

市販直後調査

平成18年1月～平成18年7月

2005年12月作成

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 －

新医薬品の「使用上の注意」の解説

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤

指定医薬品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

クラバモックス[®] 小児用ドライシロップ[®] Clavamox[®] Dry Syrup

シロップ用クラブラン酸カリウム・アモキシシリン（オ-グメンチン小児用顆粒と同一成分で配合比が異なる）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) 伝染性単核症のある患者 [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。]

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

近年、集団保育の低年齢化などにより、特に 2 歳未満の保育園児では急性中耳炎の反復例や難治例が増加しています。

これらの患児では、原因菌として既存の β -ラクタム系薬剤をはじめ、マクロライド系やキノロン系の薬剤にも耐性を示す薬剤耐性肺炎球菌(PRSP や PISP)が高率に検出され、治療に難渋することがしばしば見られることから、適切な治療薬の開発が望まれていました。

本邦では、現在クラブラン酸カリウム(CVA)とアモキシシリン(AMPC)を 1:2 の配合比で製剤化したオグメンチン[®]小児用顆粒が小児急性中耳炎の治療薬として汎用されていますが、薬剤耐性肺炎球菌の増加に伴いさらなる改良が課題となっていました。

クラバモックス[®]小児用ドライシロップは、CVA と AMPC を 1:14 の配合比率で製剤化した β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤です。AMPC の含有量を増量することで十分な血中 AMPC 濃度を維持し、PRSP (ペニシリン G に対する MIC=2 μ g/mL) に対する MIC を上回る AMPC 濃度が中耳分泌液中でも得られるとともに 1 日 2 回の投与が可能になりました。また CVA を減量することにより、下痢の発現頻度を減少させることが期待できます。

本剤は 2005 年 5 月現在米国をはじめ海外の 18 カ国で承認を受けており、米国疾病管理センター(CDC)による急性中耳炎治療ガイドライン*においても推奨されています。

本邦では、小児の中耳炎を対象とした開発試験において、肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC \leq 2 μ g/mL) ならびに β -ラクタマーゼ産生株を含むインフルエンザ菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスを起炎菌とする「中耳炎」に対し本剤の有用性が確認されたことから、製造販売承認を取得しました。

* : Dowell S.F., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18(1)1-9(1999)

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。

本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目次

効能・効果／用法・用量	1
禁忌	4
原則禁忌	10
用法・用量に関連する使用上の注意	12
使用上の注意	
1. 慎重投与	14
2. 重要な基本的注意	20
3. 相互作用	22
4. 副作用	30
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	50
6. 小児等への投与	52
7. 過量投与	54
8. その他の注意	56
参考文献	61

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性の肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC \leq 2 μ g/mL）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌

〈適応症〉

中耳炎

【用法・用量】

通常小児は、クラバモックスとして1日量 96.4mg（力価）/kg（クラブラン酸カリウムとして 6.4mg（力価）/kg、アモキシシリンとして 90mg（力価）/kg）を2回に分けて12時間ごとに食直前に経口投与する。

<懸濁液の調製方法>

容器に下表に示す容量の約3分の2の水を先に加え、激しく振り混ぜた後、残りの水を加えて更に振り混ぜる。

容器	加える水の量	1日量
10g 瓶 (懸濁時 50mL)	45mL	0.75mL/kg

<懸濁液調製後の注意>

1)使用時、十分に振り混ぜること。

2)調製後、冷蔵庫（約4℃）に保存し、10日以内に使用すること。

本剤の調製方法を以下に示します。

1. 容器のすみにかたまりが残らないように、開封前に、容器を十分に振ります。

2. 内蓋シールは、はがれにくくなっています。
シールの破片が容器内に落ちないように、はがしてください。

3. 処方せんに基づき、懸濁液の調製に必要なドライシロップの用量を確認します。
投薬瓶に小分けする場合は、必要なドライシロップの用量を投薬瓶に移します。

4. 水を2回に分けて加え、懸濁液を調製します。(目安として、ドライシロップ約1gあたり4.5mLの水で調製してください。)

① はじめに約3分の2の水を加えます。

② キャップを閉めて、ボトルを上下に激しく振り、薬剤を懸濁させます。

③ 残りの水(約3分の1の量)をすべて加え、さらによく振り混ぜて調製します。

(5. 投薬瓶に小分けした場合)
賦形する場合は、投薬瓶の目盛りに合わせて水を加え、さらによく振り混ぜます。

1)
服用の前には、濃度が均一になるように毎回容器をよく振って下さい。

2)
本剤は室温で分解するため、調製後及び服用後はただちに冷蔵庫に保存して下さい。また、10日以内に使用して下さい。
冷蔵庫で保存し、10日間の安定性が確認されています。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

(1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。

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で下さい。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれています。

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
添加物	軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、キサントランガム、含水二酸化ケイ素、香料

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(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)

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す。

伝染性単核症の患者がアンピシリンを服用すると、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アンピシリンの投与は禁忌となっています。

アンピシリンの近似薬剤であるアモキシシリン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、本剤は投与しないで下さい。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(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。]

(3)

外国において、オーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）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ります¹⁾。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ました。

<参考>オーグメンチン製剤の投与により黄疸、肝機能障害がみられ、回復後、再投与により再発した症例¹⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
F 66	1.5~2g ×14日間 総投与量 24g (経口)	投与開始日	慢性閉塞性肺疾患悪化の治療のため、アモキシシリン/クラブラン酸カリウム(経口剤)を14日間投与開始。 (併用薬:メチルプレドニゾロン、テオフィリン)
		投与開始28日後	重篤な胆汁うっ滞性黄疸を発現。 ウイルス血清検査と自己抗体検査結果は陰性。
	10週間後	黄疸消失。	
	2g×期間不明 (経口) 6g×7日間 (静注)	再投与開始日	アモキシシリン/クラブラン酸カリウムの経口剤、注射剤を再投与開始。 (併用薬:テオフィリン・サルブタモール、メチルプレドニゾロン)
再投与開始6日後		黄疸が再発した。	
		7週間後	黄疸消失。

検査項目	ALT	AST	Al-P	γ-GTP	好酸球	総ビリルビン
初投与・初発時(正常値上限倍)	3.2倍	1.2倍	1.7倍	2.5倍	891/mL	22.9mg/dL(68%直接)
再投与・再発時(正常値上限倍)	6.3倍	5.9倍	4.1倍	25.6倍	1026/mL	15.8mg/mL(79%直接)

【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

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して下さい。

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、慎重に投与して下さい。

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、投与禁忌としています（本解説書4頁、禁忌（1）参照）。

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、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。

抗生物質全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。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ります。

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て下さい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者

(1)

セフェム系とペニシリン系とは各々異なる母核を有しますが、 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ります。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して下さい。

(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して下さい。

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ます。

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して下さい。

【使用上の注意】

1. **慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)
 - (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。]

(3)

本剤の有効成分であるアモキシシリン、クラブラン酸カリウムは、共に腎排泄型の薬剤です。腎機能障害患者にクラブラン酸カリウムを投与した際の血中濃度への影響はわずかですが、アモキシシリン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ります。

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して下さい。

<参考> 健常成人及び高度の腎障害患者における、アモキシシリン及びクラブラン酸の血中濃度^{2) 3)}

1. 健常成人における成績

<方法> 健常成人 10 例にオーグメンチン錠 (375mg 錠：アモキシシリン 250mg、クラブラン酸カリウム 125mg) 1 錠を投与し、その後のアモキシシリン、クラブラン酸の血中濃度を経時的に測定した。

<結果> アモキシシリンの平均血中濃度は、投与後約 1.5 時間にピーク値 $4.88 \mu\text{g/mL}$ を示し、8 時間後には $0.11 \mu\text{g/mL}$ に減少した。

クラブラン酸の平均血中濃度も投与後約 1.5 時間にピーク値 $2.86 \mu\text{g/mL}$ を示し、8 時間後には検出限界以下となった。

2. 高度の腎障害患者における成績

<方法> 血液透析が必要な腎不全患者 4 例にオーグメンチン錠 (187.5mg 錠：アモキシシリン 125mg、クラブラン酸カリウム 62.5mg) 2 錠を投与し、その後のアモキシシリン、クラブラン酸の血中濃度を経時的に測定した。なお、4 例中 2 例は投与開始 3 時間後に血液浄化を開始し、5 時間行った。

<結果> アモキシシリンの血中濃度は最高 $14.5 \mu\text{g/mL}$ にまで達し (血液浄化実施患者、投与後 4 時間)、4 例とも 24 時間後も $1 \mu\text{g/mL}$ 以上の濃度が持続した。

クラブラン酸の血中濃度は最高 $3.10 \mu\text{g/mL}$ (血液浄化非実施例) であり、10 時間後には当該時間に測定を行った 2 例 (血液浄化非実施例) とも $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以下となり、24 時間後には 4 例とも検出されなかった。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [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。]

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (5) 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。]

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (6) フェニルケトン尿症の患者 [本剤はアスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物) を含有する。]

(4)

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ます。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ります。

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、慎重に投与して下さい。

(5)

外国において、オーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）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ます（本解説書8頁、禁忌の項（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、慎重に投与して下さい。

(6)

フェニルケトン尿症の患者は、フェニルアラニンをチロシンに転換するフェニルアラニン水酸化酵素が先天的に欠損していることから、体内における過剰なフェニルアラニンによる障害を防ぐため、フェニルアラニンの摂取量制限を行う必要があります。

本剤は、甘味料としてL-フェニルアラニン化合物であるアスパルテムを含むため、フェニルケトン尿症の患者に本剤を投与する際には、慎重に投与して下さい。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(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。

(2) 本剤は、1.01g 中 7mg のフェニルアラニンを含有するため、フェニルケトン尿症の患者への投与に際しては十分注意すること。

(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ます。

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ってください。

(2)

本剤は、1.01g 中 7mg フェニルアラニンを含むため、フェニルケトン尿症の患者に本剤を投与する際には、十分に注意して投与して下さい（本解説書 18 頁、慎重投与（6）参照）。

【使用上の注意】

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	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。

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ります。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ます⁴⁾。

したがって、本剤とプロベネシドとの併用は、アモキシシリンの血中濃度上昇にご注意下さい。

一方、プロベネシドの、クラブラン酸の血中濃度への影響はありません。

<参考>プロベネシド併用時のアモキシシリン及びクラブラン酸体内動態データ⁴⁾

<方法>オーグメンチン 750mg（アモキシシリン 500mg+クラブラン酸カリウム 250mg）を含む溶液を服用。プロベネシド併用群はオーグメンチン服用の12時間前及び1時間前にそれぞれ1gを服用。

<結果> (単位: mg/L)

		20min	40min	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
シ ア リ モ ン キ シ ン 血 中 濃 度	プロベネシド併用	3.37 ±1.39	9.19 ±2.91	13.01 ±3.33	13.00 ±2.95	11.10 ±1.67	4.60 ±0.78	2.21 ±0.39	1.20 ±0.22
	プロベネシド非併用	2.99 ±1.19	7.03 ±2.15	8.55 ±2.46	8.09 ±1.86	6.45 ±1.09	1.65 ±0.58	0.56 ±0.26	0.24 ±0.13
ン ク ラ ブ ラ ン 酸 血 中 濃 度	プロベネシド併用	2.04 ±1.27	5.18 ±2.27	7.99 ±2.52	6.59 ±2.00	5.91 ±1.76	1.53 ±0.62	0.67 ±0.34	0.22 ±0.11
	プロベネシド非併用	2.30 ±1.24	5.42 ±2.54	8.22 ±3.35	6.27 ±1.87	5.52 ±1.73	1.43 ±0.53	0.57 ±0.25	0.17 ±0.07

	アモキシシリン		クラブラン酸	
	プロベネシド非併用	プロベネシド併用	プロベネシド非併用	プロベネシド併用
AUC (mg·h/L)	23.67±3.48	44.81±5.26	20.20±5.11	21.04±5.53
最高血中濃度 (mg/L)	8.93±2.30	13.79±3.22	8.44±3.05	8.27±2.40
半減期 (h)	1.26±0.21	1.87±0.23	1.23±0.21	1.32±0.17
腎クリアランス (mL/min)	189±30	93±26	88±21	68±16

<結論>プロベネシドの併用により、アモキシシリンの血中濃度が上昇した。一方、プロベネシドの、クラブラン酸の血中濃度への影響はなかった。

【使用上の注意】

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	本剤は、腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがあるので、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。

ワルファリンはビタミン K 作用に拮抗し、ビタミン K 依存性血液凝固因子（プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子）の生合成を抑制することにより抗凝血作用を示します。

一方、本剤は腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがあるため、ワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強されるおそれがあります（腸内細菌によるビタミン K 産生に対する本剤の抑制作用については、本解説書 18 頁、慎重投与の項（4）参照）。

したがって、本剤とワルファリンを併用する際には、出血系事象の発現、凝血能の変動に十分注意しながら投与して下さい。

<参考> オークメンチン製剤とワルファリンの併用により、ワルファリンの作用が増強された症例⁵⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
F 58	625mg（アモキシシリン/ クラブラン酸 カリウム 500/125mg） 1日3錠 ×7日間	投与開始日 投与終了か ら約 2 週間 半後 発現翌日 その後	心房細動、高血圧、関節リウマチ、子宮摘出の既往あり。心房細動の既往があるため予防的にワルファリン（7.5mg/日）が1年以上投与されていた。 耳の感染症疑いのため、アモキシシリン/クラブラン酸カリウム錠投与開始。 アモキシシリン/クラブラン酸カリウム錠の投与開始約3週間前には3.2であったINR (international normalized ratio) が6.2に上昇し、入院。入院時INR 8.7。顕微鏡的血尿が確認された。 ワルファリンは一旦投与中止され、新鮮凍結血漿2単位、ビタミンK10mg（皮下）が投与された。 INRは3.43まで低下し、顕微鏡的血尿は認められなかった。ビタミンK2.5mgが経口投与され、退院。 その後INRは1.9まで低下し、ワルファリンの投与が再開された。

【用語解説】

➤ INR

international normalized ratio：経口抗凝血剤療法におけるプロトロンビン時間（PT）測定標準化のため、トロンボプラスチン試薬の標準品を設定し、これを基本として各試薬の感度を International Sensitivity Index（ISI）で表示する（国際標準品の ISI は 1.0）。この ISI は各試薬に記載されるようになってきており、PT の新しい記載法として INR が用いられる。INR はプロトロンビン比（PR）の ISI 乗で求められ、基準値は 1.0 で PT が延長するにつれて値は大きくなる。

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}} = (\text{患者血漿の PT} / \text{正常血漿の PT})^{\text{ISI}}$$

【使用上の注意】

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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ます。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ます（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します。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ります^{6) 7)}。

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って下さい。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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。

本剤の国内臨床試験において、重大な副作用に記載のある副作用の報告はありません。

1)

国内外において、オーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）によるアナフィラキシー様症状等が報告されています。

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、適切な処置を行って下さい。

<参考>オーグメンチン製剤の投与により、アナフィラキシーがみられた症例⁸⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
M 47	500mg ×2回	初回服用後	中耳炎に対し、アモキシシリン/クラバン酸カリウム 1回 500mg が処方された。初回服用後、蕁麻疹様皮疹、そう痒、呼吸窮迫が発現したが自然に回復。
		2回目服用から6時間後	2度目の服用。 服用から6時間後、重度の呼吸窮迫が発現。血管神経性浮腫もあり、脈なし。気管挿管の処置を受けた。蘇生し、反応あり。 ICUへ運ばれる途中、全身痙攣発現。ジアゼパムとフェニトイン静注。機械的人工換気、チオペンタール投与、痙攣発作発現のコントロール目的にベクロニウムも投与。脳浮腫の治療と対症療法が開始された。
		3日目	頭部CT正常。
		7日目	鼻汁塗抹、IgE、IgG、IgM及びIgA濃度は正常。
		13日目	意識あり、言葉刺激に反応。ミオクロヌスが継続。
		35日目	症状回復。意識も回復し歩行可能となる。

【用語解説】

➤ アナフィラキシー様症状

アナフィラキシー様症状とは、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹のうち複数の症状をあわせて発現した全身的で重篤な症状又はアレルギー性と考えられる急性で重篤な呼吸困難のうち、血圧低下を伴わない場合をいう。

厚生省薬務局安全課長通知 平成4年6月29日 薬安第80号
「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」より抜粋

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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）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。

2)

国内外においてオーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）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）が報告されています。

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、適切な処置を行って下さい。

【用語解説】

➤ 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症

スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome: SJS）は、重症型多形滲出性紅斑（erythema exsudativum multiforme major: EEMM）と同義語とされている。これらの皮膚疾患の中でもっとも重篤とされているのが中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis: TEN）であり、TEN はライエル症候群（Lyell syndrome）とも呼ばれる。

・ 初期症状と臨床経過

SJS：発熱、左右対称的に関節背面を中心に紅斑が出現し、急速に紅斑の数を増し、重症化するにつれ、水疱、びらんを生じ、融合する。眼、口腔粘膜、外陰部などの粘膜疹を伴うことも多く、検査所見では、白血球増多、赤沈亢進、CRP 陽性などを示す。発熱などの全身症状とともに、多形滲出性紅斑様皮疹、広範な粘膜疹が急激に生じることより診断は困難ではない。呼吸器障害（肺炎等）や肝障害等の合併症を来し、その死亡率は 6.3% との報告がある。

TEN：発熱や腋窩、外陰部、体幹などに広範囲な紅斑が出現した後、急速に水疱を生じ、水疱は破れやすく（ニコルスキー現象）、全身びらん症状を呈する。Ⅱ度熱傷に似て、疼痛も著明である。検査所見では血液、肝、電解質などに異常を認めることが多い。多臓器障害の合併症（肝障害、腎障害、呼吸器障害、消化器障害等）を来し、死亡率も高く 20～30% とする報告が多い。

・ 治療

医薬品による SJS、TEN に対しては、発熱や発疹等の初期症状を認めた場合、原因と推定される医薬品の投与を直ちに中止することが最も重要で最良の治療法である。しかし、投与を中止しても SJS、TEN へと重症化する場合があるので注意が必要である。一般に SJS、TEN が発症した場合、副腎皮質ホルモン剤の全身投与、あるいは血漿交換療法、ビタミン類の投与、さらに二次感染予防の目的で抗生物質製剤投与が行われ、皮膚面に対しては、外用抗生物質製剤、外用副腎皮質ホルモン製剤が用いられている。粘膜面にはこれらとともに、うがい、洗眼など開口部の処置が行われている。なお、これらの治療は、皮膚科の入院施設のある病院で行うことが望ましいとされている。

厚生労働省医薬局：医薬品・医療用具等安全性情報
No.177（2002年5月）より抜粋、一部改編

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 3) **急性腎不全**：急性腎不全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。

3)

国内外においてオーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）による急性腎不全等の腎障害が報告されています。

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、適切な処置を行って下さい。

なお、アモキシシリンが尿細管で結晶化し、腎障害を発現した症例が報告されていますので、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してください。

<参考>オーグメンチン製剤の投与により、急性腎不全がみられた症例⁹⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
F 50	4.4g×1回	投与日	<p>難治性の側頭葉てんかん治療のため、カルバマゼピンを服用。クレアチニン0.7mg/dL、BUN28mg/dLで異常なし。左側頭葉部分切除術が施行された。手術にあたり、アモキシシリン/クラブラン酸カリウムが静脈内投与された。</p> <p>手術開始より2時間経過しても排尿がなかったため、腹部超音波検査施行。膀胱には内容物はなく、カテーテルは正常に留置されていた。腎臓は異常なく、尿管の閉塞あるいは膨張は認められなかった。</p> <p>手術は約4時間半後に終了。終了時に輸液(3000mL)及びフロセミド(40mg)が静脈内投与された。低血圧はなく、中心静脈圧は7~10mmHg、失血量は300mLであった。</p> <p>尿沈渣には多数の針状結晶と赤血球が確認された。</p> <p>フロセミド60mg(静脈内)と輸液の追加投与により、2時間後には200~300mL/hの排尿をみとめた。</p>
		投与2日後	クレアチニン4.8mg/dL、BUN111mg/dLまで上昇。
		投与7日後	クレアチニン、BUNとも正常値へ低下。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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。

4)

国内外においてオーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）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ます。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、適切な処置を行ってください。

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ありません。

<参考>オーグメンチン製剤の投与により、偽膜性大腸炎がみられた症例¹⁰⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
M 65	3.6g×2日	術後7日目	手術にて腹部大動脈瘤を切除。感染予防としてアモキシシリン/クラブラン酸カリウムを1回1.2g1日3回、2日間服用。大量の下痢、嘔吐、広範囲にわたる腹痛発現。 内視鏡検査では直腸粘膜は正常であったが、メトロニダゾール（400mg）（経口）1日3回、1週間投与による治療が直ちに開始された。 便検査にて <i>Clostridium difficile</i> 菌毒素陽性。
		術後12日目 術後約14日目	退院。 下痢回復。

【用語解説】

➤ 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎

抗生物質の投与により大腸細菌叢の変化により引き起こされる抗生物質起因性腸炎として、菌交代現象に伴う偽膜性腸炎と発生機序が解明されていない急性出血性腸炎に分類される。

前者の主な原因として *Clostridium difficile* 菌が重要であり、内視鏡的に炎症のない抗生物質関連下痢症の 20%、炎症のある同下痢症の過半数、偽膜性腸炎のほとんどがこの菌によるとされている。

・偽膜性腸炎：合成ペニシリン等などの投与により、菌交代現象が生じ、*Clostridium difficile* 菌や黄色ブドウ球菌が増殖、産生された毒素により腸炎を起こす。抗生物質投与後数日（4～6 週以内）で下痢、腹痛、腹部膨満、発熱で発症。軽症からショック症状を呈する重症例までである。大腸内視鏡検査では、大きさ数 mm の黄白色、円形の偽膜が散在してみられる。重症例では偽膜は癒合傾向を示し、不整形～地図状となる。診断は内視鏡的に偽膜を証明することに加え、便の嫌気性培養での菌の同定や便中毒素の測定にて行う。原因物質の投与中止で多くは軽快するが、バンコマイシンの経口投与で治療期間が短縮される。原因物質中止後の遷延例には輸液を中心とした全身管理を、また中毒性巨大結腸症やショック、腸管穿孔、腹膜炎をきたした重症例には中心静脈栄養として腸管安静と全身状態の改善をはかる。

・急性出血性腸炎：わが国では、偽膜性腸炎より圧倒的に多い。合成ペニシリンが主な起因薬物である。投与後数日で水溶性下痢、腹痛、血便で発症する。*Klebsiella oxytoca* や *Escherichia coli* が原因菌として注目されている。内視鏡では横行結腸を中心にびまん性の発赤、びらん、出血がみられ、直腸病変はまれである。原因薬物を中止し、急性腸炎の一般的治療で速やかに改善する。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

5) **肝障害**：肝炎、黄疸、また、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の肝障害があらわれることがある。(クラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤において肝障害は、主に男性と高齢患者で報告されており、また、長期投与と関連する可能性もある。兆候や症状は、通常、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。)

小児におけるこれらの症状の報告は非常にまれである。

5)

国内外においてオーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）による肝炎、黄疸等の肝障害が報告されています。

肝障害は通常、投与中又は投与直後に発現しますが、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ります。これらの症状は通常可逆的ですが、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ます。

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、適切な処置を行って下さい。

また、肝障害は主に男性と高齢者で報告されており¹¹⁾、長期投与にて発現した報告もあります。なお、小児患者では、肝障害の報告は非常にまれです。

なお、「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」は症状が再発するおそれがあるため禁忌に、「肝機能障害のある患者」は肝機能障害が悪化するおそれがあるため慎重投与にしています（本解説書 8 頁、禁忌の項 (3) 及び 18 頁、慎重投与 (5) 参照）。

【使用上の注意】

4. 副作用

急性化膿性中耳炎を対象とした国内臨床試験において、総症例 107 例中、41 例 (38.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは下痢・軟便 38 例 (35.5%)、湿疹・発疹 3 例 (2.8%)、嘔吐 3 例 (2.8%) であった (承認時)。

急性中耳炎を対象とした海外臨床試験において、722 例中 96 例 (13.3%) に副作用が認められた。その主なものはおむつかぶれ等の接触性皮膚炎 25 例 (3.5%)、下痢 21 例 (2.9%)、嘔吐 16 例 (2.2%)、モニリア症 10 例 (1.4%)、発疹 8 例 (1.1%) であった。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注1)}	発疹	痒痒	発熱、蕁麻疹 ^{注5)} 、血管神経性浮腫 ^{注3)} 、血清病様症候群 ^{注3),6)} 、過敏性血管炎 ^{注3)} 、急性全身性発疹性膿疱症 ^{注3)}
血液 ^{注1)}			顆粒球減少 ^{注3)} 、無顆粒球症 ^{注3)} 、好酸球増多、貧血、血小板減少 ^{注4)} 、白血球減少 ^{注4)} 、好中球減少 ^{注4)} 、溶血性貧血 ^{注3)}
消化器	下痢、嘔吐	悪心	食欲不振
菌交代症 ^{注1)}		カンジダ症	口内炎
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 ^{注5)} 、痙攣 ^{注3),7)}
腎臓			結晶尿 ^{注3)}

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) 国内臨床試験で発現していない副作用については頻度不明とした。

注 3) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.01%未満

注 4) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.1%未満

注 5) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：1%未満

注 6) 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 7) 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。

4.副作用

本剤の小児急性化膿性中耳炎患者を対象とした国内臨床試験で発現した副作用（因果関係が否定されていない有害事象）を下表に示します。調査症例 107 例中、主な副作用として、下痢・軟便が 38 例（35.5%）に、湿疹・発疹及び嘔吐がそれぞれ 3 例（2.8%）にみられました。

また、海外における急性中耳炎を対象とした臨床試験で発現した主な副作用は、調査症例 722 例中、おむつかぶれ等の接触性皮膚炎 25 例（3.5%）、下痢 21 例（2.9%）、嘔吐 16 例（2.2%）、モニリア症※ 10 例（1.4%）、発疹 8 例（1.1%）でした。

※：カンジダ症と同義語

表) 小児急性化膿性中耳炎患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現件数及び頻度

調査症例数	107 例	
副作用発現症例数	41 例 (38.3%)	
事象名	件数	%
胃腸障害		
下痢NOS	36	(33.6%)
嘔吐NOS	3	(2.8%)
軟便	2	(1.9%)
悪心	1	(0.9%)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	2	(1.9%)
そう痒症	1	(0.9%)
接触性皮膚炎	1	(0.9%)
発疹NOS	1	(0.9%)
感染症および寄生虫症		
カンジダ性おむつ皮疹	1	(0.9%)
全身障害および投与局所様態		
無力症	1	(0.9%)
代謝および栄養障害		
乳児および小児期早期の哺育障害	1	(0.9%)
臨床検査		
血中尿素増加	1	(0.9%)

(2)

「その他の副作用」は、本剤と同一成分を含有するオーグメンチン小児用顆粒の使用上の注意の記載に準じて記載しています。

発生頻度は、本剤の国内臨床試験に基づき算出し、国内臨床試験で発現していない事象については頻度不明としています。

【用語解説】

➤ 血清病様症候群

血清病：異種血清あるいは異種血清成分を生体に注射した後に副作用としてあらわれる多彩な症状を呈する疾患であり、Ⅲ型アレルギーによる免疫複合体病 immune complex disease の一つである。比較的大量の異種タンパクを注射するとそれに対する抗体が産生され、流血中に存在している抗原と反応して免疫複合体が形成される。この場合、抗原過剰の状態であるので可溶性の免疫複合体が形成され、これが臓器に沈着し組織障害を引き起こす。病変部の組織を蛍光抗体法で調べると免疫グロブリンや補体の沈着が認められる。異種血清は免疫複合体の形成に伴い急激に減少し除去される。かつて異種の免疫血清を治療の目的でヒトに注射していた時代に本症はしばしば認められた。比較的大量の異種血清を注射すると、時に注射後 6～21 日、多くは 6～14 日で発熱、リンパ節腫脹、じんま疹様皮疹、関節の疼痛腫脹、血管炎、腎炎に伴うタンパク尿などの症状が出現する。この時期には低補体血症 hypocomplementemia がみられ、血清中に免疫複合体も証明される。以前に異種血清の注射を受けたことのある場合には抗体が産生されているので症状の発現が早く、注射後 1～5 日で症状が発現することがある。症状は通常数日で消退することが多いが、時にかなり重篤な場合もある。なお、近年、ペニシリンのような単純な化学物質の注射後にも同様の症状が起こることが明らかとなり、血清病という言葉は現在ではかなり広義に用いられている。

【使用上の注意】

5. 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。

妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立していませんので、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よう注意して下さい。

【使用上の注意】

6. 小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児、3 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 小児等への投与

(2)体重 40kg 以上の小児への推奨用量は確立していない(使用経験がない)。

(1)

本剤の国内臨床試験において、3ヶ月未満の乳児への投与は行っていないため、低出生体重児、新生児、3ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していません。

(2)

本剤の国内臨床試験において、体重40kg以上の小児への投与は行っていないため、40kg以上の小児への推奨用量は確立していません。

【使用上の注意】

7. 過量投与

症状・徴候： 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。

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。

外国において、オーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）の過量投与の症例が報告されています。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ます。

本剤を過量投与した場合には、対症療法を行って下さい。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す。処置のひとつとして、血液透析の実施も考慮に入れて下さい。

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りますが、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した。経口製剤における報告は非常にまれですが、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りますので、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行って下さい。

<参考>オーグメンチン製剤の過量投与により、結晶尿がみられた症例¹²⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
F 64	3g×2日 (経口剤)	投与開始日	発熱と下痢に対してアモキシシリン/クラブラン酸カリウム 1g を 1日 3回投与開始。
		投与 2 日目	尿は pH 5.5、相対密度 1.030、アルブミン(±)、ヘモグロビン(-)、白血球エステラーゼ(-)、肉眼的には正常であったが、遠心分離により沈殿を分離、位相差顕微鏡により硝子円柱(+++)、カンジダ(+)、扁平上皮細胞(++)、大量の結晶尿が認められた。薬剤による結晶尿が疑われ、尿管への結晶の堆積、急性腎不全の可能性を考慮したが、患者の腎機能は正常であった。アモキシシリン/クラブラン酸カリウム中止。
		中止 2 日後	顕微鏡下において結晶は認められなかったが、硝子円柱、カンジダ、扁平上皮細胞はまだ存在していた。尿沈殿物中に認められた結晶は、赤外分光法によりアモキシシリン三水和物と同定された。

【使用上の注意】

8. その他の注意

- (1)外国において、歯牙変色が報告されているが、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。本機序は不明であるが、硫化物生成細菌により作られる皮膜が原因と考察する報告もある。

(1)

外国において、オーグメンチン製剤（本剤と同一成分で配合比が異なる）による歯牙の変色の症例が報告されています¹³⁾。

集積された症例のうち、歯磨き又は歯科医による処置を行ったものを含め多くの症例において症状の回復が確認されています。

機序は不明ですが、硫化物生成細菌等の口腔内細菌に影響を与えることによって歯の表面の変色を起こすと考察した報告もあります。また、本事象が可逆的であることから、テトラサイクリン系抗生物質による歯牙の不可逆的な変色とは異なるものと考えられています。

<参考>オーグメンチン製剤による歯牙変色の報告¹³⁾

<方法>1989年1月から1997年5月までに Swiss Centre for Adverse Drug Events (SANZ)に報告された薬剤性の疑いのある歯および歯肉の変色に関する症例の調査を行った。

<結果>21例の薬剤性の歯牙変色が見られた症例のうち評価可能なものは17例であり、その8例が抗生物質によるものであった。そのうちオーグメンチン投与後に黄色または灰色の歯牙変色が起こった症例が4例報告されていた。この4例は小児または幼児であり、懸濁剤が投与されていた。変色は一般に可逆的であるか、歯科医により機械的に取り除くことができ、症状は1ヵ月半以内に回復がみられた。

なお、オーグメンチン等による歯牙変色は、一般に懸濁剤、シロップ、チュワブルタブレットを投与されていた小児で見られていると報告されている。

<考察>テトラサイクリン類の機序と異なり、この変色は硫化物生成細菌により作られる表面の皮膜から成る可能性も疑われる。

【使用上の注意】

8. その他の注意

(2)適応外であるが、前期破水時の感染予防を目的としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤投与群において、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。

(2)

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ります¹⁴⁾。

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おられません。

<参考> 前期破水時の感染予防に対し本剤を投与した妊婦から出生した新生児において、壊死性腸炎の発生率が高かったという報告¹⁴⁾

<背景> preterm PROM は、早産の発現前に最も一般的にみられる事象であり、死亡、新生児疾患、長期にわたる障害を引き起こす可能性がある。

前期破水時の感染予防に対する抗生物質の有効性を検討するために、多施設無作為化試験を実施した。

<方法> preterm PROM の 4826 例の妊婦を対象とし、次のように無作為割付を行った。

- エリスロマイシン 250mg 投与群：1197 例
- アモキシシリン 250mg/クラバン酸 125mg 投与群：1212 例
- エリスロマイシン+アモキシシリン/クラバン酸両剤投与群：1192 例
- プラセボ群：1225 例

投与方法は 1 日 4 回 10 日間、または出産まで

主要評価項目：新生児死亡、慢性肺疾患、超音波検査上の脳異常

副次評価項目：48 時間以内の出産、7 日以内の出産、出産形態、入院日数、出産後退院までの母親への抗生物質処方、出産時の妊娠期間、出生時体重、新生児集中治療室等への入院、酸素吸入がなされた新生児総数、48 時・7 日・14 日・28 日齢時に 21%以上の O₂を要した新生児総数、呼吸窮迫症候群、サーファクタント治療、28 日齢以上での酸素依存、血液培養陽性、壊死性腸炎

＜結果＞エリスロマイシン投与群とプラセボ群について比較検討した結果、プラセボ群に比べエリスロマイシン投与群の、新生児における障害等の発生は低かった。

アモキシシリン/クラブラン酸投与群とエリスロマイシン+アモキシシリン/クラブラン酸両剤投与群では、プラセボ群に比較して、新生児における障害等の発生に差はなかった。また、妊娠期間の延長はみられたものの、新生児での壊死性腸炎がプラセボ群に比較し有意に高かった。

＜結論＞ preterm PROM の女性に対してエリスロマイシンを投与することは、新生児に多くの臨床的なベネフィットがあり、子供の障害を減少させる可能性があると考えられる。一方、アモキシシリン/クラブラン酸は、新生児の壊死性腸炎の発生に関与することから、preterm PROM に対してルーチンに使用することは推奨できない。

【用語解説】

➤ preterm PROM

preterm premature rupture of fetal membranes : 妊娠 37 週未満の前期破水

- 1) Hautekeete, M.L., et al.: J Hepatol, 22 71-77(1995)
- 2) 伊藤 章ほか：基礎と臨床, 20(6), 3009-3013(1986)
- 3) 薄田 芳丸ほか：Chemotherapy, 30(S-2), 91-97(1982)
- 4) Staniforth, D.H., et al.: J of Antimicrobial Chemotherapy, 12, 273-275(1983)
- 5) Davydov, L., et al.: The Annals of Pharmacotherapy, 37, 367-370(2003)
- 6) 本庄 英雄：日本不妊学会雑誌 37 (3), 541-552 (1992)
- 7) Munckhof, W. J. : Aust Fam Physician, 27 (10), 895-901 (1998)
- 8) Alkis, N.: Tr. J. of Medical Sciences, 25, 209-210(1995)
- 9) Fritz, G.et al.: Nephrol Dial Transplant, 18, 1660-1662(2003)
- 10) Rayter, Z., et al.: Eur J Vasc Surg, 4, 547-548(1990)
- 11) Thomson, J.A., et al.: Med J Aust., 162, 638-640(1995)
- 12) Fogazzi, G.B., et al.: Nephrol Dial Transplant, 18, 212-214 (2003)
- 13) Mosimann, P., et al. : Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 87(12), 413-416(1998)
- 14) Kenyon, S.L., et al.:Lancet,357:979-988 (2001)

クラバモックス[®]小児用ドライシロップ

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	クラバモックス [®] 小児用ドライシロップ
	洋名	CLAVAMOX [®] Dry Syrup
一般名	和名	クラブラン酸カリウム・アモキシシリン
	洋名	Potassium Clavulanate・Amoxicillin
承認番号		21700AMX00132000
承認年月		2005年11月
薬価収載		2005年12月
販売開始		2006年1月
規制区分		指定医薬品、処方せん医薬品
再審査期間		6年

【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
- 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。]
- 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。]

【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

組成・性状	販売名	クラバモックス小児用ドライシロップ						
	成分・含量 (1.01g中)*	日局クラブラン酸カリウム 42.9mg(力価)	日局アモキシシリン 600mg(力価)					
	添加物	軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、キサンタンガム、含水二酸化ケイ素、香料						
	剤形	用時懸濁して用いるシロップ剤						
	性状	白色～帯黄白色の粉末で、ストロベリークリーム [®] の芳香を有する。 用時懸濁するとき、白色～帯黄白色の懸濁液である。						
*懸濁液5mLに相当する。								
効能・効果	〈適応菌種〉	本剤に感性の肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC \leq 2 μ g/mL)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌						
	〈適応症〉	中耳炎						
用法・用量	通常小児は、クラバモックスとして1日量96.4mg(力価)/kg(クラブラン酸カリウムとして6.4mg(力価)/kg、アモキシシリンとして90mg(力価)/kg)を2回に分けて12時間ごとに食直前に経口投与する。							
	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、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。							
	<懸濁液の調製方法> 容器に下表に示す容量の約3分の2の水を先に加え、激しく振り混ぜた後、残りの水を加えて更に振り混ぜる。							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>容器</th> <th>加える水の量</th> <th>1日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10g瓶(懸濁時50mL)</td> <td>45mL</td> <td>0.75mL/kg</td> </tr> </tbody> </table>			容器	加える水の量	1日量	10g瓶(懸濁時50mL)	45mL
容器	加える水の量	1日量						
10g瓶(懸濁時50mL)	45mL	0.75mL/kg						
<懸濁液調製後の注意> 1) 使用時、十分に振り混ぜること。 2) 調製後、冷蔵庫(約4℃)に保存し、10日以内に使用すること。								
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (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) 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。]							
	(5) 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。] (6) フェニルケトン尿症の患者[本剤はアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。] 2. 重要な基本的注意 (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。 (2) 本剤は、1.01g中7mgのフェニルアラニンを含有するため、フェニルケトン尿症の患者への投与に際しては十分注意すること。							

使用上の注意

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	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	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	本剤は、腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがあるので、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。
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。

4. 副作用

急性化膿性中耳炎を対象とした国内臨床試験において、総症例107例中、41例(38.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは下痢・軟便38例(35.5%)、湿疹・発疹3例(2.8%)、嘔吐3例(2.8%)であった(承認時)。

急性中耳炎を対象とした海外臨床試験において、722例中96例(13.3%)に副作用が認められた。その主なものはおむつかぶれ等の接触性皮膚炎25例(3.5%)、下痢21例(2.9%)、嘔吐16例(2.2%)、モニリア症10例(1.4%)、発疹8例(1.1%)であった。

(1) 重大な副作用

- 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)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、また、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の肝障害があらわれることがある。(クラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤において肝障害は、主に男性と高齢患者で報告されており、また、長期投与と関連する可能性もある。兆候や症状は、通常、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。)小児におけるこれらの症状の報告は非常にまれである。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注2)
過敏症 ^(注1)	発疹	痒痒	発熱、蕁麻疹 ^(注5) 、血管神経性浮腫 ^(注3) 、血清病様症候群 ^(注3,6) 、過敏性血管炎 ^(注3) 、急性全身性発疹性膿疱症 ^(注3)
血液 ^(注1)			顆粒球減少 ^(注3) 、無顆粒球症 ^(注3) 、好酸球増多、貧血、血小板減少 ^(注4) 、白血球減少 ^(注4) 、好中球減少 ^(注4) 、溶血性貧血 ^(注3)
消化器	下痢、嘔吐	悪心	食欲不振
菌交代症 ^(注1)		カンジダ症	口内炎
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 ^(注5) 、痙攣 ^(注3,7)
腎臓			結晶尿 ^(注3)

- 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) 国内臨床試験で発現していない副作用については頻度不明とした。
 注3) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.01%未満
 注4) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.1%未満
 注5) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：1%未満
 注6) 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7) 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。

5. 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のみ投与すること。

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、3ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (2) 体重40kg以上の小児への推奨用量は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

症状・徴候：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。

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。

8. その他の注意

- (1) 外国において、歯牙変色が報告されているが、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。本機序は不明であるが、硫化物生成細菌により作られる皮膜が原因と考察する報告もある。
- (2) 適応外であるが、前期破水時の感染予防を目的としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤投与群において、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。

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

カスタマー・ケア・センター：☎ 0120-561-007

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

CMDSEP00 -D0512D

作成年月 2005年12月