

【市販後調査】

小児を対象とした azithromycin の市販後調査

青木 宏二・大竹登志郎・吉田 由希・南山 莖子・今村 恭子

ファイザー株式会社メディカル・アフェアーズ統括部*

(平成 17 年 3 月 2 日受付・平成 17 年 4 月 22 日受理)

15 員環マクロライド系抗菌薬である azithromycin (AZM; ジスロマック[®]) は、本邦において 2000 年 3 月に承認を取得し、同年 6 月に発売を開始した。ジスロマック[®] 特別調査(小児に対する調査)は、小児に対する安全性および有効性等の適正使用情報の確認を目的として 2001 年 8 月より調査を実施した。集積された 778 症例のうち 718 例を安全性解析対象例、631 例を有効性解析対象例とした。

安全性解析対象例 718 例のうち 38 例に 39 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 5.29% (38/718) であった。主な副作用は、「下痢」19 件、「嘔吐」7 件であり、重篤な副作用は認められなかった。

また、添付文書の「使用上の注意」で注意喚起を行っている 2 歳未満の「胃腸障害」の副作用は 8.57% (12/140) の頻度で認められた。重篤度はいずれも軽微であり、転帰については軽快または消失・回復が確認された。

同様に「使用上の注意」で注意喚起を行っている「白血球数減少」および「好中球数減少」の副作用発現症例率は、それぞれ 0.68% (3/442)、0.53% (2/376) であった。

有効性解析対象例 631 例における呼吸器感染症(咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、肺炎)の有効率は 88.8% (523/589)、耳鼻科領域感染症(中耳炎)の有効率は 85.7% (36/42) であった。

呼吸器感染症のうち起炎菌が同定された症例は、複数起炎菌症例を含み 226 例であった。主な起炎菌別の有効率は、*Mycoplasma* 属が 93.1% (122/131)、*Streptococcus pneumoniae* が 84.6% (11/13)、*Haemophilus influenzae* が 77.1% (27/35) であった。

Key words: azithromycin, postmarketing surveillance, pediatric, safety, efficacy

AZM は、優れた臨床効果と急性感染症治療に求められる幅広い抗菌スペクトルを獲得することを目的として、ファイザー社が開発した世界初の 15 員環マクロライド系抗菌薬製剤である。AZM は、erythromycin の基本骨格に窒素原子を導入することにより、感染病巣への優れた薬剤移行性と長い半減期を獲得し、1 日 1 回 3 日間投与で優れた臨床効果が期待できる特徴をもつ。また、 β ラクタム系薬剤が適応を有していない *Mycoplasma* 属や *Chlamydia* 属に加え、従来のマクロライド系薬では抗菌力が弱かった *H. influenzae* に対しても強い抗菌力を有する。海外では小児科領域の呼吸器感染症等を対象とした臨床試験で高い有効性、安全性¹⁻⁵⁾が確認されており、小児の呼吸器感染症および耳鼻科領域感染症に広く使用されている。本邦においては、2000 年 3 月に製造承認を取得した後、同年 6 月にジスロマック[®]として発売を開始した。

ジスロマック[®]は、承認申請時の評価資料として一部海外で実施した臨床試験データを用いたため、本邦における日常診療下での小児患者に対する安全性、有効性等の適正使用情報の確認を目的として、2001 年 8 月より「特別調査(小児に対する調査)」(以下、本調査)を開始した。また、添付文書の

「使用上の注意」で 2 歳未満の小児における下痢をはじめとする「胃腸障害」の発現および白血球数減少、好中球数減少について注意喚起を行っているため、「2 歳未満の小児に対する安全性」、「白血球数減少および好中球数減少」についても検討を行った。本調査は 2004 年 3 月時点で調査を完了したので、この結果を早期に医療関係者に提供することが抗菌薬療法を行ううえで有益な情報になるものと考え、本調査で得られた安全性および有効性に関する情報を公表することとした。

なお、本調査は、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令(GPMSP)」(平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号)、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成 12 年 12 月 27 日厚生省令第 151 号)に基づき実施した。

I. 調査方法

1. 使用薬剤および対象患者

使用薬剤は、ジスロマック[®]細粒小児用およびジスロマック[®]カプセル小児用 100 mg(以下本薬剤とする)とした。対象患者は、2001 年 8 月からの 3 年間に全国 32 医療機関において本薬剤による治療を受け、以下の条件をすべて満たした患者とした。

①過去にジスロマック[®](すべての剤形を含む)の投与

Investigate the results of observation or investigation during the period indicated by arrows

Observation time point (days) Investigated items	7 before first administration	Day of first administration	Day of last administration	14 after first administration	35 after last administration
Patient's background					
Status of study drug prescription		←	→		
Status of study drug intake		←	→		
Previous medical treatment (antibacterial drug/nondrug therapy)	←				
Concomitant drug/ Nondrug therapy		←		→	→
Clinical course/ Laboratory tests ¹⁾		←		→	
Bacteriological examination ²⁾		←		→	
Adverse events		←			→

¹⁾ Laboratory tests: WBC count, Neutrophil count, ESR, CRP

²⁾ Bacteriological examination: Bacterial culture, Mycoplasma antibody, *C. pneumoniae* antibody, etc.

Fig. 1. Investigated items and observation period.

歴を認めない患者

② 16歳未満の患者

③ 咽喉頭炎(咽喉膿瘍), 急性気管支炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍), 肺炎, 肺化膿症, 中耳炎(含, 乳様突起炎, 錐体尖端炎)と診断された患者

④ 投与時に血液検査(白血球数測定)が施行された患者

2. 調査方式

調査方法は連続調査方式とし, 対象患者を契約例数に達するまですべて登録センターへ登録することとした。

3. 調査項目および観察期間

調査項目は, Fig. 1 に示すとおり患者背景, 本薬剤の処方および服用状況, 前治療, 使用薬剤および非薬物併用療法, 臨床経過・臨床検査, 細菌検査, 臨床効果, 有害事象とした。なお, 臨床経過は, 投与開始 14 日目までに観察された各感染症に特有な症状, 他覚所見について調査し, 臨床検査については, 投与開始 14 日目までに白血球数, 好中球数, 赤血球沈降速度, CRP の検査が施行された場合, 結果を調査することとした。また, 細菌検査については, 投与開始 14 日目までに培養検査またはマイコプラズマ感染症および *Chlamydia pneumoniae* 感染症の診断に必要な抗体検査等が施行された場合, 結果を調査することとした。

観察期間は原則として本薬剤投与終了後 35 日目までとした。

4. 評価

1) 安全性

本薬剤投与開始後に発現した患者にとって好ましくない事象は, 臨床検査値の異常変動を含め, 本薬剤との因

果関係の有無にかかわらず, そのすべてを有害事象とすることとした。臨床検査値の異常変動の判定については, 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(改訂第二版)」⁶⁾および「新生児領域抗菌薬臨床試験における判定基準」⁷⁾を参考として調査担当医師が判定することとした。

特に, 本調査で把握に努めた白血球数および好中球数の減少については, 検査値の推移が確認できた症例を対象に, この推移が有害事象に該当するか否か調査担当医師が判定を行うこととした。さらに, 白血球数が投与後に施設基準値を下回り, かつ, 投与開始時の値の 80% 以下に減少した場合は, 再調査により有害事象に該当するか否かの再確認を行うこととした。同様に, 好中球数が投与後に施設基準値を下回り, かつ, 投与開始時の値の 50% 以下に減少した場合は再調査による再確認を行うこととした。

有害事象のうち, 本薬剤との因果関係が否定できない事象を副作用とし, 安全性解析は副作用の発現率等を指標とした解析(χ^2 検定; 危険率 5%)を行った。

2) 有効性

有効性については, 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(改訂第二版)」および「新生児領域抗菌薬臨床試験における判定基準」を参考とし, 原則として投与開始後 14 日までに観察された各感染症に特有な症状, 他覚所見および臨床検査値から総合的に「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」および「判定不能」の 4 段階 5 区分で調査担当医師が評価した。

有効性解析は有効率(有効以上の症例割合)を指標とした解析(χ^2 検定; 危険率 5%)を行った。

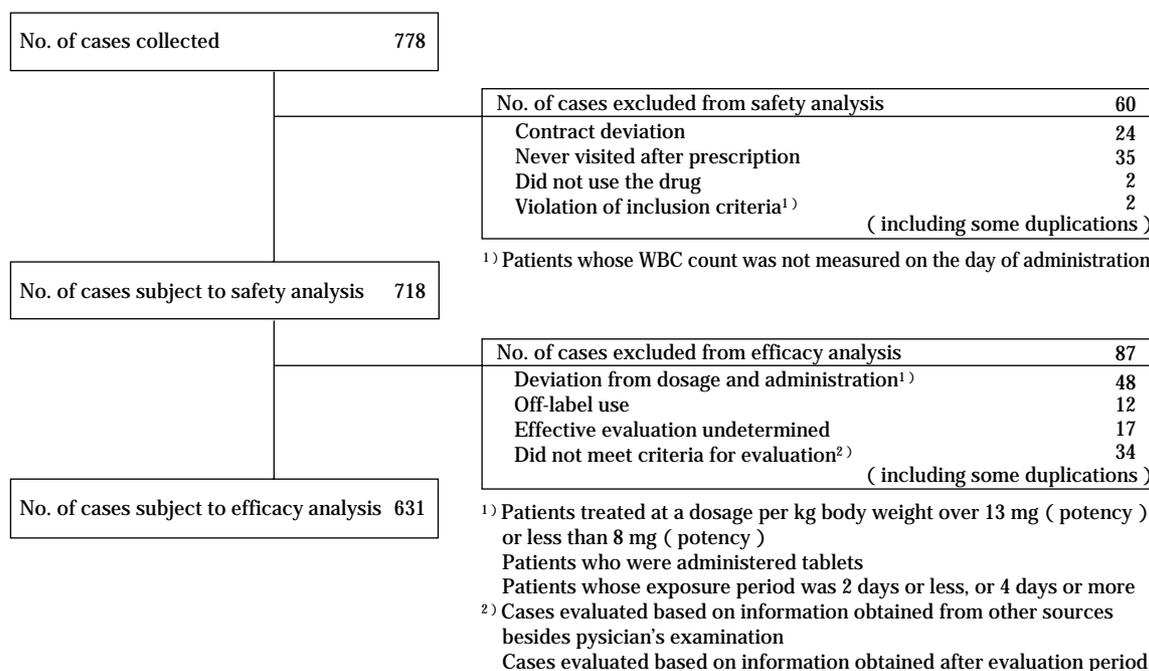


Fig. 2. Cases subject to analysis.

II. 調査成績

1. 症例数, 症例構成および患者背景

症例数および症例構成を Fig. 2 に示した。回収された 778 例のうち, 718 症例を安全性解析対象とし, 631 症例を有効性解析対象とした。

安全性解析対象例の患者背景は, Table 1 に示すとおり年齢では 1 歳以上 4 歳未満の患者が最も多く, 全体の 38.2% を占めた。次いで 4 歳以上 7 歳未満が 28.1% であった。2 歳未満の患者は全体の 19.5% であった。また, 入院・外来別では, 外来患者が 71.4% であり, 入院患者は 28.6% であった。感染症別では, 肺炎が全体の 50.7% を占め, 次いで急性気管支炎が 29.1% であった。中耳炎は 6.4% であった。感染症の重症度では, 軽症が 47.2%, 中等症が 52.1% とそれぞれが約半数を占め, 重症例は 0.7% であった。感染症の病型では, 急性が 96.9% と大半を占めた。服用日数では, 用法・用量どおり 3 日間服用した患者が 96.2% を占め, 1 日しか服用できなかった患者は 0.7%, 2 日間服用の患者は 2.9% であった。なお, 4 日間服用した患者は 0.1% であった。合併症を有する患者は 41.2% であり, 併用薬を使用していた患者は 95.1% であった。

有効性解析対象例の患者背景については, Table 1 に疾患群別に示した。呼吸器感染症では, 安全性解析対象例の患者背景とほぼ同様の分布を示した。耳鼻科領域感染症(中耳炎)では, 年齢において, 1 歳以上 4 歳未満の患者が 28.6% と最も多くを占め, 次いで 13 歳以上 16 歳未満の患者が 26.2% であった。入院・外来別では, 呼吸器感染症の入院患者が 27.7% であった一方で, 中耳炎の入院患者は 45.2% を占め, 異なる傾向を示した。また, 感

染症の病型では, 呼吸器感染症では 99.5% が急性であったが, 中耳炎では急性が 66.7% であり, 慢性の急性増悪が 21.4%, 慢性が 11.9% の分布であった。合併症を有する患者は, 呼吸器感染症では 42.8% であり, 中耳炎は 26.2% であった。併用薬を使用していた患者は, 呼吸器感染症では 97.1% と大半を占めたが, 中耳炎では 78.6% であった。

2. 安全性

1) 副作用発現状況

Table 2 に示すとおり, 安全性解析対象の 718 例中 38 例に 39 件の副作用が認められ, 副作用発現症例率は 5.29% であった。その内訳は, 「下痢」19 件, 「嘔吐」7 件, 「白血球数減少」3 件, 「好中球数減少」, 「ALT 増加」各 2 件, 「胃腸炎」, 「軟便」, 「肝機能異常」, 「湿疹」, 「蕁麻疹」, 「AST 増加」各 1 件であり, いずれの副作用においても, 重篤なものは認められなかった。

2) 副作用の発現に影響を与えると考えられる要因

Table 3 に示すとおり「年齢」, 「体重」, 「診療区分」, 「服用日数」, 「非薬物併用療法」において統計上の有意差が認められた。

「年齢」については 1 歳未満群の副作用発現症例率が 19.05% (8/42) と他の群に比較して高かった。また, 2 歳で区分した場合においても, 2 歳未満群の副作用発現症例率は 9.29% (13/140) であり, 2 歳以上群と比較して有意に高かった。

「体重」については 2.5 kg 以上 10 kg 未満群の副作用発現症例率が 19.35% (12/62) であり, 他の群に比較して高かった。1 歳未満群での副作用発現症例 8 例中 7 例が, また, 2 歳未満群の 13 例中 12 例が, さらに, 2.5 kg 以上

Table 1. Patient profiles in safety and efficacy analysis

Background factor		No. of cases (%)		
		Safety	Efficacy	
			718	Respiratory tract infections 589
Age (years)	< 1	42 (5.8%)	26 (4.4%)	4 (9.5%)
	1 to < 4	274 (38.2%)	230 (39.0%)	12 (28.6%)
	4 to < 7	202 (28.1%)	181 (30.7%)	8 (19.0%)
	7 to < 10	113 (15.7%)	92 (15.6%)	5 (11.9%)
	10 to < 13	61 (8.5%)	49 (8.3%)	2 (4.8%)
	13 to < 16	26 (3.6%)	11 (1.9%)	11 (26.2%)
Gender	< 2	140 (19.5%)	104 (17.7%)	6 (14.3%)
	2	578 (80.5%)	485 (82.3%)	36 (85.7%)
Gender	Males	383 (53.3%)	308 (52.3%)	30 (71.4%)
	Females	335 (46.7%)	281 (47.7%)	12 (28.6%)
Body weight (kg)	< 2.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2.5 to < 10	62 (8.6%)	44 (7.5%)	2 (4.8%)
	10 to < 20	413 (57.5%)	354 (60.1%)	19 (45.2%)
	20 to < 30	140 (19.5%)	121 (20.5%)	8 (19.0%)
	30 to < 40	67 (9.3%)	52 (8.8%)	2 (4.8%)
	40 to < 50	19 (2.6%)	12 (2.0%)	4 (9.5%)
	50 to < 60	12 (1.7%)	5 (0.8%)	3 (7.1%)
	60 to < 70	3 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
	70 to < 80	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	80 to < 90	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
In/Outpatient	90 to < 100	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (2.4%)
	Outpatient	513 (71.4%)	426 (72.3%)	23 (54.8%)
Type of infection	Inpatient	205 (28.6%)	163 (27.7%)	19 (45.2%)
	Laryngopharyngitis	57 (7.9%)	44 (7.5%)	0 (0.0%)
	Acute bronchitis	209 (29.1%)	181 (30.7%)	0 (0.0%)
	Tonsillitis	30 (4.2%)	23 (3.9%)	0 (0.0%)
	Pneumonia	364 (50.7%)	341 (57.9%)	0 (0.0%)
	Pulmonary suppuration	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Otitis media	46 (6.4%)	0 (0.0%)	42 (100.0%)
Severity of infection	Off-label use	12 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Mild	339 (47.2%)	256 (43.5%)	28 (66.7%)
	Moderate	374 (52.1%)	329 (55.9%)	13 (31.0%)
Type of infection	Severe	5 (0.7%)	4 (0.7%)	1 (2.4%)
	Acute	696 (96.9%)	586 (99.5%)	28 (66.7%)
	Acute exacerbation of chronic disease	13 (1.8%)	2 (0.3%)	9 (21.4%)
Formulation	Chronic	9 (1.3%)	1 (0.2%)	5 (11.9%)
	Tablets	4 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Capsules	71 (9.9%)	64 (10.9%)	0 (0.0%)
Initial dosage (mg/kg/day)	Fine granules	643 (89.6%)	525 (89.1%)	42 (100.0%)
	< 10	62 (8.6%)	37 (6.3%)	7 (16.7%)
	10	622 (86.6%)	520 (88.3%)	35 (83.3%)
Total dosage (mg)	> 10	34 (4.7%)	32 (5.4%)	0 (0.0%)
	< 1,500	703 (97.9%)	583 (99.0%)	36 (85.7%)
	1,500	13 (1.8%)	6 (1.0%)	6 (14.3%)
Duration of drug exposure(days)	> 1,500	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	1	5 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2	21 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	3	691 (96.2%)	589 (100.0%)	42 (100.0%)
History	4	1 (0.1%)		
	None	664 (92.5%)	548 (93.0%)	39 (92.9%)
Complication	Yes	54 (7.5%)	41 (7.0%)	3 (7.1%)
	None	422 (58.8%)	337 (57.2%)	31 (73.8%)
Hepatic dysfunction	Yes	296 (41.2%)	252 (42.8%)	11 (26.2%)
	None	673 (93.7%)	550 (93.4%)	39 (92.9%)
	Yes	13 (1.8%)	10 (1.7%)	1 (2.4%)
Renal impairment	Unknown	32 (4.5%)	29 (4.9%)	2 (4.8%)
	None	616 (85.8%)	498 (84.6%)	39 (92.9%)
	Yes	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
Concomitant drug s)	Unknown	101 (14.1%)	91 (15.4%)	2 (4.8%)
	None	32 (4.5%)	16 (2.7%)	8 (19.0%)
	Yes	683 (95.1%)	572 (97.1%)	33 (78.6%)
	Unknown	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (2.4%)

Table 2. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)(%)

	Upon approval	Post marketing surveillance
No. of cases subject to analysis for safety	726	718
No. of cases with ADRs	103	38
No. of ADRs	119	39
Incidence of ADRs (%)	14.19	5.29
No. and incidence of ADRs by type (%)		
ADRs		
Infections and infestations		1 (0.14)
Gastroenteritis		1 (0.14)
Gastrointestinal disorders	17 (2.34)	27 (3.76)
Abnormal faeces	1 (0.14)	
Diarrhoea	10 (1.38)	19 (2.65)
Stools watery	1 (0.14)	
Loose stools	2 (0.28)	1 (0.14)
Vomiting	3 (0.41)	7 (0.97)
Hepatobiliary disorders		1 (0.14)
Hepatic function abnormal		1 (0.14)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (0.83)	2 (0.28)
Eczema		1 (0.14)
Rash	2 (0.28)	
Urticaria	4 (0.55)	1 (0.14)
Investigations	85 (11.71)	7 (0.97)
AST increased	6 (0.83)	1 (0.14)
ALT increased	12 (1.65)	2 (0.28)
Platelet count decreased	1 (0.14)	
Platelet count increased	3 (0.41)	
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.14)	
Eosinophil count increased	40 (5.51)	
Neutrophil count decreased		2 (0.28)
WBC count decreased	33 (4.55)	3 (0.42)

Data compiled using PT of MedDRA/J 7.1.

10 kg 未満群での 12 例中 11 例が「胃腸障害」に分類される副作用(「下痢」,「嘔吐」,「軟便」)であった。

「診療区分」について, 外来群および入院群における副作用発現症例率はそれぞれ 2.73%(14/513), 11.71%(24/205)であり, 入院群では外来群に比較して有意に副作用発現症例率が高かった。

「服用日数」について, 1 日群, 2 日群, 3 日群および 4 日以上群の副作用発現症例率はそれぞれ 40.00%(2/5), 0.00%(0/21), 5.21%(36/691), 0.00%(0/1)であった。服用日数 1 日群は他の群に比較して副作用発現症例率が高かったが, 1 日群の 2 例は, 副作用発現のため本薬剤の投与を中止した症例であった。

「非薬物併用療法」について, 非薬物併用療法がない患者群および非薬物併用療法がある患者群における副作用発現症例率はそれぞれ 5.17%(37/715), 33.33%(1/3)であった。非薬物併用療法が行われた 3 例のうち, 本薬剤投与開始日に鼓膜切開術が行われた 1 例において, 中等度の「肝機能異常」が認められた。

「診療区分」,「服用日数」,「非薬物併用療法」については, Table 4 に示すとおり, 層別の副作用発現において特徴的な傾向は認められなかった。

3) 2 歳未満の小児に対する安全性

2 歳未満の小児への投与症例は 140 例が集積され, このうち 13 例に 13 件の副作用が認められた。副作用発現症例率は 9.29%(13/140)であり, 2 歳以上群の 4.33%(25/578)と比較して有意に高かった。2 歳未満群で認められた副作用 13 件の内訳は Table 5 に示すとおり, 「下痢」8 件, 「嘔吐」3 件, 「軟便」, 「肝機能異常」各 1 件であり, 12 件が「胃腸障害」であった。副作用の重篤度は, 「肝機能異常」1 件が中等度であり, 「胃腸障害」の 12 件はいずれも軽微であった。転帰についてはいずれも消失・回復あるいは軽快が確認された。なお, 新生児および低出生体重児の症例は収集されなかった。

4) 本薬剤投与による白血球数減少および好中球数減少

白血球数の推移が観察された 442 例のうち「白血球数

Table 3. Incidence of ADRs by patient background factor

Background factor		Rate (%)	P (²)
Total		5.29 (38/718)	
Age segment	Premature	()	p = 0.061 NS1)
	Newborns (< 28 days)	()	
	Infants (28 days < 24 months)	9.29 (13/140)	
	Preschool children (24 months < 6 years)	4.55 (15/330)	
	School children and adolescents (6 years < 16 years)	4.03 (10/248)	
Age (years)	< 1	19.05 (8/42)	p = 0.001 ** 1)
	1 to < 4	4.74 (13/274)	
	4 to < 7	5.94 (12/202)	
	7 to < 10	3.54 (4/113)	
	10 to < 13	1.64 (1/61)	
	13 to < 16	0.00 (0/26)	
Body weight (kg)	< 2	9.29 (13/140)	p = 0.019 * 1)
	2	4.33 (25/578)	
	< 2.5	()	p < 0.001 ** 1)
	2.5 to < 10	19.35 (12/62)	
	10 to < 20	4.12 (17/413)	
	20 to < 30	5.71 (8/140)	
	30 to < 40	1.49 (1/67)	
	40 to < 50	0.00 (0/19)	
	50 to < 60	0.00 (0/12)	
	60 to < 70	0.00 (0/3)	
70 to < 80	()		
80 to < 90	()		
In/Out patient	Outpatient	2.73 (14/513)	p < 0.001 ** 1)
	Inpatient	11.71 (24/205)	
Severity of infection	Mild	5.01 (17/339)	p = 0.331 NS1)
	Moderate	5.35 (20/374)	
	Severe	20.00 (1/5)	
Formulation	Tablets	0.00 (0/4)	p = 0.268 NS1)
	Capsules	1.41 (1/71)	
	Fine granules	5.75 (37/643)	
Initial dosage (mg/kg/day)	< 10	3.23 (2/62)	p = 0.594 NS1)
	10	5.63 (35/622)	
	> 10	2.94 (1/34)	
Total dosage (mg)	< 1,500	5.41 (38/703)	p = 0.652 NS1)
	1,500	0.00 (0/13)	
	> 1,500	0.00 (0/2)	
Duration of drug exposure (days)	1	40.00 (2/5)	p = 0.004 ** 1)
	2	0.00 (0/21)	
	3	5.21 (36/691)	
	4	0.00 (0/1)	
History	None	5.42 (36/664)	p = 0.588 NS1)
	Yes	3.70 (2/54)	
Complication	None	6.16 (26/422)	p = 0.214 NS1)
	Yes	4.05 (12/296)	
Hepatic dysfunction	None	5.50 (37/673)	p = 0.732 NS1)
	Yes	7.69 (1/13)	
	Unknown	0.00 (0/32)	
Renal impairment	None	5.68 (35/616)	p = 0.806 NS1)
	Yes	0.00 (0/1)	
	Unknown	2.97 (3/101)	
Concomitant drug (s)	None	0.00 (0/32)	p = 0.170 NS1)
	Yes	5.56 (38/683)	
	Unknown	0.00 (0/3)	
Nondrug therapy	None	5.17 (37/715)	p = 0.030 * 1)
	Yes	33.33 (1/3)	

1) ², NS: no significant difference, * : p < 0.05, ** : p < 0.01

Table 4. Incidence of ADRs (In/Outpatient/Duration of drug exposure/Nondrug therapy)

	In/Outpatient		Duration of drug exposure (days)				Nondrug therapy		Total
	Outpatient	Inpatient	1	2	3	4	None	Yes	
No. of cases evaluable for safety	513	205	5	21	691	1	715	3	718
No. of cases with ADRs	14	24	2	0	36	0	37	1	38
No. of ADRs	15	24	2	0	37	0	38	1	39
Incidence of ADRs (%)	2.73	11.71	40.00	0.00	5.21	0.00	5.17	33.33	5.29
ADRs	p < 0.001 ** 1)		p = 0.004 ** 1)				p = 0.030 * 1)		
	No. and incidence of ADRs by type (%)								
Infections and infestations		1 (0.49)			1 (0.14)		1 (0.14)		1 (0.14)
Gastroenteritis		1 (0.49)			1 (0.14)		1 (0.14)		1 (0.14)
Gastrointestinal disorders	12 (2.34)	15 (7.32)	2 (40.00)		25 (3.62)		27 (3.78)		27 (3.76)
Diarrhoea	9 (1.75)	10 (4.88)			19 (2.75)		19 (2.66)		19 (2.65)
Loose stools		1 (0.49)			1 (0.14)		1 (0.14)		1 (0.14)
Vomiting	3 (0.58)	4 (1.95)	2 (40.00)		5 (0.72)		7 (0.98)		7 (0.97)
Hepatobiliary disorders		1 (0.49)			1 (0.14)			1 (33.33)	1 (0.14)
Hepatic function abnormal		1 (0.49)			1 (0.14)			1 (33.33)	1 (0.14)
Skin and subcutaneous tissue disorders		2 (0.98)			2 (0.29)		2 (0.28)		2 (0.28)
Eczema		1 (0.49)			1 (0.14)		1 (0.14)		1 (0.14)
Urticaria		1 (0.49)			1 (0.14)		1 (0.14)		1 (0.14)
Investigations	2 (0.39)	5 (2.44)			7 (1.01)		7 (0.98)		7 (0.97)
AST increased	1 (0.19)				1 (0.14)		1 (0.14)		1 (0.14)
ALT increased	1 (0.19)	1 (0.49)			2 (0.29)		2 (0.28)		2 (0.28)
Neutrophil count decreased	1 (0.19)	1 (0.49)			2 (0.29)		2 (0.28)		2 (0.28)
WBC count decreased		3 (1.46)			3 (0.43)		3 (0.42)		3 (0.42)

Data compiled using PT of MedDRA/J 7.1.

1) ², * : p < 0.05, ** : p < 0.01

減少」の副作用が3例に認められ、発現症例率は0.68% (3/442)であった。重篤度は、1例が軽微であり、2例が中等度であった。このうちの2例については、その後の来院がないため転帰は不明であったが、残りの1例は発現後7日目に施設基準値内に回復したことが確認された。また、「好中球数減少」の副作用は、推移が観察された376例のうち2例に認められ、発現症例率は0.53% (2/376)であった。重篤度は軽微と中等度が各1例であった。1例は、発現後3日目に消失・回復が確認され、残りの1例は、発現後の検査が行われなかったため、転帰は不明であった。

3. 有効性

1) 有効性評価 (判定)

疾患別の有効率(有効以上の症例割合)をTable 6に示した。有効率はそれぞれ、咽喉頭炎 81.8% (36/44)、急性気管支炎 86.7% (157/181)、扁桃炎 100.0% (23/23)、肺炎 90.0% (307/341)、中耳炎 85.7% (36/42)であった。

2) 起炎菌別有効率

起炎菌別の有効率をTable 7に示した。有効性解析対象631例のうち起炎菌が同定された症例は233例であり、全体の37%であった。起炎菌別では、*Mycoplasma*

属が131例と最も多く起炎菌同定例の56%を占めた。以下、*H. influenzae* が38例(16%)、*S. pneumoniae* が14例(6%)であった。主な起炎菌別の有効率は、*Mycoplasma* 属が93.1% (122/131)、*H. influenzae* が73.7% (28/38)、*S. pneumoniae* が85.7% (12/14)であった。

3) 有効性に影響を与えると考えられる要因

有効性に影響を与えると考えられる患者背景について統計上の検討を行った結果をTable 8に示した。いずれの要因においても有意差は認められなかった。

III. 考 察

小児では、罹患しやすい感染症およびその原因となる病原微生物の種類が年齢によって異なることが知られ、また、小児に特有な副作用の発現も認められるとされている⁸⁾。したがって、小児患児に投与する抗菌薬を選択するうえで、薬剤の安全性および有効性に関する情報は重要と考えられる。

本薬剤については、承認申請時の評価資料として一部海外で実施した臨床試験データを用いたため、本邦における小児患児に対する安全性および有効性等の適正使用情報の確認を行い、調査によって得られた安全性および有効性の結果について検討を行うことが必要と判断し、

Table 5. Incidence of ADRs (< 2 years/2 years)

Years	< 2	2	Total
No. of cases evaluable for safety	140	578	718
No. of cases with ADRs	13	25	38
No. of ADRs	13	26	39
Incidence of ADRs (%)	9.29	4.33	5.29
ADRs	p = 0.019 * 1) No. and incidence of ADRs by type (%)		
Infections and infestations		1 (0.17)	1 (0.14)
Gastroenteritis		1 (0.17)	1 (0.14)
Gastrointestinal disorders	12 (8.57)	15 (2.60)	27 (3.76)
Diarrhoea	8 (5.71)	11 (1.90)	19 (2.65)
Loose stools	1 (0.71)		1 (0.14)
Vomiting	3 (2.14)	4 (0.69)	7 (0.97)
Hepatobiliary disorders	1 (0.71)		1 (0.14)
Hepatic function abnormal	1 (0.71)		1 (0.14)
Skin and subcutaneous tissue disorders		2 (0.35)	2 (0.28)
Eczema		1 (0.17)	1 (0.14)
Urticaria		1 (0.17)	1 (0.14)
Investigations		7 (1.21)	7 (0.97)
AST increased		1 (0.17)	1 (0.14)
ALT increased		2 (0.35)	2 (0.28)
Neutrophil count decreased		2 (0.35)	2 (0.28)
WBC count decreased		3 (0.52)	3 (0.42)

Data compiled using PT of MedDRA/J 7.1.

1) ², * : p < 0.05, ** : p < 0.01

Table 6. Efficacy

Diagnosis		No. of cases	No. of cases evaluated effective	Efficacy (%)
Respiratory tract infections	Laryngopharyngitis	44	36	81.8
	Acute bronchitis	181	157	86.7
	Tonsillitis	23	23	100.0
	Pneumonia	341	307	90.0
	Sub total	589	523	88.8
Otitis media		42	36	85.7
Total		631	559	88.6

本調査を実施した。

安全性については、主として副作用の発現頻度、種類およびその重篤度について検討を行い、併せて、添付文書の「使用上の注意」で2歳未満の小児における下痢・軟便の発現および白血球数減少、好中球数減少について注意喚起を行っていることから、「2歳未満の小児に対する安全性」ならびに「本薬剤投与による白血球数減少および好中球数減少」について検討を加えた。

安全性解析対象718例のうち38例に39件の副作用が認められ、副作用発現症例率は5.29%であった。主な副作用は、「下痢」19件、「嘔吐」7件であり、39件の副作用のうち27件は「胃腸障害」であった。重篤度については、重篤な副作用は認められず、「白血球数減少」の2件およ

び「好中球数減少」、「肝機能異常」の各1件が中等度であり、残りの35件はいずれも軽微であった。本調査における副作用発現症例率は、承認申請時の臨床試験における副作用発現症例率14.19% (103/726) を超えるものではなかった。また、1997年から2004年の期間に公表された小児に適応を有する経口抗菌薬6薬剤の市販後調査成績における副作用発現症例率は0.71~10.19%⁹⁻¹⁵⁾であり、発現した副作用の種類も下痢・軟便等が主であった。本薬剤の副作用発現状況はこれら他の経口抗菌薬と同様であることが確認された。

次に、「2歳未満の小児に対する安全性」について検討した。

承認申請時の臨床試験では、2歳未満の小児への投与

Table 7. Efficacy by causative organism

Causative organism	Total		Respiratory tract infections		Otitis media		
	No. of cases with identified causative organism (%)	Efficacy	Efficacy				
<i>Staphylococcus</i> spp.	8	3%		6/8		4/6	2/2
<i>Streptococcus</i> spp.	3	1%		2/3		2/3	/
<i>S.pneumoniae</i>	14	6%	85.7%	12/14	84.6%	11/13	100.0%
<i>M.catarrhalis</i> (<i>B.catarrhalis</i>)	4	2%		4/4		3/3	1/1
<i>H.influenzae</i>	38	16%	73.7%	28/38	77.1%	27/35	33.3%
<i>Mycoplasma</i> spp.	131	56%	93.1%	122/131	93.1%	122/131	/
<i>C.pneumoniae</i>	5	2%		5/5		5/5	/
<i>Mixture bacillus</i>	30	13%	83.3%	25/30	83.3%	25/30	/
<i>Staphylococcus</i> spp. + <i>M.catarrhalis</i>	1			1/1		1/1	/
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M.catarrhalis</i>	1			0/1		0/1	/
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	9			8/9		8/9	/
<i>S.pneumoniae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	8			6/8		6/8	/
<i>S.pneumoniae</i> + <i>C.pneumoniae</i>	1			1/1		1/1	/
<i>M.catarrhalis</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	2			2/2		2/2	/
<i>H.influenzae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	2			2/2		2/2	/
<i>H.influenzae</i> + others	1			1/1		1/1	/
<i>Streptococcus</i> spp. + others	1			1/1		1/1	/
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	1			1/1		1/1	/
<i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	1			1/1		1/1	/
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	1			1/1		1/1	/
<i>Staphylococcus</i> spp. + <i>M.catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	1			0/1		0/1	/
Total	233	100%	87.6%	204/233	88.1%	199/226	71.4%

症例 124 例のうち副作用が 8 例に 8 件認められ、副作用発現症例率は 6.45% (8/124) であった。副作用の種類は、いずれも「胃腸障害」であった。一方、本調査では、2 歳未満の小児への投与症例 140 例のうち 13 例に 13 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 9.29% (13/140) であり、12 件が「胃腸障害」であった。また、いずれの結果においても 2 歳未満群の副作用発現症例率が 2 歳以上群と比較して有意に高かった。すなわち、本薬剤の 2 歳未満群における「胃腸障害」の発現に留意が必要と考えられる。ただし、本調査の 2 歳未満群で認められた「胃腸障害」の重篤度はいずれも軽微であり、また、転帰については軽快または消失・回復が確認されており、岩田らが報告¹⁶⁾しているように、本薬剤は小児患児の腸内細菌叢に重度な影響は与えない薬剤であると考えられた。砂川らは経口 β ラクタム系薬 9 薬剤について、小児患児における下痢・軟便の発現頻度に関する検討を行い、9 薬剤中 5 薬剤でその発現頻度が 10% を超えたことを報告¹⁷⁾している。本調査で認められた「胃腸障害」の発現頻度は 3.76% (27/718)、対象を 2 歳未満群に限定した場合でも 8.57% (12/140) であり、他の経口 β ラクタム系薬との違いも特に認められなかった。

以上より、2 歳未満の小児患児における「胃腸障害」の発現については、その重篤度および転帰から安全性上の

新たな問題を認めるものではなかった。ただし、2 歳未満の小児における「胃腸障害」の発現は、2 歳以上群と比較して頻度が高いことから、本薬剤を投与する際には引き続き注意が必要であると考えられた。

「白血球数減少」については、本邦における承認申請時までの臨床試験で 7.47% (33/442) の頻度で認められ、このうちの 9 例で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下に減少した。この結果に基づき、白血球数および好中球数の減少について「使用上の注意」で注意喚起を行っており、「本薬剤投与による白血球数減少、好中球数減少」について検討を行った。

白血球数の推移が観察された 442 例のうち「白血球数減少」の副作用は 3 例に認められ、発現症例率は 0.68% (3/442) であった。重篤度は、1 例が軽微であり、2 例が中等度であった。また、「好中球数減少」の副作用は、推移が観察された 376 例のうち 2 例に認められ、発現症例率は 0.53% (2/376) であり、重篤度は、軽微と中等度が各 1 例であった。ヨーロッパ、南アメリカ、アフリカ、アジアで 4,499 例の小児患児を対象に実施された AZM の第 II 相および第 III 相臨床試験の結果をまとめた報告によると、AZM の投与に伴う白血球数および好中球数の異常値発生率はそれぞれ 0.2%、1.9% であったとされ¹⁸⁾、本調査の結果はこの報告と同程度の発現頻度であ

Table 8. Efficacy by patient background factor

Background factor		Rate (%)	P (²)
Total		88.6 (559/631)	
Age segment	Premature	()	p = 0.234 NS1)
	Newborns (< 28 days)	()	
	Infants (28 days < 24 months)	86.4 (95/110)	
	Preschool children (24 months < 6 years)	90.8 (277/305)	
	School children and adolescents (6 years < 16 years)	86.6 (187/216)	
Age (years)	< 1	86.7 (26/30)	p = 0.180 NS1)
	1 to < 4	92.1 (223/242)	
	4 to < 7	86.8 (164/189)	
	7 to < 10	82.5 (80/97)	
	10 to < 13	90.2 (46/51)	
	13 to < 16	90.9 (20/22)	
Body weight (kg)	< 2.5	()	p = 0.100 NS1)
	2.5 to < 10	76.1 (35/46)	
	10 to < 20	90.9 (339/373)	
	20 to < 30	86.0 (111/129)	
	30 to < 40	88.9 (48/54)	
	40 to < 50	93.8 (15/16)	
	50 to < 60	87.5 (7/8)	
	60 to < 70	66.7 (2/3)	
	70 to < 80	()	
	80 to < 90	()	
90 to < 100	100.0 (2/2)		
In/Outpatient	Outpatient	88.6 (398/449)	p = 0.949 NS1)
	Inpatient	88.5 (161/182)	
Severity of infection	Mild	85.9 (244/284)	p = 0.120 NS1)
	Moderate	90.9 (311/342)	
	Severe	80.0 (4/5)	
Type of infection	Acute	88.6 (544/614)	p = 0.895 NS1)
	Acute exacerbation of chronic disease	90.9 (10/11)	
	Chronic	83.3 (5/6)	
Formulation	Capsules	89.1 (57/64)	p = 0.900 NS1)
	Fine granules	88.5 (502/567)	
Initial dosage (mg/kg/day)	< 10	88.6 (39/44)	p = 0.743 NS1)
	10	88.8 (493/555)	
	> 10	84.4 (27/32)	
Total dosage (mg)	< 1,500	88.7 (549/619)	p = 0.563 NS1)
	1,500	83.3 (10/12)	
	> 1,500	()	
History	None	88.8 (521/587)	p = 0.630 NS1)
	Yes	86.4 (38/44)	
Complication	None	90.5 (333/368)	p = 0.076 NS1)
	Yes	85.9 (226/263)	
Hepatic dysfunction	None	88.1 (519/589)	p = 0.224 NS1)
	Yes	100.0 (11/11)	
	Unknown	93.5 (29/31)	
Renal impairment	None	88.6 (476/537)	p = 0.720 NS1)
	Yes	100.0 (1/1)	
	Unknown	88.2 (82/93)	
Previous antibacterial therapy	None	87.3 (352/403)	p = 0.191 NS1)
	Yes	90.8 (207/228)	
Previous nondrug therapy	None	88.3 (537/608)	p = 0.278 NS1)
	Yes	95.7 (22/23)	
Concomitant drug (s)	None	95.8 (23/24)	p = 0.253 NS1)
	Yes	88.3 (534/605)	
	Unknown	100.0 (2/2)	
Nondrug therapy	None	88.7 (557/628)	p = 0.231 NS1)
	Yes	66.7 (2/3)	

1) ², NS: no significant difference, * : p < 0.05, ** : p < 0.01

ることが確認された。今回の調査結果や海外での報告を加味して考えると、本薬剤投与に起因する「白血球数減少」、「好中球数減少」の発現は、必ずしも高頻度で起こるものではないと考えられた。なお、本調査で認められた「白血球数減少」および「好中球数減少」に起因する新たな感染症の発症は認められなかった。

以上、今回の結果から、新たに注意喚起を要する安全性上の特別な問題点は認められなかった。

本薬剤の有効性については、疾患群別の有効率について検討を行った。また、呼吸器感染症では、起炎菌別の有効率についても検討を加えた。

本調査の呼吸器感染症における有効率は Table 6 に示すとおり 88.8% (523/589) であった。海外での臨床試験成績（本薬剤承認に際しての有効性評価資料）の呼吸器感染症における有効率は 95.1% (310/326) であり、ほぼ同程度の有効率が確認された。1988 年から 1995 年の間に公表された小児に適応を有する経口抗菌薬 7 薬剤の臨床試験での有効率は、82.3~98.2%¹⁹⁻²⁶⁾、また、1997 年と 2004 年に公表された 2 薬剤の市販後調査での有効率は 82.5% および 95.3%^{12,13)} であった。本薬剤の呼吸器感染症における有効率は、これら他の経口抗菌薬の成績と比較してほぼ同程度の成績であった。

呼吸器感染症では、Table 7 に示すとおり、有効性解析対象例 589 例のうち、起炎菌が同定された症例は 226 例であった（複数起炎菌例を含む）。一般に、小児の呼吸器感染症に關与する頻度が高い病原微生物として、主に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae* 等が挙げられる²⁷⁾。本調査の起炎菌同定例においても Table 7 に示すとおり、これらの微生物が起炎菌である症例が大半を占め同様の傾向を示した。特に、*Mycoplasma* 属が起炎菌と同定された症例は、起炎菌同定例の 56% と多くを占め、この結果は、小児の呼吸器感染症では *Mycoplasma* 属の關与が高頻度であるとの報告^{28,29)} を支持するものであった。非定型病原体による呼吸器感染症に対しては、本薬剤を含むマクロライド系薬が有効であることが知られており²⁸⁾、本調査においても *Mycoplasma* 属を起炎菌とする感染症に対する有効率は 93.1% (122/131) と良好な臨床効果が確認された。さらに、今回の調査では *Mycoplasma* 属と同様に小児の呼吸器感染症への關与が知られる非定型病原体の *C. pneumoniae*²⁸⁾ 症例が 5 例集積された。評価症例数としては十分ではないものの、これらすべての症例で有効以上であったことが確認された。また、小児期の主要な病原菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* は、本邦において多剤耐性が問題となっている^{30,31)}。それにもかかわらず、本調査での起炎菌別有効率はそれぞれ 84.6% (11/13), 77.1% (27/35) と良好なものであった。ただし、今回の調査で

は、本薬剤の感受性が測定された症例がきわめて少なかったため、耐性株の増加が本薬剤の有効性へ及ぼす影響については検討できなかった。本薬剤の耐性菌による感染症に対する有効性については今後の検討が待たれる。

耳鼻科領域感染症（中耳炎）に対する本薬剤の有効率は 85.7% (36/42) であり、同領域における海外での臨床試験成績（本薬剤承認に際しての有効性評価資料）の有効率 94.2% (97/103) と同程度であることが確認された。他の経口抗菌薬の小児中耳炎例に対する臨床効果については、臨床試験の有効率として 2 薬剤が 72.2%, 78.9% を、また、市販後調査での有効率として他の 2 薬剤が 77.9% および 93.1% を公表している^{12,13,24,26)}。本薬剤の中耳炎に対する有効率は、これら他薬剤と比較して同程度であった。

近年、本邦では小児の中耳炎が難治化する傾向にあり、原因として中耳炎の主たる起炎菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の多剤耐性が報告されている³²⁾。耐性化に伴い抗菌薬の有効率低下が懸念される中で、本調査における本薬剤の有効率は 85.7% と良好であり、本薬剤は中耳炎の諸症状の改善に有用な薬剤の一つであると考えられた。なお、本調査の中耳炎症例では起炎菌が同定された症例が 7 例ときわめて少なかったため、起炎菌別の有効性について十分な検討ができていない。この点については、今後の検討が待たれるところである。

以上、本調査の結果から、本薬剤の小児における副作用の発現頻度、種類、重篤度は、承認申請時の成績と同程度であることが確認された。また、呼吸器感染症および中耳炎に対する有効率も承認申請時の成績と同程度であり、本薬剤の小児患児に対する安全性、有効性に関して新たな問題点は認められなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ジスロマック[®]特別調査（小児に対する調査）にご協力を賜り、貴重な情報をご提供いただきました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Daniel R R: Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl E) 65 ~ 71, 1993
- 2) Mohs E, Rodriguez-Solares A, Rivas E, et al: A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl E) 73 ~ 79, 1993
- 3) Hamill J: Multicenter evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl E) 89 ~ 94, 1993
- 4) Weippl G: Multicenter comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A strepto-

- cocci. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl E) 95 ~ 101, 1993
- 5) Rodriguez-Solares A, Perez-Gutierrez F, Prosperi J, et al: A comparative study of the efficacy, safety and tolerance of azithromycin, dicloxacillin and flucloxacillin in the treatment of children with acute skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl E) 103 ~ 109, 1993
 - 6) 藤井良知, 小林 裕, 西村忠史, 他: 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(改訂第二版)。 *Jpn J Antibiot* 51: 709 ~ 719, 1998
 - 7) 藤井良知, 佐藤吉壮, 小林 裕, 他: 新生児領域抗菌薬臨床試験における判定基準。 *Jpn J Antibiot* 49: 743 ~ 753, 1996
 - 8) 砂川慶介: 小児と抗菌薬。 *日本小児科学会雑誌* 104: 903 ~ 906, 2000
 - 9) 濱本季子, 宇都宮治, 堀田久範, 他: Cefdinir の市販後調査成績。 *日化療会誌* 49: 500 ~ 514, 2001
 - 10) 須藤 梢, 岸部和也, 藤川弘之, 他: Cefditoren pivoxil の市販後特別調査(第1報) PRSP, BLNAR 感染症との関連について。 *日化療会誌* 49: 185 ~ 204, 2001
 - 11) 三共株式会社医薬情報第一部・医薬情報第二部: 市販後調査による panipenem/betamipron の安全性の検討 第6回安全性定期報告(旧第4年次報告)より。 *日化療会誌* 47: 396 ~ 410, 1999
 - 12) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 他: 市販後調査による rokitamycin dry syrup 200 の安全性, 有効性の検討 季節変動要因と安全性・有効性の関係。 *日化療会誌* 45: 683 ~ 697, 1997
 - 13) 石川陽子, 榎 晴通, 大瀧 明, 他: Cefcapene pivoxil 小児用細粒の市販後調査成績。 *日化療会誌* 52: 508 ~ 520, 2004
 - 14) 窪田博明, 堤 重子, 引田 篤, 他: Faropenem の市販後調査成績。 *日化療会誌* 50: 809 ~ 825, 2002
 - 15) 窪田博明, 堤 重子, 引田 篤, 他: Faropenem 小児用製剤の市販後調査成績(第1報)。 *日化療会誌* 50: 874 ~ 881, 2002
 - 16) 岩田 敏, 上牧 勇, 磯畑栄一, 他: Azithromycin の腸内細菌叢におよぼす影響 小児臨床例における検討。 *日化療会誌* 45: 175 ~ 188, 1997
 - 17) 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: 72 ~ 79, 1998
 - 18) Treadway G, Pontani D: Paediatric Safety of Azithromycin: Worldwide Experience. *J Antimicrob Chemother* 37(Suppl C) 143 ~ 149, 1996
 - 19) 藤井良知, 吉岡 一, 藤田晃三, 他: 小児科領域における Cefdinir 細粒の総合評価。 *Jpn J Antibiot* 44: 1168 ~ 1191, 1991
 - 20) 藤井良知, 目黒英典, 有益 修, 他: Clarithromycin の基礎的, 臨床的検討に関する小児科領域総合評価。 *Jpn J Antibiot* 42: 512 ~ 541, 1989
 - 21) 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
 - 22) 藤井良知, 目黒英典, 有益 修, 他: 小児科領域における Norfloxacin の総合評価。 *Jpn J Antibiot* 43: 181 ~ 215, 1990
 - 23) 藤井良知, 篠崎立彦, 目黒英典, 他: 小児科領域における Rokitamycin の総合評価。 *Jpn J Antibiot* 41: 646 ~ 662, 1988
 - 24) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: 小児科領域における SY5555 の総合評価。 *Jpn J Antibiot* 46: 383 ~ 408, 1994
 - 25) 藤井良知, 岩田 敏, 佐藤吉壮, 他: 小児科領域における Clarithromycin ドライシロップ総合評価。 *Jpn J Antibiot* 47: 1283 ~ 1298, 1994
 - 26) 藤井良知, 目黒英典, 有益 修, 他: 小児科領域における Cefpodoxime proxetil ドライシロップ剤の総合評価。 *Jpn J Antibiot* 42: 1439 ~ 1455, 1989
 - 27) 砂川慶介: 基礎疾患, 合併症への注意 小児・新生児への注意。 抗菌薬の使用の手引き(日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), p. 23 ~ 24, 協和企画, 東京, 2001
 - 28) 尾内一信, 古村 速, 藤井美香代, 他: 小児科領域における *Chlamydia pneumoniae* 感染症と *Mycoplasma pneumoniae* 感染症。 *感染症学雑誌* 73: 1177 ~ 1182, 1999
 - 29) 中村 明: 小児市中肺炎の起炎病原体についての検討。 *日本小児呼吸器疾患学会誌* 13: 13 ~ 19, 2002
 - 30) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。 *日化療会誌* 51: 60 ~ 70, 2003
 - 31) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。 *日化療会誌* 50: 794 ~ 804, 2002
 - 32) 山中 昇, 保富宗城: 難治化する急性中耳炎 難治化の要因とその対策。 *感染症学雑誌* 77: 595 ~ 605, 2003

Post marketing Surveillance of Azithromycin in pediatric patients

Kouji Aoki, Toshiro Otake, Yuki Yoshida, Keiko Minamiyama and Kyoko Imamura

Medical Affairs, Pfizer Inc., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

Azithromycin (AZM: Zithromac[®]) a 15-membered ring macrolide antibiotic, was approved in March 2000 and launched in June 2000 in Japan. A special investigation of Zithromac[®] (in pediatric patients) was started in August 2001 to collect and confirm proper use information, including safety and efficacy in pediatric patients. Of 778 patients, 718 were analyzed for safety and 631 for efficacy.

Of the 718 in the safety analysis, 39 cases of adverse drug reactions (ADRs) were reported in 38 patients, with an ADR incidence of 5.29% (38/718). The commonest ADRs were diarrhea (19 cases) and vomiting (7 cases). No cases of serious ADR were seen.

The incidence of gastrointestinal disorders in patients under 2 years of age, pinpointed in Precautions on the package insert, was 8.57% (12/140). In all cases, seriousness was slight and the outcome of relief or resolution/recovery confirmed.

The incidence of decreased WBC count and decreased neutrophil count also pinpointed in Precautions on the package insert was 0.68% (3/442) and 0.53% (2/376).

Efficacy was 88.8% (523/589) for respiratory tract infection (laryngopharyngitis, acute bronchitis, tonsillitis and pneumonia) and 85.7% (36/42) for otolaryngology tract infections (otitis media), respectively.

The causative organism was identified only in 226, including those with multiple causative organisms, among those included in efficacy analysis in respiratory tract infection. Efficacy for commonest causative organisms was 93.1% (122/131) for *Mycoplasma* spp., 84.6% (11/13) for *Streptococcus pneumoniae*, and 77.1% (27/35) for *Haemophilus influenzae*.