

# 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2008に準拠して作成

**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<sup>®</sup> 小児用配合ドライシロップ**

**CLAVAMOX<sup>®</sup> combination Dry Syrup for pediatric**

剤形	用時懸濁して用いるシロップ剤（ドライシロップ）
製剤の規制区分	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）
規格・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)
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（JAN） 洋名：Potassium Clavulanate・Amoxicillin Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	販売承認年月日：2009年6月23日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2010年5月28日（販売名変更による） 発売年月日：2006年1月17日（ボトル製剤） 2010年1月12日（0.505g分包製剤） 2010年9月15日（1.01g分包製剤）
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL:0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く) FAX:0120-561-047(24時間受付) 医療関係者向けホームページ <a href="http://glaxosmithkline.co.jp/medical/">http://glaxosmithkline.co.jp/medical/</a>

本IFは2010年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

# IF利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

### 2. IFとは

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

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

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「IF記載要領2008」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

①「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008年9月)

## 略号一覧

---

ABPC：アンピシリン  
AMPC：アモキシシリン  
BLNAR： $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株  
CAM：クラリスロマイシン  
CDTR：セフジトレン  
CEZ：セファゾリン  
CMZ：セフメタゾール  
CVA：クラブラン酸  
NFLX：ノルフロキサシン  
PCG：ペニシリンG  
PISP：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌  
PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌  
PSSP：ペニシリン感受性肺炎球菌

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的、製剤学的特性 …………… 1

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 …………… 7
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 …………… 7
  - (2) 製剤の物性 …………… 7
  - (3) 識別コード …………… 7
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、  
比重、無菌の旨及び安定なpH域等… 7
2. 製剤の組成 …………… 7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 7
  - (2) 添加物 …………… 7
  - (3) その他 …………… 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8

5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) … 9
7. 溶出性 …………… 9
8. 生物学的試験法 …………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 10
11. 力価 …………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 … 10
14. その他 …………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 11
2. 用法及び用量 …………… 11
3. 臨床成績 …………… 11
  - (1) 臨床データパッケージ …… 11
  - (2) 臨床効果 …………… 11
  - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 …… 14
  - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 …… 14
  - (5) 検証的試験 …………… 14
  - (6) 治療の使用 …………… 15

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物  
又は化合物群 …………… 17
2. 薬理作用 …………… 17
  - (1) 作用部位・作用機序 …………… 17
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 21
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 24

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 25
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 25
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 25
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 25
  - (4) 中毒域 …………… 26
  - (5) 食事・併用薬の影響 …… 26
  - (6) 母集団解析により判明した  
薬物体内動態変動要因 …… 26
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 26
  - (1) コンパートメントモデル …… 26
  - (2) 吸収速度定数 …………… 26
  - (3) バイオアベイラビリティ …… 26
  - (4) 消失速度定数 …………… 26
  - (5) クリアランス …………… 27

(6) 分布容積	27
(7) 血漿蛋白結合率	27
3. 吸収	27
4. 分布	27
(1) 血液 - 脳関門通過性	27
(2) 血液 - 胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
5. 代謝	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	29
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	30
(1) 排泄部位及び経路	30
(2) 排泄率	30
(3) 排泄速度	30
7. 透析等による除去率	30

## 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	31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	35
7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	37
(1) 副作用の概要	37
(2) 重大な副作用と初期症状	38
(3) その他の副作用	41
(4) 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧	42
(5) 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	43
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び	

試験法	44
-----	----

9. 高齢者への投与	45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	46
15. その他の注意	47
16. その他	48

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	49
(1) 薬効薬理試験	49
(2) 副次的薬理試験	49
(3) 安全性薬理試験	49
(4) その他の薬理試験	49
2. 毒性試験	49
(1) 単回投与毒性試験	52
(2) 反復投与毒性試験	52
(3) 生殖発生毒性試験	52
(4) その他の特殊毒性	52

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	53
2. 有効期間又は使用期限	53
3. 貯法・保存条件	53
4. 薬剤取扱い上の注意点	53
(1) 薬局での取り扱いについて	53
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意 すべき必須事項等）	53
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
12. 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	54
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55

---

## XI. 文 献

1. 引用文献 .....56
2. その他の参考文献 .....57

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....58
2. 海外における臨床支援情報 .....59

## XIII. 備考

- その他の関連資料 .....60

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

クラバモックス®小児用配合ドライシロップは、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であるCVAと広範囲に抗菌活性を有するペニシリン系抗生物質であるAMPCとを1：14の比率で配合した抗生物質製剤である。

米国では、Augmentin ES-600®として、ペニシリン耐性肺炎球菌（ペニシリンMIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ）を含む肺炎球菌ならびに $\beta$ -ラクタマーゼ産生株を含むインフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスを起炎菌とする小児急性中耳炎に対する治療薬として、2001年6月に承認されている。

本邦においては、小児用としてCVAとAMPCの配合比が1：2のオーグメンチン®小児用顆粒が1987年に承認・発売されて、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症などを適応として汎用されてきた。

中耳炎は、小児において最も罹患する頻度の高い感染症の1つで、従来、経口抗生物質による治療で容易に治癒し、予後は良好とされてきた。しかし、近年、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する耐性菌に加え、これとは異なる耐性機序を有するペニシリン耐性肺炎球菌等の耐性菌が増加傾向にあり、それに伴い、中耳炎においても遷延例や反復例などの難治例の増加が問題となっている。

そこで、それら耐性菌に対しても治療効果を有する薬剤として、クラバモックス®小児用ドライシロップの開発に着手、国内において小児の中耳炎を対象とした臨床試験を実施した結果、ペニシリン耐性株（PCGに対するMIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ）を含む肺炎球菌ならびに $\beta$ -ラクタマーゼ産生株を含むインフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスを起炎菌とする「中耳炎」に対する本剤の有用性が確認され、2005年11月、承認を取得した。

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治療選択薬として推奨されている。

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、既に臨床の場に供されていたオーグメンチン®小児用顆粒と同等以上の利点があると考えられ、承認審査過程において、同一の成分で配合比及び適応症の異なる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、及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、本剤の安全性及び有効性が確認された。

さらに2009年10月に調剤の簡便化に寄与できる包装形態として分包製剤の承認を取得した。

なお、医療事故防止の観点から、2010年5月に販売名をクラバモックス®小児用ドライシロップからクラバモックス®小児用配合ドライシロップに変更した。

## 2. 製品の治療学的、製剤学的特性

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ない。
2. ペニシリン耐性肺炎球菌（ペニシリンGに対するMIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ）を含む肺炎球菌に高い起炎菌消失率を示す。
3. 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す。
4. 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す。
5. 小児の上気道感染症及び急性化膿性中耳炎の主要起炎菌に良好な抗菌活性（*in vitro*）を示す。
6. 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）であった。

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）。

本剤の国内臨床試験では報告されていないが、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る。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

クラバモックス®小児用配合ドライシロップ

(2) 洋名

CLAVAMOX® combination Dry Syrup for pediatric

(3) 名称の由来

Potassium Clavulanate (クラブラン酸カリウム) と Amoxicillin Hydrate (アモキシシリン水和物) の配合剤であることから命名した。

### 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)

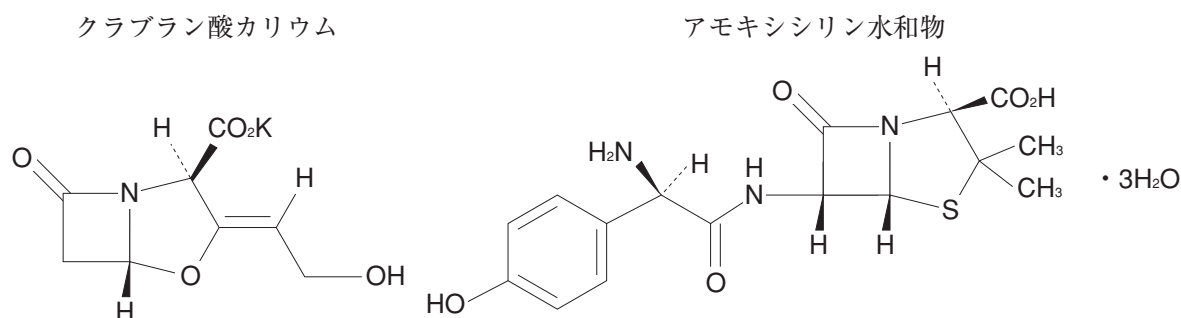
(2) 洋名 (命名法)

Potassium Clavulanate (JAN)、Clavulanic Acid (INN)  
Amoxicillin Hydrate (JAN)、Amoxicilline (INN)

(3) ステム

アモキシシリン ペニシリン系抗生物質：-cilline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

クラブラン酸カリウム：

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>

分子量：237.25

アモキシシリン水和物：

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

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（日局）

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（日局）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CVA/AMPC

治験番号：BRL25000 ES-600

## 7. CAS登録番号

クラブラン酸カリウム：61177-45-5

アモキシシリン水和物：61336-70-7

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

クラブラン酸カリウム：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

アモキシシリン水和物：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

クラブラン酸カリウム：水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくい。

アモキシシリン水和物：水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

#### (3) 吸湿性

クラブラン酸カリウム：30℃、相対湿度30%以上で吸湿し始める。

アモキシシリン水和物：該当資料なし。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点） クラブラン酸カリウム：約167℃（分解）

アモキシシリン水和物：約195℃（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

クラブラン酸カリウム：pKa = 約2.4

アモキシシリン水和物：pKa<sub>1</sub>' = 2.6、pKa<sub>2</sub>' = 7.3、pKa<sub>3</sub>' = 9.7

#### (6) 分配係数

該当資料なし。

#### (7) その他の主な示性値

##### 1) 旋光度

クラブラン酸カリウム： $[\alpha]_D^{20}$ ：+53～63°（脱水物に換算したものの0.5g，水，50mL，100mm）

アモキシシリン水和物： $[\alpha]_D^{20}$ ：+290～315°（脱水物に換算したものの0.1g，水，100mL，100mm）

##### 2) 紫外吸収スペクトル

クラブラン酸カリウム：特異吸収を認めない。

アモキシシリン水和物： $\lambda_{\max}$  228nm、 $\lambda_{\max}$  272nm

##### 3) pH

クラブラン酸カリウム：本品0.1gを水10mLに溶かした液のpHは6.0～8.0である。

アモキシシリン水和物：－

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物の安定性

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

## 3. 有効成分の確認試験法

クラブラン酸カリウム：日局「クラブラン酸カリウム」による。

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。

## 4. 有効成分の定量法

クラブラン酸カリウム：日局「クラブラン酸カリウム」による。

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、規格及び性状

剤形	用時懸濁して用いるシロップ剤（ドライシロップ）
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。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし。

#### (3) 識別コード

なし。

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

pH：5.0～6.6

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1.01g中、日局クラブラン酸カリウム42.9mg（力価）及び日局アモキシシリン水和物600mg（力価）を含有する。

#### (2) 添加物

添加物として軽質無水ケイ酸、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）、キサントガム、含水二酸化ケイ素、香料を含有する。

#### (3) その他

なし。

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

[ボトル製剤] 使用時、十分に振り混ぜること。

## 4. 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)	2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及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
	40℃ 75%RH	アルミニウム袋	3ヵ月	クラブラン酸力価が減少 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
過酷試験	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 クラブラン酸及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及び水分が増加 pHが上昇
	光 25℃	シャーレ (曝光) <sup>3</sup>	白色蛍光ランプ (強度：3000lux) (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：5 W/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。

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

[ボトル製剤]

### (1) 調製法

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 (懸濁液50mL)	45mL	0.75mL/kg

### (2) 懸濁液調製後の注意

- 1) 投与時：使用時、十分に振り混ぜること。
- 2) 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。

### (3) 懸濁液の安定性試験

「4. 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、中間的試験及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。

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII. 備考 その他の関連資料 1. クラバモックス小児用ドライシロップ配合変化試験成績」の項参照。

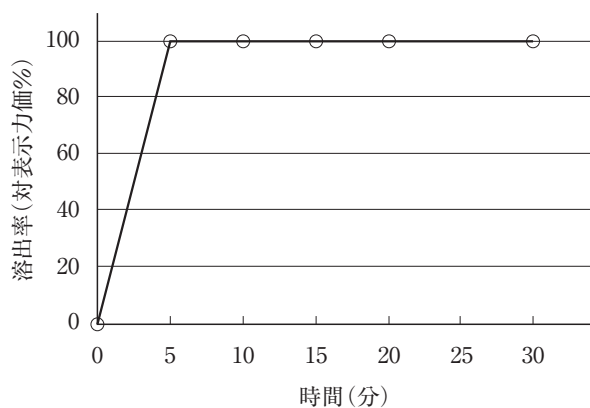
## 7. 溶出性

(方法) 日局 溶出試験法、パドル法

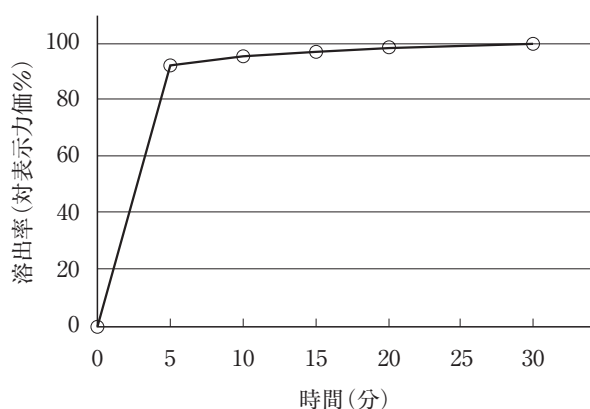
条件 回転数 毎分75回転

試験液 水 900mL

(結果) クラブラン酸



アモキシシリン



## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

クラブラン酸カリウム及びアモキシシリン水和物：日局 紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

クラブラン酸カリウム及びアモキシシリン水和物：日局 液体クロマトグラフ法

## 11. 力価

クラブラン酸カリウム：

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

アモキシシリン水和物：

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

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

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。

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

特になし

## 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

### 2. 用法及び用量

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、アモキシシリン水和物として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。
- 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）0.75mL/kgになるよう調製すること〔「適用上の注意」の項参照〕。

（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。

- 体重換算による分包製剤の服用量の概算表を作成するにあたっては、承認用量（1日あたり96.4mg/kg）からの誤差が最小となるよう体重幅を設定した。

分包製剤を用いる場合の概算服用量は、いずれの投与量も特定使用成績調査での投与経験（48.2mg/kg/日～153.0mg/kg/日）の範囲内であり、有効性、安全性に問題はないと考えられた。

### 3. 臨床成績

- 臨床データパッケージ

該当しない

- 臨床効果

以下に、本剤の本邦及び海外にて実施された臨床成績を示す。なお、中耳炎以外の適応症については、CVA/AMPC（CVA：AMPC＝1：2）顆粒剤での臨床成績である。

1) 本邦にて実施された臨床試験成績（中耳炎）<sup>1)</sup>

・臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験（654試験）

3ヵ月～11歳の小児中耳炎患者を対象とし、クラバモックス（CVA/AMPC = 6.4/90mg/kg/日）を12時間ごとに7日間経口投与したときの、治療開始後6～8日の臨床効果（有効以上と判定された有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）を以下に示す。

臨床効果（有効以上と判定された有効率）

起炎菌	n/N	%
解析集団全例	72/77	94
すべての肺炎球菌	16/16	100
PSSP：肺炎球菌 ペニシリンG MIC ≤ 0.063 μg/mL	8/8	100
PISP：肺炎球菌 ペニシリンG MIC ≥ 0.125 μg/mL ~ ≤ 1 μg/mL	5/5	100
PRSP：肺炎球菌 ペニシリンG MIC = 2 μg/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	29/31	94
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	4/5	80
黄色ブドウ球菌	3/4	75
化膿レンサ球菌	1/1	100

細菌学的効果（菌消失率）

起炎菌	n/N	%
すべての肺炎球菌	16/16	100
PSSP：肺炎球菌 ペニシリンG MIC ≤ 0.063 μg/mL	8/8	100
PISP：肺炎球菌 ペニシリンG MIC ≥ 0.125 μg/mL ~ ≤ 1 μg/mL	5/5	100
PRSP：肺炎球菌 ペニシリンG MIC = 2 μg/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	30/30 <sup>注)</sup>	100
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	4/4 <sup>注)</sup>	100
黄色ブドウ球菌	2/4	50
化膿レンサ球菌	1/1	100

注) 判定が不明な症例は集計から除いた。

本剤で1%を超える発現率であった有害事象を以下に示す。なお、ここに示す有害事象は、すべてが副作用\*であることを意味しない。

\*副作用：医薬品と有害事象との間に、少なくとも因果関係の可能性のあるものをいう。

有害事象 (> 1%)

有害事象	N = 107
下痢	37 (35%)
嘔吐	4 (4%)
軟便	2 (2%)
鼻咽頭炎	5 (5%)
インフルエンザ	4 (4%)
急性化膿性中耳炎	3 (3%)
急性中耳炎	2 (2%)
湿疹	2 (2%)
接触性皮膚炎	2 (2%)
発熱	2 (2%)

当該臨床試験における下痢・軟便に対する評価は、患者日記を使用し「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」<sup>2)</sup>を参考に調査を行った。その結果、下痢が35% (37/107例)、軟便が2% (2/107例) にみられた。しかし、これらの39例のなかには、脱水症状などの全身症状に影響を及ぼすような症例はみられず、大部分は軽度 (20例) 又は中等度 (17例) であった。

なお、これら症例のうち、本剤投与中に下痢・軟便が回復しなかった症例の割合はその11% (12/107例) であり、これら12例すべてが投与終了後8日後までに回復をみている。

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

下痢・軟便の集計

本剤投与中に下痢・軟便が回復しなかった例数	12/107例 (11%)
PDD*発現例数	9/107例 (8%)

\*PDD : 1日3回以上の水様便、又は2日間連続した1日2回の水様便、又は、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。

2) 海外にて実施された臨床試験成績 (中耳炎)

・臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験 (536試験)

3~50ヵ月の小児急性中耳炎患者521人に、クラバモックス (CVA/AMPC = 6.4/90mg/kg/日) を12時間ごとに10日間経口投与したときの治療開始後12~14日における臨床効果 (有効率 : 治癒率 + 改善率) を以下に示す。

臨床効果 (有効率)

起炎菌	n/N	%	95% CI*
すべての肺炎球菌	122/137	89.1	(82.6, 93.7)
PRSP : 肺炎球菌ペニシリンG MIC = 2 µg/mL	17/20	85.0	(62.1, 96.8)
PRSP : 肺炎球菌ペニシリンG MIC = 4 µg/mL	11/14	78.6	(49.2, 95.3)
インフルエンザ菌	141/162	87.0	(80.9, 91.8)
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	22/26	84.6	(65.1, 95.6)

\*CI = 信頼区間 : 95%信頼区間は多重性の調整は行っていない。

また、治療開始後4~6日の細菌学的効果 (有効率 : 菌消失率 + 菌交代率) を以下に示す。

細菌学的効果（有効率）

起炎菌	n/N	%	95% CI*
すべての肺炎球菌	121/123	98.4	(94.3, 99.8)
PRSP：肺炎球菌ペニシリンG MIC = 2 μg/mL	19/19	100	(82.4, 100.0)
PRSP：肺炎球菌ペニシリンG MIC = 4 μg/mL	12/14	85.7	(57.2, 98.2)
インフルエンザ菌	75/81	92.6	(84.6, 97.2)
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	11/11	100	(71.5, 100.0)

\*CI=信頼区間：95%信頼区間は多重性の調整は行っていない。

主な有害事象は、嘔吐（6.9%）、発熱（6.1%）、接触（性）皮膚炎（おむつ皮膚炎）（6.1%）、上気道感染（4.0%）、下痢\*（3.8%）であった。プロトコールに規定された下痢（PDD：1日3回以上の水様便、又は2日間連続した1日2回の水様便）は、12.9%の患者にみられた。

\*下痢：下痢のために治験薬の投与中止あるいは治験を中止した場合、又は重篤な有害事象の定義にあてはまる下痢が発現した場合を有害事象とした。

3) 本邦にて実施されたCVA/AMPC（CVA:AMPC=1：2）顆粒剤での臨床試験成績<sup>65)</sup>

（浅在性化膿性疾患、呼吸器感染症、尿路感染症、中耳炎）

小児にCVA/AMPC（CVA：AMPC=1：2）顆粒剤30～60mg/kg/日（CVA：10～20mg/kg/日、AMPC：20～40mg/kg/日）を1日3～4回に分けて経口投与したときの臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験の成績を以下に示す。

疾患名 臨床成績	浅在性化膿性疾患					呼吸器感染症			尿路感染症	注 腎盂腎炎	注 膀胱炎	耳鼻科 中耳炎	合計
	せつ	蜂巣炎	管リンパ	皮下膿瘍	膿伝染疹性	咽頭炎	扁桃炎	気管支炎					
有効例数/効果判定例数 有効率 (%)	6/7 85.7	9/9 100.0	7/8 87.5	7/7 100.0	71/75 94.7	66/68 97.1	156/166 94.0	37/43 86.0	75/79 94.9	[41/45] 91.1	[27/27] 100.0	8/10 80.0	442/472 93.6
有効例数/菌検出例数 有効率 (%)	4/4	3/3	5/5 100.0	7/7 100.0	59/62 95.2	44/46 95.7	92/100 92.0	24/28 85.7	61/65 93.8	[33/37] 89.2	[23/23] 100.0	8/10 80.0	307/330 93.0
有効例数/耐性菌検出例数 有効率 (%)	3/3	1/1		6/6 100.0	50/53 94.3	7/8 87.5	7/10 70.0	2/4	24/26 92.3	[12/14] 85.7	[9/9] 100.0	2/2	102/113 90.3

耐性菌：ディスク（-、±）、MIC≥50 μg/mL（ただし、インフルエンザ菌MIC≥1.56 μg/mL）、β-ラクタマーゼ産生菌  
注）腎盂腎炎又は膀胱炎に分類可能であった症例

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし。

(5) 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  
該当資料なし。

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。

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

小児中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査<sup>66)</sup>

使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価することを目的として、小児中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施した。

本剤は、市販後の使用実態下においても小児中耳炎に対して優れた有効性ならびに安全性を示した。

#### 〈安全性〉

1. 安全性解析対象症例455例における副作用発現率は23.3% (106/455例) であり、副作用の種類及び発現傾向は承認時までの臨床試験と同様であったことから、本剤の安全性について検討すべき新たな問題は見出されなかった。
2. 主な副作用は「下痢」、「異常便」などの胃腸障害であり、下痢（異常便を含む）の副作用発現率は22.6% (103/455例) であった。これらはほとんどが非重篤な事象であり、転帰が「不明」な事象を除きいずれも「回復」もしくは「軽快」していた。
3. 年齢別の安全性については、2歳以下の副作用発現率が3歳以上と比べて高い傾向であったが、認められた事象はほとんどが下痢（異常便を含む）であった。
4. PDD (Protocol Defined Diarrhea) 発現率は8.4% (38/455例) であり、承認時までの臨床試験の8.4% (9/107例) とほぼ同等の結果であった。

#### 〈有効性〉

1. 有効性解析対象症例433例における有効率は95.2% (412/433例) であり、中耳炎の種類別の有効率では、「急性化膿性」95.5% (400/419例)、「慢性化膿性」100.0% (2/2例)、「滲出性」88.9% (16/18例) であった。
2. 起炎菌別の有効率は、「肺炎球菌」97.7% (85/87例)、「インフルエンザ菌」94.6% (70/74例)、「モラクセラ・カタラーリス」100.0% (43/43例) であった。
3. 肺炎球菌の感受性別の有効率は、「ペニシリン感受性肺炎球菌：PSSP (Penicillin susceptible *S.pneumoniae*)」96.9% (31/32例)、「ペニシリン中等度耐性肺炎球菌：PISP (Penicillin intermediate *S.pneumoniae*)」100.0% (20/20例)、「ペニシリン耐性肺炎球菌：PRSP (Penicillin resistant *S.pneumoniae*)」95.2% (20/21例) であり、耐性菌を含めていずれも95%以上の効果が認められた。
4. 中耳炎症状である耳痛、耳漏、鼓膜発赤及び発熱の改善率は、いずれも95%以上であった。

小児感染症患者を対象とした特定使用成績調査<sup>67)</sup>

使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価することを目的として、小児呼吸器感染症患者等を対象とした特定使用成績調査を実施した。

本剤は、市販後の使用実態下においても小児の呼吸器感染症、皮膚感染症及び尿路感染症に対して優れた有効性ならびに安全性を示した。

〈安全性〉

1. 安全性解析対象症例377例における副作用発現率は12.8% (43/337例)であった。
2. 副作用43例のうち、41例 (12.2%)が「胃腸障害」であり、その内訳は下痢11.9% (40/337例)、嘔吐0.3% (1/337例)であった。「胃腸障害」以外では、「皮膚および皮下組織障害」の発疹および薬疹が各0.3% (1/337例)に認められた。
3. 副作用はすべて非重篤であり、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た。

〈有効性〉

1. 有効性解析対象症例308例における有効率は95.1% (293/308例)であった。咽頭炎、喉頭炎、扁桃炎および急性気管支炎に対する有効率は92.9～97.1%で、呼吸器感染症全体で、95.4% (267/280例)であった。皮膚感染症 (表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症およびリンパ管・リンパ節炎)に対する有効率は96.6% (28/29例)であった。尿路感染症の膀胱炎に対する有効例は1/2例であった。
2. 調査対象疾患の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Streptococcus pyogenes*、*Staphylococcus aureus*および *Moraxella catarrhalis*に対する原因菌別有効率は91.7～100%であった。

- 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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

経口ペニシリン系及び経口セフェム系抗生物質

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

AMPC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>3)</sup>。CVAは $\beta$ -ラクタマーゼを不可逆的に阻害することにより、AMPCの加水分解を防ぐ<sup>4) 5)</sup>。

したがって、CVA/AMPCはAMPC感受性菌に加えて、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生するAMPC耐性菌に対しても抗菌力を示す<sup>6) 7)</sup>。

#### 1) 各種標準菌株に対する抗菌活性 (*in vitro*)

各種標準菌株に対するCVA/AMPC (1 : 2)、AMPC及びCVAのMICを寒天平板希釈法を用いて測定した。

グラム陽性菌及び陰性菌19株中18株に対して、CVA/AMPCは0.01~4.0  $\mu$ g/mLのMICを示した。その中で、AMPCに対して感受性の低い $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌5株あるいは産生菌と推測される肺炎桿菌II12株、大腸菌ATCC35218株及びプロテウス・ブルガリスT510株に対しても0.25~4.0  $\mu$ g/mLのMICを示した。CVAが効きにくいクラス1  $\beta$ -ラクタマーゼ (セファロスポリナーゼ) 産生緑膿菌ATCC27853株に対してはAMPC及びCVA/AMPCはいずれも抗菌活性を示さなかった。また、CVAは単独で抗菌活性を示したが、その効力はCVA/AMPCよりも弱かった。

各種標準菌株に対する抗菌活性

菌 株		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		CVA/AMPC <sup>a)</sup>	AMPC	CVA
グラム陽性菌	黄色ブドウ球菌ATCC 25923	0.12	0.12	16
	黄色ブドウ球菌ATCC 29213#	0.25	8.0	16
	黄色ブドウ球菌NCTC11561#	1.0	256	16
	表皮ブドウ球菌810#	1.0	128	8.0
	腐生ブドウ球菌685	0.25	0.5	16
	化膿レンサ球菌1953※	0.01	0.01	8.0
	肺炎球菌1760	0.01	0.01	16
	B群レンサ球菌2787※	0.03	0.06	32
	ペプトコッカス・アネエロビウス290.5※	0.03	0.06	8.0
	クロストリジウム・ディフィシレ25665※	0.5	0.5	128
グラム陰性菌	インフルエンザ菌Q1	0.5	0.5	128
	インフルエンザ菌NEMC1#	0.5	64	32
	モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス1502	0.01	0.01	8.0
	モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス2001E#	0.25	16	8.0
	肺炎桿菌I112	2.0	64	32
	淋菌L2444※	0.5	0.5	2.0
	緑膿菌ATCC 27853※	512	>512	128
	大腸菌ATCC 35218	4.0	>512	16
	プロテウス・ブルガリスT510	2.0	512	32

a) CVA/AMPC (1 : 2)、MICはAMPCとしての数値

# :  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌

※ : 適応外菌種

2) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)<sup>1)</sup>

①小児中耳炎分離菌

日本人小児急性中耳炎患者 (3 ヶ月以上12歳未満) 81例から検出された10菌種のうち、中耳炎の主な起炎菌である、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 (IHNCCLS)] 法に規定される微量液体希釈法に準じて実施した。なお、肺炎球菌においてPSSPはPCGに対するMICが $\leq 0.063 \mu\text{g/mL}$ の菌株、PISPは同様に $0.125 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ の菌株、PRSPは $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ の菌株とした。また、インフルエンザ菌のうちBLNARは $\beta$ -ラクタマーゼ非産生かつABPCに対するMICが $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ の菌株とした。

クラバモックスのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、肺炎球菌で $0.031 \mu\text{g/mL}$ 及び $1 \mu\text{g/mL}$ 、インフルエンザ菌で $2 \mu\text{g/mL}$ 及び $16 \mu\text{g/mL}$ 、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリスで $0.25 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.25 \mu\text{g/mL}$ であった。

中耳炎の主な起炎菌に対する感受性分布 (n=81)

菌 株	株 数	抗菌薬	MIC ( $\mu$ g/mL)		
			range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
肺炎球菌	23	CVA/AMPC 1 : 14	$\leq 0.016 \sim 1$	0.031	1
		CVA/AMPC 1 : 2	$\leq 0.016 \sim 1$	0.031	1
		AMPC	$\leq 0.016 \sim 1$	0.031	1
		CVA	8 ~ >128	16	>128
		CDTR	$\leq 0.016 \sim 1$	0.25	1
		CAM	$\leq 0.016 \sim >32$	4	>32
		NFLX	2 ~ 16	8	8
		PCG	$\leq 0.063 \sim 2$	$\leq 0.063$	2
インフルエンザ菌	37	CVA/AMPC 1 : 14	0.125 ~ 32	2	16
		CVA/AMPC 1 : 2	0.125 ~ 32	2	16
		AMPC	0.25 ~ 32	2	16
		CVA	16 ~ 128	64	128
		CDTR	$\leq 0.016 \sim 0.5$	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 (プランハメラ)・ カタラーリス	7	CVA/AMPC 1 : 14	0.063 ~ 0.25	0.25	0.25
		CVA/AMPC 1 : 2	0.031 ~ 0.25	0.125	0.25
		AMPC	0.25 ~ 8	2	8
		CVA	$\leq 4 \sim 16$	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

②小児感染症分離菌<sup>67)</sup>

15歳未満の日本人小児感染症患者から検出された10菌種282株に対して、各種抗菌薬に対するMICを測定した。CVA/AMPC (1:14) のグラム陽性菌に対するMIC<sub>90</sub>は、*S.pneumoniae* 1 μg/mL、*S.aureus* (Methicillin susceptible *S.aureus* : MSSA) 2 μg/mL、*S.pyogenes* ≤0.06 μg/mLであり、耐性*S.pneumoniae*のPenicillin intermediate *S.pneumoniae* (PISP)、Penicillin resistant *S.pneumoniae* (PRSP) に対して0.5及び1 μg/mLであった。グラム陰性菌に対するMIC<sub>90</sub>は*Moraxella catarrhalis* 0.25 μg/mLであったが、*H.influenzae*等のその他の菌に対しては8～16 μg/mLであった。

小児感染症の原因菌に対する感受性分布

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
化膿レンサ球菌	30	CVA/AMPC*	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		CDTR	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		CFPN	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		CFDN	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		ABPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06
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 <sup>*</sup> CDTR CFPN CFDN	0.5~32 ≤0.06~64 ≤0.06~64 ≤0.06~32	1 0.125 ≤0.06 ≤0.06	8 0.25 0.125 0.25
バクテロイデス属	4	CVA/AMPC <sup>*</sup> CDTR CFPN CFDN	0.5~64 4~≥128 16~≥128 8~≥128	- - - -	- - - -
プレボテラ属	2	CVA/AMPC <sup>*</sup> CDTR CFPN CFDN	4~64 32~64 16~≥128 16~≥128	- - - -	- - - -

※CVA:AMPC=1:14

PSSP: ペニシリン感受性肺炎球菌 PISP: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 PRSP: ペニシリン抵抗性肺炎球菌  
CFPN: セフカペン、CFDN: セフジニル

[方 法]2008年1~8月に全国の一次医療機関において15歳未満の小児の皮膚、膿、喀痰、咽頭および尿から分離された菌株(10種類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(旧NCCLS)]法に規定される微量液体希釈法に準じて実施した。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) *in vivo*での抗菌活性

#### ①ペニシリン耐性肺炎球菌による呼吸器感染ラットにおける治療効果

CDラットの気管支内にPRSP 6 log<sub>10</sub>cfuを接種し、24時間後からCVA及びAMPCを2.5日間持続静脈内投与した。持続静脈内投与に際しては、マイコン制御のインフュージョンポンプを用いることにより、ラットにおけるCVAとAMPCの血中濃度推移が、小児患者にCVA/AMPC(1:14) 6.4/90mg/kg/日またはCVA/AMPC(1:7) 6.4/45mg/kg/日を1日2回投与した時の血中濃度推移と類似するように静注速度を調節した。

AMPCのMICが2あるいは4 μg/mLのPRSP 3株による呼吸器感染ラットにおいて、ヒトへのCVA/AMPC(1:14)投与時と同様の血中濃度推移を示すようにCVA及びAMPCを持続静注することにより、肺内の生菌数は有意に減少した。いずれの菌株による感染ラットにおいても、CVA/AMPC(1:14)投与時のヒト血中濃度推移を再現した場合の生菌数減少作用は、CVA/AMPC(1:7)のヒト血中濃度推移を再現した場合より有意に強かった。

AMPCのMICが8 μg/mLであるRS1株による感染ラットにおいては、いずれの製剤のヒト血中濃度推移を再現した場合も生菌数減少作用は認められなかった。

#### PRSPによる呼吸器感染ラットに対するCVA/AMPCの効果

菌 株	MIC(μg/mL)		生菌数(log <sub>10</sub> cfu/肺、平均値±S. D.、n=8)		
	PCG	CVA/AMPC <sup>a)</sup>	対照群 (生理食塩液投与)	CVA/AMPC持続静注群1 [CVA/AMPC(1:7) の血中濃度を再現]	CVA/AMPC持続静注群2 [CVA/AMPC(1:14) の血中濃度を再現]
N1387	2	2	6.97±0.30	4.37±0.93*	2.62±0.85**
14319	8	4	6.80±0.62	6.26±0.47	4.28±0.82**
410101	4	4	7.11±0.45	6.14±0.6*	3.91±0.81**
RS1	16	8	6.03±0.61	6.11±0.73	5.94±0.72

a) :CVA/AMPC(1:2)、数値はAMPCとしてのMIC

\* :対照群との比較でp<0.01, \*\* :対照群、CVA/AMPC持続静注群1との比較で共にp<0.01(Scheffe's test)

②インフルエンザ菌による呼吸器感染ラットにおける治療効果

CDラットの気管支内に、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌H128株（CVA/AMPCのMIC0.5/1.0  $\mu$ g/mL）あるいはBLNARのインフルエンザ菌Chesterfield株（AMPCのMIC4.0  $\mu$ g/mL）約5 log<sub>10</sub>cfuを接種し、CVA及びAMPCを3日間持続静脈内投与した。持続静脈内投与に際しては、ラットにおけるCVAとAMPCの血中濃度推移が、小児患者にCVA/AMPC（1：16）125/2,000mgあるいはCVA/AMPC（1：7）125/875mgを1日2回投与した時の血中濃度推移と類似するようにCVA及びAMPCを投与した。

CVA/AMPC（1：16）をヒトに投与した時の血中濃度推移をラットに再現させたCVA/AMPC持続静注群1とCVA/AMPC（1：7）をヒトに投与した時の血中濃度推移をラットに再現させたCVA/AMPC持続静注群2は、いずれもH128株の生菌数を同程度に低下させた。

Chesterfield株感染ラットにおいては、いずれの静注群でも肺内生菌数を有意に低下させたものの、AMPC用量の高い持続静注群1での抗菌活性は、用量の低い持続静注群2よりも有意に強かった。

呼吸器感染ラットの肺内インフルエンザ菌に対するCVA/AMPCの抗菌活性

	肺内インフルエンザ菌生菌数 (log <sub>10</sub> cfu/肺)、平均値±S. D. (n = 5 ~ 7)	
	H128株 ( $\beta$ -ラクタマーゼ産生) (MIC : CVA/AMPC ; 0.5/1.0 $\mu$ g/mL)	Chesterfield株 (BLNAR) (MIC : CVA/AMPC ; 4.0 $\mu$ g/mL)
対照群 (生理食塩液投与)	6.4±0.6	6.7±0.6
CVA/AMPC持続静注群1 [CVA/AMPC (1 : 16) 125/2,000mgの血中濃度を再現]	2.0±0.7**	3.1±0.9**、 <sup>a</sup>
CVA/AMPC持続静注群2 [CVA/AMPC (1 : 7) 125/875mgの血中濃度を再現]	2.0±0.8**	5.1±0.9*

\*, \*\*: 対照群との比較でp<0.05、p<0.01

a : CVA/AMPC持続静注群2との比較でp<0.01 (Student's t-test)

2) マウス腹腔内感染症に対する治療効果<sup>62)</sup>

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、CVA/AMPC (1 : 2) 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 <sub>50</sub> (mg/kg) *	
			AMPC	CVA/AMPC(1:2)
<i>E.coli</i> ML5005	2 × 10 <sup>7</sup>	2.0 × 10 <sup>7</sup>	>1,280	87
<i>K.pneumoniae</i> ML5006	5 × 10 <sup>7</sup>	4.5 × 10 <sup>7</sup>	>320	92
<i>P.mirabilis</i> ML5007	1 × 10 <sup>7</sup>	1.0 × 10 <sup>7</sup>	>320	93
<i>P.vulgaris</i> ML5008	1 × 10 <sup>7</sup>	1.0 × 10 <sup>7</sup>	>640	78
<i>S.aureus</i> ML5009	1 × 10 <sup>8</sup>	1.0 × 10 <sup>8</sup>	>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ED<sub>50</sub>値をLitchfield-Wilcoxon法に基づき算出。

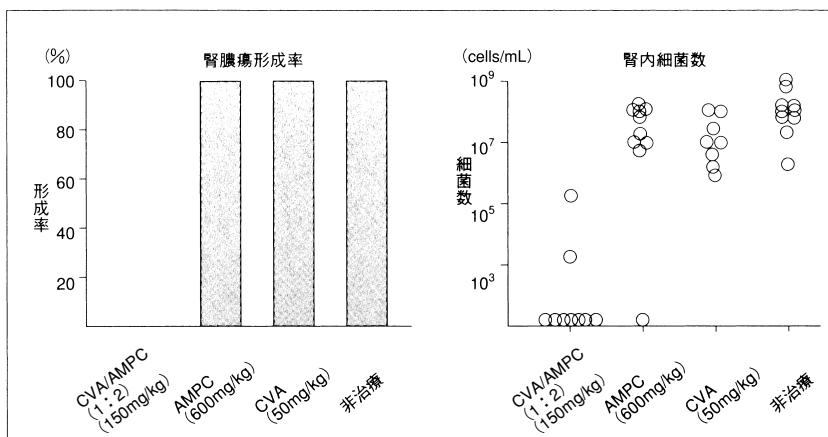
マウス腎膿瘍に対する治療効果<sup>63)</sup>

$\beta$ -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、CVA/AMPC (1 : 2) (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。

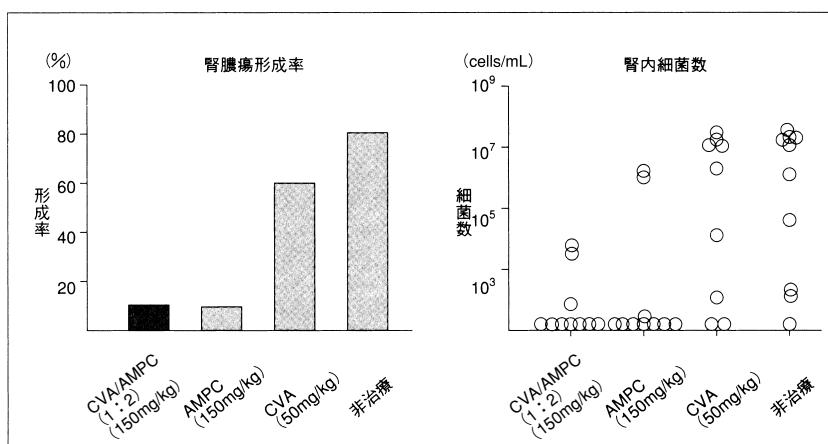
・その結果、CVA/AMPC (1 : 2) 投与群は膿瘍の形成がみられず、また腎内の菌数も10<sup>2</sup>cell/mL以下に減少しているのに対し、アモキシシリンおよびクラブラン酸単独治療群は非治療群との差を認めず無効であった。

- ・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、CVA/AMPC (1:2) 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<sup>64)</sup>

$\beta$ -ラクタマーゼ非産生の大腸菌 (*E.coli* No.1)、 $\beta$ -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、CVA/AMPC (1:2) 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、CVA/AMPC (1:2) 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 $\beta$ -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。

#### 3) 腸内細菌叢への影響<sup>63)</sup>

CVA/AMPC (1:2) およびAMPCをマウスに2 mg/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0.01  $\mu$ g/mLであり、AMPCのMIC0.39  $\mu$ g/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。

クロストリジウム・ディフィシルの出現

薬剤 \ マウスNo.	1	2	3	4	5
AMPC	3+	3+	3+	3+	3+
CVA/AMPC (1:2)	+	-	-	-	-
非投与	-	-	-	-	-

3+ :  $\geq 10^5$ cfu/g, 2+ :  $6 \sim < 10^5$ cfu/g, + :  $1 \sim 5$ cfu/g, - : 0

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移・測定法」を参照

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

感染部位、起炎菌の感受性により異なる。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

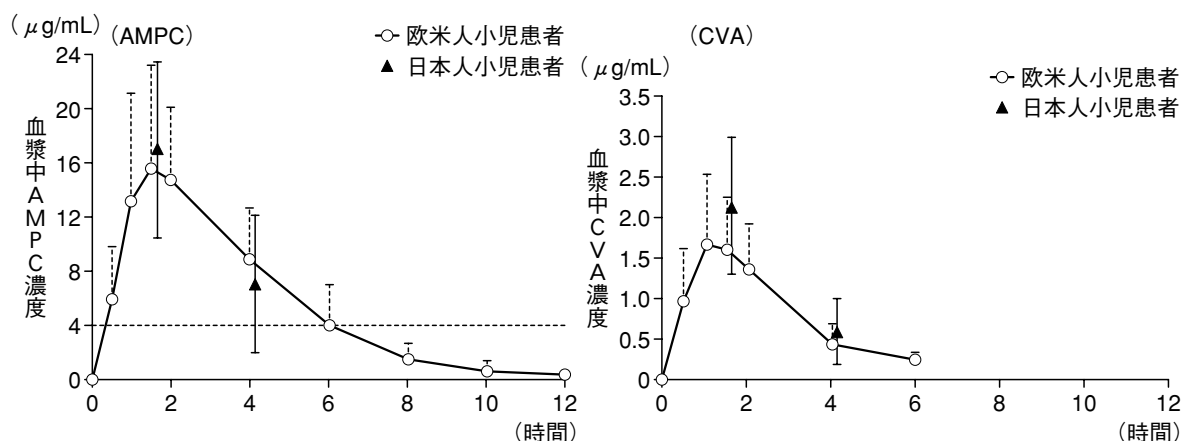
##### 1) 血中濃度

日本人小児急性中耳炎患者（3ヵ月以上12歳未満）にクラバモックス（CVA/AMPC = 3.2/45mg/kg/回）を単回経口投与し、投与後1.5及び4時間に採血を実施し、血漿中AMPC及びCVA濃度を測定した。その結果、AMPC、CVA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及び2.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、血漿中AMPC濃度は、投与後4時間においても6.9 $\mu\text{g/mL}$ を示し、MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ 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（3ヵ月以上12歳未満、体重5～40kg）にクラバモックス（CVA/AMPC = 3.2/45mg/kg/回）を食事とともに12時間間隔で1日2回、10日間にわたって経口投与し、血漿中AMPC及びCVA濃度を測定すると同時に、薬物動態及びAMPCの濃度が細菌のMICを上回る時間（ $T > \text{MIC}$ ）を検討した。その結果、AMPCとCVAの血漿中への出現は0.5時間と早く、その後AMPC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、CVAは大部分の被験者で投与後6時間まで検出された。

肺炎球菌またはインフルエンザ菌を起炎菌とする中耳炎患者において、 $T > \text{MIC}$ が投与間隔の40%を超える場合、80～85%の細菌学的効果が得られることが報告されている<sup>8)</sup>が、クラバモックスは、12時間の投与間隔では、AMPCのMIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ の場合、その46%にあたる5.5時間にわたりMICを上回る。

日本人小児中耳炎患者及び欧米人小児感染症患者における平均血漿中濃度の比較（平均値 $\pm$ SD）



欧米人 (n=18)、日本人 (1.5時間: n=19、4時間: n=18)

欧米人小児感染症患者におけるAMPC及びCVAの薬物動態パラメータ（平均値±SD）

パラメータ	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (h) #	AUC <sub>0-t</sub> (h· $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h/kg)	T>MIC (h)**	T>MIC (%)**
AMPC	16.5±7.1	2.00 (1.00-4.02)	62.6±16.3	1.36±0.35	0.77±0.26	5.5±1.25	46±10
CVA	1.73±0.87	1.07 (0.98-4.00)	4.13±1.86	1.10±0.29*	1.11±1.09*	該当せず	該当せず

n=18、\*：n=17、\*\*：MIC=4  $\mu\text{g/mL}$

#：中央値（範囲）

#### (4) 中毒域

該当資料なし。

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

CVA/AMPC（1：14）製剤については、薬物動態に及ぼす食事の影響は検討していないが、CVA/AMPC（1：7製剤）の試験成績は以下の通りである。

外国人健康成人12名（男女各6名：平均年齢30歳）を対象に、CVA/AMPC=125/875mg（1：7製剤）を空腹時あるいは高脂肪食開始直前、開始後30分、150分にクロスオーバー法により投与し、AMPCとCVAの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、AMPCの薬物動態に及ぼす食事の影響はごくわずかであった。一方、CVAの相対的なバイオアベイラビリティは、空腹時投与と比較して、高脂肪食摂取開始30分、150分に投与すると顕著に減少したが、高脂肪食摂取開始時（食直前）に投与すると、被験者間変動も小さく、良好な吸収を示した。

以上より、CVA/AMPC（1：14）製剤は、食事の直前に服用することが望ましいと考えた<sup>66)</sup>。

##### 2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」参照。

#### (6) 母集団解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

#### (3) バイオアベイラビリティ

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

#### (4) 消失速度定数

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

### (5) クリアランス

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

### (6) 分布容積

該当資料なし。

### (7) 血漿蛋白結合率

CVA/AMPC (1 : 2) のヒト血漿蛋白に対する結合率は、CVA12.1~17.0%、AMPC13.9~30.3%であった<sup>9)</sup>。

#### 血漿蛋白結合率

CVA/AMPC (1 : 2) 濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	結合率 (%)	
	CVA	AMPC
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 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

## 4. 分布

### (1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし。

### (2) 血液 - 胎盤関門通過性

「4. 分布 (5)その他の組織への移行性」の項を参照。

### (3) 乳汁への移行性

「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

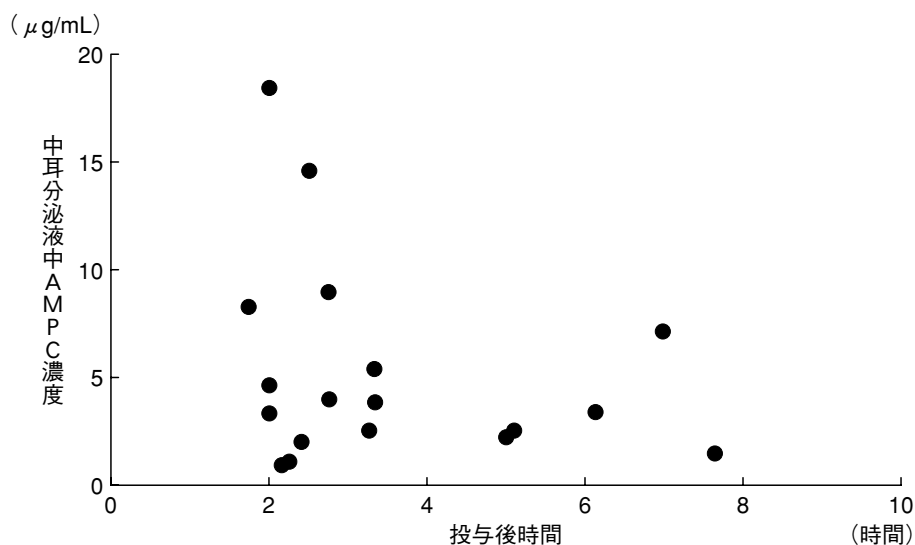
#### 1) 中耳分泌液中濃度<sup>1)</sup>

日本人小児急性中耳炎患者 (3 ヶ月以上12歳未満) にクラバモックス (CVA/AMPC = 3.2/45mg/kg/回) を単回経口投与し、投与後1.75~7.67時間の任意の時間に中耳分泌液を採取し、中耳分泌液中AMPC及びCVA濃度を測定した。

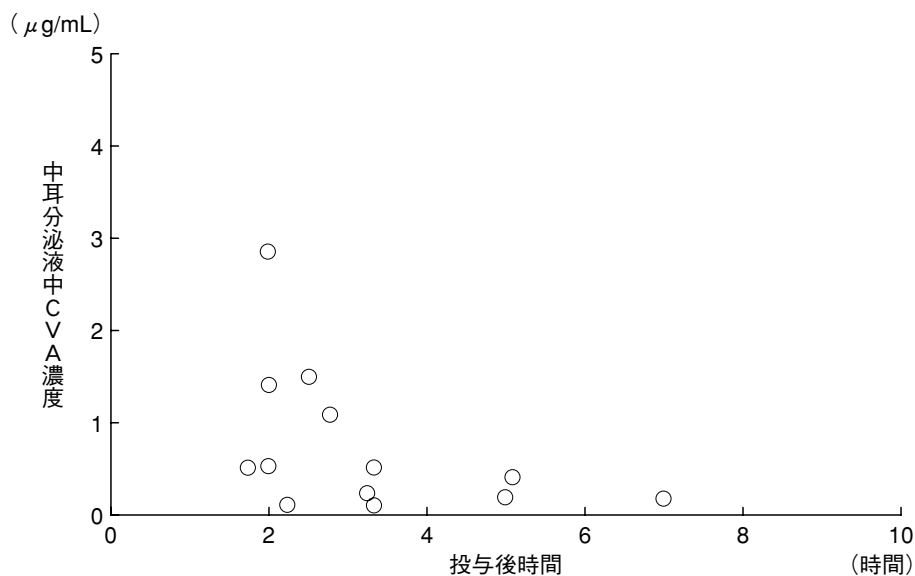
AMPCについては、18検体において測定可能であり、中耳分泌液中AMPC濃度は1.03~18.45  $\mu\text{g/mL}$ であり、中耳分泌液への良好な移行が認められた。

CVAについては、13検体で測定可能であり、中耳分泌液中CVA濃度は0.10~2.83  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

日本人小児中耳炎患者における中耳分泌液中AMPC濃度 (n=18)



日本人小児中耳炎患者における中耳分泌液中CVA濃度 (n=13)



## 2) 喀痰中濃度<sup>10)</sup>

呼吸器感染症の患者7例に、CVA/AMPC (1 : 2) 製剤375mgまたは750mgを1回経口投与した。CVAの喀痰中濃度は、1例では検出されず、残り6例の測定値は、375mg投与6時間後までで $<0.06\sim 0.11 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、750mg投与6時間後までで $<0.06\sim 0.28 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

AMPCの喀痰中濃度は、375mg投与、750mg投与いずれにおいても投与6時間後までで $<0.06\sim 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

## 3) 扁桃組織移行濃度<sup>11)</sup>

耳鼻咽喉科関連の感染症患者3例に、CVA/AMPC (1 : 2) 製剤750mgを1回経口投与した。

CVAの平均扁桃組織内濃度は $0.47 \mu\text{g}/\text{g}$ 、AMPCの平均扁桃組織内濃度は $1.01 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。

## 4) 子宮組織内濃度<sup>12)</sup>

子宮筋腫患者で、単純子宮全摘術施行予定者10例に、CVA/AMPC (1 : 2) 製剤750mgを1回経口投与した。子宮動脈血清中濃度は、CVA $0.78\sim 3.20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、AMPC $0.86\sim 4.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し

た。子宮各部位、附属器各組織には、CVA0.13~1.35  $\mu\text{g/g}$ 、AMPC0.43~2.64  $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られた。卵巣、卵管中濃度はほぼ同程度の濃度を示した。子宮各部位では、子宮内膜中濃度は他の組織に比べ若干低値を示したが、CVA0.14~0.79  $\mu\text{g/g}$ 、AMPC0.45~2.09  $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られた。子宮各部位中では子宮腔部が最も高値で、CVA0.20~1.35  $\mu\text{g/g}$ 、AMPC0.62~2.64  $\mu\text{g/g}$ の濃度が得られた。

#### 5) 胆汁中濃度<sup>13)</sup>

外胆道造設患者6例に、CVA/AMPC (1 : 2) 製剤375mgあるいは750mgを1回経口投与した。375mg投与の4例では、胆汁中濃度のピーク値は投与4時間後にあり、CVA0.1~0.3  $\mu\text{g/mL}$ 、AMPC0.8~1.9  $\mu\text{g/mL}$ であった。750mg投与の2例では、胆汁中濃度のピーク値はそれぞれ2時間後及び4時間後にあり、CVA0.4及び0.3  $\mu\text{g/mL}$ 、AMPC1.4及び1.3  $\mu\text{g/mL}$ であった。

#### 6) 歯肉内濃度<sup>14)</sup>

智歯周囲炎患者12例にCVA/AMPC (1 : 2) 製剤を375mgまたは750mgを1回経口投与した。CVAの歯肉内濃度は5例で測定限界以下であり、残り7例の測定値は、375mg投与60分後で0.03~0.15  $\mu\text{g/g}$ 、90分後で0.87~1.18  $\mu\text{g/g}$ 、750mg投与60分後で0.19~0.61  $\mu\text{g/g}$ 、90分後で1.28  $\mu\text{g/g}$ であった。AMPCの歯肉内濃度は375mg投与60分後で0.06~1.21  $\mu\text{g/g}$ 、90分後で0.29~1.59  $\mu\text{g/g}$ 、750mg投与60分後で0.23~0.39  $\mu\text{g/g}$ 、90分後で0.37~1.78  $\mu\text{g/g}$ であった。

#### 7) 上顎洞粘膜、上顎洞内貯留液中濃度<sup>15)</sup>

耳鼻咽喉科領域感染症患者2例にCVA/AMPC (1 : 2) 製剤375mgを1回経口投与した。投与120分後に検体を採取した1例では、上顎洞粘膜にはCVA0.28  $\mu\text{g/g}$ 、AMPC0.66  $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞内貯留液にはCVA<0.08  $\mu\text{g/mL}$ 、AMPC0.06  $\mu\text{g/mL}$ の移行濃度が認められた。投与100分後に検体を採取した1例では、上顎洞粘膜にはCVA0.83  $\mu\text{g/g}$ 、AMPC2.66  $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞内貯留液にはCVA0.11  $\mu\text{g/mL}$ 、AMPC0.19  $\mu\text{g/mL}$ の移行濃度が認められた。

#### 8) 臍帯血、羊水、乳汁中濃度<sup>16) 17)</sup>

分娩前産婦28例及び授乳婦3例にCVA/AMPC (1 : 2) 製剤375mgを1回経口投与した。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CVA0.23~0.68  $\mu\text{g/mL}$ 、AMPC0.09~1.58  $\mu\text{g/mL}$ であり、同羊水中濃度は0.12~0.4  $\mu\text{g/mL}$ 、AMPC0.51~1.22  $\mu\text{g/mL}$ であった。また、乳汁中からはCVAは検出されず、AMPCは0.08  $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。

## 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

AMPC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、大部分は未変化体のまま尿中及び胆汁中に排泄された。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

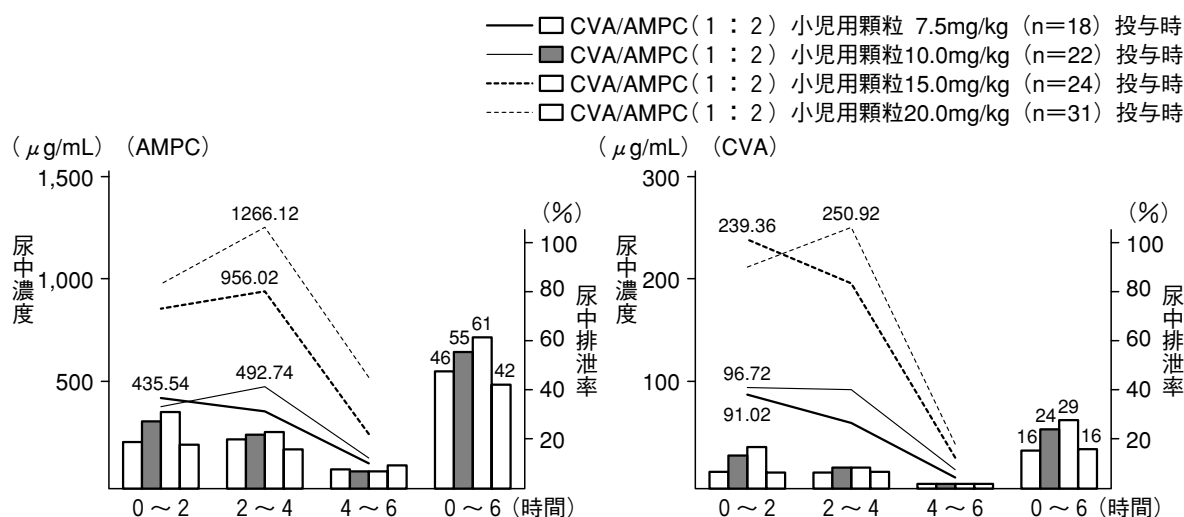
AMPC、CVAともに、主として尿中に排泄され、一部は胆汁中に排泄される<sup>13) 18)</sup>。

### (2) 排泄率

「6. 排泄 (3)排泄速度」の項を参照。

### (3) 排泄速度<sup>19)~25)</sup>

小児にCVA/AMPC (1 : 2) 小児用顆粒を経口投与 (7.5mg/kg、10.0mg/kg、15.0mg/kg、20.0mg/kg) したときのAMPC、CVAの平均尿中濃度の推移は図のとおりであり、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AMPC、CVA以外の抗菌活性代謝物は認められていない。



## 7. 透析等による除去率

血液透析<sup>26)</sup>により、AMPC、CVAともに若干除去される。

## 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（原則禁忌を含む）

**【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。]

（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。

〈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る。

有効成分	日局クラブラン酸カリウム、日局アモキシシリン水和物
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、アスパルテム（L-フェニルアラニン化合物）、キサントガム、含水二酸化ケイ素、香料

- (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<sup>27)</sup>。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。

〈参考〉CVA/AMPC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<sup>27)</sup>

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、CVA/AMPC(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)	再投与開始日	CVA/AMPC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)
	6g×7日間(静注)	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	1,026/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

(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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「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

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。]

### （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、 $\beta$ -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。

〈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<sup>18) 26)</sup>

#### 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250（アモキシシリン水和物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125（アモキシシリン水和物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。

- (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。
- (5) 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) 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変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る。  
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ームを含むため、フェニルケトン尿症の患者に本剤を投与する際には、慎重に投与すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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。

(解説)

- (1) ペニシリン系薬、セフェム系薬等の $\beta$ -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。
- (2) 「5. 慎重投与内容とその理由」(解説) (6) 参照。

## 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

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	アモキシシリンの血中濃度は維持できるが、クラブラン酸の血中濃度は維持できない。	プロベネシドは、尿細管でのアモキシシリンの分泌を減少させる。
ワルファリン	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<sup>28)</sup>。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。

〈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<sup>28)</sup>

〈方法〉CVA/AMPC750mg（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CVA/AMPC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	1 h	1.5h	2 h	4 h	6 h	8 h
アモキシシリン 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
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、血中クラブラン酸濃度への影響はなかった。									

### 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<sup>29)</sup>。グラクソ・スミスクライン社にて検討した結果、アモキシシリン含有製剤と抗凝固薬との併用投与がプロトロンビン時間延長、INR上昇に関与する可能性が考えられた。

この相互作用の機序については抗生物質の使用によりビタミンKの供給源となりうる腸内細菌が減少してプロトロンビン時間/INR上昇を招きうるという説について論じた報告がある一方で、抗生物質が腸内細菌を殺してビタミンK欠乏症をもたらすという仮説は誤りであり食事性のビタミンK欠乏症は存在しないという理論は間違っているとの報告もなされている<sup>30), 31)</sup>。

〈参考〉 CVA/AMPC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<sup>32)</sup>

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
F 58	625mg (CVA/AMPC 125mg/500mg) 1日3錠×7日間	投与開始日	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。
		投与終了から 約2週間半後	耳の感染症の疑いのため、CVA/AMPC錠投与開始。 CVA/AMPC錠の投与開始約3週間前には3.2であったINR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。
		発現翌日	INRは3.43まで低下したが、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	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。

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

### 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<sup>33) 34)</sup>。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

#### 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)。

## (2) 重大な副作用と初期症状

(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）、ALP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。

### (解説)

本剤（クラバモックス小児用ドライシロップ）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ない。

- 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。

〈参考〉CVA/AMPC製剤の投与により、アナフィラキシーがみられた症例<sup>35)</sup>

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、CVA/AMPC 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度目の服用。
		2回目服用 から6時間後	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。ミオクロームスが継続。
		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、咽頭浮腫等）、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

- 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。

## 【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、一部改変

- 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。

〈参考〉CVA/AMPC製剤の投与により、急性腎不全がみられた症例<sup>36)</sup>

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	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、CVA/AMPCが静脈内投与された。 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。 手術は約4時間半後に終了。終了時に輸液(3,000mL)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。尿沈渣には多数の針状結晶と赤血球が確認された。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の排尿を認めた。
		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。

- 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。

〈参考〉CVA/AMPC製剤の投与により、偽膜性腸炎がみられた症例<sup>37)</sup>

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CVA/AMPC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	退院。
		術後約14日目	下痢回復。

【用語解説】

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：

抗生物質の投与に伴う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は、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。

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。

また、肝障害は主に男性と高齢者で報告されており<sup>38)</sup>、長期投与にて発現した報告もある。なお、小児患者では、肝障害の報告は非常にまれである。

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る（「2. 禁忌内容とその理由」「5. 慎重投与内容とその理由」参照）。

(3) 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 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、 そう痒	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)</sup> 、 <sup>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)</sup> 、 <sup>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) 自発報告又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。

(解説)

「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る。

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る。

#### 【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。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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。その主なものは下痢103例（22.6%）であった（第2回安全性定期報告時<sup>66)</sup>。

▼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	127	139
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 特性使用成績調査	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)
全身障害及び投与局所様態*	1 ( 0.93)		1 ( 0.18)
無力症	1 ( 0.93)		1 ( 0.18)
感染症及び寄生虫症*	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)
代謝及び栄養障害*	1 ( 0.93)		1 ( 0.18)
乳児及び小児期早期の哺育障害	1 ( 0.93)		1 ( 0.18)
皮膚及び皮下組織障害*	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]

\*：( ) 内は、発現症例／調査症例数

(5) 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

重症度別副作用発現頻度

治験期間中に発現した副作用を重症度別に集計した結果を下表に示した。

副作用のほとんどが軽度又は中等度であり、最も発現率の高かった下痢においても36例中34例が軽度（18例）又は中等度（16例）であった。重度の副作用は下痢の2例のみであり、その2例も脱水症状など全身状態に影響はなかった。

	軽 度	中等度	重 度
副作用発現例数	27例 (25.2%)	16例 (15.0%)	2例 (1.9%)
胃腸障害	21例 (19.6%)	16例 (15.0%)	2例 (1.9%)
下痢	18例 (16.8%)	16例 (15.0%)	2例 (1.9%)
嘔吐	3例 (2.8%)	0例	0例
軟便	2例 (1.9%)	0例	0例
悪心	1例 (0.9%)	0例	0例
皮膚及び皮下組織障害	5例 (4.7%)	0例	0例
湿疹	2例 (1.9%)	0例	0例
そう痒症	1例 (0.9%)	0例	0例
接触性皮膚炎	1例 (0.9%)	0例	0例
発疹	1例 (0.9%)	0例	0例
感染症及び寄生虫症	0例	1例 (0.9%)	0例
カンジダ性おむつ皮疹	0例	1例 (0.9%)	0例
全身障害及び投与局所様態	1例 (0.9%)	0例	0例
無力症	1例 (0.9%)	0例	0例
代謝及び栄養障害	1例 (0.9%)	0例	0例
乳児及び小児期早期の哺育障害	1例 (0.9%)	0例	0例
臨床検査	1例 (0.9%)	0例	0例
血中尿素増加	1例 (0.9%)	0例	0例

例数 (例数%)

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【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

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由」(解説) 参照。

**【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)

「2. 禁忌内容とその理由」(解説) 参照。

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

(解説)

「5. 慎重投与内容とその理由」(解説) 参照。

## 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。

(解説)

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(解説) 参照。

## (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。

(解説)

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」(解説) 参照。

## 9. 高齢者への投与

該当しない。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。

## 11. 小児等への投与

### 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)。

(解説)

- (1) 本剤の国内臨床試験において、3ヵ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ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。
- (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ない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 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。

(解説)

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は硫酸銅(CuSO<sub>4</sub>)の還元による変色反応を利用している。本剤の成分のひとつであるアモキシシリンのようなペニシリン系抗

生物質は開裂してイオウを遊離し、CuS（黒色）やCu<sub>2</sub>S（灰黒色～青色）を生じて試験結果の評価を困難にするとされている。この臨床検査結果に及ぼす影響について、他のペニシリン系抗生物質の添付文書を参考に注意を追記した。

## 13. 過量投与

### 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。

（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、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。処置の一つとして、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。

〈参考〉CVA/AMPC製剤の過量投与により、結晶尿がみられた症例<sup>39)</sup>

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
		投与開始日 投与2日目	経過
F 64	3g×2日 (経口剤)	投与開始日 投与2日目	発熱と下痢に対してCVA/AMPC 1gを1日3回投与開始。 尿はpH5.5、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。CVA/AMPC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水和物と同定された。

## 14. 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：容器に下表に示す用量の約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。

## 15. その他の注意

### 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>40)</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>41)</sup>。

#### (解説)

- (1) 外国において、CVA/AMPC製剤による歯牙の変色の症例が報告されている<sup>40)</sup>。

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る。機序は不明であるが、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る。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る。

#### 〈参考〉CVA/AMPC製剤による歯牙変色の報告<sup>40)</sup>

〈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及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み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CVA/AMPC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、CVA/AMPC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み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。

#### (解説)

- (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る<sup>41)</sup>。

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。

〈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<sup>41)</sup>

〈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4,826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：1,197例

\* アモキシシリン250mg/クラブラン酸125mg投与群：1,212例

\* エリスロマイシン+アモキシシリン/クラブラン酸併用投与群：1,192例

\* プラセボ群：1,225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O<sub>2</sub>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/クラブラン酸併用投与群では、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える。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

## 16. その他

なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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、平滑筋及び自律神経系、末梢神経系、消化器系、泌尿器系、血液等に及ぼす影響をネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウスを用いて検討したが、特記すべき薬理作用は認められなかった<sup>42)</sup>。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] の各成分の1日用量は、CVA/AMPC（1：2）の1日最大用量と比べ、CVAは約1/3、AMPCは2.3倍である（下表）。

CVA/AMPC（1：2）とクラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] 及びその各成分の1日用量の比較

成分	1日用量（mg/kg/日）		用量比 <sup>#1</sup>
	CVA/AMPC（1：2）	クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）]	
	60	96.4	
CVA	20	6.4	0.3
AMPC	40	90 <sup>#2</sup>	2.3

#1：クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] の1日用量/CVA/AMPC（1：2）の1日最大用量。

#2：本邦におけるAMPC単剤での小児承認用量は20～40mg/kg/日であるが、保富らが2002年に提唱している「急性中耳炎治療ガイドライン」<sup>43)</sup>では中等症以上で最大80mg/kg/日までが推奨されており、クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] でのAMPCの投与量はこれとほぼ同じである。

クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] での毒性試験は実施していないが、以下に示す理由から、既に行ったCVA及びCVA/AMPC（1：2）の成熟動物及び幼若動物での単回あるいは反復投与毒性試験により、クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] の安全性は評価できると考え、新たな試験は実施しなかった。

1) 合剤の主たる毒性はCVAによる

下表に示すように、CVA/AMPC（1：2）のラットにおける1ヵ月及び26週間反復経口投与毒性試験で、CVAをそれぞれ1,500及び400mg/kgまで、また、CVA/AMPC（1：2）をそれぞれ4,500及び1,200mg/kgまで投与した。本投与量は、クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] の臨床用量のCVAでは63～234倍、AMPCでは9～33倍に相当する。更に、イヌにおける5週及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験では、CVAをそれぞれ60及び50mg/kgまで、また、CVA/AMPC（1：2）をそれぞれ180及び150mg/kgまで投与した。本投与量は、クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] での臨床用量のCVAでは8～9倍、AMPCでは1.1～1.3倍に相当する。

ラット及びイヌいずれもCVA/AMPC（1：2）でみられた毒性（ラット：胃腸障害、血液検査値の軽度変化、イヌ：嘔吐、下痢、肝細胞の軽度腫大）はCVA単独投与群にみられたものと同一であった。また、AMPCの経口投与による毒性は極めて低いことから、CVA/AMPC（1：2）の毒性は主としてCVAによるもので、AMPCが関与している可能性は低いものと考えられた。

CVA及びCVA/AMPC（1：2）の反復経口投与毒性試験

動物種	投与期間	最大投与量（mg/kg）[臨床用量比 <sup>#</sup> ]	
		CVA	CVA/AMPC（1：2） （CVA+AMPC）
ラット	1ヵ月 <sup>44)</sup>	1,500[234]	4,500 (1,500+3,000)[234+33]
	26週間 <sup>45)</sup>	400[63]	1,200 (400+800)[63+9]
イヌ	5週 <sup>46)</sup>	60[9]	180 (60+120)[9+1.3]
	6ヵ月 <sup>47)</sup>	50[8]	150 (50+100)[8+1.1]

#：クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）]（CVA/AMPC=6.4/90mg/kg）に対する割合

## 2) 幼若動物において新たな毒性はみられない

幼若動物を用いたCVA、AMPCあるいはCVA/AMPC（1：2）の毒性試験を下表に示す。幼若マウスあるいはラット（いずれも5日齢）を用いた単回経口投与毒性試験では、CVA/AMPC（1：2）としてそれぞれ935～2,791mg/kgあるいは4,019～8,333mg/kgを投与した。その時のLD<sub>50</sub>値（雄/雌）は、幼若マウスでは1,734/1,980mg/kg（CVA及びAMPC含有量は、クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] での臨床用量のそれぞれ雄で90及び13倍、雌で103及び15倍）、幼若ラットでは5,960/5,667mg/kg（同、雄で310及び44倍、雌で295及び42倍）であり、いずれの動物種においても、成熟動物と同様に、急性毒性は極めて弱かった。また、CVAを単独で幼若マウスあるいはラットに投与した際のLD<sub>50</sub>値（雄/雌：589/636mg/kgあるいは1,857/1,906mg/kg）は、CVA/AMPC（1：2）のLD<sub>50</sub>値に含まれるCVA量とほぼ同程度であり、投与後観察された一般状態の変化（吸乳行動抑制、自発運動抑制）、体重変化（減少・増加抑制）も類似したものであったことから、幼若動物におけるCVA/AMPC（1：2）の急性毒性は主としてCVAによるもので、AMPCの関与は極めて弱いものと考えられた。

幼若イヌを用いた5週間反復経口投与毒性試験では、幼若イヌに対するCVA/AMPC（1：2）の投与可能最大量である90mg/kg（CVA及びAMPCは、それぞれクラバモックス [CVA/AMPC（1：14）] での臨床用量の4.7及び0.67倍に相当）の投与で、嘔吐あるいは薬理作用によると考えられる軟便・下痢がみられた<sup>48)</sup>。成熟イヌを用いた5週間反復経口投与試験でも90mg/kgの投与で同様の変化が認められ、更に高用量である180mg/kgの投与によっても嘔吐、下痢がやや強く観察されたのみであった。また、AMPCの経口投与による毒性は極めて低いことが明らかとなっている<sup>49) 50)</sup>ことから、AMPCの投与量が増大しても、その毒性発現に大きな影響はないものと考えられた。以上のことから、成熟動物でみられた変化以外の新たな毒性変化が幼若動物に発現する可能性は低いと考えられた。

幼若動物を用いたCVA、AMPCあるいはCVA/AMPC（1：2）の経口投与毒性試験

動物種	投与期間	CVA		AMPC	CVA/AMPC（1：2）	
		投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 <sup>#1</sup> (mg/kg)	投与量 (mg/kg/日)	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 <sup>#1</sup> (mg/kg)
幼若マウス	単回	313~935 (49~146) <sup>#3</sup>	589/636 (92/99)	-	935~2,791 (312+623~930+1,861) <sup>#2</sup> (49+7~145+21)	1,734/1,980 (578+1,156/660+1,320) (90+13/103+15)
幼若ラット	単回	1,346~3,349 (210~523)	1,857/1,906 (290/298)	-	4,019~8,333 (1,340+2,679~2,778+5,555) (209+30~434+62)	5,960/5,667 (1,987+3,973/1,889+3,778) (310+44/295+42)
幼若イヌ	5週	-	-	60 <sup>#4</sup> (0.67)	7.5~90 <sup>#4</sup> (2.5+5.0~30+60) (0.4+0.06~4.7+0.67)	-

#1：雄/雌

#2：( )はCVA/AMPC（1：2）に含まれるCVA及びAMPCの量

#3：クラバモックス [CVA/AMPC（1：14）]の臨床用量（CVA/AMPC=6.4/90mg/kg）に対する割合

#4：投与可能最大量（嘔吐のため）

3) 各成分の血中濃度は配合の影響を受けない

CVAとAMPCの配合により、相互の薬物動態に影響はみられていない<sup>51)~53)</sup>。また、ヒトにおいても、各種の用量あるいは配合比率のCVA/AMPC（CVA/AMPC=1：2、1：7、1：14）を投与した時のCVA及びAMPCのCmaxはそれぞれの用量に依存し、互いの用量及び配合比率の影響を受けなかった（下表）。このことから、配合比の変更によりCVAあるいはAMPCが各々有する毒性以外の新たな変化が発現する可能性は低いと考えられた。

各種CVA/AMPC製剤をヒトに投与した時のCVA及びAMPCの最高血中濃度

	品名	成分 (CVA+AMPC)	1回用量 (mg/kg) (CVA+AMPC)	Cmax (μg/mL)	
				CVA	AMPC
成人	オーグメンチン <sup>®</sup> 錠250 <sup>54)</sup>	125mg+250mg (1：2)	2.5+5 <sup>#1</sup>	2.86	4.88
	AUGMENTIN <sup>®</sup> Tablets <sup>55)</sup>	125mg+875mg (1：7)	2.5+17.5 <sup>#1</sup>	2.2	11.6 <sup>#2</sup>
小児	オーグメンチン <sup>®</sup> 小児用顆粒 <sup>56)</sup>	50mg+100mg (1：2)	6.7+13.3	3.82	6.96
	AUGMENTIN ES-600 <sup>®57)</sup>	42.9mg+600mg (1：14)	3+42	1.7	15.7

#1：成人50kgとして

#2：等量のAMPC単独投与と同程度

以上より、CVA/AMPC（1：2）の毒性試験からクラバモックス [CVA/AMPC（1：14）]の毒性は評価可能であり、配合比及び投与量の変更に伴う新たな毒性はみられないと考え、新たな試験は実施しなかった。

(1) 単回投与毒性試験 [CVA/AMPC (1 : 2) のデータ]

(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) <sup>44)</sup>		
		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>38)</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。

(2) 反復投与毒性試験 [CVA/AMPC (1 : 2) のデータ]

「2. 毒性試験 1) 2)」の項を参照。

(3) 生殖発生毒性試験 [CVA/AMPC (1 : 2) のデータ]

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

1) 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<sup>58)</sup>。

2) 出生前及び出生後の発生なら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<sup>59)</sup>。

3) 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<sup>60)</sup>。

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<sup>61)</sup>。

(4) その他の特殊毒性

抗原性試験 [CVA/AMPC (1 : 2) のデータ]

CVA/AMPC (1 : 2) 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、CVA/AMPC (1 : 2) にはクームス試験陽性化はみられていない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：クラバモックス小児用配合ドライシロップ 処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

湿気を避けて室温保存（本剤は吸湿性）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

[ボトル製剤]

- ・ 使用時、十分に振り混ぜること。
- ・ 冷蔵庫（約4℃）に保存し、10日以内に使用すること。

[分包製剤]

- ・ 開封する前に包数を確認する
- ・ 勢いよく開けず、ハサミなどを使う
- ・ 水などに溶かして服用する
- ・ 開封した薬は飲みきる

### 5. 承認条件等

該当しない。

### 6. 包装

[ボトル製剤] 10.1g瓶（懸濁時50mL）

[分包製剤] 0.505g × 12包

1.01g × 12包

### 7. 容器の材質

[ボトル製剤]

- ボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）
- 瓶口シール：アルミニウムラミネートフィルム
- キャップ：ポリプロピレン

[分包製剤]

紙、アルミニウム、ポリエチレンラミネートフィルム

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：オーグメンチン錠125、オーグメンチン錠250。

同効薬：アモキシシリン、アンピシリン、シクラシリン、スルタミシリン、タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン。

## 9. 国際誕生年月日

1981年4月3日（米国）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

クラバモックス小児用配合ドライシロップ：2009年6月23日 承認番号：22100AMX01039

（旧販売名）クラバモックス小児用ドライシロップ 承認年月日：2005年11月4日

## 11. 薬価基準収載年月日

クラバモックス小児用配合ドライシロップ（新販売名）：2010年5月28日

〔注〕クラバモックス小児用ドライシロップ（旧販売名）：2005年12月9日

過措置期間終了：2011年3月31日

## 12. 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

2007年9月28日 効能・効果の追加（下記下線部）

### 【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

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

## 14. 再審査期間

6年（2005年10月11日～2011年10月10日）<sup>注）</sup>

注）本製剤は2005年10月11日に承認され、その後、名称変更のための代替新規承認を2005年11月4日に取得したが、再審査期間は2005年10月11日からとなっている。

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない。

## 16. 各種コード

販売名	包装	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
クラバモックス® 小児用配合ドライシロップ	10.1g瓶（懸濁時50mL）	1170900010102	6139100R1036	621709001
	0.505g×12包	1170900010202		
	1.01g×12包	1170900010301		

## 17. 保険給付上の注意

特になし。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 杉田麟也ほか：新薬と臨床, 54(9) ; 1056-1072, 2005
- 2) 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot, 51 ; 709-719, 1998
- 3) 三橋進ほか：Chemotherapy, 21 ; 1355-1358, 1973
- 4) 横田健：日本臨床, 39 ; 2-4, 1981
- 5) 横田健：日本臨床, 39 ; 10-17, 1981
- 6) 中沢久ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 1-10, 1982
- 7) 三木文雄ほか：Chemotherapy, 31(S-2) ; 1-43, 1983
- 8) Craig, W. A. et al. : Pediatr Infect Dis J, 15 ; 255-259, 1996
- 9) 大槻俊治ほか：Chemotherapy, 31(S-2) ; 321-329, 1983
- 10) 荒井澄夫ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 168-175, 1982
- 11) 波多野努ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 626-632, 1982
- 12) 張南薫ほか：Jpn J Antibiot, 36 ; 481-486, 1983
- 13) 酒井克治ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 387-396, 1982
- 14) 伝春光ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 650-661, 1982
- 15) 河村正三ほか：Jpn J Antibiot, 36 ; 500-508, 1983
- 16) 松田静治ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 538-547, 1982
- 17) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 579-586, 1982
- 18) 伊藤章ほか：基礎と臨床, 20(6) ; 3009-3013, 1986
- 19) 長和彦ほか：Jpn J Antibiot, 38 ; 253-262, 1985
- 20) 篠崎立彦ほか：Jpn J Antibiot, 38 ; 269-286, 1985
- 21) 砂川慶介ほか：Jpn J Antibiot, 38 ; 319-326, 1985
- 22) 宮地幸紀ほか：Jpn J Antibiot, 38 ; 423-430, 1985
- 23) 本廣孝ほか：Jpn J Antibiot, 38 ; 481-506, 1985
- 24) 中山一誠ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 358-378, 1982
- 25) 横田栄作ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 111-117, 1982
- 26) 薄田芳丸ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 91-97, 1982
- 27) Hautekeete, M. L. et al. : J Hepatol, 22 ; 71-77, 1995
- 28) Staniforth, D. H. et al. : J Antimicrob Chemother, 12 ; 273-275, 1983
- 29) Penning-van Beest FJA et al. : J Thromb Haemost, 6 ; 284-290, 2008
- 30) Lipsky JJ : Mayo Clinic Proc, 69 ; 462-466, 1994
- 31) Lipsky JJ : J Antimicrob Chemother, 21 ; 281-300, 1988
- 32) Davydov, L. et al. : The Annals of Pharmacotherapy, 37 ; 367-370, 2003
- 33) 本庄英雄：日本不妊学会雑誌, 37(3) ; 541-552, 1992
- 34) Munckhof, W. J. : Aust Fam Physician, 27(10) ; 895-901, 1998
- 35) Alkis, N. : Tr J of Medical Sciences, 25 ; 209-210, 1995
- 36) Ffritz, G. et al. : Nephrol Dial Transplant, 18 ; 1660-1662, 2003
- 37) Rayter, Z. et al. : Eur J Vasc Surg, 4 ; 547-548, 1990
- 38) Thomson, J. A. et al. : Med J Aust, 162 ; 638-640, 1995
- 39) Fogazzi, G. B. et al. : Nephrol Dial Transplant, 18 ; 212-214, 2003
- 40) Mosimann, P. et al : Schweiz Rundsch Med Prax, 87(12) ; 413-416, 1998
- 41) Kenyon, S. L. et al. : Lancet, 357 ; 979-988, 2001
- 42) 西森司雄ほか：Chemotherapy, 31(S-2) ; 280-296, 1983
- 43) 保富宗城ほか：化学療法領域, 18(S-1) ; 70-78, 2002
- 44) 幸嶋祥亘ほか：Chemotherapy, 31(S-2) ; 113-141, 1983
- 45) Green, O. P. et al. : Chemotherapy, 31(S-2) ; 180-202, 1983
- 46) 幸嶋祥亘ほか：Chemotherapy, 31(S-2) ; 142-179, 1983
- 47) Breckenridge, C. B. et al. : Chemotherapy, 31(S-2) ; 203-237, 1983
- 48) 村上氏廣ほか：基礎と臨床, 19(1) ; 409-424, 1985

- 49) 宮崎英治ほか：基礎と臨床, 7 ; 3046-3073, 1973
- 50) 宮崎英治ほか：基礎と臨床, 7 ; 3074-3112, 1973
- 51) 中川圭一ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 98-110, 1982
- 52) 上田泰ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 198-215, 1982
- 53) 中川圭一ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 226-232, 1982
- 54) 医薬品添付文書、オーグメンチン®錠125、オーグメンチン®錠250
- 55) 米国添付文書、AUGMENTIN®Tablets
- 56) 医薬品添付文書、オーグメンチン®小児用顆粒
- 57) 米国添付文書、AUGMENTIN ES-600®
- 58) 平川哲孝ほか：Chemotherapy, 31(S-2) ; 263-273, 1983
- 59) Baldwin, J. A. et al. : Chemotherapy, 31(S-2) ; 252-262, 1983
- 60) James, P. A. et al. : Chemotherapy, 31(S-2) ; 274-279, 1983
- 61) Baldwin, J. A. et al. : Chemotherapy, 31(S-2) ; 238-251, 1983
- 62) Beale A.S. et al. : AUGMENTIN, Proceeding of the First Symposium, Excerpta Medica, 1980 ; 127
- 63) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy, 30(S-2) ; 39-41, 1982
- 64) 長和彦ほか：Jpn J Antibiot, 38 ; 253-262, 1985 及び  
三井健司：基礎と臨床, 19 ; 1074-1080, 1985 及び  
齊藤功：基礎と臨床, 19 ; 1215-1223, 1985 及び  
鈴木恵三ほか：基礎と臨床, 19 ; 1835-1843, 1985 を中心に集計
- 65) 杉田麟也ほか：Jpn J Antibiot, 60 ; 221-241, 2007
- 67) 尾内一信ほか：日本化学療法学会雑誌, 57 ; 438-452, 2009

## 2. その他の参考文献

- 66) 審査報告書等  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
<http://www.info.pmda.go.jp>

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

クラバモックス® [CVA/AMPC (1:14)] 製剤は、米国、メキシコ、コロンビア、チリ等20カ国以上において小児中耳炎の治療薬として承認されている。

米国及びメキシコにおける承認状況を示す。

#### 海外における主な承認状況 (2009年12月現在)

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	適応症
米国	Augmentin ES-600®	2001年6月22日	経口懸濁剤*、 50mL, 75mL, 100mL, 125mL, 150mL, 200mL	小児の急性中耳炎の再発、又は持続性 急性中耳炎の治療
メキシコ	Augmentin ES®	2003年6月6日	経口懸濁剤*、 50mL, 75mL, 100mL	小児の急性中耳炎の再発、又は持続性 急性中耳炎の治療

\*：5 mL中、CVA42.9mg及びAMPC600mgを含有

国名	米国																		
販売名	Augmentin ES-600®																		
剤形・含量	剤形：経口懸濁液用散剤 容器：75mL, 125mL, 200mL (規定量の水で懸濁させた懸濁液 5 mL中、クラブラン酸カリウム42.9mg及びアモキシシリン600mgを含有)																		
効能・効果	<p>本剤は、以下の危険因子を持つ、肺炎球菌（ペニシリンMIC<math>\leq</math>2<math>\mu</math>g/mL）、インフルエンザ菌（<math>\beta</math>-ラクタマーゼ産生菌株を含む）又はモラクセラ・カタラーリス（<math>\beta</math>-ラクタマーゼ産生菌株を含む）による再発性急性中耳炎、又は持続性急性中耳炎の小児患者の治療に適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・この3ヵ月内に急性中耳炎に対して抗菌剤の投与を受けており、かつ以下のうちのいずれか <ul style="list-style-type: none"> <li>— 2歳以下</li> <li>— 保育園児</li> </ul> </li> </ul> <p>注意：肺炎球菌のみによる急性中耳炎は、アモキシシリンにより治療できる。本剤は、ペニシリンMIC<math>\geq</math>4<math>\mu</math>g/mLの肺炎球菌による急性中耳炎の治療は適応でない。</p> <p>薬剤耐性菌の発生を減らし、本剤及び他抗菌剤の効果を維持するため、本剤は細菌に起因することが確認されているかあるいは強く疑われる感染症の治療または予防のみに使用すること。培養及び感受性データが得られている場合には、抗菌剤療法を選択または変更する際にそれらのデータを考慮すべきである。そのようなデータがない場合、感染症が上記の肺炎球菌（ペニシリンMIC<math>\leq</math>2<math>\mu</math>g/mL）及び<math>\beta</math>-ラクタマーゼ産生菌の両方が関与するものであると考えられる場合には、当該地域における疫学的傾向及び感受性パターンに基づいて経験的に治療法を選択することができるであろう。結果を入手次第、適切に治療を調整すること。</p>																		
用法・用量	<p>用量：</p> <p>年齢3ヵ月以上の小児患者：アモキシシリン（600mg/5 mL）に基づく本剤の推奨用量は、90mg/kg/日を分割して12時間毎に10日間投与である。（下記の表を参照）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重（kg）</th> <th>1日量90mg/kgを投与するための本剤の量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8</td> <td>3.0mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>4.5mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>6.0mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>7.5mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>9.0mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>10.5mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>12.0mL 1日2回</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>13.5mL 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>体重40kg以上の小児患者：本剤（600mg/5 mLの処方）をこの患者群に投与した経験は得られていない。</p> <p>成人：成人における本剤（600mg/5 mLの処方）の使用経験は得られていないため、嚥下困難の成人にオーグメンチン500mg又は875mg錠剤の代わりに本剤を投与してはならない。</p> <p>肝機能障害のある患者には慎重に投与し、定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>投与：消化器系の有害事象発現を最小限に抑えるために、本剤は食事開始時に飲ませること。食事開始時に本剤を服用すると、体内でのクラブラン酸カリウムの吸収が高められると思われる。</p> <p>600mg/5 mLの本剤が含有するクラブラン酸（カリウム塩として）の量は、他のどのオーグメンチン懸濁液とも同じではない。オーグメンチン200mg/5 mL懸濁液が5 mLにつき28.5mgのクラブラン酸を、400mg/5 mL懸濁液が5 mLにつき57mgのクラブラン酸を含有しているのに対して、本剤は5 mLにつき42.9mgのクラブラン酸を含有している。従って、オーグメンチン200mg/5 mL及び400mg/5 mL懸濁液は、本剤と互換性がないため、代用にはならない。</p>	体重（kg）	1日量90mg/kgを投与するための本剤の量	8	3.0mL 1日2回	12	4.5mL 1日2回	16	6.0mL 1日2回	20	7.5mL 1日2回	24	9.0mL 1日2回	28	10.5mL 1日2回	32	12.0mL 1日2回	36	13.5mL 1日2回
体重（kg）	1日量90mg/kgを投与するための本剤の量																		
8	3.0mL 1日2回																		
12	4.5mL 1日2回																		
16	6.0mL 1日2回																		
20	7.5mL 1日2回																		
24	9.0mL 1日2回																		
28	10.5mL 1日2回																		
32	12.0mL 1日2回																		
36	13.5mL 1日2回																		

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### その他の関連資料

#### 1. クラバモックス小児用配合ドライシロップ配合変化試験成績

##### (1) 他剤との配合変化試験

###### 【試験方法】

本剤の懸濁液 5 mL に対し、各種薬剤を下表に示す割合で配合し、4℃、遮光、PP製ボトルの条件下で、配合直後、3日、5日及び10日後に下記項目を測定した。

- (1) 性状（外観）：肉眼で外観の変化を観察した。
- (2) pH：日局一般試験法のpH測定法に従い測定した。
- (3) アモキシシリン及びクラブラン酸残存率：本品の定量法（液体クロマトグラフ法）に準じ、イニシヤルに対するアモキシシリン及びクラブラン酸残存率（%）を求めた。

###### 【試験結果】

クラバモックス小児用配合ドライシロップと他剤の配合変化試験に関して、懸濁液の保存条件下（4℃、10日間）における配合変化試験を実施したところ、保存条件下（4℃、10日間）の期間中にpHの経時的な上昇、性状（外観）の変化（着色）、経時的なクラブラン酸の力価低下が認められた。

他剤との配合変化試験結果(4℃、遮光、PPボトル、密栓)

製品名	保存期間	配合直後	配合3日後	配合5日後	配合10日後	
(配合量:本懸濁液5mLに対する量)						
ポントールシロップ 3.25% 解熱・鎮痛剤	性状(外観)	白色の懸濁液	→	帯黄白色の懸濁液	→	
	pH	4.9	5.0	5.1	5.5	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	94.6	91.8	88.4
		アモキシシリン	100.0	99.5	100.0	100.4
ムコダインシロップ5% 2mL 気道粘液調整・ 粘膜正常化剤	性状(外観)	微褐色の懸濁液	→	→	→	
	pH	5.4	5.7	5.8	6.3	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	98.2	98.9	93.8
		アモキシシリン	100.0	99.2	100.4	101.8
メジコンシロップ 2mL 鎮咳去痰剤	性状(外観)	微黄褐色の懸濁液	→	→	→	
	pH	4.8	5.0	5.1	5.6	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	94.4	91.0	87.2
		アモキシシリン	100.0	99.9	99.6	101.0
ベリアクチンシロップ 0.04% 抗アレルギー剤	性状(外観)	白色の懸濁液	→	帯黄白色の懸濁液	→	
	pH	5.1	5.2	5.3	5.8	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	96.1	95.4	92.4
		アモキシシリン	100.0	99.4	98.7	100.9
小児用ゼスランシロップ 0.03% アレルギー性疾患治療剤	性状(外観)	白色の懸濁液	帯黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	黄色の懸濁液	
	pH	6.1	6.1	6.1	6.2	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	85.6	76.6	50.5
		アモキシシリン	100.0	97.0	92.4	91.5
プリンペランシロップ 0.1% 消化器機能異常治療剤	性状(外観)	白色の懸濁液	帯黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	黄白色の懸濁液	
	pH	4.5	4.7	4.8	5.0	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	91.5	87.7	81.7
		アモキシシリン	100.0	100.2	100.2	100.9
メブチンシロップ 5μg/mL 気管支拡張剤	性状(外観)	白色の懸濁液	→	帯黄白色の懸濁液	→	
	pH	4.6	4.8	4.9	5.1	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	91.4	87.1	81.9
		アモキシシリン	100.0	98.6	99.3	102.5
ベネトリンシロップ 0.04% 気管支拡張剤	性状(外観)	白色の懸濁液	→	帯黄白色の懸濁液	→	
	pH	4.5	4.7	4.8	5.0	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	91.3	88.2	74.1
		アモキシシリン	100.0	93.6	94.2	91.7
アスペリンシロップ「調製用」 2% 鎮咳剤	性状(外観)	白色の懸濁液	→	帯黄白色の懸濁液	→	
	pH	5.2	5.4	5.6	5.9	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	94.7	92.5	90.0
		アモキシシリン	100.0	99.8	99.5	100.4
ムコソルバンシロップ 1mL 気道潤滑去痰剤	性状(外観)	白色の懸濁液	→	帯黄白色の懸濁液	→	
	pH	4.8	4.9	5.1	5.5	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	92.1	89.2	86.8
		アモキシシリン	100.0	99.0	99.1	99.9
アストミンシロップ 0.25% 鎮咳剤	性状(外観)	うすいだいだい色の懸濁液	→	→	→	
	pH	4.9	5.1	5.2	5.6	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	94.3	92.6	88.5
		アモキシシリン	100.0	100.0	100.4	100.9
ボラミンシロップ 0.04% 抗ヒスタミン剤	性状(外観)	うすいだいだい色の懸濁液	→	だいだい色の懸濁液	→	
	pH	5.3	5.6	5.9	6.5	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	95.0	92.6	82.0
		アモキシシリン	100.0	99.8	100.1	100.1

(社内資料)

## (2) 単シロップとの配合変化試験

### 【試験方法】

本剤の懸濁液22.5mLに対し単シロップ7.5mLまたは本剤の懸濁液37.5mLに対し単シロップ22.5mLの割合で配合後、4℃で5日、10日間保存し、その安定性を評価した。評価項目は、性状（外観）、pH、クラブラン酸及びアモキシシリンの力価残存率とした。

### 【試験結果】

いずれの配合割合においても、4℃、10日間保存でアモキシシリンの力価残存率は98%以上を示したが、性状は帯黄白色から微黄色に着色し、経時的なpH上昇及びクラブラン酸の力価低下が認められた。

単シロップとの配合変化試験結果(4℃、PPボトル、密栓)

製品名	保存期間	配合直後	配合5日後	配合10日後	
単シロップ 7.5mL (配合量:本懸濁液22.5mL)	性状(外観)	帯黄白色の懸濁液	帯黄白色の懸濁液	微黄色の懸濁液	
	pH	5.2	5.8	6.7	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	91.6	66.1
		アモキシシリン	100.0	100.4	99.0
単シロップ 22.5mL (配合量:本懸濁液37.5mL)	性状(外観)	帯黄白色の懸濁液	帯黄白色の懸濁液	微黄色の懸濁液	
	pH	5.3	6.0	6.7	
	力価(残存率%)	クラブラン酸	100.0	89.5	58.4
		アモキシシリン	100.0	100.1	98.7

(社内資料)



[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>