

## 製品情報概要

日本標準商品分類番号 876139



**【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。]

**【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

β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤

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) 薬価基準収載

**クラバモックス<sup>®</sup> 小児用  
ドライシロップ**

**CLAVAMOX<sup>®</sup> Dry Syrup** シロップ用クラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物  
(オーグメンチン小児用顆粒と同一成分で配合比が異なる)

グラクソ・スミスクライン 株式会社

# CONTENTS

■ 開発の経緯	2
■ 特性	3
■ Drug Information	4
■ 臨床成績に関する事項	9
1. 臨床効果	9
(1) 臨床成績－中耳炎	9
(2) 起炎菌別臨床効果－中耳炎	10
(3) 症状改善効果－中耳炎	11
[参考] クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物 (CVA : AMPC = 1 : 2) 顆粒剤の臨床試験成績	12
2. 細菌学的効果	13
(1) 起炎菌別菌消失率－中耳炎	13
3. 特定使用成績調査における臨床成績	14
(1) 臨床成績	14
① 中耳炎	14
② 追加適応症 (中耳炎以外)	15
(2) 起炎菌別臨床効果	17
① 中耳炎	17
② 追加適応症 (中耳炎以外)	18
(3) 症状改善効果	19
① 中耳炎	19
② 追加適応症 (中耳炎以外)	20
4. 副作用	23
(1) 副作用の種類と発現頻度	23
① 国内臨床試験および特定使用成績調査 (中耳炎)	23
② 特定使用成績調査 [追加適応症 (中耳炎以外)]	24
③ 海外臨床試験	24
(2) 下痢・軟便に関する評価	24
■ 薬物動態	25
1. 吸収	25
(1) 日本人小児急性化膿性中耳炎患者および欧米人小児感染症患者における血漿中濃度 (欧米人小児感染症患者－海外データ)	25
2. 分布	26
(1) 中耳分泌液中への移行	26
(2) 中耳分泌液中への移行 (海外データ)	27
(3) ヒト体液・組織内移行	27
3. 代謝	28
4. 排泄	28
■ 非臨床試験に関する事項	29
1. 作用機序	29
2. 効力を裏付ける薬理試験	29
(1) 臨床分離株に対する抗菌力 (in vitro)	29
① 中耳炎由来株に対するクラバモックスの抗菌力	29
② 小児感染症追加適応症 (中耳炎以外) 由来株に対するクラバモックスの抗菌力	30
(2) 臨床分離株に対する抗菌力の経年変化 (in vitro)	31
① 中耳炎由来株に対するクラバモックスの抗菌力	31
(3) 動物感染試験	33
(4) 腸内細菌叢への影響	33
3. 一般薬理 [参考: CVA/AMPC (CVA : AMPC = 1 : 2) における結果]	33
4. 毒性 [参考: CVA/AMPC (CVA : AMPC = 1 : 2) における結果]	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
① 幼若イヌ (3週齢) に5週間 (経口7.5~90mg/kg/日) 投与	34
② 成熟ラットに30日間 (経口45~4,500mg/kg/日) および26週間 (経口30~1,200mg/kg/日)、成熟イヌに35日間 (経口45~180mg/kg/日)、および6ヵ月間 (経口15~150mg/kg/日) 投与	34
(3) 生殖発生毒性試験	34
① 受胎能および着床までの初期発生に関する試験	34
② 出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	34
③ 胚・胎児発生に関する試験	34
(4) その他の特殊毒性	34
① 抗原性試験	34
■ 製剤学的事項	35
1. 製剤の安定性	35
ボトル製剤	35
分包製剤	35
■ <参考> 急性化膿性中耳炎における臨床試験効果判定基準	36
1. 臨床効果/改善度	36
2. 細菌学的効果	38
■ 取扱い上の注意	39
■ 包装	39
■ クラバモックス小児用ドライシロップの投与に際して	40
1. 体重別処方早見表 (1日量)	40
ボトル製剤使用の場合	40
分包製剤使用の場合	41
■ 関連情報	42

# 開発の経緯

近年、集団保育の低年齢化などにより、特に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みられることから、適切な治療薬の開発が望まれていました。

本邦では、現在日局クラブラン酸カリウム (CVA) と日局アモキシシリン水和物 (AMPC) を1:2の配合比で製剤化したオーグメンチン®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したが、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、抗菌薬が移行しにくい中耳分泌液中においてもPRSP (ペニシリンGに対するMIC=2μg/mL) に対するMICを上回るAMPC濃度が得られるとともに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2006年9月現在米国をはじめ海外の20ヵ国以上で承認を受けており、日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会によって作成された小児急性中耳炎診療ガイドライン\*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≤2μg/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。

薬剤耐性肺炎球菌が他の感染症でも深刻化していることを踏まえ、1日2回投与で薬剤耐性肺炎球菌に効果を示す本剤は、すでに臨床の場に供されているオーグメンチン®小児用顆粒と同等以上の利点があると考えられます。また、承認審査過程において、同一の成分であるCVAとAMPCを含有するものの、その配合比および適応症の異なる2つの小児用製剤が市場に存在することによる課題が指摘されました。このため、弊社は、医薬品医療機器総合機構より、CVAとAMPCの配合比が1:2であるオーグメンチン®小児用顆粒の有する効能・効果をすべて本剤が取得し、1:2製剤の承認を整理することについて強い要請を受け、本剤の効能追加にかかる承認事項一部変更承認申請を行い、2007年9月承認を取得しました。

なお、申請された適応症は、起炎菌の薬剤感受性などの微生物学的データ、本剤の薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析の結果、および中耳炎を対象とした特定使用成績調査などの安全性成績により審議され、新たな臨床試験を実施することなく承認されました。

追加承認された適応症については、特定使用成績調査が実施され、本剤の安全性および有効性が確認されました。

クラバモックス®小児用ドライシロップのボトル製剤は、薬局にて、ボトルに充填されたドライシロップ全量 (10.1g) を懸濁液 (50mL) に調製後、プラスチック容器等に小分けして提供しよう意図されています。しかし、廃棄に関する問題から、実際の多くの医療現場で、まずボトルより必要量のドライシロップを量り取り、懸濁液に調製したのち、提供する場合が多くみられました。そこで弊社では、このような調製および廃棄に関する問題を解決すべく、製剤の安定性を確保できる分包製剤の追加にかかる承認事項一部変更承認申請を行い、2009年10月承認を取得しました。

\*: Otology Japan 16 (3) 補冊1, 2006

# 特 性

- 1 本剤は1日2回の投与で十分な血中濃度が得られるため、日中の服薬の必要がありません。(海外データ)(P25)
- 2 薬剤移行性が得られにくい中耳分泌液中への良好な移行性を示しました。(P26)
- 3 ペニシリン耐性肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)を含む肺炎球菌に高い起炎菌消失率を示しました。(P13)
- 4 小児急性中耳炎の3大起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスによる急性化膿性中耳炎に良好な臨床効果と高い起炎菌消失率を示しました。(P9、10、13、14、17)
- 5 小児の急性化膿性中耳炎および呼吸器感染症\*の主要起炎菌に良好な抗菌活性(*in vitro*)を示します。(P29~32)
- 6 小児の呼吸器感染症\*の主要起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスによる小児呼吸器感染症に良好な臨床効果を示しました。(P18)

\*本剤の小児呼吸器感染症に関する適応症：咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

## 7 副作用(臨床検査値異常を含む)発現率は、承認時38.3%(41/107例)、市販後の特定使用成績調査時23.3%(106/455例)でした。(P23、24)

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)が認められました。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%)でした(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ました。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%)でした。

中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査455例中106例(23.3%)に副作用が認められました。その主なものは下痢103例(22.6%)でした(第2回安全性定期報告時)。

本剤の国内臨床試験では報告されていませんが、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、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)、急性腎不全、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、肝障害が国内外においてクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤で報告されています。

\*モニリア症：カンジダ症やイースト感染症とも呼ばれ、カンジダ・アルビカンスをはじめとするカンジダ属の真菌が起す感染症。

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌および原則禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」はP.4~8、副作用の詳細はP.23、24をご参照ください。

# Drug Information

●詳細は添付文書等をご参照ください。また、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

$\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤

※ 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) 薬価基準収載

## クラバモックス<sup>®</sup> 小児用 ドライシロップ

CLAVAMOX<sup>®</sup> Dry Syrup シロップ用クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物  
(オー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。]

【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水和物 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 <sup>®</sup> 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。

## 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 $\mu$ 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、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、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、膀胱炎、腎盂腎炎、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

- (1)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。
- (2)分包製剤を使用する場合は、次表の体重換算による服用量を目安とし、症状に応じて適宜投与量を決めること。

1日量(ドライシロップとして)	1.01g	2.02g	3.03g	4.04g	5.05g	6.06g
体 重	6~10kg	11~16kg	17~23kg	24~30kg	31~36kg	37~39kg

ボトル製剤を使用する場合は、1日量(調製後懸濁液として)が0.75mL/kgになるよう調製すること。  
[[適用上の注意]の項参照]

## ■ 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ため、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。

### 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、クラバ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	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるため、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。

中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査455例中106例(23.3%)に副作用が認められた。その主なものは下痢103例(22.6%)であった(第2回安全性定期報告時)。

#### (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。(クラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物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、長期投与に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 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、痒疹	発熱、蕁麻疹 <sup>注5)</sup> 、血管神経性浮腫 <sup>注3)</sup> 、血清病様症候群 <sup>注3)、6)</sup> 、過敏性血管炎 <sup>注3)</sup> 、急性全身性発疹性膿疱症 <sup>注3)</sup>
血液 <sup>注1)</sup>			顆粒球減少 <sup>注3)</sup> 、無顆粒球症 <sup>注3)</sup> 、好酸球増多、貧血、血小板減少 <sup>注4)</sup> 、白血球減少 <sup>注4)</sup> 、好中球減少 <sup>注4)</sup> 、溶血性貧血 <sup>注3)</sup>
消化器	下痢、嘔吐	悪心	食欲不振
菌交代症 <sup>注1)</sup>		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 <sup>注5)</sup> 、痙攣 <sup>注3)、7)</sup>
腎臓			結晶尿 <sup>注3)</sup>

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) 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3) 海外におけるクラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度: 0.01%未満

注4) 海外におけるクラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度: 0.1%未満

注5) 海外におけるクラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度: 1%未満

注6) 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にのみ投与すること。

### 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. 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。

### 8. 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。

## ※※ 9. 適用上の注意

ボトル製剤を使用する場合は以下の点に注意すること。

- (1) **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
10.1g瓶(懸濁時50mL)	45mL	0.75mL/kg

- (2) **投与時**：使用時、十分に振り混ぜること。

- (3) **保存時**：懸濁液に調製後は、冷蔵庫(約4℃)に保存し、10日以内に使用すること。

## ※ 10. その他の注意

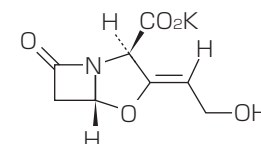
- (1) 外国において、歯牙変色が報告されているが、通常これは歯磨き又は歯科医による処置によって除去することができる。本機序は不明であるが、硫化物生成細菌により作られる皮膜が原因と考察する報告もある<sup>1)</sup>。
- (2) 適応外であるが、前期破水時の感染予防を目的としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤投与群において、非投与群より新生児の壊死性腸炎の発生率が高いという疫学調査の報告がある<sup>2)</sup>。

1) Mosimann P., et al.: Schweiz Rundsch Med. Prax. 87, 413-416(1998)  
2) Kenyon S.L., et al.: Lancet 357, 979-988(2001)

## ※ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：クラブラン酸カリウム (Potassium Clavulanate)

構造式：



分子式(分子量)：C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub> (237.25)

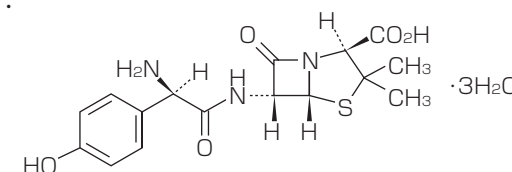
化学名：Monopotassium (2*R*,5*R*)-3-[(1*Z*)-2-hydroxyethylidene]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。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。吸湿性である。

融点(分解点)：約167℃(分解)

一般名：アモキシシリン水和物 (Amoxicillin Hydrate)

構造式：



分子式(分子量)：C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 3H<sub>2</sub>O (419.45)

化学名：(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

性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点(分解点)：約195℃(分解)

## ※※ 包装

クラバモックス小児用ドライシロップ：0.505g×12包

10.1g瓶(懸濁時50mL)

※2007年 9月改訂(第4版)

※※2009年11月改訂(第5版)(\_\_\_\_:改訂箇所)

# 臨床成績に関する事項

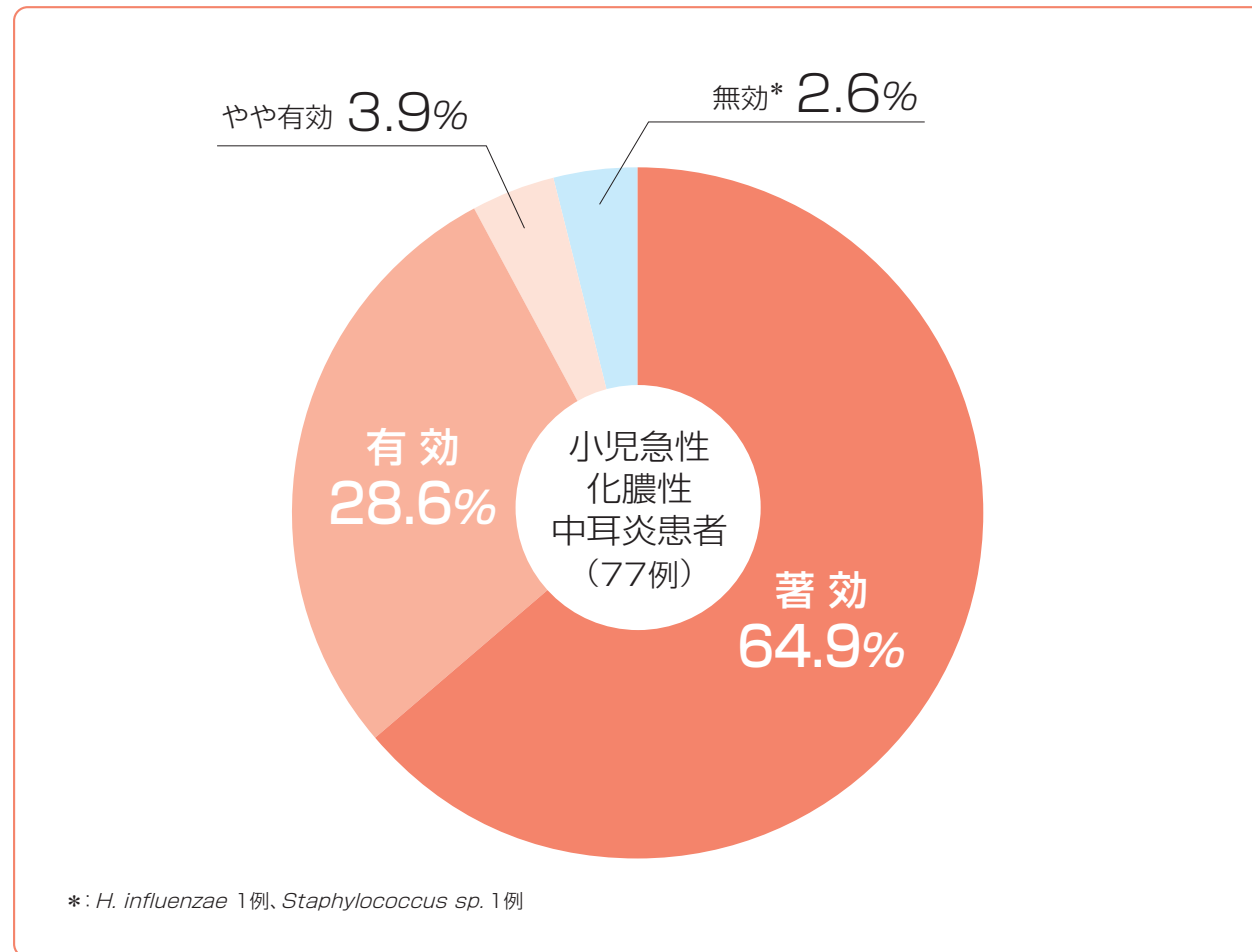
- 「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌および原則禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」はP.4～8、「副作用」についてはP.23、24をご参照ください。

## 1. 臨床効果

### (1) 臨床成績－中耳炎

小児急性化膿性中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、有効率（「有効」以上）は93.5%（72/77例）であった。

#### ▼小児急性化膿性中耳炎患者における臨床成績



【解析対象】急性化膿性中耳炎患者（3ヵ月以上12歳未満）77例

【方 法】非対照、非盲検試験。クラバモックス〔クラブラン酸カリウム/アモキシシリン＝6.4/90mg（力価）/kg/日〕を1日2回約12時間の間隔をあげ、7日間、哺乳または食直前に経口投与した。

【評価方法】中耳炎の主要症状について、「化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準」に従い、治療期開始日（0日）、中間観察日（投与3日目±1日）および治療期終了日（投与7日目±1日）に評価し、中間観察日および治療期終了日に改善度（著明改善・改善・軽度改善・改善せず）を求めた。さらに中間観察日および治療期終了日の改善度を組み合わせ、臨床効果（著効・有効・やや有効・無効）を判定した。また、臨床効果の判定のうち「有効」以上と判定された症例の割合を「有効率」とした。

◎化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準等については、P.36、37をご参照ください。

[杉田麟也 他：新薬と臨床 54(9), 1056(2005)改変]

### (2) 起炎菌別臨床効果－中耳炎

小児急性化膿性中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、治療期開始日に肺炎球菌が検出された症例における有効率は、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（PISP）検出症例5例、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）\*検出症例3例を含む肺炎球菌検出症例に対して100%を示し、高い臨床効果が示された。また、治療期開始日にインフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスが検出された症例における有効率は、それぞれ94%（29/31例）、5例中4例と良好な臨床効果であった。

インフルエンザ菌検出症例31例中1例、およびモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス検出症例の5例全例がβ-ラクタマーゼ産生菌であり、β-ラクタマーゼ産生にもかかわらず、高い有効率がみられた。

#### ▼起炎菌別臨床効果

起炎菌	症例数	有効率 (%)				
		0	20	40	60	80
肺炎球菌	16	100% (16/16例)				
PSSP	8	8/8例				
PISP	5	5/5例				
PRSP*	3	3/3例				
インフルエンザ菌	31	94% (29/31例)				
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	5	4/5例				

\*：ペニシリンGに対するMICが2μg/mL

【解析対象】急性化膿性中耳炎患者（3ヵ月以上12歳未満）77例

【方 法】非対照、非盲検試験。クラバモックス〔クラブラン酸カリウム/アモキシシリン＝6.4/90mg（力価）/kg/日〕を1日2回約12時間の間隔をあげ、7日間、哺乳または食直前に経口投与した。

【評価方法】中耳炎の主要症状について、「化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準」に従い、治療期開始日（0日）、中間観察日（投与3日目±1日）および治療期終了日（投与7日目±1日）に評価し、中間観察日および治療期終了日に改善度（著明改善・改善・軽度改善・改善せず）を求めた。さらに中間観察日および治療期終了日の改善度を組み合わせ、臨床効果（著効・有効・やや有効・無効）を判定した。また、臨床効果の判定のうち「有効」以上と判定された症例の割合を「有効率」とした。

◎化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準等については、P.36、37をご参照ください。

[杉田麟也 他：新薬と臨床 54(9), 1056(2005)改変]

#### 【用語解説】

PSSP：ペニシリン感受性肺炎球菌（Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*）ペニシリンGに対するMIC≤0.06μg/mL

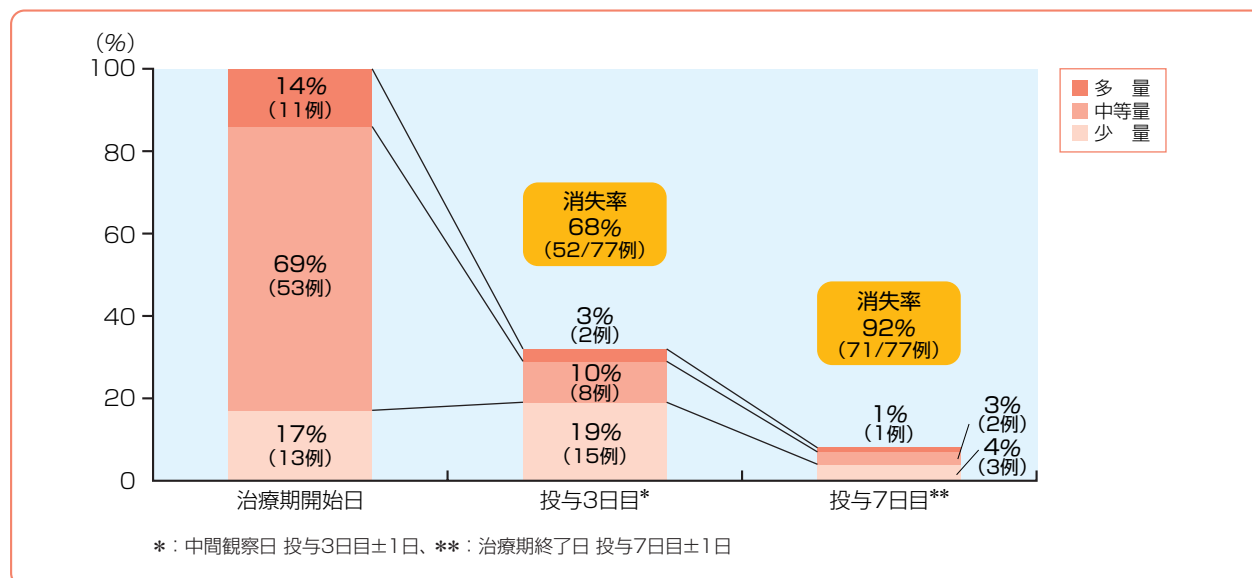
PISP：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（Penicillin intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae*）ペニシリンGに対するMIC 0.12～1μg/mL

PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*）ペニシリンGに対するMIC≥2μg/mL

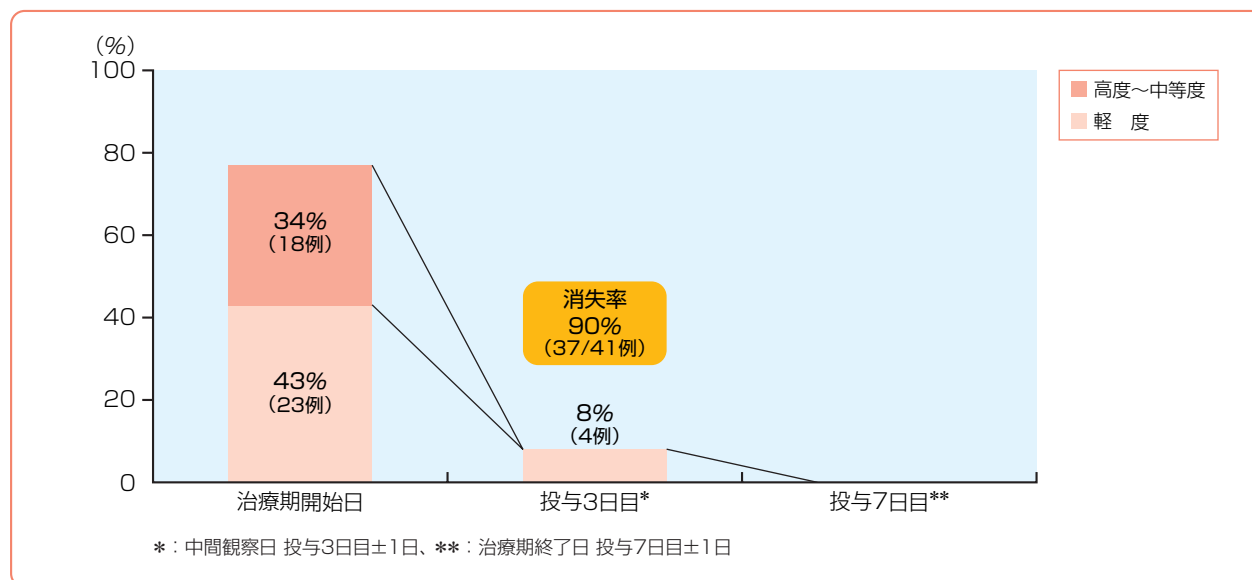
### (3) 症状改善効果－中耳炎

小児急性化膿性中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、中耳分泌液は治療期開始日には全例で認められたが、投与3日目\*には68%、投与7日目\*\*には92%の症例で消失した。耳痛は、聴取ができなかった24症例を除く53例中、治療期開始日には77%の症例で認められたが、投与3日目\*では8%にまで減少し、投与7日目\*\*には全例で「なし」となった。

#### ▼中耳分泌液の推移



#### ▼耳痛の推移



**【解析対象】** 急性化膿性中耳炎患者（3ヵ月以上12歳未満）中耳分泌液の推移77例、耳痛の推移53例（聴取不能例を除く）  
**【方 法】** 非対照、非盲検試験。クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=6.4/90mg(力価)/kg/日]を1日2回約12時間の間隔をあげ、7日間、哺乳または食直前に経口投与した。  
**【評価方法】** 中耳炎の主要症状について、「化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準」に従い、治療期開始日(0日)、中間観察日(投与3日目±1日)および治療期終了日(投与7日目±1日)に評価した。  
 ◎化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準等については、P.36、37をご参照ください。  
 [杉田麟也 他：新薬と臨床 54(9), 1056(2005)]

### 【参考】クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA：AMPC=1：2)顆粒剤の臨床試験成績（浅在性化膿性疾患、呼吸器感染症、尿路感染症、中耳炎）

各種感染症患者に対しクラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA：AMPC=1：2)顆粒剤を投与した結果、有効率は93.6%（442/472例）であった。

#### ▼疾患別臨床効果

疾患名	有効率 (%)					
	0	20	40	60	80	100
呼吸器感染症	咽頭炎					97.1% (66/68例)
	扁桃炎					94.0% (156/166例)
	急性気管支炎					86.0% (37/43例)
耳鼻科	中耳炎					80.0% (8/10例)
浅在性化膿性疾患	せつ					6/7例
	蜂巣炎					9/9例
	リンパ管炎					7/8例
	皮下膿瘍					7/7例
	伝染性膿痂疹					94.7% (71/75例)
	伝染性膿痂疹					94.7% (71/75例)
尿路感染症					94.9% (75/79例)	
【腎盂腎炎*】					[91.1% (41/45例)]	
【膀胱炎*】					[100.0% (27/27例)]	
合 計					93.6% (442/472例)	

\*：腎盂腎炎または膀胱炎に分類可能であった症例  
 有効率 (%) = [(善効例数+有効例数)/効果判定例数] × 100

**【解析対象】** 各種感染症効果判定例数472例  
**【方 法】** 非対照、非盲検試験。クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA：AMPC=1：2)顆粒剤30～60mg(力価)/kg/日[クラブラン酸カリウム：10～20mg(力価)/kg/日、アモキシシリン：20～40mg(力価)/kg/日]を1日3～4回に分けて経口投与した。  
**【評価方法】** 著 効：投与開始3日後までに主要症状が消退するか著明に改善し、末梢血白血球数、赤沈、CRP、胸部レントゲン所見などの他覚的所見の正常化または著明な改善がみられたもの。  
 有 効：投与終了日までに主要症状が消退か改善し、他覚的所見が正常化あるいは改善したもの。  
 やや有効：投与終了日までに主要症状および他覚的所見の一部に改善がみられたもの。  
 無 効：以上のいずれにも該当しないもの。

[長 和彦 他：Jpn. J. Antibiot. 38(2), 253(1985)]  
 [三井健司：基礎と臨床 19(2), 1074(1985)]  
 [斉藤 功：基礎と臨床 19(2), 1215(1985)]  
 [鈴木恵三 他：基礎と臨床 19(3), 1835(1985)]を中心に集計

●本項に示す成績はクラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA：AMPC=1：2)顆粒剤承認時の適応症・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P.4をご参照ください。

## 2. 細菌学的効果

### (1) 起炎菌別菌消失率—中耳炎

小児急性化膿性中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) およびペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)\*を含む肺炎球菌に対する菌消失率は、投与3日目\*\* 93% (14/15株)、投与7日目\*\*\*100% (16/16株) であり、いずれも高い菌消失率であった。インフルエンザ菌検出症例の菌消失率は投与3日目\*\*93% (28/30株)、投与7日目\*\*\*100% (30/30株)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス検出症例については投与3日目\*\*5株中5株、投与7日目\*\*\*4株中4株の菌が消失した。

#### ▼起炎菌別菌消失率

起炎菌	判定日	株数	菌消失率 (%)				
			0	20	40	60	80
肺炎球菌 [PSSP 8株 PISP 5株 PRSP* 3株]	3日目**	16	93% (14/15株) <sup>注)</sup>				
	7日目***	16	100% (16/16株)				
インフルエンザ菌	3日目**	31	93% (28/30株) <sup>注)</sup>				
	7日目***	31	100% (30/30株) <sup>注)</sup>				
モラクセラ (ブランハメラ)・ カタラーリス	3日目**	5	5/5株				
	7日目***	5	4/4株 <sup>注)</sup>				

\*: ペニシリンGに対するMICが2μg/mL  
 \*\*: 中間観察日 投与3日目±1日  
 \*\*\*: 治療期終了日 投与7日目±1日  
 注) 判定不能の検体は集計から除外した。  
 菌消失率 (%) = [菌消失 / (全株数 - 不明)] × 100

**[解析対象]** 急性化膿性中耳炎患者 (3ヵ月以上12歳未満) 60例からの検出菌

**[方 法]** 非対照、非盲検試験。クラバモックス [クラブラン酸カリウム/アモキシシリン = 6.4/90mg (力価) /kg/日] を1日2回約12時間の間隔をあげ、7日間、哺乳または食直前に経口投与した。治療期開始日 (0日)、中間観察日 (投与3日目±1日) および治療期終了日 (投与7日目±1日) に、耳漏もしくは鼓膜切開あるいは鼓膜穿刺により中耳分泌液を採取し、細菌の分離・同定、菌量およびMICの測定を行った。

**[評価方法]** 治療期開始日の起炎菌と推定される検出菌について、「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に従い、「菌消失」、「菌減少」、「不変」の3段階または「不明」と判定し、「菌消失」の割合を「菌消失率」とした。なお、菌消失率は「不明」を除いて算出した。また、起炎菌が複数菌感染の場合は個々の菌について判定した。なお、複数菌感染例においては10例中9例で検出されたすべての菌種が治療期終了日までに消失していた。

◎細菌学的効果判定基準等については、P.38をご参照ください。

[杉田麟也 他: 新薬と臨床 54 (9), 1056 (2005) 改変]

## 3. 特定使用成績調査における臨床成績

### (1) 臨床成績

#### ① 中耳炎

小児中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、有効率は95.2% (412/433例) であった。中耳炎の種類別有効率は、急性化膿性中耳炎95.5% (400/419例)、滲出性中耳炎88.9% (16/18例) であった。

#### ▼小児中耳炎患者における臨床成績

疾患名	症例数	有効率 (%)				
		0	20	40	60	80
中耳炎	433*	95.2% (412/433例)				
急性化膿性中耳炎	419	95.5% (400/419例)				
慢性化膿性中耳炎	2	2/2例				
滲出性中耳炎	18	88.9% (16/18例)				

\* 複数回答: 急性化膿性中耳炎と滲出性中耳炎の合併症例6例を含む  
 有効率 (%) = (有効症例数 / 有効性解析対象症例数) × 100

**[解析対象]** 小児中耳炎患者 (5ヵ月~11歳) 455例 (有効性解析対象症例433例)

**[方 法]** プロスペクティブ調査 (市販後特定使用成績調査; 調査期間: 2006年2~5月)。クラバモックス [クラブラン酸カリウム/アモキシシリン = 6.4/90mg (力価) /kg/日] が経口投与された患者 [平均1日投与回数1~3回<sup>※1</sup>、クラバモックスとして平均1日投与量48.2~153.0mg (力価) /kg<sup>※2</sup>] における有効率を検討した。

※1 平均1日投与回数

投与回数 (回)	症例数	構成比 (%)
1 ≤ ~ < 2	13	2.9
2 ≤ ~ < 3	434	95.4
3	8	1.8

※2 平均1日投与量

投与量 [mg (力価) /kg]	症例数	構成比 (%)
48.2 ≤ ~ < 96.4	248	54.5
96.4	109	24.0
96.4 < ~ ≤ 153.0	98	21.5

**[評価方法]** 有効性の評価は、特別な基準は設けず、担当医の主観的な判断により、治療期開始から観察期間終了時または投与中止時の臨床症状等を総合的に評価し、改善度を「改善」、「不変」、「悪化」の3段階および「判定不能」で判定した。「改善」を有効症例、「不変」および「悪化」を無効症例として扱い、有効率 (%) は (有効症例数 / 有効性解析対象症例数) × 100として算出した。

**[安全性]** 副作用発現率は23.3% (106/455例) で、そのうち最も高頻度に認められた副作用は異常便を含む下痢22.6% (103/455例) であった。発現した下痢のほとんどが非重篤であり、本剤投与継続中または投与終了・中止により回復または軽快し、脱水症状を伴う下痢、偽膜性大腸炎などの臨床問題となるような重篤な下痢は1例も認められなかった。

[杉田麟也 他: Jpn. J. Antibiot. 60 (4), 221 (2007) 改変]

#### 【用法・用量】(抜粋)

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。

②追加適応症(中耳炎以外)

小児感染症患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、呼吸器感染症における各疾患別有効率は咽頭炎97.1% (134/138例)、喉頭炎96.6% (28/29例)、扁桃炎97.0% (64/66例)、急性気管支炎92.9% (91/98例)であった。また、皮膚感染症には96.6% (28/29例)、膀胱炎には1/2例に有効であった。

▼小児感染症患者における臨床成績

疾患名	症例数	有効率(%)				
		0	20	40	60	80
呼吸器感染症	280*	95.4% (267/280例)				
咽頭炎	138	97.1% (134/138例)				
喉頭炎	29	96.6% (28/29例)				
扁桃炎	66	97.0% (64/66例)				
急性気管支炎	98	92.9% (91/98例)				
皮膚感染症	29	96.6% (28/29例)				
表在性皮膚感染症	24	95.8% (23/24例)				
深在性皮膚感染症	4	4/4例				
リンパ管・リンパ節炎	1	1/1例				
尿路感染症	2	1/2例				
膀胱炎	2	1/2例				
合計	308**	95.1% (293/308例)				

\*重複あり：咽頭炎+喉頭炎25例、咽頭炎+扁桃炎7例、咽頭炎+急性気管支炎8例、扁桃炎+急性気管支炎4例、咽頭炎+喉頭炎+扁桃炎2例、咽頭炎+喉頭炎+急性気管支炎1例、咽頭炎+扁桃炎+急性気管支炎1例  
 \*\*重複あり：呼吸器感染症+皮膚感染症3例  
 有効率(%)=(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100

【解析対象】クラバモックス小児用ドライシロップが初めて投与された小児感染症<sup>※1</sup>患者(3ヵ月~11歳)337例(有効性解析対象症例308例<sup>※2</sup>)

※1 小児感染症：呼吸器感染症(咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎)、  
皮膚感染症(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)、  
尿路感染症(膀胱炎、腎盂腎炎)

※2 内訳：呼吸器感染症280例、皮膚感染症29例、尿路感染症2例(重複あり：呼吸器感染症+皮膚感染症3例)

【方 法】プロスペクティブ調査(市販後特定使用成績調査；調査期間：2007年11月~2008年10月)。クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=6.4/90mg(力価)/kg/日]が経口投与された患者[平均1日投与回数2~3回<sup>※3</sup>、クラバモックスとして平均1日投与量60~154.6mg(力価)/kg<sup>※4</sup>]における有効率を検討した。

※3 平均1日投与回数

投与回数(回)	症例数	構成比(%)
2	334	99.1
3	2	0.6
不明	1	0.3

※4 平均1日投与量

投与量[mg(力価)/kg]	症例数	構成比(%)
60≤~<96.4	15	4.5
96.4	305	90.5
96.4<~≤154.6	15	4.5
不明	2	0.6

【評価方法】有効性の評価は、本剤投与開始から投与終了時または投与中止時の細菌学的検査、臨床症状等を担当医が総合的に判断し、「有効」、「無効」の2段階および「判定不能」で判定した。有効率(%)は(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100として算出した。

【安全性】副作用発現率は12.8% (43/337例)で、その内訳は下痢11.9% (40/337例)、嘔吐0.3% (1/337例)、発疹0.3% (1/337例) および薬疹0.3% (1/337例)であった。

[尾内一信, 岩田 敏他：日化療誌 57(5), 438-451 (2009)改変]

【用法・用量】(抜粋)

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。

## (2)起炎菌別臨床効果

### ①中耳炎

小児中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、治療開始前に肺炎球菌が検出された症例における有効率は、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)検出症例20例、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)検出症例21例を含む肺炎球菌検出症例に対して97.7%(85/87例)を示し、高い臨床効果が示された。また、治療開始前にインフルエンザ菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスが検出された症例における有効率は、それぞれ94.6%(70/74例)、100%(43/43例)と良好な臨床効果であった。A群β溶血性連鎖球菌(適応外菌種)、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌(CNS)を含むその他の菌が検出された症例における有効率は94.1%(32/34例)であった。

### ▼起炎菌別臨床効果

起炎菌	症例数	有効率(%)				
		0	20	40	60	80
肺炎球菌	87*	97.7%(85/87例)				
PSSP	32	96.9%(31/32例)				
PISP	20	100%(20/20例)				
PRSP	21	95.2%(20/21例)				
インフルエンザ菌	74	94.6%(70/74例)				
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	43	100%(43/43例)				
その他の検出菌**	34***	94.1%(32/34例)				

\*: ペニシリン感受性不明14例を含む  
 \*\*: A群β溶血性連鎖球菌(適応外菌種)、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌(CNS)を含む  
 \*\*\*: 2種類の菌が検出された1例を含む  
 有効率(%)=(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100

**【解析対象】** 小児中耳炎患者(5ヵ月~11歳)455例(有効性解析対象症例433例)

**【方 法】** プロスペクティブ調査(市販後特定使用成績調査;調査期間:2006年2~5月)。クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=6.4/90mg(力価)/kg/日]が経口投与された患者[平均1日投与回数1~3回<sup>※1</sup>、クラバモックスとして平均1日投与量48.2~153.0mg(力価)/kg<sup>※2</sup>]における有効率を検討した。

※1 平均1日投与回数

投与回数(回)	症例数	構成比(%)
1~<2	13	2.9
2~<3	434	95.4
3	8	1.8

※2 平均1日投与量

投与量[mg(力価)/kg]	症例数	構成比(%)
48.2~<96.4	248	54.5
96.4	109	24.0
96.4~<153.0	98	21.5

**【評価方法】** 有効性の評価は、特別な基準は設けず、担当医の主観的な判断により、治療開始から観察期間終了時または投与中止時の臨床症状等を総合的に評価し、改善度を「改善」、「不変」、「悪化」の3段階および「判定不能」で判定した。「改善」を有効症例、「不変」および「悪化」を無効症例として扱い、有効率(%)は(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100として算出した。

**【安全性】** 副作用発現率は23.3%(106/455例)で、そのうち最も高頻度に認められた副作用は異常便を含む下痢22.6%(103/455例)であった。発現した下痢のほとんどが非重篤であり、本剤投与継続中または投与終了・中止により回復または軽快し、脱水症状を伴う下痢、偽膜性大腸炎などの重篤な下痢は1例も認められなかった。

[杉田麟也 他: Jpn. J. Antibiot. 60(4), 221(2007)改変]

### 【用法・用量】(抜粋)

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。

### ②追加適応症(中耳炎以外)

小児感染症患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、原因菌別有効率は、肺炎球菌95.0%(19/20例)、黄色ブドウ球菌100%(17/17例)、インフルエンザ菌91.7%(22/24例)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス100%(15/15例)であった。

### ▼起炎菌別臨床効果

起炎菌	症例数	有効率(%)				
		0	20	40	60	80
肺炎球菌	20	95.0%(19/20例)				
黄色ブドウ球菌*	17	100%(17/17例)				
インフルエンザ菌	24	91.7%(22/24例)				
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	15	100%(15/15例)				
その他の検出菌***	35	100%(35/35例)				

\*皮膚感染症からの分離株: 黄色ブドウ球菌6株、化膿レンサ球菌\*\*1株  
 尿路感染症からの分離株: 黄色ブドウ球菌1株  
 上記以外は、すべて呼吸器感染症からの分離株

\*\* : 適応外菌種

有効率(%)=(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100

**【解析対象】** クラバモックス小児用ドライシロップが初めて投与された小児感染症<sup>※1</sup>患者(3ヵ月~11歳)337例(有効性解析対象症例308例<sup>※2</sup>)  
 本剤投与前に細菌学的検査が実施された88例からの分離菌111株が検出された症例

※1 小児感染症: 呼吸器感染症(咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎)、  
 皮膚感染症(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)、  
 尿路感染症(膀胱炎、腎盂腎炎)

※2 内訳: 呼吸器感染症280例、皮膚感染症29例、尿路感染症2例(重複あり: 呼吸器感染症+皮膚感染症3例)

**【方 法】** プロスペクティブ調査(市販後特定使用成績調査;調査期間:2007年11月~2008年10月)。クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=6.4/90mg(力価)/kg/日]が経口投与された患者[平均1日投与回数2~3回<sup>※3</sup>、クラバモックスとして平均1日投与量60~154.6mg(力価)/kg<sup>※4</sup>]における有効率を検討した。

※3 平均1日投与回数

投与回数(回)	症例数	構成比(%)
2	334	99.1
3	2	0.6
不明	1	0.3

※4 平均1日投与量

投与量[mg(力価)/kg]	症例数	構成比(%)
60~<96.4	15	4.5
96.4	305	90.5
96.4~<154.6	15	4.5
不明	2	0.6

**【評価方法】** 有効性の評価は、本剤投与開始から投与終了時または投与中止時の細菌学的検査、臨床症状等を担当医が総合的に判断し、「有効」、「無効」の2段階および「判定不能」で判定した。有効率(%)は(有効症例数/有効性解析対象症例数)×100として算出した。

**【安全性】** 副作用発現率は12.8%(43/337例)で、その内訳は下痢11.9%(40/337例)、嘔吐0.3%(1/337例)、発疹0.3%(1/337例)および薬疹0.3%(1/337例)であった。

[尾内一信, 岩田 敏 他: 日化療誌 57(5), 438-451(2009)改変]

### 【効能・効果】(抜粋)

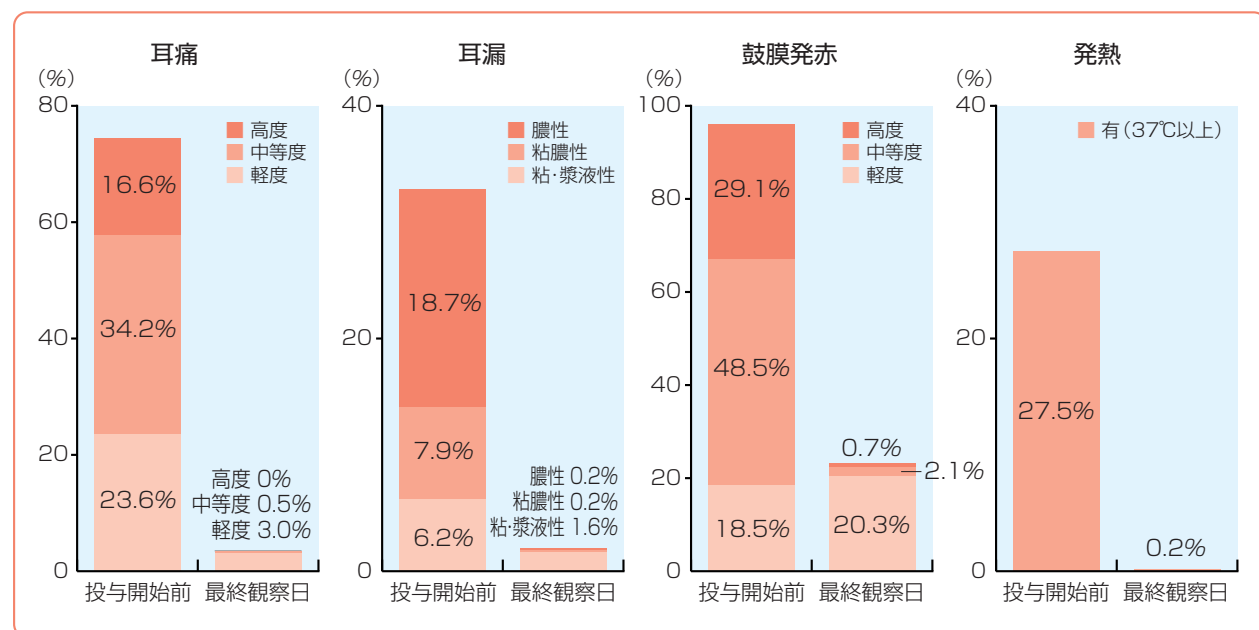
(適応菌種) 本剤に感性的肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC≤2μg/mL)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)

### (3) 症状改善効果

#### ① 中耳炎

小児中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、耳痛は治療期開始前には74.4% (322/433例) に認められたが、最終観察日には95.3%の症例で消失した。耳漏は治療期開始前には32.8% (142/433例) に認められたが、最終観察日には93.7%の症例で消失した。鼓膜発赤は治療期開始前には96.1% (416/433例) に認められたが、最終観察日には75.9%の症例で消失した。また、発熱は治療期開始前には27.5% (119/433例) に認められたが、最終観察日には99.1%の症例で消失した。

#### ▼ 症状の推移 中耳炎：433例



【解析対象】 小児中耳炎患者 (5ヵ月～11歳) 455例 (有効性解析対象症例433例)

【方 法】 プロスペクティブ調査 (市販後特定使用成績調査；調査期間：2006年2～5月)。クラバモックス [クラブラン酸カリウム/アモキシシリン = 6.4/90mg (力価) /kg/日] が経口投与された患者 [平均1日投与回数1～3回<sup>\*1</sup>、クラバモックスとして平均1日投与量48.2～153.0mg (力価) /kg<sup>\*2</sup>] における投与前後の臨床症状 (耳痛、耳漏、鼓膜発赤、発熱) について検討した。

※1 平均1日投与回数

投与回数 (回)	症例数	構成比 (%)
1 ≤ ~ < 2	13	2.9
2 ≤ ~ < 3	434	95.4
3	8	1.8

※2 平均1日投与量

投与量 [mg (力価) /kg]	症例数	構成比 (%)
48.2 ≤ ~ < 96.4	248	54.5
96.4	109	24.0
96.4 < ~ ≤ 153.0	98	21.5

【安全 性】 副作用発現率は23.3% (106/455例) で、そのうち最も高頻度に認められた副作用は異常便を含む下痢22.6% (103/455例) であった。発現した下痢のほとんどが非重篤であり、本剤投与継続中または投与終了・中止により回復または軽快し、脱水症状を伴う下痢、偽膜性大腸炎などの重篤な下痢は1例も認められなかった。

[杉田麟也 他：Jpn. J. Antibiot. 60 (4), 221 (2007)]

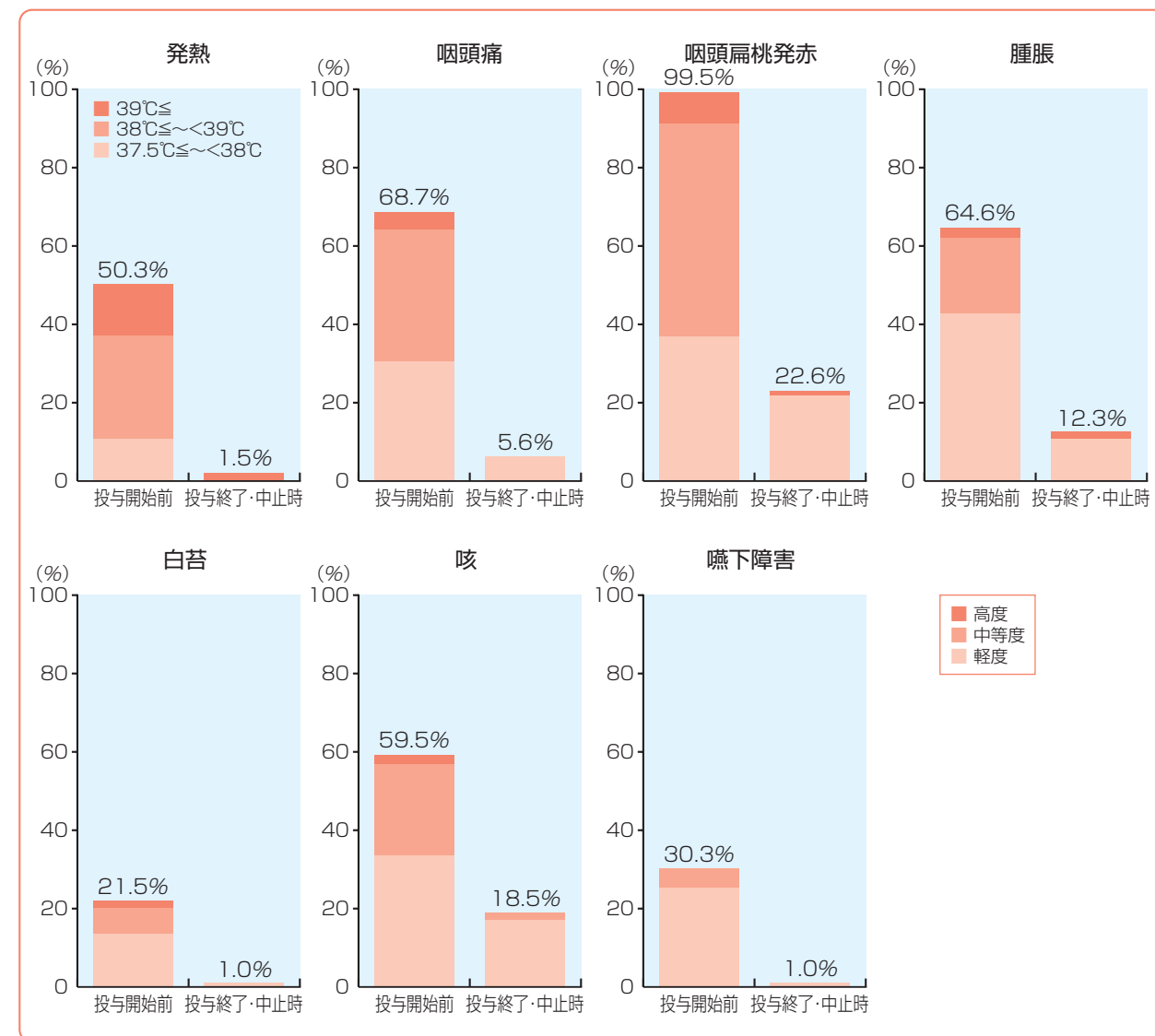
#### 【用法・用量】 (抜粋)

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。

#### ② 追加適応症 (中耳炎以外)

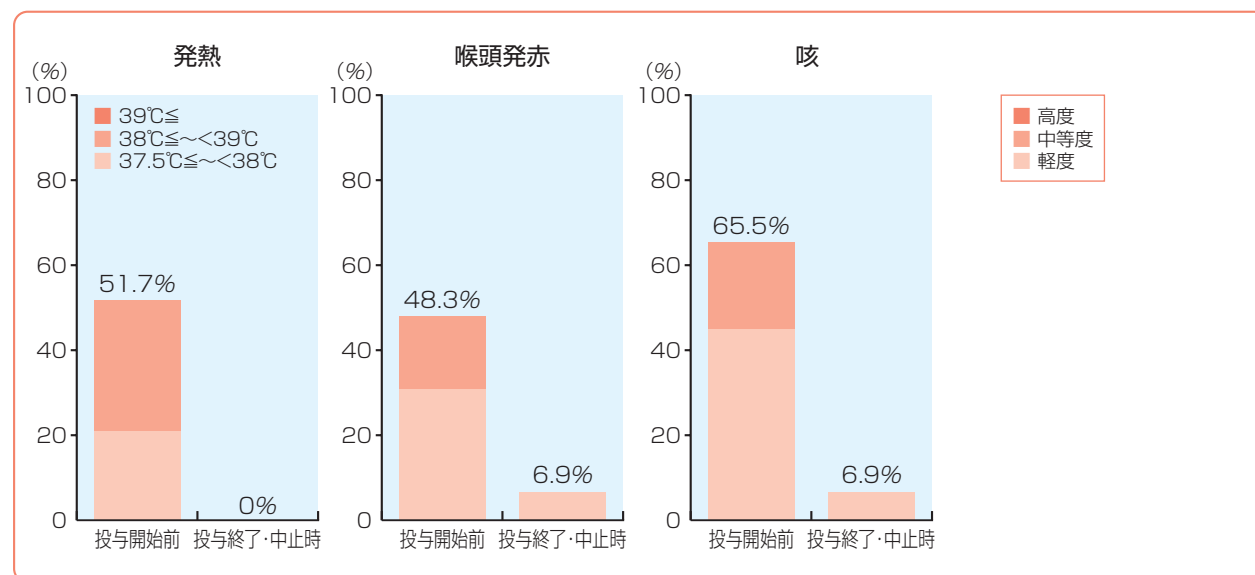
小児感染症患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、呼吸器感染症において、咽頭炎・扁桃炎では、発熱、咽頭痛、白苔、および嚥下障害の消失率は90%以上であり、咽頭扁桃発赤、咳の消失率は80%以下であった。喉頭炎では、発熱の消失率が100%で、喉頭発赤、咳の消失率も85%以上であった。急性気管支炎では、発熱の消失率が98.1%と高かったが、その他の症状の消失率は比較的緩やかであった。

#### ▼ 症状の推移 咽頭炎・扁桃炎：195例

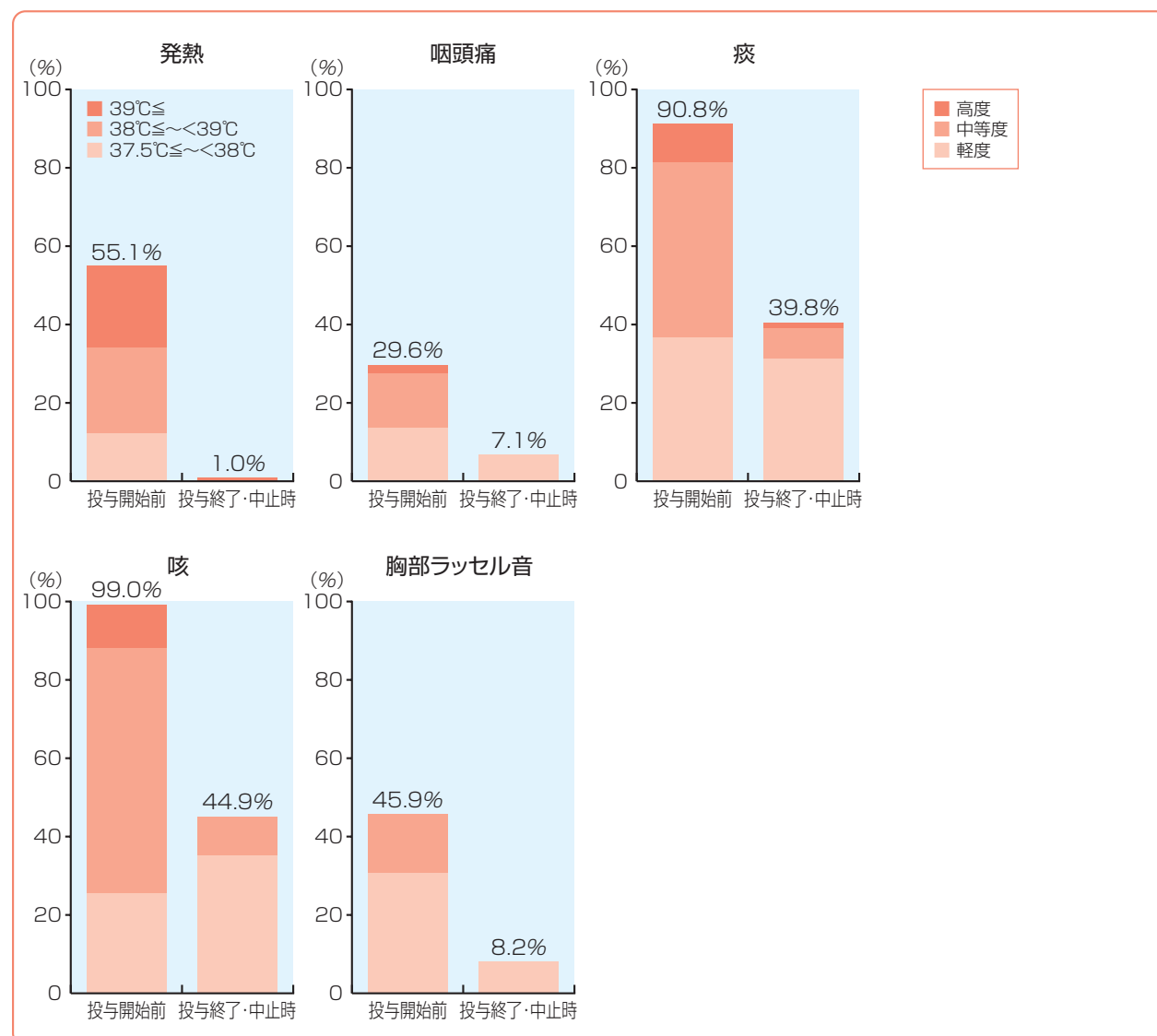


[尾内一信、岩田 敏 他：日化療誌 57 (5), 438-451 (2009)]

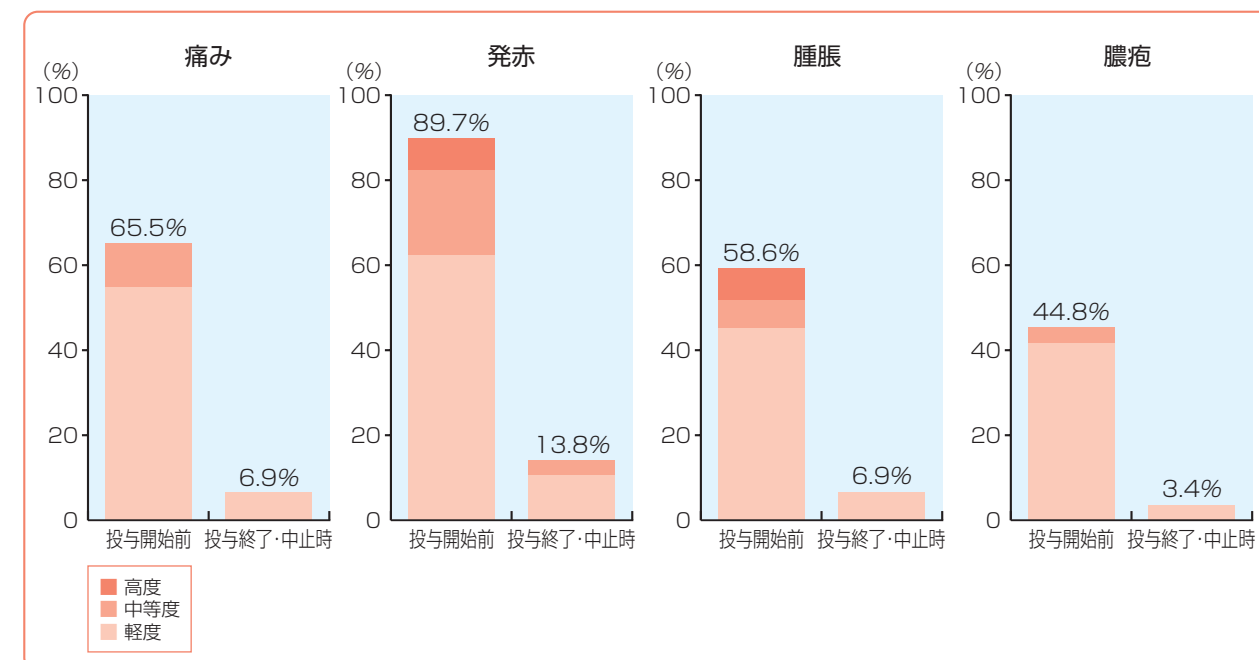
▼症状の推移 喉頭炎：29例



▼症状の推移 急性気管支炎：98例



▼症状の推移 皮膚感染症：29例



【解析対象】 クラバモックス小児用ドライシロップが初めて投与された小児感染症\*1患者(3ヵ月~11歳)337例(有効性解析対象症例308例\*\*2)

\*1 小児感染症：呼吸器感染症(咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎)、  
皮膚感染症(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)、  
尿路感染症(膀胱炎、腎盂腎炎)

\*2 内訳：呼吸器感染症280例、皮膚感染症29例、尿路感染症2例(重複あり：呼吸器感染症+皮膚感染症3例)

【方 法】 プロスペクティブ調査(市販後特定使用成績調査；調査期間：2007年11月~2008年10月)。クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=6.4/90mg(力価)/kg/日]が経口投与された患者[平均1日投与回数2~3回\*\*3、クラバモックスとして平均1日投与量60~154.6mg(力価)/kg\*\*4]において、呼吸器感染症および皮膚感染症における投与前後の主要臨床症状(投与前に患者の20%以上に認められた症状)について検討した。

※3 平均1日投与回数

投与回数(回)	症例数	構成比(%)
2	334	99.1
3	2	0.6
不明	1	0.3

※4 平均1日投与量

投与量[mg(力価)/kg]	症例数	構成比(%)
60≤~<96.4	15	4.5
96.4	305	90.5
96.4<~≤154.6	15	4.5
不明	2	0.6

【評価方法】 本剤投与開始前および投与終了・中止時に、各疾患の臨床症状について、症状の程度を「高度」、「中等度」、「軽度」、「無」の4段階および「不明」で評価した。なお、発熱については「39℃≤」を高度、「38℃≤~<39℃」を中等度、「37.5℃≤~<38℃」を軽度とした。

【安全性】 副作用発現率は12.8%(43/337例)で、その内訳は下痢11.9%(40/337例)、嘔吐0.3%(1/337例)、発疹0.3%(1/337例)および薬疹0.3%(1/337例)であった。

[尾内一信, 岩田 敏 他：日化療誌 57(5), 438-451(2009)]

【用法・用量】(抜粋)

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。

## 4. 副作用

### (1) 副作用の種類と発現頻度

#### ① 国内臨床試験および特定使用成績調査(中耳炎)

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)。

中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査455例中106例(23.3%)に副作用が認められた。その主なものは異常便を含む下痢103例(22.6%)であった(第2回安全性定期報告時)。

#### ▼副作用\*(臨床検査値異常を含む)

	承認時までの状況	第2回安全性定期報告時 特定使用成績調査	合計
調査施設数	12	126	138
調査症例数	107	455	562
副作用等の発現症例数	41	106	147
副作用等の発現件数	51	111	162
副作用等の発現症例率	38.32%	23.30%	26.16%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例[件数]率(%)		
	承認時までの状況	第2回安全性定期報告時 特定使用成績調査	合計
胃腸障害	38(35.51)	106(23.30)	144(25.62)
異常便		20(4.40)	20(3.56)
口唇炎		1(0.22)	1(0.18)
下痢	38(35.51)	83(18.24)	121(21.53)
悪心	1(0.93)	1(0.22)	2(0.36)
口内炎		1(0.22)	1(0.18)
嘔吐	3(2.80)	3(0.66)	6(1.07)
全身障害および投与局所様態	1(0.93)		1(0.18)
無力症	1(0.93)		1(0.18)
感染症および寄生虫症	1(0.93)		1(0.18)
カンジダ性おむつ皮疹	1(0.93)		1(0.18)
臨床検査	1(0.93)		1(0.18)
血中尿素増加	1(0.93)		1(0.18)
代謝および栄養障害	1(0.93)		1(0.18)
乳児および小児期早期の哺育障害	1(0.93)		1(0.18)
皮膚および皮下組織障害	5(4.67)	2(0.44)	7(1.25)
接触性皮膚炎	1(0.93)		1(0.18)
湿疹	2(1.87)	1(0.22)	3(0.53)
そう痒症	1(0.93)		1(0.18)
発疹	1(0.93)	1(0.22)	2(0.36)

\*副作用:医薬品と有害事象との間に、少なくとも因果関係が否定できないものをいう。

[社内資料]

#### ② 特定使用成績調査[追加適応症(中耳炎以外)]

#### ▼使用成績調査における副作用・感染症の発現状況

	特定使用成績調査*
調査施設数	67
調査症例数	337
副作用等の発現症例数	43
副作用等の発現件数	43
副作用等の発現症例率	12.76%

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例[件数]率(%)
胃腸障害	41(12.17%)
下痢	40(11.87%)
嘔吐	1(0.30%)
皮膚および皮下組織障害	2(0.59%)
薬疹	1(0.30%)
発疹	1(0.30%)

\*:使用成績調査は実施していないため、特定使用成績調査の副作用・感染症の発現状況を示す。

[社内資料]

#### ③ 海外臨床試験

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。

[社内資料]

### (2) 下痢・軟便に関する評価

本邦で実施された臨床試験における下痢・軟便に対する評価は、従来の抗菌薬治験とは異なり、小児科領域の特殊性などを考慮し判定の施設間差をできるだけ取り除くために定められた「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」\*(下欄参照)に基づき、患者日記を用いて便性の変化や排便回数を詳細に検討した結果、本剤投与後に無形軟便や泥状便、水様便へ便性が変化したものをすべて副作用とした。その結果、下痢が33.6%(36/107例)、軟便が1.9%(2/107例)にみられたが、大部分が軽度(20例)または中等度(16例)であった。

#### 下痢・軟便の取扱いについて\*

- 1) 水様便および泥状便を下痢、無形軟便を軟便とし、有形軟便は副作用としない。  
ただし、投与前に比べ便性に变化のないものは副作用としない。
- 2) 重症度は下記の基準を参考とする。

排便回数	1~5回	6~10回	11回以上
軟便	軽度	軽度	中等度
泥状便	軽度	中等度	中等度
水様便	中等度	重度	重度

- 3) 原則として便中ウイルス(ロタウイルスなど)をチェックし、陽性の場合には副作用としない。

\*:藤井良知 他: Jpn. J. Antibiot. 51(11), 709(1998)

なお、患者日記の結果を海外のプロトコルで規定された下痢(PDD\*\* : Protocol Defined Diarrhea)の基準に準拠し再集計した結果は、本剤の海外での発現率(12.9%)と類似し8%(9/107例)であった。

\*\*PDD: 1日3回以上の水様便、または2日間連続した1日2回の水様便。または、治験薬/治験の中止に至った下痢、あるいは重篤な有害事象に該当する下痢。

[社内資料]

# 薬物動態

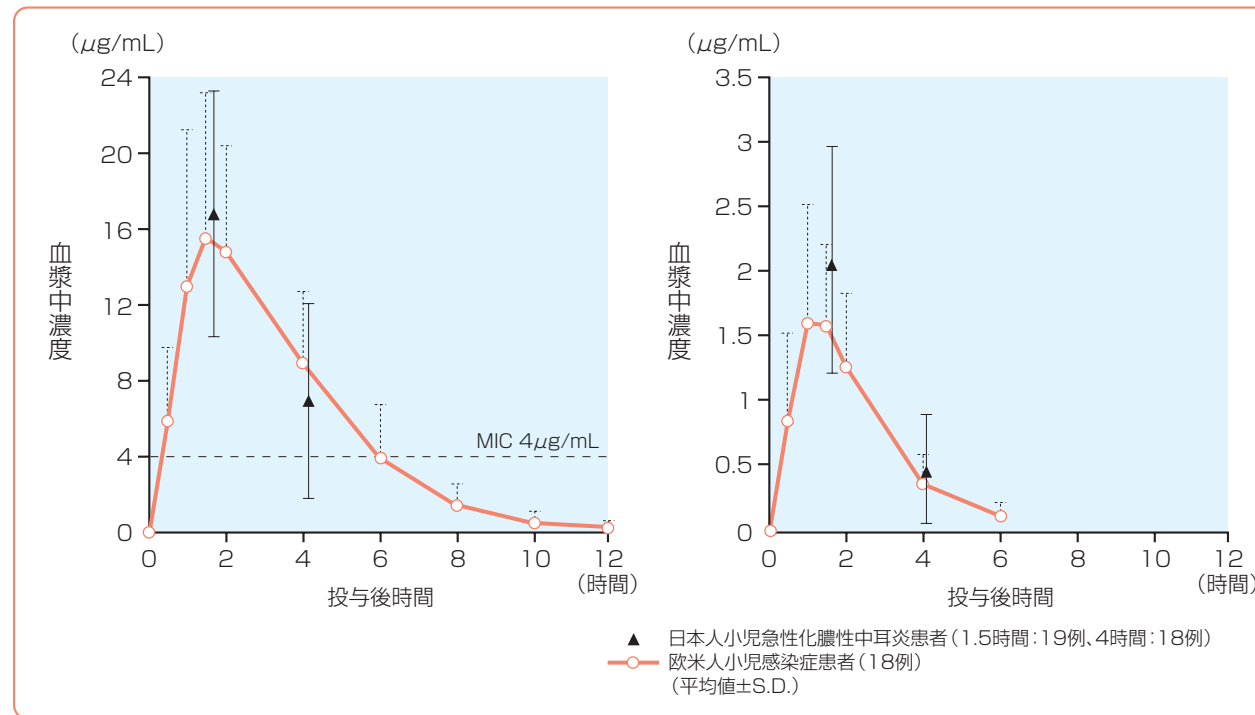
## 1. 吸収

### (1) 日本人小児急性化膿性中耳炎患者および欧米人小児感染症患者における血漿中濃度(欧米人小児感染症患者—海外データ)

日本人小児急性化膿性中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、アモキシシリン、クラブラン酸とも速やかに吸収され、最高血漿中濃度に達すると考えられる投与後1.5時間の平均血漿中濃度は、それぞれ16.8および2.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、血漿中アモキシシリン濃度は投与後4時間においても6.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、アモキシシリンに対するMIC値4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持していることが確認された。欧米人小児感染症患者に対しクラブラン酸カリウム/アモキシシリンを経口投与した結果、アモキシシリンとクラブラン酸の血漿中への出現は0.5時間と早く、その後アモキシシリンはほとんどの被験者において投与後12時間においても検出され、クラブラン酸は大部分の被験者で投与後6時間まで検出された。

#### ▼血漿中アモキシシリン濃度

#### ▼血漿中クラブラン酸濃度



#### 日本人小児急性化膿性中耳炎患者における検討

**【解析対象】** 急性化膿性中耳炎患者(3ヵ月以上12歳未満)

**【方 法】** クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=3.2/45mg(力価)/kg/回]を単回経口投与し、投与後1.5および4時間に採血を実施し、血漿中アモキシシリンおよびクラブラン酸濃度を測定した。

#### 欧米人小児感染症患者における検討

**【解析対象】** 欧米人小児感染症患者(3ヵ月以上12歳未満、体重5~40kg)

**【方 法】** クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=3.2/45mg(力価)/kg/回を食事とともに12時間間隔で1日2回、10日間にわたって反復経口投与し、血漿中アモキシシリンおよびクラブラン酸濃度を測定した。

[社内集計(参考:杉田麟也 他:新薬と臨床 54(9), 1056(2005))]

#### 【効能・効果】(抜粋)

(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、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎

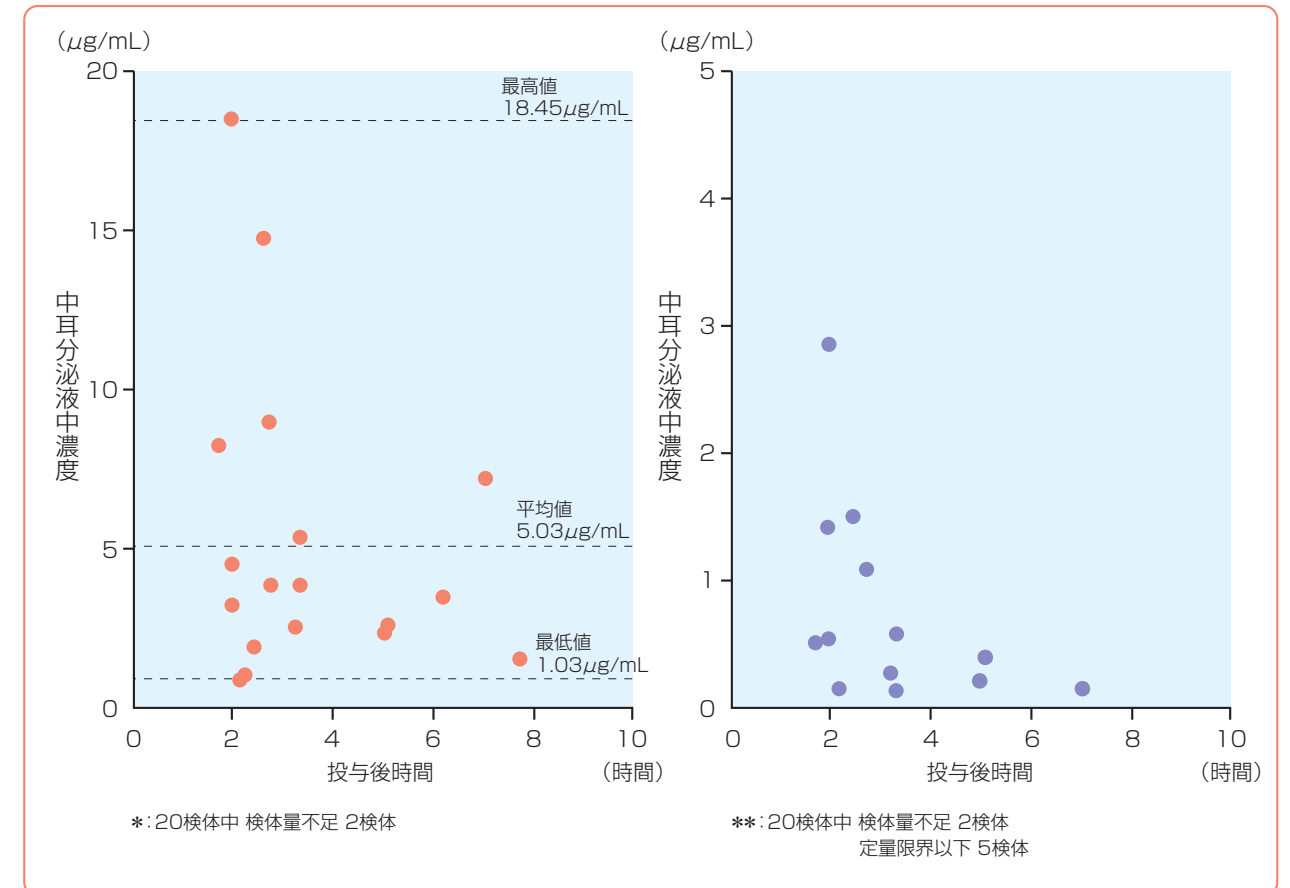
## 2. 分布

### (1) 中耳分泌液中への移行

小児急性化膿性中耳炎患者に対しクラバモックスを経口投与した結果、中耳分泌液中のアモキシシリン濃度は平均5.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1.03~18.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )であり、中耳分泌液中への良好な移行性が確認された。クラブラン酸濃度は0.10~2.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (定量限界以下5検体)であった。

#### ▼中耳分泌液中アモキシシリン濃度 (n=20\*)

#### ▼中耳分泌液中クラブラン酸濃度 (n=20\*\*)



**【解析対象】** 急性化膿性中耳炎患者(3ヵ月以上12歳未満)17例20検体(検体量不足2検体を含む)

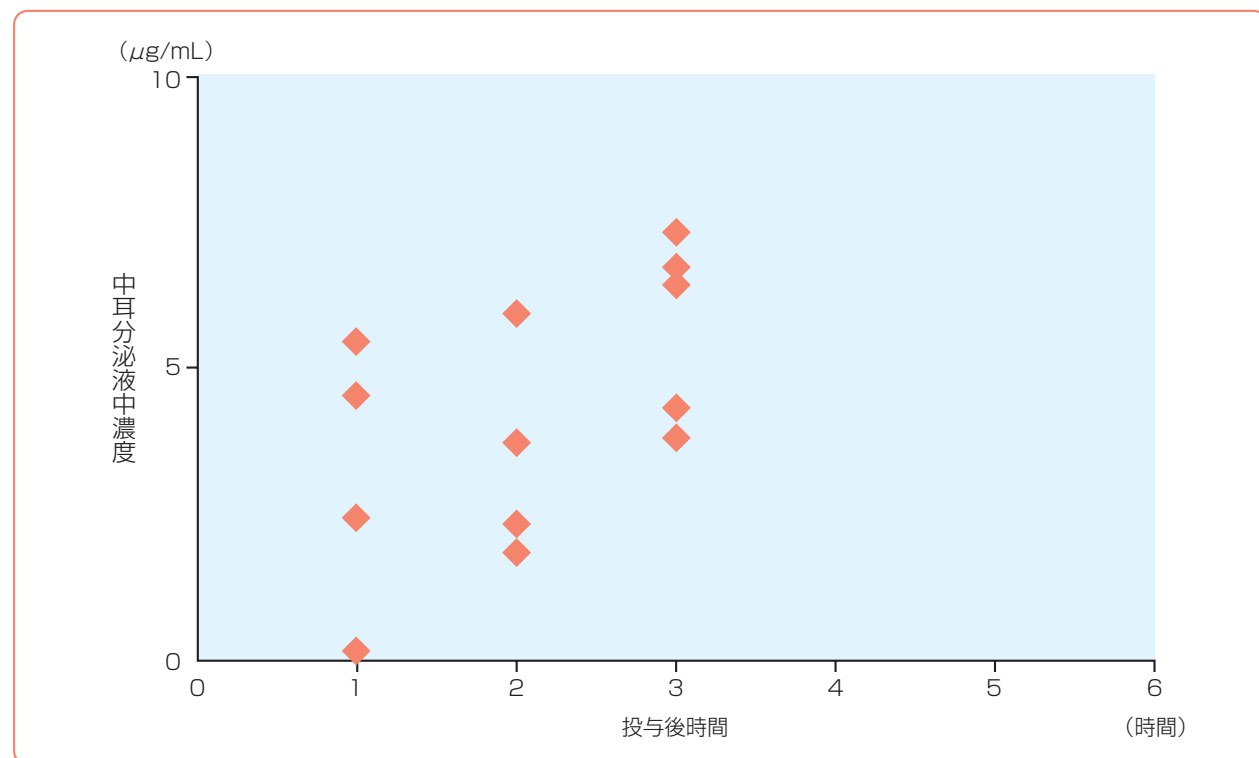
**【方 法】** クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン=6.4/90mg(力価)/kg/日]を1日2回約12時間の間隔をあげ、投与後1.8~7.7時間の任意の時間に中耳分泌液を採取し、アモキシシリンおよびクラブラン酸濃度を測定した。

[杉田麟也 他:新薬と臨床 54(9), 1056(2005)]

## (2)中耳分泌液中への移行(海外データ)

欧米人小児中耳炎患者に対しクラバン酸カリウム/アモキシシリンを経口投与した結果、中耳分泌液中アモキシシリン濃度は投与後1時間で0.2~5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、2時間で1.9~6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均3.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、3時間で3.9~7.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )であった。中耳分泌液中の最高濃度(5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与後3時間)は、血漿中濃度の最高濃度(15.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与後2時間)よりも遅い時間に認められた。アモキシシリンの中耳分泌液中/血漿中濃度比は投与後1、2および3時間でそれぞれ0.32、0.21および0.53であり、アモキシシリンは中耳分泌液中への良好な移行性を示した。

### ▼欧米人小児中耳炎患者における中耳分泌液中アモキシシリン濃度



【解析対象】 欧米人小児中耳炎患者(3ヵ月以上12歳以下) 19例

【方 法】 クラバン酸カリウム/アモキシシリン=3.2/45mg(力価)/kg/回を12時間間隔で1日2回、10日間にわたり反復経口投与した時の初回投与後1、2および3時間の血漿中および中耳分泌液中アモキシシリン濃度をバイオアッセイ法で測定した。なお、初回のみは食事摂取直前に服用し、それ以外は食事とともに服用した。

[社内資料]

## (3)ヒト体液・組織内移行

ヒト体液・組織内移行は良好で、喀痰<sup>1)</sup>、口蓋扁桃組織<sup>2)</sup>、女性性器(子宮動静脈血、子宮各部、卵管、卵巢)<sup>3)</sup>、胆汁<sup>4)</sup>、歯肉・上顎洞粘膜<sup>5), 6)</sup>等へ移行する。

- 1) 松本慶蔵 他: Chemotherapy 30(S-2), 81(1982)
- 2) 波多野努 他: Chemotherapy 30(S-2), 626(1982)
- 3) 張 南薫 他: Jpn. J. Antibiot. 36(3), 481(1983)
- 4) 酒井克治 他: Chemotherapy 30(S-2), 387(1982)
- 5) 伝 春光 他: Chemotherapy 30(S-2), 650(1982)
- 6) 河村正三 他: Jpn. J. Antibiot. 36(3), 500(1983)

## 3. 代謝

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る。

[社内資料]

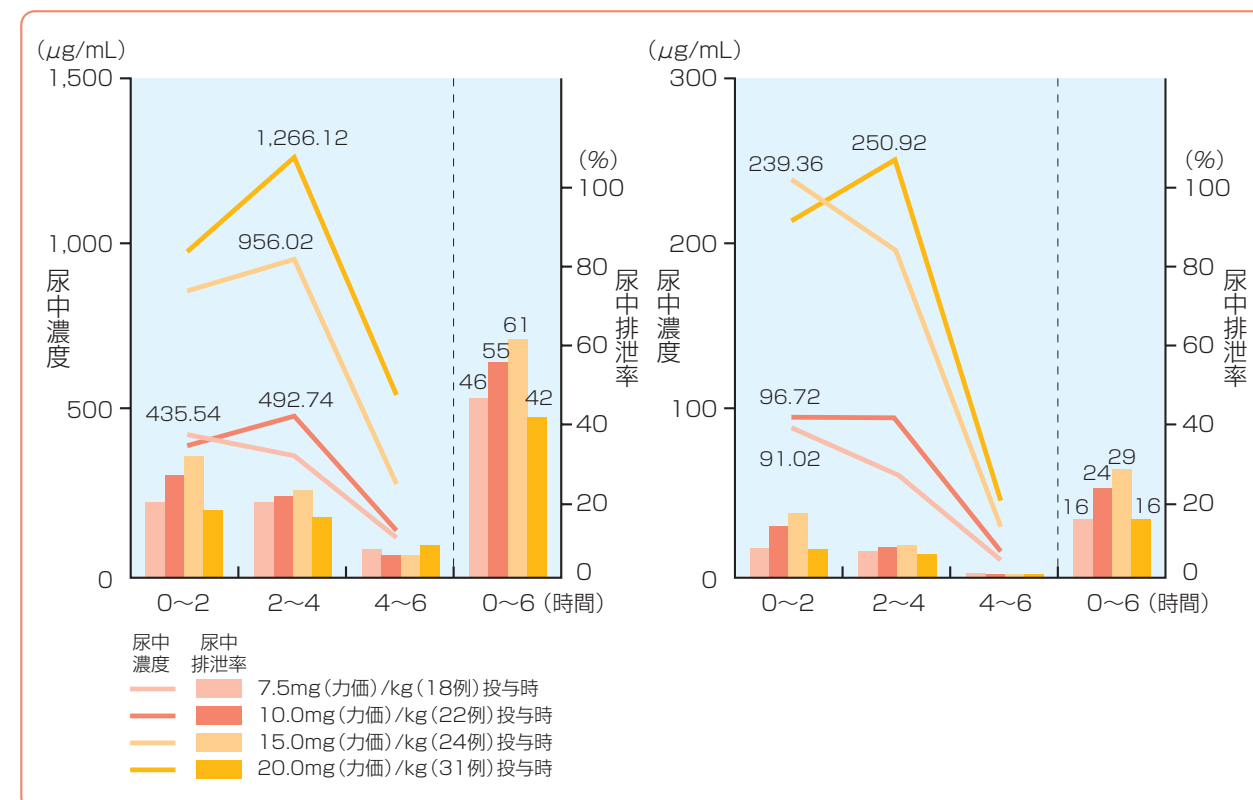
## 4. 排泄

小児にクラバン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA:AMPC=1:2)顆粒剤を経口投与[7.5、10.0、15.0、20.0mg(力価)/kg]したときのアモキシシリンおよびクラバン酸はそれぞれ投与量の42~61%、16~29%が尿中に排泄された。

なおヒト尿中にはアモキシシリンおよびクラバン酸以外の抗菌活性代謝物は認められていない。

### ▼クラバン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA:AMPC=1:2)顆粒剤投与時の尿中アモキシシリン濃度

### ▼クラバン酸カリウム/アモキシシリン水和物(CVA:AMPC=1:2)顆粒剤投与時の尿中クラバン酸濃度



- [長 和彦 他: Jpn. J. Antibiot. 38(2), 253(1985)]  
 [篠崎立彦 他: Jpn. J. Antibiot. 38(2), 269(1985)]  
 [砂川慶介 他: Jpn. J. Antibiot. 38(2), 319(1985)]  
 [宮地幸紀 他: Jpn. J. Antibiot. 38(2), 423(1985)]  
 [本廣 孝 他: Jpn. J. Antibiot. 38(2), 481(1985)]  
 [中山一誠 他: Chemotherapy 30(S-2), 358(1982)]  
 [横田栄作 他: Chemotherapy 30(S-2), 111(1982)]

### 【用法・用量】(抜粋)

通常小児は、クラバモックスとして1日量96.4mg(力価)/kg(クラバ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。

# 非臨床試験に関する事項

## 1. 作用機序

アモキシシリンは合成ペニシリンで、グラム陽性菌、陰性菌の細胞壁合成を阻害し殺菌的な抗菌力を示す<sup>1)</sup>。クラバン酸カリウムはβ-ラクタマーゼを不可逆的に阻害することにより、アモキシシリンの加水分解を防ぐ<sup>2), 3)</sup>。したがって、クラバン酸カリウム/アモキシシリンはアモキシシリン感受性菌に加えて、β-ラクタマーゼを産生するアモキシシリン耐性菌に対しても抗菌力を示す<sup>4), 5)</sup>。

1)三橋 進 他:Chemotherapy 21(8), 1355(1973) 2)横田 健:日本臨床 39(1), 2(1981)  
3)横田 健:日本臨床 39(1), 10(1981) 4)中沢 久 他:Chemotherapy 30(S-2), 1(1982)  
5)三木文雄 他:Chemotherapy 31(S-2), 1(1983)

## 2. 効力を裏付ける薬理試験

### (1)臨床分離株に対する抗菌力(in vitro)

クラバモックス[クラバン酸カリウム/アモキシシリン(CVA:AMPC=1:14)]は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスの臨床分離株に対し優れた抗菌力を示した。

#### ①中耳炎由来株に対するクラバモックスの抗菌力

#### ▼クラバモックスの抗菌力

菌種	株数	抗菌薬	MIC(μg/mL)		
			range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
肺炎球菌*	23	CVA/AMPC (CVA:AMPC=1:14)	≤0.016~1	0.031	1
		CVA/AMPC (CVA:AMPC=1:2)	≤0.016~1	0.031	1
		AMPC	≤0.016~1	0.031	1
		CVA	8~>128	16	>128
		CDTR	≤0.016~1	0.25	1
		CAM	≤0.016~>32	4	>32
		NFLX	2~16	8	8
		PCG	≤0.063~2	≤0.063	2
インフルエンザ菌	37	CVA/AMPC (CVA:AMPC=1:14)	0.125~32	2	16
		CVA/AMPC (CVA:AMPC=1:2)	0.125~32	2	16
		AMPC	0.25~32	2	16
		CVA	16~128	64	128
		CDTR	≤0.016~0.5	0.031	0.25
		CAM	0.25~32	8	16
		NFLX	0.063~0.125	0.125	0.125
		ABPC	0.25~16	1	8
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	7	CVA/AMPC (CVA:AMPC=1:14)	0.063~0.25	0.25	0.25
		CVA/AMPC (CVA:AMPC=1:2)	0.031~0.25	0.125	0.25
		AMPC	0.25~8	2	8
		CVA	≤4~16	8	16
		CDTR	0.031~0.5	0.5	0.5
		CAM	0.063~0.25	0.125	0.25
NFLX	0.125~0.25	0.25	0.25		

\*:ペニシリンGに対するMIC 0.5~1μg/mL 6株に対するCVA/AMPC(CVA:AMPC=1:14)のMICは、0.125μg/mL 1株、0.5μg/mL 3株、1μg/mL 2株であり、ペニシリンGに対するMIC 2μg/mL 3株に対するCVA/AMPC(CVA:AMPC=1:14)のMICはすべて1μg/mLであった。

[方 法] 急性化膿性中耳炎患者(3ヵ月以上12歳未満)81例から検出された10菌種のうち、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスの3菌種について、各種抗菌薬に対するMICを測定した。MICの測定はCLSI[Clinical and Laboratory Standards Institute (HLNCCLS)]法に規定される微量液体希釈法に準じて実施した。

[杉田麟也 他:新薬と臨床 54(9), 1056(2005)改変]

#### 【薬剤略語一覧】

CVA:クラバン酸カリウム AMPC:アモキシシリン CDTR:セフジトレン CAM:クラリスロマイシン  
NFLX:ノルフロキサシン PCG:ペニシリンG ABPC:アンピシリン CFPN:セフカペン CFDN:セフジニル

#### ②小児感染症追加適応症(中耳炎以外)由来株に対するクラバモックスの抗菌力

#### ▼クラバモックスの抗菌力[追加適応症(中耳炎以外)]

菌種	株数	抗菌薬	MIC(μg/mL)		
			range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
肺炎球菌	60	CVA/AMPC*	≤0.06~2	0.125	1
		CDTR	≤0.06~4	0.25	0.5
		CFPN	≤0.06~4	0.5	1
		CFDN	≤0.06~16	0.5	4
		PCG	≤0.06~2	0.125	2
PSSP	29	CVA/AMPC*	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		CDTR	≤0.06~0.5	0.125	0.25
		CFPN	≤0.06~0.5	0.25	0.5
		CFDN	≤0.06~1	0.25	0.5
PISP	20	CVA/AMPC*	0.125~1	0.25	0.5
		CDTR	0.125~0.5	0.5	0.5
		CFPN	0.125~1	0.5	0.5
		CFDN	0.25~4	2	4
PRSP	11	CVA/AMPC*	1~2	1	1
		CDTR	0.5~4	0.5	1
		CFPN	0.5~4	1	1
		CFDN	4~16	4	8
黄色ブドウ球菌(MSSA)	46	CVA/AMPC*	0.25~2	1	2
		CDTR	0.5~1	1	1
		CFPN	1~2	1	2
		CFDN	0.25~0.5	0.25	0.5
インフルエンザ菌	50	CVA/AMPC*	0.125~8	0.5	8
		CDTR	≤0.06~0.5	≤0.06	0.25
		CFPN	≤0.06~4	0.125	2
		CFDN	0.25~16	1	8
		ABPC	0.125~≥128	1	8
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	20	CVA/AMPC*	0.125~0.5	0.25	0.25
		CDTR	≤0.06~1	0.5	1
		CFPN	0.125~1	0.5	1
		CFDN	0.125~0.25	0.125	0.25
肺炎桿菌	30	CVA/AMPC*	1~16	4	8
		CDTR	≤0.06~0.5	0.25	0.25
		CFPN	0.125~1	0.5	1
		CFDN	≤0.06~0.5	0.125	0.25
大腸菌	30	CVA/AMPC*	2~32	4	16
		CDTR	0.125~0.5	0.25	0.5
		CFPN	0.25~1	0.5	1
		CFDN	0.125~1	0.25	0.5
プロテウス・ミラビリス	10	CVA/AMPC*	0.5~32	1	8
		CDTR	≤0.06~64	0.125	0.25
		CFPN	≤0.06~64	≤0.06	0.125
		CFDN	≤0.06~32	≤0.06	0.25
バクテロイデス属	4	CVA/AMPC*	0.5~64	—	—
		CDTR	4~≥128	—	—
		CFPN	16~≥128	—	—
		CFDN	8~≥128	—	—
プレボテラ属	2	CVA/AMPC*	4~64	—	—
		CDTR	32~64	—	—
		CFPN	16~≥128	—	—
		CFDN	16~≥128	—	—

\*:CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:14)

[方 法] 2008年1~8月に全国の一次医療機関において15歳未満の小児(中耳炎患者以外)の皮膚、膿、喀痰、咽頭および尿から分離された菌株(10菌種282株)について、各種抗菌薬に対するMICを測定した。MICの測定はCLSI[Clinical and Laboratory Standards Institute (HLNCCLS)]法に規定される微量液体希釈法に準じて実施した。

[尾内一信, 岩田 敏 他:日化療誌 57(5), 438-451(2009)改変]

#### 【用語解説】

PSSP:ペニシリン感受性肺炎球菌(Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*)  
PISP:ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(Penicillin intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae*)  
PRSP:ペニシリン耐性肺炎球菌(Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*)  
MSSA:メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*)

#### 【効能・効果】(抜粋)

(適応菌種) 本剤に感性的肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC≤2μg/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、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ピビアを除く)

## (2)臨床分離株に対する抗菌力の経年変化(in vitro)

感受性調査において、クラバモックス[クラブラン酸カリウム/アモキシシリン(CVA:AMPC=1:14)]は、2006~2008年の3年間に分離された小児中耳炎の原因菌に対し、感受性の低下傾向は認められなかった。

### ①中耳炎由来株に対するクラバモックスの抗菌力

#### ▼肺炎球菌(中耳炎由来株)

MIC: μg/mL

菌名(株数)	抗菌薬	2006年			2007年			2008年		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
肺炎球菌 (各年:100株)	CVA/AMPC (1:14)	≤0.06	1	1	≤0.06	0.5	1	0.25	1	1
	AMPC	≤0.06	1	1	≤0.06	0.5	1	0.25	1	1
	CDTR	0.25	0.5	1	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5
	CFPN	0.5	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	1
	CFDN	1	4	8	1	4	8	1	4	8
	AZM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
	CAM	32	>64	>64	>64	>64	>64	4	>64	>64
	PCG	0.12	2	2	0.12	1	2	0.25	1	2
PSSP (2006年:46株) (2007年:44株) (2008年:42株)	CVA/AMPC (1:14)	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	AMPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CDTR	0.12	0.25	0.25	≤0.06	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25
	CFPN	0.12	0.25	0.5	0.12	0.25	0.5	0.12	0.5	0.5
	CFDN	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	1	0.25	0.5	1
	AZM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
	CAM	>64	>64	>64	>64	>64	>64	8	>64	>64
	PCG	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
PISP (2006年:33株) (2007年:41株) (2008年:38株)	CVA/AMPC (1:14)	0.5	1	1	0.25	0.5	1	0.5	0.5	1
	AMPC	0.5	1	1	0.25	0.5	1	0.5	0.5	1
	CDTR	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5
	CFPN	0.5	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	1
	CFDN	2	4	4	2	4	4	2	4	4
	AZM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	16	>16	>16
	CAM	>64	>64	>64	>64	>64	>64	2	>64	>64
	PCG	1	1	1	0.5	1	1	1	1	1
PRSP (2006年:21株) (2007年:15株) (2008年:20株)	CVA/AMPC (1:14)	1	2	2	1	2	4	1	1	2
	AMPC	1	2	2	1	2	4	1	1	2
	CDTR	1	1	1	1	1	2	0.5	1	2
	CFPN	1	1	1	1	2	4	1	2	4
	CFDN	8	8	8	8	8	16	8	8	16
	AZM	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
	CAM	2	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	PCG	2	2	2	2	2	4	2	2	2

#### 【薬剤略語一覧】

CVA:クラブラン酸カリウム AMPC:アモキシシリン CDTR:セフジトレン CFPN:セフカペン CFDN:セフジニル  
AZM:アジスロマイシン CAM:クラリスロマイシン PCG:ペニシリンG ABPC:アンピシリン

#### ▼インフルエンザ菌(中耳炎由来株)

MIC: μg/mL

菌名(株数)	抗菌薬	2006年			2007年			2008年		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
インフルエンザ菌 (各年:100株)	CVA/AMPC (1:14)	0.5	4	8	0.5	8	8	0.5	2	8
	AMPC	0.5	8	8	0.5	8	8	0.5	2	8
	CDTR	≤0.06	0.25	0.25	≤0.06	0.25	0.25	≤0.06	0.12	0.25
	CFPN	≤0.06	2	2	≤0.06	2	2	0.5	1	2
	CFDN	0.5	4	8	0.5	8	8	1	4	8
	AZM	2	2	2	1	2	2	1	2	2
	CAM	8	8	16	4	8	8	8	8	8
	ABPC	0.5	4	8	0.25	4	8	0.5	2	4
BLNAS (2006年:62株) (2007年:60株) (2008年:65株)	CVA/AMPC (1:14)	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	AMPC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	CDTR	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12
	CFPN	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	1	1
	CFDN	0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.5	0.25	2	4
	AZM	2	2	2	1	2	2	1	2	2
	CAM	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	ABPC	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	1	1
BLNAR (2006年:34株) (2007年:35株) (2008年:31株)	CVA/AMPC (1:14)	4	8	16	8	8	8	2	8	8
	AMPC	4	8	16	8	8	8	2	8	8
	CDTR	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25
	CFPN	2	4	4	2	4	4	1	2	4
	CFDN	4	8	8	8	8	8	4	8	8
	AZM	1	2	2	1	2	2	1	2	2
	CAM	8	8	16	4	8	8	8	8	8
	ABPC	4	8	8	4	8	8	2	4	8

#### ▼モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス(中耳炎由来株)

MIC: μg/mL

菌名(株数)	抗菌薬	2006年			2007年			2008年		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
モラクセラ (ブランハメラ)・ カタラーリス (各年:50株)	CVA/AMPC (1:14)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
	AMPC	4	8	8	2	4	4	4	8	8
	CDTR	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	CFPN	0.5	1	1	0.5	0.5	1	0.5	1	1
	CFDN	0.25	0.5	0.5	0.12	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25
	AZM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CAM	0.12	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25

**【方 法】** 2006~2008年の毎年1~9月に全国の一次医療機関において15歳未満の小児中耳炎患者の検体(耳漏、上咽頭および鼻汁)より分離された肺炎球菌(各年:100株)、インフルエンザ菌(各年:100株)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス(各年:50株)の3菌種について、各種抗菌薬に対するMICを測定した。MICの測定はCLSI[Clinical and Laboratory Standards Institute (HNCCLS)]法に規定される微量液体希釈法に準じて実施した。

[社内資料]

#### 【用語解説】

PSSP:ペニシリン感受性肺炎球菌(Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*)  
PISP:ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(Penicillin intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae*)  
PRSP:ペニシリン耐性肺炎球菌(Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*)  
BLNAS:β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性(β-lactamase negative ampicillin susceptible)  
BLNAR:β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(β-lactamase negative ampicillin resistant)

### (3)動物感染試験

①ペニシリン耐性肺炎球菌およびβ-ラクタマーゼ非産生ABPC耐性(BLNAR)あるいはβ-ラクタマーゼ産生のインフルエンザ菌による呼吸器感染ラット<sup>1)</sup>において、クラバン酸カリウム、アモキシシリンを持続静注することで本剤のヒトにおける血中濃度推移をラット血中で再現することにより、肺内生菌数を有意に低下させた。

1)Woodnutt G. & Berry V.: Antimicrob. Agents Chemother. 43(1), 29(1999)

②β-ラクタマーゼ産生のアモキシシリン耐性菌(大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、黄色ブドウ球菌)等によるマウス実験的全身感染症(腹腔内接種)<sup>1)~3)</sup>、腎膿瘍(大腸菌接種)<sup>4)</sup>、皮下混合感染症(大腸菌、バクテロイデス・フラギリス接種)<sup>5)</sup>の感染防御試験において、クラバン酸カリウム/アモキシシリン(CVA:AMPC=1:2)はアモキシシリン<sup>1)~5)</sup>より優れた治療効果を示した。

1)中沢 久他: Chemotherapy 30(S-2), 1(1982)  
 2)五島瑳智子他: Chemotherapy 30(S-2), 20(1982)  
 3)西野武志他: Chemotherapy 30(S-2), 42(1982)  
 4)Beale, et al.: AUGMENTIN, Proceedings of the First Symposium, 127(1980)  
 5)渡辺邦友他: Chemotherapy 30(S-2), 39(1982)

### (4)腸内細菌叢への影響

クラバン酸カリウム/アモキシシリン(CVA:AMPC=1:2)およびアモキシシリンをマウスに、2mg/日、7日間連続投与し、盲腸内クロストリジウム・ディフィシルの菌数を非投与群と比較検討した。その結果、偽膜性大腸炎の原因とされるクロストリジウム・ディフィシルの増殖が明らかに少ないことが認められている。これは、クロストリジウム・ディフィシルに対する抗菌力(MIC)が0.01μg/mLであり、アモキシシリンのMIC 0.39μg/mLに比べて、著しく増強されたために菌の出現が阻止されたものと考えられる。

[渡辺邦友他: Chemotherapy 30(S-2), 39(1982)]

## 3. 一般薬理[参考: CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)における結果\*]

クラバン酸カリウム/アモキシシリン(CVA:AMPC=1:2)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。

\*:CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:14)の試験が実施されなかったため、CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)の試験結果を記載  
 [西森司雄他: Chemotherapy 31(S-2), 280(1983)]

## 4. 毒性[参考: CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)における結果\*]

### (1)単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub>,mg/kg)

動物種	年齢	幼若動物(5日齢)			成熟動物(6週齢)		
		投与量			投与量		
	性	経口	皮下	腹腔内	経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	1,734	1,039	1,470	>15,000	6,433	3,925
	雌	1,980	1,042	1,651	>15,000	8,264	4,118
ラット	雄	5,960	3,697	2,639	>15,000 <sup>注)</sup>	5,259	3,878
	雌	5,667	3,573	3,119	>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。

[社内資料]

### (2)反復投与毒性試験

#### ①幼若イヌ(3週齢)に5週間(経口7.5~90mg/kg/日)投与

高用量群でまれに活気消失気味、嘔吐、軟便がみられたが、これら以外に変化は認められなかった。また、上記の所見は休薬により消失した。

[村上氏廣他:基礎と臨床 19(1), 409(1985)]

#### ②成熟ラットに30日間(経口45~4,500mg/kg/日)および26週間(経口30~1,200mg/kg/日)、成熟イヌに35日間(経口45~180mg/kg/日)、および6か月間(経口15~150mg/kg/日)投与

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たが、いずれの所見も1ヵ月間の休薬により消失または著しく減少した。

[幸嶋祥巨他: Chemotherapy 31(S-2), 113(1983)], [Green O.P., et al.: Chemotherapy 31(S-2), 180(1983)]  
 [Breckenridge C.B., et al.: Chemotherapy 31(S-2), 203(1983)], [幸嶋祥巨他: Chemotherapy 31(S-2), 142(1983)]

### (3)生殖発生毒性試験

下記4試験を通じ、交尾・受胎能、分娩・哺育および胎児の外表・内臓・骨格、新生児の発育・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。

#### ①受胎能およ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。

[平川哲孝他: Chemotherapy 31(S-2), 263(1983)]

#### ②出生前およ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。

[Baldwin J.A., et al.: Chemotherapy 31(S-2), 252(1983)]

#### ③胚・胎児発生に関する試験

・ブタに妊娠12~42日目まで150~600mg/kgを経口投与した。

[James P.A., et al.: Chemotherapy 31(S-2), 274(1983)]

・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児の観察をする群と自然分娩を行う群とに分け観察した。

[Baldwin J.A., et al.: Chemotherapy 31(S-2), 238(1983)]

### (4)その他の特殊毒性

#### ①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。

[社内資料]

\*:CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:14)の試験が実施されなかったため、CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)の試験結果を記載

#### 【薬剤略語一覧】

ABPC:アンピシリン PCG:ペニシリンG CEZ:セファゾリン CMZ:セフメタゾール

# 製剤学的事項

## 1. 製剤の安定性

### ■ ボトル製剤

#### ▼製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	試験期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	HDPE ボトル <sup>1)</sup> (密栓)	24ヵ月	帯黄白色に変化 クラブラン酸カリウム由来の分解物がわずかに増加	
中間的試験	30℃ 60%RH	HDPE ボトル <sup>1)</sup> (密栓)	12ヵ月	帯黄白色に変化 クラブラン酸カリウム由来の分解物および アモキシシリン水和物由来の類縁物質がわずかに増加	
加速試験	40℃ 75%RH	HDPE ボトル <sup>1)</sup> (密栓)	6ヵ月	クラブラン酸カリウム力価が減少 クラブラン酸カリウム由来の分解物が増加 アモキシシリン水和物由来の類縁物質がわずかに増加	
苛酷 試験	温度	60℃	HDPE ボトル <sup>1)</sup> (密栓)	1ヵ月	黄白色に変化 クラブラン酸カリウム力価が減少 クラブラン酸カリウム由来の分解物が増加
	湿度	30℃ 75%RH	シャーレ (開放) <sup>2)</sup>	24時間	淡黄褐色に変化 クラブラン酸カリウムおよびアモキシシリン水和物力価が減少 クラブラン酸カリウム由来の分解物および水分が増加 pHが上昇
	光	25℃	シャーレ (曝光) <sup>3)</sup>	白色蛍光ランプ (強度：3,000lux) (照射量：120万lux・hr) +	変化なし
シャーレ (遮光) <sup>4)</sup>			近紫外蛍光ランプ (強度：5W/m <sup>2</sup> ) (照射量：200W・h/m <sup>2</sup> )	変化なし	

- 1) HDPEボトル：高密度ポリエチレンボトル/ポリプロピレンキャップ  
 2) 開放：内容粉末をシャーレに広げた。  
 3) 曝光：内容粉末をシャーレに広げ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーした。  
 4) 遮光：内容粉末をシャーレに広げ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーし、更にアルミニウムホイルでカバーした。

[社内資料]

#### ▼懸濁液の安定性試験

上記「製剤の各種条件下における安定性」に示した長期保存試験、中間的試験および加速試験で保存した各ボトルに水を加えて懸濁液を調製し4℃で10日間保存したとき、クラブラン酸カリウムの力価が懸濁液調製後と比較して約10%減少したものの、表示力価に対して100%以上の力価を維持していた。

[社内資料]

### ■ 分包装剤

#### ▼分包装剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	試験期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	アルミ ニウム袋	3ヵ月	変化なし

[社内資料]

# 〈参考〉急性化膿性中耳炎における臨床試験効果判定基準

## 1. 臨床効果/改善度

「急性化膿性中耳炎」の主要症状について、「化膿性中耳炎における抗菌薬の効果判定基準」に従い、治療期開始日(0日)、中間観察日(投与3日目±1日)および治療期終了日(投与7日目±1日)に評価し、中間観察日および治療期終了日に改善度(著明改善・改善・軽度改善・改善せず)を求めた。さらに中間観察日および治療期終了日の改善度を組み合わせ、臨床効果(著効・有効・やや有効・無効)を判定した。

#### ▼主要症状評価項目

##### 急性化膿性中耳炎

主要症状	程度	配点
耳 痛	高度～中等度	2
	軽度	1
	なし	0
耳閉塞感	高度～中等度	2
	軽度	1
	なし	0
鼓膜(鼓室粘膜)発赤*	高度	3
	中等度	2
	軽度	1
	なし	0
中耳分泌液量	多量	3
	中等量	2
	少量	1
	なし	0

\*：鼓膜(鼓室粘膜)に混濁のみがある場合は、「軽度」と判定する。

[馬場駿吉：臨床薬物治療学大系4. 臨床薬効評価. 情報開発研究所 320. 1987]

#### ▼症状判定基準

主要症状	程度	症状判定基準
耳 痛	高度～中等度	痛くて我慢できない
	軽度	時々痛むが我慢できる
	なし	—
耳閉塞感	高度～中等度	水が耳に入った様にふさがった感じがする
	軽度	時々耳がふさがった感じがするが我慢できる
	なし	—
鼓膜(鼓室粘膜)発赤*	高度	全体が真っ赤である
	中等度	全体がびまん性に赤い
	軽度	鼓膜の後上半部やツチ骨の周辺など、鼓膜の一部が赤い、または鼓室粘膜がやや赤い
	なし	—
中耳分泌液量	多量	外耳道入口付近まで流出または拍動性に流出
	中等量	外耳道内に貯留
	少量	鼓膜あるいは鼓室粘膜が濡れている程度または綿棒で拭くと汚染が認められる程度
	なし	—

\*：鼓膜(鼓室粘膜)に混濁のみがある場合は、「軽度」と判定する。

[社内資料]

### ▼改善度判定表

点数	改善度
4点以上	著明改善
3点以上4点未満	改善
1点以上3点未満	軽度改善
1点未満	改善せず

#### 改善度算出方法

治療開始日と中間観察日、および治療開始日と治療終了日との各評価項目の配点の差を取り、次式に従って点数を計算し、中間観察日および治療終了日における改善度を求める。

#### ・急性化膿性中耳炎

1) 耳痛および耳閉塞感の聴取が可能な場合

$$\text{点数} = \frac{\text{耳痛} + \text{耳閉塞感} + \text{鼓膜(鼓室粘膜)発赤}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌液量}$$

2) 耳痛および耳閉塞感の聴取が不可能な場合

$$\text{点数} = \text{鼓膜(鼓室粘膜)発赤} + \text{中耳分泌液量}$$

[馬場駿吉：臨床薬物治療学大系4. 臨床薬効評価. 情報開発研究所 320, 1987]

### ▼臨床効果判定基準

		中間観察日改善度			
		著明改善	改善	軽度改善	改善せず
治療終了日改善度	著明改善	著効			
	改善	有効			
	軽度改善	やや有効			
	改善せず	無効			

#### <付則>

- 上記判定基準で、「有効」あるいはそれ以下と判定された症例であっても、治療終了日に評価項目のすべてが消失していれば「著効」とする。
- 上記判定基準で「やや有効」あるいはそれ以下と判定された症例であっても、治療終了日に中耳分泌液が消失していれば、他の評価項目が残っていても「有効」とする。
- 上記判定基準で「著効」と判定された症例であっても、治療終了日に中耳分泌液が残存していれば、「有効」とする。

[馬場駿吉：臨床薬物治療学大系4. 臨床薬効評価. 情報開発研究所 320, 1987]

## 2. 細菌学的効果

治療開始日(0日)、中間観察日(投与3日目±1日)および治療終了日(投与7日目±1日)に、耳漏もしくは鼓膜切開あるいは鼓膜穿刺により中耳分泌液を採取し、細菌の分離・同定、菌量およびMICの測定を行い、その測定結果を「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」\*を参考に判定した。

治療開始日の起炎菌と推定される検出菌について、その測定結果より「菌消失」、「菌減少」、「不変」の3段階または「不明」と判定した。起炎菌が複数菌感染の場合は個々の菌について判定した。

### ▼細菌学的効果判定基準

菌消失	投与開始前に検出された菌(起炎菌)が消失している、または中耳分泌液が認められない。 (中間観察日以降、異なる菌種が分離された場合でも起炎菌が消失していれば菌消失と扱う)
菌減少	半定量(3+, 2+, +, ±, -の5段階評価)で1段階の減少、定量で1/10以下に減少した場合をいうが、±→-となった場合には減少としない。
不変	投与前後とも同一の起炎性を有する菌が分離された場合。
不明	投与開始前に起炎菌が不明の場合。 治療終了日または投与中止時に、検査が実施できなかった場合。

\*：藤井良知 他：Jpn. J. Antibiot. 51(11), 709(1998)  
[馬場駿吉：臨床薬物治療学大系4. 臨床薬効評価. 情報開発研究所 320, 1987]

## 取扱い上の注意

### ■ 貯法

湿気を避けて室温保存(本剤は吸湿性)

### ■ 使用期限

包装に表示

## 包装

クラバモックス小児用ドライシロップ：10.1g瓶(懸濁時50mL)



クラバモックス小児用ドライシロップ：0.505g×12包



## クラバモックス小児用ドライシロップの投与に際して

### 1. 体重別処方早見表(1日量)

#### ■ ボトル製剤使用の場合

体重	ドライシロップ			懸濁液	体重	ドライシロップ			懸濁液
	kg	mg(力価)*	g**			mL***	kg	mg(力価)*	
4	386	0.6	3.0	22	2,121	3.3	16.5		
5	482	0.8	3.8	23	2,217	3.5	17.3		
6	578	0.9	4.5	24	2,314	3.6	18.0		
7	675	1.1	5.3	25	2,410	3.8	18.8		
8	771	1.2	6.0	26	2,506	3.9	19.5		
9	868	1.4	6.8	27	2,603	4.1	20.3		
10	964	1.5	7.5	28	2,699	4.2	21.0		
11	1,060	1.7	8.3	29	2,796	4.4	21.8		
12	1,157	1.8	9.0	30	2,892	4.5	22.5		
13	1,253	2.0	9.8	31	2,988	4.7	23.3		
14	1,350	2.1	10.5	32	3,085	4.8	24.0		
15	1,446	2.3	11.3	33	3,181	5.0	24.8		
16	1,542	2.4	12.0	34	3,278	5.2	25.5		
17	1,639	2.6	12.8	35	3,374	5.3	26.3		
18	1,735	2.7	13.5	36	3,470	5.5	27.0		
19	1,832	2.9	14.3	37	3,567	5.6	27.8		
20	1,928	3.0	15.0	38	3,663	5.8	28.5		
21	2,024	3.2	15.8	39	3,760	5.9	29.3		

体重40kg以上の小児への推奨用量は確立しておりません(使用経験がありません)。

\*：小数点第1位を四捨五入

\*\*：小数点第2位を四捨五入

\*\*\*：ドライシロップ約1gあたり、4.5mLの水で調製したときの1日あたりの総量を示す。[懸濁液1日量:0.75mL/kg×体重(kg)で算出し、小数点第2位を四捨五入]

## 関連情報

- 承認番号 21700AMX00132000
- 承認年月 2005年11月
- 薬価基準収載年月 2005年12月
- 販売開始年月 2006年1月
- 国際誕生年月日 1981年4月3日
- 再審査期間 6年(2011年10月満了)
- 効能・効果追加 2007年9月

### ■ 分包装剤使用の場合

#### 【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】

- (1) 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。
- (2) 分包装剤を使用する場合は、次表の体重換算による服用量を目安とし、症状に応じて適宜投与量を決めること。

1日量(ドライシロップとして)	1.01g	2.02g	3.03g	4.04g	5.05g	6.06g
体 重	6~10kg	11~16kg	17~23kg	24~30kg	31~36kg	37~39kg

ボトル製剤を使用する場合は、1日量(調製後懸濁液として)が0.75mL/kgになるよう調製すること。

【表中の数字は、1日投与量mg(力価)/kgを示します】 ■ : 服用量の目安 誤差: 1日投与量mg(力価)/kg÷96.4mg

1日量 (ドライ シロップ として)	1.01g		2.02g		3.03g		4.04g		5.05g		6.06g	
	0.505g 1包/回 mg(力価)/kg	誤差 (%)	0.505g 2包/回 mg(力価)/kg	誤差 (%)	0.505g 3包/回 mg(力価)/kg	誤差 (%)	0.505g 4包/回 mg(力価)/kg	誤差 (%)	0.505g 5包/回 mg(力価)/kg	誤差 (%)	0.505g 6包/回 mg(力価)/kg	誤差 (%)
6	107.2	111%										
7	91.8	95%	183.7	191%								
8	80.4	83%	160.7	167%								
9	71.4	74%	142.9	148%								
10	64.3	67%	128.6	133%								
11	58.4	61%	116.9	121%								
12	53.6	56%	107.2	111%								
13	49.5	51%	98.9	103%								
14			91.8	95%	137.8	143%						
15			85.7	89%	128.6	133%						
16			80.4	83%	120.5	125%						
17			75.6	78%	113.5	118%						
18			71.4	74%	107.2	111%						
19			67.7	70%	101.5	105%						
20					96.4	100%						
21					91.8	95%	122.5	127%				
22					87.7	91%	116.9	121%				
23					83.9	87%	111.8	116%				
24					80.4	83%	107.2	111%				
25					77.1	80%	102.9	107%				
26					74.2	77%	98.9	103%				
27							95.2	99%	119.1	124%		
28							91.8	95%	114.8	119%		
29							88.7	92%	110.8	115%		
30							85.7	89%	107.2	111%		
31							83.0	86%	103.7	108%		
32							80.4	83%	100.5	104%		
33							77.9	81%	97.4	101%		
34									94.5	98%	113.5	118%
35									91.8	95%	110.2	114%
36									89.3	93%	107.2	111%
37									86.9	90%	104.3	108%
38									84.6	88%	101.5	105%
39									82.4	86%	98.9	103%

規定の用法・用量を下回る場合、適応症、原因菌によっては、有効性の低下が懸念されます。これらを考慮して、適宜投与量をお決めください。

#### ■ 資料請求先

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

カスタマー・ケア・センター

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)