

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販 売 名	オーグメンチンES小児用ドライシロップ
2	一 般 名	クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1.01g 中にクラブラン酸カリウム 42.9mg (力価) 及びアモキシシリン 600mg (力価) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常小児は、オーグメンチン ES として 1 日量 96.4mg (力価) /kg (クラブラン酸カリウムとして 6.4mg (力価) /kg、アモキシシリンとして 90mg (力価) /kg) を 2 回に分けて 12 時間ごとに食直前に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	〈適応菌種〉 本剤に感性の肺炎球菌 (ペニシリン G に対する MIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌 〈適応症〉 中耳炎
7	備 考	輸入先国名：アメリカ 製造業者名：SmithKline Beecham Corporation 本剤は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤とペニシリン系抗生物質を 1:14 の比率 (力価) で配合した複合抗生物質製剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

**<懸濁液の調製方法>**

容器に下表に示す容量の約 3 分の 2 の水を先に加え、激しく振り混ぜた後、残りの水を加えて更に振り混ぜる。

容器	加える水の量	1 日量
10g 瓶(懸濁時 50mL)	45mL	0.75mL/ kg
15g 瓶(懸濁時 75mL)	70mL	

**<懸濁液調製後の注意>**

- 1) 使用時、十分に振り混ぜること。
- 2) 調製後、冷蔵庫（約 4℃）に保存し、10 日以内に使用すること。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与間隔をあけて使用すること。]
- (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。]
- (5) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- (6) フェニルケトン尿症の患者 [本剤はアスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物) を含有する。]

**2. 重要な基本的注意**

ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

**3. 相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	アモキシシリンの血中濃度は維持できるが、クラブラン酸の血中濃度は維持できない。	プロベネシドは、尿細管でのアモキシシリンの分泌を減少させる。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	本剤は、腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがあるので、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

**4. 副作用**

急性化膿性中耳炎を対象とした国内臨床試験において、総症例 107 例中、41 例 (38.3%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは下痢・軟便 38 例 (35.5%)、湿疹・発疹 3 例 (2.8%)、嘔吐 3 例 (2.8%) であった（承認時）。

急性中耳炎を対象とした海外臨床試験において、722 例中 96 例 (13.3%) に副作用が認められた。その主なものはおむつかぶれ等の接触性皮膚炎 25 例 (3.5%)、下痢 21 例 (2.9%)、嘔吐 16 例 (2.2%)、モニリア症 10 例 (1.4%)、発疹 8 例 (1.1%) であった。

## (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、顔面浮腫、眼瞼浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害：肝炎、黄疸、また、AST（GOT）、ALT（GPT）、AI-Pの上昇等の肝障害があらわれることがある。（クラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤において肝障害は、主に男性と高齢患者で報告されており、また、長期投与に関連する可能性もある。兆候や症状は、通常、投与中又は投与直後に発現するが、投与終了後、数週間発現しない可能性もある。これらの症状は通常可逆的であるが、重篤になる可能性もあり、極めてまれな状況では死亡例が報告されている。）小児におけるこれらの症状の報告は非常にまれである。

## (2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹	そう痒	発熱、蕁麻疹 <sup>注5)</sup> 、血管神経性浮腫 <sup>注3)</sup> 、血清病様症候群 <sup>注3)</sup> 、過敏性血管炎 <sup>注3)</sup> 、急性全身性発疹性膿疱症 <sup>注3)</sup>
血液 <sup>注1)</sup>			顆粒球減少 <sup>注3)</sup> 、無顆粒球症 <sup>注3)</sup> 、好酸球増多、貧血、血小板減少 <sup>注4)</sup> 、白血球減少 <sup>注4)</sup> 、好中球減少 <sup>注4)</sup> 、溶血性貧血 <sup>注3)</sup>
消化器	下痢、嘔吐	悪心	食欲不振
菌交代症 <sup>注1)</sup>		カンジダ症	口内炎
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
中枢神経			頭痛 <sup>注5)</sup> 、痙攣 <sup>注3)</sup> 、 <sup>注7)</sup>
腎臓			結晶尿 <sup>注3)</sup>

注1) 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 国内臨床試験で発現していない副作用については頻度不明とした。

注3) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.01%未満

注4) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.1%未満

注5) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：1%未満

注6) 血清病様のⅢ型過敏反応（免疫複合体疾患）であり、発熱、発疹（蕁麻疹・麻疹様皮疹）、関節痛、浮腫、リンパ節症を特徴とする。

注7) 腎障害患者において、又は高投与量時に発現することがある。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

## 6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、3 ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 体重 40kg 以上の小児への推奨用量は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

症状・徴候：消化器症状（下痢、嘔吐等）、体液及び電解質バランスの変化がみられる可能性がある。  
また、アモキシシリン結晶尿が認められたとの報告がある。

処置：対症療法を行うこと。本剤は血液透析によって除去することができる。

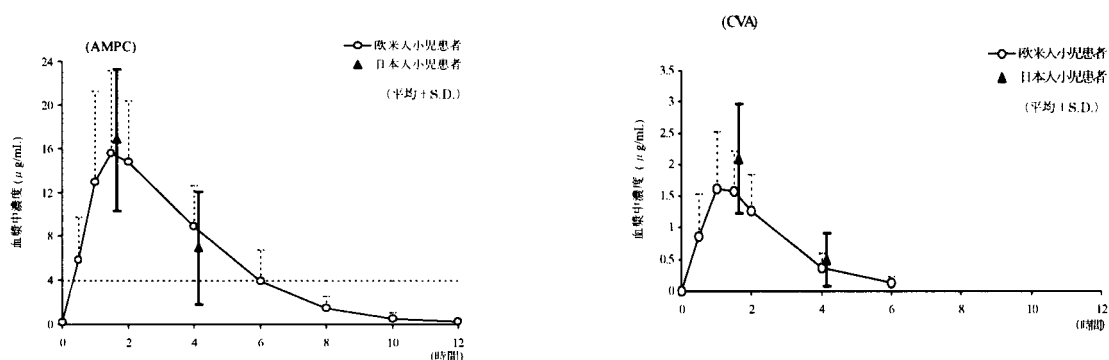
8. その他の注意

- (1) 外国において、歯牙変色が報告されているが、通常これは歯磨き又は歯科医による処置によって除去することができる。本機序は不明であるが、硫化物生成細菌により作られる皮膜が原因と考察する報告もある<sup>1)</sup>。
- (2) 適応外であるが、前期破水時の感染予防を目的としたクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤投与群において、非投与群より新生児の壊死性腸炎の発生率が高いという疫学調査の報告がある<sup>2)</sup>。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度：欧米人小児患者にオグメンチン ES（クラブラン酸（CVA）/アモキシシリン（AMPC）=3.2/45mg/kg/回）を経口投与したとき、図のように平均血漿中 AMPC 濃度は投与約 2 時間後に約 16 $\mu$ g/mL のピークを、また CVA は投与約 1.5 時間後に約 1.7 $\mu$ g/mL のピークを示し、その後 AMPC は半減期約 1.4 時間、CVA は約 1.1 時間で減少した。AMPC の濃度が細菌の MIC を上回る時間（T>MIC）によって、その効果を予測でき、T>MIC が 40%以上の時に細菌学的効果を発現する<sup>3)</sup>。オグメンチン ES は、12 時間の投与間隔では、AMPC の MIC=4 $\mu$ g/mL の場合、その 46%にあたる 5.5 時間にわたり MIC を上回る。

日本人小児患者において、1.5 及び 4 時間に測定した平均血漿中 AMPC 及び CVA 濃度は、欧米人の平均血漿中濃度と同様であった。

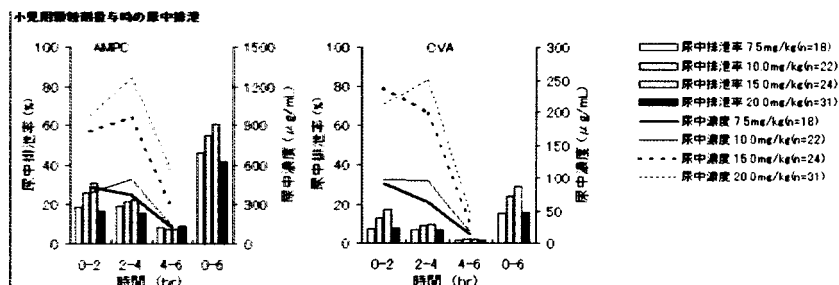


欧米人 (n=18)、日本人 (1.5 時間：n=19、4 時間：n=18)

欧米人小児中耳炎患者にオグメンチン ES（CVA/AMPC=3.2/45mg/kg）を経口投与したとき、中耳分泌液中の AMPC 濃度は下表のように投与後 1、2 及び 3 時間でそれぞれ平均 3.2、3.3 及び 5.8 $\mu$ g/mL であった。血漿中濃度との比はそれぞれ 0.32、0.21 及び 0.53 であり、AMPC は中耳分泌液中への良好な移行性を示した。

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

2. 尿中排泄<sup>4-10)</sup>: 小児にオーグメンチン小児用顆粒 (CVA:AMPC=1:2) を経口投与 (7.5mg/kg、10.0mg/kg、15.0mg/kg、20.0mg/kg) したときの AMPC、CVA の平均尿中濃度の推移は図のとおりであり、それぞれ投与量の 42~61%、16~29% が尿中に排泄された。なおヒト尿中には AMPC、CVA 以外の抗菌活性代謝物は認められていない。



3. 分布: ヒト体液・組織内移行は良好で、喀痰<sup>11)</sup>、口蓋扁桃組織<sup>12)</sup>、女性性器 (子宮動静脈血、子宮各部、卵管、卵巣)<sup>13)</sup>、胆汁<sup>14)</sup>、歯肉・上顎洞粘膜<sup>15)、16)</sup> 等へ移行する。

【臨床成績】

1. 本邦にて実施された臨床試験成績

・臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験 (654 試験)  
 3 ヶ月~11 歳の小児中耳炎患者を対象とし、オーグメンチン ES (CVA/AMPC=6.4/90mg/kg/日) を 12 時間ごとに 7 日間経口投与したときの、治療開始後 6~8 日の臨床効果 (有効以上と判定された有効率) 及び細菌学的効果 (菌消失率) を以下に示す。

臨床効果 (有効以上と判定された有効率)

起炎菌	n/N	%
解析集団全例	72/77	94
すべての肺炎球菌	16/16	100
PSSP: 肺炎球菌 ペニシリン GMIC ≤ 0.063μg/mL	8/8	100
PISP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC ≥ 0.125μg/mL ~ ≤ 1μg/mL	5/5	100
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC = 2μg/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	29/31	94
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	4/5	80
黄色ブドウ球菌	3/4	75
化膿レンサ球菌	1/1	100

細菌学的効果 (菌消失率)

起炎菌	n/N	%
すべての肺炎球菌	16/16	100
PSSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC ≤ 0.063μg/mL	8/8	100
PISP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC ≥ 0.125μg/mL ~ ≤ 1μg/mL	5/5	100
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC = 2μg/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	30/30 <sup>注)</sup>	100
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	4/4 <sup>注)</sup>	100
黄色ブドウ球菌	2/4	50
化膿レンサ球菌	1/1	100

注) 判定が不明な症例は集計から除いた

本剤で1%を超える発現率であった有害事象を以下に示す。なお、ここに示す有害事象は、全てが副作用\*であることを意味しない。

\*副作用：医薬品と有害事象との間に、少なくとも因果関係の可能性のあるものをいう。

#### 有害事象 (>1%)

有害事象	N=107
下痢	37 (35%)
嘔吐	4 (4%)
軟便	2 (2%)
鼻咽頭炎	5 (5%)
インフルエンザ	4 (4%)
急性化膿性中耳炎	3 (3%)
急性中耳炎	2 (2%)
湿疹	2 (2%)
接触性皮膚炎	2 (2%)
発熱	2 (2%)

当該臨床試験における下痢・軟便に対する評価は、患者日記を使用し「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」<sup>17)</sup>を参考に調査を行った。その結果、下痢が35% (37/107例)、軟便が2% (2/107例)にみられた。しかし、これらの39例のなかには、脱水症状などの全身症状に影響を及ぼすような症例はみられず、大部分は軽度 (20例) または中等度 (17例) であった。

なお、これら症例のうち、本剤投与中に下痢・軟便が回復しなかった症例の割合<sup>18)</sup>はその11% (12/107例)であり、これら12例すべてが投与終了後8日後までに回復をみている。

また、この患者日記の結果を海外のプロトコルで規定された下痢 (PDD\* : Protocol Defined Diarrhea) の基準に準拠し集計した結果は、本剤の海外での発現率と類似し8% (9/107例)であった。

#### 下痢・軟便の集計

本剤投与中に下痢・軟便が回復しなかった例数	12/107 (11%)
PDD*発現例数	9/107 (8%)

\*PDD：1日3回以上の水様便、または2日間連続した1日2回の水様便。または、治験薬/治験の中止に至った下痢、あるいは重篤な有害事象に該当する下痢。

## 2. 海外にて実施された臨床試験成績

・臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験 (536試験)

3~50ヵ月の小児急性中耳炎患者521人に、オーグメンチンES (CVA/AMPC=6.4/90mg/kg/日)を12時間ごとに10日間経口投与したときの治療開始後12~14日における臨床効果 (有効率: 治癒率+改善率)を以下に示す。

#### 臨床効果 (有効率)

起炎菌	n/N	%	95% CI*
すべての肺炎球菌	122/137	89.1	(82.6, 93.7)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=2µg/mL	17/20	85.0	(62.1, 96.8)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=4µg/mL	11/14	78.6	(49.2, 95.3)
インフルエンザ菌	141/162	87.0	(80.9, 91.8)
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	22/26	84.6	(65.1, 95.6)

\*CI=信頼区間; 95%信頼区間は多重性の調整は行っていない。

また、治療開始後4～6日の細菌学的効果（有効率：菌消失率+菌交代率）を以下に示す。

細菌学的効果（有効率）

起炎菌	n/N	%	95% CI*
すべての肺炎球菌	121/123	98.4	(94.3, 99.8)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=2 $\mu$ g/mL	19/19	100	(82.4, 100.0)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=4 $\mu$ g/mL	12/14	85.7	(57.2, 98.2)
インフルエンザ菌	75/81	92.6	(84.6, 97.2)
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	11/11	100	(71.5, 100.0)

\*CI=信頼区間；95%信頼区間は多重性の調整は行っていない。

主な有害事象は、嘔吐（6.9%）、発熱（6.1%）、接触（性）皮膚炎（おむつ皮膚炎）（6.1%）、上気道感染（4.0%）、下痢\*（3.8%）であった。プロトコールに規定された下痢（PDD：1日3回以上の水様便、または2日間連続した1日2回の水様便）は、12.9%の患者にみられた。

\*下痢：下痢のために治療薬の投与中止あるいは治験を中止した場合、または重篤な有害事象の定義にあてはまる下痢が発現した場合を有害事象とした。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用

- (1) 中耳炎の主な起炎菌である、ペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌をそれぞれ含むインフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対して抗菌力を示した。
- (2) 好気性のグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性のグラム陰性菌等の広範囲の各種菌株に対して、抗菌力を示し、特に $\beta$ -ラクタマーゼ産生 AMPC 耐性菌に対し、AMPC 単独に比べ、抗菌力が増強された。また、ブドウ球菌属をはじめ、グラム陰性の大腸菌、プロテウス・ミラビリス、アンピシリン（ABPC）（含む誘導体）・AMPC が無効であるクレブシエラ属、プロテウス・ブルガリス及び嫌気性菌（バクテロイデス属等）にも幅広い抗菌力を示した。

### 2. 動物感染試験

ペニシリン耐性肺炎球菌及び $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性（BLNAR）あるいは $\beta$ -ラクタマーゼ産生のインフルエンザ菌による呼吸器感染ラット<sup>19)</sup>において、CVA、AMPC を持続静注することでオーグメンチンのヒトにおける血中濃度推移をラット血中で再現することにより、肺内生菌数を有意に低下させた。

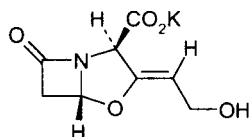
### 3. 作用機序

AMPC は、合成ペニシリンで、グラム陽性菌、陰性菌の細胞壁合成を阻害し殺菌的な抗菌力を示す<sup>20)</sup>。CVA は $\beta$ -ラクタマーゼを不可逆的に阻害することにより、AMPC の加水分解を防ぐ<sup>21)</sup>、<sup>22)</sup>。したがって、オーグメンチンは AMPC 感受性菌に加えて、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する AMPC 耐性菌に対しても抗菌力を示す<sup>23)</sup>、<sup>24)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クラバン酸カリウム（Potassium Clavulanate）

略号：CVA



分子式（分子量）：C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>（237.25）

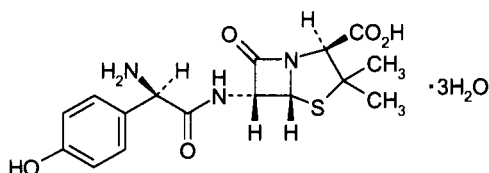
化学名：Monopotassium(2*R*,5*R*)-3-[(1*Z*)-2-hydroxyethylidene]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。吸湿性である。

融点（分解点）：約 167℃（分解）

一般名：アモキシシリン（Amoxicillin）

略号：AMPC



分子式（分子量）：C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 3H<sub>2</sub>O（419.45）

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

性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

融点（分解点）：約 195℃（分解）

### 【包装】

オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ： 10g 瓶（懸濁時 50mL）  
15g 瓶（懸濁時 75mL）

### 【主要文献】

- 1) Mosimann,P.,et al：Schweiz Rundsch Med Prax,87,413-416（1998）
- 2) Kenyon,S.L.,et al：Lancet,357,979-988（2001）
- 3) Craig,W.A., et al：Pediatr Infect Dis J, 15,255-259（1996）
- 4) 長 和彦ほか：Jpn J Antibiot,38,253-262（1985）
- 5) 篠崎立彦ほか：Jpn J Antibiot,38,269-286（1985）
- 6) 砂川慶介ほか：Jpn J Antibiot,38,319-326（1985）
- 7) 宮地幸紀ほか：Jpn J Antibiot,38,423-430（1985）
- 8) 本廣 孝ほか：Jpn J Antibiot,38,481-506（1985）
- 9) 中山一誠ほか：Chemotherapy,30(S-2),358-378（1982）
- 10) 横田栄作ほか：Chemotherapy,30(S-2),111-117（1982）
- 11) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy,30(S-2),81-90（1982）
- 12) 波多野努ほか：Chemotherapy,30(S-2),626-632（1982）
- 13) 張 南薫ほか：Jpn J Antibiot,36,481-486（1983）
- 14) 酒井克治ほか：Chemotherapy,30(S-2),387-396（1982）
- 15) 伝 春光ほか：Chemotherapy,30(S-2),650-661（1982）
- 16) 河村正三ほか：Jpn J Antibiot,36,500-508（1983）
- 17) 藤井良知ほか：Jpn J Antibiot,51,709-719（1998）
- 18) 砂川慶介ほか：化学療法の領域,14,1000-1007（1998）
- 19) Woodnutt,G.&Berry,V：Antimicrob Agents Chemother,43,29-34（1999）
- 20) 三橋進ほか：Chemotherapy,21,1355-1358（1973）
- 21) 横田健：日本臨床,39,2-4（1981）
- 22) 横田健：日本臨床,39,10-17（1981）
- 23) 中沢久ほか：Chemotherapy, 30(S-2),1-9（1982）
- 24) 三木文雄ほか：Chemotherapy, 31(S-2),1-43（1983）



**【資料請求先】**

グラクソ・スミスクライン株式会社  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
カスタマー・ケア・センター  
TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日を除く）  
FAX：0120-561-047（24時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社  
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販売名	オーグメンチンES小児用ドライシロップ
2	一般名	クラブラン酸カリウム、アモキシシリン
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・分量	1.01g中にクラブラン酸カリウム42.9mg(力価)及びアモキシシリン600mg(力価)含有
5	用法・用量	通常小児は、オーグメンチンESとして1日量96.4mg(力価)/kg(クラブラン酸カリウムとして6.4mg(力価)/kg、アモキシシリンとして90mg(力価)/kg)を2回に分けて12時間ごとに食直前に経口投与する。
6	効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性の肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC $\leq$ 2 $\mu$ g/mL)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌 〈適応症〉 中耳炎
7	備考	輸入先国名：アメリカ 製造業者名：SmithKline Beecham Corporation 本剤は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤とペニシリン系抗生物質を1:14の比率(力価)で配合した複合抗生物質製剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

日本標準商品分類番号
876139

**β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤**  
**オーグメンチン®ES 小児用ドライシロップ**  
シロップ用クラブラン酸カリウム・アモキシシリン  
**Augmentin® ES Dry Syrup**

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

規制区分：  
**指定医薬品、処方せん医薬品**  
(注意－医師等の処方せんにより  
使用すること)

**貯 法**：湿気を避けて室温保存（本剤は吸湿性）  
**使用期限**：包装に表示

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めるおそれがある。〕
- (3) 本剤の成分による黄疸又は肝機能障害の既往歴のある患者〔再発するおそれがある。〕

**【原則禁忌】**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ
成分・含量 (1.01g 中)*	日局クラブラン酸カリウム 42.9mg (力価) 日局アモキシシリン 600mg (力価)
添加物	軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、キサントガム、含水二酸化ケイ素、プレミックス香料
剤形	用時懸濁して用いるシロップ剤
性状	白色～帯黄白色の粉末で、ストロベリークリーム of 芳香を有する。 用時懸濁するとき、白色～帯黄白色の懸濁液である。

\*懸濁液 5mL に相当する。

**【効能・効果】**

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

中耳炎

**【用法・用量】**

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

**用法・用量に関連する使用上の注意**

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

**<懸濁液の調製方法>**

容器に下表に示す容量の約 3 分の 2 の水を先に加え、激しく振り混ぜた後、残りの水を加えて更に振り混ぜる。

容器	加える水の量	1 日量
10g 瓶 (懸濁時 50mL)	45mL	0.75 mL / kg
15g 瓶 (懸濁時 75mL)	70mL	

**<懸濁液調製後の注意>**

- 1) 使用時、十分に振り混ぜること。
- 2) 調製後、冷蔵庫 (約 4℃) に保存し、10 日以内に使用すること。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与間隔をあけて使用すること。]
- (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。]
- (5) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- (6) フェニルケトン尿症の患者 [本剤はアスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物) を含有する。]

**2. 重要な基本的注意**

ショックがあらわれるおそれがあるため、十分な問診を行うこと。

**3. 相互作用**

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	アモキシシリンの血中濃度は維持できるが、クラブラン酸の血中濃度は維持できない。	プロベネシドは、尿管でのアモキシシリンの分泌を減少させる。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。	本剤は、腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがあるため、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

**4. 副作用**

急性化膿性中耳炎を対象とした国内臨床試験において、総症例 107 例中、41 例 (38.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは下痢・軟便 38 例 (35.5%)、湿疹・発疹 3 例 (2.8%)、嘔吐 3 例 (2.8%) であった (承認時)。

急性中耳炎を対象とした海外臨床試験において、722 例中 96 例 (13.3%) に副作用が認められた。その主なものはおむつかぶれ等の接触性皮膚炎 25 例 (3.5%)、下痢 21 例 (2.9%)、嘔吐 16 例 (2.2%)、モニリア症 10 例 (1.4%)、発疹 8 例 (1.1%) であった。

**(1) 重大な副作用**

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、顔面浮腫、眼瞼浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害：肝炎、黄疸、また、AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-Pの上昇等の肝障害があらわれることがある。（クラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤において肝障害は、主に男性と高齢患者で報告されており、また、長期投与と関連する可能性もある。兆候や症状は、通常、投与中又は投与直後に発現するが、投与終了後、数週間発現しない可能性もある。これらの症状は通常可逆的であるが、重篤になる可能性もあり、極めてまれな状況では死亡例が報告されている。）小児におけるこれらの症状の報告は非常にまれである。

**(2) その他の副作用**

	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹	そう痒	発熱、蕁麻疹 <sup>注5)</sup> 、血管神経性浮腫 <sup>注3)</sup> 、血清病様症候群 <sup>注3)</sup> 、 <sup>注6)</sup> 、過敏性血管炎 <sup>注3)</sup> 、急性全身性発疹性膿疱症 <sup>注3)</sup>
血液 <sup>注1)</sup>			顆粒球減少 <sup>注3)</sup> 、無顆粒球症 <sup>注3)</sup> 、好酸球増多、貧血、血小板減少 <sup>注4)</sup> 、白血球減少 <sup>注4)</sup> 、好中球減少 <sup>注4)</sup> 、溶血性貧血 <sup>注3)</sup>
消化器	下痢、嘔吐	悪心	食欲不振
菌交代症 <sup>注1)</sup>		カンジダ症	口内炎
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
中枢神経			頭痛 <sup>注5)</sup> 、痙攣 <sup>注3)</sup> 、 <sup>注7)</sup>
腎臓			結晶尿 <sup>注3)</sup>

注1) 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 国内臨床試験で発現していない副作用については頻度不明とした。

注3) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.01%未満

注4) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：0.1%未満

注5) 海外におけるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン製剤での発現頻度：1%未満

注6) 血清病様のⅢ型過敏反応（免疫複合体疾患）であり、発熱、発疹（蕁麻疹・麻疹様皮疹）、関節痛、浮腫、リンパ節症を特徴とする。

注7) 腎障害患者において、又は高投与量時に発現することがある。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

**6. 小児等への投与**

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

(2) 体重 40kg 以上の小児への推奨用量は確立していない（使用経験がない）。

## 7. 過量投与

**症状・徴候:** 消化器症状（下痢、嘔吐等）、体液及び電解質バランスの変化がみられる可能性がある。  
また、アモキシシリン結晶尿が認められたとの報告がある。

**処置:** 対症療法を行うこと。本剤は血液透析によって除去することができる。

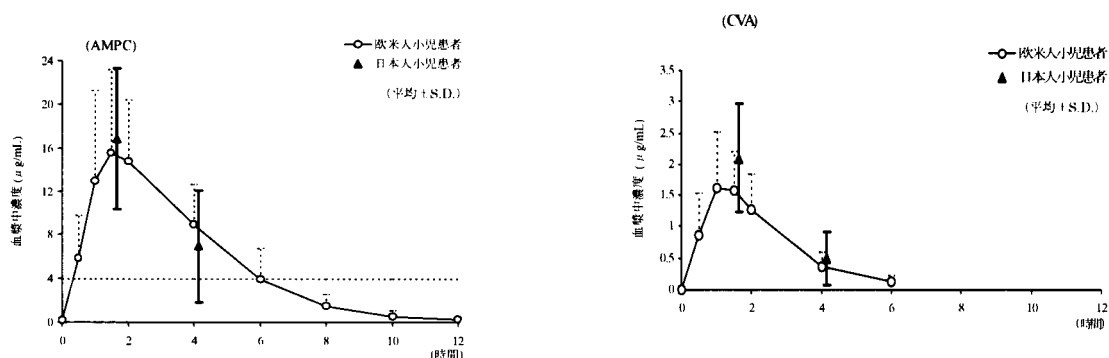
## 8. その他の注意

- (1) 外国において、歯牙変色が報告されているが、通常これは歯磨き又は歯科医による処置によって除去することができる。本機序は不明であるが、硫化物生成細菌により作られる皮膜が原因と考察する報告もある<sup>1)</sup>。
- (2) 適応外であるが、前期破水時の感染予防を目的としたクラバン酸カリウム・アモキシシリン製剤投与群において、非投与群より新生児の壊死性腸炎の発生率が高いという疫学調査の報告がある<sup>2)</sup>。

### 【薬物動態】

**1. 血漿中濃度:** 欧米人小児患者にオーグメンチン ES（クラバン酸（CVA）/アモキシシリン（AMPC）=3.2/45mg/kg/回）を経口投与したとき、図のように平均血漿中 AMPC 濃度は投与約 2 時間後に約 16 $\mu$ g/mL のピークを、また CVA は投与約 1.5 時間後に約 1.7 $\mu$ g/mL のピークを示し、その後 AMPC は半減期約 1.4 時間、CVA は約 1.1 時間で減少した。AMPC の濃度が細菌の MIC を上回る時間（T>MIC）によって、その効果を予測でき、T>MIC が 40%以上の時に細菌学的効果を発現する<sup>3)</sup>。オーグメンチン ES は、12 時間の投与間隔では、AMPC の MIC=4 $\mu$ g/mL の場合、その 46%にあたる 5.5 時間にわたり MIC を上回る。

日本人小児患者において、1.5 及び 4 時間に測定した平均血漿中 AMPC 及び CVA 濃度は、欧米人の平均血漿中濃度と同様であった。

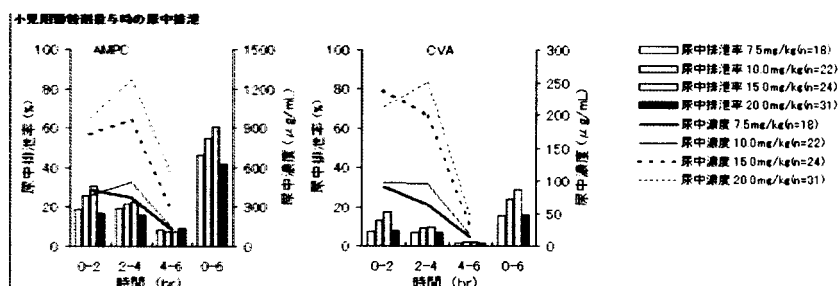


欧米人 (n=18)、日本人 (1.5 時間 : n=19、4 時間 : n=18)

欧米人小児中耳炎患者にオーグメンチン ES（CVA/AMPC=3.2/45mg/kg）を経口投与したとき、中耳分泌液中の AMPC 濃度は下表のように投与後 1、2 及び 3 時間でそれぞれ平均 3.2、3.3 及び 5.8 $\mu$ g/mL であった。血漿中濃度との比はそれぞれ 0.32、0.21 及び 0.53 であり、AMPC は中耳分泌液中への良好な移行性を示した。

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

2. 尿中排泄<sup>4~10)</sup>:小児にオーグメンチン小児用顆粒(CVA:AMPC=1:2)を経口投与(7.5mg/kg、10.0mg/kg、15.0mg/kg、20.0mg/kg)したときのAMPC、CVAの平均尿中濃度の推移は図のとおりであり、それぞれ投与量の42~61%、16~29%が尿中に排泄された。なおヒト尿中にはAMPC、CVA以外の抗菌活性代謝物は認められていない。



3. 分布:ヒト体液・組織内移行は良好で、喀痰<sup>11)</sup>、口蓋扁桃組織<sup>12)</sup>、女性性器(子宮動静脈血、子宮各部、卵管、卵巣)<sup>13)</sup>、胆汁<sup>14)</sup>、歯肉・上顎洞粘膜<sup>15)、16)</sup>等へ移行する。

【臨床成績】

1. 本邦にて実施された臨床試験成績

・臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験(654試験)

3ヵ月~11歳の小児中耳炎患者を対象とし、オーグメンチンES(CVA/AMPC=6.4/90mg/kg/日)を12時間ごとに7日間経口投与したときの、治療開始後6~8日の臨床効果(有効以上と判定された有効率)及び細菌学的効果(菌消失率)を以下に示す。

臨床効果(有効以上と判定された有効率)

起炎菌	n/N	%
解析集団全例	72/77	94
すべての肺炎球菌	16/16	100
PSSP:肺炎球菌 ペニシリン GMIC $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL	8/8	100
PISP:肺炎球菌 ペニシリン GMIC $\geq$ 0.125 $\mu$ g/mL $\sim$ $\leq$ 1 $\mu$ g/mL	5/5	100
PRSP:肺炎球菌 ペニシリン GMIC=2 $\mu$ g/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	29/31	94
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	4/5	80
黄色ブドウ球菌	3/4	75
化膿レンサ球菌	1/1	100

細菌学的効果(菌消失率)

起炎菌	n/N	%
すべての肺炎球菌	16/16	100
PSSP:肺炎球菌 ペニシリン GMIC $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL	8/8	100
PISP:肺炎球菌 ペニシリン GMIC $\geq$ 0.125 $\mu$ g/mL $\sim$ $\leq$ 1 $\mu$ g/mL	5/5	100
PRSP:肺炎球菌 ペニシリン GMIC=2 $\mu$ g/mL	3/3	100
インフルエンザ菌	30/30 <sup>注)</sup>	100
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	4/4 <sup>注)</sup>	100
黄色ブドウ球菌	2/4	50
化膿レンサ球菌	1/1	100

<sup>注)</sup> 判定が不明な症例は集計から除いた

本剤で1%を超える発現率であった有害事象を以下に示す。なお、ここに示す有害事象は、全てが副作用\*であることを意味しない。

\*副作用：医薬品と有害事象との間に、少なくとも因果関係の可能性のあるものをいう。

#### 有害事象 (>1%)

有害事象	N=107
下痢	37 (35%)
嘔吐	4 (4%)
軟便	2 (2%)
鼻咽頭炎	5 (5%)
インフルエンザ	4 (4%)
急性化膿性中耳炎	3 (3%)
急性中耳炎	2 (2%)
湿疹	2 (2%)
接触性皮膚炎	2 (2%)
発熱	2 (2%)

当該臨床試験における下痢・軟便に対する評価は、患者日記を使用し「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」<sup>17)</sup>を参考に調査を行った。その結果、下痢が35% (37/107例)、軟便が2% (2/107例)にみられた。しかし、これらの39例のなかには、脱水症状などの全身症状に影響を及ぼすような症例はみられず、大部分は軽度 (20例) または中等度 (17例) であった。

なお、これら症例のうち、本剤投与中に下痢・軟便が回復しなかった症例の割合<sup>18)</sup>はその11% (12/107例)であり、これら12例すべてが投与終了後8日後までに回復をみている。

また、この患者日記の結果を海外のプロトコルで規定された下痢 (PDD\*：Protocol Defined Diarrhea) の基準に準拠し集計した結果は、本剤の海外での発現率と類似し8% (9/107例)であった。

#### 下痢・軟便の集計

本剤投与中に下痢・軟便が回復しなかった例数	12/107 (11%)
PDD*発現例数	9/107 (8%)

\*PDD：1日3回以上の水様便、または2日間連続した1日2回の水様便。または、治験薬/治験の中止に至った下痢、あるいは重篤な有害事象に該当する下痢。

## 2. 海外にて実施された臨床試験成績

・臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討した非対照、非盲検試験 (536試験)

3~50カ月の小児急性中耳炎患者521人に、オーグメンチンES (CVA/AMPC=6.4/90mg/kg/日)を12時間ごとに10日間経口投与したときの治療開始後12~14日における臨床効果 (有効率：治癒率+改善率)を以下に示す。

#### 臨床効果 (有効率)

起炎菌	n/N	%	95% CI*
すべての肺炎球菌	122/137	89.1	(82.6, 93.7)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=2µg/mL	17/20	85.0	(62.1, 96.8)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=4µg/mL	11/14	78.6	(49.2, 95.3)
インフルエンザ菌	141/162	87.0	(80.9, 91.8)
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	22/26	84.6	(65.1, 95.6)

\*CI=信頼区間；95%信頼区間は多重性の調整は行っていない。



また、治療開始後4~6日の細菌学的効果（有効率：菌消失率+菌交代率）を以下に示す。

細菌学的効果（有効率）

起炎菌	n/N	%	95% CI*
すべての肺炎球菌	121/123	98.4	(94.3, 99.8)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=2 $\mu$ g/mL	19/19	100	(82.4, 100.0)
PRSP: 肺炎球菌 ペニシリン G MIC=4 $\mu$ g/mL	12/14	85.7	(57.2, 98.2)
インフルエンザ菌	75/81	92.6	(84.6, 97.2)
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	11/11	100	(71.5, 100.0)

\*CI=信頼区間；95%信頼区間は多重性の調整は行っていない。

主な有害事象は、嘔吐（6.9%）、発熱（6.1%）、接触（性）皮膚炎（おむつ皮膚炎）（6.1%）、上気道感染（4.0%）、下痢\*（3.8%）であった。プロトコールに規定された下痢（PDD：1日3回以上の水様便、または2日間連続した1日2回の水様便）は、12.9%の患者にみられた。

\*下痢：下痢のために治療薬の投与中止あるいは治験を中止した場合、または重篤な有害事象の定義にあてはまる下痢が発現した場合を有害事象とした。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用

- (1) 中耳炎の主な起炎菌である、ペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌をそれぞれ含むインフルエンザ菌及びモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスに対して抗菌力を示した。
- (2) 好気性のグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性のグラム陰性菌等の広範囲の各種菌株に対して、抗菌力を示し、特に $\beta$ -ラクタマーゼ産生 AMPC 耐性菌に対し、AMPC 単独に比べ、抗菌力が増強された。また、ブドウ球菌属をはじめ、グラム陰性の大腸菌、プロテウス・ミラビリス、アンピシリン（ABPC）（含む誘導体）・AMPC が無効であるクレブシエラ属、プロテウス・ブルガリス及び嫌気性菌（バクテロイデス属等）にも幅広い抗菌力を示した。

### 2. 動物感染試験

ペニシリン耐性肺炎球菌及び $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性（BLNAR）あるいは $\beta$ -ラクタマーゼ産生のインフルエンザ菌による呼吸器感染ラット<sup>19)</sup>において、CVA、AMPC を持続静注することでオグメンチンのヒトにおける血中濃度推移をラット血中で再現することにより、肺内生菌数を有意に低下させた。

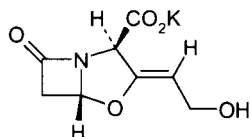
### 3. 作用機序

AMPC は、合成ペニシリンで、グラム陽性菌、陰性菌の細胞壁合成を阻害し殺菌的な抗菌力を示す<sup>20)</sup>。CVA は $\beta$ -ラクタマーゼを不可逆的に阻害することにより、AMPC の加水分解を防ぐ<sup>21) 22)</sup>。したがって、オグメンチンは AMPC 感受性菌に加えて、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する AMPC 耐性菌に対しても抗菌力を示す<sup>23) 24)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クラブラン酸カリウム（Potassium Clavulanate）

略号：CVA



分子式（分子量）：C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>（237.25）

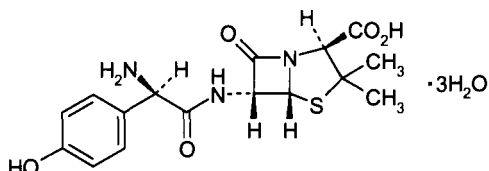
化学名：Monopotassium(2*R*,5*R*)-3-[(1*Z*)-2-hydroxyethylidene]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。吸湿性である。

融点(分解点)：約 167℃ (分解)

一般名：アモキシシリン (Amoxicillin)

略号：AMPC



分子式(分子量)：C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 3H<sub>2</sub>O (419.45)

化学名：(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

融点(分解点)：約 195℃ (分解)

### 【包装】

オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ： 10g 瓶 (懸濁時 50mL)  
15g 瓶 (懸濁時 75mL)

### 【主要文献】

- 1) Mosimann,P.,et al : Schweiz Rundsch Med Prax,87,413-416 (1998)
- 2) Kenyon,S.L.,et al. : Lancet,357,979-988 (2001)
- 3) Craig ,W.A., et al. : Pediatr Infect Dis J, 15,255-259 (1996)
- 4) 長 和彦ほか : Jpn J Antibiot,38,253-262 (1985)
- 5) 篠崎立彦ほか : Jpn J Antibiot,38,269-286 (1985)
- 6) 砂川慶介ほか : Jpn J Antibiot,38,319-326 (1985)
- 7) 宮地幸紀ほか : Jpn J Antibiot,38,423-430 (1985)
- 8) 本廣 孝ほか : Jpn J Antibiot,38,481-506 (1985)
- 9) 中山一誠ほか : Chemotherapy,30(S-2),358-378 (1982)
- 10) 横田栄作ほか : Chemotherapy,30(S-2),111-117 (1982)
- 11) 松本慶蔵ほか : Chemotherapy,30(S-2),81-90 (1982)
- 12) 波多野努ほか : Chemotherapy,30(S-2),626-632 (1982)
- 13) 張 南薫ほか : Jpn J Antibiot,36,481-486 (1983)
- 14) 酒井克治ほか : Chemotherapy,30(S-2),387-396 (1982)
- 15) 伝 春光ほか : Chemotherapy,30(S-2),650-661 (1982)
- 16) 河村正三ほか : Jpn J Antibiot,36,500-508 (1983)
- 17) 藤井良知ほか : Jpn J Antibiot,51,709-719 (1998)
- 18) 砂川慶介ほか : 化学療法の領域,14,1000-1007 (1998)
- 19) Woodnutt,G.&Berry,V. : Antimicrob Agents Chemother,43,29-34 (1999)
- 20) 三橋進ほか : Chemotherapy,21,1355-1358 (1973)
- 21) 横田健 : 日本臨床,39,2-4 (1981)
- 22) 横田健 : 日本臨床,39,10-17 (1981)
- 23) 中沢久ほか : Chemotherapy, 30(S-2),1-9 (1982)
- 24) 三木文雄ほか : Chemotherapy, 31(S-2),1-43 (1983)

**【資料請求先】**

グラクソ・スミスクライン株式会社  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
カスタマー・ケア・センター  
TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日を除く）  
FAX：0120-561-047（24時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社  
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>