

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
アモキシシリン水和物
小児感染症に対する最大投与量の変更

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------|--|---|
| 要望された医薬品 | 一般名：アモキシシリン水和物 | |
| | 販売名：①サワシリン細粒 10%、同カプセル 125、同カプセル 250、同錠 250 ②パセトシン細粒 10%、同カプセル 125、同カプセル 250、同錠 250 | |
| | 会社名：①アステラス製薬株式会社、②協和発酵キリン株式会社 | |
| 要望者名 | 社団法人日本化学療法学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 本剤感性菌による表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症 |
| | 用法・用量 | [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] アモキシシリン水和物として、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3～4 回経口投与する。小児は 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>【要望】なお、PRSP による小児の感染症に対しては、1 日 90mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。</u> [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を |

| | | |
|----|--|--|
| | | <p>上限とする。</p> <p>・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合</p> <p>通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回 200mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回 10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg(力価)1日2回を上限とする。</p> |
| | <p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)</p> | なし |
| 備考 | <p>社団法人日本化学療法学会からの要望は、小児のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP: <i>Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae</i>)に限定した最大投与量の変更であるが、医療現場の利便性、海外承認状況、本剤の抗菌スペクトルの広さ等を踏まえ、既承認の適応菌種及び適応症に関して、本公知申請による小児感染症に対する1日最大投与量の変更とすることとした。</p> <p>なお、今回、社団法人日本化学療法学会から要望されている剤形は細粒 10%のみであるが、本邦では他に 250mg 錠、125mg 及び 250mg カプセルが小児感染症に対し同一の用法・用量で承認されている。アステラス製薬株式会社及び協和発酵キリン株式会社は、これらの剤形の承認取得に際し、いずれの剤形(細粒 10%、250mg 錠、125mg 及び 250mg カプセル)においても薬物動態に大きな差がなく、安全性及び有効性についても差がないことが確認されていることから、臨床での利便性の観点からも、細粒 10%以外の剤形についてもあわせて本公知申請による投与量の変更を行うことを希望している。</p> | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

| |
|--|
| <p>(1) 適応疾患の重篤性</p> <p>中耳炎等の小児感染症においては、PRSP 及びβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR: <i>β-lactamase-negative ampicillin-resistant H.influenza</i>)の増加に伴い、治療に難渋するケースが増えている。</p> <p>以上を踏まえると、「日常生活に著しい影響を及ぼす疾患(ウ)」に該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性</p> <p>一般にβ-ラクタム系抗生物質の薬効にはTAM[Time above MIC、最小発育阻止濃度(MIC: minimum inhibitory concentration)を超えている時間]が関係しており、PK/PD</p> |
|--|

(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) の観点から、病原菌の MIC に対して必要かつ十分な量の抗菌薬を投与することは治療効果の確保及び耐性菌の出現防止の観点から期待できると考えられる。現在、アモキシシリン (AMPC) は、本邦で承認されている小児の最大投与量が 40mg/kg/日である一方で、海外では幅広い疾患及び菌種に対してより高用量 (最大量として 90~150mg/kg/日) の投与が承認されている。また、海外教科書及びガイドラインにおいても起炎菌、重症度又は疾患等に応じて高用量の AMPC (90mg/kg/日) による治療が推奨されている。

以上を踏まえると、「欧米において標準的療法に位置付けられている (ウ)」に該当すると考える。

今回の要望内容を受けて調査した結果、本邦において PRSP に限らず他の菌種に対しても高用量 AMPC (50~80mg/kg/日) が投与されている実態があること、AMPC は幅広い抗菌スペクトルを有しており、より高用量を投与することにより、現在小児感染症領域で大きな問題とされている PRSP や淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 等の MIC の高い菌種を含め、PK/PD の観点からより多くの菌種に対し有効性が期待できること、海外では幅広い疾患及び菌種に対して高用量 AMPC (90mg/kg/日) による治療が承認されており、教科書及びガイドラインにおいても推奨されていることを踏まえると、AMPC の既承認の適応菌種及び適応症において、小児感染症に対する 1 日最大投与量を変更することは医療上意義があるものとする。

したがって、AMPC の既承認の適応菌種及び適応症において小児感染症に対する 1 日最大投与量の変更について、以下に報告することとした。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

| | |
|-------|--|
| 1) 米国 | |
| 効能・効果 | <p>感性菌 (β-ラクタマーゼ非産生菌に限る) による以下の病態の感染症の治療に用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・連鎖球菌属 (α-及び β-溶連菌株のみ)、肺炎球菌、ブドウ球菌属及びインフルエンザ菌による耳、鼻及び咽頭部の感染症 ・大腸菌、プロテウス・ミラビリス及び腸球菌による泌尿生殖器の感染症 ・連鎖球菌属 (α-及び β-溶血菌株のみ)、ブドウ球菌属及び大腸菌による皮膚ならびに皮膚付属器の感染症 ・連鎖球菌属 (α-及び β-溶血菌株のみ)、肺炎球菌、ブドウ球菌属及びインフルエンザ菌による下部呼吸器感染症 ・淋菌による男女の急性非複雑性淋菌感染症 (肛門生殖器及び尿道感染症) ・十二指腸潰瘍の再発リスクの低減を目的としたヘリコバクター・ピロリ (<i>H.pylori</i>) の除菌治療 <p>AMPC、クラリスロマイシン (CAM) 及びランソプラゾール (LPZ) の 3 剤</p> |

| | <p>併用療法</p> <p>AMPC、CAM 及び LPZ による 3 剤併用療法は、<i>H.pylori</i> 感染及び十二指腸潰瘍（活動性の十二指腸潰瘍、又は 1 年以内に十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者）における <i>H.pylori</i> の除菌に対して適用される。<i>H.pylori</i> の除菌は十二指腸潰瘍の再発リスクを低減することが証明されている。</p> <p>AMPC 及び LPZ の 2 剤併用療法</p> <p>AMPC と LPZ の徐放性カプセルによる 2 剤併用療法は <i>H.pylori</i> 感染ならびに CAM に対してアレルギーのある、あるいは CAM の投与に対し不耐性である患者ないし CAM に対する耐性が疑われる場合の十二指腸潰瘍（活動性の十二指腸潰瘍、又は 1 年以内に十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者）における <i>H.pylori</i> の除菌に対して適用される。<i>H.pylori</i> の除菌は、十二指腸潰瘍の再発リスクを低減することが証明されている。</p> <p>薬剤耐性菌の発生を抑制し、AMPC 又はその他の抗菌剤の抗菌作用を持続させるため、AMPC は、薬剤感受性が証明された、あるいは強く疑われる菌株による感染の治療又は予防にのみ使用するべきである。培養及び感受性試験の結果が得られている場合には、その結果にしたがって抗菌剤を選択又は調整することを考慮すべきである。そのようなデータがない場合には、当該地域における疫学データ又は薬剤感受性データをもって経験的な治療法を選択してもよい。必要とされる外科処置を実施すべきである。</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|---------------------------------|--|------------|---------------------------------|---------|--------|---------------------------------|--|----|---------------------------------|--|-------|--------------|---------------------------------|--|
| 用法・用量 | <p>カプセル、チュアブル錠、経口懸濁液の投与は、食事のタイミングを考慮しなくてもよい。400mg の経口懸濁液、400mg の口腔内崩壊錠及び 875mg 錠は軽食とともに服用した場合のみにおいてその効果が検討されている。200mg 及び 500mg 製剤については、食事の影響が検討されていない。</p> <p>新生児及び 12 週齢（3 カ月齢）以下の乳児：この年齢層においては AMPC の排泄に関与する腎機能が十分に発達していないため、AMPC の最高投与量を 30mg/kg/日、12 時間おきに分 2 とすることが推奨される。</p> <p>成人及び 3 カ月齢以上の小児：</p> <table border="1" data-bbox="375 1680 1412 2024"> <thead> <tr> <th>感染部位</th> <th>重症度^a</th> <th>成人における通常用量</th> <th>3 カ月齢以上の小児における通常用量^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">耳/鼻/咽頭部</td> <td>軽度/中等度</td> <td>12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg</td> <td>25mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 20mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与</td> </tr> <tr> <td>重度</td> <td>12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg</td> <td>45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与</td> </tr> <tr> <td>下部呼吸器</td> <td>軽度/中等度 又は 重度</td> <td>12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg</td> <td>45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与</td> </tr> </tbody> </table> | 感染部位 | 重症度 ^a | 成人における通常用量 | 3 カ月齢以上の小児における通常用量 ^b | 耳/鼻/咽頭部 | 軽度/中等度 | 12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg | 25mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 20mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 | 重度 | 12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg | 45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 | 下部呼吸器 | 軽度/中等度 又は 重度 | 12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg | 45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 |
| 感染部位 | 重症度 ^a | 成人における通常用量 | 3 カ月齢以上の小児における通常用量 ^b | | | | | | | | | | | | | |
| 耳/鼻/咽頭部 | 軽度/中等度 | 12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg | 25mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 20mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 | | | | | | | | | | | | | |
| | 重度 | 12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg | 45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 | | | | | | | | | | | | | |
| 下部呼吸器 | 軽度/中等度 又は 重度 | 12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg | 45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--------------------------------|--------|------------------------------------|--|
| 皮膚/皮膚付属器 | 軽度/中等度 | 12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg | 25mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 20mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 |
| | 重度 | 12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg | 45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 |
| 泌尿生殖器 | 軽度/中等度 | 12 時間おきに 500mg 又は 8 時間おきに 250mg | 25mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 20mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 |
| | 重度 | 12 時間おきに 875mg 又は 8 時間おきに 500mg | 45mg/kg/日を分 2 で 12 時間おきに投与又は 40mg/kg/日を分 3 で 8 時間おきに投与 |
| 急性・非複雑性淋菌感染症、男女における肛門生殖器及び尿道感染 | | 3g を単回経口投与 | 思春期前の小児： 50mg/kg の AMPC を 25mg/kg のプロベネシドとともに単回投与 注意：プロベネシドは 2 歳未満の小児には禁忌であるためそのような場合にはこの用法を使用してはならない。 |

a 感受性の低い菌の感染においては重度感染の用法にしたがって投与する。
b 小児における用量は体重 40kg 未満の例を対象とする。体重 40kg 以上の小児においては成人と同じ用量を使用する。

経口懸濁液は、溶解後、必要量の懸濁液を小児患者の舌上に直接滴下して飲用させる。代替りの服用方法として、必要量の懸濁液を調整乳、牛乳、果汁、水、ジンジャーエール又は冷たい飲料に加えて服用させてもよい。飲料に混合する場合には、調整後直ちに服用させるべきである。全投与量を服用させるため、混合した飲料の全量を服用するよう注意する。

淋菌感染患者においては、全例について梅毒感染の有無を検査すべきである。難治性の又は重度の感染症においては、より高用量の投与を考慮すべきである。

一般的注意：慢性尿路感染症の治療においては、細菌学的及び臨床的評価を頻繁に実施すべきである。上述した推奨用量よりも低い投与量は用いるべきではないが、推奨用量よりも高い投与量は時として必要になる場合がある。難治性の感染症の場合には、数週間にわたる投与が必要になることもある。投与完了後、数カ月にわたる臨床的及び／又は細菌学的評価がフォローアップとして必要になる場合もある。

淋菌感染を除き、治療は最低でも 48 時間は継続し、72 時間以降も症状が消失し、又は細菌の消失が確認されるまで継続する。化膿性連鎖球菌による感染の場合、どのような感染であっても、急性リウマチ熱の発生を予防するために最低でも 10 日間は投与を継続すべきである。

十二指腸潰瘍の再発リスク低減のための *H.pylori* 除菌治療：
AMPC、CAM 及び LPZ の 3 剤併用療法：

成人においては、AMPC 1g、CAM 500mg 及び LPZ 30mg の 3 剤を 12 時間おきに 1 日 2 回、14 日間服用する。

AMPC 及び LPZ の二併用療法：

成人においては、AMPC 1g 及び LPZ 30mg の 2 剤を 8 時間おきに 1 日 3 回、14 日間服用する。

CAM 及び LPZ の添付文書における禁忌及び警告、ならびに高齢者及び腎機能障害患者への投与に関する情報を十分に参照すること。

成人の腎機能障害患者への推奨投与量：腎機能障害患者においても、障害が重篤でない限り、投与量を減量する必要はない。糸球体ろ過率が 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者には、875mg 錠は投与すべきでない。糸球体ろ過率が 10～30mL/min の患者には、感染の重症度に応じて 500mg 又は 250mg を 12 時間おきに投与する。糸球体ろ過率が 10mL/min 未満の患者には、感染の重症度に応じて 500mg 又は 250mg を 24 時間おきに投与する。

血液透析を受けている患者には、感染の重症度に応じて 500mg 又は 250mg を 24 時間おきに投与することとし、追加の投与を血液透析の実施中又は終了直前に行ってもよい。

小児の腎機能障害患者における推奨投与量に関する情報はない。

経口用懸濁液の調整方法：投与の際、懸濁液は以下の指示にしたがって調整する。

内容物が全て粉状になるように容器を軽くたたく。必要量の約 1/3 量の水を加えて溶解し、強く振盪して内容物に水分をいきわたらせる。残量の水を加え、再度強く振盪する。

250mg/5mL 懸濁液

| 容器の容量 | 溶解に必要な水の量 |
|-------|-----------|
|-------|-----------|

| | |
|-------|------|
| 100mL | 74mL |
|-------|------|

| | |
|-------|-------|
| 150mL | 111mL |
|-------|-------|

小さじ 1 杯 (5mL) に 250mg の AMPC を含む。

400mg/5mL 懸濁液

| 容器の容量 | 溶解に必要な水の量 |
|-------|-----------|
|-------|-----------|

| | |
|-------|------|
| 100mL | 71mL |
|-------|------|

小さじ 1 杯 (5mL) に 400mg の AMPC を含む。

小児用懸濁液の調整方法：投与の際、小児用懸濁液は以下の指示にしたがって調整する。必要量の水を加えて強く振盪する。懸濁液 1mL に 50mg の AMPC を含む。

| 容器の容量 | 溶解に必要な水の量 |
|-------|-----------|
|-------|-----------|

| | |
|------------------------------|--|
| | <p style="text-align: center;">30mL 23mL</p> <p>注意：経口用懸濁液及び小児用懸濁液の調整にあたっては、使用前に十分振盪すること。固く栓をすること。調整後未使用の懸濁液は、いかなるものであっても、14日を経過した時点で廃棄すること。冷蔵保存が望ましいが必須ではない。</p> |
| 承認年月 (または米国における開発の有無) | Amoxil ^{®1)} : 1974年1月18日 |
| 備考 | なし |
| 2) 英国 (Amoxil [®]) | |
| 効能・効果 | <p><500mg/1g 注射液></p> <p>感染症の治療：AMPCは抗菌スペクトルの広い抗菌剤で、以下に示すような通常発生する細菌感染症の治療に使用される。</p> <p style="padding-left: 2em;">上部気道感染症、中耳炎、急性及び慢性気管支炎、慢性気管支敗血症、大葉性及び気管支肺炎、膀胱炎・尿道炎・腎盂腎炎、妊娠時の尿菌症、産褥性敗血症及び敗血症性流産を含む婦人科感染症、淋病、腹膜炎、腹腔性敗血症、敗血症、細菌性心内膜炎、チフス及びパラチフス熱、皮膚及び軟部組織感染症</p> <p>小児の尿路感染症においては、投与の必要性について十分に検討する必要がある。</p> <p>心内膜炎の予防：AMPCは抜歯などの手術に関連して細菌性心内膜炎を発症するリスクのある患者において、菌血症の予防を目的として投与することもできる。</p> <p>AMPCは以下のような多くの細菌に対する感受性を有し、殺菌的に作用する。</p> <p style="padding-left: 2em;">グラム陽性菌：腸球菌、肺炎球菌、化膿性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、黄色ブドウ球菌（ペニシリン感受性）、クロストリジウム属、コリネバクテリウム属、炭疽菌、リステリア菌</p> <p style="padding-left: 2em;">グラム陰性菌：インフルエンザ菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、サルモネラ属、赤痢菌、百日咳菌、ブルセラ属、淋菌、流行性髄膜炎菌、コレラ菌、パスツレラ菌</p> <p><250mg/500mg カプセル></p> <p>感染症の治療：AMPCは抗菌スペクトルの広い抗菌剤で、以下に示すような通常発生する細菌感染症の治療において使用される。</p> <p style="padding-left: 2em;">上部気道感染症、中耳炎、急性及び慢性気管支炎、慢性気管支敗血症、大</p> |

葉性及び気管支肺炎、膀胱炎・尿道炎・腎盂腎炎、妊娠時の尿菌症、産褥性敗血症及び敗血症性流産を含む婦人科感染症、淋病、腹膜炎、腹腔性敗血症、敗血症、細菌性心内膜炎、チフス及びパラチフス熱、皮膚及び軟部組織感染症、歯槽膿漏（外科的処置に付随するものとして）、消化性潰瘍（十二指腸及び胃）における *H.pylori* の除菌

小児の尿路感染症においては、投与の必要性について十分に検討する必要がある。

心内膜炎の予防：AMPC は抜歯などの手術に関連して細菌性心内膜炎を発症するリスクのある患者において、菌血症の予防を目的として投与することもできる。

抗菌剤の適正使用に関する公的・地域的ガイダンス（国によるガイダンスなど）に従うよう考慮する。治療の開始前までに結果が得られていなくてもよいが、可能であれば、原因菌の感受性試験の実施が望ましい。

<3g 分包>

感染症の治療：AMPC は抗菌スペクトルの広い抗菌剤で、以下に示すような通常発生する細菌感染症の治療において使用される。

上部気道感染症、中耳炎、急性及び慢性気管支炎、慢性気管支敗血症、大葉性及び気管支肺炎、膀胱炎・尿道炎・腎盂腎炎、妊娠時の尿菌症、産褥性敗血症及び敗血症性流産を含む婦人科感染症、淋病、腹膜炎、腹腔性敗血症、敗血症、細菌性心内膜炎、チフス及びパラチフス熱、皮膚及び軟部組織感染症、骨髄炎、歯槽膿漏（外科的処置に付随するものとして）

小児の尿路感染症においては投与の必要性について十分に検討する必要がある。

心内膜炎の予防：AMPC は抜歯などの手術に関連して細菌性心内膜炎を発症するリスクのある患者において、菌血症の予防を目的として投与することもできる。

AMPC は以下のような多くの細菌に対する感受性を有し、殺菌的に作用する。

グラム陽性菌：腸球菌、肺炎球菌、化膿性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、黄色ブドウ球菌（ペニシリン感受性）、クロストリジウム属、コリネバクテリウム属、炭疽菌、リステリア菌

グラム陰性菌：インフルエンザ菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、サルモネラ属、赤痢菌、百日咳菌、ブルセラ属、淋菌、流行性髄膜炎菌、コレラ菌、パスツレラ菌

<小児用懸濁液>

感染症の治療：AMPC は抗菌スペクトルの広い抗菌剤で、以下に示すような通

| | <p>常発生する細菌感染症の治療において使用される。</p> <p>上部気道感染症、中耳炎、急性及び慢性気管支炎、慢性気管支敗血症、大葉性及び気管支肺炎、膀胱炎・尿道炎・腎盂腎炎、妊娠時の尿菌症、産褥性敗血症及び敗血症性流産を含む婦人科感染症、淋病、腹膜炎、腹腔性敗血症、敗血症、細菌性心内膜炎、チフス及びパラチフス熱、皮膚及び軟部組織感染症、骨髄炎、歯槽膿漏（外科的処置に付随するものとして）</p> <p>小児の尿路感染症においては投与の必要性について十分に検討する必要がある。</p> <p>心内膜炎の予防：AMPC は抜歯などの手術に関連して細菌性心内膜炎を発症するリスクのある患者において、菌血症の予防を目的として投与することもできる。</p> <p>抗菌剤の適正使用に関する公的・地域的ガイドンス（国によるガイドンスなど）に従うよう考慮する。治療の開始前までに結果が得られていなくてもよいが、可能であれば、原因菌の感受性試験の実施が望ましい。</p> | | | | | | | | | | |
|--|--|--|-------------------------------------|--|------|----|--|---------------|--|-------------------------------------|--|
| 用法・用量 | <p><500mg/1g 注射液></p> <p>感染症の治療：</p> <p>成人用量（高齢者を含む）：</p> <p>中等度の感染症の場合には、8 時間おきに（必要に応じて頻度を増やしてもよい）500mg を筋肉内投与する（静脈内投与の方が適当である場合には、投与速度を緩徐とする）。</p> <p>重度の感染症の場合には、6 時間おきに 1g を静脈内投与する。</p> <p>小児用量（10 歳以下）：</p> <p>50～100mg/kg/日を分割投与する。</p> <p>経口投与が不可能又は不適切と判断される場合、特に重度の感染症において緊急の治療が必要とされる場合には、非経口経路により投与する。</p> <p>腎機能障害患者においては、腎障害の程度に依存して薬物の排泄が遅延することがあるため、1 日あたりの用量を減量することを考慮する。</p> <p>心内膜炎の予防：</p> <table border="1" data-bbox="373 1682 1412 1928"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 1682 587 1742">病態</th> <th data-bbox="587 1682 719 1742"></th> <th data-bbox="719 1682 916 1742">成人用量（含高齢者）</th> <th data-bbox="916 1682 1139 1742">小児用量</th> <th data-bbox="1139 1682 1412 1742">備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 1742 587 1928">歯科領域における施術：過去 1 カ月以内にペニシリンの投与を受けていない患者の抜歯、</td> <td data-bbox="587 1742 719 1928">全身麻酔を受けていない場合</td> <td data-bbox="719 1742 916 1928">施術 1 時間前に 3g の AMPC を経口投与、必要に応じて 6 時間後に 2 回目の投与を考慮する</td> <td data-bbox="916 1742 1139 1928">10 歳未満：成人用量の半量 5 歳未満：成人用量の 1/4 量</td> <td data-bbox="1139 1742 1412 1928">注 1) AMPC による感染予防が 1 カ月以内に 2 回実施される場合には、薬剤耐性連鎖球菌の発現は問題にならないが、より頻繁に感染</td> </tr> </tbody> </table> | 病態 | | 成人用量（含高齢者） | 小児用量 | 備考 | 歯科領域における施術：過去 1 カ月以内にペニシリンの投与を受けていない患者の抜歯、 | 全身麻酔を受けていない場合 | 施術 1 時間前に 3g の AMPC を経口投与、必要に応じて 6 時間後に 2 回目の投与を考慮する | 10 歳未満：成人用量の半量 5 歳未満：成人用量の 1/4 量 | 注 1) AMPC による感染予防が 1 カ月以内に 2 回実施される場合には、薬剤耐性連鎖球菌の発現は問題にならないが、より頻繁に感染 |
| 病態 | | 成人用量（含高齢者） | 小児用量 | 備考 | | | | | | | |
| 歯科領域における施術：過去 1 カ月以内にペニシリンの投与を受けていない患者の抜歯、 | 全身麻酔を受けていない場合 | 施術 1 時間前に 3g の AMPC を経口投与、必要に応じて 6 時間後に 2 回目の投与を考慮する | 10 歳未満：成人用量の半量 5 歳未満：成人用量の 1/4 量 | 注 1) AMPC による感染予防が 1 カ月以内に 2 回実施される場合には、薬剤耐性連鎖球菌の発現は問題にならないが、より頻繁に感染 | | | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|------------------------------------|---|---|---|
| | 歯石除去又は歯肉組織を含む手術における感染の予防 (注意:心臓弁置換術を施されている患者においては当該手術を実施した病院と協議のこと。下記参照) | 全身麻酔を受けているが、抗菌剤の経口投与が適切であると判断される場合 | 初回投与:麻酔4時間前に3gのAMPCを経口投与し、施術後速やかに1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与する | | 予防の実施が必要となる場合、又は過去1カ月以内にペニシリンによる治療を受けている場合には代替抗菌剤の使用が推奨される 注2) 注射時の疼痛を最小限に抑えるため、AMPCは500mgを1%リドカイン溶液に溶解し、2回に分けて注射により投与する |
| | | 全身麻酔を受けていて、抗菌剤の経口投与が不適切と判断される場合 | 施術直前に1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgを経口投与する | | |
| | 歯科領域における施術:病院への照会が推奨される患者の場合 a) 過去1カ月以内にペニシリンを投与されており、全身麻酔が適用される患者 b) 心臓弁置換術を施されており、全身麻酔が適用される患者 c) 過去に1回以上心内膜炎に罹患したことのある患者 | | 初回投与:投与可能であれば麻酔直前に、又は外科処置施術15分前に、1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、施術6時間後に500mgのAMPCを経口投与する | 10歳未満:AMPCの用量は成人の半量、GMの用量は2mg/kgとする 5歳未満:AMPCの用量は成人の1/4量、GMの用量は2mg/kgとする | 上記注2)参照 注3) AMPCとGMは同じ注射筒内で混合してはならない 注4) GMの添付文書に記載されている適切なデータを参照のこと |
| | 泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着: 尿路感染症を認めない、あるいは全身麻酔下で泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着を行った患者における予防 産婦人科的及び消化管における外科処置を実施された患者について、通常の感染予防は心臓弁置換術が施されている患者においてのみ推奨される | | 初回投与:施術直前に1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを経口投与又は状態に応じて静脈内あるいは筋肉内投与する | | 上記注2)、注3)、注4)参照 |
| | 上部気道における手術又は医療器具の装着 | 心臓弁置換術を施されている患者以外の場合 | 施術直前に1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを静脈内又は筋肉内投与する | 10歳未満:成人用量の半量 5歳未満:成人用量の1/4量 | 上記注2)参照 注5) AMPCの2回目の投与にはAMPCシロップ Sucrose-Free/Dye-Freeを経口投与してもよい |
| | | 心臓弁置換術を施されている患者 | 初回投与:施術直前に1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを静 | 10歳未満:AMPCの用量は成人の半量、GMの用量は2mg/kgとする 5歳未満:AMPCの用量は成人の1/4量、GMの用量 | 上記注2)、注3)、注4)、注5)参照 |

| | | | | |
|--|--|-----------------|--------------|--|
| | | 脈内又は筋肉 内投与する | は 2mg/kg とする | |
| <p>GM：ゲンタマイシン</p> <p>投与経路：静脈内投与、静脈内持続投与又は筋肉内投与</p> <p><250mg/500mg カプセル></p> <p>感染症の治療：</p> <p>成人用量（高齢者を含む）：</p> <p>成人における通常用量：250mg を 1 日に 3 回投与し、より重度の感染症の場合には 500mg の 1 日 3 回投与まで増量してもよい。</p> <p>高用量による治療（最大推奨用量としては 6g/日の分割経口投与）：重度又は再発性の化膿性呼吸器感染症の治療において、当該治療法が適当である症例では 3g を 1 日に 2 回投与する。</p> <p>短期治療法：単純急性尿路感染症：3g を 10 又は 12 時間間隔で 2 回投与； 歯槽膿漏：3g を 8 時間間隔で 2 回投与；淋病：3g を単回投与</p> <p>腎機能障害患者への投与量：重度の腎機能障害患者においては投与量を減量すべきである。クレアチニンクリアランス（CLcr）が 30mL/min 未満の患者においては、投与間隔の延長と 1 日投与量の減量を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・糸球体ろ過率が 30mL/min 超の場合：投与量の調整は必要ない ・糸球体ろ過率が 10～30mL/min の場合：AMPC の最大投与量を 500mg の 1 日 2 回とする ・糸球体ろ過率が 10mL/min 未満の場合：AMPC の最大投与量を 500mg/日とする <p>消化性潰瘍（十二指腸及び胃）における <i>H.pylori</i> の除菌：AMPC をプロトンポンプインヒビター（PPI）及び他の抗菌剤とともに、以下に示す用量で投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・オメプラゾール（OPZ）：40mg/日、AMPC：1g を 1 日 2 回、CAM：500mg、1 日 2 回、7 日間 又は ・OPZ：40mg/日、AMPC：750mg～1g を 1 日 2 回、メトロニダゾール（MNZ）：400mg、1 日 3 回、7 日間 <p>体重 40kg 未満の小児：<u>小児においては、疾患、重篤度及び病原体の感受性に応じて、40～90mg/kg/日を 2～3 回に分割して投与*する（3g/日を超えないこと）</u></p> <p>*薬物動態学/薬力学データにより、1 日 3 回投与の方がより高い有効性を示すことが示唆されているため、1 日 2 回投与は上限付近の高用量を使用する場合においてのみ推奨される。</p> | | | | |

体重 40kg 以上の小児においては、成人における通常用量を用いる。

腎機能障害を有する体重 40kg 未満の小児：

| CLcr (mL/min) | 投与量 | 投与間隔 |
|---------------|------|-----------------|
| 30 超 | 通常用量 | 調整不要 |
| 10～30 | 通常用量 | 12 時間 (用量は 2/3) |
| 10 未満 | 通常用量 | 24 時間 (用量は 1/3) |

6 カ月齢未満の幼児には AMPC 小児用懸濁液の使用が推奨される。

特殊なケースにおける推奨用量

扁桃炎：50mg/kg/日を 2 回に分割投与する

急性中耳炎：ペニシリンに対する感受性が減弱した肺炎球菌の罹患率が高い地域にあつては、国又は地域のガイドランスにしたがって投与する。重度及び再発性の急性中耳炎で、特に服薬コンプライアンスに問題がある場合においては、3～10 歳の小児における代替療法として、750mg の 1 日 2 回投与を 2 日間継続することが推奨される。

初期のライム病（孤在性遊走性紅斑）：50mg/kg/日を 3 回に分割投与、14～21 日以上継続する。

心内膜炎の予防：

| 病態 | | 成人用量 (含高齢者) | 小児用量 (体重 40kg 未満) | 備考 |
|---|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| 歯科領域における 手術： 過去 1 カ月以内に ペニシリンの投与を 受けていない患者の 抜歯、歯石除去又は 歯肉組織を含む手術 における感染の予防 (注意：心臓弁置換 術を施されている患 者においては当該手 術を実施した病院と 協議のこと。下記参 照) | 全身麻酔を受けていない場合 | 手術前 1 時間前に 3g の AMPC を経口投与、必要に応じて 6 時間後に 2 回目の投与をしてもよい | 50mg/kg の AMPC を外科処置の 1 時間前に単回投与する | 注 1) AMPC による感染予防が 1 カ月以内に 2 回実施される場合には、薬剤耐性連鎖球菌の発現は問題にならないが、より頻繁に感染予防の実施が必要となる場合、又は過去 1 カ月以内にペニシリンによる治療を受けている場合には代替抗菌剤の使用が推奨される 注 2) 注射時の疼痛を最小限に抑えるため、AMPC は 500mg を 1% リドカイン溶液に溶解し、2 回に分けて注射により投与する |
| | 全身麻酔を受けているが、抗菌剤の経口投与が適切であると判断される場合 | 初回投与：麻酔 4 時間前に 3g の AMPC を経口投与し、手術後速やかに 3g の AMPC を経口投与 (又は、経口投与で耐性がなければ 1g の AMPC を静脈内又は筋肉内投与) する | | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|--|---------------------------------|---|------------------------------------|--|
| | | 全身麻酔を受けていて、抗菌剤の経口投与が不適切と判断される場合 | 施術直前に 1g の AMPC を静脈内又は筋肉内投与し、6 時間後に 500mg を経口投与する | | |
| | 歯科領域における外科処置：病院への照会が推奨される患者の場合 a) 過去 1 カ月以内にペニシリンを投与されており、全身麻酔が適用される患者 b) 心臓弁置換術を施されており、全身麻酔が適用される患者 c) 過去に 1 回以上心内膜炎に罹患したことのある患者 | | 初回投与：投与可能であれば麻酔直前に、又は施術 15 分前に、1g の AMPC を 120mg の GM とともに静脈内又は筋肉内投与し、6 時間後に 500mg の AMPC を経口投与する | 50mg/kg の AMPC を外科処置の 1 時間前に単回投与する | 上記注 2) 参照 注 3) AMPC と GM は同じ注射筒内で混合してはならない 注 4) GM の添付文書に記載されている適切なデータを参照のこと |
| | 泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着： 尿路感染症を認めない、あるいは全身麻酔下で泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着を行った患者における予防産婦人科的及び消化管における手術を実施された患者について、通常の感染予防は心臓弁置換術が施されている患者においてのみ推奨される | | 初回投与：施術直前に 1g の AMPC を 120mg の GM とともに静脈内又は筋肉内投与し、6 時間後に 500mg の AMPC を経口投与あるいは状態に応じて静脈内又は筋肉内投与する | | 上記注 2) 、注 3) 、注 4) 参照 |
| | 上部気道における手術又は医療器具の装着 | 心臓弁置換術を施されている患者以外の場合 | 施術直前に 1g の AMPC を静脈内又は筋肉内投与し、6 時間後に 500mg の AMPC を静脈内又は筋肉内投与する | 50mg/kg の AMPC を外科処置の 1 時間前に単回投与する | 上記注 2) 参照 注 5) AMPC の 2 回目の投与には AMPC シロップ SF/DF を経口投与してもよい |
| | | 心臓弁置換術を施されている患者 | 初回投与：施術直前に 1g の AMPC を 120mg の GM とともに静脈内又は筋肉内投与し、6 時間後に 500mg の AMPC を静脈内又は筋肉内投与する | 50mg/kg の AMPC を外科処置の 1 時間前に単回投与する | 上記注 2) 、注 3) 、注 4) 、注 5) 参照 |
| 投与経路：経口投与 <3g 分包> 感染症の治療： | | | | | |

成人用量（高齢者を含む）

成人における通常用量：250mg を 1 日に 3 回投与し、より重度の感染症の場合には 500mg の 1 日 3 回投与まで増量してもよい。

高用量による治療（最大推奨用量としては 6g/日の分割経口投与）：重度又は再発性の化膿性呼吸器感染症の治療において、当該治療法が適当である症例では 3g を 1 日に 2 回投与する。

短期治療法：単純急性尿路感染症：3g を 10～12 時間間隔で 2 回投与；歯槽膿漏：3g を 8 時間間隔で 2 回投与；淋病：3g を単回投与

体重 40kg 未満の小児：

小児においては、疾患、重篤度及び病原体の感受性に応じて 40～90mg/kg/日を 2～3 回に分割して投与する（3g/日を超えないこと）

体重 40kg 以上の小児においては成人における通常用量を用いる。

特殊なケースにおける推奨用量

扁桃炎：50mg/kg/日を 2 回に分割投与する

急性中耳炎：ペニシリンに対する感受性が減弱した肺炎球菌の罹患率が高い地域にあっては、国又は地域のガイダンスにしたがって投与する。重度及び再発性の急性中耳炎で、特に服薬コンプライアンスに問題がある場合においては、3～10 歳の小児における代替療法として、750mg の 1 日 2 回投与を 2 日間継続することが推奨される。

初期のライム病（孤在性遊走性紅斑）：50mg/kg/日を 3 回に分割投与、14～21 日以上継続する。

6 カ月齢未満の幼児には AMPC 小児用懸濁液の使用が推奨される。

心内膜炎の予防：

| 病態 | | 成人用量（含高齢者） | 小児用量（体重 40kg 未満） | 備考 |
|---|----------------------------------|--|------------------------------------|---|
| 歯科領域における施術： 過去 1 カ月以内にペニシリンの投与を受けていない患者の抜歯、 歯石除去又は歯肉組織を含む手術における感染の予防 （注意：心臓弁置換術を施されている患者においては当該手術を | 全身麻酔を受けていない場合 | 施術 1 時間前に 3g の AMPC を経口投与、必要に応じて 6 時間後に 2 回目の投与を考慮する | 50mg/kg の AMPC を外科処置の 1 時間前に単回投与する | 注 1) AMPC による感染予防が 1 カ月以内に 2 回実施される場合には、薬剤耐性連鎖球菌の出現は問題にはならないが、より頻繁に感染予防の実施が必要となる場合、又は過去 1 カ月以内にペニシリンによる治療を受けている場合には代替抗菌剤の使用が推奨される 注 2) 注射時の疼痛を |
| | 全身麻酔を受けているが、抗菌剤の経口投与が適切であると判断される | 初回投与：麻酔 4 時間前に 3g の AMPC を経口投与し、施術後速やかに 3～1g の AMPC を経口ないし静脈内又は筋肉内投与 | | |

| | | | | | |
|---------------------|---|---|--|--|---|
| | 実施した病院と協議のこと。下記参照) | 場合 | する | | 最小限に抑えるため、AMPCは500mgを1%リドカイン溶液に溶解し、2回に分けて注射により投与する |
| | | 全身麻酔を受けていて、抗菌剤の経口投与が不適切と判断される場合 | 施術直前に1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgを経口投与する | | |
| | 歯科領域における外科処置：病院への照会が推奨される患者の場合 a) 過去1カ月以内にペニシリンを投与されており、全身麻酔が適用される患者 b) 心臓弁置換術を施されており、全身麻酔が適用される患者 c) 過去に1回以上心内膜炎に罹患したことのある患者 | | 初回投与：投与可能であれば麻酔直前に、又は施術15分前に、1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを経口投与する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 上記注2) 参照 注3) AMPCとGMは同じ注射筒内で混合してはならない 注4) GMの添付文書に記載されている適切なデータを参照のこと |
| | 泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着： 尿路感染症を認めない、あるいは全身麻酔下で泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着を行った患者における予防産婦人科的及び消化管における外科処置を実施された患者について、通常の感染予防は心臓弁置換術が施されている患者においてのみ推奨される | | 初回投与：施術直前に1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを経口投与あるいは状態に応じて静脈内又は筋肉内投与する | | 上記注2)、注3)、注4) 参照 |
| 上部気道における手術又は医療器具の装着 | 心臓弁置換術を施されている患者以外の場合 | 初回投与：施術直前に1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを静脈内又は筋肉内投与する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 上記注2) 参照 注5) AMPCの2回目の投与にはAMPCシロップ Sucrose-Free / Dye-Free を経口投与してもよい | |
| | 心臓弁置換術を施されている患者 | 施術直前に1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを静脈内又は筋肉内投与する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 上記注2)、注3)、注4)、注5) 参照 | |

腎機能障害患者への投与量：

重度の腎機能障害患者においては、投与量を減量すべきである。CLcr が 30mL/min 未満の患者においては、投与間隔の延長と 1 日投与量の減量を考慮する。

腎機能障害を有する体重 40kg 未満の小児：

| CLcr (mL/min) | 投与量 | 投与間隔 |
|---------------|------|-----------------|
| 30 超 | 通常用量 | 調整不要 |
| 10~30 | 通常用量 | 12 時間 (用量は 2/3) |
| 10 未満 | 通常用量 | 24 時間 (用量は 1/3) |

投与経路：経口投与

<小児用懸濁液>

感染症の治療：

成人用量（高齢者を含む）：

成人における通常用量：250mg を 1 日に 3 回投与し、より重度の感染症の場合には 500mg の 1 日 3 回投与まで増量してもよい。

高用量による治療（最大推奨用量としては 6g/日の分割経口投与）：重度又は再発性の化膿性呼吸器感染症の治療において、当該治療法が適当である症例では 3g を 1 日に 2 回投与する。

短期治療法：単純急性尿路感染症：3g を 10~12 時間間隔で 2 回投与；歯槽膿漏：3g を 8 時間間隔で 2 回投与；淋病：3g を単回投与

体重 40kg 未満の小児：

小児においては、疾患、重篤度及び病原体の感受性に応じて 40~90mg/kg/日を 2~3 回に分割して投与する（3g/日を超えないこと）

体重 40kg 以上の小児においては成人における通常用量を用いる。

薬物動態学/薬力学データにより、1 日 3 回投与の方がより高い有効性を示すことが示唆されているため、1 日 2 回投与は上限付近の高用量を使用する場合においてのみ推奨される。

特殊なケースにおける推奨用量

扁桃炎：50mg/kg/日を 2 回に分割投与する

急性中耳炎：ペニシリンに対する感受性が減弱した肺炎球菌の罹患率が高い地域にあっては、国又は地域のガイドランスにしたがって投与する。重度及び再発性の急性中耳炎で、特に服薬コンプライアンスに問題がある場合におい

ては、3～10歳の小児における代替療法として、750mgの1日2回投与を2日間継続することが推奨される。

初期のライム病（孤在性遊走性紅斑）：50mg/kg/日を3回に分割投与、14～21日以上継続する。

腎機能障害患者への投与量：

重度の腎機能障害患者においては投与量を減量すべきである。CLcrが30mL/min未満の患者においては、投与間隔の延長と1日投与量の減量を考慮する。

- ・糸球体ろ過率が30mL/min超の場合：投与量の調整は必要ない
- ・糸球体ろ過率が10～30mL/minの場合：AMPCの最大投与量を500mgの1日2回とする
- ・糸球体ろ過率が10mL/min未満の場合：AMPCの最大投与量を500mg/日とする

腎機能障害を有する体重40kg未満の小児：

| CLcr (mL/min) | 投与量 | 投与間隔 |
|---------------|------|--------------|
| 30超 | 通常用量 | 調整不要 |
| 10～30 | 通常用量 | 12時間（用量は2/3） |
| 10未満 | 通常用量 | 24時間（用量は1/3） |

6カ月齢未満の幼児にはAMPC小児用懸濁液の使用が推奨される。

心内膜炎の予防：

| 病態 | | 成人用量（含高齢者） | 小児用量（体重40kg未満） | 備考 |
|--|------------------------------------|--|-------------------------------|---|
| 歯科領域における施術： 過去1カ月以内にペニシリンの投与を受けていない患者の抜歯、 歯石除去又は歯肉組織を含む手術における感染の予防 （注意：心臓弁置換術を施されている患者においては当該手術を実施した病院と | 全身麻酔を受けていない場合 | 施術1時間前に3gのAMPCを経口投与、必要に応じて6時間後に2回目の投与を考慮する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 注1) AMPCによる感染予防が1カ月以内に2回実施される場合には、薬剤耐性連鎖球菌の発現は問題にならないが、より頻繁に感染予防の実施が必要となる場合、又は過去1カ月以内にペニシリンによる治療を受けている場合には代替抗菌剤の使用が推奨される 注2) 注射時の疼痛を最小限に抑えるため、 |
| | 全身麻酔を受けているが、抗菌剤の経口投与が適切であると判断される場合 | 初回投与：麻酔4時間前に3gのAMPCを経口投与し、施術後速やかに3～1gのAMPCを経口ないし静脈内又は筋肉内投与する | | |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------|--|-------------------------------|---|
| | 協議のこと。下記参照) | 全身麻酔を受けていて、抗菌剤の経口投与が不適切と判断される場合 | 初回投与：施術直前に1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgを経口投与する | | AMPCは500mgを1%リドカイン溶液に溶解し、2回に分けて注射により投与する |
| | 歯科領域における施術：病院への照会が推奨される患者の場合 a) 過去1カ月以内にペニシリンを投与されており、全身麻酔が適用される患者 b) 心臓弁置換術を施されており、全身麻酔が適用される患者 c) 過去に1回以上心内膜炎に罹患したことのある患者 | | 投与可能であれば麻酔直前に、又は歯科手術15分前に、1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを経口投与する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 上記注2) 参照 注3) AMPCとGMは同じ注射筒内で混合してはならない 注4) GMの添付文書に記載されている適切なデータを参照のこと |
| | 泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着： 尿路感染症を認めない、あるいは全身麻酔下で泌尿生殖器の手術又は医療器具の装着を行った患者における予防産婦人科的及び消化管における外科処置を実施された患者について、通常の感染予防は心臓弁置換術が施されている患者においてのみ推奨される | | 初回投与：施術直前に1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを経口投与あるいは状態に応じて静脈内又は筋肉内投与する | | 上記注2)、注3)、注4) 参照 |
| | 上部気道における手術又は医療器具の装着 | 心臓弁置換術を施されている患者以外の場合 | 施術直前に1gのAMPCを静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを静脈内又は筋肉内投与する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 上記注2) 参照 注5) AMPCの2回目の投与にはAMPCシロップ Sucrose-Free / Dye-Free を経口投与してもよい |
| | | 心臓弁置換術を施されている患者 | 初回投与：施術直前に1gのAMPCを120mgのGMとともに静脈内又は筋肉内投与し、6時間後に500mgのAMPCを静脈内又は筋肉内投与する | 50mg/kgのAMPCを外科処置の1時間前に単回投与する | 上記注2)、注3)、注4)、注5) 参照 |
| <p>投与経路：経口投与</p> <p>投与は症状が消失した後も2～3日は継続する。β型溶血性連鎖球菌の感染においては、いかなるものにおいても、病原体を確実に排除するため、少なくとも</p> | | | | | |

| | |
|--------------------------|---|
| | 10 日間は治療を継続する。 |
| 承認年月 (または英国における開発の有無) | Amoxil 500mg/1g 注射液 ^{2,3)} : 1998 年 10 月 13 日 Amoxil 250mg/500mg カプセル ^{4,5)} : 1972 年 4 月 19 日 Amoxil 3g 分包 ⁶⁾ : 2002 年 12 月 3 日 Amoxil 小児用懸濁液 ⁷⁾ : 1972 年 3 月 7 日 |
| 備考 | なし |
| 3) 独国 | |
| 効能・効果 | <p>β-ラクタマーゼ非産生 AMPC 感性 [又はアンピシリン (ABPC) 感性] グラム陽性菌及びグラム陰性が原因であり、様々な部位及び重症度の急性及び慢性の感染症のうち、経口投与治療が利用可能な以下の感染症の治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 耳鼻咽喉科領域の感染症 (例えば中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽頭炎) - 上下気道の感染症 (百日咳を含む) - 腎臓及び尿路の感染症 - 生殖器の感染症 (淋病を含む) - 胆道の感染症 - 消化管の感染症 (200mg/4mL 経口懸濁液用散剤は、さらに以下の用途に用いる：確定診断された <i>H.pylori</i> 感染症における 3 剤併用療法) - 皮膚・軟部組織の感染症 <p>1000mg 発泡錠及び 200mg/4mL 経口懸濁液用散剤は、さらに以下の用途に用いる：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 心内膜炎の予防 - 腸チフス (慢性保菌者の除菌も含む)、フルオロキノロンが使用できない場合常に使用する - 骨炎、骨髄炎 - リステリア症 <p>AMPC を使用する際は、抗菌活性を有する有効成分の適正使用に関する国内及び国際的に認められたガイドラインを考慮すること。</p> |
| 用法・用量 | <p>AMPC の用量は、患者の年齢、体重及び腎機能、感染症の重症度及び部位、ならびに推定又は同定された病原菌に応じて適宜増減する。</p> <p>投与間隔はできるだけ等間隔にすること：1 日 3 回投与の場合は、8 時間ごと、1 日 2 回投与の場合は、12 時間ごとに投与する。</p> <p>通常、体重 40kg 以下の小児 (概ね 12 歳以下) には 1 日用量を 3 回に分けて投与 (8 時間おきに投与) することが推奨される。</p> |

<1000mg フィルムコート錠、1000mg 発泡錠>

成人、青年及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）

成人、青年及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）に経口投与する場合は、AMPC 1 日 1500～3000mg を 3～4 回に分けて投与する。1 日用量を 2 分割（12 時間おきに投与）してもよい。2 分割する場合は、十分に高い AMPC の血中濃度を維持するために、1 日用量を高めに設定すること。

重症の感染症に対しては、AMPC の 1 日用量を 4000～6000mg まで増量することができる。

体重 40kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）

体重 40kg 以下の小児には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50～100mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 3～4 回に分けて投与する。

個々の症例において体重が年齢と一致しない場合、用量は基本的に体重を基に設定する。

1000mg フィルムコート錠に関する追加情報

フィルムコート錠は嚙まずに服用するので、乳児及び概ね 6 歳以下の小児には適していない。これらの患者には、他の剤形が用意されている。

<200mg/4mL 経口懸濁液用散剤>

本剤のバイアルは、小児には開けにくいキャップがついている。このキャップは、下に押すと同時に時計と反対回りにねじって開けることができる。

1 箱には、以下の目盛がついた 4mL の計量スプーンが同梱されている：

1mL（AMPC 50mg 相当）、2mL（AMPC 100mg 相当）、及び 4mL（1 杯、AMPC 200mg 相当）。

計量スプーン 1 杯（4mL）の調製済み懸濁液は、AMPC 200mg に相当する。

成人、青年、及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）

成人、青年、及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）に懸濁液を投与する場合、推奨される 1 日用量は AMPC として 1 日 1500～3000mg、すなわち懸濁液 3～4（～5）匙を 1 日 3 回である。1 日用量を 2 分割（12 時間おきに投与）してもよい。2 分割する場合は、十分に高い AMPC の血中濃度を維持するために 1 日用量を高めに設定すること。

重症の感染症に対しては、AMPC の 1 日用量を 4000～6000mg まで増量することができる。

体重 40kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）

体重 40kg 以下の小児には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50～100mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 3～4 回に分けて投与する。

用量決定の要因は患児の体重である。調整済み懸濁液の用量の目安を後段の表に示す。

特殊な用量

確定診断された *H.pylori* 感染症の治療

成人、青年、及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）には、AMPC 1000mg を他の抗菌剤（通常 CAM 又は MNZ）及び PPI（例えば OPZ）との 3 剤併用で 1 日 2 回、7 日間投与する。

体重 40kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 2 回に分けて（12 時間おきに投与）7 日間投与する。他の抗菌剤（通常 CAM 又は MNZ）及び PPI（例えば OPZ）との 3 剤併用で使用する。

H.pylori の除菌は、薬剤投与終了後 4～6 週の時点で適切な検査を実施して確認する。

除菌に失敗した場合には、再度治療を開始する前に胃粘膜生検を実施し、耐性の有無について調べること。

女性の単純性尿路感染症の治療

女性の単純性尿路感染症に対しては、AMPC 3000mg を 1 回経口投与することができる。

単純性淋病に対しては、AMPC 3000mg 単独、又は場合によってプロベネシドとの併用による単回投与の有効性が確認されている。

心内膜炎の予防

成人、青年及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）は心内膜炎の予防のために、体重と心内膜炎の発症リスクに応じて、外科的処置の 1 時間前に AMPC 2000～3000mg を服用する。

心内膜炎の発症リスクが特に高い場合には、さらに処置後 6 時間後に AMPC 3000mg を経口投与するとよい。

入院中の成人、青年、及び体重が 40kg を超える小児（概ね 12 歳以上）

これらの患者では、外科的処置 1 時間前に AMPC 2000mg、処置後 6 時間後に場合によっては他の抗菌剤（例えば GM 1.5mg/kg 静注）との併用で AMPC 1000mg を非経口投与することができる。

体重 40kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）には、心内膜炎の予防として外科的処置の 1 時間前に体重 1kg 当たり AMPC 50mg（2000mg を上限とする）を経口投

与する。
特に心内膜炎の発症リスクが高い場合には、さらに処置後 6 時間後に体重 1kg 当たり AMPC 15mg (1000mg を上限とする) を経口投与するとよい。
入院中の 40kg 以下の小児 (概ね 12 歳以下) には、処置の 1 時間前に体重 1kg 当たり AMPC 25mg (2000mg を上限とする)、6 時間後に体重 1kg 当たり AMPC 15mg (1000mg を上限とする) を非経口的に投与することが推奨される。

腎不全患者

腎機能が著しく低下して糸球体濾過率が 30mL/min 以下の患者では、AMPC の蓄積が起こる可能性があるため、AMPC の用量を以下のように減量することが推奨される。CLcr が 20~30mL/min の患者には、通常の用量を 2/3、また CLcr が 20mL/min の患者には 1/3 に減量するとよい。必要に応じて、AMPC の血中濃度を確認しながら投与間隔を開けることもできる。

肝不全患者

肝機能が低下していても、腎機能が正常であれば用量の調整は必要ない。

用法

<1000mg フィルムコート錠>

フィルムコート錠は噛まずに、十分量の液体 (例えば水グラス 1 杯) とともに服用すること。食事中に服用しても、AMPC の吸収は影響を受けない。

<1000mg 発泡錠>

発泡錠は服用前にグラス 1 杯の水に入れ、攪拌して溶解させる。食事中に服用しても、AMPC の吸収は影響を受けない。

<200mg/4mL 経口懸濁液用散剤>

懸濁液を調製するには、バイアルの目印の線まで水道水又は炭酸を含まない飲料水を満たし、バイアルをしっかりと密封してよく振る。発生する泡が落ち着いたところで、再度水道水又は炭酸を含まない飲料水をバイアルの目印の線まで満たす。こうして調製した懸濁液を使用する。

使用にあたっては必ずバイアルをよく振り、発生する泡がなくなるまでしばらく放置すること。

注意

AMPC は有効成分特有の香りがあるが、その強さはさまざまで、効果に影響はない。

| | <p>投与期間</p> <p>投与期間については、担当医が決定する。</p> <p>AMPC は通常 7 (～10) 日間、症状消失後少なくとも 2～3 日間投与する (「特殊な用量」の項、参照)。</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> (β 溶血性連鎖球菌) の感染症の治療においては、リウマチ熱、糸球体腎炎等の続発を防ぐために AMPC を最低 10 日間投与する必要がある。</p> <table border="1" data-bbox="391 638 1393 1243"> <thead> <tr> <th>小児の体重</th> <th>年齢の目安</th> <th>50～100mg/kg 体重に相当する AMPC の 1 日用量</th> <th>計量スプーンの匙数/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5kg 以下</td> <td>3 カ月以下</td> <td>250～500mg</td> <td>1 日 4 回 1/4 匙～1/2 匙 (AMPC として 200～400mg)</td> </tr> <tr> <td>7kg 以下</td> <td>3～6 カ月</td> <td>350～700mg</td> <td>1 日 4 回 1/2 匙～1 日 3 回 1 匙 (AMPC として 400～600mg)</td> </tr> <tr> <td>10kg 以下</td> <td>6～1 カ月</td> <td>500～1000mg</td> <td>1 日 3 回 1 匙～1+1/2 匙 (AMPC として 600～900mg)</td> </tr> <tr> <td>15kg 以下</td> <td>1～3 歳</td> <td>750～1500mg</td> <td>1 日 3～4 回 1 匙～2 匙 (AMPC として 600～1600mg)</td> </tr> <tr> <td>20kg 以下</td> <td>3～6 歳</td> <td>1000～2000mg</td> <td>1 日 3～4 回 1+1/2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 900～2000mg)</td> </tr> <tr> <td>25kg 以下</td> <td>6～8 歳</td> <td>1250～2000mg</td> <td>1 日 4 回 1+1/2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 1200～2000mg)</td> </tr> <tr> <td>30kg 以下</td> <td>8～10 歳</td> <td>1500～2000mg</td> <td>1 日 4 回 2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 1600～2000mg)</td> </tr> <tr> <td>40kg 以下</td> <td>10～12 歳</td> <td>2000mg</td> <td>1 日 4 回 2+1/2 匙 (AMPC として 2000mg)</td> </tr> </tbody> </table> | 小児の体重 | 年齢の目安 | 50～100mg/kg 体重に相当する AMPC の 1 日用量 | 計量スプーンの匙数/日 | 5kg 以下 | 3 カ月以下 | 250～500mg | 1 日 4 回 1/4 匙～1/2 匙 (AMPC として 200～400mg) | 7kg 以下 | 3～6 カ月 | 350～700mg | 1 日 4 回 1/2 匙～1 日 3 回 1 匙 (AMPC として 400～600mg) | 10kg 以下 | 6～1 カ月 | 500～1000mg | 1 日 3 回 1 匙～1+1/2 匙 (AMPC として 600～900mg) | 15kg 以下 | 1～3 歳 | 750～1500mg | 1 日 3～4 回 1 匙～2 匙 (AMPC として 600～1600mg) | 20kg 以下 | 3～6 歳 | 1000～2000mg | 1 日 3～4 回 1+1/2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 900～2000mg) | 25kg 以下 | 6～8 歳 | 1250～2000mg | 1 日 4 回 1+1/2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 1200～2000mg) | 30kg 以下 | 8～10 歳 | 1500～2000mg | 1 日 4 回 2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 1600～2000mg) | 40kg 以下 | 10～12 歳 | 2000mg | 1 日 4 回 2+1/2 匙 (AMPC として 2000mg) |
|-----------------------------------|--|----------------------------------|---|----------------------------------|-------------|--------|--------|-----------|--|--------|--------|-----------|--|---------|--------|------------|--|---------|-------|------------|---|---------|-------|-------------|---|---------|-------|-------------|--|---------|--------|-------------|--|---------|---------|--------|-----------------------------------|
| 小児の体重 | 年齢の目安 | 50～100mg/kg 体重に相当する AMPC の 1 日用量 | 計量スプーンの匙数/日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5kg 以下 | 3 カ月以下 | 250～500mg | 1 日 4 回 1/4 匙～1/2 匙 (AMPC として 200～400mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7kg 以下 | 3～6 カ月 | 350～700mg | 1 日 4 回 1/2 匙～1 日 3 回 1 匙 (AMPC として 400～600mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10kg 以下 | 6～1 カ月 | 500～1000mg | 1 日 3 回 1 匙～1+1/2 匙 (AMPC として 600～900mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15kg 以下 | 1～3 歳 | 750～1500mg | 1 日 3～4 回 1 匙～2 匙 (AMPC として 600～1600mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20kg 以下 | 3～6 歳 | 1000～2000mg | 1 日 3～4 回 1+1/2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 900～2000mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25kg 以下 | 6～8 歳 | 1250～2000mg | 1 日 4 回 1+1/2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 1200～2000mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30kg 以下 | 8～10 歳 | 1500～2000mg | 1 日 4 回 2 匙～2+1/2 匙 (AMPC として 1600～2000mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40kg 以下 | 10～12 歳 | 2000mg | 1 日 4 回 2+1/2 匙 (AMPC として 2000mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認年月 (または独 国における 開発の有 無) | <p>Amoxicillin STADA フィルムコート錠⁸⁾ : 1982 年 11 月 30 日</p> <p>Amoxicillin STADA 発泡錠⁸⁾ : 1995 年 3 月 16 日</p> <p>Amoxicillin STADA 経口懸濁液用散剤⁸⁾ : 1995 年 9 月 26 日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4) 仏国 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | <p>効能・効果は、AMPC の抗菌活性及び薬物動態特性に依存する。適応症は、本剤を対象とした臨床試験の結果、及び現在入手可能である様々な抗菌薬の中で本剤が占める位置を考慮して設定された。</p> <p>適応症は、本剤に感受性を有する菌に起因する感染症に限られる。</p> <p>経口投与：</p> <p>成人及び小児：</p> <p>以下の疾患に対する初期治療：</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|-------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - 急性肺疾患 - 急性気管支炎の二次感染及び慢性気管支炎の増悪 - 耳鼻咽喉科感染症（耳炎、副鼻腔炎、A群β溶血性連鎖球菌によると評価されたアンギナ）及び口腔感染症 - 泌尿器感染症 - 男性生殖器感染症及び婦人科感染症 - 消化器感染症及び胆道系感染症 - ライム病：第1期（慢性遊走性紅斑）の治療、及び第1期後半（無力症、頭痛、発熱、関節痛などの全身徴候を伴う慢性遊走性紅斑）の治療 心内膜炎、敗血症に対する注射投与の二次治療。 細菌性心内膜炎の予防的治療。 <p>成人のみ：</p> <p>他の抗菌剤（CAM又はイミダゾール）及び胃酸分泌抑制剤との併用による、成人の胃十二指腸潰瘍における<i>H.pylori</i>の除菌。</p> <p>抗菌剤の適正使用に関する公的な勧告を考慮すること。</p> <p>注射投与：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 急性肺疾患 - 急性気管支炎の二次感染及び慢性気管支炎の増悪 - 耳鼻咽喉科感染症（耳炎、副鼻腔炎、アンギナ）及び口腔感染症 - 泌尿器感染症 - 男性生殖器感染症及び婦人科感染症 - 消化器感染症及び胆道系感染症 - 心内膜炎、敗血症 - 髄膜炎 - ライム病：第1期（慢性遊走性紅斑）の治療及び第1期後半（無力症、頭痛、発熱、関節痛などの全身徴候を伴う慢性遊走性紅斑）の治療 - 細菌性心内膜炎の予防 <p>抗菌剤の適正使用に関する公的な勧告を考慮すること。</p> |
| 用法・用量 | <p>経口投与：</p> <p>1gタイプの剤形の使用は、投与量が1日2g以上の場合に限られる。</p> <p>カプセル剤の使用は、成人及び6歳以上の小児に限られる（「使用上の注意」の項、参照）。</p> <p>経口懸濁液用散剤（バイアル入り）125mg/5mL、250mg/5mL、及び500mg/5mL：計量スプーン1杯（5mL）には、AMPC125mg、250mg、及び500mgが含まれる。</p> |

腎機能が正常な患者：

成人：

1日の通常投与量1～1.5g又は2gを2～3回に分割投与する。

1日当たりの治療費：0.34 € (1g) 、 0.52 € (1.5g) 又は0.69 € (2g)

特別な症例：

・アンギナ：1日2gを2回に分割投与する。アンギナの治療期間は6日間である。

1日当たりの治療費：0.69 €～0.90 €

・急性肺疾患：1日3g、すなわち8時間ごとに1g

1日当たりの治療費：1.32 €～1.35 €

・ライム病：

- 孤在性慢性遊走性紅斑：1日4g

- ボレリア・ブルグドルフェリの血行性播種を考える全身性徴候が発生した場合は、投与量を1日6gまで増量することができる。

治療期間は15～21日間となる。1日当たりの治療費：1.75 €～2.69 €

・心内膜炎及び敗血症（注射投与の二次治療）：投与量は24時間ごとに6g（3回以上に分割投与）まで増量可能である。1日当たりの治療費：2.63€～2.69€

・細菌性心内膜炎の予防：

- 経口投与：3gを単回投与。心内膜炎のリスクを伴う医療行為の前1時間以内に投与。

- 非経口投与の二次治療：非経口投与から6時間後に1gを経口投与。

・成人の胃十二指腸潰瘍における*H.pylori*の除菌：以下の投与計画が推奨される：

- AMPC1gをCAM 500mg及びOPZ20mgと併用し、7日間にわたって1日2回投与する。さらに、OPZ1日20mgを、進行性十二指腸潰瘍の場合は3週間追加投与し、進行性胃潰瘍の場合は3～5週間追加投与する。1日当たりの治療費：0.76 €

又は、

- AMPC1gをCAM 500mg及びLPZ 30mgと併用し、7日間にわたって1日2回投与する。さらに、LPZ 1日30mgを、進行性十二指腸潰瘍の場合は3週間追加投与し、進行性胃潰瘍の場合は3～5週間追加投与する。1日当たりの治療費：0.76 €

治療の有効性は投与計画の遵守、特に最初の7日間3剤服用の遵守が大きく影響する。

小児：

- ・通常投与量は以下のとおりである：
 - 30カ月未満の小児の場合：1日50～100mg/kgを8時間おきに3回に分割して投与
1日当たりの治療費：0.033～0.116 €/kg
 - 30カ月以上の小児の場合：1日25～50mg/kgを2回、望ましくは3回に分割投与。1日の投与量は3gを上限とする。
1日当たりの治療費：0.010～0.058 €/kg
- ・他の感染症については、1日80～100mg/kgを3回に分割投与する。
 - 急性中耳炎：72時間までの経験的治療が奏効せず、細菌学的評価によりペニシリンG低感受性肺炎球菌が明らかとなった場合、1日150mg/kgを3回に分割投与し、10日間継続する。最新の臨床データによると、この投与によりAMPCに対するMIC ≤ 2mg/Lの肺炎球菌が除菌できることが示されている。
 - 肺炎
- ・重症な感染症、ならびに心内膜炎及び敗血症について（注射投与の二次治療として）：投与量を1日150mg/kg（3～4回に分割投与）まで増量することができる。ただし、1日6gを超えてはならない。

特別な症例：

- ・アンギナ：30カ月以上の小児の場合は、1日50mg/kgを2回に分割投与。アンギナの治療期間は6日間である。
1日当たりの治療費：0.021～0.058 €/kg
- ・ライム病：
 - 孤在性の慢性遊走性紅斑：1日50mg/kg
 - ボレリア・ブルグドルフェリの血行性播種を疑う全身性徴候が発生した場合は、投与量を1日100mg/kgまで増量することができる。ただし、1日6gを超えてはならない。
治療期間は15～21日間となる。
- ・細菌性心内膜炎の予防：
 - 経口投与：75mg/kgを単回服用。心内膜炎のリスクを伴う医療行為の前1時間以内に投与。
 - 非経口投与の二次治療：非経口投与から6時間後に25mg/kgを経口投与。

腎不全の患者：

腎機能が正常な場合に処方される用量と同等の初期用量を投与し、次に疾病の重症度に応じて以下の治療を行う：

- CLcrが30mL/minを超える場合：用量調整なし：通常用量及び推奨された頻

| | |
|--|--|
| | <p>度で治療を継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - CLcrが10～30mL/minの場合：12時間ごとに初期用量の1/2 - CLcrが10mL/min未満の場合：24時間ごとに初期用量の1/2 <p>血液透析：初期用量、次に1日に初期用量の1/2を投与する。透析実施日には透析終了後に初期用量の1/2を投与する。</p> <p>用法：</p> <p>本剤は食事中又は食間に服用する。</p> <p>カプセル剤：カプセルを開封せずにコップ1杯の水で飲み下すこと。</p> <p>懸濁用錠：コップ1杯の水で直接飲み下すか、コップ1/2杯の水に懸濁して服用する。</p> <p>経口懸濁液用散剤（分包入り）：分包の中身をコップ1/2杯の水に溶解する。</p> <p>経口懸濁液用散剤（バイアル入り）：付随の計量スプーンを使用する。</p> <p>注射投与：</p> <p>溶媒にベンジルアルコールを含む筋注用製剤（500mg及び1g）は、筋注投与にのみ使用すること。</p> <p>2gの静注用製剤は、成人における静注投与での使用に特に適している。</p> <p>腎機能が正常な患者：</p> <p>投与量は適応症、感染の重症度及び感染部位、病原菌の感受性、ならびに患者の体重によって決定される：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・筋注投与： <ul style="list-style-type: none"> - 成人：1日2g、すなわち1gを1日2回注入。 1日当たりの治療費：3.16～5.76 € - 小児及び乳児：1日50mg/kg 1日当たりの治療費：0.08～0.14 €/kg ・静注投与： <ul style="list-style-type: none"> - 成人：1日2～12g - 小児及び乳児（1カ月～15歳）：1日100～200mg/kg - 未熟児又は予定日に生まれた新生児（0～1カ月）（3～4分をかけて静注投与）： <ul style="list-style-type: none"> - 未熟児（0～7日）：1日100mg/kg - 未熟児（7～30日）：1日100～150mg/kg - 予定日に生まれた新生児（0～7日）：1日100～150mg/kg - 予定日に生まれた新生児（7～30日）：1日100～200mg/kg <p>特別な症例：</p> |
|--|--|

・ライム病の場合：

- 成人：

- 孤立性の慢性遊走性紅斑：1日4g

- ボレリア・ブルグドルフェリの血行性播種を疑う全身性徴候が発生した場合は、投与量を1日6gまで増量することができる。

- 小児：

- 孤立性の慢性遊走性紅斑：1日50mg/kg

- ボレリア・ブルグドルフェリの血行性播種を疑う全身性徴候が発生した場合は、投与量を1日100mg/kgまで増量することができる。

治療期間は15～21日間となる。

・細菌性心内膜炎の予防：

非経口投与：

- 成人：心内膜炎のリスクを伴う医療行為の前1時間以内に静注用製剤を2g投与（30分間かけて注入）。次いで6時間後に1gを投与。

- 小児：心内膜炎のリスクを伴う医療行為の前1時間以内に静注用製剤を50mg/kg投与（30分間かけて注入）。次いで6時間後に25mg/kgを経口投与。

腎不全の患者：

- CLcrが30～60mL/minの場合：1日2～4g、最大投与量として1日4gの2回分割投与。

- CLcrが10～30mL/minの場合：1g、次に12時間ごとに500mg。

- CLcrが10mL/min未満の場合：1g、次に24時間ごとに500mg。

重症な感染症の場合、この投与量では不十分なことがある。AMPCの血清中濃度、場合によっては髄液中濃度を検査し、必要に応じて用量を調整することが推奨される。

用法：

筋注投与：

筋注投与用の溶媒を静注投与に使用しないこと。

成人においてはAMPC 1g以上を一度に注入しないこと。

小児においてはAMPC 25mg/kg以上を一度に注入しないこと。

500mg及び1gの注射液用散剤及び筋注用製剤の溶媒：

本溶媒により注入時に痛みを感じることはない。

乳児及び3歳未満の小児においては、筋注用製剤の溶媒ではなく、注射用水

| | | |
|------------------------------|--|------------|
| | 5mLを使用すること。 | |
| | 静注投与： 本剤には以下の投与方法がある： <ul style="list-style-type: none"> ・ □ 静脈内注入：3～4分をかけてゆっくりと注入する。 - 成人：AMPC1g以上を一度に注入しないこと。 - 小児、乳児及び新生児：25mg/kg以上を一度に注入しないこと。 ・ 間欠的注入：30～60分 - 成人：AMPC2g以上を一度に注入しないこと。 - 小児及び乳児：50mg/kg以上を一度に注入しないこと。 ・ 持続的注入 | |
| 承認年月 (または外国における 開発の有無) | Clamoxil 500mg カプセル ⁹⁾ ： | 1983年3月22日 |
| | Clamoxil 1g 懸濁用錠 ⁹⁾ ： | 1988年2月23日 |
| | Clamoxil 1g 経口懸濁液用散剤(分包) ⁹⁾ ： | 1989年6月26日 |
| | Clamoxil 500mg/5mL, 250mg/5mL, 125mg/5mL 経口懸濁液用散剤(バイアル) ⁹⁾ ： | 1983年3月22日 |
| | Clamoxil 500 mg, 1g 筋注用散剤(溶媒同梱) ⁹⁾ ： | 1982年9月27日 |
| | Clamoxil 500 mg, 1g 筋注/静注用散剤 ⁹⁾ ： | 1984年9月27日 |
| | Clamoxil 2g 静注用散剤 ⁹⁾ ： | 1982年9月27日 |
| 備考 | なし | |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

海外、国内の臨床試験に関する論文の検索条件については、別添資料1に示す。

1) 海外における成績

海外において、AMPC 高用量(80～90mg/kg/日)投与時の有効性、安全性及び薬物動態を評価した報告の概要を以下に示す。

《AMPCを用いた臨床試験》

【二重盲検並行群間無作為比較試験¹⁰⁾】

生後6～30カ月の急性中耳炎患者312例を対象に、AMPC 90mg/kg/日を10日間経口投与する群(154例)とアジスロマイシン(AZM) 30mg/kgを1回経口投与する群(158例)に無作為に割り付け、ダブルダミー法により有効性及び安全性を検討した。有効性について

は臨床症状の改善状況を基に判定を行った。有効性評価対象症例数は 306 例（AMPC 群：151 例、AZM 群：155 例）、安全性評価対象症例数は全例（312 例）であった。また、起炎菌の判定は 212 例で実施した。投与期間終了時に臨床症状の改善が認められたのは AMPC 群で 84%（127/151 例）、AZM 群で 84%（130/155 例）と両群とも効果は同程度であった。起炎菌はインフルエンザ菌が最も多く 96 株であり、うち 16 株（17%）で β -ラクタマーゼ産生が認められた。次いで肺炎球菌 92 株、モラクセラ・カタラーリス 23 株であった（混合感染を含む）。なお、肺炎球菌のうち、ペニシリン耐性菌は 35 株（18 株がペニシリン低感受性、17 株がペニシリン抵抗性）、AZM 耐性菌は 24 株であり、いずれの菌株も AMPC に感受性であった [50%の菌株の発育を阻止した MIC (MIC₅₀) = 0.03mg/L、90%の菌株の発育を阻止した MIC (MIC₉₀) = 2mg/L]。起炎菌別の効果は両群においてほぼ差がなく、肺炎球菌とインフルエンザ菌が検出された症例のみ AMPC 群で有意に改善が認められた（AMPC 群：7/7 例、AZM 群：1/4 例、 $p=0.024$ ）。なお、高用量 AMPC の有効率は、肺炎球菌（混合感染を含む）85%（40/47 株）、インフルエンザ菌（混合感染を含む）80%（37/46 株）、モラクセラ・カタラーリス 91%（10/11 株）及び化膿性連鎖球菌 88%（7/8 株）であった。一方、AZM の有効率は各々 82%（36/44 株）、76%（38/50 株）、100%（4/4 株）及び 64%（7/11 株）であった（いずれも投与期間終了時）。

副作用の発現率は、AMPC 群で 28.6%、AZM 群で 19.6%であった。主な副作用は消化器症状であり、下痢の発現率は AMPC 群で有意に高かった（AMPC 群：17.5%、AZM 群：8.2%、 $p=0.017$ ）。その他の副作用として嘔吐（8.2%）、腹痛（2%）、発疹（2.6%）が発現したが、重篤な副作用は認められなかった。

【二重盲検並行群間無作為化比較試験¹¹⁾】

生後 3 カ月を超え、体重が 18kg 以上の薬剤耐性菌感染リスクの低い小児急性中耳炎患者 162 例を対象に、無作為に高用量 AMPC（80~90mg/kg/日）経口投与群と常用量 AMPC（40~45mg/kg/日）経口投与群の 2 群（高用量群：82 例、常用量群：80 例）に割り付け、5~10 日間投与し有効性、安全性を検討した。有効性は治療開始 3~4 日後の患者の全般的な印象、症状変化、服薬遵守状況、耳科検査により評価した。有効性評価対象症例数は投与後の観察が可能であった 151 例（高用量群：75 例、常用量群：76 例）、安全性評価対象症例数は全例（162 例）であった。投与開始 3~4 日後の観察結果により治療が有効であったと判断された割合は高用量群 88%、常用量群 90%であり、両群に差は認められなかった（ $p=0.78$ ）。有害事象についても発現頻度、程度共に両群で差は認められなかった（ $p=0.67$ ）。胃腸障害の発現率は高用量群 33%、常用量群 30%と両群とも同程度であり、用量に係わらず軽度であった。発疹についても高用量群 12%、常用量群 15%と差はなく、重篤と訴えがあったものは両群ともに 3%であり、発疹による中止例は高用量群 1 例、常用量群 2 例であった。

【二重盲検並行群間無作為化比較試験¹²⁾】

生後 2～59 カ月の非重篤肺炎患者 900 例を対象に、高用量 AMPC (90mg/kg/日) 経口投与群と常用量 AMPC (45mg/kg/日) 経口投与群の 2 群 (各群 450 例) に無作為に割り付け、3 日間の投与により AMPC 高用量の有効性を検討した。有効性は呼吸数、胸部 X 線画像を基に WHO の急性呼吸器感染症ガイドラインを改変した基準により評価を行った。割り付けられた各群 450 例のうち、高用量群で 439 例、常用量群で 437 例に AMPC が投与された。治療開始 5 日後に症状の改善が認められた割合は高用量群 94% (414/439 例)、常用量群 95% (417/437 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.55$)。14 日間のフォローアップ期間中に高用量群で 10 例、常用量群で 6 例において肺炎の再発がみられたため、最終的な (治療開始後 14 日) 肺炎の治癒率は、高用量群で 92% (404/439 例)、常用量群で 94% (411/437 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.29$)。

【前向き臨床試験¹³⁾】

生後 3～22 カ月の急性中耳炎患者 50 例を対象に AMPC 80mg/kg/日を経口投与し、第一選択薬としての高用量 AMPC の細菌学的及び臨床的効果を検討した。有効性は起炎菌の消失と臨床症状の変化で評価した。50 例から検出された起炎菌は 65 株であり、内訳はインフルエンザ菌が 38 株、肺炎球菌が 24 株、化膿性連鎖球菌が 2 株、モラクセラ・カタラーリスが 1 株であった (混合感染を含む)。なお、インフルエンザ菌のうち 13 株とモラクセラ・カタラーリス 1 株が β -ラクタマーゼ産生菌であった。また、肺炎球菌のうち 18 株がペニシリン耐性菌であり、2 株は MIC が 2 μ g/ml であった。治療開始後 3～5 日経過した時点で 50 例中 41 例の患者で臨床症状が改善し、83% (54/65 株) で菌の消失が確認された。起炎菌別の消失率はインフルエンザ菌 76% (29/38 株)、肺炎球菌 92% (22/24 株)、化膿性連鎖球菌及びモラクセラ・カタラーリスが 100% (各々 2/2 株及び 1/1 株) であった。また、 β -ラクタマーゼ陽性及び陰性のインフルエンザ菌の消失率は各々 62% (8/13 株) 及び 84% (21/25 株) であった。一方で 5 例において新たな起炎菌の検出があり、全体として 50 例中 14 例 (28%) で細菌学的な効果が認められなかった。臨床効果については 50 例中 3 例で改善せず、それらはいずれも起炎菌の消失が認められなかった症例であった。なお、有害事象により投与継続が不可能となった症例は、嘔吐、下痢が発現した 1 例のみであった。

《AMPC とクラブラン酸カリウム (CVA) との配合製剤を用いた臨床試験》

【二重盲検並行群間無作為化比較試験¹⁴⁾】

生後 3 カ月～12 歳の小児急性中耳炎患者 411 例を対象に、高用量 AMPC (90mg/kg/日) と CVA (6.4mg/kg/日) との配合製剤投与群 (以下、高用量群)、及び常用量 AMPC (45mg/kg/日) と CVA (6.4mg/kg/日) との配合製剤投与群 (以下、常用量群) の 2 群 (各々 201 例及び 207 例) に無作為に割り付け、10 日間投与し、安全性及び有効性を検討した。安全性は有害事象発現率、有効性は臨床効果 (投与終了時: 12～14 日目) を基に評価を行った。両群における下痢の発現頻度は、高用量群で 11.0%、常用量群で 8.8% であり、有意な差は認められなかった。その他の有害事象として、咳嗽、嘔吐、接触性皮膚炎、発熱及び上気道

感染などが認められたが、ほとんどの事象が軽度であり、発現率は両群で差は認められなかった（高用量群：50.2%、常用量群：47.3%）。なお、13例が有害事象により中止しているが、その割合についても群間の違いはなかった。投薬終了後の経過観察時点での治癒率は高用量群で68.9%、常用量群で67.9%であり両群で同様の効果が確認された。

【前向き臨床試験¹⁵⁾】

生後3～48カ月の小児急性化膿性中耳炎患者521例を対象に、高用量AMPC（90mg/kg/日）とCVA（6.4mg/kg/日）との配合製剤を10日間投与し、有効性及び安全性を検討した。有効性は臨床症状、細菌学的効果で評価した。起炎菌は521例中355例で検出され、インフルエンザ菌が最も多く197株であり、うち72株（37%）でβ-ラクタマーゼ産生が認められた。次いで肺炎球菌（159株）が多く、モラクセラ・カタラーリス（30株）、化膿性連鎖球菌（17株）の順であった（混合感染を含む）。なお、肺炎球菌のうち、ペニシリン耐性菌は70株であった。投与開始4～6日後に細菌学的効果の評価が可能であった症例は180例であり、うち172例（96%）で起炎菌の消失が確認された。消失率の内訳は、肺炎球菌97%（121/125株）、インフルエンザ菌92%（76/83株）、モラクセラ・カタラーリス100%（3/3株）、化膿性連鎖球菌100%（1/1株）であった。また、肺炎球菌のうちMICが2μg/mL未満の消失率は100%（88/88株）、ペニシリン耐性菌（MIC：2～4μg/mL）例での消失率は91%（31/34株）であり、インフルエンザ菌のうちβ-ラクタマーゼ産生菌の消失率は89%（25/28株）、非産生菌の消失率は96%（53/55株）であった。臨床効果の判定は投与終了後に行い、評価可能であった295例中263例（89%）で治癒が確認された。起炎菌の消失と臨床効果のいずれもが確認された症例は89%（156/175例）であった。副作用は14%（71/521例）において発疹・皮膚炎、下痢、嘔吐等が認められた。ほとんどの副作用が軽度又は中等度であり、副作用により投与を中止した症例は5%（24/521例）であった。

《薬物動態試験》

【健常成人を対象とした薬物動態試験¹⁶⁾】

健常成人12名（男性：6名、女性：6名）を対象にAMPCとCVAの単独又は併用投与時の薬物動態を検討した。AMPC 500mg単独投与、CVA 125mg単独投与及びAMPC 500mgとCVA 125mgとの併用投与を少なくとも8日間のインターバルを開けて全ての被験者に投与した。投与順序については、性別を割り付け因子として無作為に割付を行った。AMPC血中濃度はCVA併用投与によっても単独投与との差は認められなかった。一方、CVA血中濃度はAMPC併用時に吸収が早くなったが、他の薬物動態指標に違いはなく、相互に影響を及ぼさないことが示唆された。

《海外での臨床分離株に対するAMPCの薬剤感受性報告》

① *Streptococcus pneumoniae*

2003～2007年に集積された韓国の小児呼吸器感染症由来 *Streptococcus pneumoniae* の

AMPC に対する薬剤感受性の成績¹⁷⁾によれば、MIC₉₀は4μg/mLであった。

2003年に集積されたフランスの小児感染症由来の *Streptococcus pneumoniae* の AMPC に対する薬剤感受性の成績¹⁸⁾によれば、MIC₉₀は2μg/mLであった。

② *H.pylori*

2003～2005年に集積されたイランの小児の消化器由来 *Helicobacter pylori* の AMPC に対する薬剤感受性の成績によれば、MIC₉₀は、0.125μg/mLであった¹⁹⁾。

海外の小児感染症由来の *Streptococcus pneumoniae* の AMPC に対する薬剤感受性成績

| 菌種 | 国 | 分離年 | 株数 | MIC ₉₀ (μg/mL) | MIC range (μg/mL) |
|---------------------------------|---------------------|-----------|-----|------------------------------|-------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 韓国 ¹⁷⁾ | 2003-2007 | 143 | 4 | 0.015-16 |
| | フランス ¹⁸⁾ | 2003* | 186 | 2 | ≤0.032-8 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | イラン ¹⁹⁾ | 2003-2005 | - | 0.125 | 0.015-1≤ |

*文献に正確な分離年度の記載なし。文献が accept された年を記載。

③ *Staphylococcus aureus*

1999～2000年にオーストリア、イタリア、スペインで対象年齢を制限せずに集積された呼吸器感染症由来 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 278株の AMPC に対する薬剤感受性の成績によれば、MIC₉₀は、オーストリアでは4μg/mL、イタリアでは2μg/mLであった²⁰⁾。なお、スペインでの AMPC に対する薬剤感受性の成績は報告されていない。

④ *Streptococcus pyogenes*

上述の③と同時期、同地区で集積された呼吸器感染症由来 *Streptococcus pyogenes* 274株の AMPC に対する薬剤感受性の成績によれば、MIC₉₀は、オーストリアでは0.03μg/mL、スペインでは0.06μg/mLであった²⁰⁾。なお、イタリアでの AMPC に対する薬剤感受性の成績は報告されていない。

⑤ *Haemophilus influenzae*

1997年にアメリカで対象年齢を制限せずに集積された各種感染症由来 *Haemophilus influenzae* 676株の AMPC に対する薬剤感受性の成績(小児を含む)によれば、*Haemophilus influenzae* に対する MIC₉₀は、>16μg/mLであった²¹⁾。

1997年及び2007年にスペインで年齢を制限せずに集積された各種感染症由来 *Haemophilus influenzae* 197株の AMPC に対する薬剤感受性の成績(小児を含む)によれば、MIC₉₀は、1997年は≥64μg/mL、2007年は32μg/mLであった²²⁾。

1997～1999年にアメリカ、カナダ、ラテンアメリカ、欧州及びアジアで対象年齢を制限せずに集積された呼吸器感染症由来の *Haemophilus influenzae* の AMPC に対する薬剤感受性の成績によれば、MIC₉₀は、>8又は8μg/mLであった²³⁾。

上述の③及び④と同時期、同地区で集積された呼吸器感染症由来の 1162 株の *Haemophilus influenzae* の AMPC に対する薬剤感受性の成績によれば、MIC₉₀ は、オーストリアでは 0.5µg/mL、イタリアでは 16µg/mL、スペインでは >64µg/mL であった²⁰⁾。

⑥ *Moraxella catarrhalis*

上述の③及び④と同時期、同地区で集積された呼吸器感染症由来 *Moraxella catarrhalis* 410 株の AMPC に対する薬剤感受性の成績によれば、MIC₉₀ は、オーストリアでは 64µg/mL、イタリア及びスペインでは 8 µg/mL であった²⁰⁾。

海外の各種感染症由来の臨床分離株の AMPC に対する薬剤感受性成績

| 菌種 | 分類 | 国 | 分離年 | 株数 | MIC ₉₀ (µg/mL) | MIC range (µg/mL) |
|-------------------------------|------|------------------------|-----------|------|------------------------------|-------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | MSSA | オーストリア ²⁰⁾ | 1999-2000 | 278 | 4 | - |
| | | イタリア ²⁰⁾ | | | 2 | - |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | | オーストリア ²⁰⁾ | 1999-2000 | 274 | 0.03 | - |
| | | スペイン ²⁰⁾ | | | 0.06 | - |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 全体 | アメリカ ²¹⁾ | 1997 | 1676 | >16 | ≤0.12->16 |
| | | スペイン ²²⁾ | 1997 | 88 | ≥64 | ≤0.25-≥64 |
| | | | 2007 | 109 | 32 | ≤0.25-≥64 |
| | | アメリカ ²³⁾ | 1997-1999 | 3116 | >8 | - |
| | | カナダ ²³⁾ | | 748 | >8 | - |
| | | ラテンアメリカ ²³⁾ | | 526 | >8 | - |
| | | 欧州 ²³⁾ | | 1283 | 8 | - |
| | | アジア ²³⁾ | | 569 | >8 | - |
| | | オーストリア ²⁰⁾ | 1999-2000 | 1162 | 0.5 | - |
| | | イタリア ²⁰⁾ | | | 16 | - |
| スペイン ²⁰⁾ | >64 | - | | | | |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | | オーストリア ²⁰⁾ | 1999-2000 | 410 | 64 | - |
| | | イタリア ²⁰⁾ | | | 8 | - |
| | | スペイン ²⁰⁾ | | | 8 | - |

2) 本邦における成績

本邦において、AMPC を高用量 (50mg/kg/日以上) 使用した報告が 9 報あり、全体として 80% 程度の臨床効果を示した。細菌学的効果を検討した報告^{26,27)}によると肺炎球菌の消失率は概ね 70~80% であり AMPC 高用量により高い効果が認められた。また、化膿性連鎖球菌、モラクセラ・カタラーリスにおいても検出数は少ないものの効果が確認されている。インフルエンザ菌においては、他の検出菌よりも比較的低い消失率 (20~30%) であったが、臨床効果は 60~90% 程度であった。副作用として下痢の発現が報告されているが、安全性には問題はなかった。報告の概略を下表に示す。

| 報告者 (年) | 対象/用法・用量/例数 | 検出菌 | 細菌学的効果 (消失率) | 臨床効果 | | 副作用 |
|-----------------------------|-----------------|--|-----------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | | | | 検出菌別 | 全体 | |
| 富山 ²⁴⁾ (2003) | 急性中耳炎 (2歳以下) | 肺炎球菌: 10株 ペニシリン非耐性菌 (MIC≤0.06µg/mL): 7株 | - - | 90% (9/10) 85% (6/7) | 著効 76% | 下痢 34% |

| | | | | | | |
|------------------------------|--|--|---|---|--|---|
| | 重症：70mg/kg・32例 7日間投与 | ペニシリン非耐性菌 (MIC \geq 0.5 μ g/mL)：3株 インフルエンザ菌：12株 ABPC非耐性菌 (MIC \leq 0.5 μ g/mL)：7株 ABPC耐性菌 (MIC \geq 1 μ g/mL)：5株 モラクセラ・カタラーリス：3株 化膿性連鎖球菌：2株 | — — — — — | 100% (3/3) 58% (7/12) 85% (6/7) 20% (1/5) 33% (1/3) 50% (1/2) | (23/30) 有効 7% (2/30) | (11/32) 薬疹 3% (1/32) |
| 富山 ²⁵⁾ (2004) | 急性中耳炎 (3～6歳) 重症：60mg/kg・51例 7日間投与 | 肺炎球菌：21株 ペニシリン非耐性菌 (MIC \leq 0.06 μ g/mL)：13株 ペニシリン耐性菌 (MIC \geq 0.125 μ g/mL)：8株 インフルエンザ菌：9株 ABPC非耐性菌 (MIC \leq 0.5 μ g/mL)：7株 ABPC耐性菌 (MIC \geq 1 μ g/mL)：2株 モラクセラ・カタラーリス：2株 化膿性連鎖球菌：2株 | — — — — — — — — | 81% (17/21) 77% (10/13) 88% (7/8) 89% (8/9) 100% (7/7) 50% (1/2) 100% (2/2) 100% (2/2) | 著効 80% (40/50) 有効 10% (25/50) | 下痢 14% (7/51) 薬疹 2% (1/51) |
| 富山 ²⁶⁾ (2006) | 急性中耳炎 (2歳未満) 中等症：60mg/kg・30例 重症：70mg/kg・22例 7日間投与 | 肺炎球菌：28株 ペニシリン非耐性菌：16株 ペニシリン耐性菌：12株 インフルエンザ菌：33株 ABPC非耐性菌 (MIC \leq 0.5 μ g/mL)：10株 ABPC耐性菌 (MIC \geq 1 μ g/mL)：23株 モラクセラ・カタラーリス：27株 化膿性連鎖球菌：4株 | 75% (21/28) 88% (14/16) 58% (7/12) 24% (8/33) 20% (2/10) 26% (6/23) 44% (12/27) 100% (4/4) | — — — — — — — — | — — — — — — — — | — — — — — — — — |
| 富山 ²⁷⁾ (2007) | 急性中耳炎 (2歳以上) 中等症：50mg/kg・69例 重症：60mg/kg・54例 7日間投与 | 肺炎球菌：74株 ペニシリン非耐性菌：46株 ペニシリン耐性菌：28株 インフルエンザ菌：86株 ABPC非耐性菌 (MIC \leq 0.5 μ g/mL)：42株 ABPC耐性菌 (MIC \geq 1 μ g/mL)：44株 モラクセラ・カタラーリス：44株 化膿性連鎖球菌：14株 | 78% (58/74) 91% (42/46) 57% (16/28) 34% (29/86) 36% (15/42) 32% (14/44) 61% (27/44) 100% (14/14) | — — — — — — — — | — — — — — — — — | — — — — — — — — |
| 林ら ²⁸⁾ (2007) | 急性中耳炎 (3カ月～12歳) 全投与例：121例 高用量使用例 中等症：80mg/kg・1例 重症：80mg/kg・5例 | 肺炎球菌：68株 ペニシリン非耐性菌：29株 ペニシリン耐性菌：39株 インフルエンザ菌：77株 ABPC非耐性菌 (MIC \leq 1 μ g/mL)：31株 ABPC耐性菌 (MIC \geq 2 μ g/mL)：46株 モラクセラ・カタラーリス：38株 その他の菌種：15株 | — — — — — — — — — — | — — — — — — — — — — | 73% (88/121) (全例対象) | 高用量 はなし |
| 宇野 ²⁹⁾ (2008) | 急性中耳炎 (15歳未満) 全投与例：792例 高用量使用例 軽症 ^{※1} 、中等症 ^{※2} 、重症 用量不明 ^{※3} ・201例 | — | — | — | 《軽症》 3次治療：100% 《中等症》 2次治療：95% 《重症》 1次治療：79% (高用量使用例) | — |
| 深澤 ³⁰⁾ (2009) | 急性中耳炎 (1カ月～15歳) 程度不明：60mg/kg・67例 | — | — | — | 耳痛の改善 94% (30/32) | — |
| 菅原ら ³¹⁾ (2010) | 急性中耳炎 (15歳未満) 全投与例：44例 高用量使用例 重症：約60mg/kg・1例 | 肺炎球菌：— インフルエンザ菌：— モラクセラ・カタラーリス：— | — — — | — — — | やや有効 | — |
| 小森ら ³²⁾ (2010) | 急性中耳炎 (15歳未満) 重症：60mg/kg・13例 | — | — | — | 有効率 50%超 | — |

※1：1次治療（経過観察）、2次治療（常用量）無効例

「—」：データなし

※2：1次治療（常用量）無効例

※3：小児急性中耳炎診療ガイドライン（2009年）に従い高用量を投与

《クラバモックス[®]を用いた臨床試験》

【前向き臨床試験³³⁾】

生後 3 カ月～11 歳の小児中耳炎患者 107 例を対象に高用量 AMPC (90mg/kg/日) と CVA (6.4mg/kg/日) との配合製剤を投与し、有効性、安全性及び薬物動態を検討した。また、細菌学的効果の評価するため、60 例に対して起炎菌の判定と薬剤感受性の測定を行った。有効性は、耳痛、耳閉塞感、鼓膜 (鼓室粘膜) 発赤及び中耳分泌液量を基に改善度を評価した。その結果、有効率は 94% (72/77 例) であり、治療開始日に肺炎球菌が検出された症例 16 例 (ペニシリン低感受性菌 5 例及びペニシリン耐性菌 3 例を含む) では 100% (16/16 例)、インフルエンザ菌が検出された症例 31 例では 94% (24/31 例)、モラクセラ・カタラーリスが検出された症例 5 例では 80% (4/5 例) であった。副作用の発現頻度は、下痢 34%、嘔吐 3%、軟便 2%、湿疹 2% であり、重篤なものはなく、下痢の 2 例を除き軽度又は中等度であった。重度の下痢を示した 2 例のうち 1 例で薬剤の投与が中止されたが、他の 1 例の下痢は薬剤投与を中止することなく消失した。薬物動態については 20 例で検討し、日本人での AMPC、CVA 濃度が欧米人小児を対象とした薬物動態試験の結果とほぼ一致することが確認された。

《本邦での臨床分離株に対する AMPC の薬剤感受性報告》

① *Streptococcus pneumoniae*

i) 全国調査の成績 (2007 年)

小児の髄膜炎、敗血症、呼吸器感染症由来の *Streptococcus pneumoniae* 264 株の AMPC に対する薬剤感受性成績では、ペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP : Penicillin susceptible *Staphylococcus pneumoniae*)、ペニシリン軽度耐性肺炎球菌 (PISP : Penicillin intermediately resistant *Staphylococcus pneumoniae*) 及び PRSP に対する MIC₉₀ はそれぞれ、 $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 、 $1\mu\text{g/mL}$ 及び $4\mu\text{g/mL}$ であった^{34,35)}。

ii) 地域毎の成績 (2007～2009 年)

宮城県³⁶⁾及び北海道地区³⁵⁾で集積された小児呼吸器感染症由来の *Streptococcus pneumoniae* の AMPC に対する薬剤感受性成績では、PSSP に対する MIC₉₀ は 2007 年で $0.06\mu\text{g/mL}$ 、2008～2009 年で $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ であった。また、PISP 及び PRSP に対する MIC₉₀ は、いずれの年もほぼ同程度で 0.5 又は $1\mu\text{g/mL}$ であった。なお、PRSP や PISP を含む *Streptococcus pneumoniae* 全体の MIC₉₀ は、いずれの年代も $1\mu\text{g/mL}$ であった。

i) 及び ii) の成績から最近の *Streptococcus pneumoniae* の AMPC に対する薬剤感受性 (MIC₉₀) は、PSSP で $0.06\mu\text{g/mL}$ 、PISP で $0.5\sim 1\mu\text{g/mL}$ 、PRSP では $1\sim 4\mu\text{g/mL}$ 程度と考えられる。

② *Haemophilus influenzae*

i) 地域毎の成績 (2007～2009 年)

Streptococcus pneumoniae と同時期、同地区で集積された小児呼吸器感染症由来の *Haemophilus influenzae* の AMPC に対する薬剤感受性成績によれば、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌 (BLNAS) に対する MIC₉₀ は、2007 年、2008～2009 年

ともに1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、BLNARに対するMIC₉₀は2007年で16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2008～2009年で8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった^{35,36}。

最近の*Haemophilus influenzae*のAMPCに対する薬剤感受性(MIC₉₀)は、BLNASで1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、BLNARで、8～16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度と考えられる。

③*Streptococcus pyogenes*

i) 地域毎の成績 (2007～2009年)

Streptococcus pneumoniae と同時期、同地区で集積された小児呼吸器感染症由来の*Streptococcus pyogenes*のAMPCに対する薬剤感受性成績^{35,36}によれば、MIC₉₀は、2007年で0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2008～2009年で0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

最近の*Streptococcus pyogenes*のAMPCに対する薬剤感受性(MIC₉₀)は、0.015～0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度であると考えられる。

④*Moraxella catarrhalis*

2005～2006年に全国の医療機関で集積された小児感染症由来の*Moraxella catarrhalis*のAMPCに対する薬剤感受性によれば、MIC₉₀は8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった³⁷。

⑤*Staphylococcus aureus*

上述の④と同時期、同地区で集積された*Staphylococcus aureus*のAMPCに対する薬剤感受性は、MSSAで、MIC₉₀は8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった³⁷。

⑥*Escherichia coli*

上述の④及び⑤と同時期、同地区で集積された*Escherichia coli*のAMPCに対する薬剤感受性は、MIC₉₀は8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった³⁷。

国内の小児感染症由来の臨床分離株のAMPCに対する薬剤感受性成績

| 菌種 | 分類 | 分離年 | 株数 | MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$) |
|---------------------------------|-------|-------------------------|-------------------|--|---|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | PSSP | 2007 ^{a)} | 116 ^{d)} | ≤ 0.06 | - |
| | | 2007 ^{b)} | 42 | 0.06 | 0.008-0.25 |
| | | 2008-2009 ^{c)} | 25 | ≤ 0.06 | ≤ 0.06 |
| | PISP | 2007 ^{a)} | 140 ^{e)} | 1 | - |
| | | 2007 ^{b)} | 41 | 1 | 0.016-2 |
| | | 2008-2009 ^{c)} | 27 | 0.5 | ≤ 0.06 -1 |
| | PRSP | 2007 ^{a)} | 8 ^{f)} | 4 | - |
| | | 2007 ^{b)} | 12 | 1 | 0.5-1 |
| | | 2008-2009 ^{c)} | 12 | 1 | 0.5-2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | BLNAS | 2007 ^{b)} | 50 | 1 | 0.12-2 |
| | | 2008-2009 ^{c)} | 51 | 1 | 0.12-2 |
| | BLNAR | 2007 ^{b)} | 50 | 16 | 0.5- ≥ 64 |
| | | 2008-2009 ^{c)} | 45 | 8 | 2-16 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | | 2007 ^{b)} | 50 | 0.03 | 0.008-0.5 |

| | | | | | |
|--|------------------------------|----------------------------------|----|-------|-------------|
| | | 2008-2009 ^{a)} | 85 | 0.015 | 0.008-0.015 |
| | <i>Moraxella catarrhalis</i> | 2005-2006 ³⁷⁾ | 50 | 8 | 1-16 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | MSSA 2005-2006 ³⁷⁾ | 40 | 8 | 0.25-32 |
| | <i>Escherichia coli</i> | 2005-2006 ³⁷⁾ | 10 | 8 | 2->64 |

a) : 全国調査によるデータ

b) : 宮城県地区のデータ

c) : 北海道地区のデータ

d),e),f) : 学会抄録の記載されている分離頻度(%)から株数を推定

⑦ *Enterococcus spp.*

2004～2005年に全国15の医療機関で対象年齢を制限せずに集積した呼吸器及び尿路由来の *Enterococcus spp.* の AMPC に対する薬剤感受性の成績³⁸⁾によれば、*Enterococcus faecalis* の MIC₉₀ は 1μg/mL であった。*Enterococcus faecium* の MIC₉₀ は >64μg/mL であった。

⑧ *Neisseria gonorrhoeae*

2002～2003年に福岡県で対象年齢を制限せずに集積された男性の尿路由来の *Neisseria gonorrhoeae* の AMPC に対する薬剤感受性の成績³⁹⁾によれば、MIC₉₀ は 4μg/mL であった。

⑨ *Proteus mirabilis*

上述の④～⑥と同時期、同地区で集積された成人の各種感染症由来の *Proteus mirabilis* の AMPC に対する薬剤感受性の成績³⁷⁾によれば、MIC₉₀ は 2μg/mL であった。

⑩ *H.pylori*

2002～2006年に全国の医療機関で対象年齢を制限せずに集積した胃粘膜由来の AMPC に対する薬剤感受性の成績(小児を含む)⁴⁰⁾によれば、いずれの年の結果も MIC₉₀ は 0.06μg/mL であった。

国内の各種感染症由来の臨床分離株の AMPC に対する薬剤感受性成績

| 菌種 | 分類 | 分離年 | 株数 | MIC ₉₀ (μg/mL) | MIC range (μg/mL) |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------|------|------------------------------|-------------------------|
| <i>Enterococcus spp.</i> | <i>Enterococcus faecalis</i> | 2004-2005 ³⁸⁾ | 161 | 1 | 0.25-2 |
| | <i>Enterococcus faecium</i> | 2004-2005 ³⁸⁾ | 78 | >64 | 0.5->64 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | | 2002-2003 ³⁹⁾ | 25 | 4 | 0.5-4 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | | 2005-2006 ³⁷⁾ | 40 | 2 | 0.5->64 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | | 2002-2003 ⁴⁰⁾ | 1069 | 0.06 | ≤0.015-1 |
| | | 2003-2004 ⁴⁰⁾ | 1381 | 0.06 | ≤0.015-2 |
| | | 2004-2005 ⁴⁰⁾ | 1257 | 0.06 | ≤0.015-2 |
| | | 2005-2006 ⁴⁰⁾ | 1271 | 0.06 | ≤0.015-2 |

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Diagnosis and Treatment of Otitis Media⁴¹⁾

小児急性中耳炎の第一選択薬として有効性、安全性、コスト面から高用量 AMPC (80~90mg/kg/日) を推奨している。

2) Implementing Guidelines for the Treatment of Acute Otitis Media⁴²⁾

高用量 AMPC (80~90mg/kg/日) 投与により、薬物が高濃度の中耳液へ移行し、ペニシリン低感受性肺炎球菌だけではなく、PRSP に対しても効果が認められることから、小児急性中耳炎に対して高用量 AMPC を推奨している。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed⁴³⁾

軽症から中等症の急性中耳炎に対し、初期治療として AMPC 80~90mg/kg/日 (最大 2g) を 2 回又は 3 回に分けて経口投与する。また 30 日以内の抗菌剤投与後又は 48~72 時間の経過観察か治療が奏効しなかった場合は、AMPC 90mg/kg/日 (最大 2g) を CVA 6.4mg/kg と併用して 2 回に分けて投与する。

重症の急性中耳炎に対しては、初期治療として AMPC 90mg/kg/日 (最大 2g) を CVA 6.4mg/kg と併用して 2 回に分けて経口投与する。

2) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed⁴⁴⁾

初期治療として、39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴わない急性中耳炎に対し、AMPC 80~90mg/kg/日を投与する。39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴う場合は、AMPC 90mg/kg/日に CVA 6.4mg/kg/日を併用して投与する。

48~72 時間経過観察して症状が改善しない場合、39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴わない急性中耳炎に対し、AMPC 80~90mg/kg/日を投与する。39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴う場合は、AMPC 90mg/kg/日に CVA 6.4mg/kg/日を併用して投与する。

抗菌剤を投与して 48~72 時間経過しても症状が改善しない場合、39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴わない急性中耳炎に対し、AMPC 90mg/kg/日に CVA 6.4mg/kg/日を併用して投与する。

3) Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed⁴⁵⁾

急性中耳炎に対し、American Academy of Pediatrics (AAP) と American Academy of Family Physicians (AAFP) のガイドラインでは、抗菌剤治療をせずに経過観察する場合を除いて、AMPC (80~90mg/kg/日) が推奨されている。また、初期に経過観察をしていて、後に急性中耳炎が確認された場合も AMPC を投与すべきである。さらに、初回治療に失敗した場合には、ペニシリン耐性の肺炎球菌並びに β-ラクタマーゼ産生インフルエンザ

菌やモラクセラ・カタラーリスに対して有効である適切な代替薬が投与されるべきであり、経口の AMPC と CVA の配合製剤、経口のセフジニル、セフポドキシム、セフロキシム又はセフトリアキソンの筋注が含まれる。AMPC と CVA の配合製剤は、AMPC を 80～90mg/kg/日とし、下痢の発生を軽減させるために CVA との配合比は 14 : 1 で投与すべきである。

4) Mandell, Douglas, and Bennett's Principle's and Practice of Infectious Diseases⁴⁶⁾

AMPC は、25 年に及ぶ臨床での使用成績と忍容性、限定的な副作用、低コストの理由から、現時点でも、急性中耳炎に対する初期治療の第一選択薬である。近年は、中耳局所の濃度を高め、耐性の肺炎球菌による AMPC 治療無効例の患者を減らすため、倍量の 80mg/kg/day AMPC 投与が推奨されている。AMPC での治療が奏効しなかった場合、AMPC (80～90mg/kg/日、分 2 投与) と CVA の併用、セフロキシムアキセチル、又はセフトリアキソンが推奨される。

5) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010⁴⁷⁾

急性中耳炎の初期の経験的治療では、1 カ月以内に抗菌剤を投与されていない症例に対して第一選択薬として AMPC 高用量 (90mg/kg/日) を、1 カ月以内に抗菌剤を投与した症例には AMPC 高用量又は高力価の AMPC/CVA 配合製剤が推奨されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 小児急性中耳炎診療ガイドライン (2009 年版)⁴⁸⁾

急性中耳炎に対して、起炎菌、重症度に応じて、経口剤として AMPC、CVA/AMPC (1:14 製剤) が推奨される。(推奨度 A)

2) Diagnosis and management of acute otitis media. : American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians (2004)⁴⁹⁾

初期治療として、39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴わない急性中耳炎に対し、AMPC 80～90mg/kg/日を投与する。39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴う場合は、AMPC を 90mg/kg/日に CVA を 6.4mg/kg/日併用して投与する。

48～72 時間経過観察して症状が改善しない場合、39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴わない急性中耳炎に対し、AMPC 80～90mg/kg/日を投与する。39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴う場合は、AMPC 90mg/kg/日に CVA 6.4mg/kg/日を併用して投与する。

抗菌剤を投与して 48～72 時間経過しても症状が改善しない場合、39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴わない急性中耳炎に対し、AMPC を 90mg/kg/日に CVA を 6.4mg/kg/日併用して投与する。39℃以上の発熱又は重度の耳痛を伴う場合は、セフトリアキソンを投与する。

3) Acute otitis media : management and surveillance in an era of pneumococcal resistance⁵⁰⁾

AMPC は急性中耳炎の第一選択薬であり、高用量投与による中耳への高い移行率や高用量による安全性を基に、薬剤耐性肺炎球菌の発生を防ぐためにも 40～45mg/kg/日から 80～90mg/kg/日が推奨される。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

アステラス製薬株式会社及び協和発酵キリン株式会社は、本邦において要望内容に関する開発を行っていない。なお、本邦では、クラバモックス[®]小児用配合ドライシロップ [(AMPC と CVA の配合製剤 (14 : 1))] が AMPC として 90mg/kg/日の用量で承認されている。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に合致した臨床試験は行われていないが、臨床使用実態として、AMPC 高用量 (50～80mg/kg/日) が投与された 562 例において肺炎球菌に対する有効性は概ね 70～80% であり、臨床症状の改善も 80% 程度であったことが報告されている^{24～32)}。また、これら報告のうち 4 報^{24～27)}では、AMPC 高用量 (50～70mg/kg/日) を投与した際の PRSP に対する有効率は各々 100% (3/3 例)、88% (7/8 例)、58% (7/12 例)、及び 57% (16/28 例) であった。また、化膿性連鎖球菌、モラクセラ・カタラーリスについても、検出数は少ないものの AMPC 高用量 (50～70mg/kg/日) を投与した際の効果が確認されている^{24～27)}。インフルエンザ菌においては、菌消失率は 20～30% であるものの、臨床効果は 60～90% 程度であった^{24～27)}。

なお、高用量投与による副作用の発現頻度の上昇や新たな副作用は報告されておらず、安全性に特段の懸念はなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

高用量 AMPC は、以下のようなエビデンスから、小児感染症患者に対する有効性が確認できていると考えられる。

《国内外教科書・ガイドラインの記載》

国内ガイドラインでは、急性中耳炎に対して、起炎菌、重症度に応じて、経口剤として AMPC 単独又は CVA との併用が推奨されており、海外教科書・ガイドラインでは、小児急性中耳炎の初期治療の第一選択薬として AMPC 80～90mg/kg/日の投与が推奨されている。また、発熱、耳痛を伴うような重症例には AMPC 80～90mg/kg/日と CVA の併用が推奨されている（「6. (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況」、「6. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項、参照）。

《薬物動態》

本邦において、小児感染症患者に高用量 AMPC と CVA との配合製剤を投与した結果、日本人と欧米人の AMPC の血漿中濃度はほぼ一致していた³³⁾。このことから欧米人小児感染症患者における臨床的有効性に関するデータを日本人小児感染症患者に対して外挿することが可能であると考えられる。なお、AMPC と CVA を単独又は併用で投与した場合の体内動態パラメータについて解析した結果では、AMPC および CVA をそれぞれ単独で投与した時と同時に併用投与した時とで差は認められなかった¹⁶⁾。

《外国人におけるエビデンス》

海外の小児急性中耳炎に対して高用量 AMPC (80~90mg/kg/日) を投与した結果において、概ね 80%程度に臨床症状の改善が確認された^{10~15)}。また、菌の消失率が評価された報告では、肺炎球菌で 90%程度、インフルエンザ菌で 70~90%、化膿性連鎖球菌及びモラクセラ・カタラーリスでは 100%という結果であった^{13,15)}。

《日本人における有効性》

本邦では、高用量 AMPC について、単剤での有効性を比較臨床試験において検証した報告はないが、高用量 AMPC (50~80mg/kg/日) の小児急性中耳炎に対する投与経験 (約 500 例) に関する報告によると、いずれも 70%を超える患者で臨床症状の改善が認められている^{24~32)}。

《耐性菌に対する有効性》

近年の肺炎球菌の AMPC に対する MIC₉₀ は PSSP で 0.06µg/mL、PISP で 0.5~1µg/mL、PRSP では 1~4µg/mL、インフルエンザ菌の MIC₉₀ は BLNAS で 1µg/mL、BLNAR で 8~16µg/mL、化膿性連鎖球菌の MIC₉₀ は 1µg/mL 以下と考えられることから、MIC を 1、2、4 及び 8µg/mL とした時の既承認用法・用量(20mg/kg/日、40mg/kg/日)と 90mg/kg/日での推定 TAM 及び TAM% の推定値をクラバモックス®の添付文書⁵¹⁾から概算した血中 AMPC 濃度を基に算出し、下表に示した。

既承認用法・用量と 90mg/kg/日の TAM 及び TAM%推定値の比較

| 投与量 (mg/kg/日) | 投与量 (mg/kg/回) | 用法 | MIC (µg/mL) | TAM (h) | TAM (%) |
|------------------|------------------|------|----------------|------------|------------|
| 20 | 6.7 | 1日3回 | 1 | 4.3 | 53.6 |
| | | | 2 | 1.3 | 16.5 |
| | | | 4 | 0.0 | 0.0 |
| | | | 8 | 0.0 | 0.0 |
| | 5 | 1日4回 | 1 | 3.3 | 54.4 |
| | | | 2 | 0.0 | 0.0 |
| | | | 4 | 0.0 | 0.0 |
| | | | 8 | 0.0 | 0.0 |
| 40 | 13.3 | 1日3回 | 1 | 6.4 | 80.4 |
| | | | 2 | 4.4 | 54.5 |
| | | | 4 | 1.3 | 16.8 |
| | | | 8 | 0.0 | 0.0 |

| | | | | | |
|----|------|------|---|-----|-------|
| 90 | 10 | 1日4回 | 1 | 5.4 | 90.3 |
| | | | 2 | 3.3 | 54.7 |
| | | | 4 | 0.0 | 0.0 |
| | | | 8 | 0.0 | 0.0 |
| | 30 | 1日3回 | 1 | 7.9 | 98.4 |
| | | | 2 | 6.9 | 86.4 |
| | | | 4 | 4.7 | 58.8 |
| | | | 8 | 2.0 | 25.6 |
| | 22.5 | 1日4回 | 1 | 7.8 | 100.0 |
| | | | 2 | 5.7 | 94.3 |
| | | | 4 | 3.7 | 62.5 |
| | | | 8 | 0.0 | 0.0 |

一般に β -ラクタム系抗生物質の有効性と相関する薬物動態パラメータは TAM とされており、TAM%が40%を超える場合に細菌学的効果を示すと報告されている^{52, 53)}。既承認用法・用量の上限40mg/kg/日では、MICが2 μ g/mLまでであればTAM%が40%を超えることが可能であるが、MICが4 μ g/mL以上では超えない。一方、90mg/kg/日ではMICが4 μ g/mLの場合においてもTAM%は40%を超える。

近年の PSSP、PISP、BLNAS 及び化膿性連鎖球菌では、既承認用法・用量でも効果が期待できるが、PRSP では一部 MIC が4 μ g/mL の株も存在することから、十分な有効性を期待するためには90mg/kg/日投与が望ましい。また、BLNAR では AMPC 高用量でも大幅な有効性の向上が期待できるとは考えられないものの、現在の承認用量より高用量にすることで少なくとも同程度以上の有効性が期待できる。

なお、90mg/kg/日 1日3回又は4回投与での T>MIC (%) =40%となる MIC を算出したところ約6 μ g/mL となり、有効性が期待できる MIC の範囲が広がると考えられる。

以上より、海外では、既に幅広い疾患及び菌種に対して高用量 AMPC の使用が認められており、海外の臨床試験結果^{10~15)}において高用量 AMPC の臨床効果は80%程度であった。国内の使用経験^{24~32)}及び臨床試験³³⁾においても高用量 AMPC (50~80mg/kg/日)により70%を超える臨床効果が示されており、これらの報告では、特に近年の小児感染症において、薬剤耐性化が問題になっている肺炎球菌に対しても高い有効率(75~90%)を示していた。また、近年の主な小児感染症患者由来の臨床分離株に対しても、AMPC は十分な薬剤感受性を示しており、国内外における臨床分離株の感受性にも大きな差がないことを確認した。小児感染症の日本人及び欧米人において、AMPC の薬物動態に大きな差はないと考えられることを踏まえると、日本人小児感染症患者において、高用量 AMPC (90mg/kg/日)を投与した場合、欧米人小児感染症患者と同程度の有効性が期待できると考えた。さらに、PK/PD の観点から、 β -ラクタム系抗生物質は TAM%が40%を越える場合に細菌学的効果を示すとされ、高用量 AMPC (90mg/kg/日) 1日3回又は4回投与での T>MIC (%) =40%となる MIC を算出したところ、約6 μ g/mL であったことから、有効性が期待できる MIC の範囲が広がると考えられた。

したがって、小児感染症に対する高用量 AMPC の有効性は確立されていると判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

高用量 AMPC は、以下のようなエビデンスから、小児感染症患者に対する安全性が確認できていると考えられる。

《外国人におけるエビデンス》

- Arguedas ら¹⁰⁾：高用量 AMPC (90mg/kg/日、154 例) の投与による副作用の発現率は 28.6% で、うち下痢の発現が最も多く 17.5% であった。他に比較的多く認められた副作用は嘔吐 (8.2%)、腹痛 (2%)、発疹 (2.6%) であり、重篤な副作用の発現は認められていない。
- Garrison ら¹¹⁾：AMPC による副作用の発現率は、消化器系の副作用が常用量群 (40～45mg/kg/日、80 例) で 30% であったのに対し高用量群 (80～90mg/kg/日、82 例) では 33%、発疹の副作用が常用量群で 15% であったのに対し高用量群では 12% と、投与群間で大きく異なることはなかった。
- Piglansky ら¹³⁾：AMPC (80mg/kg/日、50 例) の投与により特に問題となる副作用は認められていないが、1 例で嘔吐と下痢により高用量 AMPC の投与継続が不可能となった症例があったと報告されている。
- Bottenfield ら¹⁴⁾：AMPC 高用量 (90mg/kg/日、201 例) 又は常用量 (45mg/kg/日、207 例) と CVA を併用投与した試験において、下痢の発現率及び排便頻度に関して投与量の影響は認められなかった (高用量群：11.0%、常用量群：8.8%)。また、全体的な副作用の発現率に関しても、高用量群で 50.2%、常用量群で 47.3% と、投与群間で発現率に差はなかった。副作用の種類は、咳嗽、嘔吐、接触性皮膚炎、発熱、上部気道感染症などであった。
- Dagan ら¹⁵⁾：高用量 AMPC (90mg/kg/日、521 例) と CVA (6.4mg/kg/日) との配合製剤を 10 日間投与した試験において、副作用の発現が 14% (71 例) で認められている。主な副作用は発疹・皮膚炎、下痢、嘔吐であった。ほとんどの副作用が軽度又は中等度であり、副作用により中止した症例は 5% (24 例) であった。

《日本人における安全性》

- 杉田ら³³⁾：AMPC と CVA との配合製剤 (AMPC として 90mg/kg/日、107 例) の投与によって治療期間中に発現した副作用のうち、最も多かったものは下痢 34% であり、次いで嘔吐 3%、軟便 2%、湿疹 2% であったと報告されている。下痢の 2 例を除いてはいずれも軽度又は中等度であり、臨床的に問題となる副作用ではなかった。また重度の下痢を示した症例のうち 1 例で薬剤の投与が中止されたが、他の 1 例では薬剤投与を中止することなく下痢が消失しており、全体的な安全性は良好であると考えられた。

以上より、高用量 AMPC の安全性については、本邦既承認用法・用量と比較し副作用発現

率や下痢の発現率が高値を示している海外文献報告がある一方、常用量群及び高用量群で副作用の発現率に差がないとの報告もある。また、嘔吐や皮膚症状など他の副作用については、これまでに報告されている頻度⁵⁴⁾と大きく異なることはなかった。また、本邦ではCVAとの配合製剤であるクラバモックスがAMPCとして90mg/kg/日まで承認されており、高用量AMPC(90mg/kg/日)の安全性は確認されている。

したがって、AMPCの用量を90mg/kg/日まで増量しても安全性に大きな問題はないと考える。ただし、高用量投与により、下痢等の発現頻度が常用量投与時より高くなる可能性は否定できず、注意が必要と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 海外において、AMPCは幅広い疾患及び菌種に対して、高用量(最大量として90~150mg/kg/日)の用法・用量が承認されている。
- 欧米の内科学及び感染症の教科書、並びにガイドラインにおいて高用量AMPC(90mg/kg/日)の投与が推奨されている。
- 海外の臨床試験結果^{10~15)}におけるAMPC 90mg/kg/日投与時の臨床効果は80%程度、国内のAMPC 60~80mg/kg/日の使用経験^{24~32)}、クラバモックス(AMPC 90mg/kg/日)の臨床試験³³⁾における臨床効果は70%超であり、さらにAMPC高用量はペニシリンに対する低感受性又は抵抗性の肺炎球菌などの各種耐性菌に対しても比較的高い有効率(75~90%)を示していることから、高用量AMPCの投与により、小児の感染症に対して高い臨床効果が期待できると考えられる。
- 近年の各菌種の国内感受性結果及びPK-PDの観点から、既承認用量では、PSSP、PISP、BLNAS、化膿性連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、*Enterococcus faecalis*、*Proteus mirabilis*、*Helicobacter pylori*等の菌種に対して有効性が期待できるが、90mg/kg/日の投与により、これらの菌種に加えて、現在小児感染症で大きな問題となっているPRSPや淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)等のMICが約6µg/mL程度の菌種まで有効性が期待できると考えられる。さらに、BLNAR、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、*Moraxella catarrhalis*など近年の国内臨床分離株のAMPCに対する薬剤感受性成績の知見から得られたMICが高い菌種についても、AMPC 90mg/kg/日の投与により既承認用量と同程度以上の有効性が期待できると考えられる。
- AMPCは幅広い抗菌スペクトルを有しており、PK/PDの観点から、高用量AMPC投与により、有効性が期待できるMIC範囲が約6µg/mL程度まで広がることから、多くの小児感染症に対して、既承認用法・用量と同程度以上の臨床効果が期待できると考えられる。
- 高用量による副作用の種類はこれまでに報告されている副作用と同様であり、AMPCの用量を90mg/kg/日まで増量しても安全性に大きな問題はないと考えられる。
- 日本人と欧米人の血漿中AMPC濃度はほぼ一致していること³³⁾、国内外における肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスなどのMICはほぼ同じであった

こと^{17~23,34~40)}から、欧米人小児感染症患者における臨床の有効性に関するデータ^{10~15)}を日本人小児感染症患者に対して外挿することは可能であると考えられる。

- 本邦では、AMPC と CVA との配合製剤（14：1）であるクラバモックス®小児用配合ドライシロップが既に承認されており、AMPC 90mg/kg/日投与における安全性は確認されている。

以上より、AMPC の小児感染症に対する高用量（90mg/kg/日）投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

変更なし

(2) 用法・用量について

海外の臨床試験^{10~15)}における AMPC 90mg/kg/日投与時の臨床効果（80%程度）、及び国内の AMPC 60~80mg/kg/日の使用経験^{24~32)}では、近年小児感染症において、薬剤耐性化が問題となっている肺炎球菌に対しても高い有効率を示していた。また、近年の主な小児感染症患者由来の臨床分離株に対しても、AMPC は十分な薬剤感受性を示していた。高用量 AMPC による副作用はこれまでに報告されている副作用と同様であり、AMPC の用量を 90mg/kg/日まで増量しても安全性に大きな問題はないと考えられた。また、海外において高用量（最大量として 90~150mg/kg/日）の投与が承認されており、欧米の内科学及び感染症の教科書並びにガイドラインにおいても 90mg/kg/日の投与が推奨されている。

以上より、AMPC は 90mg/kg/日の高用量投与により、PRSP に対しても十分な臨床効果が期待でき、さらに PK/PD の観点から、AMPC 90mg/kg/日を 1 日 3 回又は 4 回投与での T>MIC（%）=40%となる MIC が約 6µg/mL であったことから、有効性が期待できる MIC の範囲が拡がり、また、安全性にも大きな問題はないと考えた。

また、以下の理由より AMPC の細粒 10%と同様に、250mg 錠、125mg 及び 250mg カプセルについても 1 日最大投与量を変更することは適当であると判断した。

125mg カプセル、250mg カプセル及び細粒 10%は昭和 49 年にすべての剤形で同一の用法・用量にて承認取得されており、その際に小児患者 20 名を対象としてカプセル及び細粒の血清中薬物濃度の検討が行われた結果、カプセルでは血清中薬物濃度のピーク値は 1 又は 2 時間で 4.6~8.8µg/mL、細粒ではピーク値は大部分 2.5~7.5µg/mL で大部分 1 時間値であった。このうち、小児患者 4 例を対象に 250mg カプセルと 10%細粒の比較（それぞれ AMPC として 250mg（力価）投与）、小児患者 3 例を対象に 125mg カプセルと 10%細粒の比較（それぞれ AMPC 125mg（力価）投与）がそれぞれ行われており、その結果、細粒は 125mg カプセル又は 250mg カプセルに比較して吸収が速く、ピーク値が同等もしくは若干高いことが確認され

ている。また、カプセル及び細粒を用いた臨床試験（カプセル剤：1153 例及び細粒剤：190 例）において、各製剤間の有効性及び安全性は同様と判断されている。

さらに、250mg 錠が昭和 54 年に本剤 125mg カプセル、250mg カプセル及び細粒 10% と同一の用法・用量にて承認取得されており、その際にビーグル犬 10 頭を対象として 250mg 錠及び 250mg カプセルの血清中薬物濃度の比較が行われた結果、両製剤の吸収に有意な差が認められなかった。

また、50mg 錠（現在は承認整理され、未発売）が昭和 54 年に 125mg カプセル、250mg カプセル及び細粒 10% と同一の用法・用量にて承認取得されており、その際に健康成人 10 例を対象として 50mg 錠、250mg カプセル及び細粒 10% の 3 製剤間の血清中薬物動態濃度の比較（それぞれ AMPC として 250 mg（力価）投与）が行われた結果、血清中薬物濃度の平均値は、3 製剤ともに、1 時間 30 分値にピークがみられ、50mg 錠は 3.61 μ g/mL、250mg カプセルは 4.40 μ g/mL、細粒 10% は 3.64 μ g/mL であった。これらの結果より、カプセル剤、錠剤、細粒剤の 3 製剤間の吸収に関してバラツキは認められたものの、血中濃度の平均値は近似しており、AMPC の有効性に差はないと推定されている。

以上より、AMPC の細粒 10%、250mg 錠、125mg 及び 250mg カプセルについて *H.pylori* 感染を除く感染症に関する用法・用量を以下のように変更することが適当である考える。

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：アモキシシリン水和物として、1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg（力価）/kgを超えないこと。

（下線部追加）

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

該当なし

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当なし

(3) その他、市販後における留意点について

該当なし

10. 備考

海外添付文書に記載されている腎機能障害患者への投与に関する注意喚起については、AMPC 製剤の添付文書においても、既に「用法・用量に関連する使用上の注意」として記載されており、今回の1日最大投与量の変更に関して新たな注意喚起は必要ないとする。

11. 参考文献一覧

- 1) Amoxil[®]添付文書（米国）、GlaxoSmithKline 社
- 2) Amoxil[®] 500 mg 注射液添付文書（英国）、GlaxoSmithKline 社
- 3) Amoxil[®] 1 g 注射液添付文書（英国）、GlaxoSmithKline 社
- 4) Amoxil[®] 250 mg カプセル添付文書（英国）、GlaxoSmithKline 社
- 5) Amoxil[®] 500 mg カプセル添付文書（英国）、GlaxoSmithKline 社
- 6) Amoxil[®] 3 g 分包添付文書（英国）、GlaxoSmithKline 社
- 7) Amoxil[®] 小児用懸濁液添付文書（英国）、GlaxoSmithKline 社
- 8) Amoxicillin STADA[®] 添付文書（独国）、STADAPharm 社
- 9) Clamoxil[®] 添付文書（仏国）、GlaxoSmithKline 社
- 10) Arguedas A, Empanaza P, Schwarts RH, et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 153-161
- 11) Garrison GD, Sorum PC, Hioe W et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 15-19
- 12) Hazir T, Qazi SA, Nisar YB et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomized controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 291-297
- 13) Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 405-412
- 14) Bottenfield GW, Burch DJ, Hedrick JA et al. Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg/day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin[®]) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 963-968
- 15) Dagan R, Hoberman A, Lebibovitz JC. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 829-837
- 16) Adam D, De Visser I, Koeppe P. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22: 353-357
- 17) Kang JH, Lee SY, Kim JH, Hur JK, Lee KY. *In vitro* antimicrobial activity of cefditoren and other oral antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*, isolated from children with community acquired respiratory tract infections. *Jpn J Antibiotics.* 2010; 63: 11-17
- 18) Bingen E, Doit C, Loukil C, Brahim N, Bidet P, Deforche D, Geslin P. Activity of telithromycin against Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from French children with invasive and noninvasive infections. *Antimicrob agents chemother.* 2003; 47: 2345-2347
- 19) Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S, Hafez AA. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *J Infect Chemother.* 2007; 13: 291-295
- 20) Schito GC, Georgopoulos A, Prieto J. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50: 7-11
- 21) Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch GA, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 1901-1908
- 22) García-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Román F, Lázaro E, Pérez-Vázquez M, de Abajo F, Oteo J. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* Decreased, except for

- β -lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 2760-2766
- 23) Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clinical Infect diseases.* 2001; 32(Suppl 2): 81-93
- 24) 富山道夫. 乳幼児急性中耳炎症例に対するアモキシシリン増量投与法の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2003; 21: 48-56
- 25) 富山道夫. 小児重症中耳炎症例に対するアモキシシリン増量投与法の検討—3歳から6歳児における検討—. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2004; 22: 42-49
- 26) 富山道夫. アモキシシリン増量投与法に伴う上咽頭検出菌の変化—2歳未満児における検討—. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2006; 24: 28-33
- 27) 富山道夫. アモキシシリン増量投与法に伴う上咽頭検出菌の変化—2歳以上の症例における検討—. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2007; 54: 111-117
- 28) 林達哉、安部裕介、上田征吾、大高隆輝、坂東伸幸、片田彰博、原渕保明. 「小児急性中耳炎診療ガイドライン」の検討. *OtolJpn.*2007, 17: 118-123
- 29) 宇野芳史. 小児急性中耳炎診療ガイドラインの検証—その有効性と問題点について—. *OtolJpn.*2008, 18: 639-647
- 30) 深澤満. 急性中耳炎の予後に対する抗菌薬の初期投与および他のリスクファクターの関与. 外来小児科. 2009; 3: 302-309
- 31) 菅原一真、橋本誠、御厨剛史、下郡博明、山下裕司. 小児急性中耳炎診療ガイドライン(2009年版)に基づいた診療の有効性について. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2010;1: 31-34
- 32) 小森学、安藤裕史、露無松里、飯村慈朗、波多野篤、小島博己、森山寛. 救急診療での小児急性中耳炎に対する抗菌薬投与の影響. *OtolJpn.*2010; 20: 156-163
- 33) 杉田麟也、岩田敏、馬場駿吉. 高用量アモキシシリン/クラバン酸製剤の有用性—小児中耳炎を対象とした多施設共同臨床試験—. *新薬と臨床.* 2005; 54: 1056-1072
- 34) 田島剛、佐藤吉壮、豊永義清、花木秀明、砂川慶介. 小児科領域における薬剤耐性化の2007年全国調査 - 肺炎球菌の薬剤感受性 - ; 日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録, 2008;56(suppl A):155
- 35) 坂田宏. 小児の細菌性呼吸器感染症に対する amoxicillin, cefcapene-pivoxil および faropenem の多施設共同無作為比較試験 ; 日本化学療法学会雑誌, 2010, 58: 239-247
- 36) 平潟洋一、小松真由美、村谷哲郎、賀来満夫. 診療所における小児呼吸器感染症分離菌に対する小児用抗菌薬の薬剤感受性 ; *Jpn J Antibiotics*, 2009; 62: 90-102
- 37) 小林寅喆、中川直子、卜部恵理子、松崎薫、佐藤弓枝、砂川慶介. ファロペネムおよび経口抗菌薬の各種臨床分離株に対する抗菌活性の比較. *化学療法の領域.* 2007; 23: 75-88
- 38) 山口恵三、古谷信彦、岩田守弘、渡邊直樹、上原信之、保嶋実、葛西猛、賀来満夫、阿部裕子、猪狩淳、小栗豊子、馬場尚志、吉村平、山中喜代治、一山智、草野展周、村尾奈緒子、小野順子、藤洋美、岡田薫、石田雅己、平潟洋一、松田淳山. 呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力 (2004年度). *日本化学療法学会雑誌.* 2005; 53: 627-640
- 39) Furuya R, Nakayama H, Kanayama A, Saika T, Iyoda T, Tatewaki M, Matsuzaki K, Kobayashi I, Tanaka M. In vitro synergistic effects of double combinations of β -lactams and azithromycin against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Chemother.* 2006; 12: 172-176
- 40) 村上和成、小林寅哲、加藤元嗣、加藤晴一、東健、高橋信一、上村直実、勝山努、福田能啓、春間賢、那須勝. わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状-平成17年度(第4年度)耐性菌サーベイランスの集計報告と過去3年間との比較-. 日本ヘリコバクター学会誌. 2008; 9: 93-97
- 41) Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician.* 2007;76:1650-1658

- 42) Barenkamp SJ. Implementing guidelines for the treatment of acute otitis media. *Adv Pediatr.* 2006;53:241-254
- 43) Fauci. AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed : The McGraw-Hill Companies; 2008. 208-209
- 44) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed : Saunders; 2007. 2632-2646
- 45) Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed : American Academy of Pediatrics; 2009, 524-535
- 46) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases:* Churchill Livingstone; 2000, 831-837
- 47) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy: Antimicrobial Therapy;* 2010, 10
- 48) 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会編集
- 49) Diagnosis and management of acute otitis media *American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Pediatrics* 2004; 113: 1451-1465
- 50) Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, Rakowsky A, Schwartz B. Acute otitis media : management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9
- 51) クラバモックス小児用配合ドライシロップ添付文書（グラクソ・スミスクライン株式会社）
- 52) Craig, WA and Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1996; 15: 255-259
- 53) Dagan R, Klugman KP, Craig WA and Baquero F: Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2001; 47: 129-140
- 54) アモキシシリン水和物製剤 添付文書（日本）

《公表論文 検索条件》

◎海外論文(検索日:2010年12月22日)

Database: Ovid MEDLINE(R)1950 to Present with Daily Update and Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

Search Strategy:

-
- 1 Amoxicillin/ or (Amoxicillin\$ or Amoxicilin\$ or Pasetocin\$ or AMPC or AMOX or SAWACILLIN\$ or SAWACILIN\$.mp. (13709)
 - 2 exp controlled clinical trials as Topic/ or cross-over studies/ or double-blind method/ or Single-Blind Method/ or random allocation/ or Matched-Pair Analysis/ (274298)
 - 3 (controll\$ or randomiz\$.pt. (386993)
 - 4 COMPARATIVE STUDY.pt. (1536554)
 - 5 Clinical Trials, Phase III as Topic/ (4524)
 - 6 clinical trial, phase iii/ (6049)
 - 7 multicenter studies/ (130278)
 - 8 multicenter\$.pt. (130278)
 - 9 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (1976605)
 - 10 1 and 9 (4113)
 - 11 limit 10 to ("all infant (birth to 23 months)" or "newborn infant (birth to 1 month)" or "infant (1 to 23 months)" or "preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)") (864)
 - 12 11 and random\$.mp. (530)
 - 13 3 and 11 (507)
 - 14 12 or 13 (576)
 - 15 14 and (*Amoxicillin/ or (*Amoxicillin\$/ or *Amoxicilin\$/ or *Pasetocin\$/ or *AMPC/ or *AMOX/ or *SAWACILLIN\$/ or *SAWACILIN\$/)) (284)
 - 16 remove duplicates from 15 (268)

上記 268 件のうち、アモキシシリン高用量(80-90mg/kg)時の有効性、安全性を評価した無作為化比較試験を抽出し、3 報を引用した。

その他、アモキシシリン/クラブラン酸配合剤の添付文書に掲載されている臨床試験に関する論文、国内ガイドラインで引用されている論文からアモキシシリン高用量の有効性、安全性を評価したものを引用した。

◎国内論文(検索日:2010年12月20日)

・JMEDPlus 収録年代:1981-

- L1 アモキシシリン+AMOXICILLIN+サワシリン+SAWACILLIN+パセトシリン+PASETOCIN+AMPC+AMOXICILIN+SAWACILIN+(AMOXICILLIN?+SAWACILLIN?+PASETOCIN?+AMPC+AMOXICILIN?+SAWACILIN?)/tien 5,097
- L2 小児+乳児+乳幼児+幼児+子供+児童+学童+男児+女児+新生児+INFANT+childhood+children+pediatr+(INFANT?+childhood?+children?)/tien+11歳+12歳+13歳+14歳+15歳 473,245
- L3 (大|高|多|過(1w)量|用量+high|over(1W)dose|dosage+high|over(1W)dose|dosage/tien) 92,460
- L4 "50mg/kg"+ "60mg/kg"+ "70mg/kg"+ "80mg/kg"+ "90mg/kg"+ "100mg/kg" 5,505
- L5 L3 OR L4 97,526
- L6 L1 AND L2 AND L5 49

・データベース:医中誌

- #1 Amoxicillin/TH or amoxicillin/AL or アモキシシリン/AL or AMPC/AL or pasetocin/AL or パセトシリン/AL or サワシリン/al or sawacillin/al or アモリン/al or amolin/al or amoxicilin/AL or sawacilin/al 3,727
- #2 小児/TH or 乳児/TH or 新生児/TA or 乳児/TA or 未熟児/TA or 低体重児/TA or 幼児/TA or 園児/TA or 小児/TA or 子供/TA or 子ども/TA or 児童/TA or 学童/TH or 学童/TA or 女児/TA or 男児/TA or (CK=新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12)) 523,295
- #3 大量薬物療法/TH or 大量/al or 高用量/al or 高量/al or 大用量/al or highdos/al or high-dos/al or "high dose"/al 36,199
- #4 "50mg/kg"/AL or "60mg/kg"/AL or "70mg/kg"/AL or "80mg/kg"/AL or "90mg/kg"/AL or "100mg/kg"/AL 1,989
- #5 #3 or #4 38,042
- #6 #1 and #2 and #5 31

・データベース:IyakuSearch

収録年代:1983-

(amoxicillin+アモキシシリン+AMPC+pasetocin+パセトシリン+amoxicilin)*(小児+乳児+幼児+子供+児童+学童+男児+女児+新生児+INFANT+childhood+children+pediatrics+11歳+12歳+13歳+14歳+15歳)*(高用量+高量+高容量+大量+過量+高濃度+過剰投+過剰服+過剰使用+50mg/kg+ 60mg/kg+70mg/kg+80mg/kg+90mg/kg+100mg/kg)85件

上記データベースの検索結果のうち、アモキシシリン 50mg/kg 以上の使用経験が報告されている論文を抽出し、11 報を引用した。

なお、国内における無作為化比較試験の報告はなかった。