6) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

(解説)

- (1) 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。そのため、セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与する際には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (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。
- (3) 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。
- (5) 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。
- (6) 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」禁忌（解説）（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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

（解説）

(1) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

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	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。

（解説）

(1) プロベネシド

プロベネシド（効能・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²³⁾。

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

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²⁴⁾。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上昇に關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^{25) 26)}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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

1) 重大な副作用と初期症状

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（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
2. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（0.1%未満）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、適切な処置を行うこと。
3. 急性腎不全：急性腎不全（0.1%未満）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。
4. 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎（0.1%未満）等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
5. 肝障害：肝炎、黄疸（0.1%未満）、また、AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-Pの上昇（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。）

(解説)

- (1) 国内外において、CVA/AMPC製剤によるアナフィラキシー様症状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。

- (2) 国内外においてCVA/AMPC製剤による皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）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。

- (3) 国内外においてCVA/AMPC製剤による急性腎不全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。

- (4) 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。

- (5) 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹	発熱、蕁麻疹、痒痒、血管神経性浮腫、血清病様症候群 ^{注2)} 、過敏性血管炎、急性全身性発疹性膿疱症
血液 ^{注1)}	顆粒球減少、好酸球増多	貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、溶血性貧血
消化器	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振	
菌交代症 ^{注1)}		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) 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 血清病様のⅢ型過敏反応(免疫複合体疾患)であり、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。

(2) 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%におよび肝臓・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。

承認時までの調査および使用成績調査
(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)
	瘙癢感・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)
	便意	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)
	肛囲瘙癢	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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類		副作用の発現件数 (%)		
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)
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)

(3) 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)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

(1) 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
(2) 原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
(3) 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 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
(4) 重要な基本的注意 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) 重大な副作用 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 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

9. 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) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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、クリニテスト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。

13. 過量投与

症状・徴候：消化器症状(下痢、嘔吐等)、体液およ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。
処置：対症療法を行うこと。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。

本剤を過量投与した場合には、対症療法を行うこと。また、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。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

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²⁷⁾。

(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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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、平滑筋および自律神経系、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²⁸⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

年齢		成熟動物 (6週齢) ²⁹⁾		
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)²⁹⁾ および26週間 (経口30～1,200mg/kg/日)³⁰⁾、成熟イヌに35日間 (経口45～180mg/kg/日)³¹⁾、および6ヵ月間 (経口15～150mg/kg/日) 投与³²⁾ 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ヵ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・哺育および胎仔の外表・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³³⁾。

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³⁴⁾。

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³⁵⁾。

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³⁶⁾。

(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。

一般薬理^{28), 29)}

最高1,800mg/kgまで投与して中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋および自律神経系、末梢神経系、消化器系、感覚器官、腎機能、血液などに対する作用をネコ、ウサギ、モルモット、マウス、ラットを用いて検討したが、重要な作用は認められていない。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

オーグメンチン配合錠250RS・オーグメンチン配合錠125SS：30ヵ月

2. 貯法・保存条件

貯法：湿気を避けて室温保存。（本剤は吸湿性）

注意：アルミ袋開封後、1ヵ月以内に使用すること。

3. 薬剤取扱い上の注意点

1. 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、更に穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
2. 本剤は吸湿性なので、使用直前にアルミホイルから取り出すこと。

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

オーグメンチン配合錠250RS

30錠（6錠/PTP×5）

オーグメンチン配合錠125SS

30錠（6錠/PTP×5）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：クラバモックス小児用ドライシロップ

同効品：ペニシリン系抗生物質

7. 国際誕生年月日

1981年9月

8. 製造・輸入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250RS	2006年 2月 3日	21800AMX10230000
オーグメンチン配合錠125SS	2006年 2月 3日	21800AMX10231000

9. 薬価基準収載年月日

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

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

オーグメンチン配合錠250RS・配合錠125SS：1988年8月
咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎の効能・効果を追加
オーグメンチン配合錠250RS・配合錠125SS：2004年9月
抗菌剤再評価結果に基づき効能・効果の変更

11. 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250RS・配合錠125SS：1993年9月8日
再評価結果
オーグメンチン配合錠250RS・配合錠125SS：2004年9月30日

12. 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）]

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第107号第10条（平成18年3月6日付）に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

オーグメンチン配合錠250RS：6139100F2044
オーグメンチン配合錠125SS：6139100F1048

15. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) グラクソ・スミスクライン株式会社社内集計
- 2) Fisher J., et al. *Biochemistry* 1978; **17**(11): 2180.
- 3) 五島瑳智子ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 20.
- 4) Curtis Nigel AC., et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; **16**(5): 533.
- 5) 中沢 久ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 1.
- 6) 西野武志ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 42.
- 7) Goldstein FW., et al. *J Antimicrob Chemother* 1979; **5**: 705.
- 8) Comber KR., et al. AUGMENTIN, Proceeding of the First Symposium, Excerpta Medica, 1980: 19.
- 9) 松本慶蔵ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 81.
- 10) 上野一恵ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 30.
- 11) 中沢 久ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 1.
- 12) Beale AS., et al. AUGMENTIN, Proceeding of the First Symposium, Excerpta Medica, 1980: 127.
- 13) 渡辺邦友ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 39.
- 14) 伊藤 章ほか. *基礎と臨床* 1986; **20**(6): 3009.
- 15) 中川圭一ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 98.
- 16) 薄田芳丸ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 91.
- 17) 大槻俊治ほか. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 321.
- 18) 伝 春光ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 650.
- 19) 荒井澄夫ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 168.
- 20) 酒井克治ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 387.
- 21) 松田静治ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 538.
- 22) 高瀬善次郎ほか. *Chemotherapy* 1982; **30**(S-2): 579.
- 23) Staniforth DH., et al. *J Antimicrob Chemother* 1983; **12**: 273.
- 24) Penning-van Beest FJA, et al. *J Thromb Haemost* 2008; **6**: 284.
- 25) Lipsky JJ. *Mayo Clin Proc* 1994; **69**: 462.
- 26) Lipsky JJ. *J Antimicrob Chemother* 1988; **21**: 281.
- 27) Kenyon SL., et al. *Lancet* 2001; **357**: 979
- 28) 西森司雄ほか. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 280.
- 29) 幸嶋祥亘ほか. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 113.
- 30) Green O. P., et al. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 180.
- 31) 幸嶋祥亘ほか. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 142.
- 32) Breckenridge C. B., et al. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 203.
- 33) 平川哲孝ほか. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 263.
- 34) Baldwin JA., et al. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 252.
- 35) James PA., et al. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 274.
- 36) Baldwin JA., et al. *Chemotherapy* 1983; **31**(S-2): 238.

2. その他の参考文献

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL：0120-561-007(9:00～18:00／土日祝日および当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>