

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 1 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] クラバモックス小児用配合ドライシロップ  
[一 般 名] クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物  
[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 26 年 5 月 30 日  
[剤形・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水和物 600mg (力価) を含有するドライシロップ剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 1 日

[販 売 名] クラバモックス小児用配合ドライシロップ  
[一 般 名] クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物  
[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 26 年 5 月 30 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本品目の副鼻腔炎に対する有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・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 G に対する MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL）、モラクセラ（ブランチハマセラ）・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

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、小児には、クラバモックスとして 1 日量 96.4mg（力価）/kg（クラブラン酸カリウムとして 6.4mg（力価）/kg、アモキシシリン水和物として 90mg（力価）/kg）を 2 回に分けて 12 時間ごとに食直前に経口投与する。

(下線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 27 年 2 月 6 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	クラバモックス小児用配合ドライシロップ
[一 般 名]	クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物
[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 26 年 5 月 30 日
[剤形・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水和物 600mg (力価) を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> 本剤に感性の肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く) <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、 <u>副鼻腔炎</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常小児は、クラバモックスとして 1 日量 96.4mg (力価) /kg (クラブラン酸カリウムとして 6.4mg (力価) /kg、アモキシシリン水和物として 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。 (変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に関するものであり、申請効能・効果に関する効力を裏付ける試験は過去の審査時に提出済みである。その他、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クラバモックス小児用配合ドライシロップ (以下、「本剤」) は、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるクラブラン酸カリウム (以下、「CVA」) とペニシリン系抗菌薬であるアモキシシリン水和物 (以下、「AMPC」) を 1:14 の比率で配合した抗菌薬であり、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても抗菌活性を有する。

本邦において、CVA/AMPC を 1:14 の比率で配合した製剤は、2005 年 10 月に「オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ」の販売名で承認され<sup>1)</sup>、2005 年 11 月に医療事故防止を目的とした販売名の代替

<sup>1)</sup> 効能・効果は以下のとおり。

<適応菌種>

本剤に感性の肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌

<適応症>

中耳炎

新規申請により、「クラバモックス小児用ドライシロップ」に名称が変更された。その後、2007年9月にCVA/AMPCを1:2の比率で配合した製剤である「オーグメンチン小児用顆粒」の有する効能・効果についても追加承認されている。さらに、2009年6月に医療事故防止を目的とした販売名の代替新規申請により「クラバモックス小児用配合ドライシロップ」として承認されている<sup>2)</sup>。

急性鼻副鼻腔炎は、ウイルス性上気道炎に伴う副鼻腔の炎症であり、細菌性の感染症を併発する。主な原因菌は、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 及び *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (*M. (B.) catarrhalis*) であることが報告されている<sup>3)</sup>。急性鼻副鼻腔炎に対する治療薬として、米国診療ガイドライン<sup>4)</sup>では、エンピリック治療における第一選択薬としてCVA/AMPC配合剤が推奨されている。国内診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、第一選択薬としてペニシリン系抗菌薬であるAMPC又はアンピシリンによる治療が推奨されているが、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対してこれらの第一選択薬では効果不十分であると報告されている<sup>6)</sup>。また、国内診療ガイドライン<sup>5)</sup>では、本剤は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるCVAが含まれており、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生の*H. influenzae*や*M. (B.) catarrhalis*に対する抗菌活性がAMPC又はアンピシリンと比較して優れることが期待されること、本剤は「副鼻腔炎」の効能・効果を有していないが、本剤の投与は急性鼻副鼻腔炎に対して有効性の高い治療法であるとされている。

申請者は、小児の急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験(AUG117150試験)を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を根拠として、今般、「副鼻腔炎」の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において本剤は、2015年2月時点で、米国及び欧州を含む50カ国以上の国又は地域で承認されている。

以降の記載において、本剤の投与量はCVA及びAMPCとしての投与量(力価)を記載する。

## 2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、参考資料として、海外臨床試験(533試験)1試験が提出されたものの、健康成人を対象にクラブラン酸カリウム(以下、「CVA」として記載)とアモキシシリン水和物(以下、「AMPC」として記載)を1:16の比率で配合した製剤を経口投与したときのCVA及びAMPCの薬物動態が検討された試験であることか

<sup>2)</sup> 現在、CVAとAMPCを配合する抗菌薬として、本剤並びにCVA/AMPCを1:2の比率で配合するオーグメンチン配合錠125SS及び同配合錠250RSが承認されている。

<sup>3)</sup> 鈴木賢二ら、*日耳鼻感染症研会誌*, 26: 15-26, 2008

<sup>4)</sup> Chow AW et al, *Clin Infect Dis*, 54: e72-e112, 2012

<sup>5)</sup> 日本鼻科学会、急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版、*日鼻誌*, 49: 143-198, 2010

<sup>6)</sup> 杉田麟也ら、*Jpn J Antibiot*, 52: 613-627, 1999、豊永義清ら、*日化療会誌*, 46: 148-155, 1998、Brook I, *Rev Med Microbiol*, 16: 91-99, 2005

ら、試験成績の概略は省略する。

### (iii) 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>

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 1 試験、参考資料として、海外臨床試験 4 試験が提出された。

#### 国内臨床試験 (5.3.5.2 : AUG117150 試験<2013 年 8 月~2013 年 11 月>)

3 カ月以上 15 歳未満の急性鼻副鼻腔炎<sup>7)</sup> 患者 (目標例数 : 27 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、非盲検非対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、体重に応じて CVA 6.4mg/kg/日及び AMPC 90mg/kg/日に相当<sup>8)</sup> する本剤を 1 日 2 回に分割して 7 日間、哺乳直前又は食直前に経口投与することと設定された。

本剤が投与された 27 例<sup>9)</sup> 全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団であった。登録後、3 日間連続して本剤が投与されなかった 1 例を FAS から除く 26 例が PPS (Per Protocol Set) であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治癒判定時 (最終観察日 : 投与開始 14~21 日後) の臨床効果 (判定基準の定義は「V. その他」の項参照) が「治癒」であった被験者の割合は、88.5% (23/26 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、40.7% (11/27 例) に認められ、副作用<sup>10)</sup> (臨床検査値異常変動を含む) は 18.5% (5/27 例) に認められた。認められた有害事象及び副作用は、表 1 のとおりであった。

表 1 有害事象及び副作用

	有害事象 (27 例)	副作用 (27 例)
全体	11 (40.7)	5 (18.5)
下痢	3 (11.1)	3 (11.1)
中耳炎	2 (7.4)	0
悪心	2 (7.4)	1 (3.7)
気管支炎	1 (3.7)	0
鼻咽頭炎	1 (3.7)	0
急性中耳炎	1 (3.7)	0
鼻炎	1 (3.7)	0
胃炎	1 (3.7)	1 (3.7)
鼻出血	1 (3.7)	0
鼻部不快感	1 (3.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (3.7)	0
上気道の炎症	1 (3.7)	0
傾眠	1 (3.7)	0
湿疹	1 (3.7)	0

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>7)</sup> 以下の 3 つの条件を全て満たし、臨床症状、鼻腔所見による重症度評価基準 (急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010 年版, 日鼻誌 49: 143-247, 2010) で、中等症以上 (スコアの合計が 4 以上) に分類される急性鼻副鼻腔炎の患児。

①鼻粘膜に発赤を認める。

②鼻漏又は後鼻漏が膿性又は粘膿性を示す。

③X 線写真による副鼻腔の病的陰影は参考所見とする。なお、既手術例は除くが、明らかに上顎洞粘膜が保存されており、術後 365 日以上経過している場合及び鼻茸については除去術後 90 日以上経過している場合は可とする。

<sup>8)</sup> 本剤の 1 日用量は、体重 6kg 以上 11kg 未満では 1.01g (製剤の量、以下同じ)、11kg 以上 17kg 未満では 2.02g、17kg 以上 24kg 未満では 3.03g、24kg 以上 31kg 未満では 4.04g、31kg 以上 37kg 未満では 5.05g、37kg 以上 40kg 未満では 6.06g を投与することと設定された。

<sup>9)</sup> 年齢及び体重の平均値 (範囲) は、それぞれ 6.6 (1~12) 歳及び 23.44 (11.0~36.5) kg であった。

<sup>10)</sup> 治験責任 (分担) 医師により、治験薬の投与により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると判定された有害事象。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、小児の急性鼻副鼻腔炎は上気道のウイルス感染に続発して発症し、ウイルス性鼻副鼻腔炎の段階では自然治癒が可能であるとされていること<sup>11)</sup>を踏まえ、国内臨床試験において、ウイルス感染のみの鼻副鼻腔炎患児が組み入れられた可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内診療ガイドライン<sup>11)</sup>によると、小児の急性鼻副鼻腔炎は、鼻漏及び不機嫌・湿性咳嗽の臨床症状並びに鼻汁・後鼻漏の鼻腔所見の3項目で診断され、各事象のスコアリングによって重症度が決定される。同ガイドラインでは、ウイルス性鼻副鼻腔炎が軽症（スコア1～3）であることが多いのに対し、細菌性鼻副鼻腔炎では重症化（スコア7～8）することが多いため、早期に抗菌薬による治療を必要とすると記載されている。国内臨床試験では、選択基準として「細菌感染症としての炎症の存在が明確」であることが治験責任（分担）医師により判断されること、国内診療ガイドライン<sup>11)</sup>のスコアリングシステムに準じた重症度判定で中等症以上（スコアの合計が4以上）であることと設定<sup>7)</sup>しており、国内臨床試験に登録された鼻副鼻腔炎患児の全例が中等症以上（中等症11例及び重症16例）であったことから、ウイルス感染が主体となる発症初期の鼻副鼻腔炎患児は除外されたと考える。

申請者は、国内臨床試験の有効性について、以下のように説明している。

国内臨床試験における治癒判定時の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は、88.5%（23/26例）であった。

本剤投与開始時に原因菌が検出<sup>12)</sup>された被験者（24例）において、治癒判定時の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は、87.5%（21/24例）であり、治療終了時の各被験者に対する細菌学的効果は全例で消失であった（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。また、各菌種で治療終了時に菌消失<sup>13)</sup>となった被験者の割合は、表2のとおりであった。

<sup>11)</sup> 日本鼻科学会, 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版, *日鼻誌*, 49: 143-198, 2010

<sup>12)</sup> 鼻副鼻腔炎では上顎洞、篩骨洞、前頭洞の順に罹患頻度が高く、これらの罹患副鼻腔の分泌物は中鼻道に観察されるとの記載がされている（日本鼻科学会, *副鼻腔炎診療の手引き, 1st ed.*, 2007）。国内臨床試験では、検体を中鼻道より採取することとし、手技による汚染を少なくするために、単回使用汎用吸引チップを使用して採取し、26例（PPS）のうち2例を除いて1菌種以上の菌が検出されている。

<sup>13)</sup> 各菌種について、投与開始時及び治療終了時に菌の半定量を行い、半定量値により、3+、2+、1+、FEW、NEG又はmissingに分類された。投与開始時に3+、2+、1+又はFEWであり、治療終了時にNEG又はmissingであった場合、菌消失と判定された。

表2 国内臨床試験（AUG117150 試験）における菌消失率

原因菌	例数	判定		菌消失率 <sup>a)</sup>
		消失	存続	
<i>S. pneumoniae</i>	9	8	1	88.9
PSSP	8	7	1	87.5
PISP	1	1	0	100
<i>H. influenzae</i>	14	8	6	57.1
BLNAS	10	8	2	80.0
BLNAR	3	0	3	0
BLPAR	1	0	1	0
<i>M. (B.) catarrhalis</i> β-ラクタマーゼ (+)	6	6	0	100
<i>S. aureus</i>	5	5	0	100
<i>S. pyogenes</i>	1	1	0	100
<i>Enterobacter</i> 属	1	1	0	100
<i>Staphylococcus</i> (CNS)	3	3	0	100
<i>Corynebacterium</i> 属	1	1	0	100
<i>Streptococcus</i> 属	1	1	0	100

PSSP：ペニシリン感性 *S. pneumoniae*、PISP：ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae*、BLNAS：β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性、BLNAR：β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性、BLPAR：β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性、CNS：コアグラールゼ陰性 *Staphylococcus*  
a) 菌消失率 (%) = 菌消失となった例数/全例

機構は、*H. influenzae* のうち BLNAR 及び BLPAR を原因菌とする急性鼻副鼻腔炎に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BLNAR について、国内臨床試験で BLNAR が検出された被験者において、菌消失となった被験者の割合は 0% (0/3 例) であったが、治癒判定時における臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は 100% (3/3 例) であった。BLNAR の半定量値の推移を確認したところ、BLNAR 検出例の全例で半定量値は減少しており<sup>14)</sup>、菌の減少による急性鼻副鼻腔炎の症状に対する効果が認められたと考える。

また、中耳炎患児を対象とした国内臨床試験 (654 試験)<sup>15)</sup> では、治療期終了日には、BLNAR [CVA/AMPC (配合比率 1:14) の MIC 範囲は 8~32μg/mL] が検出された全ての被験者で BLNAR の消失 100% (6/6 例) 及び臨床効果 [有効又は著効 100% (6/6 例)] が認められている。患児 (中耳炎及び表在性皮膚感染症等<sup>16)</sup>) に対する特定使用成績調査の結果、2006~2011 年に臨床分離された BLNAR に対する CVA/AMPC (配合比率 1:14) の MIC<sub>90</sub> は 8~16μg/mL の範囲で変動しており<sup>17)</sup>、654 試験実施当時 (2003 年) から BLNAR に対する CVA/AMPC (配合比率 1:14) の感受性に経年的な変化は認められていない。したがって、BLNAR に対する本剤の効果に大きな変化はないと考えられ、BLNAR に対する本剤の有効性は期待できると考える。

BLPAR について、国内臨床試験で BLPAR<sup>18)</sup> が検出された被験者において、菌の消失は認められなかった (0/1 例)。654 試験では BLPAR は 1 例で検出され、この被験者では菌消失が認められ、臨床効果についても有効であった。特定使用成績調査における BLPAR に対する CVA/AMPC (配合比率 1:14) の MIC 範囲について、中耳炎由来株では 2006 年で 0.5~16μg/mL、2007 年で 1~16μg/mL、2008 年で 1~16μg/mL、2009 年で 1~8μg/mL、2010 年で 16~32μg/mL であり、2010 年で高い傾向が認められたものの、呼吸器、皮膚及び尿路感染症由来株では 2010 年で 2~16μg/mL、2011 年で 1~

<sup>14)</sup> BLNAR が検出された 3 例の半定量値の推移 (投与開始日→治療終了時) は、それぞれ 3+→FEW、2+→FEW 及び 2+→1+ であった。

<sup>15)</sup> 平成 17 年 7 月 19 日 オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ 審査報告書「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(ii) 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> (2) 国内第 III 相試験」

<sup>16)</sup> 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

<sup>17)</sup> 石田篤子ら, *Jpn J Antibiot*, 66: 141-158, 2013

<sup>18)</sup> CVA/AMPC (配合比率 1:14) の MIC は 8μg/mL であり、β-ラクタマーゼ産生 CVA/AMPC 耐性 (BLPACR) に分類される菌株であった。

8µg/mL と大きな変化は認められておらず、654 試験実施当時（2003 年）から BLPAR に対する CVA/AMPC（配合比率 1:14）の感受性に経年的な変化は認められていない。したがって、BLPAR に対する本剤の効果に大きな変化はないと考えられ、BLPAR に対する本剤の有効性は期待できると考える。

以上より、*H. influenzae* のうち BLNAR 及び BLPAR を原因菌とする急性鼻副鼻腔炎に対する本剤の有効性は期待できると考えるが、得られている情報は限定的であること、試験成績は適切に情報提供を行うことが重要と考えることから、添付文書の臨床成績の項に、国内臨床試験における細菌学的効果のデータを記載し、医療現場に情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。

中耳炎患児を対象とした国内臨床試験において、BLNAR 及び BLPAR を原因菌とする被験者において、菌消失及び臨床的治癒が確認されており、同国内臨床試験の実施当時から現在までに、BLNAR 及び BLPAR の CVA/AMPC（配合比率 1:14）に対する感受性に経年的に大きな変化は認められていないことを踏まえると、BLNAR 及び BLPAR を原因菌とする急性鼻副鼻腔炎に対して、本剤の一定の効果は期待でき、国内臨床試験成績を踏まえると、小児の急性鼻副鼻腔炎に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、国内臨床試験における原因菌の感受性及び治療効果の有無は、本剤の投与継続の是非や鼻副鼻腔炎再発時の抗菌薬治療における薬剤選択に当たって重要な情報となり得ることから、添付文書等で適切に情報提供すべきであり、新たなデータが得られた場合には、適宜情報提供すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

本剤の安全性プロファイルとして、本剤投与時、下痢が特徴的な有害事象として発現することが知られており、国内臨床試験では、下痢に対する予防投薬として 63.0%（17/27 例）で乳酸菌製剤が併用され、下痢の発現割合は 11.1%（3/27 例<sup>19)</sup>）であり、重症度はいずれも軽度で、転帰は回復であった。対照が設定されていないことから、結果解釈に留意する必要があるが、一定の割合で、下痢の発現は認められている。しかしながら、製造販売後における安全性情報においても下痢・軟便は特徴的な事象として認められ<sup>20)</sup>、既に添付文書において注意喚起されていることから、新たな注意喚起は必要ないと考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、急性鼻副鼻腔炎の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明して

<sup>19)</sup> 下痢発現時点では、3 例とも乳酸菌製剤による予防投薬はされていなかった。

<sup>20)</sup> 下痢・軟便の発現割合は、中耳炎患児を対象とした特定使用成績調査で 22.6%（103/455 例）、表在性皮膚感染症等の患児を対象とした特定使用成績調査で 10.6%（40/337 例）。

いる。

急性鼻副鼻腔炎は、ウイルス性上気道炎に伴う副鼻腔の炎症であり、細菌性の感染症を併発し、主な原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. (B.) catarrhalis* であることが報告されている<sup>21)</sup>。ウイルス性鼻副鼻腔炎は治療をしなくとも 10 日以内に治癒することが多いのに対し、細菌性鼻副鼻腔炎では重症化することが多いため、早期に抗菌薬による治療を必要とするとされている<sup>11)</sup>。また、小児の副鼻腔炎は、成人の副鼻腔炎とは病態及び治癒過程に違いが見られることが多く、遷延化や再発しやすく、急性化膿性中耳炎や滲出性中耳炎あるいは気管支炎の原因になると考えられていることから、早期に膿性鼻汁を停止させ、副鼻腔炎を治療することで再発を防止することが中耳炎や気管支炎等の合併症を予防する上で重要とされている<sup>22)</sup>。

国内診療ガイドライン<sup>11)</sup>における急性鼻副鼻腔炎の治療の第一選択薬は、ペニシリン系抗菌薬とされ、AMPC 又はアンピシリンの使用が推奨されているが、本剤についても急性鼻副鼻腔炎に対して有効性の高い治療法であると記載されている。また、小児副鼻腔炎患者を対象に、中鼻道内容物及び上咽頭ぬぐい液から検出された菌種別の除菌効果を CVA/AMPC と AMPC で比較したデータでは CVA/AMPC の方がより良好な除菌効果を示しており<sup>22)</sup>、国内の小児急性鼻副鼻腔炎においてはβ-ラクタマーゼ産生菌が一定の頻度で検出されていること<sup>21)</sup>も踏まえると、β-ラクタマーゼ阻害薬である CVA を含む本剤は、β-ラクタマーゼ産生の *H. influenzae* や *M. (B.) catarrhalis* に対する抗菌活性を示すことが期待できるため、米国診療ガイドライン<sup>23)</sup>と同様に第一選択薬になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

国内の小児急性鼻副鼻腔炎においてはβ-ラクタマーゼ産生菌が一定の頻度で検出されており、本剤はβ-ラクタマーゼ阻害薬である CVA を含む抗菌薬であることから、AMPC 及びアンピシリンと並び、急性鼻副鼻腔炎に対する治療選択肢の一つになると考える。ただし、今後も原因菌の本剤に対する感受性については、留意しながら適正使用の推進に努めるべきであると考ええる。

#### (4) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」における検討、並びに類薬における効能・効果を踏まえ、既承認用法・用量と同一の用法・用量にて、本剤の適応症として「副鼻腔炎」を申請のとおり追加することは可能と判断した。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、申請効能・効果における安全性について、特段の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討すると説明している。

機構は、以下のように考える。

申請効能・効果における安全性について、特段の懸念は認められていないとの説明は受け入れ可能であることから、新たな調査を実施する必要性は低く、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

<sup>21)</sup> 鈴木賢二ら、*日耳鼻感染症研究会誌*, 26: 15-26, 2008

<sup>22)</sup> 杉田麟也ら、*Jap J Antibiot*, 52(10): 613-627, 1999

<sup>23)</sup> Chow AW et al, *Clin Infect Dis*, 54: e72-e112, 2012

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2 AUG117150）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

### IV. 総合評価

提出された資料から、副鼻腔炎に対する有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 有効性及び安全性について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないものとする。

### V. その他

国内臨床試験（AUG117150 試験）における評価項目の判定基準の定義は表 3 のとおりであった。

表 3 国内臨床試験（AUG117150 試験）における評価項目の判定基準の定義

項目	判定基準	定義
臨床効果	治癒	症状・徴候が消失又は改善し、以後、急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬による治療が必要ないと判断された場合。
	治癒せず	症状・徴候が存続又は悪化した場合。急性鼻副鼻腔炎に対して追加の抗菌薬療法を行う必要があると判断された場合。
	判定不能	治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合。症状・所見の消失又は改善が認められたが、治癒判定時までに急性鼻副鼻腔炎以外の疾患に対して抗菌薬（全身投与）の使用が避けられず、治験実施計画書を逸脱し、本剤以外の抗菌薬が投与された場合。
細菌学的効果 <sup>a)</sup>	消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
	推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合。
	定着	治療により明らかな感染症の症状や徴候は消失したが、当初の原因菌が同じ部位から検出された場合。
	存続	臨床症状の改善が認められず、感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
	推定存続	臨床症状の改善が認められず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合。
	菌交代症	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合。
	判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった等、上記のいずれの判定もできない場合。

a) 「消失」「推定消失」及び「定着」の場合、細菌学的効果の解析上の取扱いとして「消失」とされた。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 4 月 1 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] クラバモックス小児用配合ドライシロップ  
[一 般 名] クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物  
[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 26 年 5 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性及び安全性並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持された。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] <適応菌種>  
本剤に感性の肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）  
<適応症>  
表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎  
(下線部追加)
- [用法・用量] 通常、小児には、クラバモックスとして 1 日量 96.4mg（力価）/kg（クラブラン酸カリウムとして 6.4mg（力価）/kg、アモキシシリン水和物として 90mg（力価）/kg）を 2 回に分けて 12 時間ごとに食直前に経口投与する。  
(下線部追加)