

【市販後調査】

Faropenem 小児用製剤の市販後調査成績 (第1報)

窪田 博明¹⁾・堤 重子¹⁾・引田 篤¹⁾・船橋 一照¹⁾
松本 忍²⁾・小島 彰²⁾・久保田幸雄²⁾・梶浦 泰一²⁾

¹⁾サントリー株式会社医薬事業本部医薬情報室*

²⁾山之内製薬株式会社信頼性保証本部 PMS 部

(平成 14 年 10 月 18 日受付・平成 14 年 12 月 2 日受理)

ペネム系抗生物質製剤ファロム[®]ドライシロップ小児用 (faropenem, FRPM) の使用成績調査は、1999 年の発売時から 2002 年にわたり実施した。630 施設の医療機関から 3,823 例の調査表を収集し、再来院なく安全性、有効性ともに判定不能などの理由により不適格症例となった例を除いて安全性解析対象症例 3,612 例、有効性解析対象症例 3,422 例について検討を行った。本使用成績調査では、安全性とともに有効性について検討を行っているが、中間報告であるため以下の重要な安全性の検討結果のみ報告する。

1. FRPM 小児用製剤の副作用発現率 (臨床検査異常値を含む) は 10.19% (368 例) で、承認時の発現率 8.18% (48 例/587 例) に比し、高値であった。

2. 下痢などの消化管障害が 9.83% (355 例) と副作用発現例の大半を占めており、このうち 350 例が軟便、泥状便、水様便を含む下痢であった。他の副作用は発疹などの皮膚・皮膚付属器障害 0.42% (15 例) などであった。

3. ほとんどの下痢は軽微であり、本剤の中止などにより回復した。下痢は、その多くが投与開始後 3 日以内に発現し、乳幼児で発現率が高く使用に際しては注意が必要と考えられた。

Key words: 使用成績調査, 安全性, ペネム系薬, 小児, faropenem

Faropenem (FRPM) は、サントリー(株)で開発された世界初の経口ペネム系抗生物質であり、各種ペニシリン結合蛋白への親和性が高く^{1,2)}、β-ラクタマーゼに対して安定であり^{3,4)}、グラム陽性菌・陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有することが知られている^{2,5,6)}。

FRPM の経口剤は、成人領域の呼吸器感染症をはじめ多くの感染症に対して優れた治療成績と高い安全性が示され⁷⁻⁹⁾、1997 年に錠剤として製造承認を取得した。本薬は特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌や *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に対して従来のセフェム系経口抗菌薬に比し優れた抗菌力を有している¹⁰⁻¹³⁾。また、小児科領域で広く問題となっているペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* に強い抗菌力を示すことから^{14,15)}、小児科領域感染症に対する応用が期待されたため、小児用としてドライシロップ製剤の開発を行い、小児科領域の感染症に対し優れた治療成績と安全性が示され^{16,17)}、1999 年製造承認を取得した。

「医療用医薬品の使用成績等の実施方法に関するガイドライン¹⁸⁾」にしたがい、FRPM 小児用製剤の医療実態下における安全性および有効性を検討するため、発売後より使用成績調査を実施した。現在その結果を集計解析中ではあるが、得られた安全性にかかわる結果および重点調査事項である下痢

の発現状況の検討結果は、早期に広く医療関係各位に情報提供することが本剤の適正使用を図る上で有益と考え、中間報告ではあるが再審査申請にさきだち、公表することとした。

I. 調査方法

1. 使用薬剤および対象患者

ファロム[®]ドライシロップ小児用 (成分・分量 1g 中ファロペネムナトリウム 100 mg (力価)) で治療適応とされる感染症患者。

2. 調査方法

FRPM 小児用製剤の使用成績調査表を用いて、本剤の処方順に症例数に達するまで連続した症例の調査 (連続調査方式) を実施した。

3. 調査期間および目標症例数

1999 年 11 月から 2002 年 10 月までの間に 95% 以上の信頼度において 0.1% 以上で発現する未知の副作用を検出できる調査症例数として調査予定数 3,000 例を目標とした。

4. 観察期間

観察期間は本剤が長期にわたって投与される薬剤ではないため投与終了までとした。

5. 調査項目および評価判定

1) 調査項目

*東京都千代田区麹町 5-7-2 麹町 31 MT ビル

調査項目は、患者背景（性、年齢、診断名、重症度、基礎疾患・合併症、過敏性素因、前治療抗生物質、妊娠有無（妊娠週数）など）、治療内容（本剤の投与期間、投与回数、投与量、併用薬剤、併用療法など）、細菌学的検査、有効性判定、投与前および投与後の臨床検査値、有害事象とした。

重点調査事項として、承認時までにもっとも多く認められた副作用は下痢・軟便（7.5%）であったことから、これら副作用の発現状況、症状、処置などの経過の詳細な情報を収集し分析することとした。

2) 安全性の判定

本剤投与開始後に発現した臨床検査値異常を含むすべての異常所見について、有害事象として発現の有無を調査した。有害事象有の症例については、程度、処置、転帰、本剤との因果関係、他に疑われる併用薬剤、併用療法などを調査した。下痢・軟便については特に便の性状、便の回数、対症療法の内容（整腸剤、止瀉剤などの薬剤投与の有無など）などの調査項目を設け調査した。副作用は、有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できないものとした。

3) 有効性の判定

有効性の判定は、本剤投与前から投与最終日までの主要自覚所見および感染症としての一般所見（体温、白血球数、CRP、血沈など）の推移、細菌学的効果などを勘案し、「有効、無効」の2段階で行った。

4) 統計解析方法

安全性について、層別区分間の統計的検定法は、Kruskal-Wallis 検定、 χ^2 検定を用いて行い、有意水準は両側 5% とした。

II. 成 績

1. 解析対象症例

全国の医療機関 630 施設より 3,823 例の調査表を収集した。解析対象症例数、安全性解析対象症例数、有効性解析対象症例数および除外症例数などの内訳を Fig. 1 に示す。

再来院なく安全性、有効性ともに判定不能の症例 192 例、服用しなかった症例 6 例、連続調査方式逸脱 5 例、契約期間外投与開始、重複症例各 1 例の 205 例を解析対象から除外した 3,618 例を解析対象とした。

安全性は、再来院なく安全性判定不能の 6 例を除いた 3,612 例を解析対象とし、有効性は、適応外使用の 121 例、再来院なく有効性のみ判定不能の 19 例、他の抗菌薬などの併用薬・併用療法があった症例 18 例、有害事象により投与中止した 16 例、患者自己中止など服薬が不十分であった症例 8 例、その他 14 例（他疾患の併発、来院日過ぎての来院など）を除いた 3,422 例を解析対象とした。

2. 安全性

1) 副作用発現状況 (Table 1)

安全性解析対象 3,612 症例における副作用発現率は 10.19% (368 例) であった。主な副作用は、軟便、泥状便、水様便を含む下痢 (9.69%) などの消化管障害で、

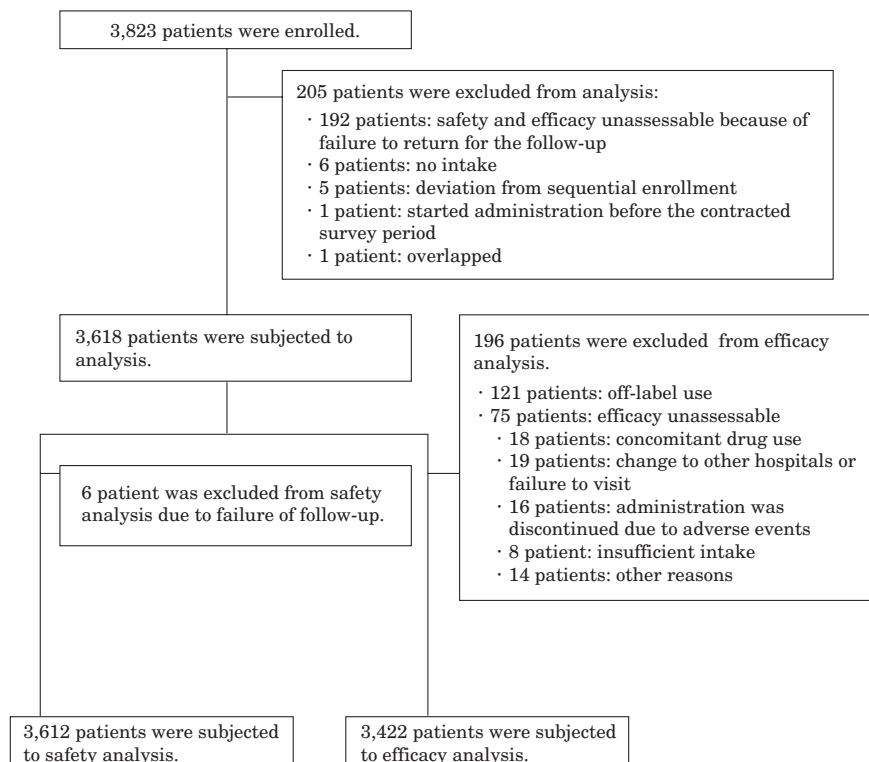


Fig. 1. Breakdown of patients.

Table 1. Incidence of ADRs stratified by patient demography

	Total in Use—results surveillances	
Patients subjected to examination	3,612	
Patients with ADRs	368	
Number of ADR events	384	
Incidence of ADRs (%)	10.19	
Organs with ADRs	Incidence of ADRs, % (Patients with ADRs*)	
Skin and appendages disorders	0.42	(15)
Rash	0.25	(9)
Urticaria	0.08	(3)
Eruption	0.03	(1)
Wheals	0.03	(1)
Eczema	0.03	(1)
Psychiatric disorders	0.03	(1)
Sleep disorder	0.03	(1)
Gastrointestinal system disorders	9.83	(355)
Diarrhoea [†]	9.69	(350)
Vomiting	0.11	(4)
Nausea	0.03	(1)
Constipation	0.06	(2)
Enterocolitis	0.06	(2)
Stomatitis	0.03	(1)
Abdominal pain	0.03	(1)
Defecation frequency ↑	0.03	(1)
Liver and biliary system disorders	0.06	(2)
Hepatic function disorder	0.03	(1)
General disorders	0.08	(3)
Fever	0.06	(2)
Discomfort	0.03	(1)
Disorders in host defense mechanism	0.03	(1)
Candidiasis	0.03	(1)

ADRs: adverse drug reactions

*Multiple ADRs experienced by 1 patient were totaled individually in each corresponding class.

[†]included with loose bowels, caddy stools and watery stools.

9.83% (355例)と副作用例のほとんどを占めていた。その他の副作用は、発疹などの皮膚・皮膚付属器障害が0.42% (15例)、一般的全身障害は0.08% (3例)、肝臓・胆管系障害は0.06% (2例)、および睡眠障害およびカンジダ症が各0.03% (1例)であった。

2) 副作用発現に影響を与えらるる要因の検討

副作用発現に影響を与えらるる要因の把握のために、患者背景別の集計・解析を行い、その結果をTable 2に示す。

合併症の有無、過敏性素因の有無および総投与量別の副作用発現率において有意な差は認められなかった。患

者背景別の副作用発現率において有意差 ($p < 0.05$) が認められた項目は、①性別、②年齢、③前治療抗生物質の有無、④総投与期間、⑤併用薬剤であった。

① 性別

男性、女性の副作用発現率は、それぞれ11.27% (219例/1,943例)、8.93% (149例/1,669例)であり、有意 ($p < 0.05$) に男性が高かった。

② 年齢別

年齢別の副作用発現率は、1歳未満18.51% (52例/281例)、1歳～3歳未満14.84% (177例/1,193例)、3歳以上6.50% (139例/2,138例)であり、年齢が低い群で副作用発現率が高かった。

Table 2. Incidence of ADRs by patient demography

Item	Stratum	Incidence of ADRs (%)		Result (χ^2 test)	
	Allpatients	10.19	368 /3,612		
Gender	male	11.27	219 /1,943	p<0.05	
	female	8.93	149 /1,669		
	pregnancy	8.93	149 /1,669		
	no		0 /0		
	yes				
Age	< 1	18.51	52 /281	p<0.05	
	1≤ < 3	14.84	177 /1,193		
	3≤ < 6	7.49	104 /1,389		
	6≤ <12	4.58	32 /699		
	12≤ <15	3.03	1 /33		
	15≤	11.76	2 /17		
Complications	absent	10.20	311 /3,048	n. s.	
	present	10.05	41 /408		
	unknown	10.26	16 /156		
	renal disorder	absent	10.19	349 /3,424	n. s.
		present	6.25	1 /16	
		unknown	10.47	18 /172	
	hepatic disorder	absent	10.18	349 /3,429	n. s.
		present	10.00	1 /10	
		unknown	10.40	18 /173	
	others	absent	10.22	316 /3,092	n. s.
		present	9.95	39 /392	
		unknown	10.16	13 /128	
Hypersensitive predisposition	absent	10.06	341 /3,391	n. s.	
	present	14.29	21 /147		
	unknown	8.11	6 /74		
	hyper-sensitive to	drugs	35.00	7 /20	
		foods	8.11	3 /37	
		others	5.00	1 /20	
		unknown	17.86	10 /56	
duplicate		0.00	0 /14		
Preexposure to antibiotics	absent	9.50	267 /2,811	p<0.05	
	present	12.73	98 /770		
	unknown	9.68	3 /31		
Dosage (mg/kg)	< 2	0.00	0 /9	n. s.	
	2≤ < 4	6.80	24 /353		
	4≤ < 6	10.50	318 /3,029		
	6≤ < 9	13.66	22 /161		
	9≤ <11	7.41	2 /27		
	11≤	0.00	0 /3		
	unknown	6.67	2 /30		
Duration of administration (days)	< 3	13.51	77 /570	p<0.05	
	4≤ < 8	9.69	218 /2,249		
	8≤ <15	9.81	71 /724		
	15≤	2.94	2 /68		
	[30≤]	0.00	0 /2		
	unknown	0.00	0 /1		
Concomitant drugs	no	6.42	24 /374	p<0.05	
	yes	10.62	344 /3,238		

ADRs: adverse drug reactions

Table 3. Incidence of diarrhoea by age

	Age					Total
	< 1 M	1 M ≤ < 2 Y	2 Y ≤ < 6 Y	6 Y ≤ < 16 Y	unknown	
Patients subjected to examination	2	948	1,913	732	17	3,612
Patients with diarrhoea (Number of patients)	0	156	163	29	2	350
Incidence of diarrhoea (%)	0.00	16.46	8.52	3.96	11.76	9.69
Classification	Incidence of ADRs % (Patients with ADRs)					
Diarrhoea	0.00 (0)	6.22 (59)	2.09 (40)	0.68 (5)	0.00 (0)	2.88 (104)
Loose bowels	0.00 (0)	5.17 (49)	3.45 (66)	2.05 (15)	5.88 (1)	3.63 (131)
Caddy stools	0.00 (0)	3.16 (30)	1.73 (33)	0.96 (7)	0.00 (0)	1.94 (70)
Watery stools	0.00 (0)	1.90 (18)	1.25 (24)	0.27 (2)	5.88 (1)	1.25 (45)

ADRs: adverse drug reactions

Table 4. Incidence and occurrence timing of diarrhoea and loose stools by drug administration duration

	Duration of drug administration to occurrence							Total
	Starting date	day 1	day 2	day 3	day 4-7	day 8 ≤	unknown	
Number of patients with diarrhoea and loose bowels	37	108	119	45	33	2	6	350
Cumulative ratio (%)	10.8	42.2	76.7	89.8	99.4	100	—	
Number of patients administered	3,611				3,041	792	1	3,612
Incidence (%)	8.56 (309/3,611)				1.09	0.25	—	9.69

Table 5. Days required for recovery from diarrhoea and loose bowels by change in administration regimen*

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8 ≤	Total
Continued	0 (0.0)	21 (13.4)	35 (35.7)	34 (57.3)	18 (68.8)	15 (78.3)	9 (84.1)	6 (87.9)	19 (100.0)	157
Dosage decreased	0 —	0 —	0 —	0 —	0 —	0 —	0 —	2 (100.0)	0 (100.0)	2
Discontinued	0 (0.0)	4 (2.9)	23 (19.4)	28 (39.6)	24 (56.8)	22 (72.7)	10 (79.9)	5 (83.5)	23 (100.0)	139
Total	0 (0.0)	25 (8.4)	58 (27.9)	62 (48.7)	42 (62.8)	37 (75.2)	19 (81.5)	13 (85.9)	42 (100.0)	298

*14 patients in whom administration of FRPM was terminated before the onset of adverse events, 33 were excluded because outcome was unknown and 5 because days required for recovery could not be calculated.

(): ratio of days required for recovery for each change in administration regimen

③ 前治療抗生物質

前治療抗生物質の「有」群, 「無」群の副作用発現率はそれぞれ 12.73% (98 例/770 例), 9.50% (267 例/2,811 例) であり, すでに他の抗生物質で治療をしていた「有」群で有意 ($p < 0.05$) に高かった。

④ 総投与期間

総投与期間別の副作用発現率は, 3 日以下が 13.51%

(77 例/570 例) で, 他の投与期間 (4~7 日群 9.69% (218 例/2,249 例), 8~14 日群 9.81% (71 例/724 例) など) に比べ高かった。

⑤ 併用薬剤の有無

併用薬剤の「有」群, 「無」群の副作用発現率はそれぞれ 10.62% (344 例/3,238 例), 6.42% (24 例/374 例) で「有」群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

Table 6. Days required for recovery from diarrhoea and loose bowels by presence or absence of treatment*

	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8≤	Total
No symptomatic treatment	0 (0.0)	14 (10.6)	37 (38.6)	30 (61.4)	20 (76.5)	9 (83.3)	6 (87.9)	3 (87.9)	13 (100.0)	132
Symptomatic treatment	0 (0.0)	12 (6.7)	22 (18.9)	35 (38.3)	22 (50.6)	33 (68.9)	14 (76.7)	11 (76.7)	31 (100.0)	180
Total	0 (0.0)	26 (8.3)	59 (27.2)	65 (48.1)	42 (61.5)	42 (75.0)	20 (81.4)	14 (81.4)	44 (100.0)	312

*33 patients were excluded because outcome was unknown and 5 because days required for recovery could not be calculated.

(): ratio of days required for recovery by treatment

3) 重点調査項目

① 下痢・軟便の発現状況

副作用とされた軟便、泥状便、水様便を含む下痢の発現率は9.69% (350例/3,612例)であった。

性別の下痢の発現率は、データに示さないが男性10.71% (208例/1,943例)、女性8.51% (142例/1,669例)であり、男性で高かった。

前治療抗生物質の「有」群、「無」群の下痢の発現率はそれぞれ12.08% (93例/770例)、9.04% (254例/2,811例)で「有」群が高かった。

また、併用薬剤の「有」群、「無」群の下痢の発現率はそれぞれ10.10% (327例/3,238例)、6.15% (23例/374例)で「有」群が高かった。

年齢別の下痢の発現率をTable 3に示す。1か月以上

2歳未満16.46% (156例/948例)、2歳以上6歳未満8.52% (163例/1,913例)、6歳以上16歳未満3.96% (29例/732例)であり、年齢が低い2歳未満の乳幼児群で下痢の発現率が高かった。

下痢の発現時期と投与期間別発現状況をTable 4に示す。下痢発現症例のうち、投与開始後1日に30.8%、2日に34.0%、3日に12.9%が下痢症状を発現し、投与開始後3日以内の累積発現率は89.8%であった。これらの症例に重篤例はなく、85%以上が軽微であった。

② 下痢発現時の処置および転帰

転帰不明の35例を除きいずれも症状発現後は本剤の中止や治療により回復または軽快した。

下痢の発現症例の投与継続・中止別に発現から回復・軽快を確認するまでの日数をTable 5に示す。「継続」群

Appendix 1. Incidences of ADRs stratified by patient demography

	Clinical studies for approval	
Patients subjected to examination	587	
Patients with ADRs	48	
Number of ADR events	50	
Incidence of ADRs (%)	8.18	
Organs with ADRs	Incidence of ADRs, % (Patients with ADRs*)	
Skin and appendages disorders	0.68	(4)
Rash	0.17	(1)
Rash aggravated	0.17	(1)
Urticaria-like rash	0.17	(1)
Urticaria	0.17	(1)
Gastrointestinal system disorders	7.50	(44)
Diarrhoea [†]	7.50	(44)
Disorders in host defense mechanism	0.34	(2)
Candidiasis	0.34	(2)

ADRs: adverse drug reactions

*Multiple ADRs experienced by 1 patient were totaled individually in each corresponding class.

[†]included with loose bowels

では、発現後3日目までに57.3%、7日目までに87.9%が回復した。一方、「中止」群では、下痢発現後3日目までに39.6%、7日目までに83.5%が回復した。

Table 6に下痢・軟便発現症例における整腸剤投与などの治療の有無別に発現から回復・軽快を確認するまでの日数を示す。治療の「有」群では、発現後3日目までに38.3%、7日目までに76.7%が回復した。一方、「無」群では、副作用発現後3日目までに61.4%、7日目までに87.9%が回復した。

III. 考 察

医薬品の安全性を確保するため、動物での安全性試験や臨床試験において検討され承認審査が実施されている。承認時の臨床試験では検討症例数が限られていること、患者背景に併用薬、合併症、年齢、投与期間、妊産婦などで制限があることなどの理由から承認時点における安全性などに関する情報は必ずしも十分とは言えない。

したがって、市販後においては、実際に医薬品が使用された際の安全性、有効性などの情報を収集し、評価し、これらの情報を医療関係者に適切に提供することにより、医薬品の適正使用の推進を図ることが重要である。

医療機関の協力を得てFRPM小児用製剤の使用成績調査を実施し、約4,000例の症例を収集した。現在、結果について解析検討中ではあるが、安全性にかかわる結果は、早期に医療関係者に情報提供することが本剤の適正使用を図る上で有益と考えることから、今回、本調査の副作用発現状況および小児使用において重要と考えられる下痢にかかわる集計結果が得られたので報告した。

FRPM小児用製剤の使用成績調査での安全性解析対象3,612症例における副作用発現率は10.19%で、承認時における副作用発現率8.18% (48例/587例)に比し、高かった (Appendix 1)。

副作用は、消化管障害が9.83% (355例)とともっとも多く、そのほとんどが軟便、泥状便、水様便を含む下痢 (350例)であった。副作用の内容および傾向は、消化管障害でやや増加傾向であったことを除き承認時と差はなかった。

患者背景別層別解析により合併症の有無、過敏性素因の有無および総投与量に有意な差は認められなかったが、性別、年齢、前治療薬、総投与期間、併用薬剤で有意な差が認められた。

重点調査項目である下痢・軟便の発現率9.69%は、承認時の発現率7.50% (44例/586例)に比べ増加しているものの、発現している症状はほとんどが軽微なものであり、また本剤中止などにより回復し、おおむね問題ないものと考えられた。年齢別では、2歳未満の乳幼児で発現率が高く、また、投与開始から3日目までに下痢の発現が多く見られることから使用上の注意にあるように下痢をおこしやすい乳幼児期の本剤使用に際しては、投与開始の初期には注意し、観察することが望まれる。

下痢発現例において投与継続例で副作用発現後3日目までに約60%の例が回復または軽快し、また、治療なしにて多くの例が回復した。一方、治療が必要とされた例では副作用発現後3日目38.3%、7日目76.7%で治療を必要としなかった例に比し回復までの日数を要した。下痢の治療の要否は、その症状の程度に応じて判断された結果で、症状の程度に応じて回復までの時間を要するものと考えられた。

以上、本調査における安全性の検討結果から、副作用発現状況において特別調査の実施や新たな使用上の注意への記載などの措置が必要となる新たな項目はなかった。しかしながら、軟便、泥状便、水様便を含む下痢の発現率が承認時に比し高く、特に低年齢の乳幼児で高いことから本剤の使用にあたっては注意を要し、すでに、現行の使用上の注意で「重要な基本的注意」の項で「2)・・・・(抜粋)投与量に留意するとともに、便の状態を十分に観察し、下痢、軟便があらわれた場合には、その症状、程度、経過に応じ、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。(1)3歳未満の乳幼児への投与に際しては観察を十分におこなうこと。(2)下痢、軟便の発現は投与開始から3日目までにみられることが多いので特に投与開始の初期には注意し、観察すること。」と記載し注意喚起を行っている。

以上のように、FRPM小児用製剤の発売後より実施した使用成績調査により、承認時までには得られた安全性が確認され、特に新たな対応を要することはないと結論された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、FRPM小児用製剤の使用成績調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 横田 健, 神田佳代子, 館田(鈴木)映子, 他: SY 5555の試験管内抗菌力と生物学的安定性。Chemotherapy 42 (S-1): 13~24, 1994
- 2) 西野武志, 岡本清美, 岩尾佳代, 他: SY 5555の*in vitro*および*in vivo*抗菌力。Chemotherapy 42 (S-1): 51~71, 1994
- 3) 永平和弘, 加藤直樹, 田中香お里, 他: SY 5555の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 42 (S-1): 38~50, 1994
- 4) 井上栄子, 三橋 進: 新規経口ペネム薬 SY 5555の細菌学的効果。Chemotherapy 42 (S-1): 1~12, 1994
- 5) 那須孝昭, 本寄亜佐子, 宮崎修一, 他: 新規経口ペネム薬 SY 5555の細菌学的評価。Chemotherapy 42 (S-1): 25~37, 1994
- 6) 松崎 薫, 西山貴子, 長谷川美幸, 他: Faropenemおよび各種抗菌薬の臨床分離株に対するMICおよびMBC。Jpn. J. Antibiotics 52: 431~438, 1999
- 7) 斎藤 厚, 普久原浩, 稲留 潤, 他: 細菌性肺炎に対するSY 5555とcefotiam hexetilの薬効比較試験成績。Chemotherapy 42: 616~633, 1994

- 8) 荒川創一, 守殿貞夫, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する SY 5555 と Cefotiam-hexetil の二重盲検比較試験。西日泌尿 56: 300~319, 1994
- 9) 荒田次郎, 神崎寛子, 阿部能子, 他: 浅在性化膿性疾患に対する SY 5555 と cefaclor の二重盲検比較試験。Chemotherapy 42: 740~760, 1994
- 10) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, et al.: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN 5555, a new oral penem. J. Antibiotics 42: 977~988, 1989
- 11) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 8: 919~924, 1989
- 12) 那須孝昭, 岡本清美, 本郷重佐子, 他: 新規経口ペネム薬 SY 5555 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 42 (S-1): 72~81, 1994
- 13) 斎藤 篤, 國井乙彦: 第 41 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。SY 5555, 東京, 1993
- 14) Ubukata K, Asahi Y, Okuzumi K, et al.: Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan 1993~1995. J. Infect. Chemother. 2: 177~184, 1996
- 15) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, et al.: *In vitro* evaluation of the activity of β -lactams, new quinolones, and the other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*. J. Infect. Chemotherapy 2: 177~184, 1996
- 16) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: ファロペネムドライシロップの小児科領域における基礎的臨床的検討。日治療会誌 45: 872~890, 1997
- 17) 砂川慶介, 佐藤吉壮, 岩田 敏, 他: 小児科領域における Faropenem ドライシロップ製剤の臨床的検討。Jpn. J. Antibiotics 50: 739~755, 1997
- 18) 医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン: 平成 9 年 3 月 27 日薬安第 34 号厚生省薬務局安全課長通知

Faropenem dry syrup for pediatric: A postmarketing surveillance safety review of 3, 823 cases

Hiroaki Kubota¹⁾, Shigeko Tsutsumi¹⁾, Atsushi Hikita¹⁾,
Kazuteru Funahashi¹⁾, Shinobu Matsumoto²⁾, Akira Kojima²⁾,
Yukio Kubota²⁾ and Yasukazu Kajiura²⁾

¹⁾Drug safety and postmarketing surveillance pharmaceutical Div., SUNTORY Ltd.,
Kojimachi No 31 MT BLDG, 4 F, 5-7-2 Kojimachi Chiyoda-ku, Tokyo 102-8530, Japan

²⁾QA & RA Div., Dept of PMS, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

The use-results surveillance study of Farom[®] dry syrup for pediatric (faropenem, FRPM) was conducted from the time of sale in 1999 to 2002, covering 3, 823 cases at 630 institutions nationwide. Of these, safety was analyzed in 3, 612 and efficacy in 3, 422. Results for safety were as follows:

1. The incidence of adverse drug reactions (ADRs), including abnormal laboratory findings in the Use-results surveillance data, was 10.19% (368 cases), higher than 8.18% (48/587) in premarketing studies.
2. Major of ADRs were gastrointestinal disorders at 9.83% (355 cases) including diarrhoea, wasty stool, loose stools and mushy stool. Other ADRs were skin and appendages disorders at 0.42% (15 cases).

These symptom were slight, and resolved after administration of this agent was stopped. We confirmed a higher incidence of ADRs in younger patients, i.e., less than 3 years old patient, and these ADRs was almost appeared within 3 days.