

審議結果報告書

平成17年8月29日
医薬食品局審査管理課

[販売名] オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ
[一般名] クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成16年4月12日

[審議結果]

平成17年8月25日に開催された医薬品第二部会において、下記のように変更した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。また、本品目は特定生物由来製品又は生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。なお、本品目は使用されずに廃棄される量が比較的多いと考えられるため、この点を保険適用時に考慮すべきであるとの意見が出された。

効能・効果、用法・用量に関しては以下の通りとされた。

【効能・効果】

適応菌種：本剤に感性の肺炎球菌（ペニシリン G に対する $MIC \leq 2\mu g$ ）、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

適応症：中耳炎

【用法・用量】

通常小児は、オーグメンチン ES として1日量 96.4mg (力価) /kg(クラブラン酸カリウムとして 6.4mg (力価) /kg、アモキシシリンとして 90mg (力価) /kg) を2回に分けて12時間ごとに食直前に経口投与する。

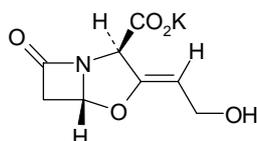
審査報告書

平成 17 年 7 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ
[一般名] クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日
[剤型・含量] 1.01g 中にクラブラン酸カリウム 42.9mg (力価) 及びアモキシシリン 600mg (力価) 含有するドライシロップ剤
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[化学構造]



クラブラン酸カリウム

分子式：C₈H₈KNO₅

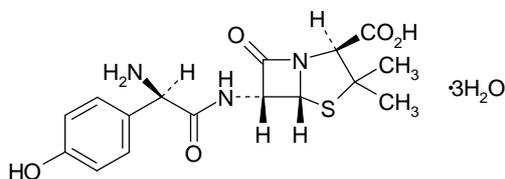
分子量：237.25

化学名：

(日本名) (Z)-(2*R*,5*R*)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-7-オキソ-4-オキサ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸カリウム

(英名) potassium (Z)-(2*R*,5*R*)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

(日局 14) Monopotassium (2*R*,5*R*)-3-[(1*Z*)-2-hydroxyethylidene]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate



アモキシシリン

分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O

分子量：419.45

化学名：

(日本名) (α-アミノ-4-ヒドロキシベンジル)ペニシリン

(英名) (α-amino-4-hydroxybenzyl)penicillin

(日局 14) (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 7 月 19 日作成

- [販 売 名] オグメンチン ES 小児用ドライシロップ
- [一 般 名] クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日
- [審査結果]
- 1) 実施された臨床試験において、本剤は、PRSP を含む *S.pneumoniae* や *H.influenzae*、*M.catarrhalis* による中耳炎に対し、その有効性が確認された。
 - 2) 主な副作用は下痢であり、安全性については、大きな問題は認められていない。
 - 3) 低年齢小児において、副作用発現率が高い傾向が認められているため、市販後調査による情報収集が必要であると考えます。
 - 4) AMPC の高用量における安全性については、提出された試験成績において、ある程度確認されているとは考えるものの、引き続き市販後調査において情報を収集する必要があると考えます。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 適応菌種
本剤に感性の肺炎球菌（ペニシリン耐性菌を含む）、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
- 適応症
中耳炎
- [用法・用量] 通常小児は、オグメンチン ES として 1 日量 96.4mg（力価）/kg（クラブラン酸カリウムとして 6.4mg（力価）/kg、アモキシシリンとして 90mg（力価）/kg）を 2 回に分けて 12 時間ごとに経口投与する（懸濁液として 1 日量 0.75mL/kg）。
体重ごとの投与量は、通常下記の用量を 1 回量とし、食直前に経口投与する。

体重（kg）	1 回投与量（mL）
8	3.0mL 1 日 2 回
12	4.5mL 1 日 2 回
16	6.0mL 1 日 2 回
20	7.5mL 1 日 2 回
24	9.0mL 1 日 2 回

28	10.5mL 1 日 2 回
32	12.0mL 1 日 2 回
36	13.5mL 1 日 2 回

審査報告(1)

平成 17 年 6 月 13 日

・申請品目

- [販売名] オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ
- [一般名] クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日
- [剤型・含量] 1.01g 中にクラブラン酸カリウム 42.9mg (力価) 及びアモキシシリン 600mg (力価) 含有するドライシロップ剤
- [申請時効能・効果] 肺炎球菌(ペニシリン耐性菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌のうち、本剤感性菌による中耳炎
- [申請時用法・用量] 通常小児は、オーグメンチン ES として 1 日量 96.4mg (力価) /kg(クラブラン酸カリウムとして 6.4mg(力価)/kg、アモキシシリンとして 90mg (力価) /kg)を 2 回に分けて 12 時間ごとに経口投与する(懸濁液として 1 日量 0.75mL/kg)。
体重ごとの投与量は、通常下記の用量を 1 回量とし、食直前に経口投与する。

体重 (kg)	1 回投与量 (mL)
8	3.0mL 1 日 2 回
12	4.5mL 1 日 2 回
16	6.0mL 1 日 2 回
20	7.5mL 1 日 2 回
24	9.0mL 1 日 2 回
28	10.5mL 1 日 2 回
32	12.0mL 1 日 2 回
36	13.5mL 1 日 2 回

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤はβ-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸(CVA)のカリウム塩とペニシリン系抗生物質であるアモキシシリン(AMPC)とを 1:14 の比率(力価、以下同様)で配合したドライシロップ剤である。

既に、本邦においては、CVA と AMPC の配合比が 1:2 の「オーグメンチン小児用顆粒」が呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症等に汎用されているが、CVA の配合比を減じ、AMPC の比率を増加させることにより、下痢の副作用を軽減し、より MIC が高い細菌に対しても有効性が期

試験（30 /60%RH/HDPE ボトル（密栓）/12 カ月）、加速試験（40 /75%RH/HDPE ボトル（密栓）/6 カ月）及び苛酷試験（温度に対する試験：60 /HDPE ボトル（密栓）/1 カ月、湿度に対する試験：30 /75%RH/シャーレ（開放）/24 時間、光に対する試験：25 、シャーレ（曝光）又はシャーレ（遮光）/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/m²、照射量：200W・h/m²））が実施された。苛酷試験の結果、温度に対する試験では、測定開始時に比べ、色が白色から黄白色へと変化し、CVA の力価が約 ■%減少、■が約 ■%増加した。湿度に対する試験では、測定開始時に比べ、色が白色から黄白色へと変化し、CVA の力価が約 ■%、AMPC の力価が約 ■%それぞれ減少し、■が約 ■%増加、pH が約 ■上昇及び水分が約 ■%増加した。光に対する試験では、AMPC の力価が約 ■%低下したが、その他については、ほとんど変化が認められなかった。長期保存試験の結果、色が白色から帯黄白色に変化、■の経時的な増加（24 カ月で約 ■%）が認められたものの、その他については経時的な変化は認められなかった。中間的試験の結果、測定開始時に比べ ■が約 ■%増加、CVA 及び AMPC の力価が減少（最大でも ■%程度）、色が黄帯白色へと変化が認められたものの、その他については経時的な変化は認められなかった。加速試験の結果、測定開始時に比べ CVA の力価が最大で約 ■%減少、■は約 ■%増加、AMPC 類縁物質のわずかな増加（約 ■%）及び AMPC の力価の減少（約 ■%）が認められたが、その他については経時的な変化は認められなかった。

以上より、気密容器に入れ、室温で保存する場合の有効期間は 2 年とされており、機構はこれを了承した。

本剤の懸濁液の安定性については、製剤の長期保存試験、中間的試験及び加速試験の各測定時期においてサンプリングしたボトルに水を加え調製された懸濁液を 4 、10 日間保存後の安定性（pH、CVA 及び AMPC の力価）が検討されている。長期保存試験、中間的試験及び加速試験いずれにおいても、製剤の保存期間に関係なく、pH が約 ■上昇し、CVA の力価は約 ■%減少した。

以上より、本剤の懸濁液を 4 で 10 日間保存したとき、CVA の力価が測定開始時と比較し約 ■%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たことから、本剤の懸濁液は調製後 4 で保管し、10 日以内に使用することとされた。

< 機構における審査の概略 >

機構は、本剤の過量仕込みの量の妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は以下の通り、回答した。

本剤の CVA と AMPC の過量仕込み量については、それまでに海外で既に開発・市販されていたオーグメンチンドライシロップ製剤の経験をもとに設定された。すなわち、CVA の過量仕込みは、CVA・■の製造工程（CVA を ■%過量仕込み）及び ■工程（■を ■% 過量充てん）で行う。また、AMPC の過量仕込みは、■工程（■を ■%過量充てん）でのみ行う。結果として、基本処方（表示力価）に対する CVA 及び AMPC の過量率はそれぞれ ■%及び ■%としている。再度、設定した過量仕込みの妥当性について検討した結果、以下に示す理由から ■

工程で実施される過量充てんを % から % に変更することが可能であると判断した。したがって、基本処方（表示力価）に対する CVA 及び AMPC の過量率をそれぞれ % 及び % に変更する。

CVA

本剤（粉末状態）を 25 /60%RH の保存条件下で 24 カ月保存したときの CVA の分解はわずかであるものの、本剤を懸濁液とした時には、約 % ~ % の CVA の分解が生じる。工程で行われる % の過量仕込みと 工程で行われる % の過量充てんによる過量率の合計は、 % ($\times =$) であり、CVA の分解によるロス分を適切に補うことができるかと判断する。

AMPC

本剤（粉末状態）を 25 /60%RH の保存条件下で 24 カ月保存したときの AMPC の分解はほとんど生じないものの、本剤を懸濁液とした時には、約 % ~ % の AMPC の分解が生じる。したがって、 工程で行われる % の過量充てんは、AMPC の分解によるロス分を適切に補うことができるものと判断する。

機構は上記の回答を了承した。

機構は、懸濁液の安定性試験について、4 以外の保存条件（室温など）での検討も行っているのであれば、その結果についても提示するよう申請者に求めたところ、申請者は下記の通り回答した。

懸濁液の安定性について、25 及び 30 の保存条件で 24 時間までの検討を行った。その結果、性状（30 の保存条件のみ）、pH（25 で、30 で上昇）及び CVA の力価（25 で約 %、30 で約 % の減少）に経時的な変化が認められた。

機構は、懸濁液を 4 保存条件下で 10 日以内に使用するとする申請者の見解については、本懸濁液の 25 及び 30 の保存条件下での安定性が悪いこと、並びに患者へのボトル渡しの臨床上の適否を含め、最終的に判断したいと考える（「（ ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項、参照）。

3 . 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗菌活性（標準株）

（公表論文：Postgrad Med (Augmentin Symp Suppl CPPL Sept-Oct) 29-50, 1984)

CVA/AMPC (1:2 製剤) は、β-ラクタマーゼを産生する *Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Haemophilus influenzae*、*Neisseria gonorrhoeae* を含むグラム陽性及びグラム陰性の好気性菌標準菌株に対して抗菌力を示した。

2) *In vitro* 抗菌活性（臨床分離株）

日本を含む世界各地で臨床分離された *Streptococcus pneumoniae*、*H.influenzae*、*M.catarrhalis* に対する CVA/AMPC (1:2 製剤) の最小発育阻止濃度 (MIC) が測定された。

Alexander Network

呼吸器感染症の原因菌の抗菌薬に対する感受性をモニターするために毎年実施されている国際的なサーベイランスの一部として、2000年に米国及び日本で小児（12歳未満）より臨床分離された *S.pneumoniae*、*H.influenzae* に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC が米国 NCCLS に準じた微量液体希釈法にて測定された。なお、CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC は CVA/AMPC に含まれる AMPC 量として記載されている。

S. pneumoniae

	n	MIC (µg/mL)											
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
日本 Penicillin	111	11 9.91%	8 17.1%	19 34.2%	3 36.9%	2 38.7%	8 45.9%	16 60.4%	36 92.8%	8 100%			
AMPC	111	5 4.50%	11 14.4%	21 33.3%	5 37.8%	4 41.4%	12 52.3%	24 73.9%	26 97.3%	2 99.1%	1 100%		
CVA/AMPC	111	5 4.50%	14 17.1%	20 35.1%	3 37.8%	3 40.5%	14 53.2%	27 77.5%	22 97.3%	2 99.1%	1 100%		
米国 Penicillin	447	72 30.8%	30 43.6%	14 49.6%	13 55.1%	7 58.1%	3 59.4%	11 64.1%	27 75.6%	50 97.0%	6 99.6%	1 100%	
AMPC	447	9 3.85%	92 43.2%	14 49.1%	14 55.1%	8 58.5%	2 59.4%	10 63.7%	35 78.6%	9 82.5%	34 97.0%	6 99.6%	1 100%
CVA/AMPC	447	6 2.56%	100 45.3%	13 50.9%	10 55.1%	8 58.5%	2 59.4%	11 64.1%	37 79.9%	6 82.5%	35 97.4%	5 99.6%	1 100%

H. influenzae

	n	MIC (µg/mL)											
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
日本 ABPC	158				29 18.4%	41 44.3%	17 55.1%	34 76.6%	16 86.7%	5 89.9%	2 91.1%	2 92.4%	12 100%
AMPC	158				2 1.27%	14 10.1%	55 44.9%	25 60.8%	17 71.5%	20 84.2%	10 90.5%	3 92.4%	12 100%
CVA/AMPC	158					15 9.49%	60 47.5%	24 62.7%	22 76.6%	25 92.4%	10 98.7%	2 100%	
米国* ABPC	447				149 33.3%	55 45.6%	39 54.4%	16 57.9%	3 58.6%	8 60.4%	16 64.0%	43 73.6%	118 100%
AMPC	447				21 4.70%	82 23.0%	110 47.7%	34 55.3%	12 57.9%	5 59.1%	9 61.1%	43 70.7%	131 100%
CVA/AMPC	447				19 4.25%	91 24.6%	180 64.9%	128 93.5%	26 99.3%	3 100%			

*1999年分離株

なお、日本人小児より臨床分離された *S.pneumoniae* 111 株のうち、Penicillin susceptible *S.pneumoniae* (PSSP) 38 株、Penicillin intermediate *S.pneumoniae* (PISP) 29 株及び Penicillin resistant *S.pneumoniae* (PRSP) 44 株に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は、各々 0.06、2 及び 2µg/mL であった。*H.influenzae* 158 株のうちβ-ラクタマーゼ産生株 145 株及び非産生株 13 株に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ はいずれも 4µg/mL であった。BLNAR 8 株に対する MIC range は 8~16µg/mL であった。

International Surveillance Study

抗菌薬に対する感受性を各地域毎にモニターするために実施されているサーベイランスの一部として、1997~1999年に日本及び米国の小児・成人から臨床分離された *M.catarrhalis* に対する CVA/AMPC の MIC が米国 NCCLS に準じた微量液体希釈法にて測定された。

M. catarrhalis

	n	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
日本 Penicillin	36	1 2.78%	2 8.33%							1 11.1%	32 100%			
ABPC	36		3 8.33%						1 11.1%			9 36.1%	15 77.8%	8 100%
CVA/AMPC	36	3 8.33%	4 19.4%	3 27.8%	3 36.1%	22 97.2%	1 100%							
米国 Penicillin	184	6# 3.26%		2 4.35%	1 4.89%	8 9.24%	13 16.3%	31 33.2%	19 43.5%	42 66.3%	62 100%			
ABPC	184		10 5.43%	13 12.5%	5 15.2%	23 27.7%	22 39.7%	28 54.39%	69 92.4%	12 98.9%	2 100%			
CVA/AMPC	184	68 37.0%	22 48.9%	57 79.9%	37 100%									

#0.015 $\mu\text{g/mL}$

2001 Alexander Network

2001年実施の Alexander Network では、世界 17 カ国より 12 歳以上の患者から臨床分離された *S.pneumoniae* 2483 株（国内臨床分離株 228 株を含む）、*H.influenzae* 2240 株（国内臨床分離株 176 株を含む）及び *M.catarrhalis* 142 株（国内臨床分離株なし）に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC が測定された。

S.pneumoniae、*H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は、各々 2、1 及び 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。なお、PRSP に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は 8 $\mu\text{g/mL}$ であった。

Augmentin Global Surveillance Study

1999～2000年実施の Augmentin Global Surveillance Study では、英国、ドイツ、フランス、米国、カナダ等の日本を除く世界 13 カ国より臨床分離された *S.pneumoniae* 3493 株、*H.influenzae* 3366 株及び *M.catarrhalis* 865 株に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC が測定された。

S.pneumoniae、*H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は、AMPC として各々 2、1 及び 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。なお、PSSP、PISP 及び PRSP に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は AMPC として各々 0.03、1 及び 8 $\mu\text{g/mL}$ であった。

International Surveillance Study

1997～2000年実施の International Surveillance Study では、日本を含む世界 43 カ国より臨床分離された *S.pneumoniae* 3539 株、*H.influenzae* 2573 株及び *M.catarrhalis* 1073 株に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC が測定された。

S.pneumoniae、*H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は、AMPC としてそれぞれ 2、2 及び 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。なお、PSSP、PISP 及び PRSP に対する CVA/AMPC（1:2 製剤）の MIC₉₀ は AMPC としてそれぞれ 0.03、2 及び 8 $\mu\text{g/mL}$ であった。

3) 殺菌作用

AMPC に対する MIC が 2 ~ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の *S.pneumoniae* 9 株において、予備培養後より 0.25 ~ 4 MIC CVA/AMPC (1:2 製剤) を含む培地中で一定時間培養し、薬物を除去培地で培養した後のコロニー数が検討された。その結果、CVA/AMPC (1:2 製剤) はいずれの株に対しても 1 ~ 2 MIC の濃度より殺菌作用を示した。

4) Post antibiotic effect

(公表論文 : Antimicrob Agents Chemother 40: 2796-2801, 1996)

各種標準株に CVA/AMPC (1:2 製剤) を 2 時間添加し、CVA/AMPC あるいは CVA の除去後から生細菌数が 10 倍まで増殖するのに要する時間と薬剤非添加の生菌数が 10 倍増加するのに要する時間との差 (post antibiotic effect (PAE) 及び post β -lactamase inhibitor effect (PLIE)) が算出された。

	CVA/AMPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MICの 倍数	PAE (h)	PLIE (h)
<i>H. influenzae</i> H2 NEMC1*	2/1	(2)	0.63	not applicable 3.23
	2/1	(2)	1.67	
<i>M. catarrhalis</i> Ravasio*	2/1	(64)	>2.87	not determinable

* β -ラクタマーゼ産生株

5) CVA の配合量について

(公表論文 : J Antimicrob Chemother 26: 371-380, 1990)

β -ラクタマーゼ産生 *M.catarrhalis* 45 株及び *H.influenzae* 43 株に対する AMPC の MIC に及ぼす CVA の影響が検討された。

0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の CVA は、*M.catarrhalis* に対する AMPC の抗菌活性を増強し、また 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の CVA は *H.influenzae* に対する AMPC の抗菌活性を高めた。なお、 β -ラクタマーゼ非産生の *M.catarrhalis* 及び *H.influenzae* では、AMPC の MIC に対して CVA の影響は殆ど認められていない。

	CVA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	菌株数 AMPC MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)											
		.004	.008	.016	.03	.06	.12	.25	.5	1	2	4	8
<i>M. catarrhalis</i>	0							1	6	6	9	17	6
	.01			4	8	7	8	17	1				
	.05		2	7	8	8	11	8	1				
	.2	1	3	9	5	9	9	9					

	CVA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	菌株数 AMPC MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)											
		.016	.03	.06	.12	.25	.5	1	2	4	8	>16	
<i>H. influenzae</i>	0							4	7	16	8	8	
	.03						9	28	3		3		
	.06					1	27	9	5	1			
	.12						32	7	2	2			
	.25					7	29	3	4				
	.5					6	33	1	3				

6) CVA の β -ラクタマーゼ阻害作用と殺菌活性の持続性

(公表論文 : Antimicrob Agents Chemother 41: 1403-1405, 1997)

CVA と AMPC に対する MIC が $\geq 125 \mu\text{g/mL}$ の β -ラクタマーゼ産生 *S.aureus* NCT11561 株 $3.4 \times 10^7 \text{cfu}$ に CVA、AMPC を添加した際の、経時的な生菌数及び β -ラクタマーゼ活性が検討された。なお、培養液中の CVA、AMPC 濃度は、CVA/AMPC (1:7 製剤) 125/875mg 投与後の成人ヒト血漿中濃度推移に類似するように、CVA は $1.25 \mu\text{g/mL}$ (0 0.5h)、 $2.40 \mu\text{g/mL}$ (0.5 2h) $1.55 \mu\text{g/mL}$ (2 3h)、 $0.35 \mu\text{g/mL}$ (3 6h)、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ (6 8h)、 $0 \mu\text{g/mL}$ (8 12h)、また AMPC は $3.45 \mu\text{g/mL}$ (0 0.5h)、 $12.0 \mu\text{g/mL}$ (0.5 2h) $8.1 \mu\text{g/mL}$ (2 3h)、 $2.15 \mu\text{g/mL}$ (3 6h)、 $0.55 \mu\text{g/mL}$ (6 8h) $0.15 \mu\text{g/mL}$ (8 10h)、 $0.05 \mu\text{g/mL}$ (10 12h) と設定された。

CVA/AMPC の存在下における 2 時間以降の各培養時間での生菌数の増加率は、薬剤非添加、AMPC 及び CVA に比べて低下した。CVA/AMPC は添加 2 時間以降で殺菌活性を示し、AMPC 濃度が MIC 濃度以下になる 6~8 時間から 10~12 時間においても生菌数は 97%以上を維持した。また、CVA 及び CVA/AMPC は添加 3 時間以降の各培養時間において、対照である薬剤非添加に比較して β -ラクタマーゼ活性が有意に低下していた。

生菌数の増加率

培養時間 (h)	培養開始時点からの生菌数の増加率 (%: $(I_{th} \times 100/I_{0h}) - 100$)			
	薬剤非添加	AMPC	CVA	CVA/AMPC
0.5	103.34	72.34	89.62	115.46
2	517.64	75.03	394.02	- 65.17
3	1,990.87	474.27	519.64	- 86.68
6	28,444.60	2,094.50	8,978.21	- 91.96
8	84,855.10	3,437.09	13,525.04	- 97.09
10	95,450.04	28,252.77	32,219.03	- 98.61
12	2,841,594.84	682,013.85	178,056.18	- 98.44

I_{0h} : 培養開始時の生菌数、 I_{th} : 培養開始t時間後の生菌数

β -ラクタマーゼ活性

培養時間 (h)	β -ラクタマーゼ活性 (482nmの吸光度)			
	薬剤非添加	AMPC	CVA	CVA/AMPC
0.5	0.07	0.08	0.07	0.04
2	0.15	0.13	0.10	0.10
3	0.46	0.41	0.26	0.25
6	0.28	0.33	0.13	0.15
8	0.41	0.39	0.04	0.02
10	0.56	0.49	0.01	0.01
12	0.77	0.60	0.19	0.15

7) CVA と AMPC の抗菌活性に及ぼす配合比について

CVA/AMPC (1:4 製剤) あるいは CVA/AMPC (1:7 製剤) を含む培養液中で β -ラクタマーゼ産生 *M.catarrhalis*、*H.influenzae* を培養した際、増殖が認められるまでの時間について検討がなされた。

	CVA/AMPC ($\mu\text{g/mL}$)	Time to regrowth (h)	CVA/AMPC ($\mu\text{g/mL}$)	Time to regrowth (h)
<i>M. catarrhalis</i> 1908	0.03/0.12	13	0.03/0.21	20

<i>H. influenzae</i>				
LH2803	0.125/0.5	12	0.125/0.875	22
NEMC1	0.06/0.24	4	0.06/0.42	12
H128	0.125/0.5	9	0.125/0.875	>22

CVA/AMPC (1:4 製剤) あるいは CVA/AMPC (1:7 製剤) を含む培養液中において、今回の承認申請における適応菌種以外のβ-ラクタマーゼ産生菌を培養し、増殖が認められるまでの時間が検討された。

同一の CVA 濃度において、CVA/AMPC (1:4 製剤) と CVA/AMPC (1:7 製剤) を比較すると、AMPC 濃度の高い後者の方が再増殖までの時間は延長していた。

	CVA/AMPC (µg/mL)	Time to regrowth (h)	CVA/AMPC (µg/mL)	Time to regrowth (h)
<i>S. aureus</i>				
NCTC11561	0.125/0.5	6	0.125/0.875	6
	0.25/1	6	0.25/1.75	>24
MB9	0.125/0.5	3	0.125/0.875	6
	0.25/1	13	0.25/1.75	24
1939	0.125/0.5	4	0.125/0.875	12
	0.25/1	20	0.25/1.75	>24
WB112	0.125/0.5	9	0.125/0.875	>24
	0.25/1	>24	0.25/1.75	>24
<i>K. pneumoniae</i>				
NCTC11228	0.125/0.5	3	0.125/1.75	6
	0.25/1	>24	0.25/3.5	>24
NCTC9633	0.5/1	8	0.5/3.5	>24
	1/4	>24	1/7	>24
T767	0.5/1	14	0.5/3.5	>24
	1/4	>24	1/7	>24
UTI153	1/4	2	1/7	6
	2/8	>24	2/14	>24
Du190	2/8	3	2/14	4
	4/16	12	4/28	>24
<i>E. coli</i>				
ATCC35218	2/8	22	2/14	>24
	4/16	>24	4/28	>24
NCTC11560	2/8	2	2/14	6
	4/16	>24	4/28	>24

8) *In vitro* シミュレーションモデルにおける殺菌作用

(PB-1019/BRL-025000/1)

ヒトにおける CVA 及び AMPC 投与時の薬物動態パラメータより、CVA/AMPC (1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与、CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与に類似するよう培養液中の CVA 及び AMPC 濃度を制御した際の、*H. influenzae* LH2803 及び *M. catarrhalis* Ravasio に対する CVA/AMPC の *in vitro* の殺菌作用が検討された。

H. influenzae においては、CVA/AMPC (1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与と CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与の条件において、培養終了時点 (培養開始から 31 時間) の生菌数は各々 3.7×10^4 及び 5.2×10^2 cfu/mL であった。*M. catarrhalis* においては、CVA/AMPC (1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与と CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与の両条件とも、培養終了時点 (培養開始から 24 時間) に同程度の殺菌が認められた。

(PB-1023/BRL-025000/1)

ヒトにおける CVA 及び AMPC 投与時の薬物動態パラメータより、CVA/AMPC(1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与、CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与に類似するよう培養液中の CVA 及び AMPC 濃度を制御した際の、*S.pneumoniae* 1960 及び *H.influenzae* LH2803 に対する *in vitro* の殺菌作用が検討された。

S.pneumoniae 1960 では、CVA/AMPC(1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与と CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与の条件において、培養終了時点(培養開始から 31 時間)で同程度の殺菌が認められた。*S.pneumoniae* と同様、*H.influenzae* LH2803 においても、CVA/AMPC(1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与と CVA/AMPC(1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与の条件において、培養中(培養開始から 24 時間)、培養終了時点(培養開始から 31 時間)で各々同程度の殺菌効果が認められた。

9) *In vivo* における抗菌作用

10⁶cfu の PRSP をラット気管支内に接種し、接種 24 時間後から CVA 及び AMPC を 24 時間持続静脈内投与した際の投与終了約 14 時間後の肺内生菌数が検討された。CVA 及び AMPC は、ヒトでの CVA/AMPC 投与時の薬物血漿中濃度推移がラットで再現されるように 60 秒間隔で各々投与速度が制御された。

AMPC に対する MIC が 4 μ g/mL 以下の 3 株が接種されたラットにおいては、CVA/AMPC (1:14 製剤) 6.4/90mg/kg/日(分2)再現群の肺内生菌数(2.61~3.91log₁₀cfu/lung)は薬剤未投与群(6.80~7.11log₁₀cfu/lung)及び CVA/AMPC (1:7 製剤) 6.4/45mg/kg/日(分2)再現群(4.73~6.26log₁₀cfu/lung)より有意に減少していた。AMPC に対する MIC が 8 μ g/mL の株が摂取されたラットにおいては、CVA/AMPC (1:14 製剤) 6.4/90mg/kg/日(分2)再現群と薬剤未投与群の間に差は認められなかった(各々 5.94log₁₀cfu/lung 及び 6.03log₁₀cfu/lung)。

10⁵cfu の β -ラクタマーゼ産生 *H.influenzae* H128 あるいは β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 (BLNAR) の *H.influenzae* Chesterfield をラットの気管支内に接種し、接種 24 時間後から CVA 及び AMPC を 3 日間持続静脈内投与した際の、投与終了約 14 時間後の肺内生菌数が検討された。CVA 及び AMPC は、ヒトでの CVA/AMPC 投与時の薬物血漿中濃度推移がラットで再現されるように 60 秒間隔で各々の投与速度が制御された。

CVA/AMPC (1:2 製剤) に対する MIC が AMPC として 1 μ g/mL の β -ラクタマーゼ産生 *H.influenzae* H128 接種ラットにおいては、CVA/AMPC (1:16 製剤) 125/2000mg (b.i.d) 再現群の肺内生菌数(2.0log₁₀cfu/lung)は薬剤未投与群(6.4log₁₀cfu/lung)より有意に減少していた。CVA/AMPC (1:7 製剤) 125/875mg (b.i.d) 投与の血漿中濃度推移再現群及び CVA/AMPC (1:7 製剤) 125/875mg (t.i.d) 投与の血漿中濃度推移再現群の肺内生菌数(2.0log₁₀cfu/lung 及び 2.8log₁₀cfu/lung)については、CVA/AMPC(1:16 製剤) 125/2000mg (b.i.d) 投与の血漿中濃度推移再現群と差は認められなかった。

CVA/AMPC(1:4 製剤) 125/500mg (b.i.d) 再現群及び CVA/AMPC (1:2 製剤) 125/250mg (t.i.d) 再現群の肺内生菌数(2.8log₁₀cfu/lung 及び 3.0log₁₀cfu/lung)は薬剤未投与群(7.7log₁₀cfu/lung)より有意に減少していた。また、CVA/AMPC(1:7 製剤) 125/875mg (b.i.d)

再現群及び CVA/AMPC(1:4 製剤)125/500mg(t.i.d)再現群の肺内生菌数(2.5log₁₀cfu/lung 及び 2.7log₁₀cfu/lung) は薬剤未投与群 (6.6log₁₀cfu/lung) より有意に減少していた。

CVA/AMPC(1:2 製剤)に対する MIC が AMPC として 4μg/mL の BLNAR の *H.influenzae* Chesterfield 接種ラットにおいては、CVA/AMPC (1:16 製剤) 125/2000mg (b.i.d) 再現群の肺内生菌数 (3.1log₁₀cfu/lung) は、薬剤未投与群及び CVA/AMPC (1:7 製剤) 125/875mg (b.i.d) 再現群 (6.7log₁₀cfu/lung 及び 5.1log₁₀cfu/lung) より有意に減少していた。CVA/AMPC (1:7 製剤) 125/875mg (t.i.d) 再現群の肺内生菌数 (3.6log₁₀cfu/lung) については、CVA/AMPC(1:16 製剤)125/2000mg(b.i.d)再現群との間に差は認められなかった。

(公表論文 : Antimicrob Agents Chemother 43: 29-34, 1999)

10⁵cfu の *S.pneumoniae* をラットの気管支内に接種し、接種 24 時間後から CVA 及び AMPC を 3 日間持続静脈内投与した際の、投与終了約 14 時間後の肺内生菌数が測定された。CVA 及び AMPC は、ヒトでの CVA/AMPC 投与時の薬物血漿中濃度推移がラットで再現されるように 60 秒間隔で投与速度が制御された。なお、CVA/AMPC (1:2 製剤) の MIC は CVA/AMPC に含まれる AMPC 量として記載されている。

肺炎球菌		肺内生菌数 (log ₁₀ cfu/肺)、平均値 ± SD (n=7-10)		
菌 株	CVA/AMPC MIC (μg/mL)	CVA/AMPC 持続静注群 1 [BRL25000 (1:4) 125/500mg tid の血中濃度を再現]	CVA/AMPC 持続静注群 2 [BRL25000 (1:7) 125/875mg bid の血中濃度を再現]	薬物非投与対照
1320	0.5	2.71 ± 1.43 ^a	2.48 ± 0.86 ^a	7.07 ± 0.24
APS1	1	3.42 ± 0.93 ^a	2.88 ± 0.99 ^a	6.73 ± 0.67
N1387	2	3.78 ± 1.05 ^a	3.61 ± 1.01 ^a	6.74 ± 0.32
14319	4	6.01 ± 0.52	4.95 ± 0.58 ^b	6.61 ± 0.49

a : 対照と比較して p<0.01、 b : 対照及び BRL25000 (1:4) tid と比較して p<0.01

10⁵ ~ 10⁶cfu の *S.pneumoniae* N1387 (PRSP) をシクロスポリン投与後の離乳期ラットの気管支内に接種し、接種 24 時間後から AMPC100mg/kg と CVA0.005、0.05、0.5、5 及び 50mg/kg を 1 日 2 回経口投与した際の、72 時間後の肺内生菌数が検討された。

PRSP N1387 接種ラットの肺内生菌数に対して AMPC100mg/kg あるいは CVA50mg/kg は影響を及ぼさなかった。AMPC100mg/kg と CVA0.005 ~ 50mg/kg を併用投与することにより、AMPC100mg/kg 単独投与群と比較して肺内生菌数の有意な減少が認められた。

(2) 安全性薬理試験

1985 年 1 月承認のオーグメンチン錠・S 錠の承認申請時資料により評価されているとして、新たな試験は実施されていない。

(3) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験は実施されていない。

< 機構における審査の概略 >

(1) 抗菌スペクトルについて

今般申請された製剤は CVA/AMPC (1:14 製剤) であるにも関わらず、提出されている薬理試験の大部分が、CVA/AMPC1:2 の配合比のものであったことから、1:2 製剤の成績を以って 1:14 製剤の薬理作用が評価可能であると考えた根拠について、機構は申請者に尋ねた。

申請者は、既承認のオグメンチン小児用顆粒 (1:2 製剤) 及び本剤 (1:14 製剤) の用法・用量は CVA としてそれぞれ 10~20mg/kg/日 (分3 又は分4) 及び 6.4mg/kg/日 (分2) であることから、CVA の 1 回投与量は両製剤でほぼ同様であるため、CVA/AMPC (1:2 製剤) で得られた AMPC の MIC を CVA の配合比の異なる本剤 (1:14 製剤) の臨床的有効性に関する判断基準値として利用することは可能であると述べている。

機構は、1:2 製剤と 1:14 製剤では CVA の配合比が異なっているため、特にβ-ラクタマーゼ産生菌においては 1:2 製剤の AMPC としての MIC 値はあくまでも 1:14 製剤の参考にとどまるものであると考える。

(2) *In vivo* 試験成績について

機構は、評価資料として提出された呼吸器感染モデルを用いた検討では、CVA/AMPC 投与後のヒト血中濃度推移を動物で再現すべく、ラット及びヒトにおける CVA と AMPC の薬物動態パラメータをもとにコンピュータ制御の *infusion pump* を用いて一定濃度の各薬液が持続静脈内投与されていた。投与中に血漿中薬物濃度が測定されていることは確認したが、総投与量が不明であったことから、動物に投与された薬剤の総投与量について申請者に説明を求めた。

申請者は、薬剤の総投与量に関する情報は保管されていなかったが、CVA/AMPC (1:7 製剤 (6.4/45mg/kg) 及び 1:14 製剤 (6.4/90mg/kg)) を小児に投与した時の血中濃度推移、CVA/AMPC (1:7 製剤 (125/875mg)) 及び 1:16 製剤 (125/2000mg) を成人に投与した時の血漿中濃度推移をラットで再現していることから、ラットとヒトの AUC の関係より動物での概ねの投与量は推測可能であると回答した。

機構は、投与量に関する記録が全く保管されていない資料が評価資料として提出されており、申請者の信頼性保証の体制自体に大きな問題があると考ええる。また、機構は、ヒトにおける薬物動態をモデル動物で再現して薬効を評価する手法は薬剤の臨床効果を予測する有用な方法の一つであると考えるが、ヒト血漿中濃度推移をラットで再現した *in vivo* 試験では、実際の投与量の記録が残されていない等、評価資料として試験の再現性・信頼性に問題があるため、当該試験成績については定性的な解釈が限界であり、当該試験成績から呼吸器感染症に対する投与回数と 1 回投与量の関係について定量的に評価することは困難であると考ええる。今後の CVA/AMPC (1:14 製剤) の呼吸器感染症等の適応追加にあたっては、1:14 製剤の用法設定に関して信頼性の高い非臨床試験を新たに実施する必要があると機構は考える。

また、提出された資料において、中耳炎モデルを用いた CVA/AMPC の抗菌作用についての検討を実施すべきであったと考える。しかしながら、呼吸器感染症モデルにおいて CVA/AMPC の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与の条件でいずれも有効性が示唆されていること、また海外の臨床試験成績を参考として小児中耳炎患者を対象とした CVA/AMPC (1:14 製剤) の国内臨床試験が実施され、有効性が確認されていることから、中耳炎モデルを用いた非臨床試験を現時点より新たに追加する必要はないと判断した。

(3) CVA の用法・用量について

機構は、日本人及び欧米人の小児患者における薬物動態データは、特に中耳内分泌液中薬物濃度のばらつきが大きく、標的組織への薬剤移行性について評価可能なデータは十分に得られていないと考え、血漿中濃度推移をもとに用法・用量について検討した。

提出された資料において、日本人小児中耳炎患者での CVA3.2mg/kg を含む CVA/AMPC (1:14 製剤)の投与後 1.5 及び 4 時間の血漿中 CVA 濃度の平均値はそれぞれ 2.1µg/mL (n=19、90%信頼区間 1.75 - 2.43µg/mL) 及び 0.5µg/mL (n=18、90%信頼区間 0.32 - 0.68µg/mL)、また欧米人小児に CVA3.2mg/kg を含む CVA/AMPC (1:14 製剤)を投与した場合には、投与後 8 時間以降の血漿中 CVA 濃度は検出限界以下であった。日本人小児中耳炎患者に AMPC45mg/kg を含む CVA/AMPC (1:14 製剤)を投与した場合には、投与後 1.5 及び 4 時間の血漿中 AMPC 濃度の平均値はそれぞれ 16.8µg/mL (n=19、90%信頼区間 14.22 - 19.38µg/mL) 及び 6.9µg/mL (n=18、90%信頼区間 4.81 - 8.99µg/mL) であった。

機構は、AMPC 及び CVA に対する MIC が $\geq 125\mu\text{g/mL}$ の β -ラクタマーゼ産生 *S.aureus* NCTC11561 株に対して、CVA125mg 投与後のヒト血漿中濃度推移と類似するように CVA を 1.25µg/mL (0 0.5h)、2.40µg/mL (0.5 2h) 1.55µg/mL (2 3h)、0.35µg/mL (3 6h)、0.1µg/mL (6 8h) 0µg/mL (8 12h) の条件で培養した結果、10 12h では CVA の β -ラクタマーゼ産生阻害は 8 10h に比して減弱し、10 12h の 2 時間あたりの β -ラクタマーゼ活性の上昇は薬剤未処理の対照と同程度であることを確認した (Antimicrob Agents Chemotherar 35: 1834-1839, 1991)。しかし、上記の培養条件の *S.aureuse* NCTC11561 株に対して、AMPC875mg 投与後のヒト血漿中濃度推移と類似するように AMPC を 3.45µg/mL (0 0.5h)、12.0µg/mL (0.5 2h) 8.1µg/mL (2 3h)、2.15µg/mL (3 6h)、0.55µg/mL (6 8h) 0.15µg/mL (8 10h)、0.05µg/mL (10 12h) を加えた場合には、培養液中の β -ラクタマーゼ活性は CVA 単独曝露時と同様に 2 時間あたりの活性は 10 12h で増加を認めたが、細菌の増殖抑制は 10 12h でも認められることを確認し、CVA/AMPC (1:14 製剤) 6.4/90mg/kg/日 (分 2) は β -ラクタマーゼ産生菌に対して抗菌活性を示すと推察するという申請者の説明は妥当であると判断した。

(4) *In vitro* シミュレーションモデルにおける殺菌作用

H.influenzae LH2803 に対する血漿中濃度シミュレーション試験において、PB-1023/BRL-025000/1 試験では CVA/AMPC (1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与時と CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与時の薬物濃度シミュレーション下での 24 時間以降の生細菌数の推移は同程度であったが、PB-1019/BRL-025000/1 試験では 24 時間以降の生細菌数は CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) の方が CVA/AMPC (1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) を下回っていた。申請者はいずれの投与スケジュールにおいても培養終了時点において同程度の殺菌活性を示したと述べているが、これら二つの試験成績の違いについて十分な考察がなされておらず、申請者の説明は十分ではないと機構は考える。しかしながら、*H.influenzae* LH2803 に対する CVA/AMPC (1:7 製剤) (125/875mg (b.i.d)) 投与のシミュレーション条件における殺菌活性は CVA/AMPC (1:4 製剤) (125/500mg (t.i.d)) 投与のそれを下回るものでないことが示されており、CVA/AMPC の用法を既承認の 3 回投与から 2 回投与に変更しても 1 日あたりの AMPC の投与量を増量することにより 3 回投与に比して少なくとも同程度の殺菌効果が得られることが提出された *in vitro* 試験より示唆されてい

ると機構は判断した。

(5) 適応菌種について

申請者は、上気道感染症小児患者において、肺炎球菌やインフルエンザ菌が起炎菌として推定された患者の 32.6%にβ-ラクタマーゼ産生モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスが同時に検出されており、肺炎球菌やβ-ラクタマーゼ非産生インフルエンザ菌による感染症における本剤の CVA 配合の意義として、β-ラクタマーゼ産生菌の混合感染に対する有効性が考えられると説明している。

機構は、国内臨床試験で認められたβ-ラクタマーゼ産生菌を含む複数菌感染 7 例において CVA/AMPC の細菌学的効果を確認しているが、β-ラクタマーゼ非産生菌を CVA 配合剤の適応菌種に含めることについては、専門協議での議論を踏まえて判断したい（「() 有効性及び安全性試験成績の概要」の項、参照）。

(6) *S.pneumoniae* に対する CVA と AMPC との相互作用について

S.pneumoniae N1387 (PRSP) 接種ラットの肺内細菌数減少効果における AMPC と CVA の併用効果については、その機序の詳細は不明であるものの CVA が肺炎球菌の PBP3 (ペニシリン感受性 D,D-carboxypeptidase) と結合することによる細胞壁構造の変化に起因する可能性がある、申請者は考察している。

機構は、CVA が肺炎球菌の PBP3 と結合することによる細胞壁構造の変化が AMPC との併用効果をもたらすのであれば、*in vivo* においても AMPC と CVA の併用効果が発現する可能性もあると考えるが、提出された資料では 1998～2001 年に実施された Alexander Network における検討では、小児及び成人から臨床分離された *S.pneumoniae* に対する CVA/AMPC と AMPC の MIC range はほぼ一致しており、また PRSP に対する CVA/AMPC の MIC₉₀ は AMPC と同一であることから、PRSP 接種ラットで認められた CVA と AMPC の相互作用に関して、その機序と株特異性の有無について、文献等を含めてデータを集積し、今後も検討していくよう指示した。

() 薬物動態試験成績の概要

幼若動物における CVA 及び AMPC の体内動態に関する資料は、既承認製剤であるオーグメンチン小児用顆粒 (1:2 製剤) 申請時に提出し、審査されていること、及び、CVA 及び AMPC 相互の薬物動態に配合による影響はみられていないことから、今回の申請に際し、薬物動態に関する非臨床試験成績は提出されていない。

() 毒性試験成績の概要

今回の申請製剤 (CVA : AMPC=1 : 14) における各成分の 1 日用量は、既存の製剤 (CVA : AMPC=1 : 2) の 1 日最大用量に比べ、CVA で約 1/3、AMPC で約 2.3 倍となっている。今回の申請製剤の CVA と AMPC の配合比での毒性試験は実施されていないが、以下に示す理由により、既承認製剤の申請時に提出されたデータから今回の申請製剤の安全性は評価できると判断されている。

(1) 本製剤の毒性の主因について

既存製剤承認時のラットにおける1及び6カ月間反復経口投与試験では、CVAが単独で各々1500及び400mg/kg/日まで、CVA+AMPC(1:2)が各々4500(CVA1500+AMPC3000)mg/kg/日及び1200(CVA400+AMPC800)mg/kg/日まで投与されている。また、イヌにおける5週及び6カ月間反復経口投与試験では、CVAが単独で各々60及び50mg/kg/日まで、CVA+AMPC(1:2)が各々180(CVA60+AMPC120)mg/kg/日及び150(CVA50+AMPC100)mg/kg/日まで投与されている。ラット及びイヌ共にCVAとAMPCの併用投与で観察された毒性所見はCVA単独投与で観察されたものと同様であり、このことから毒性は主としてCVAに起因するものと考えられている。今回の申請製剤ではCVAの1日用量は既存の製剤の1日最大用量の約1/3であり、安全性に問題はないものと推察されている。

(2) 幼若動物における毒性について

幼若マウス及び幼若ラット(いずれも5日齢)を用いた単回経口投与試験では、CVA+AMPC(1:2)が各々、2791(CVA930+AMPC1861)mg/kg及び8333(CVA2778+AMPC5555)mg/kgまで投与され、その際のLD₅₀値は幼若マウスで1734/1980mg/kg(雄/雌)、幼若ラットで5960/5667mg/kg(雄/雌)であり、急性毒性は極めて弱いものと判断されている。幼若イヌを用いた5週間反復経口投与試験では、幼若イヌに対するCVA+AMPC(1:2)の投与可能最大量である90(CVA30+AMPC60)mg/kg/日の投与で、嘔吐あるいは薬理作用によると考えられる軟便・下痢が認められている。成熟イヌを用いた5週間反復経口投与試験でもCVA+AMPC(1:2)の90mg/kg/日投与で幼若動物と同様の変化が認められており、180mg/kg/日の投与においてもこれらの変化がやや強く観察されたのみであったことから、成熟動物で認め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ものと推察されている。

(3) CVA及びAMPCの配合による薬物動態の変化について

CVAとAMPCの配合により、相互の薬物動態に影響は見られていない(「()薬物動態試験成績の概要」の項参照)。また、ヒトにおいても、各種の用量あるいは配合比率(CVA:AMPC=1:2、1:7、1:14)の製剤を投与した際のCVA及びAMPCのC_{max}は各々の用量に依存し、互いの用量及び配合比率の影響を受けないことが示されている。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ものと推察されている。

以上より、既存の製剤(CVA:AMPC=1:2)の毒性試験の結果から今回の申請製剤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ものと判断されている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、今回の安全性考察に利用された既承認製剤の申請時に提出されたイヌの反復投与毒性試験におけるAMPCの最高投与量は、今回申請製剤における臨床投与量とほとんど変わらない(投与量ベースで約1.1~1.3倍)ことから、このデータをもって本剤の臨床投与条件下における安全性を担保できると判断した根拠を説明するように申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

既承認のアモキシシリン製剤（クラモキシル）の申請時提出資料では、イヌを用いた 3 及び 6 カ月間反復経口投与試験が実施されており、この際の AMPC の投与量は 200、500 及び 2000mg/kg/日であった。これらの試験では嘔吐や体重増加抑制が認められたものの、血液・血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査では投与に関連すると考えられる変化は認められず、AMPC の安全性は高いものとする。

機構は回答内容について了承した。

機構は、既承認製剤の申請時に提出された幼若イヌの反復投与毒性試験の結果より、成熟動物で認め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ものと推察されているが、当該試験の AMPC 最高投与量は、今回申請製剤における臨床投与量未満（投与量ベースで約 0.7 倍）である。よって、このデータをもって臨床投与条件下における安全性を担保できると判断した根拠を説明するように申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

CVA + AMPC（1：2）では、嘔吐が生じることから、当該試験の最高用量を超える投与量における毒性評価は困難と考える。この試験においては AMPC 単独の 60mg/kg/日投与においても嘔吐が観察されていることから、今回の申請製剤（1 日量に 90mg/kg/日の AMPC が含有）を用いたとしても臨床用量を超える投与量では嘔吐の発現が予測され、適切な毒性評価は困難と考える。なお、幼若イヌで観察された変化は成熟イヌで観察されたものと同様であり、その毒性は CVA によるもので、大量の AMPC を反復投与してもその毒性は極めて弱いものと考えられる。また、幼若ラットあるいはマウスにおける単回経口投与毒性は成熟動物と同様に極めて弱いものであり、その急性毒性は主として CVA によるものであると考えられる。以上のことより、成熟動物と同様の用量の CVA + AMPC（1：2）を幼若動物に反復投与しても、成熟動物で見られた変化以外の新たな毒性は発現しないものと予測され、AMPC 含量を臨床用量の数倍に増量しても毒性変化が増強される可能性は低いものとする。

機構は、幼若イヌを用いた試験実施の困難性については了解したが、使用動物種の検討、分割投与等の手法により、実施の可能性は依然として存在するものと考えている。一方、本剤は既に海外において小児における臨床の使用実績が存在し、特段の問題が生じていないという点、海外と本邦における臨床試験において安全性プロファイルに大きな差がないという点を考慮すると、幼若動物を用いた追加反復投与毒性試験の実施の必要性は低いものと判断した。

以上、機構は海外における使用実績と既存の非臨床安全性データとを合わせて本邦における臨床使用の際の安全性については担保できるものと判断したが、基本的には非臨床毒性試験は臨床使用時の暴露を上回る条件下で実施した上で、安全性の担保に資するデータを提供すべきであると考えており、その点については申請者に指導した。

4．臨床に関する資料

（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 生物学的同等性試験

今回の申請された製剤は、CVA/AMPC を 1 : 14 の比率で含有し、用時懸濁で使用されるドライシロップ製剤である。米国では当初、オレンジ・ラズベリーフレーバー製剤（以下、OR 製剤）が承認されたが、現在では安定性の問題からラズベリーフレーバー等を除いたオレンジフレーバー製剤が市販されている。しかし、小児における嗜好性を考慮したストロベリークリームフレーバー製剤（以下、SC 製剤）の開発が世界的に行われていることから、本邦ではこの SC 製剤を用いた開発がなされている。

このような経緯により、米国において当初承認された OR 製剤と本邦における開発に用いられた SC 製剤の生物学的同等性を検討する試験として、2 試験の結果が提出された。

1) 643 試験 < 米国、200█年█月 ~ 同年█月 >

18 ~ 60 歳の健康成人男女を対象に、CVA/AMPC (1 : 14) 懸濁剤の SC 製剤と OR 製剤の生物学的同等性を証明することを目的とした非盲検試験が実施された。被験者は、8 時間以上の絶食の後、CVA/AMPC = 42.9mg/600mg を懸濁液 (5mL) として単回経口服用され、投薬直後に軽い標準食を摂取することとされた。その結果、AMPC の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、0.80 ~ 1.25 の範囲内であり、生物学的同等性の基準が満たされた。しかしながら、CVA の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80 ~ 1.25 の上限を超える値を含んでいたため、本試験での CVA の結果では、SC 製剤と OR 製剤の生物学的同等性を証明することが出来なかった。

2) 665 試験 < 米国、200█年█月 ~ 同年█月 >

18 ~ 60 歳の健康成人男女を対象に、CVA/AMPC (1 : 14) 懸濁剤の SC 製剤と OR 製剤の生物学的同等性を証明することを目的とした非盲検無作為化クロスオーバー (2 剤 4 期) 試験が実施された。薬剤投与は、CVA/AMPC = 85.8mg/1200mg を懸濁液 (10mL) として単回経口とされた。被験者は、4 期のうち 2 期に SC 製剤を 1 回服用し、他の 2 期に OR 製剤を 1 回服用した。各期の間は、少なくとも 3 日以上の間隔をあけることとされた。その結果、AMPC 及び CVA の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比 (SC 製剤/OR 製剤) の点推定値及びその 90% 信頼区間は、あらかじめ定められた生物学的同等性の基準である 0.80 ~ 1.25 の範囲に完全に含まれおり、また、AMPC 及び CVA の両方について、 $AUC_{0-\tau}$ 及び t_{max} 値は同様であったことから、両製剤は生物学的に同等であったとされている。

3) 574 試験 < 米国及びオーストラリア、200█年█月 ~ 同年█月 >

生後 3 カ月 ~ 12 歳未満で、かつ、体重が 5 ~ 40kg の本剤の投与が必要とされる小児感染症患者に、1 回 CVA/AMPC = 3.2/45mg/kg を 1 日 2 回 10 日間経口投与下の際の血中薬物動態パラメータが測定された。

薬物動態解析の結果は、下表の通りであった。

AMPC 及び CVA の薬物動態パラメータ

パラメータ	AMPC	CVA
C _{max} [µg/mL]	16.5 (7.1)	1.73 (0.87)
t _{max} [h]	2.00 (1.00 ~ 4.02)	1.07 (0.98 ~ 4.00)
AUC _{0-τ} [µg·h/mL]	62.6 (16.3)	4.13 (1.86)
t _{1/2} [h]	1.36 (0.35)	1.10 (0.29) *
CL/F [L/h/kg]	0.77 (0.26)	1.11 (1.09) *
T>MIC** [h]	5.5 (1.25)	該当せず
T>MIC [%]	46 (10)	該当せず

* n = 17

** T>MIC=4µg/mL

(): 標準偏差、t_{max} は中央値と範囲

4) 446 試験 < 米国、19■■年■■月 ~ 同年■■月 >

3 カ月以上 12 才以下の欧米人小児急性中耳炎患者に、1 回 CVA/AMPC=3.2/45mg/kg を 1 日 2 回 10 日間投与下際の中耳分泌液中及び血漿中 AMPC 濃度が測定された。なお、初回のみは食事摂取直前服用、それ以外は食事とともに服用とされた。血漿中及び中耳分泌液中 AMPC 濃度は下表の通りであった。

欧米人小児中耳炎患者における血漿中及び中耳分泌液中 AMPC 濃度

投与後時間		血漿中 AMPC 濃度 (µg/mL)	中耳分泌液中 AMPC 濃度 (µg/mL)	AMPC の 中耳分泌液中/血漿中 濃度比
1 時間	例数	5	4	4
	平均	7.7	3.2	0.32
	中央値	9.3	3.5	0.30
	範囲	1.5 - 14.0	0.2 - 5.5	0.08 - 0.59
2 時間	例数	7	5	5
	平均	15.7	3.3	0.21
	中央値	13.0	2.4	0.20
	範囲	11.0 - 25.0	1.9 - 6	0.08 - 0.35
3 時間	例数	5	5	5
	平均	13.0	5.8	0.53
	中央値	12.0	6.5	0.62
	範囲	5.5 - 21.0	3.9 - 7.4	0.32 - 0.71

5) 日本人小児中耳炎患者における薬物動態 < 国内第 相試験 (654 試験) : 200■■年■■月 ~ 同年■■月 >

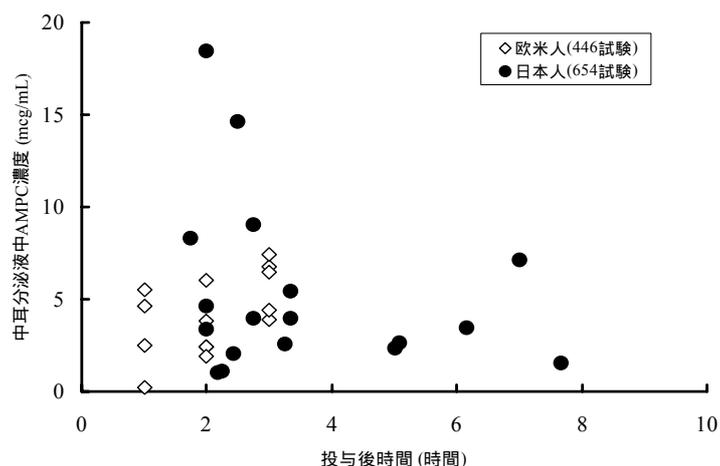
3カ月～12歳の日本人小児中耳炎患者に1回CVA/AMPC=3.2/45mg/kgを1日2回7日間、哺乳または食直前投与した際の血漿中濃度が測定された。その結果は、下表の通りであり、AMPC、CVAとも速やかに吸収され、人種による差はないと考えられた。

日本人小児中耳炎患者における血漿中 AMPC 及び CVA 濃度

	AMPC				CVA			
	n	日本人小児患者	n	欧米人小児患者	n	日本人小児患者	n	欧米人小児患者
投与後 1.5 時間 ($\mu\text{g/mL}$)	19	16.8 (14.22 - 19.38)	17	15.6 (12.32 - 18.81)	19	2.1 (1.75 - 2.45)	17	1.6 (1.31 - 1.85)
投与後 4 時間 ($\mu\text{g/mL}$)	18	6.9 (4.81 - 8.99)	18	8.9 (7.34 - 10.41)	18	0.5 (0.32 - 0.68)	18	0.4 (0.28 - 0.46)

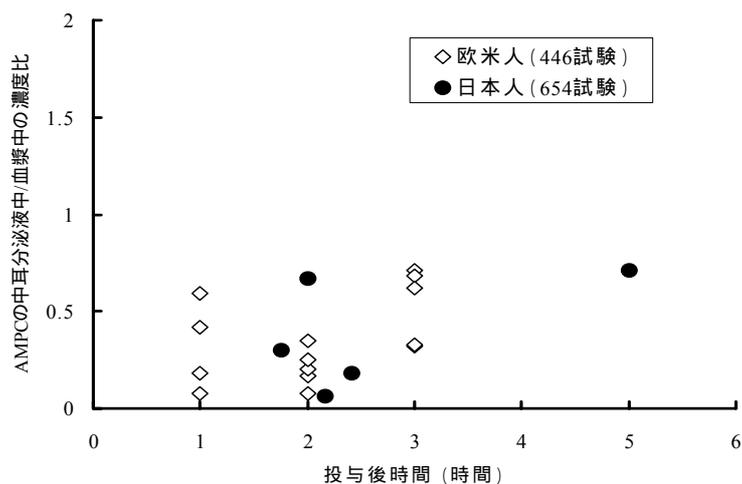
平均値 (90%信頼区間)。日本人小児患者の n 数は、のべ例数。 欧米人データは 574 試験より記載。

また、投与後の任意の時間に中耳分泌液を採取し、中耳分泌液中 AMPC 濃度を測定したところ、下図の通りであり、AMPC の中耳分泌液中への良好な移行が確認された。



日本人及び欧米人小児中耳炎患者における中耳分泌液中 AMPC 濃度

ほぼ同一の時刻に血漿中濃度と中耳分泌液中濃度の両方を測定できた患者における、AMPC の中耳分泌液中/血漿中濃度比は下記の通りであった。



日本人及び欧米人小児中耳炎患者における AMPC の中耳分泌液中/血漿中濃度比

< 機構における審査の概要 >

国内第 試験において、中耳分泌液中 AMPC 濃度が平均値から乖離した症例 2 例が認められたことから、これら 2 例について、他の薬物動態パラメータや患者背景等に差異はないか、検討するよう機構は申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

中耳分泌液中 AMPC 濃度が高値を示した 2 例のうち、1 例は、中耳分泌液中濃度とほぼ同じ投与後時間に血漿中濃度が測定されており、その濃度は $27.540\mu\text{g/mL}$ と日本人小児患者の平均血漿中濃度 ($16.8\mu\text{g/mL}$) と比較して、高値を示していた。また、もう 1 例においても、血漿中濃度が $27.81\mu\text{g/mL}$ と高値を示しており、2 例とも血漿中濃度の上昇に伴い中耳分泌液中濃度が比較的高値 ($8.33\mu\text{g/mL}$) を示している。したがって、血漿中 AMPC 濃度が高い場合には、中耳分泌液中濃度も高値を示す可能性があると考えられる。なお、この 2 例では有害事象として、1 例では、副作用として中等度の下痢、もう 1 例においても、副作用として軽度の下痢及びインフルエンザ (因果関係なし) が報告されているが、いずれも無処置にて消失している。中耳分泌液中 AMPC 濃度と年齢あるいは体重との間には、明らかな関連性は認められていないが、同一患者において中耳分泌液を 2 回採取し得た患者のうち、異なる日の治験薬投与後ほぼ同じ時間に 2 回採取されている 2 例 (乖離値を取った 2 例とは別の症例) のデータを基に、中耳分泌液中 AMPC 濃度のバラツキについて検討したところ、検体間で AMPC 濃度には約 3 倍の差が認められており、採取方法、分泌量や分泌された時間などの諸因子により、中耳分泌液中の薬物濃度にかなりバラツキが生じることが考えられる。以上より、血漿中濃度が高い場合には、中耳分泌液中濃度も高値を示す可能性があるが、バラツキも大きい点を考慮すべきである。

機構は、上記の回答に対し、中耳分泌液中濃度にバラツキが大きいという事実は了承し得るものの、血漿中濃度のバラツキについては、本剤の安全性と密接に関係する可能性もあり、血漿中濃度と背景因子の関係について、申請者に再度解析及び見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

AMPC、CVA は、速やかに吸収され、投与後約 1.5 時間に最高血漿中濃度に達し、主に未変化体として尿中に排泄される。本邦で実施した 654 試験では、単位体重当りの薬剤が投与されてい

るものの、血漿中濃度にバラツキが認められている。そこで、今回の試験での血漿中濃度の変動係数（CV 値）及び、参考として本邦にてすでに販売されているオーグメンチン小児用顆粒の小児での血漿中濃度の CV 値を算出し、各 CV 値を比較検討した結果、本剤の血漿中 AMPC 及び CVA 濃度の CV 値は、ほぼ最高血漿中濃度を示す投与後 1.5 時間ではともに約 40%、4 時間では約 80%と大きなバラツキを示し、同様に、オーグメンチン小児用顆粒の血漿中 AMPC 及び CVA 濃度の CV 値は、投与後 1、2 時間では、それぞれ 30%以上を示しており、4 時間でも高値（約 60%）を示している。したがって、今回の試験で示された本剤の血漿中濃度のバラツキの程度は、従来の CVA/AMPC 製剤と比較しても、大きな差はないと考えられた。また、血漿中 AMPC 及び CVA 濃度のバラツキは、海外の臨床試験においても同様に認められており、そのバラツキの程度は海外の試験で得られている血漿中濃度の変動の範囲内であると考えられる。

また、血漿中 AMPC 及び CVA 濃度と背景因子との関係については、本邦で実施した 654 試験において、本剤（CVA/AMPC=3.2/45mg/kg/回）を投与し、投与後 1.5 及び 4 時間の両方もしくは一方で、血漿中 AMPC 及び CVA 濃度を測定し得た 20 名の患者の主な背景因子と血漿中濃度との関係について検討した。その結果、各背景因子における投与後 1.5 及び 4 時間の血漿中 AMPC 及び CVA 濃度に背景因子による大きな影響は認められず、患者の性別、年齢、体重は、血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えられた。

機構は、これに対し、以下の通り考える。

個体差が大きいという事実は、本剤に固有のものではなく、CVA 及び AMPC 各々の単剤においても同様の状況であるという点は理解したものの、その原因は、吸収過程にあるのか、もしくは排泄過程にあるのかなどの検討を引き続き実施する必要があると考えられる。また、血中濃度のバラツキが大きいという事実については、医療従事者に適切に情報提供し、安全性もしくは有効性上の問題が生じた場合には、この旨を考慮に入れた処方再考などの検討を行うべきであると考えられる。

また、機構は、薬物動態における食事の影響及び投与方法を食直前に設定した理由について、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

申請製剤である 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、AMPC 及び CVA はともに溶解性が高く、速やかに溶出することが確認されており、また、ヒトにおいても処方にかかわらず極めて速やかに吸収されることが判明していることから、1:7 製剤の試験成績を用いて申請者の見解を述べる。

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は、下表の通りであり、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。

各種投与条件下での AMPC の薬物動態の比較

薬物動態パラメータ	比較	比もしくは差	95%CI
AUC _{0-t} (h・μg/mL)	B/A	0.88	(0.78, 0.99)
	C/A	1.01	(0.90, 1.14)
	D/A	1.01	(0.90, 1.13)
C _{max} (μg/mL)	B/A	1.13	(0.91, 1.39)
	C/A	1.12	(0.91, 1.38)
	D/A	1.04	(0.84, 1.28)
t _{1/2} (h)	B-A	0.09	(-0.09, 0.28)
	C-A	0.01	(-0.17, 0.18)
	D-A	0.06	(-0.12, 0.23)
t _{max} (h)	B-A	-0.50	(-1.00, 0.25)
	C-A	0.25	(-0.50, 1.00)
	D-A	0.25	(-0.50, 1.25)

A：空腹時、B：食事開始時、C：食事開始後 30 分、D：食事開始後 150 分

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、高脂肪食摂取開始後 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。

各種投与条件下での CVA の薬物動態の比較

薬物動態パラメータ	比較	比もしくは差	95%CI
AUC _{0-t} (h・μg/mL)	B/A	1.44	(0.77, 2.69)
	C/A	0.72	(0.39, 1.36)
	D/A	0.47	(0.25, 0.88)
C _{max} (μg/mL)	B/A	1.51	(0.89, 2.54)
	C/A	0.75	(0.44, 1.26)
	D/A	0.49	(0.29, 0.83)
t _{1/2} (h)	B-A	-0.05	(-0.18, 0.08)
	C-A	-0.01	(-0.15, 0.13)
	D-A	0.08	(-0.06, 0.21)
t _{max} (h)	B-A	0.00	(-0.25, 0.25)
	C-A	0.50	(0.25, 1.00)
	D-A	0.75	(0.25, 1.00)

A：空腹時、B：食事開始時、C：食事開始後 30 分、D：食事開始後 150 分

以上より、CVA/AMPC 製剤は、食事の直前に服用することが望ましいと考えた。機構は、この回答を了承した。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

今回の申請に際し提出された臨床試験成績は、生物学的同等性試験 2 試験、第 相試験 2 試験、第 相試験 3 試験の計 7 試験であった。うち、本邦で実施された試験は、第 相試験 1 試験のみであった。

(1) 海外第 相試験

1) 生物学的同等性試験 < 643 試験 ; 200●年●月 ~ 同年●月、665 試験 ; 200●年●月 ~ 同年●月、米国 >

海外健康成人を対象に本剤の新処方製剤（ストロベリークリームフレーバー、以下 SC 製剤）と標準製剤（オレンジ・ラズベリーフレーバー、以下 OR 製剤）の生物学的同等性を確認するための非盲検無作為化 2 剤 4 期クロスオーバー試験が実施された。用量・用量は、643 試験は CVA/AMPC = 42.9/600mg、665 試験は CVA/AMPC = 85.8/1200mg を単回経口投与とされた。643 試験は 36 例の被験者が組入れられ、うち 31 例が試験を完了、665 試験は 44 例の被験者が組入れられ、うち 42 例が試験を完了した（薬物動態については、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

安全性について、両試験とも本試験中、死亡例あるいは重篤な有害事象は認められなかった。643 試験において、1 例の被験者が、第 3 期終了の約 1 週間と 4 日後に、転倒で受けた軽度の損傷（1 件）のために治験を中止した。

両試験で有害事象は、合わせて 22 例 33 件に認められた。主なものは、頭痛（14 件）、非回転性眩暈（2 件）、外傷（injury）（2 件）、嘔気（2 件）であり、重篤とされたものはなかった。因果関係が否定されなかったもの（以下、副作用）は嘔吐、感覚鈍麻各 1 件であり、いずれも無処置にて回復している。臨床検査値異常については、有害事象として 3 例 3 件認められた。内訳は血糖値上昇 2 例 2 件、血糖値低下 6 例 6 件、総ビリルビン値上昇 2 例 2 件、ヘマトクリット値低下 1 例 2 件、ヘモグロビン値低下 1 例 2 件であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

2) 小児感染症患者における薬物動態試験 < 574 試験 ; 200●年●月 ~ 同年●月、米国 >

3 カ月齢 ~ 12 歳の海外小児感染症患者（体重 5kg ~ 40kg）を対象として、薬物動態の検討を目的としたオープン（非盲検非対照）試験が実施された。用法・用量は、CVA/AMPC=3.2/45mg/kg/回を 1 日 2 回、10 日間投与とされた。本試験に 24 例が組み入れられ、うち 21 例が薬物動態用検体採取スケジュールを終了し、18 例が試験を終了した（薬物動態については、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

安全性について、有害事象は 4 例 7 件に認められ、内訳は発疹、接触性皮膚炎、頭痛、下痢、発熱、疼痛、鼻出血であった。うち、副作用とされたものは、接触性皮膚炎、下痢、発疹、疼痛の 4 件であり、重度とされたものや、試験の中止につながったものはなかった。

3) 小児急性中耳炎患者における薬物動態試験 < 446 試験 ; 19●年●月 ~ 同年●月、米国 >

3 カ月齢 ~ 12 歳の海外小児急性中耳炎患者（体重 5kg ~ 40kg）を対象として、薬物動態の検討を目的としたオープン（非盲検非対照）試験が実施された。用法・用量は CVA/AMPC=3.2/45mg/kg/回を 1 日 2 回、10 日間投与とされた。本試験に 19 例が組み入れ、平均月齢は生後 32 カ月（生後 7 カ月 ~ 8 歳）、平均体重 15.0kg（8.8kg ~ 29.0kg）であった（薬物動態については、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

安全性について、有害事象は 10 例 15 件に認められ、内訳は下痢 5 件、耳痛 4 件、腹痛、嘔吐、発熱、発疹、運動過多、真菌感染症、各 1 例であった。最も発現率の高かった有害事象は下痢であり、5 例が副作用とされた。重篤な有害事象や死亡例はなかったが、1 例が有害事象（下痢）のため試験を中止した。有害事象のうち、耳痛 4 件、発熱 1 件以外では、本剤

との因果関係が否定されず、副作用とされた。

(2) 国内第 相試験 < 654 試験 ; 200 年 月 ~ 同年 月、国内 >

3 カ月以上 12 歳未満の国内小児中耳炎患者（急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症）を対象として、本剤の有効性、安全性、薬物動態の検討及び臨床用量の妥当性を確認することを目的としたオープン（非盲検非対照）試験が、国内 12 施設で実施された。用法・用量は CVA/AMPC = 3.2/45mg/kg を 1 日 2 回食直前投与、投与期 7 日間、後観察期 7 日間とされた。

本試験に登録された 113 例のうち、未投与例 6 例を除く 107 例が安全性解析対象、臨床効果の Full analysis set（C-FAS）とされ、さらに治験開始日の菌未検出 26 例を除く 81 例が細菌学的効果の FAS（B-FAS）とされた。C-FAS から併用禁止薬使用、用法・用量不足等 30 例を除く 77 例が国内/海外判定基準による Per protocol set（それぞれ JC-PPS、OC-PPS）とされ、治験開始日の菌未検出 17 例を除く 60 例が国内/海外判定基準による細菌学的効果の PPS（それぞれ JB-PPS、OB-PPS）とされた。さらに 32 例が薬物動態の解析対象とされた（薬物動態については、「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

有効性について、主要評価項目である国内判定基準により判定した臨床効果（中間観察日、治療終了日の改善度から組合せた判定）の有効率（「著効」+「有効」の割合）は、94%（72/77 例）であり、単独菌感染症例 92%（46/50 例）、2 菌以上の複数菌感染症例 90%（9/10 例）であった。また、国内判定基準（小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準（案）（藤井良知ら、1998 年）を基とした）により判定された細菌学的効果は、下表の通りであった。

検出菌別にみた臨床効果ならびに細菌学的効果

検出菌	臨床効果 (%) (JC-PPS)					細菌学的効果 (%) (治療期終了日 JB-PPS)			
	著効	有効	やや有効	無効	有効以上 (有効率)	菌消失	不変	不明	菌消失率
<i>S.pneumoniae</i>	11/16 (69)	5/16 (31)	0	0	16/16 (100)	16/16	0	0	16/16 (100)
PSSP	8/8 (100)	0	0	0	8/8 (100)	8/8	0	0	8/8 (100)
PISP	3/5 (60)	2/5 (40)	0	0	5/5 (100)	5/5	0	0	5/5 (100)
PRSP	0	3/3 (100)	0	0	3/3 (100)	3/3	0	0	3/3 (100)
<i>H.influenzae</i>	17/31 (55)	12/31 (39)	1/31 (3)	1/31 (3)	29/31 (94)	30/31	0	1/31	30/30 (100)
-Lactamase (-)	17/30 (57)	11/30 (37)	1/30 (3)	1/30 (3)	28/30 (98)	29/30	0	1/30	29/29 (100)
-Lactamase (+)	0	1/1 (100)	0	0	1/1 (100)	1/1	0	0	1/1 (100)
<i>M.(B.)catarrhalis</i>	3/5 (60)	1/5 (20)	1/5 (20)	0	4/5 (80)	4/5	0	1/5	4/4 (100)
<i>S.pyogenes</i>	0	1/1 (100)	0	0	1/1 (100)	1/1	0	0	1/1 (100)
<i>S.aureus</i>	1/4 (25)	2/4 (50)	1/4 (25)	0	3/4 (75)	2/4	2/4	0	2/4 (50)

菌消失率 (%) = (菌消失 / (N - 不明)) × 100

安全性について、有害事象発現率は 55.1% (59/107 例) であり、2 例以上に認められたものは「下痢 NOS」34.6% (37/107 例)、「鼻咽頭炎」4.7% (5/107 例)、「嘔吐 NOS」/「インフルエンザ」3.7% (4/107 例)、「急性化膿性中耳炎 NOS」2.8% (3/107 例)、「軟便」/「急性中耳炎 NOS」/「湿疹」/「接触性皮膚炎」/「発熱」1.9% (2/107 例) であった。本治験において、死亡例及び重篤な有害事象は認められておらず、下痢 NOS のうち 2 例が重度とされた以外は軽度又は中等度とされた。副作用とされたものは 38.3% (41/107 例) であり、2 例以上に認められたものは「下痢 NOS」33.6% (36/107 例)、「嘔吐 NOS」2.8% (3/107 例)、「軟便」/「湿疹」1.9% (2/107 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.7% (5/107 例) に認められ(「下痢 NOS」2 例、「悪心」/「発疹 NOS」/「蕁麻疹 NOS」各 1 例)、「下痢 NOS」1 例のみ重度とされ、その他の 4 例は軽度とされた。

海外臨床試験の治験実施計画書で規定した下痢 (Protocol Defined Diarrhea : PDD、1 日 3 回以上の水様便、又は 2 日間連続した 1 日 2 回の水様便又は、治験薬/治験の中止に至った下痢、あるいは重篤な有害事象に該当する下痢) に相当する下痢の発現率は 8.4% (9/107 例) であり、年齢別に見ると 6 カ月以下では 100% (2/2 例)、6 カ月超～2 歳未満では 15% (4/27 例)、それ以上の年齢では 3～7% であり、2 歳未満で発現率が高い傾向が認められた。

治療期開始後 (治療期開始日含まず) の臨床検査値で「基準値外」に変動した割合が 10% を超えていた項目は、血小板数 (基準値上限外 12.5%、13/104 例)、BUN (基準値上限外 10.5%、11/105 例) であった。一方、治療期開始後に「境界範囲外」に変動した割合は低く、Hct 1.9% (2/104 例)、CRP 2.9% (3/105 例)、BUN 1.9% (2/105 例) 等であった。また、治療期開始日から治験期間中の変化で「基準値内 高値」に推移した項目は、BUN 9.5% (10/105 例)、血小板数 7.9% (8/101 例)、RBC 5.0% (5/101 例)、WBC 3.0% (3/101 例)、AST (GOT) 1.9% (2/105 例)、CRP 1.9% (2/105 例) などであり、「基準値内 低値」に推移した項目は、総ビリルビン 4.8% (5/105 例)、AST (GOT) 1.9% (2/105 例) などであった。「境界範囲内 上限外」に推移した項目は、BUN 1.9% (2/105 例)、CRP 2.9% (3/105 例)、AST (GOT) 0.95% (1/105 例) であった。また、「境界範囲内 下限外」に推移した項目は、Hct (男性) 1.9% (1/52 例)、WBC 0.99% (1/101 例) であった。

(3) 海外第 相試験

1) 比較対照試験 < 447 試験 ; 19■■年■■月～19■■年■■月、米国 >

3 カ月以上 12 歳以下の小児急性中耳炎患者を対象として本剤の安全性・有効性を検討する目的で無作為化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。用法・用量は、1:14 製剤群 CVA/AMPC=3.2/45mg/kg、1:7 製剤群 CVA/AMPC=3.2/22.5mg/kg を 1 日 2 回、10 日間投与とされた。

本試験に登録し、無作為化された 453 例のうち、同意撤回、未投与の 3 例を除く 450 例 (1:14 製剤 222 例、1:7 製剤 228 例) が ITT (Intent-to-treat) とされた。また、PP (Per protocol) 解析対象は、投与終了時 (PP-EOT) 369 例 (1:14 製剤 183 例、1:7 製剤 186 例)、フォローアップ時 (Day22-28、PP-F/U) 349 例 (1:14 製剤 168 例、1:7 製剤 171 例) とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の PP-EOT に対する臨床効果の有効率 (有効、無効の 2 段階評価) は、1:14 製剤群 84.2% (154/183 例)、1:7 製剤群 87.6% (163/186

例)であり(差-3.5%、95%CI. [-10.6%, 3.6%])、ITTでは1:14製剤群81.5%(181/222例)、1:7製剤群85.5%(195/228例)であった(差-4.0%、95%CI. [-10.8%, 2.9%])。

副次的評価項目であるフォローアップ時のPP-F/Uに対する中耳炎再発率は、1:14製剤群14.2%(21/148例)、1:7製剤群20.8%(32/154例)であり(差-6.6%、95%CI. [-15.1%, 1.9%])、ITTでは1:14製剤群14.9%(27/181例)、1:7製剤群22.6%(44/195例)であった(差-7.6%、95%CI. [-15.5%, 0.2%])。また、投与終了時及びフォローアップ時の臨床効果に基づき評価されたPPに対する全般的臨床効果(有効、無効の2段階評価)は、1:14製剤群71.8%(127/177例)、1:7製剤群68.9%(122/177例)であった(差2.8%、95%CI. [-6.7%, 12.3%])。

安全性について、有害事象発現率は1:14製剤群で48.6%(108/222例)、1:7製剤群で46.1%(105/228例)であり、発現頻度が5%以上であった有害事象は下記の通りであり、上気道感染の発現率については、両群間で有意差が認められた(p=0.02、2検定)。嘔吐は投与期間中0日から4日で発現頻度が高く、咳は投与開始後5日から21日で発現頻度が高かった。

有害事象	1:14 製剤 n (%)	1:7 製剤 n (%)
咳嗽	25 (11.3)	15 (6.6)
嘔吐	13 (5.9)	16 (7.0)
接触性皮膚炎	13 (5.9)	11 (4.8)
発熱	11 (5.0)	8 (3.5)
上気道感染	8 (3.6)	21 (9.2)

重篤な有害事象は、1:14製剤群において薬効過多(過量投与)1件で嘔吐を伴うものであったが、特に問題なく回復した。なお、死亡例は認められなかった。有害事象により治験を中止した症例は13例であり、主なものは嘔吐など消化管障害であり、両群間に大きな違いは認められなかった。

副作用とされたものは1:14製剤群11.3%(25/222例)、1:7製剤群10.5%(24/228例)であり、1.0%以上で認められた副作用は、接触性皮膚炎(1:14製剤群4例1.8%、1:7製剤群5例2.2%;以下同順)、嘔吐(4例1.8%、3例1.3%)、腹痛(4例1.8%、2例0.9%)、モニリア症(3例1.4%、3例1.3%)であった。

また、安全性の主要評価項目であるProtocol Defined Diarrhea(PDD)の発現率はPP解析対象で1:14製剤10.5%(21/200例)、1:7製剤8.5%(18/211例)であり(差2.0、95%CI. [-3.7%, 7.6%])、ITT解析対象で1:14製剤10.6%(23/218例)、1:7製剤9.0%(20/222例)であった(差1.5%、95%CI. [-4.0%, 7.1%])。各対象集団の差の信頼区間の上限が、プロトコルにおいて規定した上限である10%よりも低かったことから1:14製剤のPDDの発現率は、1:7製剤と比較して高いものではなかったとされている。

2) 非対照試験<536試験; 19■■年■■月~200■■年■■月、米国、コスタリカ、グアテマラ、ドミニカ共和国、イスラエル>

3カ月以上48カ月以下の肺炎球菌性小児急性中耳炎患者を対象として本剤の細菌学的効果を検討する目的で非盲検非対照試験が、海外25施設で実施された。用法・用量はCVA/AMPC=3.2/45mg/kgを1日2回、10日間投与とされた。本試験に組入れられた678例のうち663例に1:14製剤が投与され、ITT/安全性評価対象とされた。また、ITTからベ-

スライン時に菌未検出 192 例を除く 471 例が細菌学的 ITT 解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は、CVA/AMPC MIC=4 μ g/mL の肺炎球菌（その他の起炎菌との複数菌感染を含む）を起炎菌とする小児急性中耳炎患者に対する、投与期間中（Day4-6）の細菌学的効果とされた。細菌学的 PP 解析対象 < *S.pneumoniae* CVA/AMPC MIC=4 μ g/mL > では 4 例全例が有効とされ、細菌学的 ITT 解析対象 < *S.pneumoniae* CVA/AMPC MIC=4 μ g/mL > では 5 例中、「測定不能」の 1 例を除く 4 例が有効とされた。

安全性について、有害事象発現率は 40.1%（266/663 例）であり、3%以上で認められたものは、発熱 8.6%（57/663 例）、嘔吐 7.2%（48/663 例）、接触（性）皮膚炎 6.6%（44/663 例）、下痢 5.0%（33/663 例）、上気道感染 4.2%（28/663 例）、中耳炎 4.1%（27/663 例）、鼻炎 3.5%（23/663 例）であった。また、PDD を発現した症例は 12.2%（81/663 例）であった。治験期間中又は治験終了後 30 日以内に死亡症例はなかったが、重篤な有害事象は 12 例（1.8%）に認められた。内訳は、薬効過多（過量投与）3 例、損傷、下痢、肺炎各 2 例、嘔吐、喘息、脱水（症）、中耳炎各 1 例（重複有り）であり、うち 3 例 4 件（薬効過多（過量投与）1 件、下痢 2 件、脱水（症）1 件）が副作用とされた。有害事象により治験が中止された症例は 35 例（5.3%）であった。中止の原因となった有害事象のほとんどが消化管障害であり、下痢（20 例、3.0%）等であった。本試験では、臨床検査値の評価は行われなかった。

3) その他の試験 < 314 試験 ; 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月、米国、カナダ >

2 カ月以上 12 歳以下の小児急性中耳炎患者を対象として本剤の有効性・安全性を比較検討する目的で多施設共同無作為化単盲検比較試験が、海外 24 施設で実施された。用法・用量は、1:7 製剤を 1 日 2 回 5 日間（以下、BID5 日間群）あるいは 10 日間投与（以下、BID10 日間群）、1:4 製剤を 1 日 3 回 10 日間投与（TID10 日間群）とされた。本試験に組入れられ無作為化された 868 例（BID10 日間群 287 例、BID5 日間群 293 例、TID10 日間群 288 例）が ITT/安全性解析対象とされた。また、PP（Per protocol）解析対象として、投与終了時（PP-EOT）564 例（BID10 日間群 178 例、BID5 日間群 197 例、TID10 日間群 189 例）、フォローアップ時（Day22-28、PP-F/U）458 例（BID10 日間群 149 例、BID5 日間群 161 例、TID10 日間群 148 例）とされた。

有効性主要評価項目は、投与終了時（Day12-14）の臨床効果が有効（治癒又は改善）と判定された患者のフォローアップ時（Day32-38）における臨床効果とされた（投与終了時に無効であった患者は、フォローアップ時も無効として評価された）。フォローアップ時における PP 解析対象の有効率は、BID10 日間群 63.1%（94/149 例）、BID5 日間群 57.8%（93/161 例）、TID10 日間群 64.2%（95/148 例）であり（BID10 と TID10 の差-1.1%、95%CI. [-12.0%、9.8%]、BID5 と TID10 の差-6.4%、95%CI. [-17.3%、4.4%]）、信頼区間の下限が-15%を上回ったことから BID10 日間群と TID10 日間群が「同等」であるとされた。

安全性について、有害事象は 517 例（59.6%）1,100 件に認められ、主なものは咳嗽、嘔吐、鼻炎等であった。5.0%以上に発現した有害事象は以下の通りであった。

TID 10 日間 (N=288)	BID 5 日間 (N=293)	BID 10 日間 (N=287)
n (%)	n (%)	n (%)

合計	180 (62.5)	169 (57.7)	168 (58.5)
咳嗽	36 (12.5)	36 (12.3)	33 (11.5)
嘔吐	31 (10.8)	21 (7.2)	29 (10.1)
鼻炎	26 (9.0)	26 (8.9)	26 (9.1)
上気道感染	24 (8.3)	23 (7.8)	23 (8.0)
発熱	15 (5.2)	20 (6.8)	20 (7.0)
咽頭炎	20 (6.9)	13 (4.4)	16 (5.6)
下痢	28 (9.7)	18 (6.1)	15 (5.2)
接触性皮膚炎	26 (9.0)	14 (4.8)	13 (4.5)
腹痛	11 (3.8)	15 (5.1)	6 (2.1)

副作用は、TID10 日間群 19.8% (57/288 例)、BID5 日間群 17.4% (51/293 例)、BID10 日間群 19.2% (55/287 例) に発現し、主なものは接触 (性) 皮膚炎 (TID10 日間群 (6.6%) 19 例、BID10 日間群 (3.1%) 9 例、BID5 日間群 (3.1%) 9 例) であり、TID10 日間群と BID10、5 日間群に有意差が認められた (それぞれ $p=0.054$ 及び $p=0.047$ 、 2 検定)。

重篤な有害事象は 27 例 (3.1%) に認められ (TID10 日間群 3 例、BID5 日間群 13 例、BID10 日間群 11 例)、最も多く報告された事象は、薬効過多 (過量投与) BID10 日間群の 1 例以外の 26 例 (3.0%) であった。本治験期間中に死亡例は認められなかった。

有害事象による中止の発現率は、TID10 日間群 (24 例、8.3%) と比較すると、BID5 日間群 (9 例、3.1%) において有意に低かったが ($p=0.006$ 、 2 検定)、BID10 日間群 (16 例、5.6%) では同等であった ($p=0.19$ 、 2 検定)。中止原因となった有害事象は下痢 37 例 (TID10 日間群 22 例、BID5 日間群 7 例、BID10 日間群 8 例)、嘔吐 10 例 (TID10 日間群 5 例、BID5 日間群 3 例、BID10 日間群 2 例) 等であった。また、効果不十分による中止は、TID10 日間群 1 例 (0.3%)、BID5 日間群 7 例 (2.4%)、BID10 日間群 2 例 (0.7%) であり、BID5 日間群は TID10 日間群より統計的に有意に高かった ($p=0.04$ 、 2 検定)。

PDD (1 日に 3 回以上の水様便、あるいは連続する 2 日間に 1 日あたり 2 回の水様便) 発現率は、PP 解析対象 (PDD 評価) において TID10 日間群 22.2% (54/243 例)、BID5 日間群 8.4% (23/274 例)、BID10 日間群 7.9% (20/253 例) であり (BID5、10 と TID10 の差; の 95% 信頼区間; それぞれ [-20.0%, -7.7%]、[-20.5%, -8.1%])、TID10 日間群と比較し、BID10 日間群及び BID5 日間群において有意に低かった。

< 機構における審査の概略 >

本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は、以下の通り回答した。

本邦における本剤の位置づけの一つとしては、既存の AMPC 製剤及び CVA/AMPC (1:2) 製剤では治療効果が期待できない患者、すなわち PRSP が原因で中耳炎を発症していると推定される患者を含む急性中耳炎の治療薬であると考えている。 β -ラクタマーゼ産生とは別の耐性機構によりペニシリンに対して耐性を示す PRSP が急速に増加しており、既存の AMPC 製剤や CVA/AMPC (1:2) 製剤では PRSP に対する十分な治療効果が得られなくなっている。難治化してきている急性中耳炎はこのような PRSP によるものも多く、現在は CVA/AMPC (1:2) 製剤に AMPC 製剤を上乗せする治療が実施されている。このような状況下において、本剤は、本邦

におけるこれらの問題を解決することが期待できる小児用の抗菌薬となり得ると考える。また、中耳炎の起炎菌としては、肺炎球菌以外にβ-ラクタマーゼを産生する *H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* が挙げられる。中耳炎患者のなかには、肺炎球菌にこれらの菌が複数感染している場合もしばしばみられることから、β-ラクタマーゼ産生菌も考慮に入れた治療薬の提供が必要であり、本剤は CVA を配合する意義があると考ええる。

また、本剤は、既存の CVA/AMPC (1:2) 製剤に比べて、AMPC の増量に加え、投与回数を 1 日 3 回から 2 回に減らすことで、CVA の 1 日投与量を減量 (10~20mg/kg を 6.4mg/kg に減量) し、服薬方法を簡便にした薬剤でもあり、コンプライアンスの向上や CVA による下痢の発現頻度減少にも貢献できると考える。

機構は、上記回答において、申請者が、β-ラクタマーゼ産生以外の機序による耐性菌が増加していることを挙げ、昨今、治療に難渋する急性中耳炎が増加していると述べたことから、β-ラクタマーゼ阻害剤との合剤である本剤が、β-ラクタマーゼ産生以外の機序による耐性菌による感染症治療に対し、どのように貢献すると考えているのか申請者の考えを述べるよう求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

β-ラクタマーゼ産生以外の機序による耐性菌とは、ここでは PRSP を意味しており、本剤が PRSP (PCG MIC = 2µg/mL) に対して、臨床的にも細菌学的にも有効であることが示されており(国内 654 試験) 更に、米国では本邦で検出された PCG MIC = 2µg/mL の PRSP のみならず、今後増加が予想される PCG MIC = 4µg/mL の PRSP に対しても臨床的、細菌学的に有効率が 78.6%、85.7% (米国 536 試験) であることが示されていることから、本邦の小児急性中耳炎患者においても十分な臨床効果及び細菌学的効果を示すことが期待できると考えている。また、急性中耳炎においては、*S.pneumoniae*、*H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* が三大起炎菌であることに変わりはなく、そのうち、*H.influenzae* の約 10%、*M.catarrhalis* ではほぼ 100% がβ-ラクタマーゼを産生している。中耳炎患者において、ほぼ 100% がβ-ラクタマーゼ産生菌である *M.catarrhalis* は、*S.pneumoniae* と同時に分離されることもあり、このような場合、*M.catarrhalis* により産出されるβ-ラクタマーゼにより、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬の抗菌活性が失活することで、*S.pneumoniae* に対して本来期待される効果が得られなくなる Indirect Pathogen も問題視されている。したがって、急性中耳炎の初期治療においては、β-ラクタマーゼ産生の *H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* が起炎菌となっている可能性も考慮に入れ、更にβ-ラクタマーゼ産生とは別の耐性機構によりペニシリンに対して耐性を示す PRSP などの起炎菌も考慮した抗菌剤の選択治療が必要となると考えられ、高用量の AMPC に CVA を配合した本剤の存在意義はあるものと考えている。

機構は、以下の通り考える。β-ラクタマーゼ産生の *H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* が起炎菌となっている感染症に対し、β-ラクタマーゼ阻害剤を配合した本剤は有用であると推定される。また、申請者が述べているβ-ラクタマーゼ産生とは別の耐性機構によりペニシリンに対して耐性を示す PRSP などの起炎菌については、本剤ではなく AMPC 単剤の増量を試みるべきではないかと考えられるが、indirect pathogen の関与なども考えられることから本剤の使用を否定するものではないと考える。

また、機構は、本剤は CDC ガイドラインにおいては AMPC 単剤での無効例に対する 2nd line の薬剤とされていることから、本邦においても 2nd line とするか否かについて申請者の見解を求

めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

感染症治療においては、起炎菌を特定したうえで、早期に適切な治療を選択することが重要だが、臨床現場では臨床所見や患者背景から経験的に起炎菌を予測し抗菌薬を投与する、いわゆるエンピリック療法（経験的治療法）が一般的に行われており、中耳炎治療においても例外ではない。中耳炎の主要起炎菌としては、肺炎球菌の他、β-ラクタマーゼ産生菌である *H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* も存在することから、これらの起炎菌全てに抗菌活性を有する薬剤が中耳炎治療の医療現場には必要で望ましいと考えられ、本剤は小児中耳炎治療に対して推奨され得る薬剤と考える。CDC ガイドラインにおいて、本剤が AMPC 単剤での無効例に対する 2nd line とされているのは、過去 1 カ月以内の抗菌剤服薬歴がない患者に対する方針であり、この治療方針は、薬剤耐性肺炎球菌あるいはβ-ラクタマーゼ産生菌に感染していない患者に対するものである。これらの菌に感染していることが完全に否定できない場合には、中耳炎の起炎菌となり得る菌全てに治療効果が期待できる本剤が選択薬となると考える。

機構は、この回答を了承した。

AMPC・CVA の用量について

本剤の非臨床試験に用いられた用量の上限は臨床用量と近接しており、本剤の高度暴露について十分な検討がなされているとは言い難いと機構は考える。しかしながら、本剤は、既に海外において使用実績のある薬剤であることから、本剤の高用量における安全性について、既存の臨床試験成績、市販後調査結果、文献、学会報告等からデータを集めた上で、申請者の見解を述べるよう求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

AMPC の 1 日投与量別の副作用発現率は、AMPC の 1 日投与量が 90mg/kg において 11.3～14.0%、45mg/kg では 10.5～19.2%、40mg/kg では 19.8%であり、いずれの配合量においても副作用発現率に大きな差は認められず、また、主な副作用はいずれの用量とも消化管障害であった（海外 536 試験、447 試験及び 314 試験）。CVA の 1 日投与量が 1:14 製剤と同じ 6.4mg/kg であり、AMPC の 1 日投与量が 2 分の 1 の 45mg/kg である 1:7 製剤での PDD 発現率は、海外 447 試験、314 試験で 8.7～9.6%と 1:14 製剤同様の発現率であり、AMPC の 1 日投与量を増やしても PDD の発現率に大きな違いはみられなかった。一方、CVA の 1 日投与量が 10mg/kg と多い 1:4 製剤では、PDD 発現率が 26.7%と他の投与群と比べて高い結果であった。以上より、本剤の 1 日用量（CVA：6.4mg/kg/日、AMPC：90mg/kg/日）を上回る用量が投与されても、AMPC 量が増えることにより下痢・軟便を中心とした有害事象プロファイルが大きく変わるものではないと考えられ、一方、CVA 量の面からはオーグメンチン小児用顆粒の 1 日最大用量に含まれる CVA 量である 20mg/kg/日までは、消化器系症状の発現がやや多くなることが予測されるものの安全性は確認されていることから、CVA 含量が減量されている本剤においては、1 日用量の数倍量が投与されても、CVA に対する安全性は確保されるものと考ええる。

機構は、申請者の見解について、以下のように考える。

海外で実施された総計 2000 例規模の臨床試験より、AMPC40～90mg/kg の範囲において、副作用発現率と用量の間に相関がなかったことは了承するものの、この結果を以って、AMPC90mg/kg を上回る用量が投与されても安全性プロファイルが変わるものではないという申

請者の主張については受け入れ難い。また、CVA 投与量についての見解は、直接的な比較結果によるものではなく、申請者の主張にはいささかの懸念が残る。国内外で実施された臨床試験により、AMPC90mg/kg までの有効性・安全性は確認されていると考えられることから、承認を拒否する理由には当たらないと考えるものの市販後において更なる情報収集を実施するなど、その対処方法については、専門委員の意見も踏まえた上で検討したい。

低年齢小児に対する安全性

機構は、低年齢小児に対しても本剤が安全であるとする根拠を説明するよう申請者に求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

非臨床試験において本薬の毒性は極めて弱く、成熟動物と幼弱動物の間で安全性プロファイルに差は認められていない。年齢層別の国内臨床試験(654 試験)の副作用は下記のとおりであり、4 歳以下の小児において下痢などの副作用発現率が高い傾向が認められている。

国内 654 試験における副作用総発現率は、2 歳未満、2~4 歳、4 歳超ごとに、45%(13/29 例)、45%(9/20 例)及び 33%(19/58 例)であり、4 歳超と比べて 2 歳未満及び 2~4 歳でやや高い発現率であった。発現した副作用は、いずれの年齢層においても胃腸障害が主で、2 歳未満 45%(13/29 例)、2~4 歳 40%(8/20 例)、4 歳超 29%(17/58 例)であった。その中でも下痢 NOS の発現率が各年齢層において高く、2 歳未満 41%(12/29 例)、2~4 歳 40%(8/20 例)、4 歳超 28%(16/58 例)と、4 歳以下で高率であり、下痢以外の副作用については、各年齢層におけるプロファイルに特記すべき違いがみられないことから、この下痢の発現率の違いが、上述した全体の副作用における 4 歳超とそれ以下の年齢層での副作用発現率の相違であると考えられる。

一方、海外 536 試験における副作用総発現率は、2 歳未満、2~4 歳、4 歳超ごとに、15.6%(76/488 例)、10.2%(17/166 例)及び 0%(0/9 例)であり、本試験は、3~48 カ月の患者を対象としていることから、4 歳超が 9 例と極めて少なく有害事象の発現率の比較は困難であったが、2 歳未満と 2~4 歳の間では有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

発現した主な副作用は、国内試験と同様、消化管障害であり、各年齢層における発現率は、2 歳未満 6.6%(32/488 例)、2~4 歳 6.0%(10/166 例)とほぼ同様であった。下痢についても、各年齢層でほぼ同様の発現率であった。

現行の 1:2 製剤の市販後調査においても、2 歳以上の児に比べ 2 歳未満の小児において、下痢・軟便を主体とした消化管系障害の発現率が高いという結果が得られており、これは特に 2 歳以下の小児では経口抗生剤の投与により腸内細菌叢の変動及びそれに伴う下痢・軟便が多くみられるとの砂川らの報告(小児感染症の抗生物質療法、抗生物質療法 - 臨床医のためのガイドライン, 178-89, 1985)と一致していた。

以上より、非臨床試験成績、臨床試験成績及び市販後調査結果とも年齢別に評価した場合、一般的な安全性プロファイルに大きな差はないものとする。なお、下痢・軟便の発現頻度に関して、低年齢小児において若干増加しているものの、いずれも臨床的に対処可能なものであったことから、既承認の 1:2 製剤同様、注意喚起を行うとともに、今後もこれら有害事象に関する情報を収集、集積し、その安全性の確保を行う。

機構は、国内データは症例数が少ないため、年齢層別の安全性を確認することは困難であると考え、よって、日本人低年齢小児における安全性情報については、引き続き情報収集が必要であると考え、申請者の回答を了承した。

本剤治療により有効とならなかった症例について詳細を提示し、有効とならなかった理由について申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は以下の通り回答した。

治験薬を1回以上服薬した解析集団(C-FAS)の中で、国内判定基準の臨床効果及び細菌学的効果について、有効とならなかった理由について以下に推察する。

臨床効果において「やや有効」と判定された症例は3例であり、検出菌は各々 *S.aureus*、*M.catarrhalis*+*Staphylococcus sp.*、*H.influenzae* とされ、いずれの菌株も CVA/AMPC に対する MIC 値は 1 μ g/mL 以下であり、細菌学的には本剤感性菌であると考えられた。しかしながら、これら3例はいずれも治療期終了日において中耳分泌液が残存したため「やや有効」と判定されたものと推察された。また、無効とされた症例は2例あり、検出菌は各々 *H.influenzae*(CVA/AMPC MIC=8 μ g/mL)、*Staphylococcus sp.*(CVA/AMPC MIC=1 μ g/mL)であった。これらの症例は、中間観察日に一旦は中耳分泌液「なし」となったが、その後再度、中耳分泌液が認められ、2回目の鼓膜切開に至ったため「無効」と判断された。判定不能とされた4例はいずれも試験期間中の服用回数が著しく少ない(4回未満)症例であった。細菌学的効果について有効とならなかった症例として、不変2例、不明31例が報告された。不変とされた2例はともに、*S.aureus*(CVA/AMPC MIC=1~2 μ g/mL)が本剤投与開始前から治療期終了日まで検出された症例であり、このうち1例については臨床効果も「やや有効」と判定された症例であった。いずれも本剤の投与量からみて十分に効果が期待できる株であり、細菌学的効果が得られなかった理由は不明であった。不明とされた症例は、投与開始前に起炎菌が不明;26例、治療期終了日(投与中止時)に、検査未実施;5例であった。

機構は、本申請のデータとして海外臨床試験成績が利用可能であると判断した根拠について、下記の項目に分けて申請者の見解を求めた。

細菌の感受性について

PISP+PRSP の検出率は本邦の方が高率であるものの、PRSP の検出率は日米間でほぼ同じであり、米国の方が、PCG に対して高い MIC90 を示す PRSP の検出率が高かった。*H.influenzae* については、日米ともに CVA/AMPC の抗菌活性は AMPC よりも高いことが示され、また、 β -ラクタマーゼ産生菌の検出率は本邦において低く、全 *H.influenzae* に対する CVA/AMPC の MIC90 は、米国に比べて2~4倍の値であった。*M.catarrhalis* の MIC90 は日米間で類似していた。

下痢の検出感度

日米とも患者日記を使用した評価方法を採用し、患者日記による調査記録をもとに PDD 発現率を調査するなどの工夫を施したが、有害事象とする下痢・軟便の定義は、本邦、米国間の取扱いに相違点がみられた。米国では、発現した全ての下痢・軟便を有害事象とはせず、重症度に関わらず下痢・軟便により治験薬投与などを中止した場合や、重篤な有害事象と判断された場合のみ、下痢・軟便を有害事象としたのに対し、本邦では「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」を用い、治験薬剤投与開始前と比較し、便性が無形軟便・水様便・泥状便に変化したものを下痢・軟便の有害事象と定義していた。

1:14 を用いた PDD の発現率は、国内試験(654試験)8%(9/107例)、海外試験では12.2%及

び 10.6% (536 試験、447 試験) とほぼ同様の発現率であった。海外試験では、重症度にかかわらず下痢・軟便により中止した場合や、重篤な有害事象と判断された場合を下痢・軟便の有害事象と定義したことから、この定義でみると、海外試験 (536 試験、447 試験) における発現率は 5.0%、1.4% であり、国内 654 試験の 1% (1/107 例) とほぼ類似していた。

国内 654 試験で得られた下痢・軟便の有害事象の発現率が 36% (39/107 例) と高率であったのは、患者日記を使用し詳細に便性の変化を調査したこと、更に「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に従い検討を行ったことに大きく依存する結果と考えられる。また、発現した下痢・軟便の大部分は軽度又は中等度であり、ほとんどの症例で本剤投与中止に至るものではなかった。よって、臨床的に対処可能、あるいは特に問題とする程のものではないと考える。

機構は、上記の下痢に関する申請者の見解における、国内外の発現率が同程度であるという解釈には疑問を抱いている。いずれの定義においても国内の下痢発現率の方が低い傾向が認められており、この理由については、乳酸菌製剤等整腸剤の併用状況が異なる可能性を考えた。そこで、国内外で実施された臨床試験において、乳酸菌製剤等整腸剤の併用の有無について確認した上で、再度、海外と本邦の下痢・軟便発現率を比較することについての妥当性について検討するよう機構は申請者に求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

国内 654 試験及び海外 536 試験において使用された併用薬剤の中から、下痢・軟便の発現抑制に影響があると考えられる整腸剤等を抽出したところ、海外 536 試験では、乳酸菌製剤の使用はなかったが、下記の薬剤が抽出された。

国内外の試験において使用された下痢・軟便に影響すると考えられる整腸剤等

	使用された整腸剤等
654 試験 < 本邦 >	タンニン酸アルブミン、塩酸ロペラミド、天然ケイ酸アルミニウム、活性生菌製剤 (エンテロノン-R、ピオフェルミン R、ラックビー、ラックビー R、レベニン)
536 試験 < 海外 >	次サリチル酸ビスマス、ジメチコン・アクチベート、硫酸ヒヨスチアミン

上記の薬剤を整腸剤等として、その有無別に下痢等の発現率を下表にまとめた。

治験開始日からの整腸剤等の併用の有無及び PDD、下痢・軟便の有害事象の発現

	整腸剤等の使用有無		PDD		下痢・軟便の有害事象	
			あり	なし	あり	なし
654 試験 < 本邦 > N=107	あり	3(3)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	2 (67)
	なし	104(97)	8 (8)	96 (92)	38 (37)	66 (63)
536 試験 < 海外 >	あり	2(0.3)	2 (100.0)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)

N=663	なし	661(99.7)	79 (12.0)	582 (88.0)	31 (4.7)	630 (95.3)
-------	----	-----------	-----------	------------	----------	------------

(): %

治験開始日から整腸剤等が併用された割合については、国内、海外とも使用率は低い結果であった。

治験開始後の整腸剤等の併用については下表のとおりであり、海外に比べ国内で高い結果となった。

治験開始後の整腸剤等の併用の有無

	治験開始後の 整腸剤等の使用有無	
654 試験 < 本邦 > N=107	あり	19(18)
	なし	88(82)
536 試験 < 海外 > N=663	あり	2(0.3)
	なし	661(99.7)

(): %

整腸剤等の併用ありの割合が本邦において高率であった一つの要因は、国内 654 試験においては、海外 536 試験と異なり、治験薬投与期間終了後、必要に応じて他の抗菌薬の投与を認めていたことが影響しているものと考えられる。すなわち、国内 654 試験で整腸剤等が使用された 19 例のうち、12 例は治験薬投与期間中に発現した下痢・軟便の治療のために使用されているが、残りの 7 例については、本治験薬投与終了後の後観察期間中に、他の抗菌薬と共にその抗菌薬の下痢予防のため処方されている。よって、国内試験では、本治験薬投与期間終了後に他の抗菌薬の予防投与を目的とした 7 例を減じた 12/107 例 (11%) が治験開始後の下痢・軟便の治療を目的とした整腸剤等の使用率となると考える。

治療的使用においては、国内試験で治験開始後の整腸剤等の併用率が海外試験に比べてやや高い結果であったが、ほとんどの症例では併用されていなかったことから、予防的使用、治療的使用とも整腸剤を併用したことによる国内外の試験結果に与える影響は少ないと考え、国内試験と海外試験の下痢・軟便発現率を比較することは可能であると考えた。

機構は、この見解について、下記のように考える。

下痢・軟便発現率は、絶対値としては、海外試験に比べ国内試験において発生率が低い傾向が認められているが、整腸剤等の併用率が国内試験において海外よりも高いことから、国内における本来の下痢・軟便の発現率は、海外と同程度もしくは海外より高率である可能性も否定出来ない。しかし、海外の臨床試験成績より下痢・軟便の頻度は、CVA の投与量を減量することにより減少し、AMPC の増量により変化しないということが確認されていることから、本邦においても現行の 1:2 製剤より下痢・軟便の頻度が上昇する可能性は低いと考える。

機構は、本邦においても海外と同じ配合比とした根拠について、申請者に説明を求めた。これに対し、申請者は、以下の通り回答した。

難治化している急性中耳炎の一因としての薬剤耐性肺炎球菌の耐性の度合いに日米間に大きな差異はなく、問題視されている薬剤耐性肺炎球菌に対する治療には、本剤の AMPC としての用量である 90mg/kg/日が必要である。この場合、国内外の臨床試験成績等より、

AMPC 量を 90mg/kg/日に増加することにより新たな問題が出るとは考えられない。

CVA 量を 6.4mg/kg/日に減量することにより水様便や投薬の中止が必要な下痢の発現頻度の低下が期待できる。

日米のガイドラインにおいて、薬剤耐性肺炎球菌を主たる原因とした急性中耳炎の治療には本剤が推奨されている。

以上から、小児中耳炎領域において、薬剤耐性肺炎球菌による難治化が、米国と同様に本邦においても問題となっていることから、小児中耳炎の抗菌薬治療において、米国と同様に高用量 AMPC、低用量 CVA を含有する BRL25000 ES-600 (CVA と AMPC の配合比 1:14) を使用することは妥当であると判断した。

機構は、申請者の上記の回答に対し、AMPC と CVA の配合剤が必要であるという根拠には値すると判断するものの、米国においては、小児に対し、1:4 製剤、1:7 製剤、1:14 製剤が承認されており、それらのうち、1:14 製剤を選択した積極的根拠には相当しないと考える。

機構は、申請者が、本剤は PRSP を含む全ての起炎菌による中耳炎に適応可能な薬剤であると述べていることから、本邦において増加の報告がある BLNAR 等に対する本剤の有効性について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

非臨床試験においては、ラット呼吸器感染モデルにおいて AMPC の MIC が 4 μ g/mL の BLNAR に対して有効性を示すことを確認している。本邦における臨床試験においては、臨床効果における有効率は、BLNAR 検出症例 100% (6/6 例)、BLNAR 以外の *H.influenzae* 検出症例 92% (23/25 例)、菌消失率は中間観察日及び治療期終了日で、BLNAR は各々 83% (5/6 株) 及び 100% (6/6 株) であり、BLNAR 以外の *H.influenzae* は 96% (23/24 株) 及び 100% (24/24 例) と同様の成績であった。このように臨床試験成績においては、優れた結果が得られているものの、検出された BLNAR の CVA/AMPC の MIC は MIC=8 ~ 32 μ g/mL と高く、本邦及び米国における血漿中薬物濃度測定の結果と中耳分泌液中濃度測定の結果からは、本剤の有効性が期待できるのは AMPC の MIC が 4 μ g/mL までの菌と推測されている状況下において、このような優れた臨床効果・細菌学的効果が得られた理由を科学的に説明することは困難であり、更なる情報の蓄積が必要であると考え。なお、海外臨床試験 (536 試験) において BLNAR が検出された症例はなかった。

機構は、優れた臨床試験成績が得られていることから、BLNAR を除外する必要はないが、欧米に比べて BLNAR の検出頻度が著しく高い本邦においては、申請者も述べている通り、今後、更なる有効性情報 (臨床的及び有効性の裏づけとなる非臨床成績) の収集を実施し、得られた情報を迅速かつ的確に医療従事者に伝えていく必要があると考える。

機構は、今回申請された適応症が、中耳炎のみであったことから、他の適応症への開発予定について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤の中耳炎以外の適応症については、現時点では米国での小児副鼻腔炎（2004年2月現在申請中）を除き、欧米諸国においてその他の感染症に関し開発は行っておらず、開発計画もない。その他の感染症については、1:2 製剤を引き続き使用することとなる。

機構は、この回答を受け、1:2 製剤と 1:14 製剤の両者が臨床現場に存在することにより、混乱が生じる恐れがないかという点について申請者の見解を求めた。

1:2 製剤（オーグメンチン小児用顆粒）はアルミ分包製品であり、本剤（1:14 製剤）はボトル充填品であることから取り違える可能性は低いと考える。しかし、処方方の段階で両剤が取り違って処方される可能性は否定出来ず、そのような場合には、AMPC の 1 日投与量が多くなる場合、及び、CVA の 1 日投与量が多くなる場合が想定される。AMPC については、海外、国内いずれの臨床試験成績からも、AMPC の 1 日投与量を増量しても安全性のプロファイルに影響を及ぼさないと考えられる。CVA については、1 日投与量が多くなるに従い下痢・軟便といった消化器症状の副作用発現率が高くなる傾向が認められ、本剤 60mg/kg（CVA として 20mg/kg）以上投与群では消化器症状の発現率は 6.80% という結果が得られている。そのため、以下の方策を取り、臨床現場において混乱が生じないように注意喚起をする。

医師の処方ミスを防ぐために、現在のオーグメンチン ES 小児用ドライシロップの販売名と共に代案を検討し、現状のオーグメンチン小児用顆粒と処方記載及び読み取りの際に区別することが可能かどうか、実際の医療現場における調査を実施する。

本剤の効能効果とオーグメンチン小児用顆粒の効能効果を明確に、医療従事者の中でも、特に処方する医師にご理解ご認識いただけるよう、MR による十分な情報伝達活動を行うことを考えている。

医療従事者が、本剤の体重当たりの処方量を既存のオーグメンチン小児用顆粒と混同しないよう注意喚起するため、従来からオーグメンチン小児用顆粒のために配布していた「年齢・体重別投与量早見表」に加え、本剤のための「年齢・体重別投与量早見表」に製品形態を掲載して、オーグメンチンには顆粒剤とドライシロップ剤の 2 種類あることを記載したものを別途作成し配布すると共に、MR を介した投与量の説明を十分に行う。また、薬局で薬剤を渡す際の服薬指導に用いる「患者向け服薬指導箋」や「患者向け使用説明書」にも製品形態を掲載して現状のオーグメンチン小児用顆粒と混同しないよう注意喚起する。

機構は、抗菌化学療法は安全性に問題がない限りは有効性が十分な量の抗菌薬を投与するのが原則であり、本剤において、AMPC を増量してもその安全性には変化がなかったこと、CVA の増加に伴い安全性リスクが高まることが示されていることから、既承認の CVA/AMPC 製剤が有する中耳炎以外の適応症について、あえて 1:2 製剤を使用するメリットは全くないと考える。また、配合比の異なる 2 つの製剤が並行して存在することは医療過誤を誘引する可能性は否定できないことから、他の適応症についても 1:14 製剤に切り替えるべく開発を進めることが適切であると考えられる。この点については、専門委員の意見も考慮した上で判断したい。

また、機構は、提出されている添付文書（案）から、本剤の患者への提供方法として、米国の

ような「ボトル渡し」が想定されたことから、米国のようなスタイルを想定しているのか、それとも日本で行われているような体重あたりの用量を計量し、必要量を患者に渡す方法を想定しているのか申請者に確認した。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤は、海外においては、ボトルをそのまま患者に提供しており、本邦においても同様の提供方法を考えている。その理由としては、吸湿性及び粘稠度の問題が挙げられる。本剤の有効成分の一つである CVA は、吸湿性を有するとともに、水分に対して不安定であることが確認されている。本剤の分包品（本剤 1.5g をサシェに入れ、ヒートシールして製したもので、材質はセロファン/ポリエチレンのフィルムで、防湿性が比較的高いものを使用）について、安定性を確認したところ、25 /75%RH では 7 日間で、30 /75%RH では 3 日間で性状の変化（白色から微黄褐色に着色）及び CVA 含量の著しい低下が認められたことから、分包品として提供することは適切でない判断した。また、本剤の溶液は懸濁液であるため容器に付着しやすく、その量をロス分としてドライシロップ製剤と水を共に増量した上で、体重あたりの用量を調製するため、計量は煩雑となり、処方時の計量の正確性確保の面からも現実的ではないと判断した。よって、本剤の提供方法については、海外同様、ボトルのまま患者に提供することとした。

機構は、申請された本剤の販売名に付記されている「ES」の意味について申請者に説明を求めると共に、濃度・含量等を販売名に付記する必要がないかについて申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて(医薬発第 935 号、平成 12 年 9 月 19 日)」において、「配合剤であって、配合成分の種類異なる品目又は配合成分の配合量が異なる品目について同一のブランド名を使用する場合には、適直接尾字等を付し、それぞれが明確に判別でき、誤用の恐れのないものとする」との記載があることを受けて、既承認の「オーグメンチン小児用顆粒」と区別するために、接尾に「ES」を付記することとした。付記する文字を ES とした理由については、海外においては今回申請した製剤と同一配合比・同一用法用量の製剤が Augmentin ES-600 もしくは Augmentin ES の製品名で販売されており、これらの販売名で、種々の文献やガイドラインに引用されていることから同じ名称を用いることとした。なお、海外においては ES の名前の由来は Extra Strength の略として採用しているが、国内においては現在販売している小児用顆粒との識別のための単なる記号として使用し、販売促進の目的では使用しない。

濃度・含量の記載については、ドライシロップ製剤中の濃度（CVA4.2%、AMPC59.4%）や、懸濁時 1mL 中の含量（CVA8.58mg、AMPC120mg）を考慮したが、医療現場にて混乱を招く可能性が考えられたこと、米国において使用されている Augmentin ES-600 の「600」についても検討したが、これは懸濁時 5mL 中に含まれる AMPC 含量を示しており、国内における通常概念の濃度・含量とは異なること、上述の通知に「原則として、配合剤にあつては、含量の記載はしないこと。」との記載があることから、濃度・含量は付記しないこととした。

機構は、本剤の患者への提供方法については、本邦の医療現場の実状に則した形式を取るべきであると考え。すなわち、海外においては、顆粒等は服薬し難いといわれているが、本邦においては、顆粒等のままドライシロップ製剤が服薬されている場合も多く、また児によっては、液剤よりも顆粒等に少量の水等を加え練った上で服薬させた方が服薬し易い場合もある。よって、

申請の通り必ず懸濁液として処方するという方法ではなく、患者の飲み易い方法が取れるような形を取るべきではないかと考える。また、配合比の相違を表現するために接尾字を付記することは理解し得るものの、ES という文字は Extra Strength 由来であり、申請者はこれを販売促進には使用しないと述べているものの、既存のオグメンチンの効果を増強した製剤であると医療現場において誤認される危険性も否定できないと機構は考える。この 2 点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

なお、効能・効果の記載に関しては「医療用医薬品再評価結果平成 16 年度（その 3）について」（平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号）に基づき、下記の通り、読み替えがなされた。

[効能・効果]

- < 適応菌種 > 本剤に感性の肺炎球菌（ペニシリン耐性菌を含む）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
- < 適応症 > 中耳炎

・機構による承認審査資料適合性調査結果

1 . 適合性書面調査結果及び機構の判断

薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律(平成 14 年法律第 96 号)附則第 16 条により、同法第 2 条の規定による改正前の薬事法（昭和第 35 年法律第 145 号）第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなかった。

2 . GCP 実地調査結果及び機構の判断

機構による GCP 実地調査の結果、モニタリングの不備、併用禁止薬の使用、臨床検査値異常が認められたことを有害事象として症例報告書に記載していなかった等が認められたものの、大きな問題は認められていないことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

・総合評価

小児における抗菌化学療法においては、下痢の副作用により十分な効果が得られる前に、やむを得ず投与が中断される事例も少なくない。本剤は、CVA を減量し、AMPC を増量することにより、下痢の副作用を軽減し、より優れた効果が期待できる製剤であると考え。しかし、本剤は、既承認の CVA/AMPC（1:2）製剤の適応症のうち、中耳炎のみを適応として申請しており、既存製剤が有する呼吸器感染症等の適応を有さずに本剤が承認された場合、配合比の異なる 2 つの CVA/AMPC 製剤が存在し、かつ 2 つの製剤の間で適応症が異なる事態となることから臨床現場に混乱が生じるのではないかと懸念や、これまでのドライシロップ製剤と異なり、余剰分も含めたボトル渡しを前提とした製剤であることが誤用等の医療過誤の原因となる可能性については、十分検討する必要があると考える。

審査報告(2)

平成 17 年 7 月 19 日

1. 申請品目

[販売名] オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ
[一般名] クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1) 効能・効果について

機構は、本剤は、 β -ラクタマーゼ阻害剤を配合した製剤であるが、 β -ラクタマーゼ産生菌のみならず、 β -ラクタマーゼ非産生菌による感染症に対しても本剤を投与する妥当性について専門委員に意見を求めた。

専門委員は、 β -ラクタマーゼ非産生菌に対してCVAの投与は不要であり、本来は不要な薬剤を投与することは適切ではないと考えるが、適応菌種において β -ラクタマーゼ産生菌が増えて来ていることや、本剤中のCVA含有比率が大幅に引き下げられ、その結果、CVA摂取量は既承認製剤投与時よりも著しく減少することから、 β -ラクタマーゼ産生の有無を確認せずに本剤を投与することは問題ないと述べた。

また、機構は、今般申請された1:14製剤の適応症は、既承認の1:2製剤の適応症のうち、中耳炎のみとされている点について専門委員に意見を求めた。

専門委員は、次の通り述べた。既承認の1:2製剤の服用回数は1日3~4回であり、1日2回投与の本剤は、投与回数がより少ないことから服薬コンプライアンスの向上が期待できる点で優れていると考える。また、AMPCの増量に伴い、安全性には変化が認められず、より高い血中濃度、より高い臨床効果が示唆される。よって、既承認の1:2製剤を存続させる意義は見当たらず、機構の見解どおり、既承認の1:2製剤が有する他の適応症についても、1:14製剤に切り替えるべきである。

機構は、1:14製剤における中耳炎以外の感染症への開発の予定について申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は、副鼻腔炎については、現在、米国において申請中であるが、その他の適応症については、欧米諸国においても開発の予定がないことから、現段階においては、1:2製剤が有する副鼻腔炎を含む他の適応症への開発の予定はないと述べた。

機構は、上記の議論について以下の通り考える。

今回申請された適応症は、既承認の1:2製剤の効能・効果のうち中耳炎のみである。申請者は本剤承認後においても1:2製剤は継続して販売すると述べており、今後は中耳炎に対しては、1:2製剤及び1:14製剤の2つの製剤が、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、腎盂腎炎に対して

は、1:2製剤が使用されることとなる。AMPCに対する感受性が比較的低い菌が分離される頻度は、上記の他の疾患に比較すると中耳炎において高率であるという点は理解するものの、抗菌化学療法の基本としては安全性に問題がなければ高用量を用い、できる限り短期間で治療することを踏まえると、既承認の1:2製剤が有する中耳炎以外の疾患に対し、1:2製剤を使用した方が優れていると思われる点はない。また、申請者が本剤を開発したそもそものコンセプトからしても、1:2製剤の有する効能・効果を1:14製剤において全て取得し、1:2製剤から1:14製剤へと切り替えることが適切と考える。

2) 安全性について

本剤は、既に海外において使用実績のある薬剤ではあるものの、非臨床試験に用いられた用量は本剤の申請用量と近接しており、本剤の高度暴露については十分な検討がなされていないことから、市販後調査において更なる安全性情報を収集する必要性について、機構は専門委員に尋ねた。

これに対し、専門委員より、意図して高用量を投与しようとする事例よりも、既承認のオーグメンチン小児用顆粒が1日3～4回投与であったため、本来2回投与である本剤においても誤って3～4回投与される危険性が否定出来ないことから、市販後調査において、安全性に関する情報収集をすべきであるとの意見が述べられた。また、別の専門委員より、本剤については、海外における使用実績を勘案すると臨床上の安全性については懸念を持っていないという意見が述べられた。

機構は、これらの意見を踏まえて、以下の通り考える。

本剤は、2001年に米国において承認され、米国においてはある程度の実績があるものの、下痢の発現頻度等においては、欧米人と日本人の間で異なる可能性はある。また、本邦で実施された臨床試験は100例程度に限られているため、本邦における安全性を中心とした市販後調査は必須である。本剤の開発コンセプトとして、CVA量を減少させることにより下痢の発現頻度を低下させることが挙げられているが、本邦の臨床試験においては、必ずしも十分に確認されていないことから、実施される市販後調査においては、便の性状の定義を明確にした下痢の発現状況についても調査対象とすべきである。

3) 提供方法について

本剤は、吸湿性及び粘稠度の問題から、処方量を計りとして患者に渡すのではなく、処方量を上回る含量規格のボトルを患者に渡し、全量を水に溶解した後、必要量を計量摂取する処方形態が予定されている。機構は、米国等では「ボトル渡し」が浸透しているものの、本邦においては、「ボトル渡し」は浸透しておらず、余剰分も含めたボトル渡しは過量服用等の医療過誤を誘引することを機構は危惧している。そこで、機構は、「ボトル渡し」が医療過誤を招く可能性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、機構の指摘どおり、本邦では米国のように「ボトル渡し」は一般化しておらず、米国においてはボトル渡しをしている他の薬剤についても、本邦では体重あたりで処方し、必要量を交付していることから、本剤においても体重あたりの必要量を計り取り、患者に渡すべきであると述べた。また、別の専門委員は、「ボトル渡し」による医療過誤は、担当医や薬剤師の十分な説明により払拭できるだろうと述べた。

機構は、吸湿性の問題から、液体として患者に渡すことはやむを得ないと考えるものの余剰分を含めた「ボトル渡し」については、兄弟など処方された児以外への投与や処方された児が次に発熱等を来した際に使用するなどの不適切な使用により、当該児個人の問題に留まらず、コミュニティにおける耐性菌発現を助長する結果ともなりかねないとする。機構は、若干の余剰分を加え必要量を患者に渡すことで粘稠度の問題は回避できること、本剤は抗菌薬であり、元来、長期処方を実施するものではないことから、申請者に再度、必要量を患者に渡すことを検討するよう指示した。

これに対し、申請者は再度、検討を行い、その結果として、小分け時の安定性については、既存のデータより、ある程度担保可能であると考えられること、ボトル内の含量均一性試験については、現状はデータがないが実施を計画しており、2週間程度で結果が得られること、しかし、本剤はペニシリン製剤であり、調剤時の職業暴露によりアレルギー反応などの問題が危惧されることから、海外本社は本品の小分け渡しについては、一貫して否定的であり、未だ了解は得られていないと述べた。

機構は、申請者が述べている点について否定は出来ないものの、既存の細粒等の製剤の中で本剤の職業暴露によるリスクは著しく高いものではないとする。また、小分け時の安定性については、ある程度の担保が可能であること、含量均一性試験については、現状、未実施とのことであるが、当該試験の実施は既に計画されており、その結果は本剤が承認されるまでに得られることから、結果が得られた段階で適切に情報提供する等の対応が可能であり、本剤の必要量のみを患者に渡すことについてこれらの点は障害にはならないと機構は考える。そこで、機構は、安定性を担保する既存成績の再検討及び含量均一性試験の結果、大きな問題が認められなかった場合には、本邦で日常的に実施されている必要量のみを患者に渡す提供方法を実施するよう指示している。

4) 名称について

申請者はその元来の意味を謳わないとは述べているものの本剤の販売名に含まれる「ES」の文字については、Extra Strength の略であり、その意味を知った医療従事者等が既存のAMPC/CVA 製剤よりも著しく強い作用を有する薬剤だと誤解する可能性があるため、この名前の適否について専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、誤解の可能性があるという意見の他、オーグメンチン ES という名称は既に海外文献等において耳慣れた言葉であることから現状どおりで構わないという意見も述べられた。

機構は、専門委員の意見等を踏まえ、検討を行った結果、1:14 製剤のみに識別のための記号を付すのみならず、既存の 1:2 製剤にも何らかの文字を付した方が取り違えのリスクをより軽減できるとの結論に至った。そこで、機構は、医療過誤防止の観点から、本剤のみならず既承認の 1:2 製剤についても現在の名称の語尾に何らかの文字を付すよう指示をした。

申請者は、これに対し、既承認の 1:2 製剤の語尾に「Pediatirc Granule」を意味する語尾を付し、「オーグメンチン PG 小児用顆粒」とすると回答した。

機構は、既承認製剤に対し、PG の文字を付すことにより、PG が付されない場合よりは取り違い発生の可能性は減少すると推測するものの、あくまでもこれは暫定的な処置に過ぎず、「1)効能・効果について」に記載した通り、可能な限り速やかに現行の 1:2 製剤を 1:14 に切

り替えるべきであると考える。

3. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、名称や提供方法については、各々幾つかの課題が残ることは否定できないものの、本剤は、その耐性化が深刻な問題となっている *S.pneumoniae* や *H.influenzae* による小児中耳炎治療に寄与できる薬剤であると考える。したがって、本剤を承認した上で、臨床現場におけるニーズ等に常に注意を払い、より適切な本剤の提供方法、名称等についてタイムリーに改めていく必要があると考える。なお、本剤は新医療用配合剤であることから、再審査期間は6年間とすることが妥当であると判断する。また、原体・製剤とも毒薬・劇薬に該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

4. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
2. (1) 製剤設計について、表中	50mL [] g [] g([] %) 75mL [] g [] g([] %) 100mL [] g [] g([] %) 200mL [] g [] g([] %)	50mL [] g [] g([] %) 75mL [] g [] g([] %) 100mL [] g [] g([] %) 200mL [] g [] g([] %)
2. (2) 製剤、12 行目	...白色から黄白色へと変化し...	...白色から淡黄色へと変化し...
2. (2) 製剤、21 行目	...増加(約 [] %)及び...	...増加(約 [] %)及び...
3. () (1) 2) <i>In vitro</i> 抗菌活性、 <alexander Network> 9~10 行目	...β-ラクタマーゼ産生株 <u>145</u> 株及び 非産生株 <u>13</u> 株に対する...	...β-ラクタマーゼ産生株 <u>13</u> 株及び 非産生株 <u>145</u> 株に対する...
3. () (1) 2) <i>In vitro</i> 抗菌活性、 <International Surveillance Study> 1 行目	...日本を含む世界 <u>43</u> 力国より...	...日本を含む世界 <u>42</u> 力国より...
3. () (1) 4) Post antibiotic effect、表中	H2 <u>2/1</u> (2) 0.63 <u>NEMC1</u> <u>2/1</u> (2) 1.67 Ravasio <u>2/1</u> (64) >2.87	H2 <u>1/2</u> (4) 0.63 <u>LH2803</u> <u>1/2</u> (2) 1.67 Ravasio <u>1/2</u> (64) >2.87
3. () (1) 7) CVA と AMPC の 抗菌活性に及ぼす配合比につ いて、2つ目の表中	<i>K.pneumoniae</i> NCTC11228 <u>0.125/0.5</u> 3 <u>0.125</u> <u>0.25/1</u> >24 <u>0.25</u> NCTC9633 <u>0.5/1</u> 8 0.5	<i>K.pneumoniae</i> NCTC11228 <u>0.25/1.0</u> 3 <u>0.25</u> <u>0.5/2</u> >24 <u>0.5</u> NCTC9633 <u>0.5/2</u> 8 0.5
3. () (1) 9) <i>In vivo</i> における 抗菌作用、1~2 行目	...AMPC を <u>24</u> 時間持続静脈内投与AMPC を <u>2.5</u> 日間持続静脈内投与 ...
3. () (1) 9) <i>In vivo</i> における 抗菌作用、6 行目	...肺内生菌数 (<u>2.61</u> ~ <u>3.91</u>肺内生菌数 (<u>2.62</u> ~ <u>4.28</u> ...
3. () (1) 9) <i>In vivo</i> における 抗菌作用、8 行目	...再現群 (<u>4.73</u> ~再現群 (<u>4.37</u> ~ ...
3. () (1) 9) <i>In vivo</i> における 抗菌作用、(公表論文： Antimicrob Agents Chemother 43: 29-34, 1999)	10 ⁵ cfu の...投与終了約 <u>14</u> 時間後の ...	10 ⁶ cfu の...投与終了約 <u>2</u> 時間後の...

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
1~2行目		
3.() (1) 9) <i>In vivo</i> における 抗菌作用、(公表論文： Antimicrob Agents Chemother 43: 29-34, 1999) 6行目	...10 ⁵ ~10 ⁶ cfu の <i>S.pneumoniae</i> N1387 (PRSP) をシクロスポリン 投与後...	...10 ⁵ ~10 ⁷ cfu の <i>S.pneumoniae</i> N1387 (PRSP) をシクロホスファ ミド投与後...
3.() <機構における審査の 概略> (3) CVA の用法・用量に ついて、6行目	...90% 信頼区間 1.75 - <u>2.43</u> µg/mL...	...90% 信頼区間 1.75 - <u>2.45</u> µg/mL...
3.() <機構における審査の 概略> (3) CVA の用法・用量に ついて、17~18行目	...Antimicrob Agents Chemotherar 35: <u>1834-1839</u> , <u>1991</u>Antimicrob Agents Chemotherar 41: <u>1403-1405</u> , <u>1997</u> ...
4.() (1) 1) 生物学的同等性試 験、14行目	...有害事象として3例3件...	...有害事象として10例14件...
4.() (2) 国内第 相試験、8 ~9行目	...とされ、治験開始日の菌未検出17 例を除く...	...とされた。また、B-FAS から同様に 21例を除く...
4.() (2) 国内第 相試験、表 中	-Lactamase (-) の有効以上 (有 効率): 28/30 (98)	-Lactamase (-) の有効以上 (有 効率): 28/30 (93)
4.() (3) 1) 比較対照試験、8 行目	... (Day22-28、PP-F/U) 349例...	... (Day22-28、PP-F/U) 339例...
4.() (3) 3) その他の試験、8 行目	...フォローアップ時 (Day22-28、 PP-F/U)フォローアップ時 (Day32-38、 PP-F/U) ...
4.() (3) 3) その他の試験、24 行目	...薬効過多(過量投与) BID10 日間 群の1例以外の26例(3.0%)であ った。	...BID10 日間群の1例を除き、薬効 過多(過量投与)の26例(3.0%) であった。
4.() <機構における審査の 概略> 本剤の臨床的位置付け について、最後から16行目	...本剤は CDC ガイドラインにおい ては...	...本剤は CDC により召集されたワ ーキンググループより提案された ガイドライン (CDC ガイドライン) においては...