

## 再審査報告書

平成 25 年 2 月 22 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	クラバモックス小児用配合ドライシロップ
有効成分名	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
承 認 の 効能・効果	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性の肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC<math>\leq</math>2<math>\mu</math>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、<u>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）</u></p> <p>&lt;適応症&gt; <u>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></p>
承 認 の 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 90 mg（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。
承認年月日 承認事項 一部変更 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> <li>平成 17 年 10 月 11 日：中耳炎</li> <li>平成 19 年 9 月 28 日：「効能・効果」欄の<u>波線部分</u>の効能が追加</li> </ol>
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> <li>6 年</li> <li>1 の残余期間（平成 19 年 9 月 29 日~平成 23 年 10 月 10 日）</li> </ol>
備 考	<ul style="list-style-type: none"> <li>平成 17 年 11 月 4 日：「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」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、「オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ」から「クラバモックス小児用ドライシロップ」に販売名を変更</li> <li>平成 21 年 6 月 23 日：「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」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、「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」に販売名を変更</li> </ul>

## 1. 製造販売後調査全般

平成 17 年承認の中耳炎に関しては、下痢の発現頻度等において欧米人と日本人の間で異なる可能性があること<sup>1</sup>及び本邦での臨床試験が 100 例程度に限られていたことから、特定使用成績調査として、小児中耳炎患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する目的で平成 18 年 2 月～平成 19 年 1 月の期間に 127 施設の医療機関を対象に中央登録方式で行われた。その結果、470 症例が登録され 470 例すべての調査票が収集された。

また、平成 19 年承認の中耳炎以外の効能・効果（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、膀胱炎及び腎盂腎炎）に関しては、審査時点において本剤の適応は中耳炎のみであり承認時までの情報が限られていることから、対象疾患の分布に留意した適応症毎の情報収集及び本剤が使用される年齢層を踏まえ年齢分布に留意した年齢区分別の情報収集を行うため、特定使用成績調査として、当該対象疾患のいずれかに罹患している小児患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する目的で平成 19 年 11 月～平成 20 年 10 月の期間に 68 施設の医療機関を対象に中央登録方式で行われた。その結果、363 症例が登録され、363 例すべての調査票が収集された。

その他に特定使用成績調査として、薬剤感受性調査が 2 調査実施されている。  
使用成績調査、製造販売後臨床試験は行われていない。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1. 小児（中耳炎）に対する特定使用成績調査

#### 2-1-1. 安全性

安全性について、収集症例 470 例のうち 15 例（初診日以降来院せず：13 例、規定する登録期間外に登録された：2 例）を除いた 455 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」）は 23.3%（106/455 例）であり、承認時までに中耳炎を対象に国内で実施した臨床試験における副作用発現率 38.3%（41/107 例）に比し高い傾向ではなかった。除外症例に副作用発現の報告はなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 23.3%（106/455 例）がもっとも多く、次いで皮膚および皮下組織障害 0.4%（2/455 例）であった。副作用の種類別の内訳は、報告件数の多い順に下痢 103 件、嘔吐 3 件、口唇炎、悪心、口内炎、湿疹及び発疹各 1 件であり、承認時までの国内臨床試験で認められた副作用と比較して発現頻度や重篤性に臨床問題となる新たな所見は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、入院・外来区分、使用理由、罹患部位、中耳炎の初回・再発、合併症の有無、特記すべき体質・過敏症素因等の有無、発症から投与開始までの日数、1 日平均投与量・投与回数、総投与量（累積）、体重あたりの総投与量（累積）、総投与日数（累積）、併用薬剤の有無、併用療法の有無について検討された。その結果、年齢、体重及び併用薬剤の有無において副作用発現率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について申請者は以下のように説明した。

年齢については、「0 歳」群の副作用発現率が 37.0%（17/46 例）ともっとも高く、次いで「2 歳」群 35.5%（22/62 例）、「1 歳」群 30.2%（32/106 例）の順であり、2 歳以下の副作用発現率 33.2%（71/214 例）は 3 歳以上 14.5%（35/241 例）と比べ高かった。主な副作用は各年齢とも下痢（異常便を含む）であり 2 歳以下は 68.9%（71/103 件）と 3 歳以上の 31.1%（32/103 件）に比べて高頻度に認められた。一般に抗菌剤投与時には低年齢ほど下痢が起こりやすいとされており<sup>2</sup>、腸内細菌叢の変動が本調査において下痢の発現頻度が高くなった

<sup>1</sup>承認時、海外臨床試験（536 試験）における PDD の発現率は 12.2%、国内臨床試験（654 試験）における PDD 発現率は 8.4% とほぼ同等であったが、本剤治療開始後の下痢に影響すると考えられる整腸剤等の併用は、海外臨床試験では 0.3% に対して国内臨床試験は 11.2% であったため本来の下痢の発現率は海外と同様か、高率である可能性も否定できないと考えられていた。そのため、下痢等含め本剤の安全性を中心とした製造販売後の調査は必要であるとされていた。

<sup>2</sup> 砂川慶介、岩田敏：小児における抗菌薬投与時の下痢。化学療法の領域 1998；14(6)：1000-1007

理由の一つではないかと考えられた。一方、下痢（異常便を含む）以外の副作用については各年齢層で大きな差異が認められなかったことから、下痢（異常便を含む）の発現率の差異が年齢別の副作用発現率の相違に影響を及ぼしたのではないかと考えられた。

体重別の副作用発現率は「6≦～<10kg」群 33.9% (22/65 例)、「10≦～<15kg」群 28.0% (58/207 例)、「15≦～<20kg」群 16.7% (21/126 例)、「20≦～<25kg」群 10.4% (5/48 例)、「25≦～<30kg」群 0.0% (0/6 例)、「30≦～<35kg」群 0.0% (0/1 例)、「35≦～<39kg」群 0.0% (0/2 例)であり、低体重ほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。

一般に、低年齢ほど低体重であるため、年齢別の副作用発現率と同様な傾向を示したのではないかと考えられた。

併用薬剤「有」群の副作用発現率は 24.6% (104/423 例)であり、併用薬剤「無」の 6.3% (2/32 例)に比べて高かった。併用薬剤の種類は、中耳炎に合併して起こる副鼻腔炎、急性鼻炎、急性鼻咽頭炎等の治療薬あるいは乳酸菌製剤等の整腸剤が多かったが併用薬剤の有無別において副作用発現率に有意差が認められた理由は不明であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 2-1-2. 重点調査項目

本剤は、同一の成分を含有し、配合比の異なるオグメンチン小児用顆粒に比べ、クラブラン酸カリウム（以下、CVA）の配合量を減らすことにより下痢の発現頻度を低下させることが開発コンセプトの1つとされていた。しかしながら、国内の臨床試験では必ずしも十分に確認されていないことから、使用実態下において下痢・軟便（有形軟便を除く）の発現状況が重点調査項目として設定された。その結果について申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例 455 例において、下痢・軟便は 103 例 103 件にみられ発現率は 22.6% (103/455 例)であり、承認時の下痢・軟便の発現率 35.5% (38/107 例)に比べて高い傾向ではなかった。転帰は、12 例 12 件が不明であった以外は、いずれも回復又は軽快していた。重篤な下痢・軟便は 2 例 2 件であったが、転帰はともに回復であった。

「下痢・軟便の評価方法」は、海外の臨床試験、国内の臨床試験及び本調査のいずれにおいても異なり直接比較することは困難であるが、本調査で報告された下痢・軟便を海外臨床試験の実施計画書で規定した下痢の評価基準<sup>3</sup> (Protocol Defined Diarrhea、以下、PDD)に準じた算出基準にて集計を行った。その結果、本調査においてPDDの抽出基準に合致した患者割合は 8.4% (38/455 例)であり、承認時におけるPDDの抽出基準に合致した患者割合 8.4% (9/107 例)と同等の結果であった。また、年齢別の下痢（異常便を含む）の発現率についてもPDDに準じて集計したところ、本調査では、6ヶ月以下 33.3% (1/3 例)、6ヶ月超～2歳未満 15.4% (23/149 例)、それ以上の年齢では、0.0～6.2%であった。承認時は、6ヶ月以下 100% (2/2 例)、6ヶ月超～2歳未満 14.8% (4/27 例)、それ以上の年齢で 3～7%であったことから本調査における発現率は、承認時と同様 2歳未満において高かった。

また、下痢（異常便を含む）に影響を及ぼすと考えられる薬剤（整腸剤等）の本剤投与開始時の併用有無別の下痢（異常便を含む）の発現率についても調査された。その結果、併用「有」群は 254 例であり、全体の 55.8% (254/455 例)であった。このうち、28.0% (71/254 例)の患者で下痢（異常便を含む）を発現し、さらに 9.5% (24/254 例)が PDD の基準に合致していた。一方、本剤の併用「無」群は 201 例（全体の 44.2%）、下痢（異常便を含む）の発現率 15.9% (32/201 例)、PDD の基準に合致していた割合 7.0% (14/201 例)であり、併用「有」群よりも下痢（異常便を含む）の発現率は高い傾向ではなかった。

一般に抗菌剤の処方時には下痢予防のために整腸剤等を併用される傾向があり、本調査で

<sup>3</sup> 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

も約半数の症例が本剤の投与開始時にこれらの薬剤を併用していたが、整腸剤と下痢（異常便を含む）の予防効果の関連性は不明であった。

以上より、本調査の結果を踏まえて、特段の対応が必要な問題点は認められなかったと考える。

機構は、本剤に特徴的な副作用の下痢について、承認時、CVA 減量により下痢の頻度が減少していることが確認されていた海外臨床試験と国内臨床試験における下痢の頻度に差は認められなかったことから、厳密な比較検討は困難であるものの本邦においても CVA が減量された本剤の下痢の頻度が 1:2 製剤より上昇する可能性は低いと考えていた。本調査において、承認時と比較して下痢の発現傾向等に変化が認められなかったこと、臨床的に問題となる新たな所見は認められていないことから、使用実態下での下痢・軟便の発現状況について特段問題はないと考える申請者の説明を了承した。

### 2-1-3. 有効性

有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時または投与中止時（最終観察日）の臨床症状等を総合的に判断し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定し、「改善」を有効例、「不変」及び「悪化」を無効例とされた。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 455 例から「効果判定不能」17 例、「適応外使用」5 例の計 22 例を除く 433 例であった。なお、効果判定不能症例 17 例のうち 16 例は「内服不十分」、「初診日以降来院せず」、「鼓膜切開の効果も考えられる」等主治医が判定不能と判断した症例であり、残りの 1 例は臨床症状と医師コメントから申請者にて有効性評価を「改善」から「効果判定不能」に変更した症例であった。有効性評価を変更した症例は、本剤の投与中止理由が「効果不十分」、有効性評価が「改善」の症例であった。臨床症状の評価が本剤投与終了から 34 日目に評価されていたため、臨床症状を評価することは困難であると考え「効果判定不能」と判断された。

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、有効性の評価方法及び患者背景は異なるものの、本剤の承認時までには中耳炎患者を対象として国内で実施した臨床試験における有効率 93.5% (72/77 例) に比べ差はなかった。

起炎菌が検査された 183 例における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)、「その他」90.0% (45/50 例) であった。その他の起炎菌には、A 群 β 溶血性連鎖球菌、CNS (コアグラウゼ陰性ブドウ球菌)、MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌等が含まれていた。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、入院・外来区分、中耳炎の種類、罹患部位、中耳炎の初回・再発、合併症の有無、特記すべき体質・過敏症素因等の有無、細菌学的検査の有無、起炎菌の種類、肺炎球菌の種類、発症から投与開始までの日数、1 日平均投与量・投与回数、総投与量、体重あたりの総投与量、総投与日数、併用薬剤の有無、併用療法の有無について検討された。その結果、性別、発症から投与開始までの日数、総投与量、体重あたりの総投与量及び総投与日数において有効率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について申請者は以下のように説明した。

性別における有効率は、「女兒」98.0% (196/200 例)、「男児」92.7% (216/233 例)と「女兒」が「男児」に比して高かった。両群の患者背景等に大きな差異は認められず「男児」で有効率が低い理由を明確にすることは困難であったが、いずれも有効率は 92%以上と高く、特段の問題はないものと考えられた。

中耳炎発症から本剤投与開始までの日数別の有効率は、「1 日 (中耳炎発症日)」96.0% (190/198 例)、「2 日」98.2% (109/111 例)、「3 日」97.4% (38/39 例)、「4 日」94.4% (17/18 例) であった。発症から 5 日以上経過した有効率は「5 日」83.3% (10/12 例)、「6

日」88.9% (8/9 例) であり、本剤投与開始が遅い症例ほど有効率が低かったが、明確な理由については不明であった。

総投与量別の有効率は、症例数が少ない群 (症例数 2~5 例) を除くと「2g<~≤5g」83.8% (67/80 例)、「5g<~≤10g」98.2% (221/225 例)、「10g<~≤15g」96.7% (88/91 例)、「15g<~≤20g」96.4% (27/28 例) であり、「5g<~≤10g」でもっとも有効率が高かった。また、体重あたりの総投与量別の有効率は、「964.0mg/kg≤~<1,253.2mg/kg」100.0% (32/32 例) がもっとも高く、次いで「482.0mg/kg≤~<674.8mg/kg」99.3% (137/138 例)、「674.8mg/kg≤~<964.0mg/kg」97.6% (122/125 例) であり、「289.2≤~<482.0mg/kg」89.2% (107/120 例)、「192.8≤~<289.2mg/kg」66.7% (6/9 例) と総投与量が少ないほど有効率が低くなる傾向が認められた。その理由としては、有害事象による中止の割合をみると、低用量の「192.8≤~<289.2mg/kg」及び「289.2≤~<482.0mg/kg」ではそれぞれ 55.6% (5/9 例) 及び 13.3% (16/120 例) であったが、他の用量では 2~3%、「964.0mg/kg」以上の高用量では有害事象発現による投与中止はなかったことから、総投与量が少ない症例は投与初期に副作用等により本剤の投与を中止したため、投与量が十分ではなく有効性が示されなかった可能性が考えられたが明確な理由については不明であった。なお、中止理由として最も多い副作用は「下痢」85.3% (29/34 件) であり、その他は嘔吐 2 件、発疹、発熱及び咽頭炎が各 1 件であったが重篤なものは認められなかった。総投与日数別の有効率は、「3 日」が 85.3% (29/34 例)、「4 日」が 87.8% (65/74 例)、「5 日」が 98.8% (83/84 例) であり、投与日数の延長と比例して有効率が高くなる傾向が認められた。その理由としては総投与量と同様に、短期間の症例では投与初期に副作用等により本剤の投与を中止したため、投与量が十分ではなく有効性が示されなかった可能性が考えられたが明確な理由については不明であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 2-1-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者に対する使用例はなかった。

### 2-2. 小児 (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) に対する特定使用成績調査

#### 2-2-1. 安全性

安全性について、収集症例 363 例から 26 例 (初診日以降来院せず: 15 例、規定する登録期間外に登録された: 11 例) を除く 337 例<sup>4</sup>が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 12.8% (43/337 例) であり、器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害 12.2% (41/337 例) がもっとも多く、次いで、皮膚および皮下組織障害 0.6% (2/337 例) であった。副作用の種類別の内訳は、報告件数の多い順に、下痢 40 件、嘔吐、薬疹及び発疹各 1 件であった。除外症例に副作用の発現はなかった。

本調査における副作用発現率 12.8% (43/337 例) は、本剤の中耳炎を対象に国内で実施した臨床試験における副作用発現率 38.3% (41/107 例) に比し高い傾向ではなく、また、本剤の中耳炎を対象に実施した特定使用成績調査における副作用発現率 23.3% (106/455 例) と比べても高い傾向ではなかった。

本調査で報告された副作用は承認時までに実施した臨床試験や特定使用成績調査で認められた副作用と比較して、発現頻度や重篤性に臨床上問題となる新たな所見は認められな

<sup>4</sup> 症例の内訳 (重複有): 呼吸器感染症 307 例 (咽頭炎 155 例、喉頭炎 29 例、扁桃炎 73 例、急性気管支炎 102 例)、皮膚感染症 32 例 (表在性皮膚感染症 25 例、深在性皮膚感染症 5 例、リンパ管・リンパ節炎 2 例)、尿路感染症 2 例 (膀胱炎 2 例)。年齢構成比: 3 ヶ月≤~<1 歳は 25 例 (7.4%)、1≤~<7 歳は 280 例 (83.1%)、7≤~<11 歳は 32 例 (9.5%)

った。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、使用理由、入院・外来区分、投与前重症度、発症時期、基礎疾患の有無、特記すべき体質・過敏性素因等の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1日平均投与量、総投与日数（累積）、総投与量（累積）について検討された。その結果、発症時期及び特記すべき体質・過敏性素因において副作用発現率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について申請者は以下のように説明した。

発症時期別の副作用発現率は、不明1例を除いて「～3日前」群9.3%（22/237例）、「3<～≤7日前」群19.1%（12/63例）、「7<～≤14日前」群30.0%（6/20例）、「14日前<～」18.8%（3/16例）であり、発症から本剤投与開始までの日数が長い群で副作用発現率が高い傾向であった。発症時期別に本剤使用前における他の抗菌剤の使用率を検討したところ、「～3日前」群16.5%（39/237例）、「3<～≤7日前」群52.4%（33/63例）、「7<～≤14日前」群65.0%（13/20例）、「14日前<～」81.3%（13/16例）であり、本剤投与開始までの日数が高い群において本剤使用前における抗菌剤の使用割合が高く、本剤投与開始前までに使用されていた本剤以外の抗菌剤によって生じた腸内細菌叢の変化による消化器への影響も考えられた。発現した副作用はいずれの群においても「下痢」であり、現時点で対応が必要となる問題はないものと考えた。

特記すべき体質・過敏性素因「有」群の副作用発現率は28.6%（6/21例）であり、「無」群の11.7%（37/316例）に比べ高かった。「有」群の症例数が21例と少なく、症例数の違いが影響したものとも考えられたが、発現した副作用はいずれの群においても非重篤な「下痢」であり、現時点で対応が必要となる問題はないものと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 2-2-2. 重点調査項目

本調査では重点調査項目は設定されていないが、中耳炎の調査時同様に、本調査においても本剤の副作用で報告件数の多かった下痢については、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された。その結果について申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例337例において、下痢・軟便は40例40件にみられ、発現率は10.6%（40/337例）であった。いずれも非重篤な下痢・軟便であり、転帰は2例2件が不明であった以外は、いずれも回復もしくは軽快していた。また、中耳炎の調査時と同様に、下痢の評価基準PDDに準じた算出基準にて集計を行った。その結果、本調査においてPDDの抽出基準に合致した患者割合は5.3%（18/337例）であった。本剤の中耳炎の承認時におけるPDDの抽出基準に合致した患者割合8.4%（9/107例）より高い傾向ではなかった。

下痢（異常便を含む）に影響を及ぼすと考えられる薬剤（整腸剤等）の本剤投与開始時の併用有無別の下痢（異常便を含む）の発現率についても検討した。その結果、併用「有」群は215例であり、全体の63.8%（215/337例）であった。このうち、14.9%（32/215例）の患者で下痢（異常便を含む）を発現し、さらに7.0%（15/215例）がPDDの抽出基準に合致していた。一方、併用「無」群は122例であり、下痢（異常便を含む）の発現率6.6%（8/122例）、PDDの抽出基準に合致した症例割合2.5%（3/122例）であり、併用「有」群よりも下痢（異常便を含む）の発現率が高い傾向ではなかった。一般に抗菌剤の処方時には下痢予防のために整腸剤等を併用される傾向があり、本調査でも約半数の症例が本剤の投与開始時にこれらの薬剤を併用していたが、整腸剤と下痢（異常便を含む）の予防効果の関連性は明確にはならなかった。

以上より、本調査の結果を踏まえて、特段の対応が必要な問題点は認められなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 2-2-3. 有効性

有効性の評価は、本剤投与開始時から投与終了・中止時の臨床症状等を総合的に評価、判定し、「有効」、「無効」の2段階、「判定不能」を含む3区分で判定した。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 337 例から効果判定不能 28 例、規定する登録期限外に登録された 1 例の計 29 例を除く 308 例とされた。

なお、効果判定不能症例 28 例のうち 16 例は「内服不十分」、「来院せず」等の理由により、主治医が判定不能と判断した症例である。除外症例 1 例に非重篤な下痢が発現したが転帰は回復であった。有効性の評価方法及び患者背景は異なるものの、本調査における有効率 95.1% (293/308 例) は、本剤の承認時までに中耳炎患者を対象として国内で実施した臨床試験における有効率 93.5% (72/77 例) に比べやや高めであり、また、本剤の中耳炎を対象に実施した特定使用成績調査における有効率 95.2% (412/433 例) とほぼ同等であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、使用理由、入院・外来区分、投与前重症度、発症時期、基礎疾患の有無、特記すべき体質・過敏症素因等の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量、総投与日数、体重あたりの総投与量について検討された。その結果、使用理由、発症時期及び体重あたりの総投与量において有効率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた項目について申請者は以下のように説明した。

使用理由別（複数回答あり）の有効率は、「呼吸器感染症」95.4% (267/280 例)、「皮膚感染症」96.6% (28/29 例)、「尿路感染症」50.0% (1/2 例) であり有意差が認められたが「尿路感染症」群が 2 例と少なく、症例数の違いも影響したのではないかと考えられた。

発症時期別の有効率は不明 1 例を除き「～3 日前」群 94.9% (203/214 例)、「3<～7 日前」群 98.3% (56/57 例)、「7<～14 日前」群 100.0% (20/20 例)、「14 日前<～」群 81.3% (13/16 例) であり、「14 日前<～」群における有効率が他群に比べ低かった。「14 日前<～」群の背景として 16 例中 13 例が本剤投与開始前に他の抗菌剤を使用しており、中止理由が不明 1 例を除きすべてが他剤無効の理由で本剤に切り替え投与開始とされていたが、他群に比べて有効率が低くなった明確な理由については不明であった。

体重あたりの総投与量別の有効率は、「192.8<～≤289.2mg/kg」群が 60.0% (3/5 例) と他の投与量「289.2≤～<482.0mg/kg」群の 96.1% (98/102 例)、「482.0≤～<674.8mg/kg」群の 96.2% (126/131 例)、「674.8≤～<964.0mg/kg」群の 96.0%(48/50 例)、「964.0≤～<1,253.2mg/kg」群の 91.7%(11/12 例)、「1,253.2≤～<1,542.4mg/kg」群の 83.3% (5/6 例)、「1,542.4≤～<1,831.6mg/kg」群の 100.0% (1/1 例) と比較して低かったが、明確な理由については不明であった。なお、用量依存的に有効率が低くなる傾向は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 2-2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者に対する使用例はなかった。

### 2-3. 薬剤感受性調査（中耳炎）

小児中耳炎患者より分離・同定した本剤の適応菌種に対する本剤の抗菌活性の推移を確認・評価することを目的に、平成 18 年～平成 22 年に毎年全国の医療機関から収集した小児（15 歳未満）中耳炎患者の耳漏、上咽頭及び鼻汁より分離、同定した肺炎球菌、インフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスを用いて各種抗菌剤<sup>5</sup>に対する薬

<sup>5</sup>使用薬剤は本剤に加えて、AMPC、セフトロレン（CDTR）、セフカペン（CFPN）、セフジニル（CFDN）、アジスロマイシン及びクラリスロマイシンとされた。

剤感受性調査が行われた。最小発育阻止濃度（MIC）の測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準じた微量液体希釈法にて実施された。これらの結果について申請者は以下のように説明した。

### 2-3-1. 肺炎球菌

肺炎球菌については各年 100 株収集され、本剤のペニシリン感受性肺炎球菌（Penicillin susceptible *S. pneumoniae*、以下PSSP<sup>6</sup>、各年 42～46 株収集）、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（Penicillin intermediately resistant *S. pneumoniae*、以下PISP、各年 31～41 株収集）及びペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin resistant *S. pneumoniae*、以下PRSP、各年 15～25 株収集）に対するMIC rangeはそれぞれ「 $\leq 0.06\sim 0.12\mu\text{g/mL}$ 」、「 $\leq 0.06\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $1\sim 4\mu\text{g/mL}$ 」であった。また、調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>はそれぞれ「 $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 」、「 $0.5\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $2\sim 4\mu\text{g/mL}$ 」であり、変動は認められないか 2 倍にとどまっており、肺炎球菌に対する抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。

### 2-3-2. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌については各年 100 株収集され、本剤の $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌（ $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin susceptible、以下BLNAS<sup>7</sup>、各年 60～65 株収集）及び $\beta$ -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（ $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin resistant、以下BLNAR、各年 31～36 株収集）に対するMIC rangeはそれぞれ「 $0.12\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $1\sim 16\mu\text{g/mL}$ 」であった。また、調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>はそれぞれ「 $0.5\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $8\sim 16\mu\text{g/mL}$ 」であり、変動は 2 倍にとどまっており、インフルエンザ菌に対する抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。

### 2-3-3. モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスについては各年 50 株収集され、本剤のモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対するMIC range及びMIC<sub>90</sub>はいずれも「 $0.12\sim 0.5\mu\text{g/mL}$ 」であった。調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>の変動は 2 倍にとどまっており、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対する抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。

以上より、平成 18 年から平成 22 年までの 5 年間の本剤を含む各種抗菌剤の感受性の推移について検討した結果、小児中耳炎患者検体より分離・同定した肺炎球菌、インフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対して、本剤の経年的な抗菌活性の低下は認められなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 2-4. 薬剤感受性調査（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、膀胱炎及び腎盂腎炎）

小児感染症患者（中耳炎以外）より分離・同定した本剤の適応菌種に対する本剤の抗菌活性の推移を確認・評価することを目的に、平成 20 年～平成 23 年に毎年全国の医療機関から収集した小児（15 歳未満）の表在性皮膚感染症、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、膀胱炎及び腎盂腎炎患者から分離・同定した肺炎球菌（ペニシリンGに対するMIC $\leq 2\mu\text{g/mL}$ ）、モラクセラ（ブランハメラ）・

<sup>6</sup> 耐性菌の判定基準として PCG の MIC 値が  $0.06\mu\text{g/mL}$  以下のものを susceptible（PSSP）、 $0.12\sim 1\mu\text{g/mL}$  のものを intermediate（PISP）、 $2\mu\text{g/mL}$  以上のものを resistant（PRSP）とした。

<sup>7</sup> 耐性菌の判定基準として  $\beta$ -lactamase 産生性が陰性で、ABPC の MIC 値が  $1\mu\text{g/mL}$  以下のものを susceptible（BLNAS）、 $2\mu\text{g/mL}$  以上のものを resistant（BLNAR）とした。



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）及び化膿レンサ球菌<sup>8</sup>を用いて各種抗菌剤<sup>9</sup>に対する薬剤感受性調査が行われた。MICの測定は、CLSIに準じた微量液体希釈法にて実施された。これらの結果について申請者は以下のように説明した。

#### 2-4-1. 肺炎球菌

肺炎球菌については各年 60 株収集され、本剤のPSSP（各年 25～29 株収集）、PISP（各年 17～20 株収集）及びPRSP（各年 11～18 株収集）に対するMIC rangeはそれぞれ「 $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 」、「 $0.12\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $1\sim 2\mu\text{g/mL}$ 」であった。また、調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>はそれぞれ「 $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 」、「 $0.5\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $1\mu\text{g/mL}$ 」であり、変動は認められないか2倍にとどまっており、肺炎球菌に対する抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。

#### 2-4-2. インフルエンザ菌

インフルエンザ菌については 50 株収集され、本剤のBLNAS（各年 26～32 株収集）、BLNAR（各年 15～20 株収集）に対するMIC rangeはそれぞれ「 $0.12\sim 1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $2\sim 8\mu\text{g/mL}$ 」であった。また、調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>はそれぞれ「 $1\mu\text{g/mL}$ 」及び「 $8\mu\text{g/mL}$ 」であり変動は認められず、インフルエンザ菌に対する抗菌活性の低下は認められなかった。

#### 2-4-3. モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスについては各年 20 株収集され、本剤のモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対するMIC range及びMIC<sub>90</sub>はいずれも「 $0.12\sim 0.5\mu\text{g/mL}$ 」であった。調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>の変動は2倍にとどまっており、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対する抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。

#### 2-4-4. ブドウ球菌属

ブドウ球菌属については各年 50 株収集され、本剤の黄色ブドウ球菌に対するMIC rangeは「 $0.25\sim 32\mu\text{g/mL}$ 」、MIC<sub>90</sub>は「 $2\sim 8\mu\text{g/mL}$ 」であった。黄色ブドウ球菌のうち、メチシリン感性黄色ブドウ球菌MSSA（MPIPCのMICが $2\mu\text{g/mL}$ 以下、各年 43～46 株収集）に対する本剤の抗菌活性について、調査実施期間内の変動は2倍であり、抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌MRSA（MPIPCのMICが $4\mu\text{g/mL}$ 以上、各年 4～7 株収集）に対する本剤のMIC rangeは「 $4\sim 32\mu\text{g/mL}$ 」であった。

#### 2-4-5. 大腸菌

大腸菌については各年 30 株収集され、本剤の大腸菌に対するMIC rangeは「 $2\sim 64\mu\text{g/mL}$ 」、MIC<sub>90</sub>は「 $16\sim 32\mu\text{g/mL}$ 」であった。調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>の変動は認められず、大腸菌に対する本剤の抗菌活性は調査実施期間内の変動は2倍であり、抗菌活性の大幅な変化は認められなかった。

#### 2-4-6. クレブシエラ属

クレブシエラ属については各年 30 株収集され、本剤のクレブシエラ属に対するMIC rangeは「 $1\sim 16\mu\text{g/mL}$ 」であった。また、調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>は「 $8\mu\text{g/mL}$ 」であり変動は認められなかった。

<sup>8</sup> 化膿レンサ球菌は適応菌種ではないが、咽頭・扁桃炎の主な原因菌であり、抗菌療法として、ペニシリン系抗菌薬が推奨されている（小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 監修：上原すゞ子/砂川慶介）。そのため、本剤が咽頭・扁桃炎に使用されることを考慮し、調査対象とされた。

<sup>9</sup> 使用薬剤は、本剤に加えて、CDTR、CFPN、CFDN、セフボドキシム、ベンジルペニシリン、アンピシリン及びオキサシリン（MPIPC）とされた。

#### 2-4-7. プロテウス属

プロテウス属については各年 10 株収集され、本剤のプロテウス属に対するMIC rangeは「0.5～64 $\mu$ g/mL」であった。また、調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>は「1～16 $\mu$ g/mL」であり 2～16 倍の変動であった。平成 22 年から 23 年にかけて 16 倍の変動が認められたものの、一定の傾向は認められなかった。

#### 2-4-8. バクテロイデス属

バクテロイデス属については、収集株数が少ないため（1～5 株）、MIC range のみが検討された。本剤のバクテロイデス属に対する MIC range は「0.5～64 $\mu$ g/mL」であった。

#### 2-4-9. プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）

プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）については収集株数が少ないため（1～5 株）、MIC range のみが検討された。本剤のプレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）に対する MIC range は「1～>64 $\mu$ g/mL」であった。

#### 2-4-10. 化膿レンサ球菌

化膿レンサ球菌については各年 30 株収集され、本剤の化膿レンサ球菌に対するMIC range 及びMIC<sub>90</sub>はいずれも「 $\leq$ 0.06 $\mu$ g/mL」であった。調査実施期間内のMIC<sub>90</sub>の変動は認められず、化膿レンサ球菌に対する抗菌活性の低下は認められなかった。

以上より、平成 20 年から平成 23 年までの 4 年間の本剤を含む各種抗菌剤の感受性の推移について検討した結果、小児感染症患者（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、膀胱炎及び腎盂腎炎）より分離・同定した本剤の適応菌種である肺炎球菌（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）及び化膿性レンサ球菌に対して、本剤の経年的な感受性の低下は認められなかったと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成 17 年 10 月 11 日～平成 23 年 10 月 10 日）に収集された副作用は 829 例 964 件であった。（特定使用成績調査から 149 例 154 件、自発報告及び文献学会報告から 680 例 810 件）重篤な副作用は、特定使用成績調査から 2 例 2 件、自発報告及び文献学会報告から 49 例 59 件の計 51 例 61 件であった。報告数の多かった重篤な副作用は、多形紅斑 17 件、薬疹 9 件、下痢、発熱各 3 件であり、既に使用上の注意に記載または関連事象が記載されているものであった。転帰については、不明 4 例以外いずれも回復または軽快であった。不明 4 例については、いずれも患者からの情報や報告者の協力が得られなかった症例であった。未知・重篤な副作用は 9 例 11 件であった。内訳は死亡 1 件、伝染性単核症 1 件、低血糖症 1 件、意識変容状態 1 件、痙攣 2 件、異常行動 1 件、喘息 1 件、紫斑 1 件、頻呼吸 1 件、潮紅 1 件であった。転帰は死亡 1 例を除いて回復 5 例不明 3 例であった。死亡 1 例については、乳幼児突然死症候群の可能性が考えられた症例であった。不明については調査への協力が得られない等の理由により情報が得られなかった症例であった。申請者は、いずれも集積件数が少なく、他要因が考えられる症例、情報不足により因果関係評価が困難な症例であり、現時点で「使用上の注意」改訂等適正使用確保措置を講じる必要はないと判断し今後の類似症例の発現状況をみて対処すること、多形紅斑については関連記載が既に使用上の注意にあるが、より注意喚起を促す目的で「使用上の注意」への追記を検討している旨を説明した。

「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は206例232件（重篤：9例11件、非重篤：198例221件、1例重複あり）であった。5件以上集積された主な副作用は、変色便57件、白色便20件、着色尿15件、傾眠11件、変色歯9件、尿臭異常、腹痛各7件、激越6件であった。これらについて申請者は、投与継続中に回復した症例、併用薬の可能性も考えられる症例等であり、因果関係が明確な症例は十分に集積されておらず、現時点で使用上の注意改訂等適正使用確保措置を講ずる必要はないと説明した。

機構は、再審査期間終了日以降の副作用・感染症の発現状況並びに新たな対応の要否について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

再審査期間終了日から平成24年11月30日までの期間に機構へ報告した副作用は6例6件であった。内訳は多形紅斑3件、溶血性貧血、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー反応が各1件であり、転帰は回復か軽快であった。いずれも既に使用上の注意に記載または関連記載があることから現段階で特段の対応は不要と考えるが、多形紅斑については上述通りより注意喚起を促す目的で「使用上の注意」への追記を検討している。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、未知非重篤の副作用等含め今後も副作用の発現状況に留意し適切に対応すべきであると考えている。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成24年11月30日時点までに本剤投与によると疑われる感染症症例報告はなかった。

#### 4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成24年11月30日までに、相互作用の疑われる副作用発現症例や相互作用に関する研究報告はなかった。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

平成23年11月時点で、本剤は、米国、メキシコ、コロンビア、チリ等50カ国以上において承認されている。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置は報告されなかった。

海外における措置として、14件が機構に報告された。第1報目から第10報目まではクラブ酸カリウム/アモキシシリン（以下、CVA/AMPC）配合比の異なる経口懸濁液や他社製剤の回収等に関する報告であり、本邦における対応は不要と考えたと申請者は説明した。11報目以降の3件について申請者は以下のように説明した。

第11報目は、台湾において、台湾のTaiwan Food and Drug Administration（TFDA）の調査により、GSK社が製造する経口懸濁液に可塑剤であるフタル酸ジイソデシル（di-isodecyl phthalate：DIDP）が混入していることが判明し回収された報告であった。本邦における対応としては、当時、DIDPの混入経路については調査中であったが、原薬及びバルク製品等へのDIDPの混入は認められておらず、本邦で販売しているクラブモックス小児用配合ドライシロップの包装容器は台湾、香港で使用しているものとは異なるため、本邦で販売しているクラブモックス小児用配合ドライシロップへの影響はなく、対応は不要と考えた。

第12報目は、第11報の追加報告。DIDP混入経路はアルミキャップの内側に使用されているポリ塩化ビニル製ライナーによるものと特定された。この包装資材は本邦で使用されているクラブモックス小児用配合ドライシロップでは使用されていないため、対応は不要と考えた。第13報目は、香港において、香港のDepartment of Health（香港DH）による調査の結果、オーグメンチン375mg錠より微量の可塑剤が検出されたことから、香港DHはGSK社に対しオーグメンチン375mg錠の回収を指示した。本邦における対応としては、本邦で販売しているオーグメンチン配合錠125SS、オーグメンチン配合錠250SSへの影響について調査を実施

した。第14報目は、第13報の追加報告。本邦で販売しているオーグメンチン配合錠125SS、オーグメンチン配合錠250SSにおける調査の結果、非常に低いレベルではあったがフタレート系の可塑剤が確認された。しかし、確認された可塑剤の量は極微量であり、安全面での摂取限量を大きく下回っていることから、対応は不要と考えた。

機構は、再審査期間終了日以降の措置報告の報告状況並びに新たな対応の要否について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

再審査期間終了日以降平成24年11月30日までに、機構へ報告した措置報告は4件であった。いずれの報告もCVA/AMPC配合比の異なる経口懸濁液や他社製剤の回収等に関する報告であり、本邦における対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は1件であった。本報告について、申請者は以下のように説明した。

報告を行った1件は、CVA/AMPC投与による薬剤性肝障害（Amoxicillin-clavulanate drug-induced liver injury : AC-DILI）を発現した欧州及び米国の欧州系白人を対象に遺伝子解析を行った結果、症例と対照の関連解析において、染色体6p21.3の主要組織適合性遺伝子複合体（MHC）中に、AC-DILIに関連する遺伝子座が認められたという報告であった。本試験には日本人が含まれていないことから日本人における関連性は不明であり、陽性適中率が低い場合AC-DILIを回避するためにHLAの遺伝子検査が臨床的に有用であるかどうかは、更なる検討が必要と考えた。同様の情報の収集に努めることとし、現時点での本邦の対応は不要であると判断した。

なお、本剤の「使用上の注意」には肝機能障害に関して記載し注意喚起を行っている。

機構は、再審査期間終了日以降の研究報告の報告状況並びに新たな対応の要否について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

再審査期間終了日から平成24年11月30日までの期間に機構へ報告した研究報告は1件であった。報告を行った1件は、妊娠初期のAMPC暴露と口唇/口蓋裂のリスク増加との相関についてケースコントロール研究が行われたとの報告であった。スローン疫学センター先天異常研究のデータを用いて検討を行った結果、AMPCの妊娠初期の使用により、口唇/口蓋裂のリスクが増加するとの内容であった。先天異常は多様な環境因子が関与しており、口唇/口蓋裂発現のメカニズムも現時点では明らかになっていないため、全ての交絡因子を考慮し、AMPCと口唇/口蓋裂発現との関連性について明確に結論づけることは困難と考え、同様の情報の収集に努めることとし、現時点での本邦の対応は不要であると判断した。なお、本剤の「使用上の注意」には妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意を記載し注意喚起を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（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。）と判断した。

以上