

【市販後調査】

Cefcapene pivoxil 錠の市販後調査成績

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 8 月 17 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[®]錠 75 mg, フロモックス[®]錠 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 GPMS (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, 錠剤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 951 施設から 5,801 例の調査票を収集し, 安全性評価対象症例 5,766 例, 臨床効果評価対象症例 5,574 例, 細菌学的効果評価対象症例 607 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 2.58% (149 例/5,766 例) であり, 承認時までの 9.45% (303 例/3,207 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 0.61% (35 件/5,766 例) であった。

②疾患群別の有効率は, 90.9~100.0% 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は, 多くの菌種で 90% 以上を示し, おおむね承認時までの成績と同等であった。

Key words: cefcapene pivoxil, postmarketing surveillance, safety, efficacy

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, 結果通知に先立ち錠剤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[®]錠 75 mg, フロモックス[®]錠 100 mg [成分・含量: 1 錠中 CFPN-PI それぞれ 75 mg (力価), 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 600 施設 6,000 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, 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, 自他覚所見), 細菌検査結果, 臨床検査結果, 評価 (臨床効果, 細菌学的効果), 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

*大阪府大阪市福島区鷺洲 5-12-4

効症例数/臨床効果評価対象症例数×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×100 (%) として算出した。

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

951施設から5,801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5,801例のうち、契約期間外投与症例19例、投与一覧表と不整合のある症例3例、重複症例1例、再来なし症例11例、調査票信頼性疑問症例1例(小児用細粒の調査票に記入)の計35例を除いた5,766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35例中1例に軽微な下痢が認められた。

安全性評価対象症例5,766例のうち、適応外疾患症例59例、投与量不明症例7例の計66例を除いた5,700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5,700例のうち、臨床効果判定不能または未記載症例84例、感染症状未記載症例33例、臨床効果不整合症例10例の計126例(除外理由の重複を含む)を除いた5,574例を臨床効果評価対象症例、また、有効性評価対象症例5,700例のうち、細菌検査未実施症例4,760例、起炎菌未検出症例157例、適応外菌種が起炎菌である症例108例、細菌検査日基準外症例58例、細菌学的効果不整合症例10例の計5,093例を除いた607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53.4%と最も多く、次

いで尿路感染症が15.8%、皮膚科領域感染症が11.3%を占めた。中でも急性上気道感染症が47.2%を占めていた。年齢は6~101歳で、平均49.3歳であり、28.5%が65歳以上の高齢者であった。入院・外来別では外来が90.3%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42.9%、中等度が53.3%、重症は3.7%であった。基礎疾患・合併症を有する症例は29.5%であり、70.2%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4.7%であった。投与期間は1~86日で、平均7.4日であり、本剤の通常用量である1回100mgかつ1日3回投与が5,460例あり、94.7%を占めた。80.9%において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12.2%であった。また、女性3,269例のうち、20例が妊娠症例であり、そのうち16例が投与開始時に妊娠中であった。

2) 副作用発現状況

(1) 概要

安全性評価対象症例5,766例中149例(2.58%)に181件の副作用が認められた(Table 2)。本調査での副作用発現率2.58%は、承認時までの9.45%(303例/3,207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0.61%(35件/5,766例)と最も多く発現し、次いで肝機能異常0.28%(16件/5,766例)、発疹およびALT(GPT)上昇各0.23%(13件/5,766例)、AST(GOT)上昇0.21%(12件/5,766例)の順であった。

(2) 重篤な副作用

副作用181件中、軽微な副作用が168件と大部分を占めていた。重篤な副作用は、肝機能異常および好中球減少各1件であり、いずれも投与終了後に発現していた(Table 3)。

(3) 下痢

副作用181件中、35件と最も多く発現した下痢は、35件中24件が3日以内に発現していた。程度は、軽微が32件、中等度が3件であった。本剤の投与を中止したものが16件、継続が17件、休薬および投与終了後に発現したものが各1件であった。投与を中止した16件すべてが回復または軽快し、回復または軽快に要した日数は多くが投与中止後5日以内であった(Table 4)。一方、投与を継続した17件の転帰は、13件が回復または軽快し、2件が不変、2件が不明であった。回復または軽快した13件の回復または軽快に要した日数は、ほぼ1週間以内であった(Table 4)。

(4) 発疹

副作用181件中、13件と下痢に次いで多く発現した症状である発疹は、13件中9件が3日以内に発現していた。程度は軽微が11件、中等度が2件であった。これら13件中11件が本剤の投与を中止し、2件は継続された。

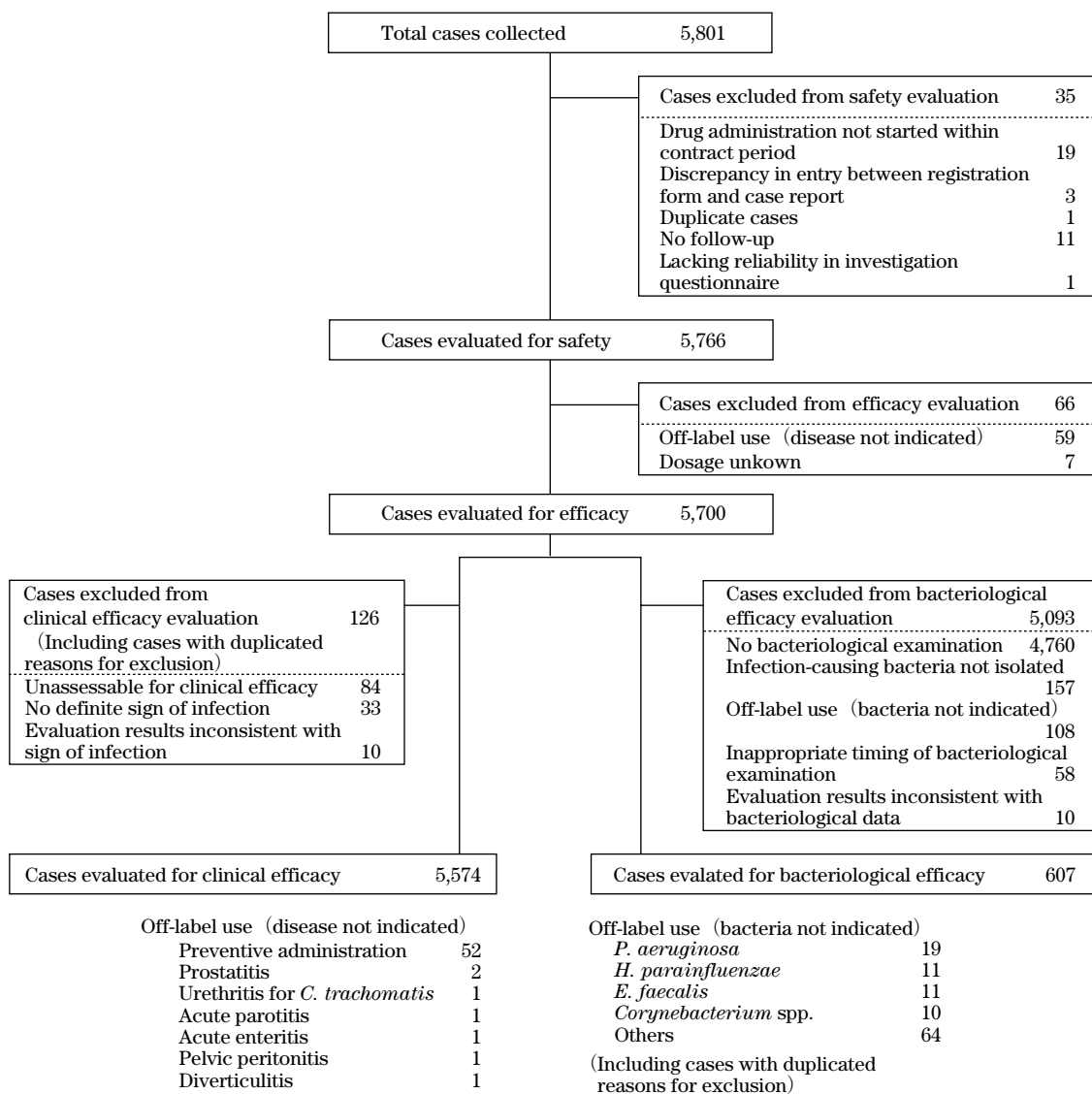


Fig. 1. Breakdown of cases.

投与を中止した11件のうち10件は回復または軽快し、1件は悪化していた。投与を継続した2件はいずれも継続中に回復していた。

(5) 肝機能障害

副作用149例中、34例に43件の肝機能障害がみられた。程度は軽微が38件、中等度が4件、重篤が1件であった。

3) 安全性に影響を与える要因

安全性評価対象症例5,766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」、「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8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 5)。

その結果、「年齢」、「入院・外来」、「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」、「投与期間」、「総投与量」、「併用薬の有無」においてカテゴリ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

「85歳以上」での副作用発現率が4.28% (8例/187例)と最も高く、「16歳未満」で0.80% (2例/251例)と最も低く、 χ^2 検定の結果、カテゴリ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。高齢者 (65歳以上) については後述する。

(2) 入院・外来

「入院⇔外来」での副作用発現率は7.41% (6例/81例)、「入院」で4.61% (22例/477例)、「外来」で2.32% (121例/5,208例)であり、カテゴリ間で有意差が認められた。

Table 1. Background of cases evaluated for safety

Item	Category	Crass	%	Item	Category	Cases	%
Total cases examined		5,766	100.0	History of disease	No	4,380	76.0
Gender	Male	2,497	43.3		Yes	1,308	22.7
	Female	3,269	56.7		Unknown	78	1.4
Age (year)	< 16	251	4.4	Allergy	No	5,293	91.8
	16 ≤ to < 25	569	9.9		Yes	271	4.7
	25 ≤ to < 35	942	16.3		Unknown	202	3.5
	35 ≤ to < 45	687	11.9	Maximum daily dosage (mg)	≤ 200	125	2.2
	45 ≤ to < 55	786	13.6		200 < to ≤ 225	84	1.5
	55 ≤ to < 65	888	15.4		225 < to ≤ 300	5,496	95.3
	65 ≤ to < 75	887	15.4		300 <	54	0.9
	75 ≤ to < 85	569	9.9		Unknown	7	0.1
	85 ≤	187	3.2		Means ± S.D.	298.1 ± 26.6	
	Means ± S.D.		49.3 ± 21.0		Range		100-900
Range		6-101		Frequency of administration per day	Once	4	0.1
Age group	Children (< 16)	251	4.4		Twice	142	2.5
	Adult (16 ≤ to < 65)	3,872	67.2		Three times	5,593	97.0
	Aged person (65 ≤)	1,643	28.5		4 times or more	17	0.3
	In/Outpatients	In	477		8.3	Unknown	8
Out		5,208	90.3		Not described	2	0.0
In ⇔ out		81	1.4	Duration of administration (days)	1-3	411	7.1
Infection type	Dermatological	653	11.3		4-6	2,554	44.3
	Surgical	330	5.7		7-9	1,788	31.0
	Respiratory	3,078	53.4		10-12	451	7.8
	Urinary	910	15.8		13-	562	9.7
	Gynecological	77	1.3		Mean ± S.D.	7.4 ± 4.7	
	Ophthalmologic	33	0.6	Range		1-86	
	Otorhinolaryngological	502	8.7	Total dosage (mg)	≤ 900	437	7.6
	Dental/oral surgical	124	2.2		900 < to ≤ 1,800	2,576	44.7
	Others (off-label use)	59	1.0		1,800 < to ≤ 2,700	1,744	30.2
Severity	Mild	2,474	42.9		2,700 < to ≤ 3,600	459	8.0
	Moderate	3,073	53.3		3,600 <	543	9.4
	Severe	216	3.7		Unknown	7	0.1
	Unknown	3	0.1	Mean ± S.D.	2,185.1 ± 1,412.7		
	Range				225-25,800		
Underlying disease/complications	No	4,049	70.2	Concomitant drugs	No	1,103	19.1
	Yes	1,700	29.5		Yes	4,663	80.9
	Unknown	17	0.3	Concomitant treatments	No	5,048	87.5
					Yes	718	12.5

(3) 基礎疾患・合併症の有無

基礎疾患・合併症「あり」での副作用発現率が「なし」に比較して有意に高かった。基礎疾患・合併症をさらに「肝機能障害の有無」,「腎機能障害の有無」,「血液異常の有無」,「下痢の有無」,「上記以外の基礎疾患・合併症の有無」の5項目に細分類して副作用発現率を比較した。その結果,全項目において,各基礎疾患・合併症「あり」での副作用発現率が「なし」に比較して有意に高かった (Table 6)。

(4) 既往歴の有無

既往歴「あり」での副作用発現率が「なし」に比較し

て有意に高かった。

(5) アレルギー歴の有無

アレルギー歴「あり」での副作用発現率が「なし」に比較して有意に高かった。アレルギー歴「あり」での主な副作用は「下痢」2.58% (7件/271例),「発疹」1.48% (4件/271例)等であり,それぞれの「なし」での副作用発現率0.53% (28件/5,293例),0.17% (9件/5,293例)に比較して高かった。

(6) 投与期間

「1日以上3日以下」での副作用発現率が5.60% (23例/411例)と最も高く,「4日以上6日以下」で2.04%

Table 2. Adverse drug reactions

	Studies conducted before marketing approval	2-year investigation after marketing approval	Total
No. of institutes investigated	271	951	1,185
No. of cases investigated	3,315	5,801	9,116
No. of cases evaluable for safety	3,207	5,766	8,973
No. of cases with ADRs	303	149	452
No. of occurrences of ADRs	427	181	608
Incidence of ADRs	9.45%	2.58%	5.04%
Types of ADRs	No. of occurrences of ADRs (%)		
Skin and appendages disorders	16 (0.50)	17 (0.29)	33 (0.37)
Angioedema	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Erythema	2 (0.06)	0	2 (0.02)
Urticaria	3 (0.09)	1 (0.02)	4 (0.04)
Pruritus	2 (0.06)	4 (0.07)	6 (0.07)
Rash	9 (0.28)	13 (0.23)	22 (0.25)
Musculo-skeletal system disorders	3 (0.09)	0	3 (0.03)
Aldolase increased	3 (0.09)	0	3 (0.03)
Central and peripheral nervous system disorder	6 (0.19)	4 (0.07)	10 (0.11)
* Coldness	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Headache	2 (0.06)	2 (0.03)	4 (0.04)
Numbness oral	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Dizziness	2 (0.06)	3 (0.05)	5 (0.06)
Psychiatric disorders	1 (0.03)	1 (0.02)	2 (0.02)
Sleepiness	1 (0.03)	1 (0.02)	2 (0.02)
Gastrointestinal system disorders	88 (2.74)	65 (1.13)	153 (1.71)
* Gastritis	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Nausea	10 (0.31)	3 (0.05)	13 (0.14)
Vomiting	4 (0.12)	2 (0.03)	6 (0.07)
Diarrhea	51 (1.59)	35 (0.61)	86 (0.96)
Cheilitis	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Stomatitis	0	2 (0.03)	2 (0.02)
Oral dryness	2 (0.06)	1 (0.02)	3 (0.03)
Heartburn	2 (0.06)	0	2 (0.02)
Anorexia	3 (0.09)	2 (0.03)	5 (0.06)
Abdominal pain	10 (0.31)	5 (0.09)	15 (0.17)
Stomach discomfort	10 (0.31)	6 (0.10)	16 (0.18)
Stomachache	6 (0.19)	8 (0.14)	14 (0.16)
Constipation	3 (0.09)	0	3 (0.03)
Mucous stool	0	1 (0.02)	1 (0.01)
* Amylase increased	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Gastrointestinal disorder	1 (0.03)	2 (0.03)	3 (0.03)
Liver and biliary system disorders	117 (3.65)	34 (0.59)	151 (1.68)
Hepatic function abnormal	0	16 (0.28)	16 (0.18)
AST (GOT) increased	77 (2.40)	12 (0.21)	89 (0.99)
ALT (GPT) increased	93 (2.90)	13 (0.23)	106 (1.18)
Bilirubinaemia	1 (0.03)	1 (0.02)	2 (0.02)
γ -GTP increased	3 (0.09)	1 (0.02)	4 (0.04)
Metabolic and nutritional disorders	37 (1.15)	4 (0.07)	41 (0.46)
Al-P increased	11 (0.34)	1 (0.02)	12 (0.13)
LDH increased	9 (0.28)	4 (0.07)	13 (0.14)
CK (CPK) increased	14 (0.44)	0	14 (0.16)

	Studies conducted before marketing approval	2-year investigation after marketing approval	Total
* Hyperkalaemia	2 (0.06)	0	2 (0.02)
* Sodium blood increased	1 (0.03)	0	1 (0.01)
* Urine sugar positive	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Heart rate and rhythm disorders	0	1 (0.02)	1 (0.01)
* Palpitation	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Vascular (Extracardiac) disorders	0	2 (0.03)	2 (0.02)
Redness	0	2 (0.03)	2 (0.02)
Respiratory system disorders	1 (0.03)	0	1 (0.01)
* Sputum expectoration	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Red blood cell disorders	2 (0.06)	3 (0.05)	5 (0.06)
Anaemia	0	3 (0.05)	3 (0.03)
RBC decreased	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Haematocrit value decreased	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Haemoglobin decreased	2 (0.06)	0	2 (0.02)
White blood cell and RES disorders	51 (1.59)	17 (0.29)	68 (0.76)
Granulocytopenia	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Neutropenia	2 (0.06)	2 (0.03)	4 (0.04)
Eosinophilia	42 (1.31)	8 (0.14)	50 (0.56)
* Monocytosis	4 (0.12)	0	4 (0.04)
Leucopenia	5 (0.16)	5 (0.09)	10 (0.11)
* Leucocytosis	0	2 (0.03)	2 (0.02)
* Lymphocytosis	1 (0.03)	0	1 (0.01)
* WBC classification abnormal	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Platelet, bleeding and clotting disorders	1 (0.03)	5 (0.09)	6 (0.07)
* Thrombocytosis	1 (0.03)	2 (0.03)	3 (0.03)
Thrombocytopenia	0	3 (0.05)	3 (0.03)
Urinary system disorders	15 (0.47)	4 (0.07)	19 (0.21)
Creatinine blood increased	1 (0.03)	1 (0.02)	2 (0.02)
Hematuria	2 (0.06)	0	2 (0.02)
Renal function abnormal	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Albuminuria	3 (0.09)	0	3 (0.03)
* Urine abnormal	2 (0.06)	0	2 (0.02)
* Urinary incontinence	1 (0.03)	0	1 (0.01)
* Urine WBC increased	1 (0.03)	0	1 (0.01)
BUN increased	10 (0.31)	3 (0.05)	13 (0.14)
Reproductive disorders, female	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Labium majus pudendi	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Labium majus pudendi redness	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Body as a whole-general disorders	3 (0.09)	2 (0.03)	5 (0.06)
Fever	1 (0.03)	0	1 (0.01)
Malaise	2 (0.06)	0	2 (0.02)
Edema	0	1 (0.02)	1 (0.01)
* Weakness	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Resistance mechanism disorders	0	3 (0.05)	3 (0.03)
Superinfection	0	3 (0.05)	3 (0.03)

* : Unexpected from precautions described in the package insert

ADRs: adverse drug reactions

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

Table 3. 2 cases with serious adverse drug reactions

Severe adverse drug reaction	Hepatic function abnormal	Neutropenia
Other adverse drug reactions	—	Leucopenia
Gender · Age	Male · 85 year	Female · 56 year
Disease	Pneumonia	Pneumonia
Severity	Serious	Moderate
Underlying disease/complications	Renal function abnormal (BUN 33, Cr 0.9), Gastric Carcinoma, Cancerous peritonitis	Hepatitis C chronic, Leucopenia, Hyperlipaemia
Allergy	—	Rhinitis allergic
Daily dosage	100 mg × 3 times	100 mg × 3 times
Duration of administration	4 days	15 days
Consequence	Agility	Invariable
Major cause except CFPN-PI	Piperacillin sodium, Cefepime dihydrochloride etc.	Leucopenia by hepatitis C chronic
Transition	Day 9 after administration: AST (GOT) 164, ALT (GPT) 177 Day 13 after administration: AST 64, ALT 107 Day 52 after administration: Readministration (4 days) Day 62 after administration: AST 40, ALT 20	Day 15: WBC 2,300 Day 13 after administration: WBC 2,300

Table 4. Days required for recovery from diarrhea

	Days required for recovery from diarrhea *												Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	...	19	
Drug administration discontinued	2	5	2	0	3	2	1	0	1	0		0	16
Drug administration continued	0	1	1	2	3	0	3	1	0	1		1	13

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

(52例/2,554例)と最も低く、 χ^2 検定の結果、カテゴリ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。

(7) 総投与量

「900 mg 以下」での副作用発現率が5.26% (23例/437例)と最も高く、「900 mg 超 1,800 mg 以下」で2.02% (52例/2,576例)と最も低く、 χ^2 検定の結果、カテゴリ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。

(8) 併用薬の有無

併用薬「あり」での副作用発現率が「なし」に比較して有意に高かった。併用された症例が多い併用薬の種類別の副作用発現率をTable 7に示した。

4) 特別な背景を有する患者

(1) 小児

「小児 (16歳未満)」は251例であり、副作用発現率は0.80% (2例/251例)であった。「成人 (16歳以上 65歳未満)」での副作用発現率2.51% (97例/3,872例)と比較した結果、有意差は認められなかった。また、「小児」で発現した副作用2件 (2例)は肝臓・胆管系障害であった

が、肝臓・胆管系障害の副作用発現率0.80% (2例/251例)を「成人」での0.54% (21例/3,872例)と比較した結果、有意差は認められなかった。

(2) 高齢者

「高齢者 (65歳以上)」は1,643例であった。最年長症例は101歳の症例であったが、副作用は認められなかった。副作用が発現した最年長症例は96歳の女性で、1日200 mgを投与し、投与終了後に軽微な「血小板増多 (症)」が発現したが、回復した。

「高齢者」での副作用発現率は3.04% (50例/1,643例)であった。「成人 (16歳以上 65歳未満)」での副作用発現率2.51% (97例/3,872例)と比較した結果、有意差は認められなかった。

「高齢者」で発現した50例 (65件)の副作用の主な器官別大分類は、消化管障害19例 (20件)、肝臓・胆管系障害11例 (14件)、白血球・網内系障害5例 (6件)であった。副作用の種類別では、下痢8件が最も多く、次いで肝機能異常、AST (GOT)上昇各5件であった。副作用の程度は「軽微」59件、「中等度」5件、「重篤」1件であった。

Table 5. Incidence of adverse drug reactions by patient background

Item	Category	Incidence of ADRs %	P
Total cases evaluated for safety			
Gender	Male	2.58 (149/ 5,766)	p1 = 0.4535
	Female	2.76 (69/ 2,497)	
Age (year)	< 16	2.45 (80/ 3,269)	p1 = 0.0236 * p2 = 0.0398 * p3 = 0.0844
	16 ≤ to < 25	0.80 (2/ 251)	
	25 ≤ to < 35	1.58 (9/ 569)	
	35 ≤ to < 45	2.97 (28/ 942)	
	45 ≤ to < 55	2.91 (20/ 687)	
	55 ≤ to < 65	1.78 (14/ 786)	
	65 ≤ to < 75	2.93 (26/ 888)	
	75 ≤ to < 85	3.72 (33/ 887)	
Age group	85 ≤	1.58 (9/ 569)	p1 = 0.0975
	Children (< 16)	4.28 (8/ 187)	
	Adult (16 ≤ to < 65)	0.80 (2/ 251)	
In/Outpatients	Aged person (≤ 65)	2.51 (97/ 3,872)	p1 = 0.0002 *
	in	3.04 (50/ 1,643)	
	Out	4.61 (22/ 477)	
Infection type	In ⇔ out	2.32 (121/ 5,208)	p1 = 0.2730
	Dermatological	7.41 (6/ 81)	
	Surgical	2.30 (15/ 653)	
	Respiratory	0.91 (3/ 330)	
	Urinary	3.02 (93/ 3,078)	
	Gynecological	2.31 (21/ 910)	
	Ophthalmologic	0.00 (0/ 77)	
	Otorhinolaryngological	0.00 (0/ 33)	
	Dental/oral surgical	2.39 (12/ 502)	
Others (off-label use)	3.23 (4/ 124)		
Severity	Mild	1.69 (1/ 59)	p1 = 0.2986
	Moderate	2.63 (65/ 2,474)	
	Severe	2.44 (75/ 3,073)	
	Unknown	4.17 (9/ 216)	
Underlying disease/complications	No	— (0/ 3)	p1 < 0.0001 *
	Yes	1.98 (80/ 4,049)	
	Unknown	4.06 (69/ 1,700)	
History of disease	No	0.00 (0/ 17)	P1 < 0.0001 *
	Yes	2.10 (92/ 4,380)	
	Unknown	4.28 (56/ 1,308)	
Allergy	No	1.28 (1/ 78)	P1 = 0.0014 *
	Yes	2.40 (127/ 5,293)	
	Unknown	5.54 (15/ 271)	
Maximum daily dosage (mg)	≤ 200	3.47 (7/ 202)	p1 = 0.3710
	200 < to ≤ 225	0.80 (1/ 125)	
	225 < to ≤ 300	2.38 (2/ 84)	
	300 <	2.66 (146/ 5,496)	
	Unknown	0.00 (0/ 54)	
Frequency of administration per day	Once	— (0/ 7)	p1 = 0.7109
	Twice	— (0/ 4)	
	Three times	1.41 (2/ 142)	
	4 times or more	2.63 (147/ 5,593)	
	Not described	0.00 (0/ 17)	
	Unknown	— (0/ 2)	
Duration of administration (days)	1-3	— (0/ 8)	p1 = 0.0008 * p2 = 0.0003 * p3 = 0.6089
	4-6	5.60 (23/ 411)	
	7-9	2.04 (52/ 2,554)	
	10-12	2.46 (44/ 1,788)	
	13-	3.33 (15/ 451)	
Total dosage (mg)	≤ 900	2.67 (15/ 562)	p1 = 0.0023 * p2 = 0.0009 * p3 = 0.7687
	900 < to ≤ 1,800	5.26 (23/ 437)	
	1,800 < to ≤ 2,700	2.02 (52/ 2,576)	
	2,700 < to ≤ 3,600	2.52 (44/ 1,744)	
	3,600 <	3.27 (15/ 459)	
	Unknown	2.76 (15/ 543)	
Concomitant drugs	No	— (0/ 7)	p1 = 0.0044 *
	Yes	1.36 (15/ 1,103)	
Concomitant treatment	No	2.87 (134/ 4,663)	p1 = 0.2523
	Yes	2.67 (135/ 5,048)	

* : 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

(3) 妊産婦
女性は3,269例であり、そのうち妊娠症例は20例で

あった。これらの妊娠症例について、分娩時の母体および出生児への影響を確認するために追跡調査を行った結

Table 6. Incidence of adverse drug reactions by underlying disease/complications

Underlying disease/complications	Category	Incidence of ADRs %	P (χ^2 test)
Hepatic disorders	No	2.43 (134/5,525)	< 0.0001 *
	Yes	6.88 (15/218)	
	Unknown	0.00 (0/23)	
Renal disorders	No	2.52 (142/5,635)	0.0095 *
	Yes	6.54 (7/107)	
	Unknown	0.00 (0/24)	
Blood abnormal	No	2.48 (139/5,608)	0.0003 *
	Yes	7.46 (10/134)	
	Unknown	0.00 (0/24)	
Diarrhea	No	2.54 (145/5,703)	0.0089 *
	Yes	8.70 (4/46)	
	Unknown	0.00 (0/17)	
Others	No	2.15 (92/4,288)	0.0003 *
	Yes	3.87 (57/1,472)	
	Unknown	— (0/6)	

* p < 0.05

ADRs: adverse drug reactions

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

果、20例中4例は中絶後に使用された症例であり、副作用発現症例はなかった。投与開始時妊娠中であった症例は16例であり、うち1例は投与後中絶し、また、1例は妊娠7カ月時点で来院しなかったため、分娩時の母体および出生児への影響は確認できなかった。分娩時の確認ができた14例中1例では、妊娠40週の分娩進行中に胎児ジストレス（胎児仮死）が出現し、緊急帝王切開術を施行したが、出生児の異常は認められなかった。担当医師によると、胎児ジストレスの原因は不明であり、一過性のものと考えられ、本剤との関連はないものと考えられたとのことであった。この1例を除く13例では、いずれも母体、出生児ともに異常は認められなかった。

(4) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者は107例であり、副作用発現率は6.54%（7例/107例）であった。腎機能障害を有しない患者での副作用発現率2.52%（142例/5,635例）と比較した結果、腎機能障害を有する患者での副作用発現率が有意に高かった。腎機能障害を有する患者に発現した7例の副作用10件のうち、泌尿器系障害は血中クレアチニン上昇、BUN上昇各1件（1例）であった。また、その程度は「重篤」1件（肝機能異常）を除き、いずれも「軽微」であり、投与終了後発現した副作用が8件（5例）であった。

(5) 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者は218例であり、副作用発現率は6.88%（15例/218例）であった。肝機能障害を有しない患者での副作用発現率2.43%（134例/5,525例）と比較した結果、肝機能障害を有する患者での副作用発現率が有意に高かった。肝機能障害を有する患者に発現した

15例の副作用21件のうち、肝臓・胆管系障害は9件（7例）であった。また、その程度は「重篤」1件（好中球減少）、「中等度」1件（発疹）、「軽微」19件であった。

3. 有効性

1) 臨床効果

臨床効果評価対象症例5,574例における疾患群全体での有効率は94.6%（5,275例/5,574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 8に示す。

疾患群別の有効率は、眼科領域感染症で100.0%（33例/33例）と最も高く、最も低い耳鼻科領域感染症でも90.9%（448例/493例）であり、いずれの疾患群においても90%以上であった。婦人科領域感染症以外の7疾患群で、使用成績調査での有効率が承認時より有意に高かった。

疾患別の有効率は、慢性呼吸器疾患の二次感染88.0%（191例/217例）、肺炎88.6%（117例/132例）、子宮頸管炎78.6%（11例/14例）、中耳炎89.2%（239例/268例）を除く疾患において90%以上を示した。そのうち、乳腺炎12例、肛門周囲膿瘍41例、胆道感染症20例、バルトリン腺炎15例、麦粒腫22例、歯冠周囲炎20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94.6%（595例/629例）であり、承認時の89.1%（318例/357例）に比較して有意に高かった（p=0.0015）。また、本剤の投与期間はいずれの疾患も「4～6日」が最も多く、次いで「7～9日」が多く、それぞれの有効率はTable 9のとおりであっ

Table 7. Incidence of adverse drug reactions by concomitant drugs

Concomitant drugs	Incidence of ADRs %
Antipyretic analgesic anti inflammatory agents	2.63 (49/ 1,862)
Loxoprofen sodium	3.04 (16/ 527)
Diclofenac sodium	2.87 (8/ 279)
Mefenamic acid	2.97 (7/ 236)
Antitussive/expectorants	3.21 (45/ 1,400)
Carbocisteine	2.98 (13/ 436)
Ambroxol hydrochloride	4.56 (18/ 395)
Dextromethorphan hydrobromide	4.32 (8/ 185)
Enzymatic agents	2.62 (27/ 1,030)
Serrapeptase	2.70 (16/ 593)
Lysozyme hydrochloride	3.10 (7/ 226)
Drugs for peptic ulcer	2.74 (28/ 1,023)
Teprenone	3.96 (11/ 278)
Sodium azulene sulfonate · L-Glutamine	3.55 (5/ 141)
Antibiotics	4.11 (29/ 705)
Drugs for common cold complex	2.32 (16/ 691)
Salicylamide · Acetaminophen · Anhydrous caffeine · Promethazine methylenedisalicylate	2.93 (16/ 547)
Antihypertensive agents/vasodilators	3.76 (13/ 346)

ADRs: adverse drug reactions

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

た。併用薬は、深在性皮膚感染症および慢性膿皮症では解熱消炎鎮痛薬ロキソプロフェンナトリウム、酵素薬セラペプターゼ等が多く、表在性皮膚感染症では硫酸ゲンタマイシン外用薬が多かった。これらの症例における有効率は Table 10 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 95.1% (2,878 例/3,027 例) であり、承認時の 86.9% (752 例/865 例) に比較して有意に高かった ($p < 0.0001$)。症例数が多かった急性上気道感染症においても 96.0% (2,570 例/2,678 例) と高い有効率を示した。本剤の投与期間は、急性上気道感染症では「4~6 日」が、慢性呼吸器疾患の二次感染および肺炎では「7~9 日」が最も多く、それぞれの有効率は Table 9 のとおりであった。併用薬は、急性上気道感染症群では総合感冒薬サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチレート配合薬が最も多く、次いで酵素薬セラペプターゼ、去痰薬カルボシステインおよび塩酸アンブロキシール等が多かった。慢性呼吸器疾患の二次感染では気管支拡張薬テオフィリン、去痰薬塩酸アンブロキシールが多く、肺炎では去痰薬塩酸アンブロキシール、総合感冒薬サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチレート配合薬が多かった。これらの症例における有効率は Table 10 のとおりであった。

③尿路感染症

尿路感染症における有効率は 94.2% (833 例/884 例) であり、承認時の 79.7% (632 例/793 例) に比較して有意に高かった ($p < 0.0001$)。本剤の投与期間は、腎盂腎炎および膀胱炎では「7~9 日」が、淋菌性尿道炎では「10~12 日」が最も多く、それぞれの有効率は Table 9 のとおりであった。併用薬は、頻尿治療薬塩酸フラボキサート等が多く、これらの症例における有効率は Table 10 のとおりであった。

④耳鼻科領域感染症

耳鼻科領域感染症における有効率は 90.9% (448 例/493 例) であり、承認時の 73.9% (173 例/234 例) に比較して有意に高かった ($p < 0.0001$)。本剤の投与期間は、外耳炎および副鼻腔炎では「4~6 日」が、中耳炎では「7~9 日」が最も多く、それぞれの有効率は Table 9 のとおりであった。併用薬は、外耳炎および中耳炎ではオフロキサシン耳科外用薬が、副鼻腔炎ではカルボシステインが多く、これらの症例における有効率は Table 10 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 5,574 例において、投与前に検出された適応菌種である起炎菌 1,321 株の内訳は、*Staphylococcus* spp. が最も多く 361 株 (構成率 27.3%) であり、次いで *Streptococcus* spp. 337 株 (同 25.5%)、*Escherichia coli* 335 株 (同 25.4%)、*Haemophilus influenzae* 88 株 (同 6.7%) 等であった。

Table 8. Clinical efficacy by infection type

Infection type	Clinical efficacy %
Dermatological infections	94.6 (595/ 629)
Superficial skin infections	96.5 (82/ 85)
Folliculitis	96.6 (57/ 59)
Impetigo contagiosa	96.2 (25/ 26)
Deep skin infections	93.7 (313/ 334)
Furuncle	97.5 (77/ 79)
Furunculosis	77.8 (14/ 18)
Carbuncle	— (7/ 8)
Erysipelas	— (8/ 8)
Phlegmon	93.2 (68/ 73)
Lymphangitis (lymphadenitis)	92.3 (36/ 39)
Felon	94.3 (33/ 35)
Suppurative perionychia (paronychia)	94.6 (70/ 74)
Chronic pyoderma	95.2 (200/ 210)
Subcutaneous abscess	91.7 (55/ 60)
Hidradenitis	—
Infectious atheroma	96.7 (145/ 150)
Surgical infections	97.1 (303/ 312)
Mastitis	100 (12/ 12)
Periproctial abscess	100 (41/ 41)
(Superficial) secondary infections in trauma, burns, surgical wounds, etc.	96.2 (230/ 239)
Biliary tract infections	100.0 (20/ 20)
Cholecystitis	100.0 (15/ 15)
Cholangitis	— (5/ 5)
Respiratory tract infections	95.1 (2,878/ 3,027)
Acute upper respiratory tract infections	96.0 (2,570/ 2,678)
Pharyngolaryngitis (pharyngolaryngeal abscess)	96.7 (76.9/ 795)
Acute bronchitis	94.7 (1,147/ 1,211)
Tonsillitis	97.5 (509/ 522)
Peritonsillitis	99.0 (101/ 102)
Peritonsillar abscess	91.7 (44/ 48)
Secondary infections in chronic respiratory disorders	88.0 (191/ 217)
Chronic bronchitis	92.5 (49/ 53)
Bronchiectasis (with infection)	93.9 (31/ 33)
Other secondary infections in chronic respiratory disorders	84.7 (111/ 131)
Pneumonia	88.6 (117/ 132)
Urinary tract infections	94.2 (833/ 884)
Pyelonephritis	91.9 (79/ 86)
Cystitis	94.5 (739/ 782)
Gonorrhoeal urethritis	93.8 (15/ 16)
Gynecological infections	91.8 (67/ 73)
Uterine adnexitis	95.0 (19/ 20)
Intrauterine infection	91.7 (22/ 24)
Cervicitis	78.6 (11/ 14)
Bartholinitis	100.0 (15/ 15)
Ophthalmologic infections	100.0 (33/ 33)
Blepharitis	— (1/ 1)
Hordeolum	100.0 (22/ 22)
Dacryocystitis	— (1/ 1)
Conjunctivitis	— (4/ 4)
Tarsadenitis	— (5/ 5)
Otorhinolaryngological infections	90.9 (448/ 493)
Otitis externa	93.2 (69/ 74)
Otitis media	89.2 (239/ 268)
Sinusitis	92.7 (140/ 151)
Dental/Oral surgical infections	95.9 (118/ 123)
Periodontal tissue inflammation	95.1 (39/ 41)
Pericoronitis	100.0 (20/ 20)
Gnathitis	95.2 (59/ 62)
Total	94.6 (5,275/ 5,574)

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

Table 9. Clinical efficacy by infection type [duration of administration (days)]

Infection type	Clinical efficacy %							Total
	Duration of administration (days)							
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-			
Dermatological infections	92.0 (46/ 50)	96.6 (229/ 237)	91.4 (180/ 197)	97.0 (65/ 67)	96.2 (75/ 78)			94.6 (595/ 629)
Superficial skin infections	— (2/ 2)	96.6 (28/ 29)	92.0 (23/ 25)	100.0 (10/ 10)	100.0 (19/ 19)			96.5 (82/ 85)
Deep skin infections	90.6 (29/ 32)	95.9 (117/ 122)	90.6 (96/ 106)	94.4 (34/ 36)	97.4 (37/ 38)			93.7 (313/ 334)
Chronic pyoderma	93.8 (15/ 16)	97.7 (84/ 86)	92.4 (61/ 66)	100.0 (21/ 21)	90.5 (19/ 21)			95.2 (200/ 210)
Respiratory tract infections	88.8 (190/ 214)	94.8 (1,502/ 1,584)	96.6 (786/ 814)	96.7 (207/ 214)	96.0 (193/ 201)			95.1 (2,878/ 3,027)
Acute upper respiratory tract infections	90.0 (181/ 201)	95.8 (1,422/ 1,484)	97.8 (668/ 683)	96.5 (167/ 173)	96.4 (132/ 137)			96.0 (2,570/ 2,678)
Secondary infections in chronic respiratory disorders	— (5/ 6)	83.6 (61/ 73)	87.1 (74/ 85)	95.5 (21/ 22)	96.8 (30/ 31)			88.0 (191/ 217)
Pneumonia	— (4/ 7)	70.4 (19/ 27)	95.7 (44/ 46)	100.0 (19/ 19)	93.9 (31/ 33)			88.6 (117/ 132)
Urinary tract infections	89.3 (25/ 28)	95.8 (226/ 236)	95.9 (399/ 416)	98.4 (63/ 64)	85.7 (120/ 140)			94.2 (833/ 884)
Pyelonephritis	— (4/ 6)	73.3 (11/ 15)	97.1 (34/ 35)	100.0 (14/ 14)	100.0 (16/ 16)			91.9 (79/ 86)
Cystitis	95.5 (21/ 22)	97.3 (214/ 220)	96.0 (361/ 376)	97.7 (43/ 44)	83.3 (100/ 120)			94.5 (739/ 782)
Gonorrhoeal urethritis	—	— (1/ 1)	— (4/ 5)	— (6/ 6)	— (4/ 4)			93.8 (15/ 16)
Otorhinolaryngological infections	81.8 (18/ 22)	91.0 (151/ 166)	87.4 (152/ 174)	98.3 (59/ 60)	95.8 (68/ 71)			90.9 (448/ 493)
Otitis externa	— (4/ 4)	93.8 (30/ 32)	89.7 (26/ 29)	— (7/ 7)	— (2/ 2)			93.2 (69/ 74)
Otitis media	75.0 (9/ 12)	87.2 (68/ 78)	88.1 (89/ 101)	97.1 (33/ 34)	93.0 (40/ 43)			89.2 (239/ 268)
Sinusitis	— (5/ 6)	94.6 (53/ 56)	84.1 (37/ 44)	100.0 (19/ 19)	100.0 (26/ 26)			92.7 (140/ 151)

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

Table 10. Clinical efficacy by infection type [concomitant drugs]

Concomitant drugs	Clinical efficacy %
Dermatological infections	
Superficial skin infections	
Gentamicin sulfate	93.3 (14/ 15)
Deep skin infections	
Loxoprofen sodium	95.3 (41/ 43)
Serrapeptase	100.0 (37/ 37)
Chronic pyoderma	
Loxoprofen sodium	97.6 (40/ 41)
Serrapeptase	87.5 (21/ 24)
Respiratory tract infections	
Acute upper respiratory tract infections	
Salicylamide · Acetaminophen · Anhydrous caffeine · Promethazine methylenedisalicylate	96.9 (466/ 481)
Serrapeptase	95.1 (328/ 345)
Carbocisteine	97.3 (288/ 296)
Ambroxol hydrochloride	94.2 (277/ 294)
Loxoprofen sodium	96.6 (254/ 263)
Tranexamic acid	97.8 (181/ 185)
Diclofenac sodium	98.4 (179/ 182)
Mefenamic acid	92.8 (155/ 167)
Dextromethorphan hydrobromide	94.6 (157/ 166)
Secondary infections in chronic respiratory disorders	
Theophylline	82.5 (47/ 57)
Ambroxol hydrochloride	84.3 (43/ 51)
Pneumonia	
Ambroxol hydrochloride	88.2 (30/ 34)
Salicylamide · Acetaminophen · Anhydrous caffeine · Promethazine methylenedisalicylate	88.2 (15/ 17)
Urinary tract infections	
Pyelonephritis	
Loxoprofen sodium	— (7/ 7)
Cystitis	
Flavoxate hydrochloride	95.5 (42/ 44)
Teprenone	94.6 (35/ 37)
Serrapeptase	87.9 (29/ 33)
Gonorrhoeal urethritis	
Otorhinolaryngological infections	
Otitis externa	
Ofloxacin	93.8 (15/ 16)
Otitis media	
Ofloxacin	87.8 (72/ 82)
Carbocisteine	85.3 (29/ 34)
Sinusitis	
Carbocisteine	96.0 (48/ 50)
Lysozyme hydrochloride	85.2 (23/ 27)

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

適応菌種別の有効率は *Peptostreptococcus* spp. 14 例, *Neisseria gonorrhoeae* 9 例, *Enterobacter* spp. 20 例, *Proteus* spp. 27 例では 100.0% であったが, *Citrobacter*

spp. では 76.5% (13 例/17 例) であった (Table 11)。

適応菌種別に承認時の有効率と比較した結果, *Citrobacter* spp. では承認時より低かったが, 有意に低くなっ

Table 11. Clinical efficacy by isolated strains

Isolated strains	Clinical efficacy %
<i>Staphylococcus</i> spp.	93.1 (336/ 361)
<i>S. aureus</i>	92.1 (211/ 229)
<i>S. epidermidis</i>	94.4 (67/ 71)
<i>Streptococcus</i> spp.	98.5 (332/ 337)
<i>S. pyogenes</i>	97.6 (40/ 41)
<i>S. agalactiae</i>	100.0 (33/ 33)
<i>S. pneumoniae</i>	97.8 (45/ 46)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	100.0 (14/ 14)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	— (9/ 9)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	93.8 (15/ 16)
<i>Propionibacterium</i> spp.	— (2/ 2)
<i>Escherichia coli</i>	98.2 (329/ 335)
<i>Citrobacter</i> spp.	76.5 (13/ 17)
<i>Klebsiella</i> spp.	94.6 (70/ 74)
<i>K. pneumoniae</i>	93.1 (54/ 58)
<i>K. oxytoca</i>	— (5/ 5)
<i>Enterobacter</i> spp.	100.0 (20/ 20)
<i>Serratia</i> spp.	— (3/ 3)
<i>S. marcescens</i>	— (2/ 2)
<i>Proteus</i> spp.	100.0 (27/ 27)
<i>P. mirabilis</i>	100.0 (23/ 23)
<i>P. vulgaris</i>	— (1/ 1)
<i>Morganella morganii</i>	— (1/ 1)
<i>Providencia</i> spp.	— (3/ 3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	98.9 (87/ 88)
<i>Bacteroides</i> spp.	92.9 (13/ 14)
<i>B. fragilis</i>	— (8/ 8)

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

た適応菌種はなかった。

(3) 有効性に影響を与える要因

臨床効果評価対象症例 5,574 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」、「重症度」、「基礎疾患・合併症の有無」、「既往歴の有無」の 6 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 12)。

その結果、「年齢」、「入院・外来」、「重症度」、「基礎疾患・合併症の有無」、「既往歴の有無」、「投与期間」、「総投与量」においてカテゴリー間で有効率に有意差が認められた。「年齢」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 607 例における疾患群別、適応菌種別の菌消失率を Table 13 に示す。

皮膚科領域感染症および耳鼻科領域感染症では *Staphylococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ 94.4% (51 株/54 株), 98.8% (81 株/82 株) であった。

呼吸器感染症および歯科・口腔外科領域感染症では *Streptococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ 88.7% (134 株/151 株), 100.0% (11 株/11 株) であった。

また、外科領域感染症および尿路感染症では *E. coli* が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ 100.0% (17 株/17 株), 97.8% (89 株/91 株) 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 5,800 例の情報を収集した。

1. 安全性

副作用は 5,766 例中 149 例に 181 件発現し、副作用発現率は 2.58% (149 例/5,766 例) であり、承認時における 9.45% (303 例/3,207 例) に比較して有意に低かった。

副作用のうち、下痢が最も多く、その発現率は 0.61% (35 件/5,766 例) であった。次いで肝機能異常、発疹、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇の順に多かった。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、「入院⇔外来」・「入院」、「基礎疾患・合併症あり」、「既往歴あり」、「アレルギー歴あり」、「併用薬あり」での副作用発現率がそれぞれの項目の他のカテゴリーに比較して高かった。「年齢」、「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。

「入院⇔外来」・「入院」での副作用発現率が「外来」に比較して高かった。そこで、入院・外来別での副作用発現率に有意差が認められた理由を探るために、包括検定でカテゴリー間で有意差が認められた 4 項目との関連性を検討したところ、いずれの項目とも関連が認められたが、中でも「基礎疾患・合併症の有無」との関連性が最も高いと考えられた。すなわち、「入院」では副作用発現

Table 12. Clinical efficacy by patient background

Item	Category	Clinical efficacy %	P
Total cases evaluated for clinical efficacy		94.6 (5,275/ 5,574)	
Gender	Male	94.3 (2,264/ 2,401)	p1 = 0.3246
	Female	94.9 (3,011/ 3,173)	
Age (year)	< 16	97.1 (236/ 243)	p1 = 0.0120 * p2 = 0.4872 p3 = 0.0003 *
	16 ≤ to < 25	95.1 (520/ 547)	
	25 ≤ to < 35	95.4 (869/ 911)	
	35 ≤ to < 45	95.6 (637/ 666)	
	45 ≤ to < 55	95.2 (729/ 766)	
	55 ≤ to < 65	94.3 (812/ 861)	
	65 ≤ to < 75	94.5 (808/ 855)	
	75 ≤ to < 85	91.8 (502/ 547)	
Age group	Children (< 16)	97.1 (236/ 243)	p1 = 0.0036 * p2 = 0.9561 p3 = 0.0008 *
	Adult (16 ≤ to < 65)	95.1 (3,567/ 3,751)	
	Aged person (65 ≤)	93.2 (1,472/ 1,580)	
In/Outpatients	In	89.6 (398/ 444)	p1 < 0.0001 *
	Out	95.3 (4,821/ 5,058)	
	In ⇔ out	77.8 (56/ 72)	
Severity	Mild	95.5 (2,272/ 2,379)	p1 = 0.0001 * p2 = 0.0176 * p3 = 0.0005 *
	Moderate	94.3 (2,819/ 2,988)	
	Severe	88.8 (183/ 206)	
	Unknown	— (1/ 1)	
Underlying disease/complications	No	95.7 (3,759/ 3,927)	p1 < 0.0001 *
	Yes	92.0 (1,501/ 1,631)	
	Unknown	93.8 (15/ 16)	
History of disease	No	95.1 (4,039/ 4,245)	p1 = 0.0077 *
	Yes	93.2 (1,171/ 1,256)	
	Unknown	89.0 (65/ 73)	
Maximum daily dosage (mg)	≤ 200	91.2 (103/ 113)	p1 = 0.2536
	200 < to ≤ 225	95.2 (79/ 83)	
	225 < to ≤ 300	94.7 (5,040/ 5,324)	
	300 <	98.1 (53/ 54)	
Frequency of administration per day	Once	— (4/ 4)	p1 = 0.4606
	Twice	92.3 (120/ 130)	
	Three times	94.7 (5,126/ 5,415)	
	4 times or more	100.0 (17/ 17)	
	Unknown	— (8/ 8)	
Duration of administration (days)	1-3	90.2 (332/ 368)	p1 < 0.0001 * p2 < 0.0001 * p3 = 0.3396
	4-6	95.1 (2,359/ 2,481)	
	7-9	94.7 (1,656/ 1,748)	
	10-12	97.3 (427/ 439)	
	13-	93.1 (501/ 538)	
Total dosage (mg)	≤ 900	90.6 (355/ 392)	p1 = 0.0002 * p2 < 0.0001 * p3 = 0.3213
	900 < to ≤ 1,800	95.1 (2,382/ 2,506)	
	1,800 < to ≤ 2,700	94.7 (1,618/ 1,708)	
	2,700 < to ≤ 3,600	97.3 (436/ 448)	
	3,600 <	93.1 (484/ 520)	
Concomitant drugs	No	95.2 (1,012/ 1,063)	p1 = 0.3622
	Yes	94.5 (4,263/ 4,511)	
Concomitant treatments	No	94.6 (4,645/ 4,909)	p1 = 0.9019
	Yes	94.7 (630/ 665)	

* 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

率の高い「基礎疾患・合併症あり」が68.1% (325例/477例)を占め、「外来」では副作用発現率の低い「基礎疾患・合併症なし」が74.1% (3,844例/5,191例)と多くを占めていたことから、「入院」で副作用発現率が高く、「外来」で低くなったのではないかと考えられた。なお、「入院⇔外来」は症例数が少なく、入院時期、外来時期の状況も不明確なため、副作用発現率が高い理由を見出せなかった。

「基礎疾患・合併症あり」での副作用発現率が「なし」に比較して高かった。そこで、細分類した各基礎疾患・合併症の有無でみると、特定の基礎疾患・合併症で特定

の副作用が発現するという明らかな傾向は認められず、基礎疾患・合併症の有無と副作用発現との明確な関係は見出せなかった。

「既往歴あり」での副作用発現率が「なし」に比較して高かったが、「あり」において顕著に発現した副作用はみられなかった。

「アレルギー歴あり」での副作用発現率が「なし」に比較して高く、「あり」での主な副作用である「下痢」および「発疹」の発現率は、それぞれ「なし」での発現率に比較して高かったが、「あり」において「下痢」および「発疹」の発現の要因となるような特徴的なアレルギーは

Table 13. Bacteriological effects by infection type

Isolated strains	Elimination %										Total
	Dermatological	Surgical	Respiratory	Urinary	Gynecological	Ophthalmologic	Otorhinolaryngological	Dental/oral surgical			
<i>Staphylococcus</i> spp.	94.4 (51/ 54)	80.0 (8/ 10)	83.3 (25/ 30)	— (5/ 7)	— (1/ 2)	— (5/ 5)	98.8 (81/ 82)	— (7/ 7)			92.9 (183/ 197)
<i>S. aureus</i>	92.9 (26/ 28)	— (5/ 6)	80.8 (21/ 26)	— (2/ 4)	—	—	100.0 (61/ 61)	— (4/ 4)			92.2 (119/ 129)
<i>S. epidermidis</i>	100.0 (12/ 12)	— (3/ 4)	— (2/ 2)	—	— (0/ 1)	— (5/ 5)	100.0 (13/ 13)	— (1/ 1)			94.7 (36/ 38)
<i>Streptococcus</i> spp.	— (8/ 8)	— (5/ 5)	88.7 (134/ 151)	— (1/ 1)	— (5/ 5)	—	— (7/ 7)	100.0 (11/ 11)			91.0 (171/ 188)
<i>S. pyogenes</i>	— (3/ 3)	— (1/ 1)	94.7 (18/ 19)	—	—	—	—	— (1/ 1)			95.8 (23/ 24)
<i>S. agalactiae</i>	— (1/ 1)	— (2/ 2)	— (7/ 8)	— (1/ 1)	— (2/ 2)	—	—	—			92.9 (13/ 14)
<i>S. pneumoniae</i>	—	—	96.3 (26/ 27)	—	—	—	— (4/ 4)	—			96.8 (30/ 31)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	— (5/ 5)	— (1/ 1)	—	— (1/ 1)	—	—	— (1/ 1)	— (3/ 3)			100.0 (11/ 11)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	—	—	—	— (7/ 7)	—	—	—	—			— (7/ 7)
<i>Moraxella catarhalis</i>	—	—	— (5/ 7)	—	—	—	— (2/ 2)	—			— (7/ 9)
<i>Propionibacterium</i> spp.	—	—	—	—	—	—	—	— (1/ 1)			— (1/ 1)
<i>Escherichia coli</i>	— (3/ 4)	100.0 (17/ 17)	—	97.8 (89/ 91)	— (4/ 4)	—	—	—			97.4 (113/ 116)
<i>Citrobacter</i> spp.	—	—	— (2/ 2)	— (5/ 6)	—	—	—	—			— (7/ 8)
<i>Klebsiella</i> spp.	— (3/ 3)	—	90.0 (9/ 10)	93.3 (14/ 15)	—	—	— (3/ 3)	—			93.5 (29/ 31)
<i>K. pneumoniae</i>	— (1/ 1)	—	— (8/ 9)	92.3 (12/ 13)	—	—	— (1/ 1)	—			91.7 (22/ 24)
<i>K. oxytoca</i>	— (1/ 1)	—	—	— (1/ 1)	—	—	— (2/ 2)	—			— (4/ 4)
<i>Enterobacter</i> spp.	— (2/ 2)	— (1/ 1)	— (2/ 2)	— (3/ 3)	—	—	— (3/ 3)	—			100.0 (11/ 11)
<i>Serratia</i> spp.	—	—	— (2/ 2)	—	—	—	—	—			— (2/ 2)
<i>S. marcescens</i>	—	—	— (1/ 1)	—	—	—	—	—			— (1/ 1)
<i>Proteus</i> spp.	—	— (0/ 1)	—	— (7/ 7)	—	—	— (2/ 2)	—			90.0 (9/ 10)
<i>P. mirabilis</i>	—	— (0/ 1)	—	— (5/ 5)	—	—	— (2/ 2)	—			— (7/ 8)
<i>Morganella morganii</i>	—	—	— (1/ 1)	—	—	—	—	—			— (1/ 1)
<i>Providencia</i> spp.	—	—	— (1/ 1)	—	—	—	—	—			— (1/ 1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	—	—	91.1 (41/ 45)	—	— (1/ 1)	—	— (5/ 5)	—			92.2 (47/ 51)
<i>Bacteroides</i> spp.	—	— (7/ 7)	— (1/ 1)	—	—	—	—	— (2/ 2)			100.0 (10/ 10)
<i>B. fragilis</i>	—	— (7/ 7)	—	—	—	—	—	—			— (7/ 7)

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

みられなかった。

「併用薬あり」での副作用発現率が「なし」に比較して高かったが、特定の薬剤を併用した時に特定の副作用が多く発現するなどの薬剤間相互作用を特定する副作用はみられなかった。

「投与期間」では「1日以上3日以内」、「総投与量」では「900 mg 以下」での副作用発現率が高かったが、これは、発現数が多かった下痢や発疹が早い時期に多く発現し、その処置として本剤を中止した症例が多かったため、結果的に投与期間の短い症例および総投与量の少ない症例での副作用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、「腎機能障害を有する患者」、「肝機能障害を有する患者」で副作用発現率が高かった。

「肝機能障害を有する患者」では、肝臓・胆管系障害の副作用が多かったが、その要因として、肝機能障害を有する患者ではAST (GOT), ALT (GPT) 等の肝機能検査を頻繁に実施することにより、肝機能検査値異常を把握する機会が多かったためと考えられた。

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、眼科領域感染症で100.0% (33例/33例)と最も高く、最も低い耳鼻科領域感染症でも90.9% (448例/493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、「入院⇄外来」・「入院」、「基礎疾患・合併症あり」、「既往歴あり」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、「年齢」が高くなるにつれて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、皮膚科領域感染症および耳鼻科領域感染症では *Staphylococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ94.4% (51株/54株), 98.8% (81株/82株)であった。呼吸器感染症および歯科・口腔外科領域感染症では *Streptococcus* spp. が多く分離され、その菌消失率はそれぞれ88.7% (134株/151株), 100.0% (11株/11株)であった。また、外科領域感染症および尿路感染症では *E. coli* が多く分離され、その菌消失率は100.0% (17株/17株), 97.8% (89株/91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、*Streptococcus* spp. (PRSPを含む)や *H. influenzae* (β-lactama-

se産生株やBLNARを含む)に対して、本剤のMIC₈₀は≦1 μg/mLであった⁷⁾。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」⁸⁾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. 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、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950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) S-1108 論文特集号. *Chemother* 41 (Suppl 1): 201~960, 1993
- 6) 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) 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
- 8) 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 tablet

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[®] Tablet 75 mg, Flomox[®] Tablet 100 mg), 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 (GPMSP). After 6 years of reexamination period, we applied for reevaluation on July 18, 2003.

5,801 cases of collected from 951 medical institutes nationwide; we evaluated 5,766 for safety, 5,574 for clinical efficacy, and 607 for bacteriological efficacy, with the following results:

1) The incidence of adverse drug reactions, 2.58% (149 cases/5,766 cases), was lower than that obtained in studies before marketing approval, 9.45% (303 cases/3,207 cases). The most frequently observed adverse drug reaction was diarrhea, whose incidence was 0.61% (35 events/5,766 cases).

2) Clinical efficacy by infection type was from 90.9-100.0%, 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.