

エキスパート討論会

小児呼吸器感染症に対する 経口抗菌薬の使い分け

—小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011を踏まえて—

尾内一信 (司会)

川崎医科大学小児科学主任教授

花木秀明

北里大学感染防御学講座教授

黒木春郎

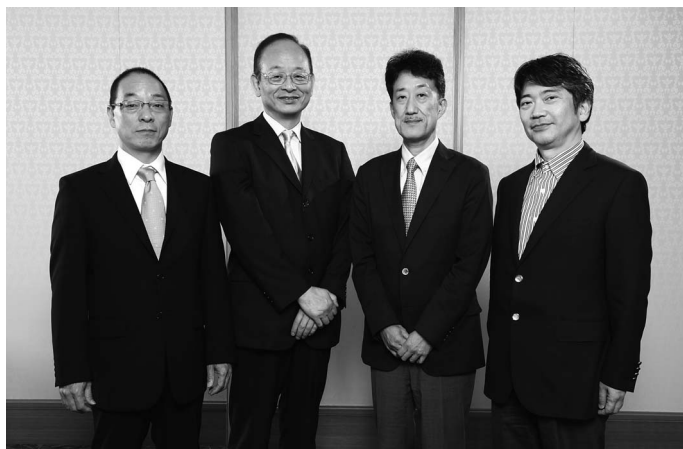
医療法人社団嗣業の会

外房こどもクリニック院長

千葉大学医学部臨床教授

津村直幹

久留米大学医学部小児科講師



開催日 2013年7月14日 開催場所 帝国ホテル 主催 グラクソ・スミスクライン株式会社

【尾内 (司会)】 日本は世界の中でも薬剤耐性菌が多い国ですが、その一方で新しい抗菌薬がなかなか開発されないという問題を抱えています。臨床の現場では、既存の限られた抗菌薬をやりくりしながら治療を行っているのが現状であり、今後も抗菌薬の有効性を維持するためには、確実な効果が期待でき、薬剤耐性菌の増加防止につながるような、適切な診断、治療を進めていく必要があります。

そこで、本日は、「小児呼吸器感染症に対する経口抗菌薬の使い分け」というテーマで、感染症領域基礎研究のエキスパートである北里大学の花木秀明先生、プライマリーケアの立場から小児科診療のエキスパートである外房こどもクリニックの黒木春郎先生、大学とプライマリーケアの両方の

診療にあたっておられる久留米大学小児科の津村直幹先生をお招きし、小児呼吸器感染症の診断方法、原因菌および薬剤耐性化の状況、治療の実際等について2011年に改訂された小児呼吸器感染症診療ガイドラインを中心にして総合的に議論していきたいと思ひます。

■ 小児呼吸器感染症の診断

【尾内】 呼吸器感染症は、上気道感染症と下気道感染症に分けられますが、はじめに上気道感染症の診断について、津村先生のご意見をお聞かせいただけますか。

【津村】 小児の上気道感染症で抗菌薬の適応となる



尾内一信先生

のは、A群溶血性レンサ球菌による急性咽頭・扁桃炎です。ただ、A群溶血性レンサ球菌が原因菌である割合は20～30%であり、それ以外の70～80%はウイルス性のものです。そのため、迅速診断キットを使って確定診断を行った上

で治療を開始するのが理想です。なお、迅速診断キットでも一定の割合で偽陰性となるため、疑わしい場合には培養を行って確認することも必要です。

【尾内】 迅速診断で陰性の場合には、抗菌薬は投与しないということですか。

【津村】 迅速診断の結果に関係なく、経験的にA群溶血性レンサ球菌の感染が明らかと思われる場合には、抗菌薬の投与を開始します。ただ、A群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎は、治療の開始が多少遅れてもリウマチ熱を発症する危険性はほとんどないため、翌日来院させて、再度、迅速診断キットで確認するという方法もあります。

【尾内】 兄弟間や家族内での流行などは、感染が明らかかなケースと考えても良いですね。

【津村】 はい。年齢も参考になります。A群溶血性レンサ球菌はある程度年齢の高い子供に多く、小さな子供ではアデノウイルスなどが多くみられます。

【尾内】 A群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎を疑ったときに、黒木先生は迅速診断と培養を両方行いますか。

【黒木】 基本的には迅速診断のみで診断しますが、どうしても判断がつかない場合や、後鼻漏などがあり、他の菌の可能性がある場合には培養を行います。

【尾内】 小児の上気道感染症では、原因菌がA群溶血性レンサ球菌である可能性を念頭に置き、きちんと診断を行った上で治療を開始するのが基本だと思います。次に、下気道感染症の診断について、黒木先生お願いします。

【黒木】 下気道感染症は湿性咳嗽を伴い、多くの場合、喀痰がみられます。本来、下気道は無菌的ですから、喀痰から細菌が検出されれば、それを病原菌と考えることができます。

喀痰から病原菌が検出されるのは全体の3割程度で、肺炎球菌とインフルエンザ菌が多くみられます。これにモラクセラ・カタラーリスを加えた3菌種が主要原因菌と考えられます。

【尾内】 それら3菌種の病原性については、肺炎球菌が最も強く、以下インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスの順とされています。米国および英国のガイドラインでも、肺炎球菌は最も重視されており、治療においても肺炎球菌を主体に考えるべきだと思います。

黒木先生、子供から喀痰を採取するのは大変だと思いますが、何か工夫していることはありますか。

【黒木】 喀痰の採取には2つの問題があります。1つは子供から喀痰を採取する手技が難しいこと、もう1つは、喀痰を出させる過程で上気道の常在菌による汚染があることです。その対応として、喘息の子供には、排痰訓練をしており、発作の時に背中をさすって喀出を促します。また、最初の1回だけしかできませんが、湿性咳嗽のある子供では、舌根を下げて咳嗽を誘発させ、採取する場合があります。また常在菌の混入に対しては、洗浄培養を行うことで対応しています。

【尾内】 喀痰の採取は、診断を行う上で非常に重要であり、IDSA (米国感染症学会) の小児肺炎ガイドラインでも推奨しています。最近では、可能であれば低年齢であっても採取するようになっており、小児科医は最初からできないと諦めるのではなく、徐々に年齢を下げて採取するようになってほしいと思います。

黒木先生、喀痰が採取できない場合には、細菌感染の診断をどのように行いますか。

【黒木】 肺炎では、まず全身感染かあるいは局所の粘膜感染かを考えます。臨床で見逃してはいけない

のが重症度の高い全身感染で、toxic appearanceがあるかどうかが目安となります。一方、粘膜感染の場合には、湿性咳嗽、白血球数、CRP値、X線所見、胸部副雑音（ラ音）などから総合的に判断します。

【尾内】 上気道感染症では原因菌の確定を重視するのに対し、下気道感染症では全身状態や白血球、CRPなどを重視するということです。

■ 呼吸器感染症の原因菌と治療薬

【尾内】 今までのお話から、上気道感染症ではA群溶血性レンサ球菌、下気道感染症では肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスが重要であることがわかりました。この中で、薬剤耐性菌が問題となる肺炎球菌とインフルエンザ菌の薬剤感受性の推移について、花木先生よりご説明いただけますか。

【花木】 小児科領域耐性菌研究会では、2001年から耐性菌サーベイランスを実施しています。それによると、肺炎球菌では、2001年から2010年にかけて、多少ばらつきはありますが、薬剤耐性肺炎球菌（PRSP）は減少傾向にあり（**図1**）¹⁾、2012年のデータ（未公表）でも減少が確認されています。

インフルエンザ菌では、2001年から2004年にかけて薬剤耐性化が進みましたが、その後はほぼ一定した推移を示しています（**図2**）。肺炎球菌に対する薬剤感受性は、ペニシリン系薬が優れており、アモキシシリン（AMPC）のMIC

はPRSPを含めても大部分が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下です。また、インフルエンザ菌に対する薬剤感受性は、セフェム系薬が優れています。

【尾内】 ペニシリン系薬は、現状の投与量で臨床的に問題はないですか。

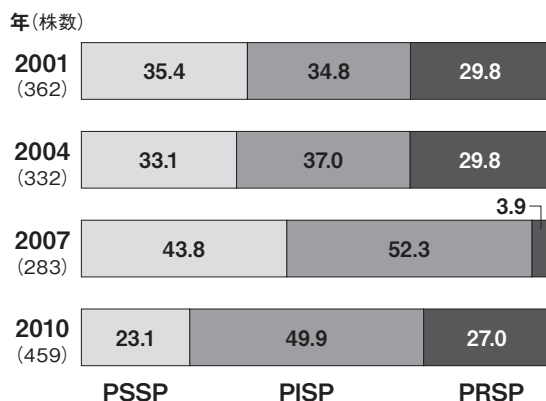
【黒木】 肺炎球菌の耐性状況を考えると、AMPCの常用量 $20\sim 40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ は少ないと感じています。ただし、クラブラン酸/アモキシシリン（CVA/AMPC）では、AMPCの常用量が $90\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ですから、肺炎球菌全般に十分効果が期待できると思います。

また、海外の報告ですが、小児呼吸器感染症患者を対象に、AMPCを $90\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、5日間投与する高用量短期間投与群と、 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、10日間投与する低用量長期間投与群の2群間で服薬コン



花木秀明先生

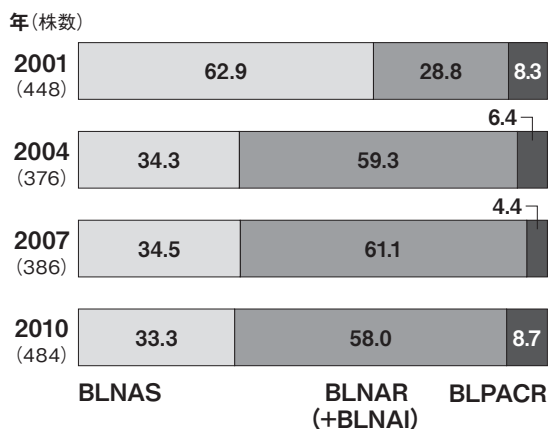
図1 肺炎球菌における耐性菌分離率の推移



(小児科領域耐性菌研究会)

佐藤吉社：小児科 52：1375～1385, 2011

図2 インフルエンザ菌における耐性菌分離率の推移



(小児科領域耐性菌研究会)

佐藤吉社：小児科 52：1375～1385, 2011より一部改変



黒木春郎先生

プライアンスと薬剤耐性肺炎球菌の出現頻度を比較した結果、高用量短期間投与群が服薬コンプライアンス、薬剤耐性肺炎球菌の出現頻度の抑制ともに有意でした(図3)²⁾。

【尾内】治療におけるβ-ラクタマーゼ阻害薬の意義について

ではどう考えますか。

【花木】図4は、ペニシリナーゼ産生菌存在下でのAMPCとCVA/AMPCの肺炎球菌に対する抗菌作用を検討したものです。チョコレート寒天培地の全面に肺炎球菌を塗り、AMPCおよびCVA/AMPC含有のペーパーディスクを置いてから、十字にペニシリナーゼ産生インフルエンザ菌を塗ります。このとき、AMPC単独だと不活化され、不完全な阻止円になりますが、β-ラクタマーゼ阻害薬がある場合にはAMPCの不活化が阻止され、きれいな阻止円が形成されます³⁾。

殺菌曲線を見ても、ペニシリナーゼ産生インフルエンザ菌が存在すると、AMPC単独では肺炎球菌の再増殖が起きますが、CVA/AMPCでは殺菌効果の維持が認められ、菌量が著明に減少し

ます³⁾。このように、ペニシリナーゼ産生菌の存在下では、β-ラクタマーゼ阻害薬の必要性は極めて高いと思います。

【尾内】これはモラクセラ・カタラーリスにも当てはまることですね。

【花木】モラクセラ・カタラーリスは、ほぼ100%がペニシリナーゼ産生菌ですから、実際の臨床では、モラクセラ・カタラーリスの産生するペニシリナーゼが問題になるケースの方が多いと思います。

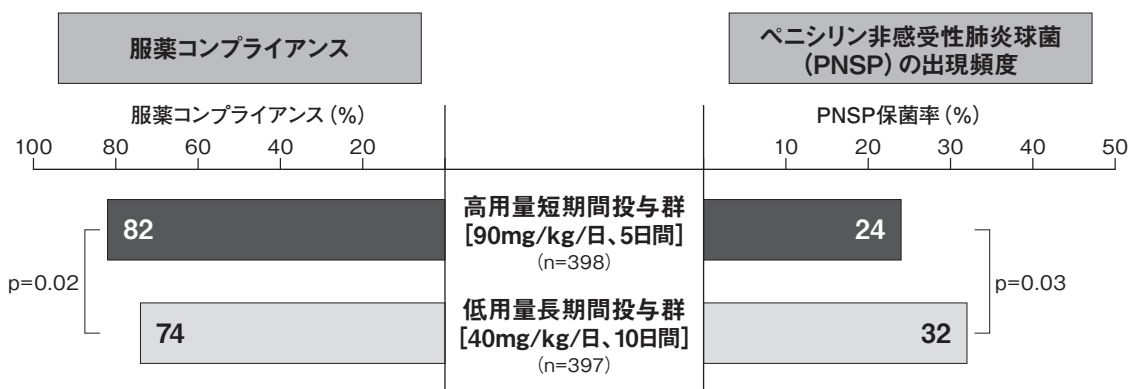
【尾内】モラクセラ・カタラーリスに代表されるペニシリナーゼ産生菌の存在は、治療における大きな障害となります。原因菌でなくとも常在菌として咽頭・扁桃に存在するだけで、AMPCの効果が減弱するという認識し、状況に応じてβ-ラクタマーゼ配合剤を選択するという判断も必要だと思います。

■ 小児呼吸器感染症の治療

【尾内】上気道感染症の治療方針について、津村先生のお考えをお聞かせください。

【津村】小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011⁴⁾では、A群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎の

図3 AMPCの投与方法別服薬コンプライアンスとペニシリン非感受性肺炎球菌 (PNSP) の出現頻度



対象：気道感染症に抗菌薬を投与されている生後6～59ヵ月の患児795名

検定：χ²検定またはFisherの正確確率検定

SCHRAG, S.J., et al. : JAMA 286 : 49～56, 2001より一部改変

治療にはペニシリン系薬が第一選択となっており、AMPC10日間投与が基本となります。また、セフェム系薬の5日間投与もメタアナリシスで有効性が確認されており、選択肢の一つとなります。

問題となるのは再排菌例で、A群溶血性レンサ球菌ではしばしば反復感染による再発を起こします。これには2つのパターンがあり、除菌が不完全で残った菌株によって感染症を発症する「再燃」と、除菌された後に新しい菌株に感染する「再感染」があります。再燃か再感染かを調べるには、初回感染時と再発時の菌株で、T型別やemm型別の遺伝子解析を行います。外来での実施は困難であり、通常は再発までの間隔を目安に判断します。久留米大学で反復感染例のT型別を見た成績では、3週間以内の再発例は同じT型別の再燃でしたが、1ヵ月頃からT型別が変わり始め、3~7ヵ月は、すべてT型別が異なる再感染でした。

再感染の場合の治療は初回治療と同じで構いませんが、再燃の場合には、別の治療薬に変更する必要があります。ガイドライン⁴⁾では、再排菌例の治療として、 β -ラクタマーゼ産生菌の共存を考慮し、 β -ラクタマーゼ阻害作用を有したクラブラン酸配合のCVA/AMPC 分2、10日間投与が推奨され

ています。

【尾内】 再排菌例にはセフェム系薬の10日間投与も選択肢となっていますが、セフェム系薬を使用するにあたり注意する点はありますか。

【津村】 セフェム系薬の中でピボキシル基をもつ薬剤は、意識障害、痙攣、低血糖の副作用が発現することがあります。発現例は、低年齢児で長期投与例に多い傾向があり、小児科と耳鼻科の両方でピボキシル基を持つ抗菌薬が長期間投与されていたというケースもあります⁵⁾。

【尾内】 服薬管理は、副作用防止の上からも重要であり、患者の「おくすり手帳」をみて、前医がピボキシル基を有するセフェム系薬を多く使用しているようであれば、ペニシリン系薬を選択するといった配慮も必要だと思います。

マクロライド系薬についてはどうですか。

【津村】 A群溶血性レンサ球菌の約50%はマクロライド耐性ですから、投与対象はペニシリンアレルギーがある患者に限定されます。その際も感受性を確認した方が確実だと思います。

【尾内】 上気道感染症の治療は、AMPC10日間投与が基本とされていますが、最近、黒木先生がCVA/AMPCによる短期間治療の成績を報告されています。その内容をご説明いただけますか。

【黒木】 私は咽頭・喉頭炎、扁桃炎の治療は短期間の方が良いと考えています。過去にA群溶血性レンサ球菌感染後のリウマチ熱の発症が問題となり、その予防のため、現在でもAMPC10日間投与が推奨されていますが、近年、日本でのリウマチ熱の発症はほとんどなく、逆に長期間の薬剤投与が患者・保護者の負担となっています。

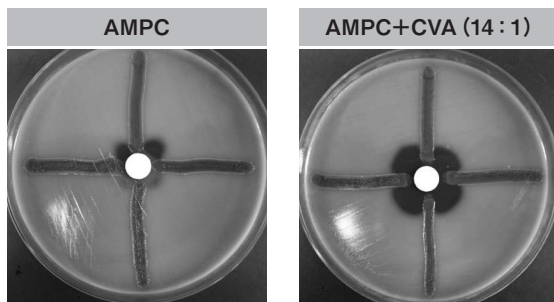
日本でもセフェム系薬の5日間投与の検討は行われましたが、ペニシリン系薬での短期間投与の検討はありませんでした。そこで咽頭・喉頭炎、



津村直幹先生

図4 ペニシリナーゼ産生菌存在下でのアモキシシリンとクラブラン酸合剤の肺炎球菌に対する抗菌効果

*S. pneumoniae*49619を全面に塗布
+ペニシリナーゼ産生*H. influenzae*を十字に塗る



AMPCは
PCaseにより活性消失

CVAによる
AMPC活性の回復

壇辻百合香, 他: 化学療法の領域 28: 105~110, 2012

扁桃炎患者を対象にCVA/AMPC 90mg/kg/日、3日間投与とAMPC 30mg/kg/日、10日間投与で比較を行いました。その結果、臨床効果は同等であり(図5)⁶⁾、細菌学的効果はCVA/AMPC群で若干再排菌が多い傾向があったものの、両群とも再燃例はありませんでした。

【尾内】 この投与方法は、高用量短期投与という感染症治療の原則にも沿っており、将来的に治療の選択肢の一つになる可能性があると思います。次に下気道感染症である気管支炎、肺炎の治療方針について、津村先生お願いします。

【津村】 診療所などでは細かい検査ができないため、診断の際は臨床症状を重視することになります。高熱が出て強い湿性咳嗽があり、胸部副雑音(ラ音)が聴取されるような場合には下気道感染症と診断でき、必要に応じてX線撮影を行うことで、陰影の有無により肺炎と気管支炎の鑑別が可能です。

血液検査で白血球数やCRP値が高値を示し、

強い炎症反応が認められる場合には、細菌感染の可能性が高いため、抗菌薬の適応になると考えています。

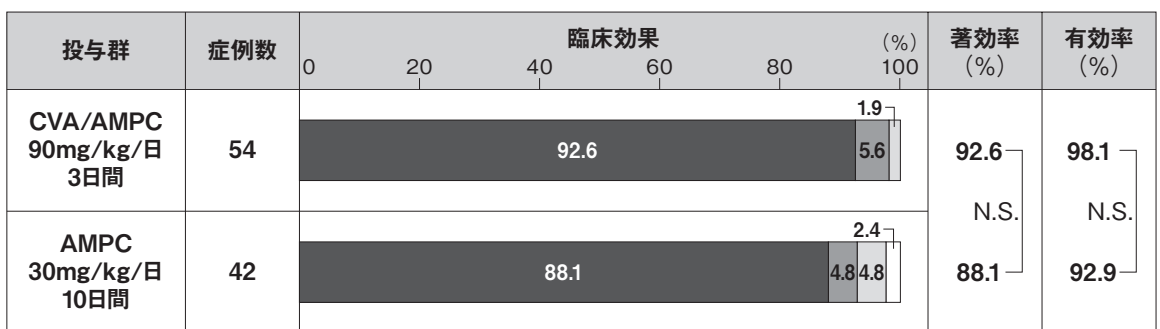
【尾内】 抗菌薬は何を使用しますか。

【津村】 下気道感染症の治療は、肺炎球菌とインフルエンザ菌が主なターゲットになりますが、血中濃度と同等の高い組織内濃度が得られるペニシリン系薬のAMPCで十分対応できると思います。ただし、3歳未満の小児では、気管支炎と中耳炎を合併しているケースが多く、その場合にはCVA/AMPCを選択した方が良いと思います。

【尾内】 セフェム系薬についてはどうですか。

【津村】 ペニシリン系薬とセフェム系薬を使い分ける明確な基準はありませんが、ペニシリン系薬では下痢を起こしやすい傾向があります。通常は整腸剤で十分カバーできるのですが、保護者の中には非常に気にする方もいますので、その場合にはセフェム系薬を使用します。

図5 A群溶血性レンサ球菌による小児咽頭・喉頭炎、扁桃炎に対する臨床検討



【臨床効果判定】

小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準に従い、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定

著効	主要症状が、投薬開始日を0日として開始後1日 [3日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し、3日 [5日] 以内にほとんど消失した場合。 ([]内は重症例)
有効	主要症状が、投薬開始日を0日として開始後3日 [5日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し、5日 [7日] 以内にほとんど消失した場合。 ([]内は重症例)
やや有効	主要症状が改善したが、改善が有効に定めた日数以上を要した場合。
無効	投薬開始後主要症状が改善しないか、または悪化した場合。

【尾内】 気管支炎の治療に関して、黒木先生はいかがですか。

【黒木】 高熱が出て湿性咳嗽のある患者の約7割はウイルス性です。そのため、しばらく様子を見て、3～4日経っても発熱が続くようであれば細菌の関与を疑い、抗菌薬の投与を考えます。抗菌薬は、AMPCが第一選択薬となりますが、薬剤耐性化が進んでいることも考慮して治療を進める必要があります。

【尾内】 下気道感染症には細菌性の他にマイコプラズマ肺炎を考える必要がありますが、その場合はどうされますか。

【津村】 肺炎の原因菌を考える際には、年齢が重要であり、5歳未満では細菌性肺炎、6歳以上ではマイコプラズマ肺炎の可能性が高くなります。年齢が高い子供で、高熱と強い乾性咳嗽があり、白血球数やCRP値の上昇がそれほど大きくない場合には、マイコプラズマ肺炎を疑い、マクロライド系薬を投与します。

【花木】 マイコプラズマではマクロライド耐性が進行しているようですが、薬剤耐性菌の割合はどのくらいありますか。

【尾内】 マイコプラズマにおけるマクロライド耐性菌の増加は非常に大きな問題となっています。90%が耐性だという報告もありますが、その中にはマクロライド系薬が前投与されていたケースも含まれており、前投与されていないケースでの耐性の割合は3割程度だと思います。

したがって、「おくすり手帳」を見て、前治療が行われていなければ、マクロライド系薬を最初に使用し、そこで効果がなければ薬剤耐性菌の可能性を疑い、トスフロキサシン(TFLX)かテトラサイクリン系薬を使うと良いと思います。

最後に、TFLXとテビベネム ビボキシル(TBPM-PI)について、津村先生はどのような使い方が適していると思われますか。

【津村】 これらの薬剤が有効であることは確かで

すが、最初から使う必要はないと考えています。小児科で使用できる薬剤は限られており、安易な使用は薬剤耐性菌の増加につながりますので、二次選択薬として大事に使いたいと思います。

【尾内】 黒木先生はいかがですか。

【黒木】 私もこの両剤は、薬剤耐性菌等が原因で初期治療が無効であった場合などに、二次選択薬として使用すべきだと思います。薬剤耐性菌感染が考えられる背景には、2歳以下、集団保育児、前治療無効例などがあり、こうしたケースを中心にTFLXやTBPM-PIの投与を考慮できると思います。

【尾内】 本日は、小児呼吸器感染症に関して活発に議論していただき、適切な診断、治療方法というのが改めて確認できたと思います。中でもガイドラインにおいては、上気道感染症には、ペニシリン系抗菌薬10日間投与、セフェム系抗菌薬5日間投与に加え、ペニシリン系抗菌薬の短期高用量投与が推奨されており、薬剤耐性菌発生抑制と服薬コンプライアンスを念頭に置いた治療戦略が求められるところです。本日はありがとうございました。

文献

- 1) 佐藤吉壮：小児科 52(10)：1375～1385, 2011
- 2) SCHRAG, S.J., *et al.*：JAMA 286(1)：49～56, 2001
- 3) 壇辻百合香, 他：化学療法領域 28(5)：105～110, 2012
- 4) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011, 協和企画, 東京, 2011
- 5) 医薬品医療機器総合機構PMDAからの医薬品適正使用のお願い「ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について」<http://www.info.pmda.go.jp>
- 6) KUROKI, H., *et al.*：J. Infect. Chemother. 19(1)：12～19, 2013

【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

効能・効果

〈適応菌種〉本剤に感性的肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC \leq 2 μ g/mL)、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ヒビアを除く)

〈適応症〉表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎

用法・用量

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

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 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。
- (2) 分包製剤を使用する場合は、次表の体重換算による服用量を目安とし、症状に応じて適宜投与量を決めること。

1日量(ドライシロップとして)	1.01g	2.02g	3.03g	4.04g	5.05g	6.06g
体重	6~10kg	11~16kg	17~23kg	24~30kg	31~36kg	37~39kg

ポトル製剤を使用する場合は、1日量(調製後懸濁液として)が0.75mL/kgになるよう調製すること。〔適用上の注意〕の項参照

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)セファ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、尋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、全身体態の悪い患者[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
(1)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。
(2)本剤は、1.01g中7mgのフェニルアラニンを含有するため、フェニルケトン尿症の患者への投与に際しては十分注意すること。
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、クラプ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	プロトンポンプ時間延長(INR上昇)が報告されている。ワルファリン投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、血液凝固能検査値等に注意し、ワルファリンの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	本剤は腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制し、ワルファリンの作用が増強される可能性があると考えられているが、機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの効果が減弱するおそれがある。	併用により、ミコフェノール酸モフェチルの活性代謝物であるミコフェノール酸のトラフ値が約50%低下したとの報告がある。本剤は、ミコフェノール酸の腸肝循環による再吸収を抑制する可能性があると考えられる。

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%)、モニア症10例(1.4%)、発疹8例(1.1%)であった。中耳炎患者を対象とした特定使用成績調査455例中106例(23.3%)に副作用が認められた。その主なものは下痢103例(22.6%)であった(再審査申請時)。表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎のいずれかに罹患している患者を対象とした特定使用成績調査337例中、43例(12.8%)に副作用が認められた。その主なものは下痢40例(11.9%)であった(再審査申請時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック(頻度不明⁽¹⁾)、アナフィラキシー(頻度不明^{(1),(3)})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) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(頻度不明^{(1),(3)})、多形紅斑(頻度不明^{(1),(4)})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) **無顆粒球症、顆粒球減少**(頻度不明^{(1),(3)})：あらわれることがあるので、血液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するなど適切な処置を行うこと。 4) **急性腎不全**：急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明⁽¹⁾)があらわれることがあるので、定期的な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。 5) **偽膜性大腸炎、出血性大腸炎**：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明^{(1),(3)})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。 6) **肝障害**：肝炎、黄疸(頻度不明^{(1),(3)})、また、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇(頻度不明^{(1),(5)})等の肝障害があらわれることがある。(クラプラン酸カリウム・アモキシシリン水和物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。 7) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：間質性肺炎、好酸球性肺炎(頻度不明⁽¹⁾)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。注1)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。注3)海外におけるクラプラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：0.01%未満 注4)海外におけるクラプラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：0.1%未満 注5)海外におけるクラプラン酸カリウム・アモキシシリン水和物製剤での発現頻度：1%未満

2013年4月改訂(第8版)

※その他の使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗生物質製剤

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) 薬価基準収載

クラバモックス[®] 小児用配合ドライシロップ
CLAVAMOX[®] Combination Dry Syrup for Pediatric
 シロップ用クラプラン酸カリウム・アモキシシリン水和物



製造販売元(輸入)
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 GSKビル

資料請求先 グラクソ・スミスクライン株式会社
 TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)
 FAX: 0120-561-047(24時間受付)