

規制区分:

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋  
 により使用すること)

β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤

# クラバモックス小児用配合ドライシロップ

## CLAVAMOX Combination Dry Syrup for Pediatric



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

承認番号	22100AMX01039
薬価収載	2010年5月
販売開始	2006年1月
再審査結果	2013年4月
効能追加	2015年5月
国際誕生	1981年4月

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

- ※【**禁忌**】(次の患者には投与しないこと)
- (1) 本剤の成分に対し過敏症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)  
 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配合ドライシロップ
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 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、副鼻腔炎

- ※※【**効能・効果に関連する使用上の注意**
- 咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>1)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

### 【用法・用量】

通常、小児には、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

- (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、次々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。
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	アモキシシリンの排泄が抑制され、アモキシシリンの平均血清中濃度曲線下面積(AUC)が89%増加するとの報告がある。クラブラン酸のAUCは影響を受けない <sup>2)</sup> 。	プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、アモキシシリンの腎排泄が抑制され、アモキシシリンのAUCが増加するとの報告がある <sup>2)</sup> 。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの効果が減弱するおそれがある。	併用により、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物であるミコフェノール酸のトラフ値が約50%低下したとの報告がある <sup>3)</sup> 。本剤は、ミコフェノール酸の腸肝循環による再吸収を抑制する可能性があると考えられる。

#### 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。

急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした国内臨床試験において、総症例27例中、5例(18.5%)に副作用が認められた。その主なものは下痢3例(11.1%)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(再審査終了時)。

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、腎盂腎炎のいずれかに罹患している患者を対象とした特定使用成績調査337例中、43例(12.8%)に副作用が認められた。その主なものは下痢40例(11.9%)であった(再審査終了時)。

##### (1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>注1)</sup>) 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、便秘、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) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明<sup>注1)</sup>) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少**：無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少(頻度不明<sup>注1)</sup>) があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎障害**：急性腎障害等の重篤な腎障害(頻度不明<sup>注1)</sup>) 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。
- 5) **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎**：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明<sup>注1)</sup>)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。
- 6) **肝障害**：肝炎、黄疸、また、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇(頻度不明<sup>注1)</sup>)等の肝障害があらわれることがある。(クラブラン酸カリウム・アモキシシリン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。

- 7) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：間質性肺炎、好酸球性肺炎(頻度不明<sup>注1)</sup>) があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **無菌性髄膜炎**：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎(頻度不明<sup>注1)</sup>) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹、痒痒	発熱、蕁麻疹、血管神経性浮腫、血清病様症候群 <sup>注3)</sup> 、過敏性血管炎
血液 <sup>注2)</sup>			好酸球増多、貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血
消化器	下痢	悪心、嘔吐	食欲不振、歯牙変色 <sup>注4)</sup> 、黒毛舌、変色便
菌交代症 <sup>注2)</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、痙攣 <sup>注5)</sup>
腎臓			結晶尿

注1) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 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4) 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>4)</sup>。

注5) 腎障害患者において、又は高投与量時に発現することがある。

##### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

##### 6. 小児等への投与

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

##### 7. 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ガラス瓶*	50mL	0.75mL/kg

\*過量充てんされている。

- (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。

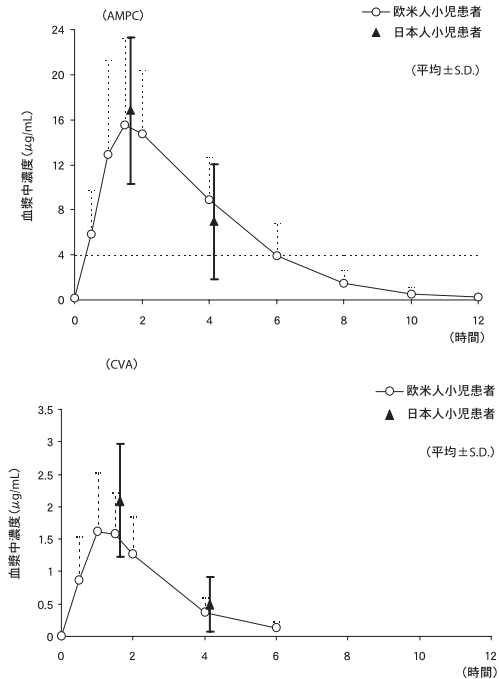
##### 10. その他の注意

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>5)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

欧米人小児患者にクラバモックス(クラブラン酸(CVA)/アモキシシリン(AMPC)=3.2/45mg/kg/回)を経口投与したとき、図のように平均血漿中AMPC濃度は投与約2時間後に約16 $\mu$ g/mLのピークを、またCVAは投与約1.5時間後に約1.7 $\mu$ g/mLのピークを示し、その後AMPCは半減期約1.4時間、CVAは約1.1時間で減少した。AMPCの濃度が細菌のMICを上回る時間(T>MIC)によって、その効果を予測でき、T>MICが40%以上の時に細菌学的効果を発現する<sup>9)</sup>。クラバモックスは、12時間の投与間隔では、AMPCのMIC=4 $\mu$ g/mLの場合、その46%にあたる5.5時間にわたりMICを上回った。日本人小児患者において、1.5及び4時間に測定した平均血漿中AMPC及びCVA濃度は、欧米人の平均血漿中濃度と同様であった。



欧米人(n=18)、日本人(1.5時間:n=19、4時間:n=18)

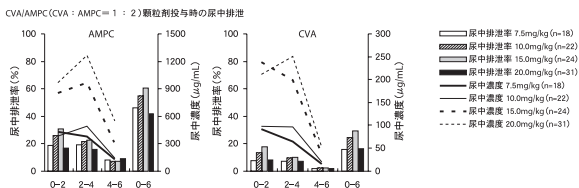
欧米人小児中耳炎患者にクラバモックス(CVA/AMPC=3.2/45mg/kg)を経口投与したとき、中耳分泌液中のAMPC濃度は下表のように投与後1、2及び3時間でそれぞれ平均3.2、3.3及び5.8 $\mu$ g/mLであった。血漿中濃度との比はそれぞれ0.32、0.21及び0.53であり、AMPCは中耳分泌液中への良好な移行性を示した。

なお、薬物動態への食事の影響を検討した結果、AMPCは影響を受けにくい、CVAは食直前の投与が良好なバイオアベイラビリティを示した。

採血時点	AMPC		
	血漿中濃度( $\mu$ g/mL)	中耳分泌液中濃度( $\mu$ g/mL)	中耳分泌液中/血漿中の濃度比
1時間	平均 7.7 範囲(例数) 1.5-14.0(5)	3.2 0.2-5.5(4)	0.32 0.08-0.59(4)
2時間	平均 15.7 範囲(例数) 11.0-25.0(7)	3.3 1.9-6.0(5)	0.21 0.08-0.35(5)
3時間	平均 13.0 範囲(例数) 5.5-21.0(5)	5.8 3.9-7.4(5)	0.53 0.32-0.71(5)

### 2. 尿中排泄<sup>7)~13)</sup>

小児にCVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)顆粒剤を経口投与(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。



### 3. 分布

ヒト体液・組織内移行は良好で、喀痰<sup>14)</sup>、口蓋扁桃組織<sup>15)</sup>、女性性器(子宮動脈血、子宮各部、卵管、卵巣)<sup>16)</sup>、胆汁<sup>17)</sup>、歯肉・上顎洞粘膜<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup>等へ移行する。

## 【臨床成績】

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。

### 1. 本邦にて実施された臨床試験成績

#### (1) 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(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 $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL	8/8	100
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC $\geq$ 0.125 $\mu$ g/mL $\leq$ 1 $\mu$ g/mL	5/5	100
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC=2 $\mu$ g/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 $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL	8/8	100
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC $\geq$ 0.125 $\mu$ g/mL $\leq$ 1 $\mu$ g/mL	5/5	100
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC=2 $\mu$ g/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	30/30 <sup>(E)</sup>	100
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	4/4 <sup>(E)</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、全てが副作用\*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>20)</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)または中等度(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<sup>21)</sup>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(11%)
PDD*発現例数	9/107(8%)

\*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、治療薬/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) 副鼻腔炎

- 臨床効果、微生物学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験(AUG117150試験)
- 3ヵ月~14歳の小児副鼻腔炎患者を対象とし、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、投与終了後7~14日後の臨床効果(治癒率)は88.5%(23/26例)であり、治療終了時に微生物学的効果が「消失」に分類された被験者の割合は100%(24/24例)であった。なお、被験者ごとに判定した微生物学的効果では、「消失」、「推定消失」、「定着」の判定をすべて「消失」に分類した。また、治療終了時の微生物学的効果(菌消失率)を以下に示す。

微生物学的効果(菌消失率)

起炎菌	n/N	%
すべての肺炎球菌	8/9	88.9
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL	7/8	87.5
PSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC= 4 $\mu$ g/mL	1/1	100
すべてのインフルエンザ菌	8/14	57.1
BLNAS:インフルエンザ菌 アンピシリン MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL	8/10	80.0
BLNAR:インフルエンザ菌 $\beta$ -ラクタマーゼ(-)かつアンピシリン MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL	0/3	0
BLPAR:インフルエンザ菌 $\beta$ -ラクタマーゼ(+)かつアンピシリン MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL	0/1*	0
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	6/6	100
黄色ブドウ球菌	5/5	100
化膿レンサ球菌	1/1	100

\*CVA/AMPC MIC = 8  $\mu$ g/mLであったため、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生AMPC・CVA耐性(BLPACR)のインフルエンザ菌であった。

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 $\mu$ g/mL	17/20	85.0	(62.1, 96.8)
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC= 4 $\mu$ g/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 $\mu$ g/mL	19/19	100	(82.4, 100.0)
PRSP:肺炎球菌 ペニシリンG MIC= 4 $\mu$ g/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、または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、また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(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。<sup>23)</sup>

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

耐性菌:ディスク(-, ±), MIC $\geq$ 50 $\mu$ g/mL(ただし、インフルエンザ菌MIC $\leq$ 1.56 $\mu$ g/mL)、 $\beta$ -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

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

本剤は、ペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌をそれぞれ含むインフルエンザ菌及びモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリスに対して抗菌力を示した。また、好気性のグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性のグラム陰性菌等の広範囲の各種菌株に対して、抗菌力を示し、特に $\beta$ -ラクタマーゼ産生AMPC耐性菌に対し、AMPC単独に比べて、抗菌力が増強された。さらに、ブドウ球菌属をはじめ、グラム陰性の大腸菌、プロテウス・ミラビリス、アンピシリン(ABPC)(含む誘導体)・AMPCが無効であるクレブシエラ属、プロテウス・ブルガリス及び嫌気性菌(バクテロイデス属等)にも幅広い抗菌力を示した。

2. 動物感染試験

- ペニシリン耐性肺炎球菌及び $\beta$ -ラクタマーゼ非産生ABPC耐性(BLNAR)あるいは $\beta$ -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>23)</sup>において、CVA、AMPC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。
- $\beta$ -ラクタマーゼ産生のAMPC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>24)~26)</sup>、腎膿瘍(大腸菌接種)<sup>27)</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>28)</sup>の感染防御試験において、CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)はAMPC<sup>24)~28)</sup>、CEX<sup>25), 26)</sup>、CEZ<sup>28)</sup>より優れた治療効果を示した。

3. 腸内細菌叢への影響<sup>28)</sup>

CVA/AMPC(CVA:AMPC=1:2)及びAMPC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0.01 $\mu$ 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。

4. 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>29)</sup>。CVAは $\beta$ -ラクタマーゼ菌数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>30), 31)</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>24), 32)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

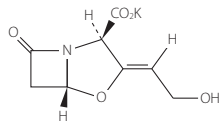
一般名：クラブラン酸カリウム (Potassium Clavulanate)

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

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

分子量：237.25

構造式：



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°C(分解)

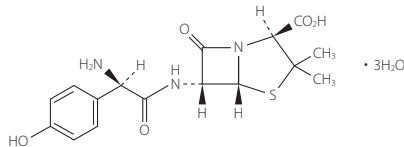
一般名：アモキシシリン水和物 (Amoxicillin Hydrate)

化学名：(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

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

構造式：



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°C(分解)

### 【包装】

クラバモックス小児用配合ドライシロップ：0.505g×12包  
1.01g×12包  
10.1g瓶

### 【主要文献】

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) Staniforth DH, et al. : J Antimicrob Chemother, **12**, 273-275 (1983)
- 3) Borrows R, et al. : Ther Drug Monit, **29**, 122-126 (2007)
- 4) Mosimann P, et al. : Schweiz Rundsch Med Prax, **87**, 413-416 (1998)
- 5) Kenyon SL, et al. : Lancet, **357**, 979-988 (2001)
- 6) Craig WA, et al. : Pediatr Infect Dis J, **15**, 255-259 (1996)
- 7) 長 和彦ほか：Jpn J Antibiot, **38**, 253-262 (1985)

- 8) 篠崎立彦ほか：Jpn J Antibiot, **38**, 269-286 (1985)
- 9) 砂川慶介ほか：Jpn J Antibiot, **38**, 319-326 (1985)
- 10) 宮地幸紀ほか：Jpn J Antibiot, **38**, 423-430 (1985)
- 11) 本廣 孝ほか：Jpn J Antibiot, **38**, 481-506 (1985)
- 12) 中山一誠ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 358-378 (1982)
- 13) 横田栄作ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 111-117 (1982)
- 14) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 81-90 (1982)
- 15) 波多野努ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 626-632 (1982)
- 16) 張 南薫ほか：Jpn J Antibiot, **36**, 481-486 (1983)
- 17) 酒井克治ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 387-396 (1982)
- 18) 伝 春光ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 650-661 (1982)
- 19) 河村正三ほか：Jpn J Antibiot, **36**, 500-508 (1983)
- 20) 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot, **51**, 709-719 (1998)
- 21) 砂川慶介ほか：化学療法の領域, **14**, 1000-1007 (1998)
- 22) 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  
斉藤 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
- 23) Woodnutt G & Berry V : Antimicrob Agents Chemother, **43**, 29-34 (1999)
- 24) 中沢 久ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 1-10 (1982)
- 25) 五島瑛智子ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 20-29 (1982)

- 26) 西野武志ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 42-75 (1982)
- 27) Beale AS, et al. : AUGMENTIN, Proceedings of the First Symposium, 127-131 (1980)
- 28) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy, **30**(S-2), 39-41 (1982)
- 29) 三橋 進ほか：Chemotherapy, **21**, 1355-1358 (1973)
- 30) 横田 健：日本臨床, **39**, 2-4 (1981)
- 31) 横田 健：日本臨床, **39**, 10-17 (1981)
- 32) 三本文雄ほか：Chemotherapy, **31**(S-2), 1-43 (1983)

### 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

製造販売元(輸入)

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>