

【市販後調査】

Cefcapene pivoxil 小児用細粒の市販後調査成績

石川 陽子¹⁾・楨 晴通¹⁾・大瀧 明¹⁾・岩倉 哲¹⁾・嶋田甚五郎²⁾¹⁾塩野義製薬株式会社安全管理部*²⁾聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

(平成 16 年 6 月 18 日受付・平成 16 年 7 月 29 日受理)

経口セフェム系抗菌薬である cefcapene pivoxil (CFPN-PI, フロモックス[®]小児用細粒 100 mg) は, 1997 年 4 月に製造承認を取得後, 1999 年 4 月までの 2 年間に, 新 GPMSP (Good Post Marketing Surveillance Practice) に則り, 使用実態下での使用成績調査を実施し, その後 2003 年 7 月に再審査申請を行った。以下, 小児用細粒における使用成績調査結果について報告する。

本調査では, 医療機関 566 施設から 3,073 例の調査票を収集し, 安全性評価対象症例 3,047 例, 臨床効果評価対象症例 2,979 例, 細菌学的効果評価対象症例 326 例について検討した。結果の概要は以下のとおりである。

①副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 4.30% (131 例/3,047 例) であり, 承認時までの 6.63% (37 例/558 例) に比較して低かった。副作用のうち最も多かったのは下痢であり, その発現率は 3.74% (114 件/3,047 例) であった。下痢は年齢が低いほど発現率が高くなる傾向が認められた。

②疾患群別の有効率は 91.2~98.3% であり, いずれも 90% 以上の高い有効率を示し, 承認時までの成績とほぼ同等の成績であった。

③適応菌種別の菌消失率では, 多くの菌種で 90% 以上を示し, おおむね承認時の成績と同等であった。

④服用性は「のみやすい」または「普通」が 94.0% を占め, 良好な成績であった。

Key words: Cefcapene pivoxil, postmarketing surveillance, safety, efficacy, pediatric use

Cefcapene pivoxil (CFPN-PI) は塩野義製薬株式会社において創製・開発されたエステル型経口セフェム系抗菌薬であり, 活性体の cefcapene はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し¹⁻⁴⁾, 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を示す⁵⁾。成人用製剤であるフロモックス[®]錠 75 mg およびフロモックス[®]錠 100 mg, 小児用製剤であるフロモックス[®]小児用細粒 100 mg とともに, 1997 年 4 月に製造承認を取得後, 6 年間の再審査期間中に「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」⁶⁾に従い, 使用成績調査および市販後臨床試験の市販後調査を実施し, 2003 年 7 月に再審査申請を行った。現在当局において審査中であるが, 結果通知に先立ち小児用細粒における使用成績調査の結果を報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

フロモックス[®]小児用細粒 100 mg [成分・含量: 1 g 中 CFPN-PI 100 mg (力価)]。

2. 調査方法

本調査は, 本剤の使用実態下での有効性, 安全性の確

認とともに, 市販前には発生しなかった問題点や疑問点の把握, および有効性や安全性に影響を与える要因を解明する目的で, 1997 年 4 月 22 日から 1999 年 4 月 21 日までの 2 年間に 300 施設 3,000 例を目標に連続調査方式で実施した。調査項目は, 患者背景 (性, 年齢, 体重, 入院・外来区分, 使用理由, 重症度, 基礎疾患・合併症等), 治療内容 (本剤・併用薬の使用状況等), 臨床経過 (体温, 自覚所見), 細菌検査結果, 臨床検査結果, 評価 (臨床効果, 細菌学的効果, 服用性), 有害事象等とした。

3. 評価指標

1) 安全性

本剤投与開始後に発現したすべての疾病またはその徴候 (臨床検査値異常を含む) を有害事象として本剤との因果関係の有無にかかわらずその詳細を調査した。本剤との因果関係「否定できる」以外を副作用とし, 副作用発現率は副作用発現症例数/安全性評価対象症例数×100 (%) として算出した。

2) 有効性

臨床効果は, 本剤投与前から投与最終日までの臨床経

過(体温, 自他覚所見)から主治医の判断により、「著効」, 「有効」, 「無効」の3段階と「判定不能」で判定し, 「著効」および「有効」症例を有効症例とした。有効率は有効症例数/臨床効果評価対象症例数 $\times 100$ (%)として算出した。

菌の消長は, 本剤投与前に菌が検出され, 効果判定時に菌検査が実施された症例または治癒のため検体が採取できなかった症例を対象として, 投与前後の起炎菌の推移から主治医の判断により「消失」, 「減少」, 「不変」, 「菌交代」, 「不明」で判定し, 投与前の起炎菌別に, 「消失」および「菌交代」株を消失株とした。菌消失率は消失株数/細菌学的効果評価対象株数 $\times 100$ (%)として算出した。

3) 服用性

服用性について, 「のみやすい」, 「普通」, 「のみにくい」, 「のめない」, 「不明」の5段階で判定した。

4. 統計・解析方法

承認時と使用成績調査との間で, 副作用発現率および有効率を χ^2 検定で比較した。また, 安全性および有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討するために, 各項目のカテゴリー間で, 副作用発現率および有効率を比較する際にも χ^2 検定を適用した。検定の際には, 「不明」のカテゴリーは除外した。さらに, カテゴリーに順序のある項目では, χ^2 検定で有意性が認められた場合に, 傾向性検定(Cochran-Armitage 検定)を適用し, カテゴリーの増大に伴う副作用発現率あるいは有効率の1次(直線)の傾向性の有無を評価した。傾向性検定では, 1次の傾向性の適合性も評価した。いずれの検定も有意水準は両側5%とした。

II. 結 果

1. 調査対象

566施設から3,073例が収集された。各評価対象症例および各評価対象外症例の内訳をFig. 1に示す。

収集症例3,073例のうち, 契約期間外投与症例8例, 投与一覧表と不整合のある症例6例, 重複症例4例, 再来なし症例3例, 安全性評価未記載症例3例, 調査票原本返却症例5例の計26例(除外理由の重複を含む)を除いた3,047例を安全性評価対象症例とした。なお, 安全性評価対象外症例26例中, 副作用が発現した症例はなかった。

安全性評価対象症例3,047例のうち, 適応外疾患症例9例を除いた3,038例を有効性評価対象症例とした。

これら有効性評価対象症例3,038例のうち, 臨床効果判定不能または未記載症例43例, 感染症状未記載症例15例, 臨床効果不整合症例1例の計59例を除いた2,979例を臨床効果評価対象症例, また, 有効性評価対象症例3,038例のうち, 細菌検査未実施症例2,617例, 起炎菌未検出症例38例, 適応外菌種が起炎菌である症例17例, 細菌検査日基準外症例22例, 細菌学的効果不整合症例

17例, 細菌学的効果不明症例1例の計2,712例を除いた326例を細菌学的効果評価対象症例とした。

2. 安全性

1) 評価対象症例の患者背景

安全性評価対象症例の患者背景をTable 1に示す。適応疾患群別では, 呼吸器感染症が最も多く69.8%を占めており, 次いで皮膚科領域感染症が13.0%, 耳鼻科領域感染症が12.7%であった。中でも急性上気道感染症が68.0%を占めていた。年齢は, 24カ月以上6歳未満が最も多く51.9%を占め, 24カ月未満は25.7%であり, 最年少は生後3週間であった。小児(16歳未満)以外に, 成人(16歳以上65歳未満)および高齢者(65歳以上)各4例にも投与されており, 最高齢は97歳であった。入院・外来別では外来が98.0%を占めていた。主治医の判断による疾患の重症度は軽症が36.3%, 中等度が60.2%, 重症が3.4%であった。基礎疾患・合併症を有する症例は15.5%であり, 84.4%は基礎疾患・合併症を有していなかった。アレルギー性鼻炎, 気管支喘息, 食物・薬物アレルギー等のアレルギー歴を有する症例は11.4%であった。投与期間は1~41日で, 平均6.4日であり, 4~6日が48.8%を占めていた。最大1日投与量は6~12 mg/kgが, 1日投与回数は3回が, いずれも95%以上を占めていた。また, 87.8%が他剤を併用していた。他剤のうち抗菌薬を併用していたのは15.2%であった。

2) 副作用発現状況

(1) 概要

安全性評価対象症例3,047例中131例(4.30%)に138件の副作用が認められた(Table 2)。本調査での副作用発現率4.30%は, 承認時までの6.63%(37例/558例)に比較して有意に低かった。

副作用の種類別では, 下痢が3.74%(114件/3,047例)と最も多く, 副作用全体の82.6%(114件/138件)を占めており, 錠剤における19.3%(35件/181件)に対して高かった。次いで発疹0.23%(7件/3,047例), 蕁麻疹および嘔吐各0.13%(4件/3,047例)の順であった。なお, 重篤な副作用はみられなかった。

(2) 下痢

副作用138件中, 114件とほとんどを占めた下痢は, 114件中75件が3日以内に発現していた。114件中, 本剤の投与を中止したものは51件, 投与を継続したものは57件であった。投与を中止した51件中, 47件が回復または軽快しており, 回復または軽快に要した日数は, ほとんどが1週間以内であった。また, 投与を継続した57件では, 51件が発現後ほぼ数日以内に回復または軽快していた(Table 3)。

(3) 発疹

副作用138件中, 下痢に次いで多く7件発現した発疹は, 7件中5件が3日以内に発現していた。7件すべてで本剤の投与を中止され, いずれも回復または軽快してい

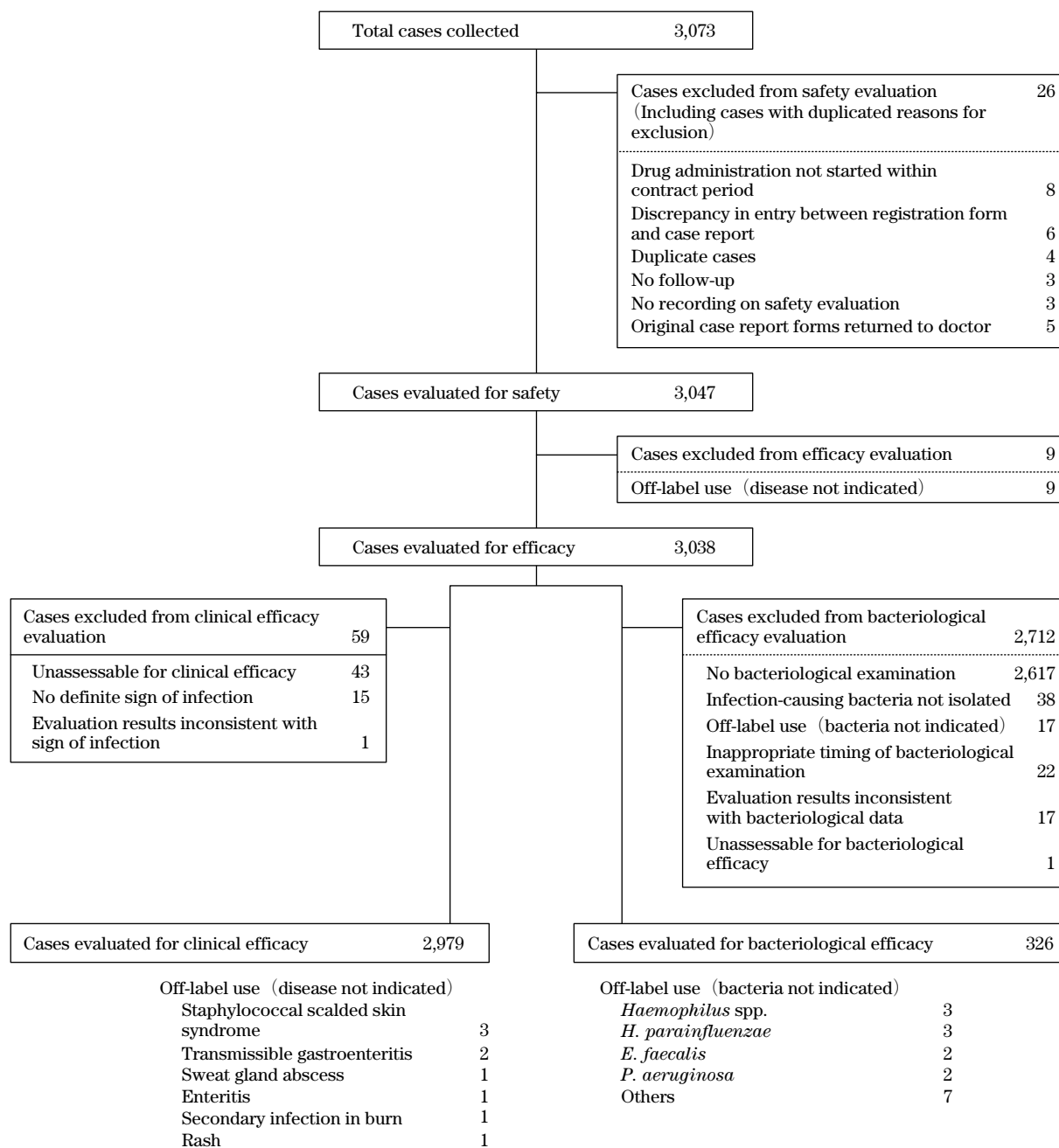


Fig. 1. Breakdown of cases.

た。

3) 安全性に影響を与える要因

安全性評価対象症例 3,047 例において、安全性に影響を与える要因を把握するために、患者背景要因として「性」, 「年齢」, 「入院・外来」, 「体重」, 「使用理由」, 「重症度」, 「基礎疾患・合併症の有無」, 「既往歴の有無」, 「アレルギー歴の有無」の 9 項目と、治療要因として「最大 1 日投与量」, 「1 日投与回数」, 「投与期間」, 「総投与量」, 「併用薬の有無」, 「併用療法の有無」の 6 項目について検討した (Table 4)。

その結果、「年齢」, 「体重」, 「投与期間」, 「総投与量」に

おいてカテゴリー間で副作用発現率に有意差が認められた。詳細を以下に示す。

(1) 年齢

「29 日以上 24 カ月未満」での副作用発現率が 8.56% (67 例/783 例) と最も高く、「16 歳以上 65 歳未満」および「65 歳以上」各 4 例では副作用が発現しなかった。 χ^2 検定の結果、カテゴリー間で有意差が認められ、1 次の傾向性も有意であった。年齢が低くなるほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。

(2) 体重

「5 kg 超 10 kg 以下」での副作用発現率が 10.84% (40

Table 1. Background of cases evaluated for safety

Item	Category	Cases	%	Item	Category	Cases	%	
Total cases examined		3,047	100.0	History of disease	No	2,594	85.1	
Gender	Male	1,681	55.2		Yes	451	14.8	
	Female	1,366	44.8		Unknown	2	0.1	
Age	< 29 days	1	0.0	Allergy	No	2,629	86.3	
	29 days ≤ to < 24 months	783	25.7			Yes	347	11.4
	24 months ≤ to < 6 years	1,580	51.9			Unknown	71	2.3
	6 years ≤ to < 16 years	675	22.2	Maximum daily dosage (mg/kg)	≤ 6	36	1.2	
	16 years ≤ to < 65 years	4	0.1			6 < to ≤ 9	1,381	45.3
	65 years ≤	4	0.1			9 < to ≤ 12	1,534	50.3
	Means ± S.D.	51.1 ± 52.6 months				12 <	67	2.2
Range	0-1,164 months				Unknown	29	1.0	
In/Outpatients	In	30	1.0			Means ± S.D.	9.3 ± 1.2	
	Out	2,987	98.0		Range	2.7-27		
	In ↔ out	30	1.0	Frequency of administration per day	Once	2	0.1	
Weight (kg)	≤ 5	7	0.2			Twice	56	1.8
	5 < to ≤ 10	369	12.1			Three times	2,974	97.6
	10 < to ≤ 15	1,016	33.3			4 times or more	14	0.5
	15 < to ≤ 20	924	30.3			Unknown	1	0.0
	20 < to ≤ 25	435	14.3	Duration of administration (days)	1-3	344	11.3	
	25 <	267	8.8			4-6	1,488	48.8
	Unknown	29	1.0			7-9	818	26.8
Mean ± S.D.	16.0 ± 6.4				10-12	262	8.6	
Range	2.5-65				13-	135	4.4	
						Mean ± S.D.	6.4 ± 3.2	
Infection type	Dermatological	395	13.0		Range	1-41		
	Respiratory	2,127	69.8	Total dosage (mg/kg)	≤ 27	182	6.0	
	Urinary	71	2.3			27 < to ≤ 54	1,409	46.2
	Scarlet fever	58	1.9			54 < to ≤ 72	695	22.8
	Otorhinolaryngological	387	12.7			72 < to ≤ 117	595	19.5
	Others (off-label use)	9	0.3			117 <	137	4.5
						Unknown	29	1.0
Severity	Mild	1,107	36.3		Mean ± S.D.	60.0 ± 33.8		
	Moderate	1,835	60.2		Range	9-878.6		
	Severe	105	3.4	Concomitant drugs	No	371	12.2	
	Unknown	0	0.0			Yes	2,676	87.8
Underlying disease/ complications	No	2,573	84.4	Concomitant treatments	No	2,816	92.4	
	Yes	473	15.5			Yes	231	7.6
	Unknown	1	0.0					

例/369例)と最も高く、「5 kg以下」7例では副作用が発現しなかった。 χ^2 検定の結果、カテゴリー間で有意差が認められたが、1次の傾向性は有意でなかった。

(3) 投与期間

「1日以上3日以下」での副作用発現率が11.05% (38例/344例)と最も高く、「10日以上12日以下」で1.53% (4例/262例)と最も低く、 χ^2 検定の結果、カテゴリー間で有意差が認められたが、1次の傾向性は有意でなかった。

(4) 総投与量

「27 mg/kg以下」での副作用発現率が16.48% (30例/182例)と最も高く、「72 mg/kg超117 mg/kg以下」で1.85% (11例/595例)と最も低く、 χ^2 検定の結果、カテゴリー間で有意差が認められたが、1次の傾向性は有意でなかった。

4) 下痢の発現に影響を与える要因

安全性評価対象症例3,047例において、下痢の発現に

影響を与える要因を把握するために、「3) 安全性に影響を与える要因」と同様の項目について検討した。 χ^2 検定の結果、カテゴリー間で有意差が認められた項目は、「年齢」、「体重」、「投与期間」、「総投与量」の4項目であった。これらの項目のうち、「年齢」と「投与期間」において1次の傾向性が有意であり、「年齢」は低いほど下痢発現率が高くなる傾向が認められ、「投与期間」は短いほど下痢発現率が高くなる傾向が認められた。

さらに、患者背景要因と治療要因の結果から、 χ^2 検定のp値が0.2未満であった年齢(カテゴリー)、体重(カテゴリー)、既往歴の有無、併用薬の有無を説明変数、下痢の有無を応答変数としたロジスティック回帰分析を行った。この結果からも、下痢に影響を及ぼす要因として年齢が示唆され、低年齢が下痢の発現のリスクを高める要因であると考えられた。

5) 特別な背景を有する患者

(1) 小児

Table 2. Adverse drug reactions

	Studies conducted before marketing approval	2-year investigation after marketing approval	Total
No. of institutes investigated	39	566	601
No. of cases investigated	617	3,073	3,690
No. of cases evaluable for safety	558	3,047	3,605
No. of cases with ADRs	37	131	168
No. of occurrences of ADRs	43	138	181
Incidence of ADRs	6.63%	4.30%	4.66%
Types of ADRs	No. of occurrences of ADRs (%)		
Skin and appendages disorders		11 (0.36)	11 (0.31)
Urticaria	0	4 (0.13)	4 (0.11)
Rash	0	7 (0.23)	7 (0.19)
Central and peripheral nervous system disorders		0	1 (0.03)
Dizziness	1 (0.18)	0	1 (0.03)
Gastrointestinal system disorders		118 (3.87)	135 (3.74)
Vomiting	0	4 (0.13)	4 (0.11)
Diarrhea	17 (3.05)	114 (3.74)	131 (3.63)
Cheilitis	0	1 (0.03)	1 (0.03)
Stomatitis	0	1 (0.03)	1 (0.03)
Abdominal pain	0	1 (0.03)	1 (0.03)
Mucous stool	0	1 (0.03)	1 (0.03)
Liver and biliary system disorders		2 (0.07)	10 (0.28)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.03)	1 (0.03)
AST (GOT) increased	6 (1.08)	1 (0.03)	7 (0.19)
ALT (GPT) increased	7 (1.25)	0	7 (0.19)
Metabolic and nutritional disorders		0	2 (0.06)
CK (CPK) increased	2 (0.36)	0	2 (0.06)
White blood cell and RES disorders		1 (0.03)	10 (0.28)
Eosinophilia	9 (1.61)	1 (0.03)	10 (0.28)
Leucopenia	1 (0.18)	0	1 (0.03)
Resistance mechanism disorders		2 (0.07)	2 (0.06)
* Infection mycotic	0	1 (0.03)	1 (0.03)
Superinfection	0	1 (0.03)	1 (0.03)

*: Unexpected from precautions described in the packages insert

ADRs: adverse drug reactions

Incidence of ADRs % = No. of cases with ADRs/No. of cases evaluable for safety × 100

Table 3. Days required for recovery from diarrhea

	Days required for recovery from diarrhea *													Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	...	11~15	16~20	21~	
Drug administration discontinued	2	9	9	10	8	5	0	1	0	...	1	1	1	47
Drug administration continued	0	5	14	6	9	2	3	2	4	...	4	1	1	51

*: Discontinued: from day of discontinuation. Continued: from day of diarrhea onset

最年少症例は生後3週目の症例で、副作用は発現しなかった。副作用が発現した最年少症例は、生後9週目の体重5.5 kgの男児で、腎盂腎炎に対して1回3.6 mg/kgを投与し、軽微な発疹が発現した。

また、「新生児(生後4週まで)」は生後3週目の1例のみであり、「低出生体重児(在胎37週未満または出生時体重2,500 g未満)」の使用症例は収集されなかった。

(2) その他の特別な背景を有する患者

「高齢者」は84~97歳の4例、腎機能障害を有する患

者は12例、肝機能障害を有する患者は7例であったが、いずれにおいても副作用発現症例はなかった。

3. 有効性

1) 臨床効果

臨床効果評価対象症例2,979例における疾患群全体での有効率は94.7% (2,822例/2,979例)であった。

(1) 適応疾患別有効率

疾患群および疾患別の有効率をTable 5に示す。

疾患群別の有効率は、猩紅熱で98.3% (57例/58例)と

Table 4. Incidence of adverse drug reactions by patient background

Item	Category	Incidence of ADRs %	P
Total cases evaluated for safety		4.30 (131/3,047)	
Gender	Male	4.46 (75/1,681)	p1 = 0.6241
	Female	4.10 (56/1,366)	
Age	< 29 days	— (0/ 1)	p1 < 0.0001 * p2 = 0.1261 p3 < 0.0001 *
	29 days ≤ to < 24 months	8.56 (67/ 783)	
	24 months ≤ to < 6 years	3.29 (52/1,580)	
	6 years ≤ to < 16 years	1.78 (12/ 675)	
	16 years ≤ to < 65 years	— (0/ 4)	
65 years ≤	— (0/ 4)		
In/Outpatients	In	3.33 (1/ 30)	p1 = 0.4877
	Out	4.35 (130/2,987)	
	In ⇔ out	0.00 (0/ 30)	
Weight (kg)	≤ 5	— (0/ 7)	p1 < 0.0001 * p2 = 0.0034 * p3 < 0.0001 *
	5 < to ≤ 10	10.84 (40/ 369)	
	10 < to ≤ 15	5.41 (55/1,016)	
	15 < to ≤ 20	2.49 (23/ 924)	
	20 < to ≤ 25	2.07 (9/ 435)	
	25 <	1.50 (4/ 267)	
	Unknown	0.00 (0/ 29)	
Infection type	Dermatological	2.53 (10/ 395)	p1 = 0.2161
	Respiratory	4.80 (102/2,127)	
	Urinary	1.41 (1/ 71)	
	Scarlet fever	1.72 (1/ 58)	
	Otorhinolaryngological	4.39 (17/ 387)	
	Others (off-label use)	— (0/ 9)	
Severity	Mild	4.07 (45/1,107)	p1 = 0.8450
	Moderate	4.47 (82/1,835)	
	Severe	3.81 (4/ 105)	
Underlying disease/complications	No	3.96 (102/2,573)	p1 = 0.0531
	Yes	5.92 (28/ 473)	
	Unknown	— (1/ 1)	
History of disease	No	4.12 (107/2,594)	p1 = 0.2477
	Yes	5.32 (24/ 451)	
	Unknown	— (0/ 2)	
Allergy	No	3.99 (105/2,629)	p1 = 0.1942
	Yes	5.48 (19/ 347)	
	Unknown	9.86 (7/ 71)	
Maximum daily dosage (mg/kg)	≤ 6	2.78 (1/ 36)	p1 = 0.9227
	6 < to ≤ 9	4.56 (63/1,381)	
	9 < to ≤ 12	4.17 (64/1,534)	
	12 <	4.48 (3/ 67)	
	Unknown	0.00 (0/ 29)	
Frequency of administration per day	Once	— (0/ 2)	p1 = 0.6559
	Twice	1.79 (1/ 56)	
	Three times	4.37 (130/2,974)	
	4 times or more	0.00 (0/ 14)	
	Unknown	— (0/ 1)	
Duration of administration (days)	1-3	11.05 (38/ 344)	p1 < 0.0001 * p2 = 0.0003 * p3 < 0.0001 *
	4-6	4.37 (65/1,488)	
	7-9	2.57 (21/ 818)	
	10-12	1.53 (4/ 262)	
	13-	2.22 (3/ 135)	
Total dosage (mg/kg)	≤ 27	16.48 (30/ 182)	p1 < 0.0001 * p2 < 0.0001 * p3 < 0.0001 *
	27 < to ≤ 54	4.19 (59/1,409)	
	54 < to ≤ 72	4.03 (28/ 695)	
	72 < to ≤ 117	1.85 (11/ 595)	
	117 <	2.19 (3/ 137)	
	Unknown	0.00 (0/ 29)	
Concomitant drugs	No	2.70 (10/ 371)	p1 = 0.1041
	Yes	4.52 (121/2,676)	
Concomitant treatments	No	4.23 (119/2,816)	p1 = 0.4852
	Yes	5.19 (12/ 231)	

*: p < 0.05

p1: χ^2 test, p2: Goodness of fit test, p3: Cochran-Armitage test

ADRs: adverse drug reactions

Incidence of ADRs % = No. of cases with ADRs/No. of cases evaluable for safety × 100

Table 5. Clinical efficacy by infection type

Infetion type	Clinical efficacy %
Dermatological infections	94.5 (359/ 380)
Superficial skin infections	93.3 (292/ 313)
Folliculitis	— (9/ 9)
Impetigo contagiosa	93.1 (283/ 304)
Deep skin infections	100.0 (53/ 53)
Furuncle	— (8/ 8)
Furunculosis	— (1/ 1)
Carbuncle	—
Erysipelas	— (1/ 1)
Phlegmon	— (2/ 2)
Lymphangitis (lymphadenitis)	100.0 (27/ 27)
Felon	— (4/ 4)
Suppurative perionychia (paronychia)	100.0 (10/ 10)
Chronic pyoderma	100.0 (14/ 14)
Subcutaneous abscess	100.0 (13/ 13)
Hidradenitis	—
Infectious atheroma	— (1/ 1)
Respiratory tract infections	95.3 (1,997/2,096)
Acute upper respiratory tract infections	95.3 (1,948/2,044)
Pharyngolaryngitis (pharyngolaryngeal abscess)	95.3 (566/ 594)
Acute bronchitis	95.0 (725/ 763)
Tonsillitis	95.5 (599/ 627)
Peritonsillitis	100.0 (29/ 29)
Peritonsillar abscess	93.5 (29/ 31)
Pneumonia	94.2 (49/ 52)
Urinary tract infections	95.7 (67/ 70)
Pyelonephritis	85.0 (17/ 20)
Cystitis	100.0 (50/ 50)
Scarlet fever	98.3 (57/ 58)
Otorhinolaryngological infections	91.2 (342/ 375)
Otitis media	93.1 (242/ 260)
Sinusitis	87.0 (100/ 115)
Total	94.7 (2,822/2,979)

Clinical efficacy % = No. of cases judged as "effective" /No. of cases evauable for clinical efficacy × 100

最も高く、最も低い耳鼻科領域感染症で91.2% (342例/375例)であり、いずれの疾患群においても承認時の有効率と有意差は認められなかった。

疾患別の有効率は、腎盂腎炎85.0% (17例/20例)、副鼻腔炎87.0% (100例/115例)を除く疾患において、90%以上を示した。そのうち、深在性皮膚感染症53例、慢性膿皮症14例、膀胱炎50例での有効率は100.0%であった。

以下、症例数の多かった疾患群について述べる。

①皮膚科領域感染症

皮膚科領域感染症における有効率は94.5% (359例/380例)であり、承認時の90.9% (50例/55例)に比較して高かったが有意差はなかった ($p=0.2973$)。本剤の投与期間は「4~6日」が多く、それぞれの有効率はTable 6のとおりであった。併用薬は、硫酸ゲンタマイシン外用薬、吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン配合外用薬が多く、これらの症例における有効率はTable 7のと

おりであった。

②呼吸器感染症

呼吸器感染症における有効率は95.3% (1,997例/2,096例)であり、承認時の97.7% (259例/265例)に比較して有意に低くなることはなく ($p=0.0673$)、高い有効率を示した。全体の68.6%を占めた急性上気道感染症においても95.3% (1,948例/2,044例)と高かった。本剤の投与期間は、急性上気道感染症で「4~6日」が、肺炎では「4~6日」および「7~9日」が多く、それぞれの有効率はTable 6のとおりであった。併用薬は、急性上気道感染症では鎮咳薬ヒベンズ酸チペピジン、去痰薬カルボシステイン、抗アレルギー薬塩酸シプロヘプタジン、酵素薬塩化リゾチーム等が、肺炎では去痰薬カルボシステイン、気管支拡張薬塩酸ツロブテロール等が多く、これらの症例の有効率はTable 7のとおりであった。

③耳鼻科領域感染症

耳鼻科領域感染症における有効率は91.2% (342例/

Table 6. Clinical efficacy by infection type [duration of administration (days)]

Infection type	Clinical efficacy %					
	Duration of administration (days)					
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-	Total
Dermatological infections	93.8(30/ 32)	93.3(168/ 180)	96.2(125/130)	95.8(23/ 24)	92.9(13/14)	94.5(359/ 380)
Superficial skin infections	92.6(25 /27)	92.1(140/ 152)	95.3(101/106)	95.5(21/ 22)	—(5/ 6)	93.3(292/ 313)
Deep skin infections	—(4/ 4)	100.0(23/ 23)	100.0(19/ 19)	—(2/ 2)	—(5/ 5)	100.0(53/ 53)
Chronic pyoderma	—(1/ 1)	—(5/ 5)	—(5/ 5)	—	—(3/ 3)	100.0(14/ 14)
Respiratory tract infections	89.1(228/256)	95.5(1,058/1,108)	97.5(499/512)	97.4(148/152)	94.1(64/68)	95.3(1,997/2,096)
Acute upper respiratory tract infections	89.3(225/252)	95.5(1,042/1,091)	97.6(483/495)	97.2(138/142)	93.8(60/64)	95.3(1,948/2,044)
Pneumonia	—(3/ 4)	94.1(16/ 17)	94.1(16/ 17)	100.0(10/ 10)	—(4/ 4)	94.2(49/ 52)
Otorhinolaryngological infections	71.9(23/ 32)	93.5(129/ 138)	93.0(119/128)	96.0(48/ 50)	85.2(23/27)	91.2(342/ 375)
Otitis media	76.2(16/ 21)	95.6(87/ 91)	95.5(84/ 88)	95.1(39/ 41)	84.2(16/19)	93.1(242/ 260)
Sinusitis	63.6(7 /11)	89.4(42/ 47)	87.5(35/ 40)	—(9/ 9)	—(7/ 8)	87.0(100/ 115)

Clinical efficacy % = No. of cases judged as “effective” /No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

Table 7. Clinical efficacy by infection type [concomitant drugs]

Concomitant drugs	Clinical efficacy %
Dermatological infections	
Superficial skin infections	
Gentamicin sulfate	95.7 (88/ 92)
Betamethasone valerate · Gentamicin sulfate	91.7 (66/ 72)
Deep skin infections	
Chronic pyoderma	
Respiratory tract infections	
Acute upper respiratory tract infections	
Tipepidine hibenzate	94.6 (599/633)
Carbocisteine	95.2 (601/631)
Cyproheptadine hydrochloride	94.7 (501/529)
Lysozyme hydrochloride	97.6 (320/328)
Tulobuterol hydrochloride	94.7 (304/321)
Procaterol hydrochloride	93.8 (211/225)
Theophylline	98.0 (198/202)
Pneumonia	
Carbocisteine	95.7 (22/ 23)
Tulobuterol hydrochloride	100.0 (23/ 23)
Otorhinolaryngological infections	
Otitis media	
Carbocisteine	93.2 (96/103)
Lysozyme hydrochloride	91.3 (63/ 69)
Sinusitis	
Carbocisteine	90.7 (49/ 54)
Lysozyme hydrochloride	91.7 (33/ 36)

Clinical efficacy % = No. of cases judged as “effective” /No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

375例)であった。承認時は症例数が少なく有効率は100.0%(17例/17例)であったが、有意に低くなることはなかった(p=0.2012)。本剤の投与期間は、中耳炎およ

び副鼻腔炎とも「4～6日」が最も多く、それぞれの有効率はTable 6のとおりであった。併用薬は、カルボシステイン、酵素薬塩化リゾチームが多く、これらの症例の有

Table 8. Clinical efficacy by isolated strains

Isolated strains	Clinical efficacy %
<i>Staphylococcus</i> spp.	94.6 (159/168)
<i>S. aureus</i>	94.4 (135/143)
<i>S. epidermidis</i>	100.0 (10/ 10)
<i>Streptococcus</i> spp.	96.2 (276/287)
<i>S. pyogenes</i>	97.5 (118/121)
<i>S. agalactiae</i>	— (2/ 2)
<i>S. pneumoniae</i>	88.9 (64/ 72)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	81.3 (13/ 16)
<i>Propionibacterium</i> spp.	—
<i>Escherichia coli</i>	100.0 (18/ 18)
<i>Citrobacter</i> spp.	— (1/ 1)
<i>Klebsiella</i> spp.	— (5/ 6)
<i>K. pneumoniae</i>	— (1/ 1)
<i>K. oxytoca</i>	— (4/ 4)
<i>Enterobacter</i> spp.	— (3/ 3)
<i>Serratia</i> spp.	— (1/ 2)
<i>S. marcescens</i>	— (0/ 1)
<i>Proteus</i> spp.	— (2/ 2)
<i>P. mirabilis</i>	— (2/ 2)
<i>Morganella morganii</i>	—
<i>Providencia</i> spp.	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	97.0 (131/135)
<i>Bacteroides</i> spp.	—

Clinical efficacy % = No. of cases judged as "effective" / No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

効率は Table 7 のとおりであった。

(2) 適応菌種別有効率

臨床効果評価対象症例 2,979 例において、投与前に検出された適応菌種である起炎菌 638 株の内訳は、*Streptococcus* spp. が最も多く 287 株 (構成率 45.0%)、次いで *Staphylococcus* spp. 168 株 (同 26.3%)、*Haemophilus influenzae* 135 株 (同 21.2%)、*Escherichia coli* 18 株 (同 2.8%)、*Moraxella catarrhalis* 16 株 (同 2.5%) 等であった。

適応菌種別の有効率は、*E. coli* では 100.0% (18 例/18 例) であったが、*M. catarrhalis* では 81.3% (13 例/16 例) であった (Table 8)。

適応菌種別に承認時の有効率と比較した結果、承認時より有意に低くなった菌種はなかった。

(3) 有効性に影響を与える要因

臨床効果評価対象症例 2,979 例において、有効性に影響を与える要因を把握するために、患者背景要因として「性」、「年齢」、「入院・外来」、「体重」、「重症度」、「基礎疾患・合併症の有無」、「既往歴の有無」の 7 項目と、治療要因として「最大 1 日投与量」、「1 日投与回数」、「投与期間」、「総投与量」、「併用薬の有無」、「併用療法の有無」

の 6 項目について検討した (Table 9)。

その結果、「性」、「入院・外来」、「重症度」、「投与期間」、「総投与量」、「併用療法の有無」においてカテゴリー間で有効率に有意差が認められた。「重症度」で 1 次の傾向性が有意であった。

2) 菌の消長

細菌学的効果評価対象症例 326 例における疾患群別、適応菌種別の菌消失率を Table 10 に示す。

皮膚科領域感染症では *Staphylococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率は 97.4% (38 株/39 株) であった。呼吸器感染症および猩紅熱では *Streptococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ 95.7% (90 株/94 株)、95.5% (21 株/22 株) であった。尿路感染症では *E. coli* が多く分離され、その菌消失率は 90.0% (9 株/10 株) であった。

また、耳鼻科領域感染症では *Staphylococcus* spp. および *Streptococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率は両菌種とも 96.7% (29 株/30 株) であった。

4. 服用性

本剤の主成分 CFPN-PI は苦みを有することから、小児用細粒については服用性を考慮し、イチゴ味の甘みを付与している。安全性評価対象症例 3,047 例における本剤の服用性は、「のみやすい」および「普通」が大半を占め、その構成率はそれぞれ 29.0% (885 例/3,047 例)、64.9% (1,979 例/3,047 例) であった。「のみにくい」は 3.8% (115 例/3,047 例)、「のめない」は 0.2% (7 例/3,047 例)、「不明」は 2.0% (61 例/3,047 例) であった。

III. 考 察

新医薬品の承認までに得られる有効性および安全性等に関する情報は、患者数、併用薬、合併症、年齢等に関して一定の制限下で行われる治験により得られたものに限られており、限定された情報とならざるを得ない。しかし、新医薬品が販売開始されると、使用患者の状況も治験時に比べて多様化し、治験では十分な情報を収集することが困難な患者群 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害または肝機能障害を有する患者等) にも使用される。また、治験段階では判明していなかった重篤な副作用・未知の副作用等が発現する可能性がある。これらの治験時には十分に得られなかった情報を収集・評価し、医療関係者に提供し、適正使用情報の充実を図ることが市販後に求められている。

今回、医療機関の協力を得て、使用実態下における使用成績調査を実施し、約 3,000 例の情報を収集した。

1. 安全性

副作用は 131 例に 138 件発現し、副作用発現率は 4.30% (131 例/3,047 例) であり、承認時における 6.63% (37 例/558 例) に比較して有意に低かった。

副作用のうち下痢が全副作用の 82.6% (114 件/138 件) と大半を占め、その発現率は 3.74% (114 件/3,047 例) で

Table 9. Clinical efficacy by patient background

Item	Category	Clinical efficacy %	P
Total cases evaluated for clinical efficacy		94.7 (2,822/2,979)	
Gender	Male	95.5 (1,570/1,644)	p1 = 0.0371 *
	Female	93.8 (1,252/1,335)	
Age	< 29 days	— (1/ 1)	p1 = 0.3305
	29 days ≤ to < 24 months	93.8 (706/ 753)	
	24 months ≤ to < 6 years	94.5 (1,468/1,554)	
	6 years ≤ to < 16 years	96.4 (639/ 663)	
	16 years ≤ to < 65 years	— (4/ 4)	
	65 years ≤	— (4/ 4)	
In/Outpatients	In	96.7 (29/ 30)	p1 = 0.0054 *
	Out	94.8 (2,772/2,923)	
	In ⇔ out	80.8 (21/ 26)	
Weight (kg)	≤ 5	— (6/ 7)	p1 = 0.3910
	5 < to ≤ 10	94.3 (330/ 350)	
	10 < to ≤ 15	94.2 (942/1,000)	
	15 < to ≤ 20	95.8 (871/ 909)	
	20 < to ≤ 25	94.4 (401/ 425)	
	25 <	96.2 (251/ 261)	
	Unknown	77.8 (21/ 27)	
Severity	Mild	96.2 (1,045/1,086)	p1 = 0.0036 * p2 = 0.3789 p3 = 0.0012 *
	Moderate	94.1 (1,690/1,796)	
	Severe	89.7 (87/ 97)	
Underlying disease/complications	No	94.6 (2,379/2,516)	p1 = 0.3192
	Yes	95.7 (443/ 463)	
History of disease	No	94.6 (2,398/2,534)	p1 = 0.5862
	Yes	95.3 (422/ 443)	
	Unknown	— (2/ 2)	
Maximum daily dosage (mg/kg)	≤ 6	100.0 (35/ 35)	p1 = 0.0771
	6 < to ≤ 9	95.2 (1,284/1,349)	
	9 < to ≤ 12	94.3 (1,416/1,502)	
	12 <	100.0 (66/ 66)	
	Unknown	77.8 (21/ 27)	
Frequency of administration per day	Once	— (2/ 2)	p1 = 0.9754
	Twice	94.5 (52/ 55)	
	Three times	94.7 (2,754/2,907)	
	4 times or more	92.9 (13/ 14)	
	Unknown	— (1/ 1)	
Duration of administration (day)	1-3	87.9 (282/ 321)	p1 < 0.0001 * p2 < 0.0001 * p3 = 0.0005 *
	4-6	95.1 (1,384/1,456)	
	7-9	96.4 (779/ 808)	
	10-12	97.3 (254/ 261)	
	13-	92.5 (123/ 133)	
Total dosage (mg/kg)	≤ 27	89.0 (146/ 164)	p1 = 0.0002 * p2 = 0.0027 * p3 = 0.0062 *
	27 < to ≤ 54	94.3 (1,299/1,378)	
	54 < to ≤ 72	96.4 (662/ 687)	
	72 < to ≤ 117	96.8 (570/ 589)	
	117 <	92.5 (124/ 134)	
	Unknown	77.8 (21 /27)	
Concomitant drugs	No	95.3 (344/ 361)	p1 = 0.6108
	Yes	94.7 (2,478/2,618)	
Concomitant treatments	No	95.0 (2,614/2,751)	p1 = 0.0138 *
	Yes	91.2 (208/ 228)	

*: p < 0.05

p1: χ^2 test, p2: Goodness of fit test, p3: Cochran-Armitage test

Clinical efficacy % = No. of cases judged as "effective" /No. of cases evaluable for clinical efficacy × 100

Table 10. Bacteriological effects by infection type

Isolated strains	Elimination %					
	Dermatological	Respiratory	Urinary	Scarlet fever	Otorhinolaryngological	Total
<i>Staphylococcus</i> spp.	97.4 (38/39)	95.8 (23/24)	— (0/ 1)	—	96.7 (29/30)	95.7 (90/ 94)
<i>S. aureus</i>	97.4 (37/38)	95.5 (21/22)	—	—	100.0 (14/14)	97.3 (72/ 74)
<i>S. epidermidis</i>	—	— (2/ 2)	— (0/ 1)	—	— (4/ 4)	— (6/ 7)
<i>Streptococcus</i> spp.	— (3/ 3)	95.7 (90/94)	— (1/ 1)	95.5 (21/22)	96.7 (29/30)	96.0 (144/150)
<i>S. pyogenes</i>	— (1/ 1)	92.9 (39/42)	—	95.0 (19/20)	— (3/ 3)	93.9 (62 /66)
<i>S. agalactiae</i>	—	— (1/ 1)	— (1/ 1)	—	—	— (2/ 2)
<i>S. pneumoniae</i>	—	92.3 (12/13)	—	—	96.2 (25/26)	94.9 (37/ 39)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	—	— (3/ 3)	—	—	— (5/ 5)	— (8/ 8)
<i>Escherichia coli</i>	— (1/ 1)	—	90.0 (9/10)	—	—	90.9 (10/ 11)
<i>Klebsiella</i> spp.	—	— (1/ 1)	— (1/ 2)	—	—	— (2/ 3)
<i>K. oxytoca</i>	—	— (1/ 1)	— (1/ 2)	—	—	— (2/ 3)
<i>Enterobacter</i> spp.	—	— (1/ 2)	—	—	—	— (1/ 2)
<i>Serratia</i> spp.	—	—	—	—	— (1/ 1)	— (1/ 1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	— (1/ 1)	90.6 (48/53)	—	— (1/ 1)	100.0 (27/27)	93.9 (77 /82)

Elimination % = No. of eliminated strains/No. of isolated strains × 100

Note: *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., and *Bacteroides* spp. were not detected.

あった。次いで発疹、蕁麻疹、嘔吐の順に多かった。副作用の内容および傾向は承認時と大差なかった。

安全性に影響を与える要因について検討した結果、「年齢」が低くなるほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。「体重」、「投与期間」、「総投与量」においてもカテゴリー間で有意差が認められたが、1次の傾向性は有意でなかった。

また、副作用の約80%以上を占めた下痢についても、下痢の発現に影響を与える要因について検討した結果、全副作用と同様に「年齢」が低くなるほど発現率が高くなる傾向が認められた。また、「投与期間」が短いほど発現率が高くなる傾向が認められた。「体重」、「総投与量」においてもカテゴリー間で有意差が認められたが、1次の傾向性は有意でなかった。

「年齢」が低いほど下痢の発現率が高かった理由は、一般的に小児、特に低年齢児への抗菌薬投与時に、腸内細菌叢の変化等に伴い下痢が起こりやすいことが知られており⁷⁾、本剤においても同様の傾向が認められたためと考えられた。本調査では重篤な下痢はみられなかったが、重篤な大腸炎に伴う下痢については注意が必要であると考えられ、「使用上の注意」の「重大な副作用」に偽膜性大腸炎および出血性大腸炎について記載し注意を喚起しているが、今後もこれらの発現には注意していく必要がある。

「投与期間」では「1日以上3日以下」での下痢の発現率が最も高かったが、下痢は早い時期の発現が多く、また、処置として本剤を中止した症例が約半数を占めたことから、結果的に投与期間の短い症例での下痢の発現率が高くなったと考えられた。

特別な背景を有する患者における検討では、特に副作用発現率が高くなる患者はみられなかった。

これらの結果から、安全対策上、特に新たに措置が必要となる事項はなかった。

2. 有効性

疾患群別の有効率は、猩紅熱で98.3% (57例/58例)と最も高く、最も低い耳鼻科領域感染症でも91.2% (342例/375例)であり、いずれの疾患群においても90%以上であった。また、疾患別の有効率においても、ほとんどが90%以上であった。

臨床効果に関する背景要因の検討の結果、「女」、「入院⇔外来」、「併用療法あり」での有効率がそれぞれの項目の他のカテゴリーに比較して有意に低く、「重症度」が高くなるほど有効率が低くなる傾向が認められたが、いずれも90%前後の高い有効率での比較であることから、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

適応疾患群別、適応菌種別の菌消失率については、皮膚科領域感染症では *Staphylococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率は97.4% (38株/39株)であった。呼吸器感染症および猩紅熱では *Streptococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ95.7% (90株/94株)、95.5% (21株/22株)であった。尿路感染症では *E. coli* が多く分離され、その菌消失率は90.0% (9株/10株)であった。また、耳鼻科領域感染症では *Staphylococcus* spp. および *Streptococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率は両菌種とも96.7% (29株/30株)であり、ほとんどの適応菌種で90%以上の菌消失率を示した。

経口β-lactam薬が多く使用されている市中病院から分離された菌株を用いたサーベイランスでは、*Strepto-*

coccus spp. (PRSPを含む)や*H. Influenzae*(β -lactamase産生株やBLNARを含む)に対して、本剤のMIC₅₀は $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ であった⁸⁾。また、成人用の錠剤においては、2001年に日本感染症学会と日本化学療法学会が合同で公表した「抗菌薬使用の手引き」⁹⁾では、抗肺炎球菌活性に優れることを理由として、外来治療が可能な市中肺炎患者の第一選択薬に本剤が挙げられている。これらのことから、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* が原因菌となることの多い耳鼻科領域感染症や呼吸器感染症に対して、本剤による治療を推奨できると考えられる。本剤は広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力により中等症の感染症までカバーするが、本剤の使用においては、近年問題となっている各種抗菌薬に対する耐性菌の増加を鑑み、また本剤の有効性の低下を予防する意味においても、漫然とした使用を避け、より適正な使用が望まれる。

これらの結果から、特に新たに措置が必要となる事項はなかった。

3. 服用性

「のみやすい」または「普通」が94.0%を占め、服用性は良好であると考えられた。

なお、それでも服用困難な乳幼児には、少量の水を加えたものを口蓋部に塗りつけたり、苦味を感じやすい柑橘系のジュースを避け、苦味を感じにくい牛乳やプリン等に混ぜて服用させるなどの方法を薦めている。

4. まとめ

以上より、本使用成績調査では、承認時までの成績に比較して副作用発現率が低く、適応疾患別の有効率および適応疾患別適応菌種別菌消失率ともほとんどが90%以上を示し、服用性も良好であり、特筆すべき問題点は

認められず、有用性の存続が評価された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、CFPN-PI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約550の医療施設および当該施設の多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 井上邦雄, 井上栄子, 浜名洋子, 他: 新しい経口セフェム剤 S-1108 の細菌学的検討。Chemother 41 (Suppl 1): 1~12, 1993
- 2) 桑原京子, 横田 健: S-1108 の基礎的抗菌力の検討。Chemother 41 (Suppl 1): 30~39, 1993
- 3) 加藤直樹, 加藤はる, 田中保知, 他: 新エステル型セファロsporin系抗菌薬 S-1108 の活性体 S-1006 の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemother 41 (Suppl 1): 40~49, 1993
- 4) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その1 1994年度分離グラム陽性球菌について—。Chemother 44: 595~609, 1996
- 5) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価。Jpn J Antibiot 48: 921~941, 1995
- 6) 厚生省: 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, 1997
- 7) 砂川慶介, 岩田 敏: 小児における抗菌薬投与時の下痢。化学療法の領域 14: 1000~1007, 1998
- 8) 星野和夫, 小川美保, 岩井有紀, 他: 各種臨床分離菌(1999年分離株)の Cefdinir を含む経口抗菌薬に対する感受性の検討。Pharma Medica 18: 149~159, 2000
- 9) 二木芳人: 呼吸器感染症。抗菌薬使用の手引き(日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), p. 56~75, 協和企画, 東京, 2001

Postmarketing study of cefcapene pivoxil fine granules for children

Yoko Ishikawa¹⁾, Harumichi Maki¹⁾, Akira Ohtaki¹⁾, Satoshi Iwakura¹⁾ and Jingoro Shimada²⁾

¹⁾Drug Safety Management Dept., Shionogi & Co., Ltd., 5-12-4 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka, Japan

²⁾Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

Cefcapene pivoxil hydrochloride (CFPN-PI, Flomox[®] Fine granules 100 mg for children), an oral cephem antibiotic, was approved for marketing on April 22, 1997. For 2 years from approval, we studied the practical use in compliance with new Good Postmarketing Surveillance Practices (GPMS). Then, after 6 years of reexamination period, we applied for reevaluation on July 18, 2003.

3,073 cases of collected from 566 medical institutes nationwide; we evaluated 3,047 for safety, 2,979 for clinical efficacy, and 326 for bacteriological efficacy, with the following results:

1) The incidence of adverse drug reactions, 4.30% (131 cases/3,047 cases), was lower than that obtained in studies before marketing approval, 6.63% (37 cases/558 cases). The most frequently observed adverse drug reaction was diarrhea, whose incidence was 3.74% (114 events/3,047 cases). The incidence of diarrhea tended to be higher in younger patients.

2) Clinical efficacy by infection type was 91.2-98.3%, and results were equivalent to those in studies before marketing approval.

3) In bacteriological evaluation, elimination was 90% or more in most strains, and results were equivalent to those in studies before marketing approval.

4) The drug could be taken "easily" or "without any difficulty" in 94.0% of patients.