

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意改訂のお知らせ

2017年10月

グラクソ・スミスクライン株式会社

複合抗生物質製剤

オーグメンチン[®] 配合錠250RS・125SS

β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤

クラバモックス[®] 小児用配合ドライシロップ

(一般名：クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**オーグメンチン[®] 配合錠250RS・125SS**、**クラバモックス[®] 小児用配合ドライシロップ**の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 改訂内容

厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂

項目	内容
重大な副作用 [一部改訂]	「血小板減少」を追記しました。

自主改訂

項目	内容
重大な副作用 [一部改訂]	「急性腎不全」の表記を「急性腎障害」に変更しました。
その他の副作用 [削除]	血液の欄に記載していました「血小板減少」を重大な副作用の項への移動に伴い、削除しました。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 副作用

オーグメンチン

改訂後 (下線部：改訂部分)	改訂前 (取消部：削除部分)																																
<p>4. 副作用 省略</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～2) 省略</p> <p>3) 無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少：無顆粒球症、顆粒球減少(頻度不明^{注1)}、<u>血小板減少(0.1%未満)</u>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い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性腎障害：急性腎障害(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。</p> <p>5)～8) 省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 20%;">0.1～5%未満</th> <th style="width: 20%;">0.1%未満</th> <th style="width: 45%;">頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血液^{注2)}</td> <td style="text-align: center;">好酸球増多</td> <td style="text-align: center;">貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2) 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3-5) 省略</p>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	省略				血液^{注2)}	好酸球増多	貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血		省略				<p>4. 副作用 省略</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～2) 省略</p> <p>3) 無顆粒球症、顆粒球減少：無顆粒球症、顆粒球減少(頻度不明^{注1)})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。</p> <p>4) 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。</p> <p>5)～8) 省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 20%;">0.1～5%未満</th> <th style="width: 20%;">0.1%未満</th> <th style="width: 45%;">頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血液^{注2)}</td> <td style="text-align: center;">好酸球増多</td> <td style="text-align: center;">貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2) 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3-5) 省略</p>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}	省略				血液^{注2)}	好酸球増多	貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血		省略			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}																														
省略																																	
血液^{注2)}	好酸球増多	貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血																															
省略																																	
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}																														
省略																																	
血液^{注2)}	好酸球増多	貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血																															
省略																																	

クラバモックス

改訂後 (下線部：改訂部分)	改訂前 (取消部：削除部分)
<p>4. 副作用 省略</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～2) 省略</p> <p>3) 無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少：無顆粒球症、顆粒球減少、<u>血小板減少(頻度不明^{注1)})</u>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い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性腎障害：急性腎障害等の重篤な腎障害(頻度不明^{注1)})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。</p> <p>5)～8) 省略</p>	<p>4. 副作用 省略</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～2) 省略</p> <p>3) 無顆粒球症、顆粒球減少：無顆粒球症、顆粒球減少(頻度不明^{注1)})→2)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。</p> <p>4) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明^{注1)})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。</p> <p>5)～8) 省略</p>

改訂後（下線部：改訂部分）				改訂前（取消部：削除部分）			
(2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
省略				省略			
血液 ^{注2)}			好酸球増多、貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血	血液 ^{注2)}			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5)}
省略				省略			
注 1)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。				注 1)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。			
注 2)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)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 3-5) 省略				注 3)海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：0.01%未満			
				注 4)海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：0.1%未満			
				注 5)海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：1%未満			
				注 6-8) 省略			

<改訂理由>

アモキシシリンを含む製剤（単剤・配合剤・パック剤）で重篤な副作用症例が報告されていることから、アモキシシリンを含む製剤において、その他の副作用の項に記載していましたが血小板減少を重大な副作用の項へ移動しました。根拠症例は次ページをご覧ください。

また、クラバモックスの添付文書において、海外における頻度は、注 1)に頻度不明と記載していることから、注 3-5)を削除しました。

これまで、急激な腎機能低下を伴う病態を示す用語として、添付文書では「急性腎不全」を使用してきましたが、近年、国内外のガイドラインにおいて「急性腎障害」という用語が使用されてきている状況を鑑み、添付文書の「使用上の注意」に使用されている「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更する事務連絡が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課より 2017 年 3 月 14 日付で通知されました。これに伴い、用語を変更しました。「急性腎障害」の用語変更に関する詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 (No.341) をご参照ください。

症例概要 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	<p>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</p> <p>既往歴：なし 飲酒歴：不明 喫煙歴：不明</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>投与開始日 本剤 500mg1 日 2 回およびメコバラミン錠を投与開始。</p> <p>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）300ug を静脈内投与。 GCSF300ug を静脈内投与。（本剤投与開始 6～7 日後） GCSF 投与により、好中球は 2000 台まで回復し、軽快。 GCSF300ug を静脈内投与。（本剤投与開始 9～11 日後まで） 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。 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） 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。 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）。</p>	

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

症例概要 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	<p>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</p> <p>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）</p>	<p>日付不明 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。</p> <p>投与開始17日前 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。</p> <p>投与開始16日前 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。</p> <p>投与開始日 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錠およびアモキシシリンカプセル 250mg を3回/日で投与開始。</p> <p>投与開始3日後 右膿胸は回復したため退院。 投与開始9日後 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、白血球および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。</p> <p>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/μL と著明低値であり、薬剤性血小板減少症を疑った。</p> <p>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。</p>

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 (x10 ^{e3} /mcL)	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 (x10 ^{e3} /mcL)	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：プレドニゾン、メトトレキサート、ロキソプロフェン

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 赤坂インターシティAIR
http://jp.gsk.com

AUGXR0054-D1710N
作成年月 2017年10月