

## 【原著・臨床】

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—

砂川 慶介<sup>1)</sup>・岩井 直一<sup>2)</sup>・豊永 義清<sup>3)</sup>・加藤 達夫<sup>4)</sup>・秋田 博伸<sup>4)</sup>  
黒田 龍彦<sup>5)</sup>・村松 義明<sup>5)</sup>・山口 清純<sup>6)</sup>・杉山 博敏<sup>6)</sup><sup>1)</sup> 国立東京第二病院小児科\*<sup>2)</sup> 名鉄病院小児科<sup>3)</sup> 山梨赤十字病院小児科<sup>4)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科<sup>5)</sup> 旭化成工業株式会社医薬学術部<sup>6)</sup> 同 医薬情報部

(平成 9 年 5 月 19 日受付・平成 9 年 6 月 18 日受理)

コンプライアンスの向上を目指して剤型追加の承認を得た rokitamycin (RKM) ドライシロップ 200 の使用成績調査を実施し、使用実態下での安全性・有効性に関し呼吸器感染症を中心に検討を行った。副作用については 8,991 例中 93 例 (1.03 %) に発現し、季節的な変動はみられず、承認時までの調査成績と有意差はみられなかった。副作用の内容は下痢等の消化器症状がもっとも多く、重篤な副作用は見られなかった。相互作用の検討では、テオフィリンとその他の薬剤との併用例との間に有意差はなかった。有効性は 8,821 例で検討し、改善率は 82.3 % であり開発治験時の 87.0 % と大きな差は見られなかった。細菌学的検討は十分とは言えず、使用に伴う耐性菌の出現に関する検討は不十分であったが、臨床使用での有効率からは耐性菌の増加の懸念はないものと考えられた。以上の成績より、RKM は現在においても安全性が高く、かつ有用な薬剤であることが確認された。

**Key words:** rokitamycin, 市販後調査, 有効性, 安全性, 小児

抗菌薬の発達とともに感染症の治療は飛躍的に進歩し、この間多くの伝染性疾患は減少し、乳児の感染による死亡率は低下している<sup>1)</sup>。

しかし、新たに発見された感染症の出現、海外の感染症の国内での発症、多剤耐性菌の出現など、その内容は多様化し、複雑化しているのが現状である。

感染症に対する治療としては抗菌薬が主役を務め、多くの製品の開発とともに多様化した感染症に対する対策方法が確立されつつあるものの、新しい疾患、耐性菌の増加の問題は依然解決されず、臨床での適正使用のための薬剤選択はさらに複雑化している。また、臨床の場における複数の薬剤の併用による相互作用の問題も重要視されており、薬剤の市販後の安全性・有効性に対する調査の重要性が指摘されている<sup>2)</sup>。

Rokitamycin (RKM, リカマイシン®) はマイロライド系 (MLs) に属する抗菌薬であり、小児用のドライシロップ剤は当初 100 mg/g の製剤が開発され、その後に小児にとって重要なコンプライアンスの向上を目指した 200 mg/g 製剤

(以下本薬という)が開発された。

今回、本薬を日常診療で使用されている全国 1,784 施設、1,799 名の先生方のご協力により、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン<sup>2)</sup>」(以下、市販後調査ガイドラインという)に沿った、使用実態下での安全性・有効性に関する調査が実施された。

その結果を季節変動要因と安全性・有効性との関係を含めて検討したので報告する。

## I. 調査の方法

## 1. 調査期間

調査期間は平成 6 年 10 月 1 日からの 1 年間であり、季節変動要因との関係を明らかにする目的で、1 年を 3 つの時期に分けて同一内容の調査による調査を繰り返した。

・第 1 次調査: 平成 6 年 10 月 1 日～平成 6 年 12 月 31 日

・第 2 次調査: 平成 7 年 2 月 1 日～平成 7 年 4 月

\*東京都目黒区東が丘 2-5-1

30日

・第3次調査:平成7年6月1日～平成7年8月30日

## 2. 目標症例数

0.1%の頻度で発現する副作用を、95%の検出力で少なくとも1症例は観測できるとされる3,000例を1回の目標とし、この3回の繰り返しによる合計9,000例を目標症例数と設定した。

## 3. 調査対象

調査対象の地域は全国とし、市場調査に応じて収集症例数を配分した。対象症例は本薬の適応疾患を有する小児患者とし、本薬に過敏症の既往症のある患者は除外することとした。

## 4. 患者の選定

対象症例を無作為に抽出するために、症例選択は担当医師への調査依頼後に本薬を使用した症例について、投与開始順に漏れなく連続して登録し、登録した症例の中で安全性・有効性を観察し得た症例が依頼例数に到達するまで連続して登録順に、所定の調査票に記載する連続調査方式を採用した。

## 5. 投与方法

使用時に用時懸濁とし、投与量はRKMとして1日20～30 mg/kgを3回に分けて経口投与することとした。なお、年齢、症状により適宜増減することとし、投与期間については担当医師の判断に任せた。

## 6. 調査項目および安全性・有効性の判定

選択された症例の患者背景、医薬品等の使用状況、臨床検査値(細菌検査、一般血液検査、肝・腎機能検査)、安全性・有効性に関して所定の調査票に記入した。

安全性については、本薬の投与がなされた全症例について、本薬の投与中または投与後に発現した副作用、異常所見について「発現の有無」、「種類」、「副作用発現日」、「程度」、「処置」、「転帰」、「本薬との因果関係」等を担当医が調査・判定した。

有効性は本薬の投与前後の臨床症状や所見、検査成績等を勘案し、担当医が総合的に「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階および「判定不能」で判定した。

## 7. 収集症例の検討および解析

評価委員会において、収集された症例の背景因子別の安全性・有効性の解析を行い、それぞれに影響を与えている要因の分析を行うこととした。

有効性の解析対象症例は全症例から除外基準、すなわち、①複数疾患患者、②適応外疾患患者、③効果判定不能の患者、のうちいずれかに該当する症例を除いた症例とした。また、有効性については、改善率=(著明改善+改善)例数/解析対象症例数で評価した。

統計学的な検討にはChi-Square検定法(必要に応じてYatesの補正を用いる)、Kruskal-wallis検定法、Wilcoxon検定法を用いた。

## 8. 承認時までの成績との比較

今回の安全性・有効性の成績を、承認時までに小児科領域で実施された試験成績<sup>3)</sup>と比較することにした。

## II. 結 果

### 1. 収集症例

全調査期間内に全国1,784施設から8,991例が収集された(Table 1)。

調査時期別では第1次調査で2,846例、第2次では2,904例、第3次で3,071例と時期の間に大きな差がなく収集された。安全性に関しては全症例を解析対象とし、有効性に関しては除外症例170例を除いた8,821例を解析対象とした。

### 2. 投与症例の分布

#### 1) 地域分布

症例は全国から収集されたが、症例数は関東地方がもっとも多く2,516例、次いで中部の1,435例、以下九州の1,270例、近畿1,228例と続き、最少は北海道の287例であった。

#### 2) 患者背景別症例分布

収集された8,991例の背景をTable 2に示した。

##### (1) 性別

性別では男・女の比率はほぼ等しく、調査時期別にも差はみられなかった。

##### (2) 年齢別

「1～3歳」が41.8%と最も多く、「4～6歳」の37.2%がそれに次いだ。16歳以上の成人に対しても30例投与されていた。

Table 1. No. of cases examined

Time of investigation	No. of participating patients	No. of cases examined (included in the safety analysis)	No. of cases included in the efficacy analysis	No. of cases excluded from the efficacy analysis
1st <sup>1)</sup>	589	2,918	2,846	72
2nd <sup>2)</sup>	596	2,948	2,904	44
3rd <sup>3)</sup>	599	3,125	3,071	54
Total	1,784	8,991	8,821	170

<sup>1)</sup> Oct.1994-Dec.1994, <sup>2)</sup> Feb.1995-Apr.1995, <sup>3)</sup> Jun. 1995-Aug.1995

Table 2-1. Patient profile

Item		1st <sup>a)</sup>	2nd <sup>a)</sup>	3rd <sup>b)</sup>	Total	Statistical analysis
Sex	male	1,506 (51.6)	1,530 (51.9)	1,588 (50.8)	4,624 (51.4)	n. s.
	female	1,412 (48.4)	1,417 (48.1)	1,537 (49.2)	4,366 (48.6)	
	unknown	0 (—)	1 (0.0)	0 (—)	1 (0.0)	
Age	under 1 month	0 (—)	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	p<0.005* p<0.005**
	1 month-1 year	237 (8.1)	224 (7.6)	247 (7.9)	708 (7.9)	
	1-3 years	1,251 (42.9)	1,208 (41.0)	1,303 (41.7)	3,762 (41.8)	
	4-6 years	1,142 (39.1)	1,051 (35.7)	1,148 (36.7)	3,341 (37.2)	
	7-15 years	281 (9.6)	446 (15.1)	421 (13.5)	1,148 (12.8)	
	over 16 years	7 (0.2)	18 (0.6)	5 (0.2)	30 (0.3)	
Hospitalization status	outpatient	2,839 (97.3)	2,885 (97.9)	3,058 (97.9)	8,782 (97.7)	p<0.05*
	inpatient	38 (1.3)	38 (1.3)	21 (0.7)	97 (1.1)	
	out/inpatient	40 (1.4)	25 (0.8)	46 (1.5)	111 (1.2)	
	unknown	1 (0.0)	0 (—)	0 (—)	1 (0.0)	
Duration of disease (Days)	0-3	682 (23.4)	800 (27.1)	979 (31.3)	2,461 (27.4)	p<0.005* p<0.005**
	4-7	981 (33.6)	1,034 (35.1)	1,053 (33.7)	3,068 (34.1)	
	8-	1,082 (37.1)	930 (31.5)	875 (28.0)	2,887 (32.1)	
	unknown	173 (5.9)	184 (6.2)	218 (7.0)	575 (6.4)	
Concomitant drugs	present	2,793 (95.7)	2,740 (92.9)	2,907 (93.0)	8,440 (93.9)	p<0.005*
	absent	125 (4.3)	208 (7.1)	218 (7.0)	551 (6.1)	
Complications	present	668 (22.9)	553 (18.8)	592 (18.9)	1,813 (20.2)	p<0.005*
	absent	2,250 (77.1)	2,395 (81.2)	2,533 (81.1)	7,178 (79.8)	
Predisposition to hypersensitivity	present	137 (4.7)	72 (2.4)	113 (3.6)	322 (3.6)	p<0.005*
	absent	2,781 (95.3)	2,876 (97.6)	3,012 (96.4)	8,669 (96.4)	
Severity of infection	mild	1,390 (47.6)	1,310 (44.4)	1,414 (45.2)	4,114 (45.8)	n.s. p<0.05**
	moderate	1,486 (50.9)	1,584 (53.7)	1,662 (53.2)	4,732 (52.6)	
	severe	41 (1.4)	54 (1.8)	48 (1.5)	143 (1.6)	
	undetermined	1 (0.0)	0 (—)	1 (0.0)	2 (0.0)	
Previous treatment with antimicrobial agent	present	650 (22.3)	637 (21.6)	643 (20.6)	1,930 (21.5)	n.s.
	absent	2,265 (77.6)	2,310 (78.4)	2,476 (79.2)	7,051 (78.4)	
	unknown	3 (0.1)	1 (0.0)	6 (0.2)	10 (0.1)	
Diagnosis	superficial pyogenic diseases	41 (1.4)	43 (1.5)	97 (3.1)	181 (2.0)	p<0.005*
	respiratory infection	2,686 (92.0)	2,746 (93.1)	2,721 (87.1)	8,153 (90.7)	
	campylobacter enteritis	21 (0.7)	16 (0.5)	16 (0.5)	53 (0.6)	
	ear/nose infections	119 (4.1)	110 (3.7)	243 (7.8)	472 (5.2)	
	oral infections	3 (0.1)	0 (—)	13 (0.4)	16 (0.2)	
	multiple diseases	9 (0.3)	9 (0.3)	12 (0.4)	30 (0.3)	
	other diseases	39 (1.3)	24 (0.8)	23 (0.7)	86 (1.0)	
Daily dose (mg/kg)	<20	223 (7.6)	256 (8.7)	205 (6.6)	684 (7.6)	p<0.005* p<0.005**
	20≤ <30	1,513 (51.9)	1,623 (55.1)	1,700 (54.4)	4,836 (53.8)	
	30≤ <40	1,025 (35.1)	873 (29.6)	1,041 (33.3)	2,939 (32.7)	
	40≤ <50	68 (2.3)	71 (2.4)	75 (2.4)	214 (2.4)	
	50≤	1 (0.0)	20 (0.7)	16 (0.5)	37 (0.4)	
	changes in dose	28 (1.0)	17 (0.6)	34 (1.1)	79 (0.9)	
	unknown	60 (2.1)	88 (3.0)	54 (1.7)	202 (2.2)	
Duration of treatment (Days)	1-3	474 (16.2)	568 (19.3)	643 (20.6)	1,685 (18.7)	p<0.005* p<0.005**
	4	516 (17.7)	609 (20.7)	664 (21.2)	1,789 (19.9)	
	5	264 (9.0)	298 (10.1)	332 (10.6)	894 (9.9)	
	6	517 (17.7)	562 (19.1)	471 (15.1)	1,550 (17.2)	
	7	328 (11.2)	303 (10.3)	317 (10.1)	948 (10.5)	
	8	312 (10.7)	220 (7.5)	257 (8.2)	789 (8.8)	
	9-10	257 (8.8)	223 (7.6)	223 (7.1)	703 (7.8)	
	11-14	190 (6.5)	126 (4.3)	150 (4.8)	466 (5.2)	
	15-21	51 (1.7)	29 (1.0)	50 (1.6)	130 (1.4)	
	22-	9 (0.3)	10 (0.3)	18 (0.6)	37 (0.4)	

Table 2-2. Patient profile

Item		1st <sup>1)</sup>	2nd <sup>2)</sup>	3rd <sup>3)</sup>	Total	Statistical analysis
Total dose (g)	< 1	230 (7.9)	252 (8.5)	258 (8.3)	740 (8.2)	p<0.005* p<0.005**
	1 ≤ < 1.5	393 (13.5)	473 (16.0)	526 (16.8)	1,392 (15.5)	
	1.5 ≤ < 2	518 (17.8)	525 (17.8)	619 (19.8)	1,662 (18.5)	
	2 ≤ < 2.5	514 (17.6)	564 (19.1)	550 (17.6)	1,628 (18.1)	
	2.5 ≤ < 3	223 (7.6)	224 (7.6)	218 (7.0)	665 (7.4)	
	3 ≤ < 4	484 (16.6)	491 (16.7)	438 (14.0)	1,413 (15.7)	
	4 ≤ < 5	292 (10.0)	217 (7.4)	262 (8.4)	771 (8.6)	
	5 ≤ < 7.5	212 (7.3)	169 (5.7)	187 (6.0)	568 (6.3)	
	7.5 ≤ < 10	33 (1.1)	25 (0.8)	45 (1.4)	103 (1.1)	
10 ≤	19 (0.7)	8 (0.3)	22 (0.7)	49 (0.5)		
Total		2,918 (100)	2,948 (100)	3,125 (100)	8,991 (100)	

<sup>1)</sup> Oct.1994-Dec.1994, <sup>2)</sup> Feb.1995-Apr.1995, <sup>3)</sup> Jun.1995-Aug.1995

\*Chi-square, \*\*Kruskal-wallis

Table 3. Adverse reactions and incidence

Subject	1st <sup>1)</sup>	2nd <sup>2)</sup>	3rd <sup>3)</sup>	Total	Statistical analysis*
No. of cases examined	2,918	2,948	3,125	8,991	n. s.
No. of cases with adverse reactions	33	29	31	93	
No. of occurrences of adverse reactions	33	35	32	100	
Incidence of adverse reactions (%)	1.13	0.98	0.99	1.03	
Hypersensitivity	3 (0.10)	2 (0.07)	8 (0.26)	13 (0.14)	
Rash	2 (0.07)	1 (0.03)	4 (0.13)	7 (0.08)	
Urticaria	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	3 (0.03)	
Urticaria acute			1 (0.03)	1 (0.01)	
Eczema			1 (0.03)	1 (0.01)	
Drug eruption			1 (0.03)	1 (0.01)	
Gastrointestinal	29 (0.99)	24 (0.81)	19 (0.61)	72 (0.80)	
Diarrhea	24 (0.82)	16 (0.54)	16 (0.51)	56 (0.62)	
Stools loose	3 (0.10)	2 (0.07)	1 (0.03)	6 (0.07)	
Vomiting	1 (0.03)	7 (0.24)	1 (0.03)	9 (0.10)	
Constipation		2 (0.07)		2 (0.02)	
Abdominal pain		1 (0.03)		1 (0.01)	
Watery stools	1 (0.03)			1 (0.01)	
Dyspepsia			1 (0.03)	1 (0.01)	
Hepatic		2 (0.07)	3 (0.10)	5 (0.06)	
GOT ↑			1 (0.03)	1 (0.01)	
GPT ↑			1 (0.03)	1 (0.01)	
Hepatic function disorder		2 (0.07)	1 (0.03)	3 (0.03)	
Hepatic function abnormal			1 (0.03)	1 (0.01)	
Hematologic		1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.02)	
Hemoglobin ↓ *		1 (0.03)		1 (0.01)	
Hematocrit ↓ *		1 (0.03)		1 (0.01)	
Thrombocytopenia*			1 (0.03)	1 (0.01)	
Others	1 (0.03)	1 (0.03)		2 (0.02)	
Stomatitis	1 (0.03)			1 (0.01)	
Stomatitis aphthous		1 (0.03)		1 (0.01)	

<sup>1)</sup> Oct.1994-Dec.1994, <sup>2)</sup> Feb.1995-Apr.1995, <sup>3)</sup> Jun.1995-Aug.1995

\*Chi-square, \*Unknown adverse reaction

(Note) Subtotals by category (hypersensitivity, gastrointestinal, etc.) are shown as incidence (%) of adverse reactions.

## (3) 入院・外来の区分別

外来が 97.7 % とそのほとんどを占めた。

## (4) 罹病期間別

本剤投与時までの罹病期間は「4~7日」が 34.1 % と最も多く、罹病期間不明を除く 8,416 例での平均罹病期間は 7.4 日であった。

## (5) 併用薬有無別

全体の 93.9 % が併用薬「有」であり、併用薬の投与が行われた 8,440 例における平均併用薬剤数は 3.1 薬剤であった。

## (6) 合併症有無別

全体の 20.2 % の症例が何らかの合併症を有していた。

## (7) 過敏症体質有無別

全体の 3.6 % の症例が過敏症体質を有しており、調査時期別にみると第 1 次調査が 4.7 % と最も高かった。

## (8) 重症度別

中等症が 52.6 % と最も多かった。

## (9) 前治療抗菌薬有無別

全体の 21.5 % の症例が、何らかの前治療抗菌薬を投与されていた。

## (10) 疾患別

呼吸器感染症が 90.7 % と症例の大部分を占め、耳鼻科領域感染症の 5.2 % がこれに次いだ。

## (11) 1日投与量別

20~30 mg/kg 未満が 53.8 % と最も多く、投与

量変更、不明を除く 8,710 例における 1 日平均投与量は 27.3 mg/kg であった。

## (12) 使用期間別

4 日が 19.9 % と最も多く、全 8,991 例における平均使用期間は 6.1 日であった。

## (13) 調査時期別の変動

第 1 次調査時 (10~12 月) に罹病期間の長い症例、合併症「有」、併用薬「有」、過敏症体質「有」の症例が多くみられ、第 3 次調査時 (6~8 月) に浅在性化膿性疾患、耳鼻科領域感染症、歯科口腔外科領域感染症が多く見られた。

## 3. 安全生

## 1) 副作用の種類と発現率

副作用は、投与された 8,991 例中 93 例 (1.03 %) 100 件に発現した。調査時期別では第 1 次調査で 1.13 %, 第 2 次調査で 0.98 %, 第 3 次調査で 0.99 % であり、調査時期による有意差は認められなかった。また、副作用の種類別の発現率は、発疹などの過敏症が 0.14 % (13 例)、下痢等の消化器症状が 0.80 % (72 例)、肝機能障害等が 0.06 % (5 例)、血液検査値の異常が 0.02 % (2 例)、その他が 0.02 % (2 例) であった (Table 3)。

本調査開始時点における未知の副作用としては、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少 (症) の計 3 種類が 2 例に報告されたが、いずれも軽微であった。

## 2) 副作用の程度、転帰等

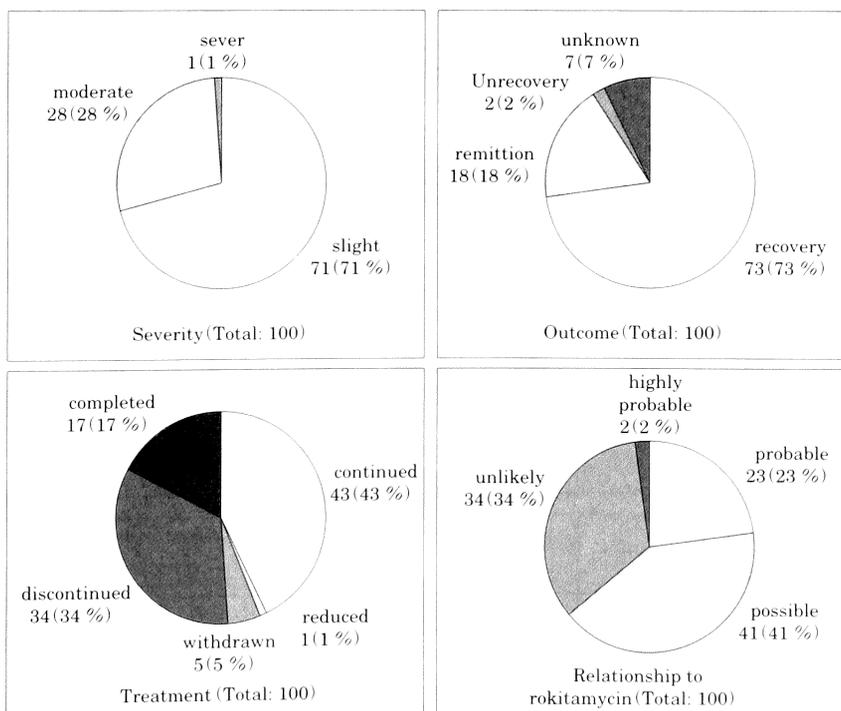


Fig. 1. Severity, outcome, treatment, and relationship between rokitamycin and adverse reactions.

発現した副作用の程度は 71.0 %が軽微であり、重篤なものはみられなかった。実施された処置のうちでもっとも多かったものは継続で 43.0 %を占め、投与を中止した症例は 34.0 %にみられた。また、全体の 91.0 %が回復あるいは軽快し、後遺症が残存した症例や死亡した症例はなかった (Fig. 1)。

### 3) 副作用の発現時期の種類

発現日の投与から 3 日目をもっとも多く、ほとんどの副作用が 6 日目までに発現していた。また、副作用の種類と発現日の間には明確な関係は認められなかった (Table 4)。

### 4) 患者背景別副作用発現頻度

各要因別で副作用の発現率に関し解析を行った (Table 5)。年齢別、過敏症体質有無別、1 日投与量別の各項目で有意差が認められた。年齢別でもっとも発現頻度の高かったのは「1 か月～1 歳未満」で、発現率は 4.66 %であり、過敏症体質有無別は「有」で有意に高い結果が示された。1 日投与量では投与量が増すにつ

れ副作用発現頻度は高くなり、「50 mg/kg 以上」で 2.70 %の発現率であった。

併用薬に関しては、MLs, 特に 14 員環の MLs での併用に注意することとされているテオフィリンおよび類薬 (生体内で代謝され、テオフィリンとして活性を示す薬剤) との関連性について検討した (Table 6)。テオフィリンおよび類薬の併用例と非併用例に区分して副作用発現頻度を比較したが、両群間に有意差はみられなかった。

### 5) 臨床検査値の測定

臨床検査値毎の実測 (投与前・後で測定) 症例数を Table 7 に示す。もっとも測定が多かった検査項目は白血球数であり、284 例で測定されていたが、全症例に対する比率は 3.2 %であった。

### 4. 有効性

解析対象 8,821 例において「著明改善」, 「改善」がみられたものは 7,259 例であり、改善率は 82.3 %であった。これらの症例から、抗菌薬の有効性評価に影響

Table 4. Adverse reactions and time of onset

Symptoms	Time	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8-
	Hypersensitivity								
Rash		1	3	1			1		1
Urticaria			1				1		1
Urticaria, acute					1				
Eczema					1				
Drug eruption							1		
Gastrointestinal									
Diarrhea		3	14	17	12	5	4	1	
Loose stools				2	2	1	1		
Vomiting		1	2		2	1	1	1	1
Constipation			1						1
Abdominal pain									1
Watery stools									1
Dyspepsia				1					
Hepatic									
GOT ↑		1							
GPT ↑		1							
Hepatic function disorder				1		1			1
Hepatic function abnormal					1				
Hematologic									
Hemoglobin ↓							1		
Hematocrit ↓							1		
Thrombocytopenia						1			
Others									
Stomatitis			1						
Stomatitis, aphthous				1					
No. of occurrences of adverse reactions*		7	22	23	19	9	11	2	7
No. of patients with adverse reactions*		6	22	23	18	9	9	1	6
No. of patients examined**		8,991	8,989	8,967	7,306	5,517	4,623	3,073	2,125

\*Estimated based on the zuterial between the first date of administration and the date of onset of the adverse reaction

\*\*Estimated based on the duration of the period of administration of rokitamycin

Table 5. Incidence of adverse reactions according to patient profile

Item		No. of cases examined	No. of patients with adverse reactions	Incidence of adverse reactions (%)	Statistical analysis*
Sex	male	4,624	52	1.12	n. s.
	female	4,366	41	0.94	
	unknown	1	0		
Age	under 1 month	2	0		p<0.005
	1 month-1 year	708	33	4.66	
	1-3 years	3,762	38	1.01	
	4-6 years	3,341	16	0.48	
	7-15 years	1,148	6	0.52	
over 16 years	30	0	0.00		
Concomitant drugs	present	8,440	92	1.09	n. s.
	absent	551	1	0.18	
Complications	present	1,813	24	1.32	n. s.
	absent	7,178	69	0.96	
Predisposition to hypersensitivity	present	322	13	4.04	p<0.005
	absent	8,669	80	0.92	
Severity of infection	mild	4,114	52	1.26	n. s.
	moderate	4,732	39	0.82	
	severe	143	2	1.40	
	undetermined	2	0		
Diagnosis	superficial pyogenic diseases	181	1	0.55	n. s.
	respiratory infection	8,153	85	1.04	
	campylobacter enteritis	53	0	0.00	
	ear/nose infections	472	6	1.27	
	oral infections	16	0	0.00	
	multiple diseases	30	0	0.00	
	other diseases	86	1	1.16	
Daily dosage (mg/kg)	<20	684	2	0.29	p<0.005
	20≤ <30	4,836	39	0.81	
	30≤ <40	2,939	42	1.43	
	40≤ <50	214	5	2.34	
	50≤	37	1	2.70	
	changes in dose	79	4	5.06	
	unknown	202	0	0.00	
Total		8,991	93	1.03	

\*Chi-square

Table 6. Incidence of adverse reactions according to concomitant drugs

Concomitant drugs		No. of cases examined	No. of patients with cases of adverse reactions	Incidence of adverse reactions (%)	Statistical analysis*
Present	theophylline and similar drugs*	775	10	1.29	n. s.
	other drugs	7,665	82	1.07	
Absent		551	1	0.18	n. s.
Total		8,991	93	1.03	

\*Chi-square, \*Theophylline, aminophylline, diprophylline, cholinetheophylline

を与えると考えられた抗菌薬併用症例, および, 薬剤の効果判定が明確でない使用期間「3日未満」, 「14日以上」の症例を除き評価を行ったところ, 解析対象は8,100例となり, 「著明改善」, 「改善」がみられたものは6,704例で, その改善率は82.8%であり, 有効性への影響は少なかった。

1) 患者背景別解析

Table 7. No. of cases in which laboratory testing was performed

Item (before and after treatment)	No. of cases	Frequency (%)
RBC	269	3.0
Hemoglobin	268	3.0
Hematocrit	257	2.9
WBC	284	3.2
Platelet	235	2.6
GOT	145	1.6
GPT	145	1.6
ALP	63	0.7
Total bilirubin	47	0.5
BUN	100	1.1
S-Cr	101	1.1

解析対象 8,821 例における改善率に関し, 各背景別に解析を行った (Table 8)。その結果, 調査時期別, 年齢別, 入院・外来区分別, 罹病期間別, 併用薬有無別, 合併症有無別, 重症度別, 疾患別, 使用期間別の各項目で有意差が認められた。

2) 疾患別調査時期別解析

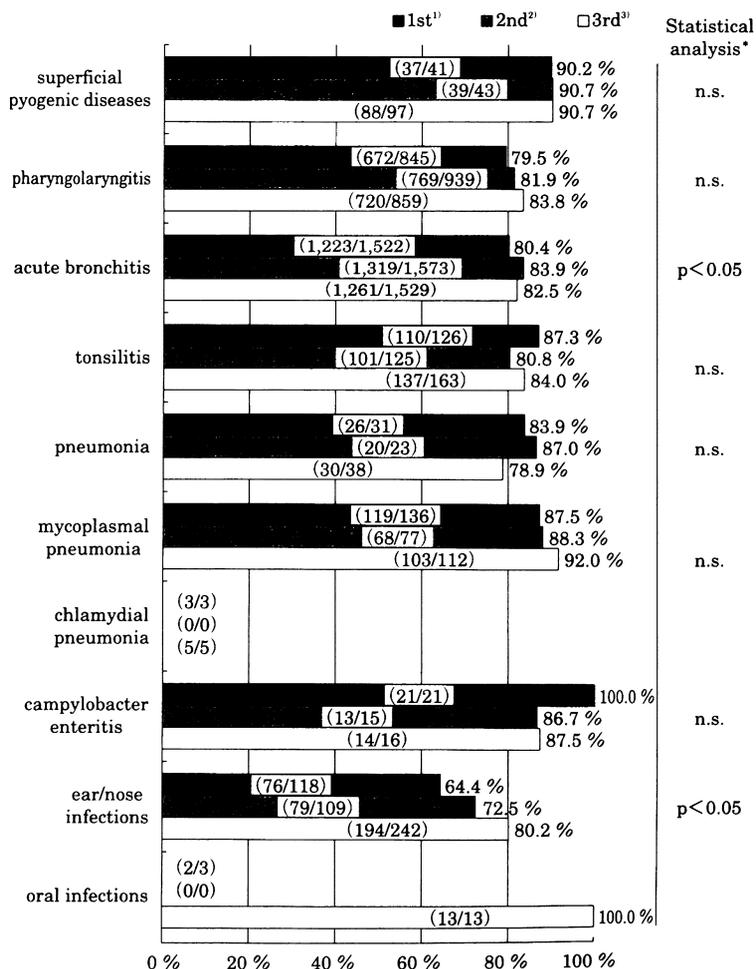
疾患別での調査時期との関連を検討した (Fig. 2)。浅在性化膿性疾患, カンピロバクター腸炎では全調査時期において良好な改善率が得られ, 呼吸器感染症の中ではマイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎での成績が良好であった。耳鼻科領域感染症の改善率では第3次調査時期で良好であった。

3) 無効要因の解析

改善率で有意差が認められた主な項目に関し, 改善率を低下させていると考えられる要因を解析した。

(1) 1か月~1歳未満の症例における解析

年齢別の中では「1か月~1歳未満」の項目で改善率が低く, その項目のみで他の要因別解析を行ったところ, 罹病期間別, 合併症有無別, 使用期間別で有意差



<sup>1)</sup> Oct. 1994-Dec. 1994, <sup>2)</sup> Feb. 1995-Apr. 1995, <sup>3)</sup> Jun. 1995-Aug. 1995

\*Markedly improved + Improved/Total \*Chi-square test

Fig. 2. Efficacy according to disease and time of investigation.

Table 8. Efficacy according to patient profile

Item	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Total	7,259/8,821 (82.3)	
Time of investigation		
1st <sup>1)</sup>	2,289/2,846 (80.4)	p<0.01*
2nd <sup>2)</sup>	2,408/2,904 (82.9)	
3rd <sup>3)</sup>	2,562/3,071 (83.4)	
Sex		
male	3,730/4,534 (82.3)	n. s.
female	3,528/4,286 (82.3)	
unknown	1/1 ( - )	
Age		
under 1 month	2/2 ( - )	p<0.005*
1 month-1 year	528/689 (76.6)	
1-3 years	3,011/3,692 (81.6)	
4-6 years	2,718/3,281 (82.8)	
7-15 years	976/1,129 (86.4)	
over 16 years	24/28 (85.7)	
Hospitalization status		
outpatients	7,093/8,618 (82.3)	p<0.005*
inpatient	92/95 (96.8)	
out/inpatient	74/107 (69.2)	
unknown	0/1 ( - )	
Duration of disease (Days)		
0-3	2,036/2,428 (83.9)	p<0.005*
4-7	2,618/3,029 (86.4)	
8-	2,210/2,808 (78.7)	
unknown	395/556 (71.0)	
Concomitant drugs		
present	6,787/8,277 (82.0)	p<0.01*
absent	472/544 (86.8)	
Complications		
present	1,394/1,762 (79.1)	p<0.005*
absent	5,865/7,059 (83.1)	
Severity of infection		
mild	3,346/4,055 (82.5)	p<0.05*
moderate	3,810/4,625 (82.4)	
severe	103/140 (73.6)	
undetermined	0/1 ( - )	
Previous treatment with antimicrobial agents		
present	1,544/1,876 (82.3)	n. s.
absent	5,707/6,935 (82.3)	
unknown	8/10 (80.0)	
Diagnosis		
superficial pyogenic diseases	164/181 (90.6)	p<0.005*
respiratory infection	6,683/8,103 (82.5)	
campylobacter enteritis	48/52 (92.3)	
ear/nose infections	349/469 (74.4)	
oral infections	15/16 (93.8)	
Daily dosage (mg/kg)		
< 20	555/671 (82.7)	n. s.
20≤ < 30	3,927/4,762 (82.5)	
30≤ < 40	2,343/2,876 (81.5)	
40≤ < 50	176/210 (83.8)	
50≤	30/35 (85.7)	
changes in dose	61/77 (79.2)	
unknown	167/190 (87.9)	
Duration of treatment (Days)		
1-3	1,213/1,646 (73.7)	p<0.005*
4	1,437/1,762 (81.6)	
5	760/882 (86.2)	
6	1,342/1,527 (87.9)	
7	800/936 (85.5)	
8	656/766 (85.6)	
9-10	581/693 (83.8)	
11-14	358/450 (79.6)	
15-21	86/124 (69.4)	
22-	26/35 (74.3)	

<sup>1)</sup> Oct.1994-Dec.1994, <sup>2)</sup> Feb. 1995-Apr. 1995, <sup>3)</sup> Jun. 1995-Aug. 1995

\*Chi-square, \*\*Wilcoxon, \*Markedly improved + Improved/Total

がみられた。すなわち、1 か月～1 歳未満の症例では合併症「有」の症例で改善率が低かった (Table 9)。

#### (2) 罹病期間 8 日以上 の症例における解析

罹病期間別の中では「8 日～」の項目で改善率が低く、その項目のみで他の要因別解析を行ったところ、合併症有無別、疾患別で傾向差がみられ、使用期間別で有意差がみられた。すなわち、罹病期間の長い症例では、投与期間が短い症例で改善率が低かった (Table 10)。

#### (3) 併用薬「有」の症例における解析

「その他の個々の器官系用医薬品」、「化学療法剤」、「生薬」、「感覚器官用薬」の併用例で改善率がやや低かった。もっとも多く併用されていた薬剤は「呼吸器官用薬」であり、のべ、15,667 薬剤が併用されていた (改善率は 80.2%)。次いで「アレルギー用薬」等であるが、それらの併用例での改善率は良好であった (Table 11)。

#### (4) 合併症「有」の症例における解析

合併症の種類別にみると「急性気管支炎および急性細気管支炎」で改善率 71.4% (50/70)、「化膿性およ

び詳細不明の中耳炎」72.2% (78/108)、「口腔軟組織の疾患」75.0% (12/16) であり、これらの合併症で改善率がやや低かった。また、合併症の中で多かった疾患は「喘息」であり、641 例に併発し改善率は 78.3% であった (Table 12)。

#### (5) 耳鼻科領域感染症における解析

疾患別の中では「耳鼻科領域感染症」の項目で改善率が低く、そのうちの疾患別改善率は「外耳炎」が 90.5%、「中耳炎」が 77.9%、「副鼻腔炎」が 71.2% であり、傾向差がみられた。しかしながら、抗菌薬の有効性評価に影響を与えられた抗菌薬併用例および本薬の使用期間「3 日未満」、「14 日以上」の症例を除いて解析を行ったところ、中耳炎、外耳炎では改善率の差がみられなかったが、副鼻腔炎では改善率の上昇が認められた (Table 13)。

#### 5. 承認時までの成績との比較

承認時までの小児科領域で実施された試験<sup>3)</sup>と今回の試験の安全性、有効性の成績を比較した。

副作用については承認時までの 622 例中発疹 1 例

Table 9. Efficacy in patients age a 1 month-1 year

Item		Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Duration of disease (Days)	0-3	108/143 (75.5)	p<0.05*
	4-7	189/229 (82.5)	
	8-	196/270 (72.6)	
	unknown	35/47 (74.5)	
Concomitant drug	present	497/648 (76.7)	n. s.
	absent	31/41 (75.6)	
Complications	present	88/128 (68.8)	p<0.05*
	absent	440/561 (78.4)	
Severity of infection	mild	247/326 (75.8)	n. s.
	moderate	270/346 (78.0)	
	sever	11/17 (64.7)	
Diagnosis	superficial pyogenic diseases	12/14 (85.7)	n. s.
	respiratory infection	497/651 (76.3)	
	campylobacter enteritis	2/2 (-)	
	ear/nose infections	17/22 (77.3)	
	oral infections	0/0 (-)	
Duration of treatment (Days)	1-3	88/131 (67.2)	n. s. p<0.01**
	4	94/128 (73.4)	
	5	50/66 (75.8)	
	6	100/118 (84.7)	
	7	68/80 (85.0)	
	8	41/55 (74.5)	
	9-10	44/54 (81.5)	
	11-14	33/44 (75.0)	
	15-21	7/10 (70.0)	
	22-	3/3 (-)	
Total		528/689 (76.6)	

\*Chi-square, \*\*Wilcoxon, \*Markedly improved + Improved/Total

Table 10. Efficacy in patients with an-8 day or longer duration of disease

Item		Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Age	under 1 month	1/1 ( - )	n. s.
	1 month-under 1 year	196/270 (72.6)	
	1-3 years	946/1,204 (78.6)	
	4-6 years	810/1,019 (79.5)	
	7-15 years	253/309 (81.9)	
	over 16 years	4/5 ( - )	
Concomitant drugs	present	2,121/2,702 (78.5)	n. s.
	absent	89/106 (84.0)	
Complications	present	542/709 (76.4)	n. s.
	absent	1,668/2,099 (79.5)	
Severity of infection	mild	692/896 (77.2)	n. s.
	moderate	1,465/1,838 (79.7)	
	severe	53/74 (71.6)	
Diagnosis	superficial pyogenic diseases	27/31 (87.1)	n. s.
	respiratory infection	2,093/2,650 (79.0)	
	campylobacter enteritis	4/4 ( - )	
	ear/nose infections	84/122 (69.7)	
	oral infections	1/1 ( - )	
Duration of treatment (Days)	1-3	122/238 (51.3)	p<0.005*
	4	211/308 (68.5)	
	5	133/173 (76.9)	
	6	352/426 (82.6)	
	7	265/320 (82.8)	
	8	402/464 (86.6)	
	9-10	403/473 (85.2)	
	11-14	245/302 (81.1)	
	15-21	61/81 (75.3)	
	22-	16/23 (69.6)	
Total		2,210/2,808 (78.7)	

\*Chi-square, \*\*Wilcoxon, \*Markedly improved + Improved/Total

(0.16%), 下痢・軟便 5 例 (0.82%), その他の消化器症状 3 例 (0.49%) であり, 今回の使用成績調査の過敏症 0.14%, 消化器症状 0.8% と大きな違いはなかったが, 承認時までに見られなかった口内炎が 2 例 (0.02%) に認められていた (Table 14)。

検査値異常については承認時までの成績では肝機能障害が検討された 455 例中 2.4%, 好酸球増多が 5.5% に認められた。一方今回の成績では検査実施症例数が検査毎に異なるが, 肝機能障害は 145 例中 6 例 (4.1%) に認められた。小児に多い好酸球の変化については今回実施がなされておらず不明であった。

適応疾患として承認が得られている疾患の有効性については浅在性化膿性疾患が承認時までが 17 例全例有効 (100%), 使用成績調査 181 例中 164 例有効 (90.6%), 呼吸器感染症では承認時までが 322 例中有効 273 例 (84.8%), 使用成績調査では 8,103 中有効 6,683 例 (82.5%), カンピロバクター腸炎は承認時まで 36 例全例有効, 使用成績調査 52 例中有効 48 例 (92.3%) で

あった (Table 15)。

### III. 考 察

我が国ではすでに市販後に薬剤の再審査のための調査が行われていたが, 近年の耐性菌の出現や薬剤による副作用に対する関心が高まるとともに, 市販後調査による安全性・有効性の確認の重要性が認識されるようになってきた。しかし従来の調査方法や得られた成績については多くの疑問が指摘され, より詳細に調査が実施されるようになってきた。厚生省では「市販後調査の充実」を目指し, 再審査の概要 (SBR (Summary Basis of Reexamination) を公表し<sup>4)</sup>, さらに「市販後調査検討委員会」等を設置して検討を重ね, 今回改正薬事法を交付し (平成 8 年 6 月 26 日), さらに「医薬品の市販後調査の基準 (GPMSP (Good Post-Marketing Surveillance Practice) に関する省令) を交付した (平成 9 年 3 月 10 日)。これは市販後調査について定義, 組織と責任など詳細な説明がなされており, 今後の市販後調査の方向性を示し, その結果の

情報開示を定めたものと言える。

このような背景のもと各製薬会社は独自に、より詳細な市販後調査の成績収集に努めてきた。この再審査のための市販後の調査は使用実態に応じた調査であるため、開発治験の段階では得られなかった知見が得られる可能性があり、貴重な資料となり得ることが十分に考えられるが、現在までに公表された論文は少なく<sup>5,6)</sup>、小児用製剤での報告は見られない。

RKM Dry Syrup の 200 mg/g 製剤はコンプライアンスの向上を目指して剤型追加の承認を得た製剤であり、今後使用の中心となるものと考えられるため、今回本薬の発売後早期より「使用成績調査Ⅱ」を実施し、使用実態下での安全性・有効性に関し検討を行った。

この調査では、市販後調査ガイドラインに沿って、

Table 11. Efficacy in patients receiving concomitant drugs

Concomitant drug	Efficacy rate* (%)
Central nervous system-acting drugs	1,458/1,708 (85.4)
Peripheral nervous system-acting drugs	33/38 (86.8)
Sensory organ-acting drugs	126/167 (75.4)
Circulatory drugs	106/120 (88.3)
Respiratory drugs	12,572/15,667 (80.2)
Gastrointestinal drugs	624/732 (85.2)
Hormonal drugs	165/202 (81.7)
Dermatological drugs	192/214 (89.7)
Dental/buccal drugs	6/6 (—)
Other specific organ-acting drugs	3/5 (—)
Vitamins	21/24 (87.5)
Tonics	14/17 (82.4)
Blood/body fluid-acting drugs	294/375 (78.4)
Other metabolism drugs	1,334/1,617 (82.5)
Anti-allergy drugs	3,417/4,269 (80.0)
Crude drugs	3/4 (—)
Chinese medicinal preparations	28/34 (82.4)
Antibiotics	433/533 (81.2)
Chemotherapeutic drugs	10/16 (62.5)
Biological preparations	4/5 (—)
Prescription drugs	40/47 (85.1)
Alkaloid narcotics	67/82 (81.7)
Other	21/23 (91.3)

\*Markedly improved + Improved/Total

偏りのない症例選択、より精度の高いプロスペクティブなデータ収集を試み、連続調査方式を採用した。この方法でも偏りの回避は十分とは言えないが、日常の外來での負担の少ない実施可能な方法と考えている。

調査方法として、1年間を3つの時期に区切り、同一のプロトコルを3回繰り返す調査方法で行ったため、データ取得時期別の季節的な変動も解析できた。

患者の背景については予想通りの結果が多かった。合併症や重症度についてはきめの細かい基準を用意することができず、施設間差が見られたことより、今後の調査では改良すべき点であると考えた。

疾患別では本剤が MLs という理由もあり、呼吸器感染症が中心となった。

副作用については 8,991 例中 93 例 (1.03%) に発現し、季節的な変動はみられなかった。この副作用発現率は、100 mg/g, 200 mg/g 両製剤における承認時までの調査 (995 例中 12 例 1.21%<sup>7-10)</sup> および 100 mg/g

Table 12. Efficacy in patients with complications

Complication	Efficacy rate* (%)
Enteric infection of unknown etiology	129/157 (82.2)
Specific diseases caused by Coxsackie virus	16/19 (84.2)
Conjunctival disorder	34/43 (79.1)
Non-pyogenic tympanitis or auditory canal disorder	29/38 (76.3)
Pyogenic or indefinite otitis media	78/108 (72.2)
Acute nasopharyngitis	25/31 (80.6)
Acute sinusitis	12/18 (66.7)
Acute pharyngitis	29/36 (80.6)
Acute tonsillitis	40/51 (78.4)
Multi-focus or unlocated acute upper respiratory infection	87/106 (82.1)
Acute bronchitis or acute bronchiolitis	50/70 (71.4)
Chronic sinusitis	64/81 (79.0)
Allergic rhinitis	77/95 (81.1)
Asthma	502/641 (78.3)
Diseases of oral soft tissues	12/16 (75.0)
Gastric dysfunction	26/29 (89.7)
Atopic dermatitis or related disease	43/50 (86.0)
Contact dermatitis or other eczema	15/17 (88.2)

\*Markedly improved + Improved/Total

Table 13. Efficacy according to ear/nose infections

Disease	Analysis of all cases		Analysis of cases adjusted*	
	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis*	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis*
Otitis media	127/163 (77.9)	n. s.	106/136 (77.9)	n. s.
Otitis externa	19/21 (90.5)		19/21 (90.5)	
Sinusitis	203/285 (71.2)		126/163 (77.3)	
Total	349/469 (74.4)		251/320 (78.4)	

\*Chi-square, \*Markedly improved + Improved/Total

\*Patients who received treatment for less than 3 days or more than 14 days and those receiving concomitant antimicrobials have been excluded.

Table 14. A comparison of the safety (in pediatrics until the approval vs. in drug use uncestigation

	Incidents in pediatrics until the approval	Incidents in drug use investigation
No. of cases examined	622	8,991
No. of cases with adverse reactions	9	87
Incidence of adverse reactions (%)	1.45 %	0.97 %
Hypersensitivity	1 (0.16 %)	13 (0.14 %)
Rash	1 (0.16 %)	7 (0.08 %)
Urticaria		4 (0.04 %)
Eczema		1 (0.01 %)
Drug eruption		1 (0.01 %)
Gastrointestinal	8 (1.29 %)	72 (0.80 %)
Diarrhea	4 (0.64 %)	57 (0.63 %)
Loose stools	1 (0.16 %)	6 (0.07 %)
Anorexia	1 (0.16 %)	
Others	2 (0.32 %)	12 (0.13 %)
Others		2 (0.02 %)
Stomatitis		2 (0.02 %)

Table 15. A comparison of the efficacy (in pediatrics until the approval vs. in drug use uncestigation

	Incidents in pediatrics until the approval	Incidents in drug use investigation
Skin and soft tissue infections	21/21 (100 %)	164/181 (90.6 %)
Respiratory tract infection	437/509 (85.9 %)	6,683/8,103 (82.5 %)
Campylobacter enteritis	36/36 (100 %)	48/52 (92.3 %)
Ear/Nose infection		349/469 (74.4 %)
Other infections		15/15 (93.8 %)
Total	494/566 (87.3 %)	7,259/8,821 (82.3 %)

製剤の「使用成績調査Ⅰ」での調査(8,717例中65例0.75%)の成績<sup>7)</sup>と有意な差はみられなかった。

副作用の内容は、承認時前の小児科領域の試験成績と同様に下痢等の消化器症状が0.80%と最も多く、以下過敏症0.14%、肝機能障害等0.06%、血液検査の異常0.02%などであり、重篤な副作用や新たな未知の副作用は認められなかった。これは他のMLs抗生物質と同様の傾向であり、小児に対しては消化器症状に十分配慮する必要があると考えられた。また、承認前の成績と比較することは開発時に予想された副作用や検査値異常を検証する上で重要と考えられた。

年齢別の検討では「1か月～1歳未満」で副作用発現率が4.66%と高かったが、承認時までの調査では6.25%、使用成績調査Ⅰでは2.92%と「1か月」「1歳未満」の発現率が同様に高く、下痢が主な症状であった。1日

投与量別では「1日投与量」が増すにつれて副作用(消化器障害)発現率が増加したが、これは腸内細菌叢に及ぼす影響が大きいことが起因していると考えられた。また過敏症体質が「有」の症例で、発現率が有意に高かったことも含め他の薬剤と同じ傾向であった<sup>5)</sup>。

相互作用を考慮した検討では、同一の患者に対して複数の薬剤が使用される傾向にあり、今回の調査でも1人当たり平均3.1薬剤が使用されていた。

MLsではテオフィリンなどと相互作用が懸念されるため、併用例での副作用発現率を比較したが、その他の薬剤との間に有意差はなかった。

有効性は8,821例で検討し、改善率は82.3%であり開発治験時の87.0%<sup>3)</sup>と大きな差は見られなかった。調査時期別では第1次調査80.4%、第2次調査82.9%、第3次調査83.4%と有意差が認められた。この差

は患者背景で罹病期間, 併用薬の有無, 合併症の有無, 過敏症体質の有無などに有意差がみられていることに起因しているものと考えられた。しかし有効性の判定においても判定基準にもとづいたより客観的な判定が必要と考えられ, 今後改良させるべき事項と考えている。

本調査では細菌学的検討が十分とは言えず, 使用に伴う耐性菌の出現に関する検討は不十分であったが, 承認前の成績と比較した臨床使用での有効率からは耐性菌の増加の懸念はないものと考えられる。今後の市販後調査では細菌学的検討の実施が可能なプロトコルの作成が必要と思われた。

以上の成績より, RKM は現在においても安全性が高く, かつ有用な薬剤であることが確認されたが, 承認前の成績と比較することが安全性・有効性の評価に重要なポイントであり, 開発時の成績と比較が可能な市販後の調査が望まれる次第である。

#### 謝 辞

RKM の安全性・有効性に関する市販後調査の結果を旭化成工業株式会社の依頼により検討させていただきました。この解析により, 新たな知見および市販後調査に対する課題が明らかになり, 有意義な結果が得られました。日常のご診察にご多忙であるにもかかわらず,

貴重な情報を提供下さいました全国の多くの先生方に, 心より深く感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) 厚生統計協会編集: 厚生指標. 43(9), 1996
- 2) 厚生省薬務局安全課監修: 改訂 GPMSF ハンドブック。ミクス, 1993
- 3) 藤井良知, 西村忠史, 砂川慶介, 他: 小児科領域における Rokitamycin の総合評価。Jap. J. Antibiotics. 41: 646~662, 1988
- 4) 日本公定書協会編: SBR の目指すもの。ミクス, 1995
- 5) 島田 馨, 鈴木修二, 砂川慶介, 他: Cefaclor の安全性調査。日本化学療法学会雑誌 43: 27~40, 1995
- 6) 島田 馨, 小林寛伊, 砂川慶介, 他: MRSA 感染症に対する注射用塩酸 Vancomycin の臨床成績。Chemotherapy 42: 192~201, 1994
- 7) 厚生省薬務局: 新医薬品等の副作用のまとめ。医薬品研究 27: 821~828, 1996
- 8) 寺嶋 周, 猪股弘明, 目黒英典, 他: 小児感染症に対する TMS-19-Q DS200 の臨床的検討。薬理と治療 20: 4213~4230, 1992
- 9) 真崎正美, 青木和博, 杉田尚史, 他: Rokitamycin (TMS-19-Q DS 200) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床評価。耳展 36: 82~89, 1993
- 10) 加藤謙治, 岡野篤夫, 杉浦 正, 他: 小児歯科口腔外科領域感染症に対する TMS-19-Q DS 200 の臨床的検討。旭化成社内資料

## Efficacy and safety of rokitamycin dry syrup 200 assessed in a post-marketing surveillance

—Relationship between season and safety/efficacy—

Keisuke Sunakawa<sup>1)</sup>, Naoichi Iwai<sup>2)</sup>, Yoshikiyo Toyonaga<sup>3)</sup>, Tatsuo Katoh<sup>4)</sup>,  
Hironobu Akita<sup>4)</sup>, Tatsuhiko Kuroda<sup>5)</sup>, Yoshiaki Muramatsu<sup>5)</sup>,  
Kiyosumi Yamaguchi<sup>5)</sup> and Hirotohi Sugiyama<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital

<sup>4)</sup> Department of Pediatrics, St. Marianna University. Yokohama city Seibu Hospital

<sup>5)</sup> Asahi Chemical Industry Co., Ltd.

A surveillance study on the use of Rokitamycin (RKM) Dry Syrup 200 was conducted with the aim of improving the drug's compliance with the result of the safety/efficacy investigation on its actual use. Adverse reactions occurred in 93 out of 8,991 cases (1.03 %), without taking the season into account, and no significant differences from the results of the investigation performed before approval were observed. Gastrointestinal symptoms, including diarrhea, were most frequent major adverse reactions observed, and none of the adverse reactions were severe. Investigation of drug interactions showed no significant interactions during concomitant use with theophylline or other drugs. Efficacy was evaluated based on 8,821 cases. The results showed an efficacy rate of 82.3%, and not significantly different from the 87.0% figure obtained in the trial conducted as a part of RKM development. Sufficient bacteriological investigations have not been performed. The investigation of the emergence of resistant organisms during the use of the drug was insufficient; however, based on its efficacy in clinical experience, an increase in resistant organisms appears unlikely. Based on these results, RKM was confirmed to be an extremely safe and useful drug.