

【市販後調査】

Faropenem の市販後調査成績

窪田 博明¹⁾・提 重子¹⁾・引田 篤¹⁾・船橋 一照¹⁾
 駒野 直子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 9 月 24 日受付・平成 14 年 10 月 28 日受理)

ペネム系抗生物質製剤ファロム[®]錠 (faropenem, FRPM) の使用成績調査は、1997 年の発売時から 2000 年の 4 年間にわたり実施した。2,826 施設の医療機関から 19,375 例の調査表を収集し、調査期間外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 17,303 例、有効性解析対象症例 16,342 例について安全性、有効性の検討を行い、以下の結果が得られた。

1. FRPM の副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 2.96% (512 例) で、承認時の発現率 5.75% (127 例/2,207 例) に比し、低値であった。主な副作用は、下痢・軟便 (2.1%) などの消化管障害 2.38% (412 例) がもっとも多く、発疹などの皮膚・皮膚付属器障害 0.24% (42 例) などであった。もっとも多くみられた副作用の下痢・軟便について、副作用発現率は、承認時の成績に比し低値で、いずれも症状は軽微であり本剤の中止等により回復した。今回得られた成績において副作用発現率が高かった患者背景は、過敏性素因のある患者および 1 日投与量が 900 mg を超える患者であった。また、下痢・軟便は投与開始 3 日以内に多く発現した。

2. 適応疾患別の有効率は 85.0% 以上であり、承認時の成績とほぼ同等の成績であった。

Key words: 使用成績調査, 安全性, ペネム, ファロム錠, faropenem

サントリー(株)で開発された faropenem (FRPM) は、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^{2,5,6)}世界初の経口ペネム系抗生物質である。

FRPM の経口薬は、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 年に製造承認を取得し、同時に再審査期間として、6 年間の指定を受けた。

「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¹⁰⁾」にしたがい、FRPM 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、特別調査などの市販後調査を行った。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、本剤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[®]錠 150 mg (成分・分量 1 錠中ファロベネムナトリウム 150 mg (力価)), ファロム[®]錠 200 mg (成分・分量 1 錠中ファロベネムナトリウム 200 mg (力価)) で治療適応とされる感染症患者。

2. 調査方法

FRPM 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を調査 (連続調査方式) を実施した。

3. 調査期間および目標症例数

統計学的に 0.1% の副作用を少なくとも 1 例、95% の検出力で検出できる症例数は 3,000 例であるが、本剤は多岐にわたる診療科で使用されることを勘案し、1997 年 7 月から 2000 年 3 月までの間に調査予定数 10,000 例を目標とした。

4. 観察期間

観察期間は長期にわたって投与される薬剤ではないことから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

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、妊娠の有無など)、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 (3.2%) であったことから、これら副作用の発現状況、症状、処置などの経過を分析

することとした。また、承認時までの成績ではBUN上昇以外に腎機能において異常は認められなかったが、動物実験において腎組織での異常が認められたことから¹¹⁻¹³⁾、腎機能におよぼす影響について検討することとした。臨床現場から十分な情報を収集する目的から腎機能検査 (BUN, クレアチニン値) について可能な限り測定を依頼した。

さらに、妊産婦に使用された場合には、母体、分娩状況および出生児に関してできる限り追跡調査を実施した。

2) 安全性の判定

本剤投与開始後に発現した臨床検査値を含むすべての異常所見について調査した。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。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 2,826 施設より 19,375 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等の内訳を Fig. 1 に示す。

調査期間外に調査された症例 1,217 例、再来院なく安全性、有効性ともに判定不能の症例 789 例、重複服薬症例 55 例、その他 2 例 (他の抗生剤投与のため本剤の投与を中止した 1 例および本人が無効と思込み服薬を中止して主治医が判定不能とした 1 例) の 2,063 例を解析対象から除外した 17,312 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 9 例を除いた 17,303 例を解析対象とし、有効性は、再来院なく有効性のみ判定不能の 202 例と適応外使用の 768 例を除いた 16,342 例を解析対象とした。

2. 安全性

安全性解析対象症例 17,303 例の患者背景を Table 1 に示す。収集された症例の分布を見ると男女比は 46.1%: 53.9% であり、また、妊娠例 58 例で本剤が投与された。年齢別では、開発時に少数例であった小児および高齢者について、16 歳未満は 529 例、65 歳以上の高齢者は 4,108 例と多く収集された。疾患別では、9,756 例と 50% 以上が呼吸器感染症の患者で治療に供され、

また、収集症例数は少ないが歯科口腔外科感染症の患者 357 例や婦人科感染症の患者 274 例と幅広い感染症分野で使用されていた。また、基礎疾患・合併症を有する患者が 3,728 例、過敏性素因をもつ患者が 476 例であり、いずれも評価可能と考えた。

また、本調査では収集された患者の約 90% が前治療に他の抗生物質を用いず本剤が第一選択薬として投与された。1 日投与量が 450~900 mg までの患者が 96% で、多くの患者で投与期間は 1 週間以下であった。

1) 副作用発現状況 (Table 2)

安全性解析対象 17,303 症例における副作用発現率は 2.96% (2,826 例) であった。主な副作用は、下痢・軟便 (2.10%)、腹痛 (0.15%) などの消化管障害 2.38% (512 例) ともっとも多く、発疹 (0.14%) などの皮膚・皮膚付属器障害 0.24% (42 例)、一般的全身障害は 0.11% (19 例)、肝臓・胆管系障害は 0.09% (15 例) であった。

重篤な副作用は、10 例 11 件報告され、その内容は、下痢、アナフィラキシー・ショック各 2 件、蕁麻疹、嘔吐、肝機能障害、顔面浮腫、カンジダ症、食欲不振、状態の悪化の各 1 件であった。状態悪化例は基礎疾患に前立腺癌、脳梗塞および腎機能障害を有する肺炎患者で、本剤服用前から全身状態が非常に悪化していた症例であるが、詳細調査において医師の協力が得られず副作用と本剤との因果関係は判然としなかった。状態の悪化した 1 件を除き、いずれの症例も本剤の投与を中止し、また、一部の症例では副作用に対する治療を行い、回復または軽快していた。

なお、本調査から解析除外された 2,063 例中 33 例に副作用が見られた。これらの副作用の内容は、下痢 25 例、軟便 3 例と肝障害、肝機能障害、便秘、四肢浮腫、真菌感染症の各 1 例で重篤なものはなかった。

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 3 に示す。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基礎疾患・合併症の有無、②-1. 肝障害の有無、②-2. 腎障害の有無、②-3. その他の合併症の有無、③過敏性素因の有無、④前治療抗生物質の有無、⑤総投与期間であった。その他の患者背景においては、有意な差は認められなかった。

① 性別

男性、女性の副作用発現率は、それぞれ 2.65% (211 例/7,970 例)、3.23% (301 例/9,333 例) であり、有意 ($p < 0.05$) に女性が高かった。

妊娠症例は 62 例であり、そのうち副作用が発現したのはカンジダ症 1 件のみであり、副作用発現率は 1.72

% (1例/58例, 解析除外4例)であった。一方, 妊娠していない群での副作用発現率は3.25% (300例/9,239例)であった。

② 基礎疾患・合併症の有無

基礎疾患・合併症の「有」群, 「無」群の副作用発現率は, それぞれ4.00% (149例/3,728例), 2.68% (350例/13,058例)で「有」群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

肝障害, 腎障害, 肝・腎障害以外のその他の合併症で層別した副作用発現率は, それぞれ「有」群が4.46% (22例/493例), 6.01% (14例/233例), 3.96% (133例/3,359例)でいずれも合併症「有」群で副作用発現

率が高かった。

②-1. 肝障害の有無

肝障害の「有」群, 「無」群の副作用発現率は, それぞれ4.46% (22例/493例), 2.93% (477例/16,274例)で「有」群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

副作用発現例において副作用が発現した器官別に構成比についてみると成績は示さないが肝機能異常などの肝臓・胆管系障害においてのみ「有」群31.8% (7例/22例)と「無」群1.7% (8例/477例)に差が認められ, 「有」群の7例の副作用はすべて肝機能検査値上昇例であった。

「有」群の22例の副作用のうち, 重篤なものは肝機

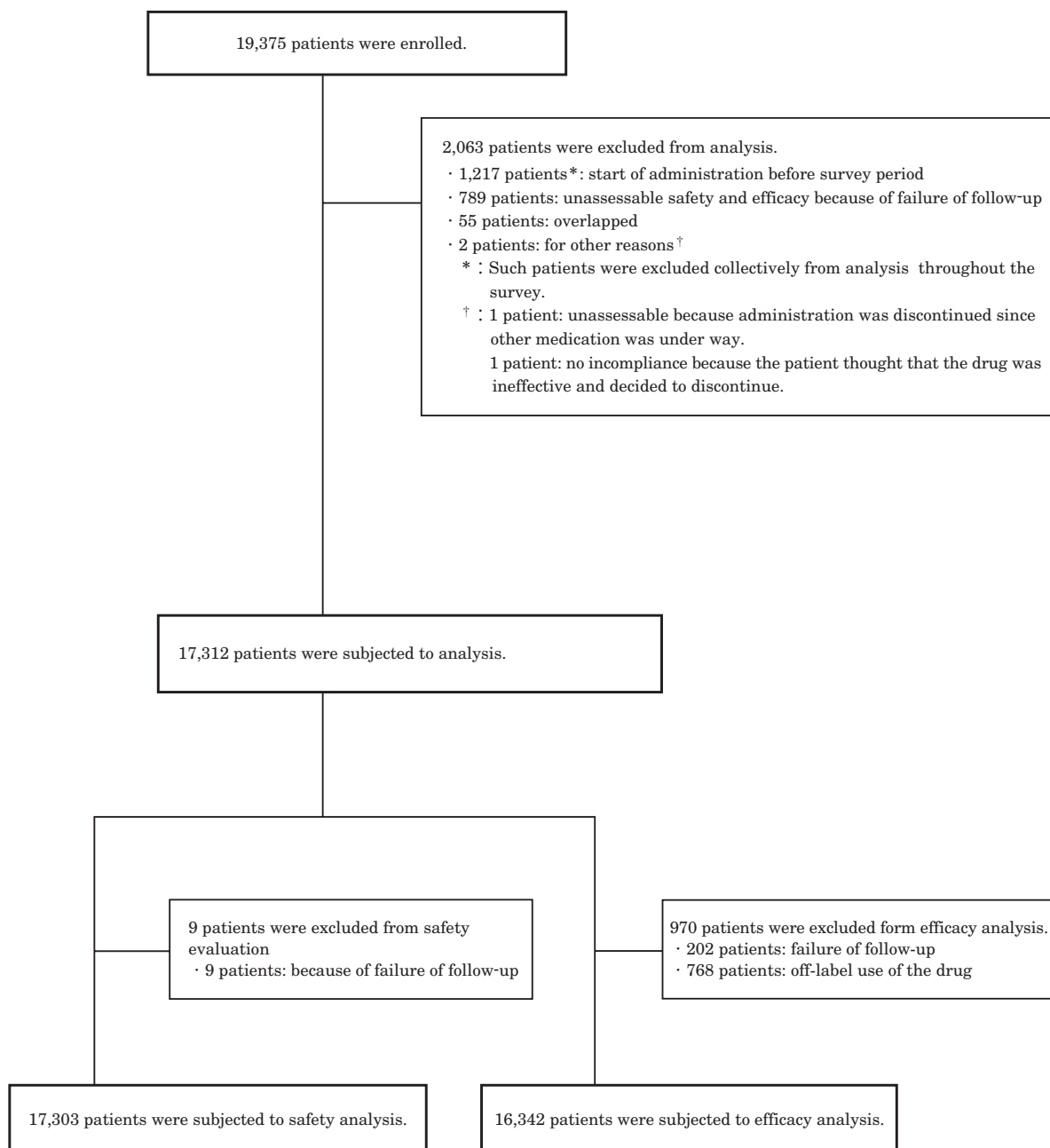


Fig. 1. Breakdown of patients.

Table 1. Incidence of adverse drug reactions stratified by patient demography

Item	Stratum	Incidence of adverse drug reactions (%)
All patients		17,303
Gender	male	7,970 (46.06)
	female	9,333 (53.94)
Age (years)	<16	529 (3.06)
	16 ≤ <25	2,020 (11.67)
	25 ≤ <35	3,210 (18.55)
	35 ≤ <45	2,444 (14.12)
	45 ≤ <55	2,423 (14.00)
	55 ≤ <65	2,567 (14.84)
	65 ≤ <75	2,457 (14.20)
	75 ≤	1,651 (9.54)
	unknown	7 (0.04)
Disease	superficial suppurative	1,957 (11.31)
	surgical	1,164 (6.73)
	respiratory	9,756 (56.38)
	urinary tract	1,681 (9.72)
	gynecological	274 (1.58)
	ophthalmologic	591 (3.42)
	otorhinolaryngeal	889 (5.14)
	dental and oral surgical	357 (2.06)
other	634 (3.66)	
Complications	absent	13,058 (75.47)
	present	3,728 (21.55)
	unknown	517 (2.99)
Hypersensitive predisposition	absent	16,622 (96.06)
	present	476 (2.75)
	unknown	205 (1.18)
Preexposure to antibiotics	absent	15,176 (87.71)
	present	1,972 (11.40)
	unknown	155 (0.90)
Daily dosage (mg)	300 <	24 (0.14)
	300 ≤ <450	591 (3.42)
	450 ≤ <600	1,038 (6.00)
	600 ≤ <900	15,591 (90.11)
	900 ≤	58 (0.34)
	unknown	1 (0.01)
Duration of administration (days)	≤ 3	2,141 (12.37)
	4 ≤ ≤ 7	10,808 (62.46)
	8 ≤ ≤ 14	3,518 (20.33)
	15 ≤	836 (4.83)
	30 ≤	118 (0.68)
Concomitant drugs	no	2,826 (16.33)
	yes	14,476 (83.66)
	unknown	1 (0.01)

Table 2-1. Incidence of adverse drug reactions stratified by patient demography

	Total in use—results surveillances	
Patients subjected to examination	17,303	
Patients with ADRs	512	
Number of ADR events	566	
Incidence of ADRs (%)	2.96	
Organs with ADRs	Patients with ADRs* (incidence of ADRs %)	
Skin and appendages disorders	42	(0.24)
Erythematous rash	1	(0.01)
Eczema	4	(0.02)
Urticaria	8	(0.05)
Itching	4	(0.02)
Erythema annulare	1	(0.01)
Rash	25	(0.14)
Central and peripheral nervous system disorders	6	(0.03)
Nystagmus	1	(0.01)
Dizziness	6	(0.03)
Autonomic nervous system disorders	2	(0.01)
Palpitation	1	(0.01)
Redness	1	(0.01)
Special senses and other disorders	1	(0.01)
Diminished taste	1	(0.01)
Psychiatric disorders	3	(0.02)
Sleepiness	3	(0.02)
Gastro-intestinal system disorders	412	(2.38)
Gastritis	4	(0.02)
Nausea	13	(0.08)
Vomiting	8	(0.05)
Diarrhea, Loose bowels	363	(2.10)
Cheilitis	2	(0.01)
Stomatitis	3	(0.02)
Stomach discomfort	2	(0.01)
Anorexia	6	(0.03)
Abdominal pain	26	(0.15)
Constipation	4	(0.02)
Abdominal sense of fullness	5	(0.03)
Blood in stool	2	(0.01)
Black stool	1	(0.01)
Coated tongue	1	(0.01)
Gastroenteritis	1	(0.01)
Liver and biliary system disorders	15	(0.09)
Hepatic function disorder	7	(0.04)
Hepatic injury	3	(0.02)
GOT ↑	1	(0.01)
GPT ↑	4	(0.02)
γ-GTP ↑	2	(0.01)
Metabolic and untritional disorders	6	(0.03)
ALP ↑	1	(0.01)
LDH ↑	1	(0.01)
Blood uric acid ↑	1	(0.01)
Serum amylase ↑	3	(0.02)

ADRs: adverse drug reactions

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

Table 2-2. Incidence of adverse drug reactions stratified by patient demography

Organs with ADRs	Patients with ADRs* (incidence of ADRs %)	
Endocrine disorders	1	(0.01)
Gynaecomastia	1	(0.01)
Heart rate and rhythm disorders	1	(0.01)
Ventricular premature contraction	1	(0.01)
RBC disorders	2	(0.01)
Hypochromic anaemia	1	(0.01)
RBC ↓	1	(0.01)
Ht ↓	1	(0.01)
WBC and RES disorders	2	(0.01)
Leucopenia	1	(0.01)
Abnormal fraction of WBC	1	(0.01)
Platelet, bleeding and clotting disorders	1	(0.01)
Thrombocytopenia	1	(0.01)
Urinary system disorders	12	(0.07)
Blood creatine ↑	3	(0.02)
Urine volume ↓	1	(0.01)
BUN ↑	10	(0.06)
Female reproduction disorders	1	(0.01)
Vaginitis	1	(0.01)
General disorders	19	(0.11)
Anaphylaxis	2	(0.01)
Drug allergy	1	(0.01)
Face oedema	2	(0.01)
Headache	3	(0.02)
Pain in face	1	(0.01)
Fever	1	(0.01)
Malaise	3	(0.02)
Oedema	3	(0.02)
Hot flushes	2	(0.01)
Oedema in extremities	1	(0.01)
Condition aggravated	1	(0.01)
Disorders in host defense mechanism	4	(0.02)
Vaginal candidiasis	1	(0.01)
Candidiasis	2	(0.01)
Microbial substitution	1	(0.01)

ADRs: adverse drug reactions

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

能障害1件が報告されており、また、重篤でないものは、下痢・軟便11件、肝機能障害2件、肝障害2件、GPT上昇2件、ふらふら(感)、眠気、嘔吐、腹痛、GOT上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、BUN上昇、薬物性ショック、全身倦怠(感)の各1件であった。

②-2. 腎障害の有無

腎障害の「有」群、「無」群の副作用発現率は、それぞれ6.01%(14例/233例)、2.93%(484例/16,528例)で「有」群が有意($p < 0.05$)に高かった。

副作用発現例において副作用が発現した器官別に構成比についてみると成績は示さないがBUN上昇などの泌尿器系障害においてのみ「有」群21.4%(4例/14例)と「無」群1.2%(6例/484例)に差が認められた。

「有」群の14例の副作用のうち、重篤なものはアナフィラキシー・ショック1件、肝機能障害1件と状態悪化1件が報告されている。また重篤でないものは下痢・軟便6件、BUN上昇3件、嘔吐2件、クレアチニン上昇、ふらふら(感)、食欲不振、全身倦怠(感)、腹

Table 3. Incidence of adverse drug reactions stratified by patient demography

Item	Stratum	Incidence of adverse drug reactions (%)		χ^2 test	
	All surveillance	2.96	(512/ 17,303)		
Gender	male	2.65	(211/ 7,970)	p<0.05	
	female	3.23	(301/ 9,333)		
Age (years)	<16	0.76	(4/ 529)	n. s.	
	16 \leq <25	2.52	(51/ 2,020)		
	25 \leq <35	3.68	(118/ 3,210)		
	35 \leq <45	3.23	(79/ 2,444)		
	45 \leq <55	2.72	(66/ 2,423)		
	55 \leq <65	3.04	(78/ 2,562)		
	65 \leq <75	2.77	(68/ 2,457)		
	75 \leq	2.91	(48/ 1,651)		
Complications	absent	2.68	(350/ 13,058)	p<0.05	
	present	4.00	(149/ 3,728)		
	unknown	2.51	(13/ 517)		
	hepatic disorders	absent	2.93	(477/ 16,274)	p<0.05
		present	4.46	(22/ 493)	
		unknown	2.43	(13/ 536)	
	renal disorders	absent	2.93	(484/ 16,528)	p<0.05
		present	6.01	(14/ 233)	
		unknown	2.58	(14/ 542)	
	others	absent	2.73	(368/ 13,484)	p<0.05
		present	3.96	(133/ 3,359)	
		unknown	2.39	(11/ 460)	
Hypersensitive predisposition	absent	2.80	(465/ 16,622)	p<0.05	
	present	8.82	(42/ 476)		
	drug	11.69	(27/ 231)	p<0.05	
	food	12.50	(3/ 24)		
	other	5.88	(4/ 68)		
	unknown	4.76	(7/ 147)		
Preexposure to antibiotics	absent	2.85	(433/ 15,176)	p<0.05	
	present	3.90	(77/ 1,972)		
	unknown	1.29	(2/ 155)		
Daily dosage (mg)	300<	4.00	(1/ 25)	n. s.	
	300 \leq <450	2.20	(13/ 591)		
	450 \leq <600	2.70	(28/ 1,038)		
	600 \leq <900	2.98	(465/ 15,591)		
	900 \leq	8.62	(5/ 58)		
Duration of drug administrartion (days)	≤ 3	6.82	(146/ 2,141)	p<0.05	
	4 \leq ≤ 7	2.43	(263/ 10,808)		
	8 \leq ≤ 14	2.27	(80/ 3,518)		
	15 \leq	2.75	(23/ 836)		
	30 \leq	3.39	(4/ 118)		
Concomitant drugs	no	2.48	(70/ 2,826)	n. s.	
	yes	3.05	(442/ 14,476)		
	unknown		(0/ 1)		

部不快感、心窩部痛各1件であった。

②-3. その他の合併症の有無

その他の合併症の「有」群、「無」群の副作用発現率は、それぞれ3.96% (133例/3,359例), 2.73% (368例/13,484例)で「有」群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

その他の合併症の器官別に分類した場合の副作用発現率は、循環器系の疾患が3.28% (54例/1,647例), 内分泌, 栄養および代謝疾患ならびに免疫障害が3.37% (33例/978例), 呼吸器系の疾患が4.62% (27例/585例), 消化器系の疾患が5.05% (20例/396例), 神経系および感覚器の疾患が3.40% (7例/206例)であり, いずれの合併症においても副作用発現率が「無」群に比し, 高かった。

③ 過敏性素因

過敏性素因の「有」群, 「無」群の副作用発現率は, それぞれ8.82% (42例/476例), 2.80% (465例/16,622例)で, 「有」群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

過敏性素因の素因別, 器官別の副作用発現状況をTable 4に示す。「薬剤」を素因にもつ群が11.69% (27例/231例)と副作用発現率が高く, 副作用発現症例数

がもっとも多かった。薬剤の薬効分類別では, 総合感冒薬などの中枢神経系用剤および抗生物質製剤で副作用発現率がそれぞれ7.62% (8例/105例), 16.25% (13例/80例)と高く, 特にペニシリン系14.81% (4例/27例)およびセフェム系9.09% (2例/22例)と副作用発現率が高かった (Table 5)。

また, 副作用の器官別分類では下痢・軟便の消化管障害が7.79% (18例/231例), 発疹などの皮膚・皮膚付属器障害が3.03% (7例/231例)と発現率が高かった。その他, 「食物」を素因にもつ患者において副作用発現率は, 12.50% (3例/24例)と高かったが, 発現症例数は薬物アレルギー, 発疹, 軟便各1例と少なかった。

発現している副作用の内容はTable 4に示すとおり下痢などの消化管障害や発疹などの皮膚・皮膚付属器障害がほとんどを占め, 重篤な症状に至った症例はなかった。

④ 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3.90% (77例/1,972例), 2.85% (433例/15,176例)で「有」群が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

本剤投与時の疾患の軽症, 重症の割合は, 「無」群において, それぞれ軽症50.86% (7,712例/15,164例),

Table 4. Adverse drug reactions categorized by patient demography of hypersensitive predisposition

Predisposition	Incidence of adverse drug reactions % (Number of patients ¹)					
	skin and appendages disorders	autonomic nervous system disorders	gastrointestinal disorders	liver and biliary system disorders	general disorders	total
Drug	3.03 (7/231)	0.43 (7/231)	7.79 (18/231)	0.43 (1/231)	0.43 (1/231)	11.69 (27/231)
Food	4.17 (0/24)	0.00 (0/24)	4.17 (1/24)	0.00 (0/24)	4.17 (1/24)	12.50 (3/24)
Others*	2.94 (0/68)	0.00 (0/68)	2.94 (2/68)	0.00 (0/68)	0.00 (0/68)	5.88 (4/68)
Unknown	0.00 (1/147)	0.00 (0/147)	4.08 (6/147)	0.00 (0/147)	0.68 (0/147)	4.76 (7/147)
Duplicate	16.67 (1/6)	0.00 (0/6)	0.00 (0/6)	0.00 (0/6)	0.00 (0/6)	16.67 (1/6)

*Pollen, house dust, and others

¹Contains multiple entries

Table 5. Adverse drug reactions categorized by causal agent of hypersensitive predisposition

Drug*	Incidence of adverse drug reactions (%) (Number of patients ¹)
Drug for central nervous system	7.62 (8/105)
Analgesic antipyretic antiphlogistic drug	7.61 (7/92)
Cold and cough preparations	9.09 (1/11)
Antibiotics	16.25 (13/80)
Penicillin	14.81 (4/27)
Cephem	9.09 (2/22)
Carbapenems	0.00 (0/2)
Chemotherapeutic agent	36.36 (6/30)

*The medicine of 10 or more examples is indicated according to an effect-of-a-medicine classification

¹Contains multiple entry

Table 6. Time of adverse drug reactions occurrence

	Duration of administration until ADRs occurrence (day)										
	Start of admin	1 day	2 day	3 day	4 day	5 day	6 day	7 day	8-14 day	15 day or longer	Total
No. of ADRs (Accumulation %)	40 (7.87)	136 (34.65)	148 (63.78)	86 (80.71)	34 (87.40)	23 (91.93)	13 (94.49)	9 (96.26)	14 (99.02)	5 (100)	508

ADRs: adverse drug reactions

重症 3.58% (543 例/15,164 例) であり、「有」群においては、それぞれ 36.44% (715 例/1,962 例), 7.14% (140 例/1,962 例) であり、「有」群は「無」群に比し、重症例の割合が高かった。

⑤ 総投与期間

総投与期間別の副作用発現率は、3 日以下が 6.82% (146 例/2,141 例) で、他の投与期間 (4~7 日群 2.43% (263 例/10,545 例), 8~14 日群 2.27% (80 例/3,438 例) など) に比べ高かった。

Table 6 に本剤服薬開始後の副作用発現までの時期を示す。副作用発現症例の 63.8% (324 例/508 例) において投与開始から 3 日以内に副作用が発現した。

3) 特別な背景を有する患者における安全性

年齢で 10 歳ごとに層別した副作用発現率は、16 歳未満を除き 3% 前後でほぼ同程度であった。16 歳未満の小児での副作用発現率は、0.76% (4 例/529 例) であり、他の年齢層に比し発現率は低かった。小児での副作用発現症例 4 例は、いずれも軽微で本剤中止後回復していた。また、65 歳以上の高齢者は 4,108 例であり、そのうち 75 歳以上は 1,645 例であった。65 歳以上および 75 歳以上の副作用発現率はそれぞれ 2.82% (116 例/4,108 例), 2.91% (48 例/1,651 例) であり、65 歳未満の副作用発現率 3.00% (396 例/13,188 例) と差はなかった。高齢者で発現した重篤な副作用は下痢、状態悪化、食欲不振の各 1 件であった。

妊産婦使用例 62 例のうち追跡調査に協力が得られなかった 2 例を除く 60 例について、その後の状況 (妊娠経過、妊娠転帰、出生児所見) を確認した。再来院しなかったり、転院のためその後の状況が確認できなかった症例 5 例を除く 55 例においては本剤服薬終了後の妊娠

状況、出産状況について異常は認められなかった。また、転院のため確認できなかった症例 7 例および流産・中絶症例 6 例を除く 47 例の出生児所見についても本剤に関連すると思われる異常は認められなかった。

4) 重点調査事項

① 下痢、軟便の発現状況

下痢・軟便の発現率は 2.10% (363 例/17,303 例) で、承認時の発現率 3.17% (70 例/2,207 例) に比べ低かった。

症状の重篤度を Table 7 に示す。下痢・軟便の 80% 以上が軽微であり、いずれも症状発現後は本剤の中止や治療により回復した。重篤な 2 例は、本剤中止後治療を施し、速やかに症状が回復した。一方、未回復の 1 例は、本剤服薬開始 3 日後に症状が発現し、軟便に対する処置を施さないまま 24 日間投与継続した。感染症は治療したが副作用症状は持続し、その後の経過が確認できなかった。

下痢・軟便の患者背景別発現状況は、前述したように過敏性素因を有する患者で高く、また、900 mg/日を超える高用量を投与した群で副作用発現率が 6.90% (4 例/58 例) と高かった。

Table 8 に下痢・軟便発現症例の投与継続・中止別に副作用発現から回復・軽快を確認するまでの日数を示す。投与「継続」群では、副作用発現後 3 日目までに 43.6%、7 日目までに 89.3% が回復した。一方、「中止」群では、副作用発現後 3 日目までに 63.2%、7 日目までに 92.97% が回復した。

Table 9 に下痢・軟便発現症例における治療の有無別に副作用発現から回復・軽快を確認するまでの日数を示す。治療の「有」群では、副作用発現後 3 日目までに 47.27

Table 7. Severity of diarrhoea and loose bowels

	Number of patients with ADRs (Incidence of ADRs %)						
	serious		moderate		mild		Total
Diarrhoea	2	(0.70%)	39	(13.59%)	246	(85.71%)	
Loose bowels	0		2	(2.63%)	74	(97.37%)	76
Total	2	(0.55%)	41	(11.29%)	320	(88.15%)	363

ADRs: adverse drug reactions

Table 8. Days required for recovery or improvement of diarrhoea and loose bowels categorized by change of administration regimen

		Total		Administration of FRPM*					
				continued	dosage decreased	discontinued			
Days required for recovery	0	5	(1.52)	0	0	5	(2.70)		
	1	47	(15.76)	11	(7.86)	36	(22.16)		
	2	80	(40.00)	29	(28.57)	3	(60.00)	48	(48.11)
	3	51	(55.45)	21	(43.57)	2	(100)	28	(63.24)
	4	54	(71.82)	32	(66.43)	0		22	(75.14)
	5	30	(80.91)	17	(78.57)	0		13	(82.16)
	6	17	(86.06)	7	(83.57)	0		10	(87.57)
	7	18	(91.52)	8	(89.29)	0		10	(92.97)
	8~	28	(100)	15	(100)	0		13	(100)
Total		330		140		5		185	

(): Accumulation %

*Patients for whom administration of FRPM was terminated before the onset adverse events were excluded

Table 9. Days required for recovery or improvement of diarrhoea and loose bowels categorized by presence or absence of treatment

		Total		Treatment			
				absent	present		
Days required for recovery	0	5	(1.45)	5	(2.14)	0	
	1	52	(16.57)	39	(18.80)	13	(11.82)
	2	82	(40.41)	59	(44.02)	23	(32.73)
	3	53	(55.81)	37	(59.83)	16	(47.27)
	4	57	(72.38)	33	(73.93)	24	(69.09)
	5	30	(81.10)	22	(83.33)	8	(76.36)
	6	17	(86.25)	11	(88.03)	6	(81.82)
	7	18	(91.28)	11	(92.74)	7	(88.18)
	8~	30	(100)	17	(100)	13	(100)
Total		344		234		110	

(): Accumulation %

%, 7日目までに88.18%が回復した。一方, 「無」群では, 副作用発現後3日目までに59.83%, 7日目までに92.74%が回復した。

② 腎機能におよぼす影響

本調査の安全性解析対象症例17,303例中, 本剤の投与前後もBUNが測定された症例は1,300例, クレアチニン値が測定された症例は1,307例であった。

腎機能検査値の異常変動は, 異常値の定義を各実施施設での正常値を逸脱したものとし, そのうち, 投与前が正常値で投与中あるいは投与後異常値となったもの, または, 投与前が異常値で投与中あるいは投与後さらに上昇したものを異常変動例として集計した。

その結果, BUN, クレアチニン値の腎機能検査値異常変動発現率は, それぞれ10.38% (135例/1,300例),

5.05% (66例/1,307例)であり, それぞれ承認時の成績9.49% (152例/1,601例), 6.23% (99例/1,588例)と同程度であった。

腎機能検査値の異常症例は本調査で10例 (BUN上昇10件, クレアチニン上昇3件)が報告されているが, 重篤なものはなく, 因果関係についても, 本剤による可能性が大きいとされた症例は1例のみであった。また, これら腎機能検査値異常の副作用発現率は承認時の調査と差異はなかった。

3. 有効性

1) 適応疾患別臨床効果

有効性解析対象例16,342例における領域別・疾患別有効率は, それぞれ91.11%~98.60%, 85.00%~100% (Table 10)であった。

Table 10. Efficacy stratified by disease

Therapeutic area	Disease	Rate of efficacy in therapeutic area (%)	Rate of efficacy in disease* (%)
Superficial suppurative	acne pustular	95.81 (1,857/1,957)	90.91 (100/110)
	acne conglobata		85.00 (34/40)
	folliculitis		95.08 (174/183)
	boils		5.80 (228/238)
	furunculosis		92.98 (53/57)
	carbuncles		96.67 (29/30)
	impetigo contagiosa		96.36 (53/55)
	erysipelas		100.0 (17/17)
	phlegmon		96.92 (189/195)
	lymphangitis (lymphadenitis)		96.43 (135/140)
	whitlow		96.43 (162/168)
	suppurative onychia (paronychia)		96.12 (223/232)
	subcutaneous abscess		96.03 (145/151)
	hidradenitis		— (7/8)
	infectious atheroma		96.79 (362/374)
pyoderma chronica	— (8/9)		
Surgical	mastitis	98.45 (1,146/1,164)	97.67 (42/43)
	periproctal abscess		96.23 (51/53)
	superficial secondary infection ¹		98.60 (1,053/1,068)
Respiratory	pharyngolaryngitis	95.07 (9,257/9,756)	95.87 (4,250/4,433)
	acute bronchitis		94.12 (3,923/4,168)
	tonsillitis		96.16 (1,627/1,692)
	pneumonia		87.54 (288/329)
	lung suppurations		— (8/9)
Urinary tract	prelonephritis	94.35 (1,586/1,681)	92.99 (146/157)
	cystitis		95.05 (1,306/1,374)
	prostatitis		89.19 (132/148)
	epididymitis		94.12 (32/34)
Gynecological	adnexitis	96.72 (265/274)	95.83 (115/120)
	intrauterine infection		97.41 (113/116)
	brtholinitis		98.04 (50/51)
Ophthalmologic	blepharitis	95.43 (564/591)	93.02 (40/43)
	sty		64.32 (332/352)
	dacryocystitis		100.0 (23/23)
	tarsitis		95.00 (57/60)
	keratitis		100.0 (40/40)
	corneal ulcer		98.86 (87/88)
Otorhinolaryngeal	otitis externa	91.11 (810/889)	91.37 (127/139)
	otitis media		90.08 (318/353)
	sinusitis		91.80 (414/451)
Dental and oral surgical	inflammation of periodontal tissue	98.6 (352/357)	97.69 (169/173)
	pericoronitis		99.07 (107/108)
	inflammation of the jaw		98.78 (81/82)

*Duplication occurs because some patient had more than one diagnosis

¹ (Superficial) Secondary infection of external wounds, burns and operation incisions

2) 原因菌別有効性

完全除外例を除く17,303例中で細菌学的検査を行った症例は1,952例(実施率11.28%)であった。そのうち常在菌し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377例であった。本調査では、消菌については調査をしていないため、有効性は原因菌が同定された症例を対象に臨床効果について検討した。

原因菌の一覧および原因菌ごとの有効性をTable 11に示す。原因菌別有効性において、菌種が明らかとなった疾患に対して肺炎球菌を除き90%以上の有効率を示す。

肺炎球菌が原因菌とされる疾患の有効率は86.67%(39例/45例)と低い結果となった。肺炎球菌が原因とされる無効症例6例のうち、1例は適応外である胸膜炎を併発している症例であり、1例は肺炎球菌の他に適応外菌種であるキサントモナス属が起炎菌となっている症例であった。これらの症例を除いた場合の有効率は91.11%(41例/45例)となり、その他の結果と遜色なかった。

3) 有効性に影響を与えると考えられる要因の検討

有効性に関し、患者背景因子別に層別解析を行った(Table 12)。統計学的に有意な差が認められた項目は、年齢別、基礎疾患・合併症の有無別、前治療抗生物質の

有無別、投与期間別であったが、いずれの場合においても90%を超える有効率についての比較であり、臨床的に問題となるものではなかった。

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検討され承認審査が実施されているが、新薬の承認申請のために行われる臨床試験では、薬剤の有効性、安全性をみるために限られた条件(症例数が少ない、年齢制限、併用薬の制限、合併症を有する患者や特殊な患者の除外、妊産婦の除外など)の下に実施されることから、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、医療実態下における安全性、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、医薬品の適正な使用の確保を図ることが重要である。

今回、医療機関の協力を得て使用成績調査を実施し、約20,000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は使用成績調査において幅広い疾患および患者層に使用され、安全性解析対象17,303症例における副作用発現率は、2.96%であり、承認時における副作

Table 11. Efficacy stratified by causative bacteria

Bacterial species		Rate of efficacy (%) ¹	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus</i> spp. [MRSA included]	94.12 (352/374)	[65.52 (19/29)]
	<i>Streptococcus</i> sp.	94.30	(215/228)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	86.67	(39/45)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	93.33	(56/60)
	other gram-positive bacteria*	92.65	(126/136)
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	100.0	(12/12)
	<i>Escherichia coli</i>	96.64	(403/417)
	<i>Citrobacter</i> sp.	100.0	(16/16)
	<i>Klebsiella</i> sp.	98.44	(63/64)
	<i>Enterobacter</i> sp.	90.48	(19/21)
	<i>Proteus mirabilis</i>	100.0	(15/15)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	90.48	(38/42)
	other gram-positive bacteria*	82.96	(185/223)
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	—	(9/9)
	<i>Propionibacterium acnes</i>	—	(0/1)
	<i>Bacteroides</i> sp.	100.0	(11/11)
	other gram-positive bacteria*	—	(5/6)
Unidentified bacteria, fungi, etc		87.50	(21/24)

*Bacteria species for which FRPM is not applicable

¹Cases used for analysis of efficacy are included

Table 12. Efficacy stratified by patient demographic characteristics

Item		Rate of efficacy (%)		χ^2 test
Sex	male	95.18	(7,146/ 7,508)	n. s
	female	95.38	(8,426/ 8,834)	
Age (year)	< 16	97.03	(359/ 370)	n. s
	16 ≤ < 25	96.46	(1,828/ 1,895)	
	25 ≤ < 35	95.27	(2,920/ 3,065)	
	35 ≤ < 45	95.08	(2,201/ 2,315)	
	45 ≤ < 55	95.11	(2,160/ 2,271)	
	55 ≤ < 65	95.28	(2,322/ 2,437)	
	65 ≤ < 75	95.69	(2,221/ 2,231)	
	75 ≤	93.35	(1,431/ 1,533)	
	no record	100.0	(7/ 7)	
Complications	absent	95.99	(11,862/ 12,357)	p < 0.05
	present	93.10	(3,250/ 3,491)	
	no record	93.12	(460/ 494)	
Hepatic disorders	absent	95.45	(14,668/ 15,367)	p < 0.05
	present	92.41	(426/ 461)	
	unknown	92.98	(477/ 513)	
	no record	100.0	(1/ 1)	
Renal disorders	absent	95.40	(14,897/ 15,615)	p < 0.05
	present	91.75	(189/ 206)	
	unknown	93.26	(484/ 519)	
	no record	100.0	(2/ 2)	
Others	absent	95.89	(12,227/ 12,751)	p < 0.05
	present	93.11	(2,934/ 3,151)	
	unknown	93.35	(407/ 436)	
	no record	100.0	(4/ 4)	
Hypersensitive predisposition	absent	95.28	(14,975/ 15,717)	n. s
	present	95.19	(416/ 437)	
	unknown	96.26	(180/ 187)	
	no record	100.0	(1/ 1)	
Preexposure to antibiotics	absent	95.67	(13,757/ 14,379)	p < 0.05
	present	92.03	(1,675/ 1,820)	
	unknown	97.87	(138/ 141)	
	no record	100.0	(2/ 2)	
Daily dosage (mg)	300 <	90.0	(18/ 20)	n. s
	300 ≤ < 450	94.59	(525/ 555)	
	450 ≤ < 600	94.39	(908/ 962)	
	600 ≤ < 900	95.40	(14,075/ 14,754)	
	900 ≤	92.00	(46/ 50)	
	no record	0.00	(0/ 1)	
Duration of administration (day)	≤ 8	94.06	(1,805/ 1,919)	p < 0.05
	4 ≤ ≤ 7	95.55	(9,798/ 10,254)	
	8 ≤ ≤ 14	95.65	(3,236/ 3,383)	
	15 ≤	93.26	(733/ 786)	
Concomitant drugs	absent	95.90	(2,571/ 2,681)	n. s
	present	95.17	(13,000/ 13,660)	
	no record	100.0	(1/ 1)	

Appendix 1. Incidence of adverse drug reactions stratified by patient demography in premarketing study

	Total in pre-marketing study	
Patients subjected to examination	2,207	
Patients with ADRs	127	
Number of ADR events	150	
Incidence of ADRs (%)	5.75	
Organs with ADRs	Patients with ADRs* (incidence of ADRs, %)	
Skin and appendages disorders	18	(0.82)
Itching	5	(0.23)
Rash	13	(0.59)
Nail discolouration	1	(0.05)
Central and peripheral nervous system disorders	2	(0.09)
Dizziness	2	(0.09)
Autonomic nervous system disorders	1	(0.05)
Redness	1	(0.05)
Special senses and other disorders	1	(0.05)
Eye pain	1	(0.05)
Psychiatric disorders	1	(0.05)
Sleepiness	1	(0.05)
Gastro-intestinal system disorders	101	(4.58)
Nausea	12	(0.54)
Vomiting	5	(0.23)
Angular stomatitis	1	(0.05)
Diarrhea, Loose bowels	70	(3.17)
Gastrointestinal upset	2	(0.09)
Anorexia	4	(0.18)
Abdominal pain	19	(0.86)
Abdominal sense of fullness	4	(0.18)
Dry lip	1	(0.05)
Gastroenteropathy	1	(0.05)
General disorders	7	(0.32)
Face oedema	1	(0.05)
Headache	1	(0.05)
Fever	1	(0.05)
Hot flashes	3	(0.14)
Oedema in extremities	1	(0.05)

ADRs: adverse drug reactions

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

用発現率5.75% (280例/2,207例) (Appendix 1) に比して、低い結果となった。

主な副作用は、下痢・軟便などの消化器障害が2.38%、発疹などの皮膚・皮膚付属器障害が0.24%、一般的全身障害は0.11%、肝臓・胆管系障害は0.09%であった。副作用の内容および傾向は、承認時と差はなかった。

患者背景別層別解析の結果、副作用発現率に有意差の認められた患者背景は、性別、年齢、合併症、肝障害、腎障害、過敏性素因、前治療薬、総投与期間であった。

これらの患者背景のうち過敏性素因を有する患者について、薬剤を素因にもつ患者、特にβ-ラクタム系薬に対して過敏性を示す患者で副作用発現率が高い結果となった。現行の使用上の注意に記載しているようにβ-ラクタム系薬に対して過敏症の既往歴のある患者への本剤の使用に際しては注意を要すると考えられた。

その他、性別では、女性に副作用発現率が有意に高かったが、患者の男女比率において女性が高かった以外に明確な理由を見つけることはできなかった。

合併症の「有」群は、内容別に大きな差はなく、いず

Appendix 2. Efficacy stratified by disease in premarketing study

Therapeutic area	Disease	Rate of efficacy in therapeutic area (%)	Rate of efficacy in disease* (%)
Superficial suppurative	acne pustular	87.96 (285/324)	75.00 (15/20)
	acne conglobata		— (1/1)
	folliculitis		95.45 (21/22)
	boils		96.08 (49/51)
	furunculosis		78.57 (11/14)
	carbuncles		— (4/4)
	impetigo contagiosa		88.89 (16/18)
	erysipelas		90.00 (9/10)
	phlegmon		96.30 (26/27)
	lymphangitis (lymphadenitis)		100.0 (12/12)
	whitlow		— (5/6)
	suppurative onychia (paronychia)		— (8/8)
	subcutaneous abscess		87.50 (21/24)
	hidradenitis		— (5/6)
	infectious atheroma		90.28 (81/98)
pyoderma chronica	— (1/3)		
Surgical	mastitis	90.28 (65/72)	80.00 (8/10)
	periproctal abscess		100.0 (21/21)
	Superficial secondary infection†		87.80 (36/41)
Respiratory	pharyngolaryngitis	86.23 (332/385)	84.00 (21/25)
	acute bronchitis		82.43 (61/74)
	tonsillitis		90.41 (66/73)
	pneumonia		86.32 (183/212)
	lung suppurations		— (1/1)
Urinary tract	prelonephritis	77.07 (410/532)	62.22 (56/90)
	cystitis		79.30 (318/401)
	prostatitis		81.82 (18/22)
	epididymitis		94.74 (18/19)
Gynecological	adnexitis	88.79 (95/107)	84.62 (22/26)
	intrauterine infection		93.75 (45/48)
	brtholinitis		84.85 (28/33)
Ophthalmologic	blepharitis	89.32 (92/103)	(8/8)
	hordeolum		95.00 (19/20)
	dacryocystitis		82.61 (19/23)
	tarsitis		100.0 (18/18)
	keratitis		90.00 (18/20)
	corneal ulcer		71.43 (10/14)
Otorhino-laryngeal	otitis externa	68.82 (117/170)	83.33 (20/24)
	otitis media		65.00 (65/100)
	sinusitis		69.57 (32/46)
Dental and oral surgical	inflammation of periodontal tissue	86.84 (99/114)	86.49 (32/37)
	pericoronitis		88.89 (24/27)
	inflammation of the jaw		86.00 (43/50)

*Duplication occurs because some patient had more than one diagnosis

†Superficial secondary infection of external wounds, burns, and surgical incisions

れも副作用発現率が高かった。肝障害を有する患者群において発現率が高い原因のひとつとして、基礎疾患によるものか、本剤によるものか判断が困難な肝機能検査値の上昇例が含まれることが影響しているものと考えられた。

前治療抗生物質使用例で副作用発現率が高かった原因については、前治療抗生物質の「有」群に重症例の割合が高かったことが要因のひとつとして考えられた。したがって、重症例において治療期間が長く患者の全身状態が悪化していることにより副作用が発現しやすいものと推測された。

総投与期間別の副作用発現の分布から、発現例の60%以上が服薬3日以内に発現していることが認められた。

年齢で10歳ごとに層別した副作用発現率は、16歳未満を除きいずれの層もほぼ3%程度であり、今回得られた成績からは、高齢者においても特に問題となるものはなかった。一方、承認時に症例数が少なく十分な情報が得られなかった16歳未満の小児の副作用発現率は0.76%と成人に比し低く、小児においても安全性に問題がないものと考えられた。

また、妊産婦使用例の追跡調査において妊娠・出産状況および出生児所見について本剤に関連すると思われる異常は認められなかったことから、今回の調査範囲では、妊産婦に対して安全性に問題がないことが確認された。

重点調査事項である下痢・軟便の発現状況については、発現率は承認時までの成績に比べ低値を示した。また、報告された副作用のほとんどが軽微なものであり、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。患者背景別には、過敏性素因を有する患者、特に薬剤に対する過敏性素因が影響しているものと考えられた。また、本剤の下痢・軟便発現の機序は未吸収薬が腸内細菌に影響するためと考えられ、高用量での副作用発現率が高いことから、過敏性素因を有する患者と同様、本剤を高用量使用する場合は注意を要すると考えられた。

腎機能におよぼす影響については、腎機能検査値(BUN, クレアチニン値)の異常変動率は承認までの成績と差はなく、また腎機能検査値異常の副作用発現率も承認までの成績と低率で差異がなかったことから、本剤の腎機能への影響については少ないものと考えられた。

以上、本調査における安全性の検討結果を総合的にかんがみると、副作用発現状況において新たな調査の実施や使用上の注意への記載などが必要となるものはなかった。過敏性素因を有する患者では副作用発現率が高く、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「慎重投与」の項に前述の「1」ペニシリン系、セフェム系またはカルバペネム系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者に加え、「2」本人または両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を

起こしやすい体質を有する患者を記載して、本剤と類似骨格を有する薬剤に過敏性素因を有する患者および一般的にアレルギーを起こしやすい患者に対し注意喚起を行っている。

また、下痢・軟便の発現状況については、新たな問題は認められていないが、本剤の下痢・軟便発現の機序は未吸収薬が腸内細菌叢に影響するためと考えられていることから、過敏性素因を有する患者と同様、本剤を高用量使用する場合は注意を要すると考えており、これら副作用発現に対しては、すでに、現行の使用上の注意の重要な基本的注意の項に記載している「下痢、軟便があらわれた場合には本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」の注意喚起を図ることで適正な使用を確保できるものとする。

《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⁷⁻⁹⁾から、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、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。今回実施した使用成績調査成績より、本剤の適応疾患に対する有効率は85%以上であり、承認時の成績(Appendix 2)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黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属の有効率は90%以上であった。

肺炎球菌が同定された疾患での有効率は86.7%と他の菌種に比較してやや低かったが、無効例6例中2例は適応外疾患もしくは適応外菌種が検出されたためと考えられ、これらの症例を除くと他の菌種の疾患に対する有効率と遜色のないものと考えられた。

本剤の特別調査として毎年実施している好気性菌の薬剤感受性調査の結果を報告¹⁴⁾しているが、FRPMの各適応菌種に対してのMIC₉₀はほとんど変化がなく、承認時と比べ感受性の変動は認められなかったことも、上記の成績を支持するものであろう。

以上のように、FRPM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、市販後においても同様の結果となり、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, 本嵩重佐子, 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, 守崎貞夫, 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
- 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) 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
- 11) 杉山和志, 山本景史, 山本慎一, 他: SY 5555 のマウス, ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験。Chemotherapy 42 (S-1): 101～114, 1994
- 12) 釜田 悟, 茂野 均, 那須幸弘, 他: SY 5555 のビーグル犬における26週間経口反復投与毒性試験および5週間回復性試験。Chemotherapy 42 (S-1): 131～160, 1994
- 13) 岡本政春, 落合忍仁, 一鬼 勉: Faropenem Sodium の単回および反復投与によるイヌ腎臓に及ぼす影響。Jpn. Pharmacol. Ther. 26: 13～21, 1998
- 14) 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。日化療会誌 49: 317～326, 2001

Faropenem: A postmarketing surveillance review of 19,375 cases

Hiroaki Kubota¹⁾, Shigeko Tsutsumi¹⁾, Atsushi Hikita¹⁾, Kazuteru Funahashi¹⁾,
Naoko Komano²⁾, Yukio Kubota²⁾ and Taiichi Kajiura²⁾

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

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

We conducted a Use-Results Surveillance study of Farom[®] tablet (faropenem, FRPM) in the first four years after its launch in 1997, covering 19,375 cases at 2,826 institutions nationwide. Of these, safety analyzed in 17,303 and efficacy in 16,324 excluding inappropriate cases for reasons such as the cases given FRPM off the specified surveillance period. Results were as follows.

1. The incidence of adverse events associated with the use of FRPM (including abnormal laboratory findings) was 2.96% (512 cases), lower than 5.75% (127 of 2,207 cases) in premarketing studies. Major adverse event were gastrointestinal disorders at 2.38% (412 cases) including diarrhoea and loose bowels (2.1%); skin and appendages disorders at 0.24% (42 cases) including rash. The incidence of diarrhoea and stools loose was lower compared with the reported in premarketing studies. Any symptoms were mild, and resolved by early termination of use. A higher incidence of adverse drug reactions were observed in patients with hypersensitive predisposition and those given 900 mg/day of FRPM. We confirmed that adverse drug reactions to less than three days of medication starts.

2. FRPM efficacy exceeded 85.0% for all indication, similar to those observed in premarketing studies.