

【市販後調査】

Faropenem 小児用製剤の市販後調査成績 (第2報)

堤 重子¹⁾・窪田 博明¹⁾・引田 篤¹⁾・船橋 一照¹⁾
 佐藤 俊一²⁾・久保田幸雄²⁾・梶浦 泰一²⁾

¹⁾第一サントリーファーマ株式会社医薬情報部*

²⁾山之内製薬株式会社信頼性保証本部ファーマコヴィジランス部

(平成 15 年 10 月 1 日受付・平成 15 年 12 月 1 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 年の 4 年間にわたり実施した。630 施設の医療機関から 3,823 例の調査表を収集し、不適格症例となった例を除いて安全性解析対象症例 3,613 例、有効性解析対象症例 3,424 例について検討を行った。本使用成績調査の安全性の結果の一部は、すでに速報として本誌 50 巻 12 号 (2002 年) に報告した。今回、さらに安全性および有効性に関する詳細な検討を行い、以下の結果が得られた。

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 10.16% (367 例/3,613 例) で、承認時までの発現率 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 9.80% (354 例) と副作用発現例の大半を占めており、このうち 349 例が軟便、泥状便、水様便を含む下痢で、ほとんどの例は軽微であり、本薬の中止などにより回復した。他の副作用は発疹などの皮膚・皮膚付属器障害などであった。

3. 調査全体の有効率は 93.3% (3,193 例/3,424 例) であり、適応疾患別、原因菌別有効率は、承認時までの成績とほぼ同等の成績であった。小児の耳鼻科領域で近年その耐性化が問題となっているペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)、ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (PISP) に対して 20 例中 18 例が有効であった。

Key words: 市販後調査, 安全性, ペネム系薬, 小児, faropenem

Faropenem (FRPM) は、サントリー (株) (現、第一サントリーファーマ(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示す^{2,5,6)}。特に、近年小児において問題となっているペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) に対しても強い抗菌力を有することが知られている^{7,8)}。

FRPM の経口薬は、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た^{9~11)}。小児科領域の感染症に対しても、その応用が期待され、小児用としてドライシロップ製剤を開発、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^{12,13)}、1999 年製造承認を取得した。

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、「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¹⁴⁾」にしたがい、発売後より市販後調査として使用成績調査を実施した。得られた成績を早期に広く医療関係各位に情報提供することは、本薬の適正使用を図る上で有益と考え、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、本薬の処方順に目標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

観察期間は本薬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。副作用発現例については、可能な限り回復まで追跡調査を行うこととした。

5. 調査項目および評価判定

1) 調査項目

調査項目は、患者背景 (性, 年齢, 診断名, 重症度,

*東京都千代田区麹町 5-7-2 麹町 31 MT ビル

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(本薬の投与期間、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(発現頻度7.5%)であったことから、これら副作用の発現状況、症状、処置の経過など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

本薬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、本薬との因果関係、他に疑われる併用薬剤、併用療法などを調査した。下痢については特に投与前後の便の性状、便の回数、対症療法の内容およびその効果(整腸薬、止瀉薬等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、本薬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、本薬投与前から投与最終日までの主要自他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191例、連続調査方式逸脱5例、処方されたが服用しなかった症例5例、契約期間外投与開始2例、重複症例1例の204例を解析対象から除外した3,619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3,613例を解析対象とし、有効性は、適応外使用の122例、再来院なく有効性のみ判定不能の19例、有害事象により投与中止した18例、他の抗菌薬などの併用薬・併用療法があった症例16例、患者自身による中止

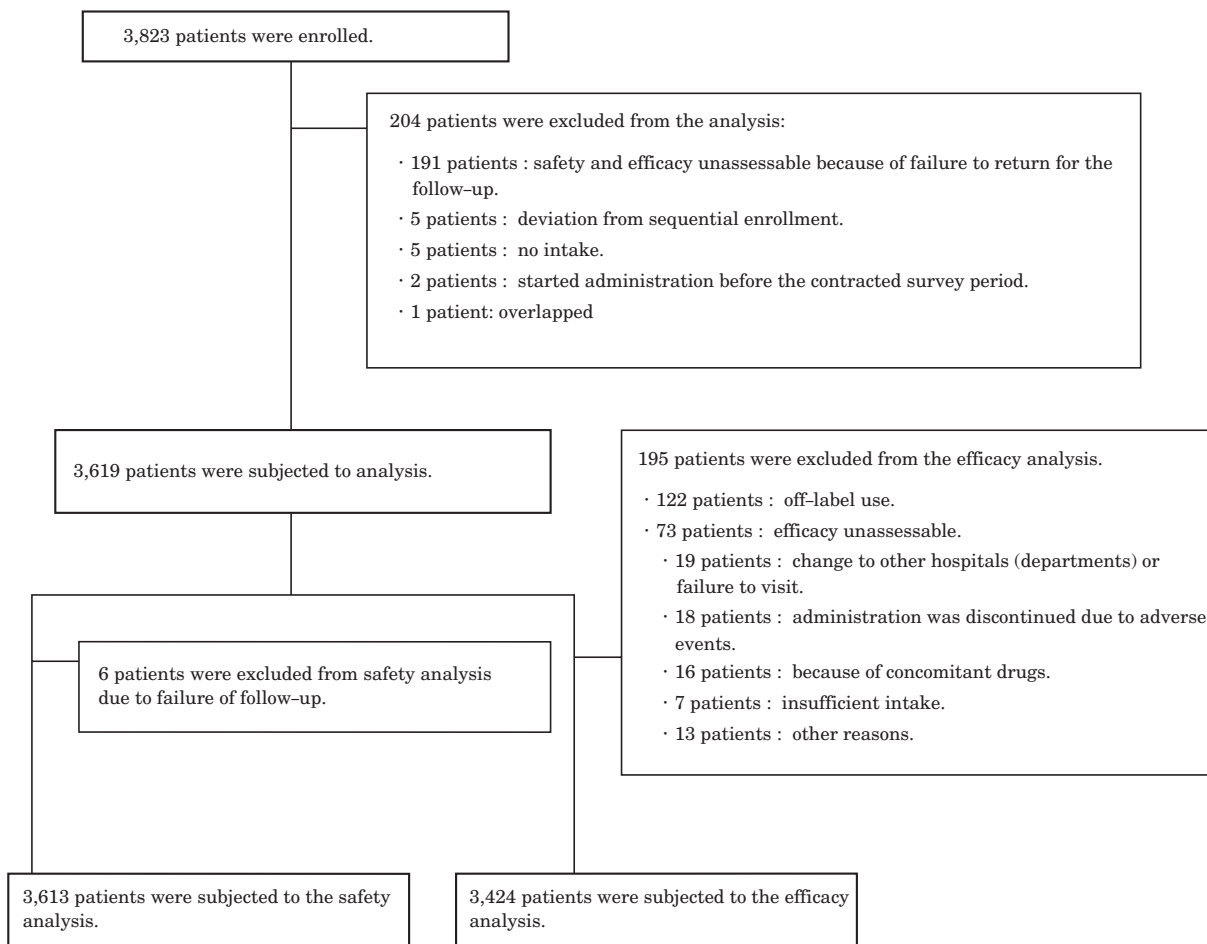


Fig. 1. Breakdown of patients.

Table 1. Incidence of ADRs by patient demography

Item	Stratum	Incidence of ADRs (%)		Statistical analysis (χ^2 test)	
	Total patients	10.16	367 / 3,613		
Gender	male	11.23	218 / 1,942	p<0.05	
	female	8.92	149 / 1,671		
Age	younger than 1	18.44	52 / 282	p<0.05	
	1-2	14.77	176 / 1,192		
	3-5	7.48	104 / 1,390		
	6-11	4.58	32 / 699		
	12-15	3.03	1 / 33		
	16 or older	11.76	2 / 17		
In-out patients	in	12.07	7 / 58	n. s.	
	out	10.13	354 / 3,494		
	in \leftrightarrow out	9.84	6 / 61		
Severity	serious	9.47	9 / 95	n. s.	
	moderate	10.87	197 / 1,812		
	mild	9.44	161 / 1,705		
	unknown	—	0 / 1		
Complications	absent	10.16	310 / 3,050	n. s.	
	present	10.07	41 / 407		
	unknown	10.26	16 / 156		
	renal disorder	absent	10.16	310 / 3,424	n. s.
		present	5.88	41 / 17	
		unknown	10.47	16 / 172	
	hepatic disorder	absent	10.15	348 / 3,430	n. s.
		present	10.00	1 / 10	
		unknown	10.40	18 / 173	
	others	absent	10.18	315 / 3,094	n. s.
	present	9.97	39 / 391		
	unknown	10.16	13 / 128		
Past disease	absent	9.79	307 / 3,137	n. s.	
	present	12.36	56 / 453		
	unknown	17.39	4 / 23		
Hypersensitive predisposition	absent	10.02	340 / 3,392	n. s.	
	present	14.29	21 / 147		
	unknown	8.11	6 / 74		
Pre-exposure to antibiotics	absent	9.46	266 / 2,811	p<0.05	
	present	12.71	98 / 771		
	unknown	9.68	3 / 31		
Dosage (mg/kg)	lower than 2	0.00	0 / 9	n. s.	
	2 (incl.) -4 (excl.)	6.80	24 / 353		
	4 (incl.) -6 (excl.)	10.49	317 / 3,030		
	6 (incl.) -9 (excl.)	13.66	22 / 161		
	9 (incl.) -11 (excl.)	7.41	2 / 27		
	11 or higher	—	0 / 3		
	unknown*	6.67	2 / 30		
Duration of administration (days)	3 or less	13.33	76 / 570	p<0.05	
	4-7	9.69	218 / 2,250		
	8-14	9.81	71 / 724		
	15 or more	2.94	2 / 68		
	[30 or more]	—	0 / 2		
	unknown	—	0 / 1		
Concomitant drugs	no	6.42	24 / 374	p<0.05	
	yes	10.59	343 / 3,239		

*Dosage per body weight is not available because body weight was not measured.

Table 2. Incidences of ADRs stratified by organs with ADRs

	Total in use—results surveillances	
Patients subjected to examination	3,613	
Patients with ADRs	367	
Number of ADR events	382	
Incidence of ADRs (%)	10.16	
Organs with ADRs	Patients with ADRs* (incidence of ADRs, %)	
Skin and appendages disorders	14	(0.39)
Rash	10	(0.28)
Urticaria	3	(0.08)
Eruption	1	(0.03)
Psychiatric disorders	1	(0.03)
Sleep disorder	1	(0.03)
Gastro-intestinal system disorders	354	(9.80)
Diarrhea**	349	(9.66)
Vomiting	4	(0.11)
Nausea	1	(0.03)
Constipation	2	(0.06)
Enterocolitis	2	(0.06)
Abdominal pain	1	(0.03)
Defecation frequency ↑	1	(0.03)
Liver and biliary system disorders	2	(0.06)
Hepatic function disorder	2	(0.06)
General disorders	3	(0.08)
Fever	2	(0.06)
Discomfort	1	(0.03)
Disorders in host defense mechanism	1	(0.03)
Candidiasis	1	(0.03)

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.

など服薬が不十分であった症例7例, その他13例(他疾患の併発, 来院日過ぎての来院など)を除いた3,424例を解析対象とした。

2. 安全性

安全性解析対象3,613例の患者背景および患者背景別副作用発現頻度をTable 1に示す。収集された症例の分布を見ると, 約97%が外来の患者であり, 開発時に本薬の投与経験がなかった新生児, 16歳以上の例はそれぞれ2例, 17例収集された。疾患別では2,163例と解析対象症例の約60%が呼吸器感染症の患者に供され, 次いで耳鼻咽喉科領域で多く用いられた。また, 百日咳の患者が5例収集された。

患者背景として基礎疾患・合併症を有する患者407

例, 過敏性素因を有する患者147例, 適応用量外の過量投与例3例認められたが, いずれも評価可能と考えられた。また, 本調査では収集された患者の約80%が前治療に他の抗生物質を用いておらず本薬が第一選択薬として投与された。

1) 副作用発現状況

副作用発現状況をTable 2に示す。本調査における副作用発現率は10.16%(367例)であり, その主な副作用は, 軟便, 泥状便, 水様便を含む下痢(9.66%)などの消化管障害で, 9.83%(354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(0.39%), 発熱などの一般的全身障害(0.08%), 肝臓・胆管系障害(0.06%), 睡眠障害およ

びカンジダ症（各0.03%）であった。いずれの副作用も重篤なものではなく、転帰不明の下痢31例、便秘2例、肝機能障害1例および下痢の未回復例2例を除きすべて回復または軽快していた。

なお、解析除外された204例中2例に下痢2件、蕁麻疹1件の副作用がみられたが、いずれも重篤な副作用ではなかった。

2) 副作用発現に影響を与えると考えられる要因の検討

副作用発現に影響を与えると考えられる要因の検討のために、患者背景別の集計・解析を行った（Table 1）。

その結果、入院・外来の区分、投与前の重症度、合併症の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無および1回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併用薬剤の有無であった。

① 性別

男性、女性の副作用発現率は、それぞれ11.23%、8.92%であり、男性が有意（ $p < 0.05$ ）に高かった。

② 年齢別

年齢別の副作用発現率は、1歳未満18.44%、1歳～3

歳未満14.77%、3歳以上6.50%で、3歳未満の低年齢の患者群で有意（ $p < 0.05$ ）に高く、承認時の結果と同様であった。かつた。なお、データには示さないが新生児（2例）での副作用発現例はなかった。

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12.71%、9.46%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。また、年齢別の構成比で比較すると各患者群における3歳未満の症例の割合はそれぞれ53.4%（412例/771例）、37.5%（1,053例/2,811例）であり「有」群で高かった。

④ 総投与期間

総投与期間別の副作用発現率は、3日以下の群が13.33%で、他の投与期間4～7日群（9.69%）、8～14日群（9.81%）に比べ有意（ $p < 0.05$ ）に高かった。

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10.59%、6.42%で、「有」群が有意（ $p < 0.05$ ）に高かった。年齢別の構成比で比較すると各患者群における3歳未満の症例の割合はそれぞれ42.2%（1,367例/3,239例）、28.6%（107例/374例）であり「有」群で高かった。

Table 3. Incidence and occurrence timing of diarrhea and loose bowels 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 diarrhea and loose bowels	37	107	119	45	33	2	6	349
Cumulative ratio (%)	10.8	42.0	76.7	89.8	99.4	100	—	—
Number of patients administered	3,612			3,042		792	1	3,613
Incidence (%)	8.53 (308/3,612)			1.08	0.25	—	—	9.66

Table 4. The comparison before and after administration of the number of defecations according to the condition of the stools

Condition of stool		Number of patients	Average frequency of defecation	
before administration	after administration		before administered	behind administered
Normal	loose bowels	107	1.08	2.57
	caddy stools	79	1.19	3.38
	watery stools	51	1.12	4.31
Loose bowels	loose bowels	9	1.67	2.89
	caddy stools	8	1.50	3.87
	watery stools	11	1.82	4.55
Caddy stools	loose bowels	2	5.00	2.00
	caddy stools	2	4.00	3.50
	watery stools	2	2.50	3.00
Watery stools	watery stools	3	3.33	6.67

Table 5. Incidence of diarrhea by patient demography

Item	Stratum	Incidence of diarrhea (%)		Statistical analysis (χ^2 test)	
	Total patients	9.69	350 / 3,613		
Gender	male	10.71	208 / 1,942	p<0.05	
	female	8.50	142 / 1,671		
Age	younger than 1	17.38	49 / 282	p<0.05	
	1-2	14.26	170 / 1,192		
	3-5	7.12	99 / 1,390		
	6-11	4.15	29 / 699		
	12-15	3.03	1 / 33		
	16 or older	11.76	2 / 17		
In-out of patients	in	10.34	6 / 58	n. s.	
	out	9.67	338 / 3,494		
	in \leftrightarrow out	9.84	6 / 61		
Severity	serious	8.42	8 / 95	n. s.	
	moderate	10.38	188 / 1,812		
	mild	9.03	154 / 1,705		
	unknown	—	0 / 1		
Complications	absent	9.74	297 / 3,050	n. s.	
	present	9.34	38 / 407		
	unknown	9.62	15 / 156		
	renal disorder	absent	9.70	332 / 3,430	n. s.
		present	5.88	1 / 10	
		unknown	9.88	17 / 173	
	hepatic disorder	absent	9.68	332 / 3,094	n. s.
		present	10.00	1 / 391	
		unknown	9.83	17 / 128	
	others	absent	9.76	302 / 3,137	n. s.
		present	9.21	39 / 453	
		unknown	9.38	12 / 23	
Past disease	absent	9.31	292 / 3,137	n. s.	
	present	11.92	54 / 453		
	unknown	17.39	4 / 23		
Hypersensitive predisposition	absent	9.61	326 / 3,392	n. s.	
	present	12.24	18 / 147		
	unknown	8.11	6 / 74		
Pre-exposure to antibiotics	absent	9.04	254 / 2,811	p<0.05	
	present	12.06	93 / 771		
	unknown	9.68	3 / 31		
Dosage (mg/kg)	lower than 2	—	0 / 9	n. s.	
	2 (incl.) -4 (excl.)	6.52	23 / 353		
	4 (incl.) -6 (excl.)	9.97	302 / 3,030		
	6 (incl.) -9 (excl.)	13.04	21 / 161		
	9 (incl.) -11 (excl.)	7.41	2 / 27		
	11 or higher	—	0 / 3		
	unknown*	6.67	2 / 30		
Duration of administration (days)	3 or less	11.93	68 / 570	p<0.05	
	4-7	9.47	213 / 2,250		
	8-14	9.25	67 / 724		
	15 or more	2.86	2 / 70		
	unknown	—	0 / 1		
Concomitant drugs	no	6.15	23 / 374	p<0.05	
	yes	10.10	327 / 3,239		

*Dosage per body weight is not available because body weight was not measured.

3) 下痢にかかわる重点調査結果

(1) 下痢の発現状況

本調査において副作用とされた軟便、泥状便、水様便を含む下痢は349例にみられ、その発現率は9.66%であった。これらの下痢の85.1%が軽微であり重篤なものはない。また、これらの多くは本薬投与中に便性状の改善が認められ、転帰不明31例および未回復2例を除き投与終了後に長期間持続することなく、未処置あるいは本薬の中止や治療により回復した。未回復例は、いずれも症状は軽微でありその後も悪化することなく投与を継続した。

下痢の発現までの投与日数をTable 3に、下痢発現例での便性状別の投与前および投与開始後の排便回数をTable 4に示す。投与開始から3日以内に下痢症状を発現する症例が89.8%を占め下痢は比較的早い時期に発現した。また、便の性状の悪化に伴い排便回数が増加した。

(2) 下痢の発現に影響を与える要因

患者背景別の下痢の発現状況をTable 5に示す。本薬で発現する副作用のほとんどを下痢が占めるため、発現に影響を与える要因は、副作用全体での層別解析結果と同様であり、性別、年齢、前治療抗生物質の有無、総投与期間、併用薬剤の有無の患者で、統計的に有意な差($p < 0.05$)が認められた。

① 性別、総投与期間

性別については男性での発現率が高く、その要因は明らかではないが、重篤なものはなかった。総投与期間別では投与期間3日以内において発現率が11.93% (68例/570例)と高く、投与開始から3日以内に発現する症例が89.8%を占めていた。

② 年齢、前治療抗生物質の有無、併用薬剤の有無

年齢については、3歳未満の患者での発現率が14.86%と高く、さらに低年齢層での層別の結果、1歳未満17.38% (49例/3,613例)、1歳以上3歳未満14.3% (170例/3,613例)であった。前治療抗生物質の有無、併用薬剤の有無については、いずれも「有」群での発現率が高く、それぞれ3歳未満の症例の占める割合が高かった。

③ その他

統計的に有意な差は認められなかったが1回投与量において2 mg/kg以上4 mg/kg未満6.52%、4 mg/kg以上6 mg/kg未満9.97%、6 mg/kg以上9 mg/kg未満13.04%と発現率が増加する傾向にあり、承認用量の上限(10 mg/kg)を含む9 mg/kg以上11 mg/kg未満では7.41%であった。

(3) 整腸薬併用投与による下痢の発現に与える影響

下痢の予防など下痢の発現の有無にかかわらず整腸薬を併用した場合の下痢の発現に与える影響を検討した。

Table 6. The occurrence of diarrhea according to existence of drugs controlling intestinal functions in combined use medication

Combined use medication of drugs controlling intestinal functions	Total of patients	Patients with diarrhea (incidence of diarrhea, %)	
		less than 3 years old	over 3 years old
absent	2,694	137/1,060 (12.92)	101/1,634 (6.18)
present	919	82/414 (19.81)	30/505 (5.94)

Table 7. The comparison before and after administration of the condition of stool according to existence of drugs controlling intestinal functions in combined use medication (less than 3 years old)

		Number of patients (constitute ratio, %)		After administration			Cases (rate) who did not get worse	
				loose bowels	caddy stools	watery stools		
Before administration	absent	normal	114 (90.5)	12/126 (9.5)	53	42	19	4/126 (3.17)
		loose bowels	9 (7.1)		1	4	4	
		caddy stools	3 (2.4)		0	2	1	
		watery stools	0 —		0	0	0	
		total	126		54	48	24	
	present	normal	52 (72.2)	20/72 (27.8)	23	18	11	8/72 (11.11)
		loose bowels	14 (19.4)		4	4	6	
		caddy stools	4 (5.6)		1	1	2	
		watery stools	2 (2.8)		0	0	2	
		total	72		28	23	21	

■: Cases who.

整腸薬併用投与の有無別の下痢の発現状況を Table 6 に、また、下痢発現例のうち下痢の発現率が高かった3歳未満の症例について、整腸薬併用投与の有無別に投与前と投与開始後の便の性状および排便回数の比較を Tables 7, 8 に示す。整腸薬併用投与の有無別で3歳以上の群では、下痢の発現率に違いは見られなかったが、

3歳未満では「無」群に比し「有」群で発現率が高かった。3歳未満の症例においては投与前に下痢症状(軟便、泥状便、水様便)を呈していたり、排便回数が多い症例が整腸薬併用投与の「無」群でそれぞれ9.5%、18.2%であるのに比し、「有」群では27.8%、37.7%と多く認められたが、3歳以上の群では、データに示さないが両

Table 8. The comparison before and after administration of the number of defecations according to the existence of drugs controlling intestinal functions in combined use medication (less than 3 years old)

		Number of patients* (constitute ratio, %)		Number of defecation after administration					Cases (rate) who did not get worse	
				0~1	2~3	4~5	6~7	8~		
Number of defecations after administration	absent	0~1	90 (81.8)	20/110 (18.2)	9	57	21	1	2	21/110 (19.09)
		2~3	20 (18.2)		0	12	4	2	2	
		4~5	0 —		0	0	0	0	0	
		6~7	0 —		0	0	0	0	0	
		8~	0 —		0	0	0	0	0	
		sub-total	110		9	69	25	3	4	
	present	0~1	38 (62.3)	23/61 (37.7)	2	24	10	2	0	14/61 (22.95)
		2~3	19 (31.1)		1	7	7	2	2	
		4~5	3 (4.9)		1	0	2	0	0	
		6~7	1 (1.6)		0	1	0	0	0	
		8~	0		0	0	0	0	0	
sub-total		61	4		32	19	4	2		

■ : The case which got worse.

Table 9. Comparison of the medical treatment method broken down by stool condition

	Continued		Dosage decreased		Discontinued		Total
Normal	0	—	0	—	1	—	1
Loose bowels	96	(61.94)	1	(0.65)	58	(37.42)	155
Caddy stools	53	(51.46)	1	(0.97)	49	(47.57)	103
Watery stools	28	(35.44)	0	—	51	(64.56)	79
Total	177	(52.37)	2	(0.59)	159	(47.04)	338

(): Percentage of the medical treatment according to the stool condition

Table 10. Days required for recovery from diarrhea and loose bowels according to the 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)	33 (56.7)	18 (68.2)	16 (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 (2.8)	23 (19.1)	29 (39.7)	24 (56.7)	21 (71.6)	10 (78.7)	6 (85.7)	24 (100.0)	141
Total	0 (0.0)	25 (8.3)	58 (27.7)	62 (48.3)	42 (62.3)	37 (74.7)	19 (81.0)	14 (85.7)	43 (100.0)	300

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

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

群間に差はみられなかった。また、Table 6, 7より3歳未満の群において投与前の便の性状が正常で投与後に下痢症状を呈した割合は「無」群で4.23% (114/2,694例)、「有」群で5.66% (52/919例)と3歳以上の群での下痢の発現率とほぼ同程度であったが、投与前にすでに下痢症状を呈していた症例において投与中あるいは投

与後に症状の悪化により「副作用」として下痢と判断された症例の割合は「有」群21.76% (20/919例)は「無」群4.45% (12/2,694例)に比し高値であった。さらに、便の性状あるいは排便回数が悪化していない症例の割合は整腸薬併用「有」群は整腸薬併用「無」群に比し高値であった。

Table 11. Days required for recovery from diarrhea and 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 (—)	13 (12.6)	30 (41.7)	22 (63.1)	12 (74.8)	7 (81.6)	3 (84.5)	4 (88.3)	12 (100.0)	103
Symptomatic treatment	1 (0.4)	14 (6.1)	31 (18.8)	45 (37.1)	34 (51.0)	37 (66.1)	19 (73.9)	11 (78.4)	53 (100.0)	245
Total	1 (0.3)	27 (8.0)	61 (25.6)	67 (44.8)	46 (58.0)	44 (70.7)	22 (77.0)	15 (81.3)	65 (100.0)	348

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

(): ratio of days required for recovery by treatment

Table 12. The total of the curative medicine groups according to the stool condition

Curative medicine group*	Stool condition (%)			
	loose bowels	caddy stools	watery stools	total
Astringent	4 (13.7)	16 (55.17)	9 (31.03)	29
Antidiarrheics	14 (25.00)	16 (28.57)	25 (44.04)	55
Lactobacillus preparations	60 (33.15)	63 (34.81)	58 (32.04)	181
Anticholinergic agents	0 —	1 —	4 —	5
Central nervous system depressants	1 —	2 —	1 —	4
Antidopaminergic agents	0 —	0 —	2 —	2
Lactose solution enzyme medicine	2 —	1 —	2 —	5
Digestants	2 —	1 —	1 —	4
Adsorbent	6 (15.38)	20 (51.28)	13 (33.33)	39
Bactericides	0 —	0 —	1 —	1
Chinese herbal remedies	0 —	0 —	1 —	1
Others	3 (27.27)	2 (18.18)	6 (54.55)	11
Total	92 (27.30)	122 (36.20)	123 (36.50)	337

*Examples of duplication of curative medicine agents are included.

Table 13. Number of days to recovery according to the curative medicine group to diarrhea

Curative medicine agent group*	0 day	1 day	2 day	3 day	4 day	5 day	6 day	7 day	8 day~	Total
Lactose solution enzyme medicine	1 (0.4)	13 (6.2)	29 (18.9)	40 (36.6)	31 (50.2)	33 (64.8)	18 (72.7)	11 (77.5)	51 (100.0)	227
Antidiarrheics	0 —	1 (1.7)	5 (10.3)	13 (32.8)	9 (48.3)	12 (69.0)	3 (74.1)	5 (82.8)	10 (100.0)	58
Adsorbent-astringent-bactericides	1 (2.0)	2 (5.9)	6 (17.6)	7 (31.4)	7 (45.1)	5 (54.9)	4 (62.7)	1 (64.7)	18 (100.0)	51
Digestants/Others	0 —	0 —	3 (10.0)	3 (20.0)	4 (33.3)	6 (53.3)	3 (63.0)	1 (66.7)	10 (100.0)	30

(): The accumulation percentage of the days to the recovery in each group.

*Duplicated cases are included.

整腸薬の投与量による下痢の発現に与える影響について、もっとも多く使用 (243 例) されたエンテロノンで検討を行った。同薬 1g 以下の発現率 14.19% (22/155 例), 1~2g 以下 3.28% (2/61 例), 2~3g 以下 14.81% (4/27 例) であり, データは示さないが体重あたりの投与量の比較においても用量相関は認められなかった。

(4) 下痢に対する本薬の処置 (継続・中止) の影響

下痢発現時の便の性状別に本薬の処置内容を Table 9 に示す。比較的症状が軽度な軟便では本薬投与中止例が少なく継続投与例が多いが, より症状が重い水様便では逆に継続例が少なく本薬投与中止例が多かった。

下痢発現時における本薬の継続あるいは中止処置別に回復までの日数を Table 10 に示す。「継続」群では, 副作用発現後 3 日目までに 56.7%, 7 日目までに 87.9% が回復した。一方, 「中止」群では, 副作用下痢発現後 3 日目までに 39.7%, 7 日目までに 83.0% が回復し, 投与継続例において下痢の回復が早かった。

(5) 下痢に対する治療

下痢に対する整腸薬の投与などの対症療法の有無別に回復までの日数を Table 11 に示す。その結果, 下痢発現症例 349 例中 246 例は整腸薬投与などの対症療法が行われおり, 発現後 3 日目までに 37.1% と対症療法の「無」群 63.1% に比し相対的に早期に回復した。

便の性状別に治療薬剤群の集計を Table 12 に示す。

発現した下痢の重篤度別では, 軽微な症例に対して乳酸菌製剤, 止瀉薬, 消化管用吸着剤および収斂薬が多く用いられており, 軽微でない症例に対しては消化管用吸着剤の使用を控える傾向にあった。また, 下痢の便の性状別に治療に用いられた治療薬剤を見ると軟便には乳酸菌製剤を, 泥状便には収斂薬, 消化管用吸着剤を, 水様便には止瀉薬が主に使用され, 患者状態に応じて複数種の薬剤が併用され整腸薬予防投与例など本薬との併用例も含めるとデータには示さないが乳酸菌製剤使用例の約 20% が止瀉薬および収斂薬との併用であり, 3 薬剤の併用は 3.96% であった。

さらに, 治療薬剤群別に回復までの日数を Table 13 に示す。下痢を発現した症例のほとんどが回復するため治療薬の効果はおおむね良好であり, 回復までの日数は乳酸菌製剤および止瀉薬で短く下痢発現から 1 週間後にはその約 80% が回復した。

3. 有効性

1) 適応疾患別臨床効果

有効性解析対象例 3,424 例における有効率は 93.25% であった。領域別・疾患別の有効率は, 88.77%~100% であり, 耳鼻咽喉科感染症 (中耳炎, 副鼻腔炎) でもっとも低値であった (Table 14)。

2) 原因菌別臨床効果

有効性解析対象例中で細菌学的検査を行った症例は 512 例 (実施率 14.17%) であった。そのうち常在菌し

Table 14. Efficacy stratified by disease

Disease	Rate of efficacy (%)
Total	3,193/3,424 (93.3)
Superficial suppurative	243/261 (93.1)
folliculitis	11/11 (100.0)
impetigo contagiosa	178/189 (94.2)
phlegmon	8/8 —
lymphangitis (lymphadenitis)	33/39 (84.6)
subcutaneous abscess	15/16 (93.8)
Respiratory	2,395/2,543 (94.2)
pharyngolaryngitis	1,084/1,140 (95.1)
acute bronchitis	970/1,045 (92.8)
tonsillitis	456/480 (95.0)
pneumonia	56/63 (88.9)
Urinary tract	45/48 (93.8)
prelonephritis	4/4 —
cystitis	22/22 (100.0)
other	3/23 (13.0)
Scarlet fever	37/38 (97.4)
Pertussis	5/5 —
Otorhinolaryngeal	656/739 (88.8)
otitis media	437/496 (88.1)
sinusitis	304/344 (88.4)
Dental and oral surgical	15/15 (100.0)
Inflammation of periodontal tissue	15/15 (100.0)

か得られなかった症例あるいは原因菌が同定できなかった症例は 99 例であった。

疾患別原因菌別の有効性を Table 15 に示す。

原因菌別の有効性は, *Haemophilus influenzae* を除き 87% 以上の有効率を示した。*H. influenzae* は, 83% と他の菌種に比し低い有効率であり, 感染症領域別有効率をみると呼吸器感染症の 89.47% に比し耳鼻咽喉科感染症は 75.86% と低値であった。

小児の感染症, 特に耳鼻咽喉科領域においてその耐性化が近年問題となっている PRSP または PISP が原因菌として今回同定された症例は 20 例であり, その有効率は 90.00% であった。呼吸器感染症領域においても 10 例が原因菌として PRSP または PISP が同定され, その有効率は 80.00% であった。なお, 無効であった 2 例のうち 1 例は咽喉頭炎および中耳炎の複合疾患例であった。

3) 有効性に影響をおよぼす要因の検討

有効率について患者背景因子別に層別解析を行った (Table 16)。統計学的に有意な差 ($p < 0.05$) が認められた有効性に影響をおよぼすと考えられた要因は, 3 歳

Table 15. Efficacy stratified by disease according to causative bacteria

	Bacterial species	Superficial suppurative	Respiratory	Urinary tract	Scarlet fever	Pertussis	Otorhinolaryngeal	Dental and oral surgical	Total
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus</i> spp. (MRSA included)	33/36 (91.7)	15/18 (83.3)	0/1			23/26 (88.5)		71/81 (87.7)
	<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. pneumoniae</i> included)	4/4	81/86 (94.2)	1/1	22/22 (100.0)		45/51 (88.2)		153/164 (93.3)
	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP, PISP included)		34/36 (94.4)		1/1		41/47 (87.2)		76/84 (90.5)
	PRSP, PISP		8/10 (80.0)				18/20 (90.0)		26/30 (86.7)
	<i>E. faecalis</i>			3/3					3/3
	other gram-positive bacteria	1/2	1/2	2/2			3/3		7/9
Gram-negative bacteria	<i>M.(B.) catarrhais</i>		9/9				14/15 (93.3)		23/24 (95.8)
	<i>E. coli</i>			7/8					7/8
	<i>Citrobacter</i> spp.			1/1					1/1
	<i>P. mirabilis</i>			1/1					1/1
	<i>H. influenzae</i>		34/38 (89.5)				23/30 (76.7)		57/68 (83.8)
	<i>B. pertussis</i>					1/1			1/1

¹⁾ Only *Klebsiella* spp. is not identified among adaptation bacterial species of this agent.

²⁾ Cases with two or more infections are excluded.

未満, 入院⇔外来, 投与前重症度が重度, 前治療抗生物質「有」, 投与期間3日以内の患者群であった。

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安全性について検討し承認審査が実施されている。しかしながら, 承認時まで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における安全性などに関する情報は必ずしも十分とはいえない。

したがって, 市販後において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・検討して, 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。

今回, 各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, 医療現場における安全性, 有効性についての成績を得た。

《安全性》

FRPM小児用製剤の使用成績調査での安全性解析対象3,613例における副作用発現率は10.16%で, 承認時までの臨床成績における副作用発現率8.18%(48例/587例)に比し高かったが, 重篤な副作用はなく転帰不明の36例, 未回復例2例を除きすべて回復または軽快していた。

副作用の内容は, 消化管障害が9.83%(354例)と最も多く, そのほとんどが軟便, 泥状便, 水様便を含む下痢(349例)であり, 次いで発疹などの皮膚・皮膚付属器障害などであった。本調査における副作用発現率は, 下痢の発現が承認時までの臨床成績(7.50%)に比し高くなったことを除き承認時と差はなかった。これは, 本調査が下痢を重点調査事項として調査を行ったため下痢様の症状に対してより一層注意が払われた結果と考えられた。また, 下痢の発現率の増加に伴い, 全体の副作用発現率も高くなったものと考えられた。

患者背景の層別解析において合併症の有無, 過敏性素因の有無および1日投与量などに有意な差は認められなかったが, 性別, 年齢, 前治療抗生物質の有無, 総投与期間, 併用薬剤の有無で有意な差が認められた。本薬においても, 他薬における報告¹⁵⁻¹⁷⁾および承認時までの臨床成績^{12,13)}と同様に3歳未満の患者群で副作用発現率が高かった。前治療抗生物質「有」群および併用薬剤「有」群においては, 3歳未満の患者の占める割合が高かったことが, これらの群で副作用発現率が高くなった一因と考えられた。

重点調査項目として下痢の発現について検討した結果, 年齢について, 他の抗菌薬^{15,16)}と同様に3歳未満での下痢の発現率が高かった。この理由として, 本薬がこれらの患者の腸内細菌叢に影響を与えた結果, 下痢症状を呈した可能性が考えられたが, その他に下痢発現後の本薬

Table 16. Efficacy stratified by patients demographic characteristics

Item		Number of patients	Rate of efficacy (%)		χ^2 test	
Total		3,424	3,193	93.3		
Gender	male	1,842	1,724	93.6	n. s.	
	female	1,582	1,469	92.9		
Age (year)	younger than 1	255	232	91.0	p<0.05	
	1-2	1,125	1,027	91.3		
	3-5	1,332	1,253	94.1		
	5-11	665	636	95.6		
	12-15	31	30	96.8		
	16 or older	16	15	93.8		
In-Out patients	in	51	47	92.2	p<0.05	
	out	3,337	3,120	93.5		
	in \leftrightarrow out	36	26	72.2		
Severity	mild	1,619	1,533	94.7	p<0.05	
	moderate	1,717	1,586	92.4		
	serious	87	73	84.0		
	unknown	1	1	100.0		
Complication	absent	2,898	2,703	93.3	n. s.	
	present	376	351	93.4		
	unknown	150	139	92.7		
	renal disorder	absent	3,245	3,027	93.3	n. s.
		present	14	13	92.9	
		unknown	165	153	92.7	
	hepatic disorder	absent	3,249	3,030	93.3	n. s.
		present	9	8	88.9	
		unknown	166	155	93.4	
	other	absent	2,942	2,745	93.3	n. s.
		present	360	336	93.3	
unknown		122	112	91.8		
Hypersensitive predisposition	absent	3,215	3,002	93.4	n. s.	
	present	140	126	90.0		
	unknown	69	65	94.2		
Pre-exposure to antibiotics	absent	2,687	2,524	94.0	p<0.05	
	present	708	641	90.5		
	unknown	29	28	96.6		
Dosage (mg/kg)	lower than 2	8	8	100.0	n. s.	
	2 (incl.)-4 (excl.)	333	315	94.6		
	4 (incl.)-6 (excl.)	2,877	2,683	93.3		
	6 (incl.)-9 (excl.)	154	135	87.7		
	9 (incl.)-11 (excl.)	22	22	100.0		
	11 or higher	3	3	100.0		
	unknown*	27	27	100.0		
Duration of administration (days)	3 or less	518	455	87.9	p<0.05	
	4-7	2,162	2,032	94.0		
	8-14	679	646	95.1		
	15 or more	64	59	92.2		
	unknown	1	1	100.0		
Concomitant drugs	absent	344	322	93.6	n. s.	
	present	3,080	2,871	93.2		

*Dosage per body weight is not available because body weight was not measured.

の処置（継続・中止）別の回復までの日数の比較において投与継続例で下痢の回復が早かったことから、本薬投与により原疾患が改善しその結果として下痢が回復した可能性も考えられ、出生時から乳児期に至るこの時期の腸内細菌叢は成人と異なることから腸管外感染性下痢症を起こした可能性¹⁶⁻¹⁸も考えられた。

整腸薬併用投与例をもとに整腸薬による下痢の発現予防効果あるいは進展抑制効果について検討した。整腸薬併用投与の有無別で3歳以上の群では下痢の発現率に差は見られなかったが、3歳未満の群では「有」群で発現率が高かった。この理由として、3歳未満の群では3歳以上の群と異なり投与前に下痢症状があった例や排便回数が多い例が整腸薬併用投与の「有」群に多く認められており、下痢症状を呈しやすい患者や腸管外感染性下痢症のように原疾患によってすでに下痢を発現していた例が多く含まれたためと考えられた。さらに、便の性状あるいは排便回数の悪化しない症例の割合は、整腸薬併用投与の「無」群に比し、「有」群で高値であったことから整腸薬の併用投与は下痢の進展抑制に寄与する可能性が考えられた。

発現した下痢の治療について、主に乳酸菌製剤が、次いで止瀉薬、消化管用吸着剤、収斂剤が用いられ、便の性状の悪化の程度に応じて収斂薬、止瀉薬など数種の薬剤の併用が行われていた。治療薬の効果は、いずれの薬剤もおおむね良好であり、本薬投与時に下痢が発現した場合は、これらの薬剤によって治療可能であると考えられた。

以上、本調査における安全性の検討の結果、新たな問題は認められなかったが、3歳未満の患者で下痢の発現率が高いことが改めて確認され、すでに、現行の使用上の注意に記載し注意喚起を行っているが、これら患者に対する本薬の使用にあたっては下痢の発現について注意を要すると考えられた。

また、本薬投与時の整腸薬の併用投与は、下痢の進展抑制に寄与する可能性が示唆され、体質や薬歴などによりもともと下痢症を発現しやすい患者や原疾患などにより下痢が発現している患者に対しては、有用であると考えられた。また、新たに発現した下痢に対しては、便性状の悪化の程度に応じて乳酸菌製剤、収斂薬、止瀉薬などの投与によって良好な治療効果が得られる可能性が示唆された。

《有効性》

本薬は、承認時までの非臨床試験^{2,5,6}および臨床試験成績^{12,13}から、小児領域の経口薬の適応となる市中感染症の主要起炎菌に対して強い抗菌力を有することから、小児感染症に対し有効な新規骨格を有するベネム系経口抗生物質として期待された。本調査の結果、本薬の適応疾患に対する有効率は88%以上であり、小児に特徴的な猩紅熱および百日咳についても承認時の成績100%、

87.5%とほぼ同等の成績であった。また、原因菌別の臨床効果の有効性においても、これらの主要起炎菌であるブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、インフルエンザ菌の有効率は83%以上であった。

S. pneumoniae が同定された疾患での有効率は89.2%であり、小児の感染症、特に耳鼻科領域においてその耐性化が問題となっているPRSPあるいはPISPが同定された疾患に対する有効率は88.9%であったことから、これら耐性菌に対しても有効性が示され、他の報告^{12,19}と同様に本薬の*S. pneumoniae* に対する有用性が確認された。また、本薬の特別調査として1998年から2000年にかけて実施した好気性菌の薬剤感受性調査の結果を報告²⁰しているが、FRPMの*S. pneumoniae* およびPRSP、PISPに対するMIC₉₀は承認時までの成績と比べほとんど変化がなく、感受性の変動は認められなかったことから、上記の成績が支持された。

以上、本調査における有効性の検討の結果、承認時までの臨床成績とほぼ同様で問題は認められなかった。特に、耐性化が問題化されているPRSPおよびPISPに対して本薬は有効性の低下が見られず有用であることが確認できた。

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、承認時までに確認された有効性および安全性が、市販後においても確認され、現段階では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: 新規経口ベネム薬 SY 5555 の細菌学的効果. *Chemotherapy* 42 (S-1): 1~12, 1994
- 5) 那須孝昭, 本寄重佐子, 宮崎修一, 他: 新規経口ベネム薬 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) 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
- 8) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, et al.: *In vitro* evaluation of the activity of β -lactams, new qui-

- nolones, and the other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*. J. Infect. Chemotherapy 2: 177~184, 1996
- 9) 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
 - 10) 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-hexitil の二重盲検比較試験。西日泌尿 56: 300~319, 1994
 - 11) 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
 - 12) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: ファロペナ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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 砂川慶介, 川原清美, 松岡誠治, 他: 抗菌性化学療法薬とその周辺・セフェム・オキセフェム系。化学療法の領域 12 (S-1): 18~29, 1996
 - 16) 岩田 敏: 感冒にともなう胃腸炎/腸管外感染性下痢症。総合臨床 51: 2933~2936, 2002
 - 17) 老川忠雄, 堀田昌宏, 岩田 敏, 他: 小児期の腸内菌叢の異常と疾病。治療学 14: 589~593, 1985
 - 18) 岩田 敏: 腸管外感染性消化不良症 別冊 日本臨牀領域別症候群シリーズ No 25 感染症症候群 1—症候群から感染症単一症候群までを含めて—。p.183~184, 日本臨牀社, 1999
 - 19) 坂田 宏: 小児の下気道感染症における cefditoren pivoxil および faropenem の臨床効果の比較検討。日治療会誌 49: 45~50, 2001
 - 20) 嶋田甚五郎, 竹村 弘: Faropenem を含む各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性。日治療会誌 49: 317~326, 2001

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

Shigeko Tsutsumi¹⁾, Hiroaki Kubota¹⁾, Atsushi Hikita¹⁾, Kazuteru Funahashi¹⁾,
Shun-ichi Satoh²⁾, Yukio Kubota²⁾ and Taiichi Kajiura²⁾

¹⁾Drug safety and postmarketing surveillance Dept., DAIICHI SUNTORY PHARMA Co., Ltd., Kojimachi MT BLDG, No 31, 4 F, 5-7-2 Kojimachi Chiyoda-ku, Tokyo Japan

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

We conducted a Use-Results Surveillance study of Farom[®] Dry Syrup for Pediatric (faropenem, FRPM) in the first four years after its launch in 1999, covering 3,823 cases at 630 institutions nationwide. Of these, the safety was analyzed in 3,613 and the efficacy in 3,424 excluding inappropriate cases. Results were as follows.

1. The incidence of adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of FRPM (including abnormal laboratory findings) was 10.16% (367 cases), higher than the 8.18% (48 of 587 cases) recorded in pre-marketing studies.

2. The main ADRs were 9.80% (354 cases) in gastrointestinal disorders, including 349 cases of diarrhea, loose bowels, caddy stools and watery stools. Any symptoms were mild, and resolved with early termination of use. Other ADRs were skin and appendages disorders including rash.

3. FRPM efficacy exceeded 93.3% (3,193 cases) for all indications, similar to those observed in the pre-marketing studies. For the penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) or penicillin-intermediated *S. pneumoniae* (PISP), efficacy in otorhinolaryngeal cases was 90.0% (18 of 20 cases).