

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（2013年）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 小児用配合ドライシロップ

CLAVAMOX 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	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋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	製造販売承認年月日：2009年6月23日（販売名変更による） 製造販売一部変更承認年月日：2015年5月26日（効能・効果の追加による） 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（輸入）：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（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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.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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）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「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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

「IF 記載要領 2013」においては、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ある。

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掲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があり、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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	11
1. 開発の経緯	1	14. その他	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	12
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	12
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	13
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	13
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	14
(1) 和名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	17
(2) 洋名(命名法)	3	(4) 探索的試験	17
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	17
3. 構造式又は示性式	3	(6) 治療的使用	18
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名(命名法)	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	20
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	20
		(1) 作用部位・作用機序	20
III. 有効成分に関する項目	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
1. 物理化学的性質	5	(3) 作用発現時間・持続時間	26
(1) 外観・性状	5		
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	27
(3) 吸湿性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	27
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	27
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	27
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	27
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(5) 食事・併用薬の影響	28
3. 有効成分の確認試験法	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	28
4. 有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論のパラメータ	28
		(1) 解析方法	28
IV. 製剤に関する項目	7	(2) 吸収速度定数	28
1. 剤形	7	(3) バイオアベイラビリティ	28
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(4) 消失速度定数	28
(2) 製剤の物性	7	(5) クリアランス	28
(3) 識別コード	7	(6) 分布容積	29
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	7	(7) 血漿蛋白結合率	29
2. 製剤の組成	7	3. 吸収	29
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	4. 分布	29
(2) 添加物	7	(1) 血液-脳関門通過性	29
(3) その他	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	29
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 髄液への移行性	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(5) その他の組織への移行性	30
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 代謝	32
7. 溶出性	10	(1) 代謝部位及び代謝経路	32
8. 生物学的試験法	10	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	11		
11. 力価	11		
12. 混入する可能性のある夾雑物	11		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32	X. 管理的事項に関する項目	60
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32	1. 規制区分	60
6. 排泄	32	2. 有効期間又は使用期限	60
(1) 排泄部位及び経路	32	3. 貯法・保存条件	60
(2) 排泄率	32	4. 薬剤取扱い上の注意点	60
(3) 排泄速度	32	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	60
7. トランスポーターに関する情報	33	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	60
8. 透析等による除去率	33	(3) 調剤時の留意点について	60
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	5. 承認条件等	60
1. 警告内容とその理由	34	6. 包装	60
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34	7. 容器の材質	61
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	35	8. 同一成分・同効薬	61
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	35	9. 国際誕生年月日	61
5. 慎重投与内容とその理由	36	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	37	11. 薬価基準収載年月日	61
7. 相互作用	37	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	61
(1) 併用禁忌とその理由	37	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	62
(2) 併用注意とその理由	38	14. 再審査期間	62
8. 副作用	41	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
(1) 副作用の概要	41	16. 各種コード	62
(2) 重大な副作用と初期症状	41	17. 保険給付上の注意	62
(3) その他の副作用	49	X I. 文献	63
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	50	1. 引用文献	63
(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	51	2. その他の参考文献	64
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	52	X II. 参考資料	65
9. 高齢者への投与	53	1. 主な外国での発売状況	65
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	53	2. 海外における臨床支援情報	66
11. 小児等への投与	53	(1) 妊婦に関する海外情報	66
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53	(2) 小児等に関する記載	67
13. 過量投与	54	X III. 備考	68
14. 適用上の注意	54	その他の関連資料	68
15. その他の注意	55		
16. その他	55		
IX. 非臨床試験に関する項目	56		
1. 薬理試験	56		
(1) 薬効薬理試験	56		
(2) 副次的薬理試験	56		
(3) 安全性薬理試験	56		
(4) その他の薬理試験	56		
2. 毒性試験	56		
(1) 単回投与毒性試験	59		
(2) 反復投与毒性試験	59		
(3) 生殖発生毒性試験	59		
(4) その他の特殊毒性	59		

略号一覧

ABPC : アンピシリン
AMPC : アモキシシリン
BLPAR : β ラクタマーゼ産生アモキシシリンアンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLPACR : β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性インフルエンザ菌
BLNAR : β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLNAS : β ラクタマーゼ非産生アモキシシリンアンピシリン感性インフルエンザ菌
CAM : クラリスロマイシン
CDTR : セフジトレン
CEZ : セファゾリン
CFDN : セフジニル
CFPN : セフカペン
CMZ : セフメタゾール
CVA : クラブラン酸
MSSA : メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
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

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、 β -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 μ g/mL）を含む肺炎球菌ならびに β -ラクタマーゼ産生株を含むインフルエンザ菌及びモラクセラ（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、 β -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 μ g/mL）を含む肺炎球菌ならびに β -ラクタマーゼ産生株を含むインフルエンザ菌及びモラクセラ（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 カ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。2009 年 10 月には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。

さらに、急性鼻副鼻腔炎と中耳炎の起炎菌が同じであることなどから急性鼻副鼻腔炎に対しても効果が得られると考えられたため、既承認の用量・用法にて国内臨床試験を行った。有効性と安全性が確認されたことから、小児副鼻腔炎の効能・効果を追加するための承認事項一部変更申請を行い、2015 年 5 月に承認を取得した。

※オーグメンチン小児用顆粒：販売中止

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。（「VII. 薬物動態に関する項目 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」の項参照）
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 μ g/mL）を含む肺炎球菌に高い起炎菌消失率を示す。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
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。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
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。（「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照）
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。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
6. 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）。

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、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）、無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少、急性腎障害、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、肝障害、間質性肺炎、好酸球性肺炎、無菌性髄膜炎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及びアモキシシリンを含む製剤（単剤・配合剤・パック剤）で報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

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)、Amoxicillin (INN)

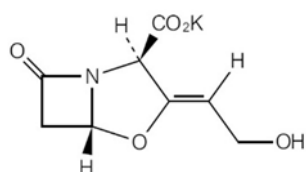
(3) ステム

クラブラン酸 β-ラクタマーゼ阻害剤: -bactam

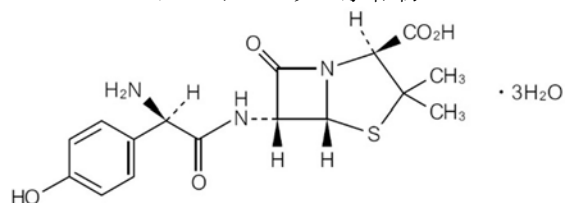
アモキシシリン 抗生物質、6-アミノペニシラン酸誘導体: -cillin

3. 構造式又は示性式

クラブラン酸カリウム



アモキシシリン水和物



4. 分子式及び分子量

クラブラン酸カリウム:

分子式: $C_8H_8KNO_5$

分子量: 237.25

アモキシシリン水和物:

分子式: $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

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
(IUPAC)

アモキシシリン水和物：

(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 (IUPAC)

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。
わずかに特異なおいがあり、わずかな塩味がある。
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：pKa₁'=2.6、pKa₂'=7.3、pKa₃'=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 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 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：230nm
アモキシシリン水和物：254nm

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：該当なし

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 ヶ月間保存するとき、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 ヶ月間、30℃で 12 ヶ月間保存するとき、ほとんど変化を認めず安定であった。 40℃で 6 ヶ月間保存するとき、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 ヶ月間保存するとき、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 ヶ月間、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 ヶ月間及び 40℃で 9 ヶ月間保存するとき、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 ヶ月間保存するとき、1 ヶ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 ヶ月間保存するとき、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。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) カリウム塩の定性反応 (1)

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。

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

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。

液体クロマトグラフィー

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。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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

該当しない

(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

該当しない

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	ガラス ボトル (密栓)	3,6,12,18,24 ヶ月	変化なし
中間的	試験的	30℃ 60%RH	HDPE ボトル ¹ (密栓)	9,12 ヶ月	変化なし
加速	試験	40℃ 75%RH	HDPE ボトル ¹ (密栓)	1,3,6 ヶ月	変化なし
		40℃ 75%RH	アルミ ニウム 袋	1,3 ヶ月	変化なし
苛酷	試験	温度 60℃	HDPE ボトル ¹ (密栓)	1 ヶ月	黄白色に変化 (規格外) クラブラン酸カリウム由来の分解物が約 8%増加 (規格値外)
		湿度 30℃ 75%RH	シャーレ (開放) ²	24 時間	淡黄褐色に変化 (規格外) クラブラン酸力価が約 18%減少 (規格値外) クラブラン酸カリウム由来の分解物が約 60%増加 (規格値外) 水分が約 2%増加 (規格値外)
		光 25℃	シャーレ (曝光) ³	白色蛍光ランプ (強度: 3000lux) (照射量: 120 万 lux・hr) + 近紫外蛍光ランプ (強度: 5W/m ²) (照射量: 200W・h/m ²)	変化なし
シャーレ (遮光) ⁴	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。

測定項目: 力価、性状、pH、水分、紫外線吸収スペクトル、純度 (クラブラン酸ポリマー)

5. 調製法及び溶解後の安定性

[ボトル製剤]

(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) 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直後と比較して約 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配合ドライシロップ配合変化試験成績」の項参照

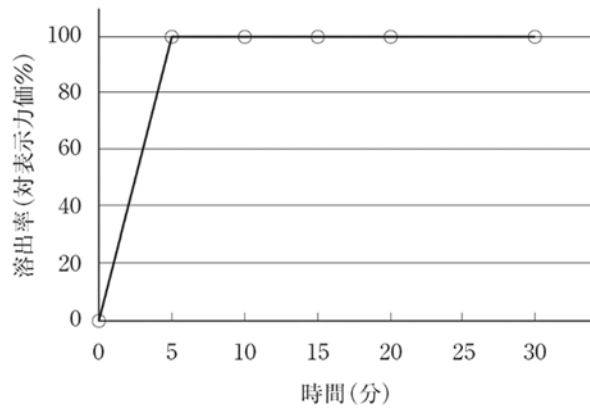
7. 溶出性

(方法) 日局 溶出試験法、パドル法

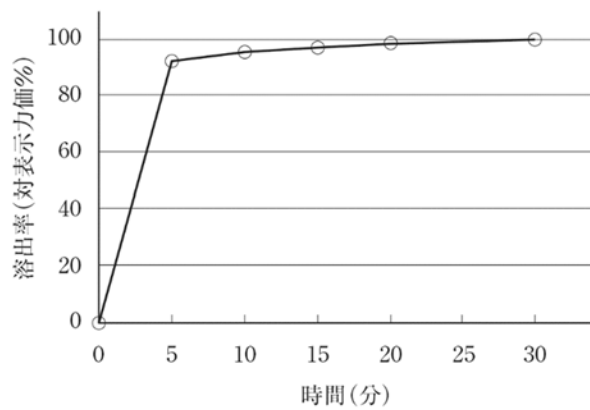
条件 回転数 毎分 75 回転

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 :

- (1) 塩化トリフェニルテトラゾリウムとの反応 :
赤色の沈殿を生じる。
- (2) イミダゾールとの反応生成物の紫外吸収スペクトル :
波長 311~315nm に吸収の極大を認める。

アモキシシリン水和物：

- (1) ニンヒドリンとの反応：紫色を呈する。
- (2) 本品中のアモキシシリンによる呈色反応
フェーリング試液との反応：赤紫色を呈する。
- (3) 本品中のアモキシシリンの紫外吸収スペクトルの特性吸収
紫外吸収スペクトル：波長 270～274nm に吸収の極大を認める。

クラブラン酸カリウム及びアモキシシリン水和物：

- (1) 薄層クロマトグラフ法：
常用標準アモキシシリン及び常用標準クラブラン酸の Rf 値のそれぞれに一致する。

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ィー

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

下記のように、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。

クラブラン酸ポリマー、D(-)-p-ヒドロキシフェニルグリシン、6-アミノペニシラン酸、β-アモキシシリンペニシロン酸、L(+)-アモキシシリン、α-アモキシシリンペニシロン酸、N-(4-ヒドロキシフェニルグリシル)アモキシシリン、アモキシシリンペニシロン酸異性体 1、アモキシシリンペニシロン酸異性体 2、アモキシシリンジケトピペラジン、アモキシシリンメチルペニシロン酸、アモキシシリン二量体、O-エトキシカルボニルアモキシシリン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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 μ g/mL）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、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」¹⁾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。

（解説）

2015年5月の世界保健総会において採択された薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プランを受け、厚生労働省が作成・決定したアクションプランには、「医療機関における抗微生物薬の適正使用の推進（戦略4.1）」のひとつとして「抗微生物薬の添付文書の記載事項（使用上の注意等）の科学的根拠に基づく見直し」に取り組むことが明記され、2017年6月に健康局より『抗微生物薬適正使用の手引き』¹⁾が発出され、2019年12月に改訂された。

前述の取り組みに基づき、適正使用がなされるよう注意喚起を行うために記載した。（平成30年3月27日付薬生安発0327第1号、令和2年9月8日付薬生安発0908第2号）

2. 用法及び用量

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

- 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。〔「使用上の注意」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炎菌を同定し、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。

- (2) 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) 本剤の有効成分であるクラブラン酸カリウムが食事の影響を受けるため、食直前に経口投与する。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 副鼻腔炎以外に用いる場合

該当しない（2009年3月以前承認品目）

2) 副鼻腔炎に用いる場合

薬剤	試験番号	対象	試験デザイン	投与方法	被験者数
評価資料：国内臨床試験					
CVA/AMPC (1:14)	AUG117150 試験 (第Ⅲ相)	急性鼻副鼻腔炎患者 生後3ヵ月以上15歳未満	多施設共同、非盲検、非対照、非ランダム化	CVA6.4mg (力価) /kg (体重) 及び AMPC90mg (力価) /kg (体重) /日、ドライシロップ、1日2回7日間	27例
参考資料：海外臨床試験					
CVA/AMPC (1:16)	550 試験 (第Ⅲ相)	急性鼻副鼻腔炎患者 18歳以上	多施設共同、二重盲検、レボフロキサシン対照、ランダム化、ダブルダミー、並行群間比較	CVA/AMPC (1:16 製剤) 125/2000mg (錠剤、1日2回) 及びレボフロキサシンプラセボ (カプセル、1日1回) 又はレボフロキサシン 500mg (カプセル、1日1回) 及びオーグメンチン SR プラセボ (錠剤、1日2回) 経口、10日間	<有効性> オーグメンチン SR : 179例 レボフロキサシン : 184例 <安全性> オーグメンチン SR : 214例 レボフロキサシン : 218例
	551 試験 (第Ⅲ相)	急性鼻副鼻腔炎患者 16歳以上	多施設共同、非盲検、非対照	CVA/AMPC (1:16 製剤) 125/2000mg を1日2回投与 錠剤、経口、10日間	781例
	592 試験 (第Ⅲ相)	急性鼻副鼻腔炎患者 16歳以上	多施設共同、非盲検、非対照	CVA/AMPC (1:16 製剤) 125/2000mg を1日2回投与 錠剤、経口、10日間	1682例
	553 試験 (食事の影響)	健常人 18歳以上	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	CVA/AMPC (1:16 製剤) 125/2000mg 絶食時/高脂肪食摂取開始後30分/標準食摂取開始時投与、経口、単回	27例

V. 治療に関する項目

クラブラン酸カリウム (CVA)、アモキシシリン水和物 (AMPC)

注) CVA/AMPC (1:16 製剤) は、1錠中、クラブラン酸カリウムとして 62.5mg、アモキシシリン水和物として 1000mg 含有し、本剤と含有量が異なる。本剤の用法及び用量は「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。」である。

(2) 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、副鼻腔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

a) 中耳炎²⁾

- 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 ≤ 0.063µg/mL	8/8	100
PISP : 肺炎球菌 ペニシリン G MIC ≥ 0.125µg/mL ~ ≤ 1µg/mL	5/5	100
PRSP : 肺炎球菌 ペニシリン G MIC = 2µg/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 ≤ 0.063µg/mL	8/8	100
PISP : 肺炎球菌 ペニシリン G MIC ≥ 0.125µg/mL ~ ≤ 1µg/mL	5/5	100
PRSP : 肺炎球菌 ペニシリン G MIC = 2µg/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	30/30 ^{注)}	100
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	4/4 ^{注)}	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」³⁾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⁴⁾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、または 2 日間連続した 1 日 2 回の水様便。または、治験薬/治験の中止に至った下痢、あるいは重篤な有害事象に該当する下痢。

2) 杉田麟也ほか：新薬と臨床。2005 ; 54 (9) : 1056-1072.

3) 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot. 1998 ; 51 : 709-719.

4) 砂川慶介ほか：化学療法の領域。1998 ; 14 : 1000-1007.

b) 副鼻腔炎⁵⁾

- 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 ヶ月～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) であった。また、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。

V. 治療に関する項目

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
PSSP：肺炎球菌ペニシリン G MIC \leq 2 μ g/mL	7/8	87.5
PISP：肺炎球菌ペニシリン G MIC=4 μ 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 μ g/mL	8/10	80.0
BLNAR：インフルエンザ菌 β -ラクタマーゼ (-) かつアンピシリン MIC \geq 4 μ g/mL	0/3	0
BLPAR：インフルエンザ菌 β -ラクタマーゼ (+) かつアンピシリン MIC \geq 4 μ 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 μ g/mLであったため、 β 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。

5) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、AUG117150 試験）

2) 海外にて実施された臨床試験成績（中耳炎）⁶⁾

・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 ヲ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 μ g/mL	17/20	85.0	(62.1, 96.8)
PRSP：肺炎球菌ペニシリン G MIC=4 μ 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 μ g/mL	19/19	100	(82.4, 100.0)
PRSP：肺炎球菌ペニシリン G MIC=4 μ 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。

6) 社内資料：臨床試験（海外、536試験）

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⁷⁾

（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) 注)		耳鼻科 中耳炎	合計
	癰 瘍	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		(腎 盂 腎 炎)	(膀 胱 炎)		
有効例数/効果判定例数 有効率 (%)	67 85.7	99 100.0	78 87.5	77 100.0	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 (%)	44	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 (%)	33	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 \geq 50 μ g/mL（ただし、インフルエンザ菌MIC \geq 1.56 μ g/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

7) 長 和彦ほか：Jpn J Antibiot. 1985；38：253-262. 及び
三井健司：基礎と臨床. 1985；19：1074-1080. 及び
斉藤 功：基礎と臨床. 1985；19：1215-1223. 及び
鈴木恵三ほか：基礎と臨床. 1985；19：1835-1843. を中心に集計

注) 本剤は CVA/AMPC（1：14）製剤であり、本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

a) 副鼻腔炎以外に用いる場合

該当資料なし

b) 副鼻腔炎に用いる場合

<参考：外国人データ>

i) 海外第Ⅲ相臨床試験（550 試験）⁸⁾

18 歳以上の急性鼻副鼻腔炎患者を対象に、CVA/AMPC=125/2000mg（1:16 製剤）を 1 日 2 回 10 日間投与した際の微生物学的有効性及び安全性について、レボフロキサシン 500mg（以下、レボフロキサシン）の 1 日 1 回 10 日間投与に対する非劣性を検証した。その結果、治癒判定時の臨床的及び放射線学的な複合効果が「治癒」であった被験者の割合は、Clinical PP Test of Cure では CVA/AMPC（1:16 製剤）群が 83.7%及びレボフロキサシン群が 84.3%、ITT では、CVA/AMPC（1:16 製剤）群が 76.4%及びレボフロキサシン群が 83.0%であった。治癒判定時の臨床的及び放射線学的な複合効果（主要評価項目）では、CVA/AMPC（1:16 製剤）のレボフロキサシンに対する非劣性が示された。

副作用の発現率は、CVA/AMPC（1:16 製剤）群で 37.7%、レボフロキサシン群で 20.4%であった。最も高頻度であった事象は、両群とも下痢で、CVA/AMPC（1:16 製剤）群ではレボフロキサシン群と比べて高頻度であった。しかし、下痢の重症度は、大部分が軽度あるいは中等度で、試験中止に至った下痢、併用療法を要した下痢が認められた被験者は少数例であった。

8) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、550 試験）

注) CVA/AMPC（1:16 製剤）は、1 錠中、クラバン酸カリウムとして 62.5mg、アモキシシリン水和物として 1000mg 含有し、本剤と含有量が異なる。本剤の用法及び用量は、「通常、小児には、クラバモックスとして 1 日量 96.4mg（力価）/kg（クラバ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。」である。

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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

a) 小児中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査⁹⁾

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。

i) 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。

ii) 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 (ブランハメラ)・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。

9) 杉田麟也ほか：Jpn J Antibiot. 2007；60：221-241.

b) 小児感染症患者を対象とした特定使用成績調査¹⁰⁾

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。

i) 安全性

1. 安全性解析対象症例 337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。

ii) 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肺炎球菌、インフルエンザ菌、化膿レンサ球菌^{*}、黄色ブドウ球菌およびモラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリスに対する原因菌別有効率は91.7～100%であった。

※：適応外菌種

10) 尾内一信ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57：438-452.

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¹¹⁾。CVA はβ-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^{12)・13)}。

したがって、CVA/AMPC は AMPC 感受性菌に加えて、β-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^{14)・15)}。

1) 各種標準菌株に対する抗菌活性 (*in vitro*)¹⁶⁾

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 0.01~4.0µg/mL の MIC を示した。

その中で、AMPC に対して感受性の低いβ-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 I112 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 0.25~4.0µg/mL の MIC を示した。CVA が効きにくいクラス 1β-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 (µg/mL)		
		CVA/AMPC ^{a)}	AMPC	CVA
グラム陽性菌	黄色ブドウ球菌 ATCC25923	0.12	0.12	16
	黄色ブドウ球菌 ATCC29213 [#]	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
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 ATCC27853 ^{**}		512	>512	128
大腸菌 ATCC35218		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

: β-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*)²⁾

a) 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 (旧 NCCLS)] 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 β -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 MIC₅₀ 及び MIC₉₀ 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 ($\mu\text{g/mL}$)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
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	$8\sim >128$	16	>128
		CDTR	$\leq 0.016\sim 1$	0.25	1
		CAM	$\leq 0.016\sim >32$	4	>32
		NFLX	$2\sim 16$	8	8
		PCG	$\leq 0.063\sim 2$	≤ 0.063	2
インフルエンザ菌	37	CVA/AMPC 1 : 14	$0.125\sim 32$	2	16
		CVA/AMPC 1 : 2	$0.125\sim 32$	2	16
		AMPC	$0.25\sim 32$	2	16
		CVA	$16\sim 128$	64	128
		CDTR	$\leq 0.016\sim 0.5$	0.031	0.25
		CAM	$0.25\sim 32$	8	16
		NFLX	$0.063\sim 0.125$	0.125	0.125
		ABPC	$0.25\sim 16$	1	8
モラクセラ (ブランハメラ) ・ カタラーリス	7	CVA/AMPC 1 : 14	$0.063\sim 0.25$	0.25	0.25
		CVA/AMPC 1 : 2	$0.031\sim 0.25$	0.125	0.25
		AMPC	$0.25\sim 8$	2	8
		CVA	$\leq 4\sim 16$	8	16
		CDTR	$0.031\sim 0.5$	0.5	0.5
		CAM	$0.063\sim 0.25$	0.125	0.25
		NFLX	$0.125\sim 0.25$	0.25	0.25

VI. 薬効薬理に関する項目

b) 小児感染症分離菌¹⁰⁾

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MIC₉₀は、肺炎球菌1μg/mL、黄色ブドウ球菌(メチシリン感受性黄色ブドウ球菌:MSSA) 2μg/mL、化膿レンサ球菌^{注)} ≤0.06μg/mLであり、耐性肺炎球菌のペニシリンG中等度耐性肺炎球菌(PISP)、ペニシリンG耐性肺炎球菌(PRSP)に対しても0.5及び1μg/mLであった。グラム陰性菌に対するMIC₉₀はモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス0.25μg/mLであったが、インフルエンザ菌等のその他の菌に対しては8~16μg/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 ₅₀	MIC ₉₀
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 ^{注)}	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 [※]	0.5~32	1	8
		CDTR	≤0.06~64	0.125	0.25
		CFPN	≤0.06~64	≤0.06	0.125
		CFDN	≤0.06~32	≤0.06	0.25
バクテロイデス属	4	CVA/AMPC [※]	0.5~64	—	—
		CDTR	4~≥128	—	—
		CFPN	16~≥128	—	—
		CFDN	8~≥128	—	—
プレボテラ属	2	CVA/AMPC [※]	4~64	—	—
		CDTR	32~64	—	—
		CFPN	16~≥128	—	—
		CFDN	16~≥128	—	—

注) : 適応外菌種

※ : CVA/AMPC=1 : 14

[方 法] 2008年1~8月に全国の一次医療機関において15歳未満の小児の皮膚、膿、喀痰、咽頭及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

a) 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¹⁷⁾

CDラットの気管支内にPRSP 6log₁₀cfu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4μg/mLのPRSP3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8μg/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 ₁₀ cfu/肺、平均値±SD、n=8)		
	PCG	CVA/AMPC ^{a)}	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)

VI. 薬効薬理に関する項目

b) 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¹⁸⁾

CD ラットの気管支内に、β-ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌 H128 株 (CVA/AMPC の MIC0.5/1.0μg/mL) あるいは BLNAR のインフルエンザ菌 Chesterfield 株 (AMPC の MIC4.0μg/mL) 約 5log₁₀cfu 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 ₁₀ cfu/肺)、平均値±SD (n=5~7)	
	H128 株 (β-ラクタマーゼ産生) (MIC : CVA/AMPC ; 0.5/1.0μg/mL)	Chesterfield 株 (BLNAR) (MIC : CVA/AMPC ; 4.0μg/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**、 ^a
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¹⁹⁾

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 ₅₀ (mg/kg) ※	
			AMPC	CVA/AMPC (1 : 2)
<i>E.coli</i> ML5005	2×10 ⁷	2.0×10 ⁷	>1,280	87
<i>K.pneumoniae</i> ML5006	5×10 ⁷	4.5×10 ⁷	>320	92
<i>P.mirabilis</i> ML5007	1×10 ⁷	1.0×10 ⁷	>320	93
<i>P.vulgaris</i> ML5008	1×10 ⁷	1.0×10 ⁷	>640	78
<i>S.aureus</i> ML5009	1×10 ⁸	1.0×10 ⁸	>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、薬剤は感染後及び 4 時間目に経口投与した。

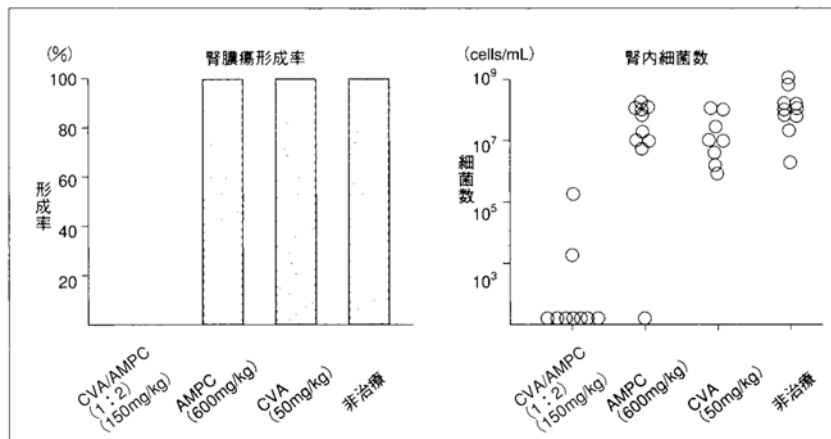
※感染 7 日後の生存率から ED₅₀ 値を Litchfield-Wilcoxon 法に基づき算出。

a) マウス腎膿瘍に対する治療効果²⁰⁾

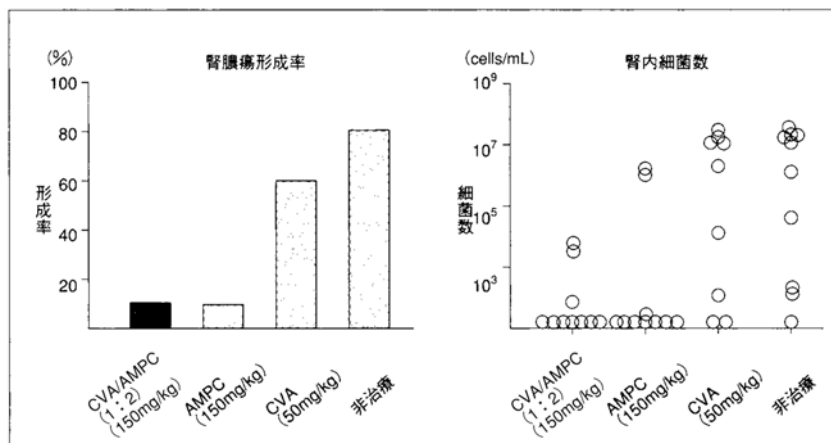
β -ラクタマーゼ産生アモキシシリン耐性の大腸菌 (JT39R+) を接種したマウス腎盂腎炎に対して、CVA/AMPC (1:2) (150mg/kg) を経口投与し、腎膿瘍の形成率と腎内細菌数をアモキシシリン (600mg/kg)、クラブラン酸 (50mg/kg) 単独投与群と比較検討した。

- ・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 10^2 cell/mL 以下に減少しているのに対し、アモキシシリン及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-)

b) 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²⁰⁾

β -ラクタマーゼ非産生の大腸菌 (*E. coli* No.1)、 β -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 β -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。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 腸内細菌叢への影響²⁰⁾

CVA/AMPC (1:2) 及び AMPC をマウス (n=5) 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した。その結果、偽膜性大腸炎の原因とされるクロストリジウム・ディフィシルの増殖が明らかに少ないことが認められている。これは、クロストリジウム・ディフィシルに対する抗菌力 (MIC) が 0.01µg/mL であり、AMPC の MIC0.39µg/mL に比べて、著しく増強されたために菌の出現が阻止されたものと考えられる。

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, + : 1~5cfu/g, - : 0

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人小児急性中耳炎患者（3 ヶ月以上 12 歳未満、平均体重 17.35 ± 6.59 kg）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 μ 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 μ g/mL を示し、MIC=4 μ g/mL 以上を維持していることが確認された²¹⁾。欧米人小児感染症患者（3 ヶ月以上 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>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>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²²⁾ が、クラバモックスは、12 時間の投与間隔では、AMPC の MIC=4 μ 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²³⁾。

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 \pm SD）

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

n=18、* : n=17、** : MIC=4 μ g/mL

: 中央値（範囲）

(4) 中毒域

該当資料なし

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

＜外国人データ＞

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 製剤及び1:16 製剤) の食事の影響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²⁴⁾。

外国人健康成人 27 名 (男 11 例、女 16 例: 平均年齢 35 歳) の空腹時及び高脂肪食あるいは標準食摂取後における、CVA/AMPC=125/2000mg (1:16 製剤) の投与前並びに投与後 0.25、0.50、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10 及び 12 時間の時点での薬物動態を検討した。CVA/AMPC=125/2000mg (1:16 製剤) 高脂肪食群では食事摂取開始 30 分後、標準食群では食事摂取開始時に投与した。

アモキシシリンの全身曝露量 (AUC) は高脂肪食の摂取開始後 30 分に投与した場合、空腹時投与と比べて高く、空腹時投与では、標準食摂取開始時投与と比べて低かった。高脂肪食摂取後のアモキシシリンの全身曝露量は標準食摂取開始時に投与した場合と比べてわずかに高かった。クラブラン酸の全身曝露量 (AUC 及び Cmax) は高脂肪食の摂取開始後 30 分に投与した場合、空腹時投与及び標準食摂取開始時投与と比べて低かったが、空腹時投与と標準食摂取開始時投与の比較では同程度であった。

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²⁵⁾。

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」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 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) 解析方法

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」の項参照

注) 本剤はCVA/AMPC (1:14) 製剤であり、本剤の用法及び用量は、「通常、小児には、クラブモックスとして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。」である。

(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²⁶⁾。

血漿蛋白結合率

CVA/AMPC (1:2) 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	結合率 (%)、平均値 \pm SE	
	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」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

注) 本剤はCVA/AMPC (1:14) 製剤であり、本剤の用法及び用量は、「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。」である。

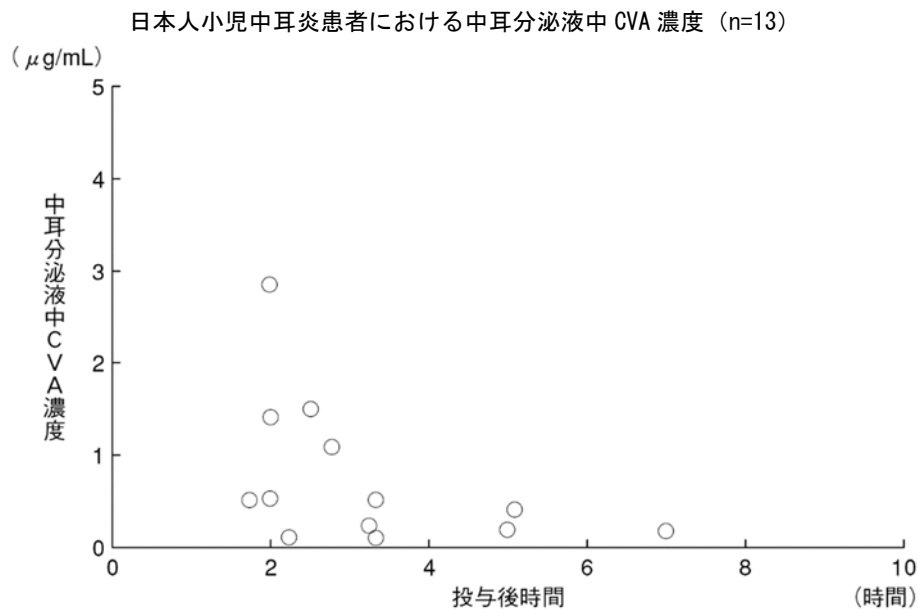
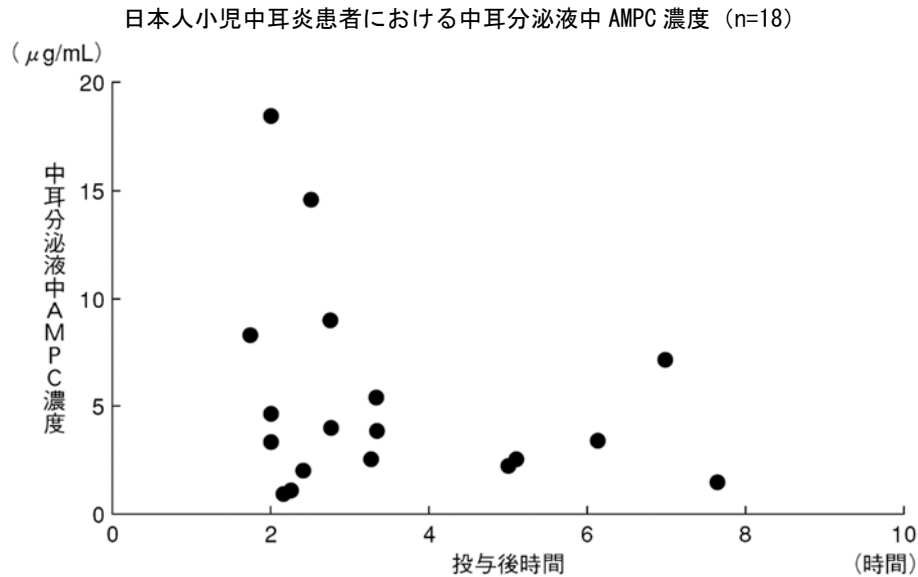
(5) その他の組織への移行性

1) 中耳分泌液中濃度²⁾

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1.75～7.67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1.03～18.45μg/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0.10～2.83μg/mLであった。



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5.8μg/mLであった。血漿中

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

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。

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

2) 喀痰中濃度²⁷⁾

呼吸器感染症の成人患者 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 $<0.06\sim 0.11\mu\text{g/mL}$ 、750mg 投与 6 時間後までで $<0.06\sim 0.28\mu\text{g/mL}$ 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 $<0.06\sim 0.25\mu\text{g/mL}$ であった。

3) 扁桃組織移行濃度²⁸⁾

耳鼻咽喉科関連感染症の成人患者 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 $0.47\mu\text{g/g}$ 、AMPC の平均扁桃組織内濃度は $1.01\mu\text{g/g}$ であった。

4) 子宮組織内濃度²⁹⁾

子宮筋腫の成人患者で、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 $0.78\sim 3.20\mu\text{g/mL}$ 、AMPC $0.86\sim 4.05\mu\text{g/mL}$ に分布した。子宮各部位、付属器各組織には、CVA $0.13\sim 1.35\mu\text{g/g}$ 、AMPC $0.43\sim 2.64\mu\text{g/g}$ 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、CVA $0.14\sim 0.79\mu\text{g/g}$ 、AMPC $0.45\sim 2.09\mu\text{g/g}$ 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、CVA $0.20\sim 1.35\mu\text{g/g}$ 、AMPC $0.62\sim 2.64\mu\text{g/g}$ の濃度が得られた。

5) 胆汁中濃度³⁰⁾

外胆道造設の成人患者 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、CVA $0.1\sim 0.3\mu\text{g/mL}$ 、AMPC $0.8\sim 1.9\mu\text{g/mL}$ 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、CVA 0.4 及び $0.3\mu\text{g/mL}$ 、AMPC 1.4 及び $1.3\mu\text{g/mL}$ であった。

6) 歯肉内濃度³¹⁾

智歯周囲炎の成人患者 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 $0.03\sim 0.15\mu\text{g/g}$ 、90 分後で $0.87\sim 1.18\mu\text{g/g}$ 、750mg 投与 60 分後で $0.19\sim 0.61\mu\text{g/g}$ 、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 $0.06\sim 1.21\mu\text{g/g}$ 、90 分後で $0.29\sim 1.59\mu\text{g/g}$ 、750mg 投与 60 分後で $0.23\sim 0.39\mu\text{g/g}$ 、90 分後で $0.37\sim 1.78\mu\text{g/g}$ であった。

注) 本剤は CVA/AMPC (1 : 14) 製剤であり、本剤の用法及び用量は、「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

7) 上顎洞粘膜、上顎洞内貯留液中濃度³²⁾

耳鼻咽喉科領域感染症の成人患者 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 μ g/g、AMPC0.66 μ g/g、上顎洞内貯留液には CVA <0.08 μ g/mL、AMPC0.06 μ 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 μ g/g、AMPC2.66 μ g/g、上顎洞内貯留液には CVA0.11 μ g/mL、AMPC0.19 μ g/mL の移行濃度が認められた。

8) 臍帯血、羊水、乳汁中濃度^{33), 34)}

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 μ g/mL、AMPC0.09~1.58 μ g/mL であり、同羊水中濃度は 0.12~0.4 μ g/mL、AMPC0.51~1.22 μ 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 μ 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^{30), 35)}。

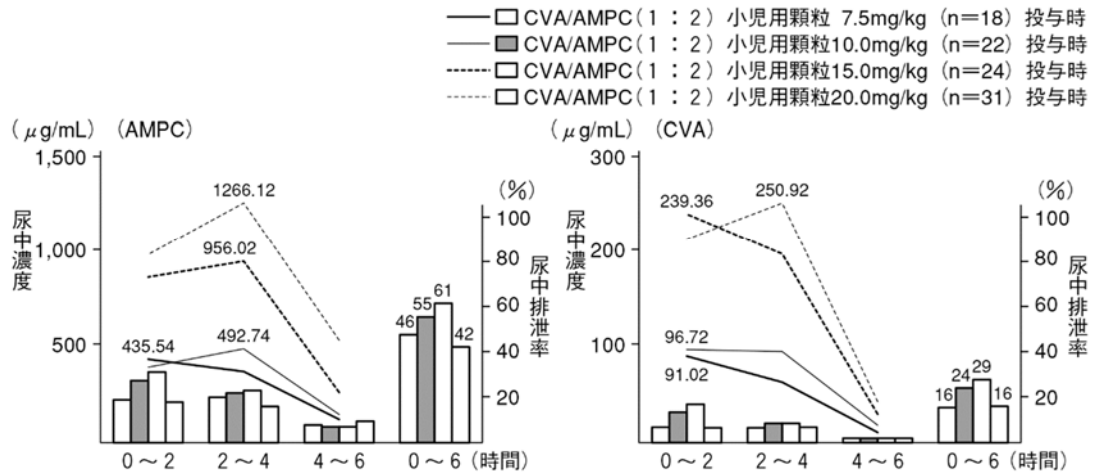
(2) 排泄率

「(3) 排泄速度」の項参照

(3) 排泄速度^{36) ~42)}

小児患者に 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。

注) 本剤はCVA/AMPC (1 : 14) 製剤であり、本剤の用法及び用量は、「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。」である。



7. トランスポーターに関する情報

<参考>

アモキシシリンはラット peptide transporter 1 (rPepT1)、rPepT2 及びラット multidrug resistance-associated protein 2 (rMrp2) の基質である^{43)、44)}。また、*in vitro* においてヒト organic anion transporter 1 (hOAT1)、hPepT1 及び hPepT2 を介した p-アミノ馬尿酸又は glycylsarcosine 輸送を阻害し、Ki はそれぞれ 11.0、66.2 及び 0.73mM であった⁴⁵⁾。

8. 透析等による除去率

血液透析⁴⁶⁾により、AMPC、CVA ともに若干除去される。

注) 本剤はCVA/AMPC (1 : 14) 製剤であり、本剤の用法及び用量は、「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。」である。

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。]

（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過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症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過敏症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、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、キサントランガム、含水二酸化ケイ素、香料

- (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ので、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⁴⁷⁾。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⁴⁷⁾

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。
	2g×期間不明 （経口）	10週間後	黄疸消失。
	6g×7日間 （静注）	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）
		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）
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）

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、“本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者”は、本剤の再投与により再度過敏症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

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

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」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

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、β-ラクタム系として一部共通の環状化学構造部分があり、過敏症に対して交差反応を起こす場合がある。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^{35), 46)}

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 4.88µg/mL を示し、8 時間後には 0.11µg/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 2.86µg/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 14.5µg/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 1µg/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 3.10µg/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 1.0µg/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（原則禁忌を含む）」【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

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 β-ラクタム系抗生物質ではショックを起こすことが知られている。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 ⁴⁸⁾ 。	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 ⁴⁸⁾ 。
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。
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 ⁴⁹⁾ 。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。

（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⁴⁸⁾。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⁴⁸⁾

〈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	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
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	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⁵⁰⁾。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^{51)・52)}。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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⁵³⁾

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INR8.7。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。

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

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^{54)・55)}。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。

4) ミコフェノール酸モフェチル

海外において、腎移植患者にミコフェノール酸モフェチルとクラブラン酸・アモキシシリン（配合剤）の経口投与を開始したところ、「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数日後約50%低下したとの報告がある⁴⁹⁾。また、動物実験において、クラブラン・アモキシシリン（配合剤）がミコフェノール酸の腸管循環による再吸収を抑制する可能性があることを示唆している報告がある⁵⁶⁾。以上より、本剤との併用により、「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ことから注意喚起することとした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）。

(2) 重大な副作用と初期症状

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^{注1)}）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) **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^{注1)}）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^{注1)}）があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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^{注1)}）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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^{注1)}）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^{注1)}）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。
- 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^{注1)}）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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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^{注1)}）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。

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。

（解説）

本剤（クラバモックス小児用配合ドライシロップ）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⁵⁷⁾

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。ミオクローヌスが継続。
		35日目	症状回復。意識も回復し歩行可能となる。

【用語解説】

アナフィラキシー様症状：

アナフィラキシー様症状とは、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、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）が報告されている。

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。

【用語解説】

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症：

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 exudativum 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融解症（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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 3) 国内外において CVA/AMPC 製剤による無顆粒球症、顆粒球減少、血小板減少が報告されている。
本剤投与後にこれら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。

（参考）AMPC を含む製剤の投与により、血小板減少が認められた症例

症例 1

性 年齢	使用理由 (合併症)	1 日投与量 投与期間	副作用・経過及び処置	
M 80 歳代	肺炎	不明 不明	血小板数減少、汎血球減少症、好中球数減少、自己免疫性溶血性貧血 既往歴：なし 飲酒歴：不明 喫煙歴：不明	
			投与開始 10 日前	誤嚥性肺炎による呼吸状態悪化にて入院。 抗生剤アンピシリンナトリウム・スルバクタム ナトリウム静注用 1 回 3g、1 日 3 回（オーグメ ンチン錠投与開始 10 日前～前日）で開始。
			投与開始 2 日前	血液検査では、検査値は正常。汎血球減少症 は確認されなかった。
			投与開始日	オーグメンチン錠 500mg 1 日 2 回及びメコバ ラミン錠を投与開始。
			投与開始 5 日後	血液検査を実施。血小板が 4000、好中球が 1000 近くに減少。採血にて血小板（PLT）、 白血球（WBC）、好中球の減少。PLT が 4000 と低値のため、血小板輸血実施。（オーグメ ンチン錠投与開始 5～11 日後）
			投与開始 6 日後	WBC2900、好中球 1027 に対しレノグラステ ム（GCSF）300µg を静脈内投与。 GCSF300µg を静脈内投与。（オーグメンチン 錠投与開始 6～7 日後）
			投与開始 8 日後	GCSF 投与により、好中球は 2000 台まで回復 し、軽快。
			投与開始 9 日後	GCSF300µg を静脈内投与。（オーグメンチン 錠投与開始 9～11 日後まで）
			日付不明	血小板輸血を実施するも 5000 台にしか回復 しておらず、治療を継続。 血小板は 3000～5000 の値を維持。 血液内科医師の診断では、薬剤性の自己免疫 による溶血性疾患の可能性あり、であった。
			投与開始 13 日後	ステロイドパルス療法開始。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナト リウム注射用 500mg+5%ブドウ糖 500mL。 （オーグメンチン錠投与開始 13～15 日後）
投与開始 16 日後	プレドニゾロン錠 45mg。（オーグメンチン錠 投与開始 16～24 日後）その後、プレドニゾ ロン錠は漸減。			
投与開始 22 日後 投与開始 26 日後 投与開始 32 日後	血小板が 6000 以上と回復傾向となった。 汎血球減少症の転帰は軽快。 プレドニゾロン錠 80mg（オーグメンチン錠投 与開始 32 日後～継続中）。			

臨床検査値									
検査 (単位)	日付不明	投与開始 10日前	投与開始 2日前	投与開始 4日後	投与開始 8日後	投与開始 10日後	日付不明	投与開始 18日後	投与開始 26日後
好中球数				1000	2000s				
好中球百分率 (%)		78.8	78.0	35.4		22.3		44.5	64.7
血小板	5000s	40600	268000	4000		1000	6000 or more	5000	12000
白血球		12800	6300	2900		2400		2200	4400

併用被疑薬：アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム

併用薬：メコバラミン、フロセミド、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、チオトロピウム臭化物水和物

症例 2

性 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用・経過及び処置		
M 50歳代	感染性胸水 (関節リウマチ)	1錠、 1日3回 14日間	血小板数減少、内出血、全身症状、白血球数増加、C-反応性蛋白増加、点状出血、鼻出血 既往歴：間質性肺疾患 飲酒歴：あり（詳細不明） 喫煙歴：あり（詳細不明）		
			日付不明	他院にて関節リウマチに対してプレドニゾン錠、メトトレキサート錠処方。 発熱と軟便を認めた。自宅にある抗菌薬と解熱鎮痛薬を内服し軽快。	
			投与開始 17日前	再度発熱しさらに呼吸困難も出現したため、関節リウマチで通院中の病院を受診し、右胸水貯留を指摘された。	
			投与開始 16日前	精査加療目的で紹介受診。その際、血小板は正常範囲であった。精査にて右膿胸の診断となり同日入院。 右膿胸に対しては右胸腔ドレーン挿入とタゾバクタム・ピペラシリン 4.5g×3回/日の点滴加療を行い、さらに感染に伴うストレスを考慮してランソプラゾール錠 15mg を1回/日投与開始。	
			投与開始日	関節リウマチに対してのプレドニゾン錠 4mg/日とメトトレキサート錠 8mg/週は継続とした。 右膿胸の改善に伴い、タゾバクタム・ピペラシリンを中止して、オーグメンチン錠 1錠及びアモキシシリンカプセル 250mg を3回/日で投与開始。	
		投与開始 3日後	右膿胸は回復したため退院。		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		投与開始 9 日後	外来受診。血小板は 15.7 万とさらに減少したが、血液検査上、白血球及び CRP がやや高値であったためオグメンチン錠、アモキシシリンカプセルは継続投与していた。
		投与開始 14 日後	体中の皮膚の点状出血と鼻出血、右手背、右上腕内側から腋窩、右大腿外側の内出血に本人及び家族が気づき、救急外来を受診。血液検査の結果、血小板は 0.5 万/ μL と著明低値であり、薬剤性血小板減少症を疑った。
		投与開始 15 日後	オグメンチン錠、ランソプラゾール錠、アモキシシリンカプセルを中止。
		投与開始 16 日後	点状出血など出血症状がみられていることから血小板輸血（15 単位）を施行。
		投与開始 18 日後	血小板減少の転帰は回復。

臨床検査値

検査（単位）	投与開始 17 日前	投与開始 12 日前	投与開始 10 日前	投与開始 8 日前	投与開始 4 日前	投与開始 2 日前	投与開始 前日	投与開始 2 日後
C-反応性蛋白	16.34						0.5	
ヘモグロビン	13.4						13.3	
血小板 ($\times 10^3/\text{mcL}$)	318	551	708	788	666	588	503	390
赤血球	4.6						4.64	
白血球	12400						10300	

検査（単位）	投与開始 9 日後	投与開始 14 日後	投与開始 15 日後	投与開始 16 日後	投与開始 17 日後	投与開始 18 日後	投与開始 19 日後	投与開始 25 日後
C-反応性蛋白		1.66						
ヘモグロビン		12.8	11.5					
血小板 ($\times 10^3/\text{mcL}$)	157	5	2	32	52	97	188	535
赤血球		4.35	3.9					
白血球		11300	8700					

併用被疑薬：アモキシシリン、ランソプラゾール

併用薬：プレドニゾロン、メトトレキサート、ロキソプロフェン

4) 国内外において CVA/AMPC 製剤による急性腎障害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、acute renal failure がみられた症例⁵⁸⁾

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。

- 5) 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⁵⁹⁾

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 1.2g 1 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・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。

6) 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⁶⁰⁾、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（原則禁忌を含む）」「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）。

7) 国内外において AMPC 製剤による間質性肺炎、好酸球性肺炎が報告されている。

本剤投与後に咳嗽、呼吸困難、発熱等の症状が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施し、間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には本剤の投与中止、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) 国内外において AMPC 製剤による無菌性髄膜炎が報告されている。

本剤投与後に項部硬直、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) その他の副作用

その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過 敏 症 ^{注2)}		発疹、痒痒	発熱、蕁麻疹、血管神経性浮腫、血清病様症候群 ^{注3)} 、過敏性血管炎
血 液 ^{注2)}			好酸球増多、貧血、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血
消 化 器	下痢	悪心、嘔吐	食欲不振、歯牙変色 ^{注4)} 、黒毛舌、変色便
菌 交 代 症 ^{注2)}		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 ^{注5)}
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⁶⁾。

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。

(解説)

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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）。

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）。

▼副作用・感染症の発現状況一覧

1) 対象：中耳炎患者

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査*1	合計
		特定使用成績調査の累計	
調査施設数	12	126	138
調査症例数	107	455	562
副作用等の発現症例数	41	106	147
副作用等の発現件数	51	111	162
副作用等の発現症例率	38.32%	23.30%	26.16%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
胃腸障害	38（35.51%）	106（23.30%）	144（25.62%）
口唇炎	—	1（0.22%）	1（0.18%）
下痢	38（35.51%）	103（22.46%）	141（25.09%）
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%）
一般・全身障害および投与部位の状態*2	1（0.93%）	—	1（0.18%）
無力症	1（0.93%）	—	1（0.18%）
感染症および寄生虫症*2	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*2	1（0.93%）	—	1（0.18%）
血中尿素増加	1（0.93%）	—	1（0.18%）
代謝および栄養障害*2	1（0.93%）	—	1（0.18%）
乳児および小児期早期の哺育障害	1（0.93%）	—	1（0.18%）
皮膚および皮下組織障害*2	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%）

[社内資料]

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。

*1：使用成績調査は実施していないため、特定使用成績調査の副作用・感染症の発現状況一覧表を示す。

*2：（ ）内は、発現症例／調査症例数

2) 副鼻腔炎患者

時期	承認時迄の状況 ^{*2}	使用成績調査	合計
		使用成績調査の累計	
調査施設数	3	0	3
調査症例数	27	0	27
副作用等の発現症例数	5	0	5
副作用等の発現件数	5	0	5
副作用等の発現症例率	18.52%	0.00%	18.52%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
胃腸障害 ^{*1}	5（18.52%）		5（18.52%）
下痢	3（11.11%）	—	3（11.11%）
胃炎 ^{*2}	1（3.70%）	—	1（3.70%）
悪心	1（3.70%）	—	1（3.70%）

[社内資料]

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。

*1：（ ）内は、発現症例／調査症例数

*2：使用上の注意から予測できない副作用

3) 中耳炎以外の適応症に罹患している患者

時期	承認時迄の状況 ^{*2}	特定使用成績調査 ^{*1}	合計
		特定使用成績調査の累計	
調査施設数	0	67	67
調査症例数	0	337	337
副作用等の発現症例数	0	43	43
副作用等の発現件数	0	43	43
副作用等の発現症例率	0.00%	12.76%	12.76%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
胃腸障害 ^{*3}	—	41（12.17%）	41（12.17%）
下痢	—	40（11.87%）	40（11.87%）
嘔吐	—	1（0.30%）	1（0.30%）
皮膚および皮下組織障害 ^{*3}	—	2（0.59%）	2（0.59%）
薬疹	—	1（0.30%）	1（0.30%）
発疹	—	1（0.30%）	1（0.30%）

[社内資料]

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。

*1：使用成績調査は実施していないため、特定使用成績調査の副作用・感染症の発現状況一覧表を示す。

*2：中耳炎以外の適応追加に関する臨床試験は行っていない。

*3：（ ）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

1) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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（原則禁忌を含む）」（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）
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（原則禁忌を含む）」（解説）参照

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

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

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^{注1)}）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。

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。

（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**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**小児等への投与**

- (1) 低出生体重児、新生児、3 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (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 ヶ月未満の乳児への投与は行っていないため、低出生体重児、新生児、3 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。
- (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**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。

（解説）

ベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査は硫酸銅（ CuSO_4 ）の還元による変色反応を利用して、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_2S （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

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⁶²⁾

性 年齢	投与量 投与期間	副作用の経過・処置	
F 64	3g×2日 (経口剤)	投与開始日 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

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。

15. その他の注意

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⁶³⁾。

（解説）

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⁶³⁾。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⁶³⁾

〈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 O₂を要した新生児総数、呼吸窮迫症候群、サーファクタント治療、28 日齢以上での酸素依存、血液培養陽性、壊死性腸炎

〈結果〉 エリスロマイシン投与群とプラセボ群について比較検討した結果、プラセボ群に比べエリスロマイシン投与群の、新生児における障害等の発生は低かった。アモキシシリン/クラブラン酸投与群とエリスロマイシン+アモキシシリン/クラブラン酸併用投与群では、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られる。一方、アモキシシリン/クラブラン酸は、新生児の壊死性腸炎の発生に関与することから、preterm PROM に対してルーチンに使用することは推奨できない。

【用語解説】

preterm PROM

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

16. その他

該当資料なし

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」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⁶⁴⁾。

(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 ^{#1}
	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 ^{#2}	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」⁶⁵⁾ 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⁶⁶⁾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 [#]]	
		CVA	CVA/AMPC (1:2) (CVA+AMPC)
ラット	1ヵ月 ⁶⁷⁾	1,500 [234]	4,500 (1,500+3,000) [234+33]
	26週間 ⁶⁸⁾	400 [63]	1,200 (400+800) [63+9]
イヌ	5週 ⁶⁹⁾	60 [9]	180 (60+120) [9+1.3]
	6ヵ月 ⁷⁰⁾	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⁷¹⁾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LD₅₀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LD₅₀値(雄/雌:589/636mg/kg)あるいは1,857/1,906mg/kg)は、CVA/AMPC (1:2) のLD₅₀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⁷²⁾。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^{73), 74)}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。

IX. 非臨床試験に関する項目

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 ₅₀ 値 ^{#1} (mg/kg)	投与量 (mg/kg/日)	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 ^{#1} (mg/kg)
幼若マウス	単回	313~935 (49~146) ^{#3}	589/636 (92/99)	—	935~2,791 (312+623~930+1,861) ^{#2} (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 ^{#4} (0.67)	7.5~90 ^{#4} (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^{75)~77)}。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 C_{max} 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)	C _{max} (µg/mL)	
				CVA	AMPC
成人	オーグメンチン錠 250 ⁷⁸⁾	125mg+250mg (1:2)	2.5+5 ^{#1}	2.86	4.88
	AUGMENTIN Tablets ⁷⁹⁾	125mg+875mg (1:7)	2.5+17.5 ^{#1}	2.2	11.6 ^{#2}
小児	オーグメンチン小児用顆粒 ⁸⁰⁾ ※	50mg+100mg (1:2)	6.7+13.3	3.82	6.96
	AUGMENTIN ES-600 ⁸¹⁾	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

※販売中止

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]

(LD₅₀, mg/kg)

年 齢		幼若動物 (5 日齢) ⁷¹⁾			成熟動物 (6 週齢) ⁶⁷⁾		
動物種	性	投与量			投与量		
		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 ^{注)}	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 ①②」の項参照

(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 ⁸²⁾。

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 ⁸³⁾。

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 ⁸⁴⁾。

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 ⁸⁵⁾。

(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 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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。
- ・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。

[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

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

[ボトル製剤] 10.1g 瓶

[分包製剤] 0.505g×12 包

1.01g×12 包

7. 容器の材質

[ボトル製剤]

紙

ボトル：ガラス

瓶口シール：内部ラッカー及びポリマーライナー

キャップ：アルミニウム

[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

同一成分薬：オーグメンチン配合錠 125SS、オーグメンチン配合錠 250RS

同効薬：アモキシシリン、アンピシリン、スルタミシリン、バカンピシリン 等

9. 国際誕生年月日

1981年4月3日（英国）

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

製造販売一部変更承認年月日：2015年5月26日（効能・効果の追加による）

（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

経過措置期間終了：2011年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び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 μ g/mL）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、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

X. 管理的事項に関する項目

2015年5月26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 μ g/mL）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2013年4月4日

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年（2005年10月11日～2011年10月10日）^注

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	1170900010102	6139100R1036	621709001
	0.505g \times 12 包	1170900010202		
	1.01g \times 12 包	1170900010301		

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 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) 杉田麟也ほか：新薬と臨床. 2005 ; 54 (9) : 1056-1072.
- 3) 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot. 1998 ; 51 : 709-719.
- 4) 砂川慶介ほか：化学療法の領域. 1998 ; 14 : 1000-1007.
- 5) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、AUG117150試験）
- 6) 社内資料：臨床試験（海外、536試験）
- 7) 長 和彦ほか：Jpn J Antibiot. 1985 ; 38 : 253-262. 及び
三井健司：基礎と臨床. 1985 ; 19 : 1074-1080. 及び
斉藤 功：基礎と臨床. 1985 ; 19 : 1215-1223. 及び
鈴木恵三ほか：基礎と臨床. 1985 ; 19 : 1835-1843. を中心に集計
- 8) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（海外、550試験）
- 9) 杉田麟也ほか：Jpn J Antibiot. 2007 ; 60 : 221-241.
- 10) 尾内一信ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009 ; 57 : 438-452.
- 11) 三橋 進ほか：Chemotherapy. 1973 ; 21 : 1355-1358.
- 12) 横田 健：日本臨床. 1981 ; 39 : 2-4.
- 13) 横田 健：日本臨床. 1981 ; 39 : 10-17.
- 14) 中沢 久ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 1-10.
- 15) 三木文雄ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 1-43.
- 16) 社内資料：In vitro MIC測定（標準株）（薬理試験）
- 17) 社内資料：肺炎球菌呼吸器感染ラットにおける肺内生菌数の測定（薬理試験）
- 18) 社内資料：インフルエンザ菌呼吸器感染ラットにおける肺内生菌数の測定（薬理試験）
- 19) Beale AS, et al. : AUGMENTIN, Proceeding of the First Symposium, Excerpta Medica. 1980 ; 127-131.
- 20) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 39-41.
- 21) 承認時評価資料：第Ⅲ相臨床試験（国内、654試験）
- 22) Craig WA, et al. : Pediatr Infect Dis J. 1996 ; 15 : 255-259.
- 23) 社内資料：臨床試験（海外、574試験）
- 24) 社内資料：臨床試験（海外、362試験）
- 25) 社内資料：臨床試験（海外、553試験）
- 26) 大槻俊治ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 321-329.
- 27) 荒井澄夫ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 168-175.
- 28) 波多野努ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 626-632.
- 29) 張 南薫ほか：Jpn J Antibiot. 1983 ; 36 : 481-486.
- 30) 酒井克治ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 387-396.
- 31) 伝 春光ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 650-661.
- 32) 河村正三ほか：Jpn J Antibiot. 1983 ; 36 : 500-508.
- 33) 松田静治ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 538-547.
- 34) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 579-586.
- 35) 伊藤 章ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (6) : 3009-3013.
- 36) 長 和彦ほか：Jpn J Antibiot. 1985 ; 38 : 253-262.
- 37) 篠崎立彦ほか：Jpn J Antibiot. 1985 ; 38 : 269-286.
- 38) 砂川慶介ほか：Jpn J Antibiot. 1985 ; 38 : 319-326.
- 39) 宮地幸紀ほか：Jpn J Antibiot. 1985 ; 38 : 423-430.
- 40) 本廣 孝ほか：Jpn J Antibiot. 1985 ; 38 : 481-506.
- 41) 中山一誠ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 358-378.
- 42) 横田栄作ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 111-117.

- 43) Terada T, et al. : Am J Physiol Renal Physiol. 1997 ; 273 : F706-F711.
- 44) Fujiwara K, et al. : J Mol Hist. 2012 ; 43 : 371-378.
- 45) Li M, et al. : Drug Metab Dispos. 2006 ; 34 : 547-555.
- 46) 薄田芳丸ほか : Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 91-97.
- 47) Hautekeete ML, et al. : J Hepatol. 1995 ; 22 : 71-77.
- 48) Staniforth DH, et al. : J Antimicrob Chemother. 1983 ; 12 : 273-275.
- 49) Borrow R, et al. : Ther Drug Monit. 2007 ; 29 (1) : 122-126.
- 50) Penning-van Beest FJA, et al. : J Thromb Haemost. 2008 ; 6 : 284-290.
- 51) Lipsky JJ : Mayo Clinic Proc. 1994 ; 69 : 462-466.
- 52) Lipsky JJ : J Antimicrob Chemother. 1988 ; 21 : 281-300.
- 53) Davydov L, et al. : The Annals of Pharmacotherapy. 2003 ; 37 : 367-370.
- 54) 本庄英雄 : 日本不妊学会雑誌. 1992 ; 37 (3) : 541-552.
- 55) Munckhof WJ : Aust Fam Physician. 1998 ; 27 (10) : 895-901.
- 56) Ishizaki J, et al. Biol Pharm Bull. 2012 ; 35 (7) : 1009-1013.
- 57) Alkis N : Tr J of Medical Sciences. 1995 ; 25 : 209-210.
- 58) Fritz G, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2003 ; 18 : 1660-1662.
- 59) Rayter Z, et al. : Eur J Vasc Surg. 1990 ; 4 : 547-548.
- 60) Thomson JA, et al. : Med J Aust. 1995 ; 162 : 638-640.
- 61) Mosimann P, et al. : Schweiz Rundsch Med Prax. 1998 ; 87 : 413-416.
- 62) Fogazzi GB, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2003 ; 18 : 212-214.
- 63) Kenyon SL, et al. : Lancet. 2001 ; 357 : 979-988.
- 64) 西森司雄ほか : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 280-296.
- 65) 保富宗城ほか : 化学療法の領域. 2002 ; 18 (S-1) : 70-78.
- 66) 社内資料 : オーグメンチン錠・S錠承認申請時提出資料
- 67) 幸嶋祥亘ほか : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 113-141.
- 68) Green OP, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 180-202.
- 69) 幸嶋祥亘ほか : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 142-179.
- 70) Breckenridge CB, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 203-237.
- 71) 社内資料 : オーグメンチン小児用顆粒承認申請時提出資料
- 72) 村上氏廣ほか : 基礎と臨床. 1985 ; 19 (1) : 409-424.
- 73) 宮崎英治ほか : 基礎と臨床. 1973 ; 7 : 3046-3073.
- 74) 宮崎英治ほか : 基礎と臨床. 1973 ; 7 : 3074-3112.
- 75) 中川圭一ほか : Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 98-110.
- 76) 上田 泰ほか : Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 198-215.
- 77) 中川圭一ほか : Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-2) : 226-232.
- 78) 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
- 79) 米国添付文書、AUGMENTIN Tablets
- 80) 医薬品添付文書、オーグメンチン小児用顆粒
- 81) 米国添付文書、AUGMENTIN ES-600
- 82) 平川哲孝ほか : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 263-273.
- 83) Baldwin JA, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 252-262.
- 84) James PA, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 274-279.
- 85) Baldwin JA, et al. : Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-2) : 238-251.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アモキシシリン/クラブラン酸カリウム製剤は、英国 Beecham 社（現：グラクソ・スミスクライン社）が 1981 年 4 月に英国にて Augmentin（AMPC/CVA：250mg/125mg）の承認を取得して以来、世界各国において発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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 μ g/mL）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、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

用法及び用量

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。

米国添付文書（2015 年 3 月改訂）：2020 年 12 月時点

販売名	AUGMENTIN ES-600
承認年月	1984 年（Initial U.S. Approval）
剤形・含量	剤形：Powder for Oral Suspension 含量：AMPC/CVA として、600 mg/42.9 mg per 5 mL
効能・効果	AUGMENTIN ES-600® is indicated for the treatment of pediatric patients with recurrent or persistent acute otitis media due to <i>S. pneumoniae</i> (penicillin MICs \leq 2 mcg/mL), <i>H. influenzae</i> (including beta-lactamase-producing strains), or <i>M. catarrhalis</i> (including beta-lactamase-producing strains) characterized by the following risk factors: · antibacterial drug exposure for acute otitis media within the preceding 3 months, and either of the following: 1) age 2 years or younger 2) daycare attendance NOTE: Acute otitis media due to <i>S. pneumoniae</i> alone can be treated with amoxicillin. AUGMENTIN ES-600 is not indicated for the treatment of acute otitis media due to <i>S. pneumoniae</i> with penicillin MIC \geq 4 mcg/mL. Therapy may be instituted prior to obtaining the results from bacteriological studies when there is reason to believe the infection may involve both <i>S. pneumoniae</i> (penicillin MIC \leq 2 mcg/mL) and the beta-lactamase-producing organisms listed above.

用法・用量	<p>Pediatric Patients less than 40 kg: 90 mg/kg/day divided every 12 hours, administered for 10 days.</p> <p>To minimize the potential for gastrointestinal intolerance, AUGMENTIN ES-600 should be taken at the start of a meal. Absorption of clavulanate potassium may be enhanced when AUGMENTIN ES-600 is administered at the start of a meal.</p> <p>Pediatric patients 3 months and older: Based on the amoxicillin component (600 mg/5 mL), the recommended dose of AUGMENTIN ES-600 is 90 mg/kg/day divided every 12 hours, administered for 10 days. This dose provides 6.4 mg/kg/day of the clavulanic acid component.</p> <p>Pediatric patients weighing 40 kg and more: Experience with AUGMENTIN ES-600 in this group is not available.</p> <p>Adults: Experience with AUGMENTIN ES-600 in adults is not available and adults who have difficulty swallowing should not be given AUGMENTIN ES-600 in place of the 500-mg or 875-mg tablet of AUGMENTIN.</p>
-------	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA とは異なる。

【使用上の注意】「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。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2015年3月 米国添付文書)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	分類なし <参考> amoxicillin : A clavulanic acid : B1 (2020年9月 TGA* Database)

*TGA : Therapeutic Goods Administration

参考 分類の概要

FDA の分類 : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of drug use in pregnancy

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「6. 小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年3月)	<p>Pediatric Use Safety and efficacy of AUGMENTIN ES-600 in infants younger than 3 months have not been established. Safety and efficacy of AUGMENTIN ES-600 have been demonstrated for treatment of acute otitis media in infants and children 3 months to 12 years. The safety and effectiveness of AUGMENTIN ES-600 Powder for Oral Suspension have been established for the treatment of pediatric patients (3 months to 12 years) with acute bacterial sinusitis. This use is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of AUGMENTIN XR™ Extended Release Tablets in adults with acute bacterial sinusitis, studies of AUGMENTIN ES-600 Powder for Oral Suspension in pediatric patients with acute otitis media, and by similar pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate in pediatric patients taking AUGMENTIN ES-600 Powder for Oral Suspension and adults taking AUGMENTIN XR.</p>

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（参考：PP 製ボトルでのデータ）

(1) 他剤との配合変化試験

【試験方法】

本剤の懸濁液 5mL 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ィー）に準じ、イニシャ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°C、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)						
ボンタールシロップ 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
メプチンシロップ 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
アスベリンシロップ「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
ポララミンシロップ 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)

2. クラバモックス小児用配合ドライシロップの取扱いに関する注意点（医療従事者向け使用説明書）

クラバモックス小児用配合ドライシロップの取扱いに関する注意点

本剤は、ドライシロップを懸濁液に調製し、懸濁液として小分けして各患者さんにお渡しいただく経口用製剤です。以下の注意点をご確認のうえ、お取扱いください。

① 体重別処方早見表を参考に、投与量をご確認ください。

本剤の用量をご確認の際は、以下の点にご注意ください。

- 用量のご確認には、「体重別処方早見表」をご利用ください。なお、用法・用量の詳細については、添付文書をご参照ください。
- 用量の記載としては、成分量(mg(力価))および製剤量(g)の2つが可能です。処方せんに記載されている用量の記載が、どちらの記載かをご確認ください。（「処方せんの記入例」をご参照ください）

処方せんの記入例

(例) 体重12kgの患者様への5日間投与

成分量(力価)、製剤量のいずれの記載であるかをご確認ください

成分量表記	クラバモックス 小児用配合ドライシロップ	1,157mg(力価)	分2 食直前 5日
製剤量表記	クラバモックス 小児用配合ドライシロップ	1.8g	分2 食直前 5日

体重別処方早見表(1日量)

患者さんの体重から、処方1日量をご確認ください。調製方法については、必ず裏面をご参照ください。

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

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

*: 小数点第1位を四捨五入 ** : 小数点第2位を四捨五入

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

② 本剤容器のフタの開け方

1. 容器のすみにかたまりが残らないよう開封前に容器を十分に振ります。



2. 開閉時にフタの切り口で手を傷つけないようにご注意ください。



グラクソ・スミスクライン 株式会社

③ クラバモックス懸濁液の調製方法は、以下のとおりです。

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

2. 水を2回に分けて加え、懸濁液を調製します。

加える水の量の目安

・本製品(ガラス瓶*)にて調整する場合：50mL

・本製品(ガラス瓶*)以外の容器にて調整する場合：約1gあたり4.5mL *過量充てんされている

①はじめに約3分の2の水を加えます。



②キャップを閉めて、ボトルを上下に激しく振り、薬剤を懸濁させます。



③残りの水(約3分の1の量)をすべて加え、さらによく振り混ぜて調製します。

残りの水を入れる



(3. 投薬瓶に小分けした場合)

賦形する場合は、投薬瓶の目盛りに合わせて水を加え、さらによく振り混ぜます。

④ 残薬の保管方法は、以下をご参照ください。

1) 医療施設での開封後のドライシロップ(粉状態の残薬：懸濁前の状態)保管時の注意点

- ① 開封後のドライシロップ(粉状態の残薬)は、品質を保つため、調製時以外は必ず本剤の容器のまま、しっかりとキャップを閉めて、冷蔵庫の冷蔵室に保管してください。
- ② 高温の室内での放置は避けてください。

2) 医療施設での調製後の懸濁液保管時の注意点

- ① 懸濁液は冷蔵庫の冷蔵室に保管し、調製後10日以内に服用が終了するように使用してください。
- ② 懸濁液は保管中に薬剤と水の分離が見られることがありますが、効果には問題ありません。
- ③ 懸濁液は保管中に白色から帯黄白色へと変化することがありますが、効果には問題ありません。

⑤ 患者さんに、以下の点についてご指導ください。

- ① 懸濁液受領後は、早めに帰宅し、すぐに冷蔵庫の冷蔵室に保管する。
- ② 高温での保管は避ける。
- ③ 服用前にはよく振り混ぜる。

※「効能・効果」、「禁忌および原則禁忌を含む使用上の注意」等につきましては添付文書をご参照ください。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

文献請求先及び問い合わせ先

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)

CMDS0028-D1911N
改訂年月2019年11月(MK)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1