# 【市販後調査】

# Cefditoren pivoxil の妊婦への使用実態調査

鈴木 博子・河野 仁・酒井 正史・小山 義之・風早 知之・横田 正幸 明治製菓株式会社医薬情報センター\*

(平成13年2月2日受付・平成13年3月1日受理)

経口セフェム系抗生物質である cefditoren pivoxil (販売名: メイアクト\*\*錠 100) を妊娠時に投与された妊婦および出生児に対する安全性について、レトロスペクティブな使用実態調査により検討した。調査内容は本剤投与時の患者背景(年齢、妊娠歴など)、投与方法(投与量、投与期間など)、併用薬剤および併用療法、副作用および有害事象、臨床検査、出産時情報(妊娠経過、分娩時の母親に関する情報)、出生児情報(新生児、出生後1か月および可能な場合は出生1年後まで追跡調査を実施)である。臨床医より、妊婦に本剤を投与したと報告された症例は148例で、除外・脱落症例(12例)を除いた136例を解析対象症例とした。そのうち、出生後1か月まで追跡できた症例は127例、出生1年後まで追跡できた症例は35例であった。解析対象症例の内訳は、(1)妊娠4~7週(絶対危険期)投与症例は1例(妊娠5週)、(2)妊娠8~15週(相対危険期)投与症例は17例、(3)妊娠16週以降投与症例は118例(最長は妊娠41週)で、これらの症例では妊婦に本剤投与時の副作用および有害事象は認められなかった。出生児に関しても本剤投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

Key words: cefditoren pivoxil, 使用実態調查, 妊婦, 出生児追跡調查

現在、ほとんどの薬剤の添付文書は「妊婦への投与については安全性が確立されていない」という旨の記載にとどまり、妊婦に対する薬剤の情報についてはあまり開示されていないのが現状である。妊婦への投与に関する情報を含め、近年、医薬品の安全性についての関心が高まるなか、われわれは、治験では得られなかった情報を補完し、医療関係者に情報提供することが企業の責務であると考え、妊婦への投与に関する情報を提供してきた」。本報では、cefditoren pivoxil (販売名:メイアクト®錠100)の妊婦への投与に関する使用実態調査の結果を報告する。

メイアクト®錠 100 は、1994年4月に製造承認された経口セフェム系抗生物質で、再審査期間は1994年4月~2000年3月(6年間)であった。1997年1月~1998年6月(1年6か月)において、本剤が妊婦に投与された症例を対象としたレトロスペクティブな使用実態調査を実施し、妊婦および出生児に対する安全性について検討した。出生児に関しては、新生児および出生後1か月、さらに可能な場合は、出生1年後まで追跡調査を実施した。

#### I. 調査の方法

#### 1. 実施方法

メイアクト<sup>®</sup>錠 100 が採用されている医療機関のうち、産婦人科領域診療科を調査対象とした。医薬情報担当者が医師より治療上の必要性から本剤を妊婦(投与後妊娠を確認した症例を含む)に投与したとの情報を得た医療機関に対し、調査への協力依頼および調査実施に関する契約を締結し、レトロスペクティブな使用実態調査

を実施した。本剤の投与が確認された妊婦を対象とし、 投与後の安全性調査が可能な全症例について、あらかじ め調査項目を定めた調査票を用い、担当医師より入手し た投与時、出産時および出生後1か月(追跡調査)の 情報を解析した。さらに、出産直後では確認できない発 育状況などを確認するため出生1年後にも追跡調査を 行い、追跡調査用紙への記入を医師に依頼した。

#### 2. 調査票記入項目

項目は、本剤投与時の内容、出産時の内容、追跡(1 か月児)、追跡(出生1年後)とした。

【本剤投与時】 患者略名、カルテ No., 入院・外来区分、年齢、投与時妊娠週数、妊娠歴、投与時体重、使用理由(診断名)、発症日、重症度、病型、合併症、アレルギー既往歴、前化学療法、本剤の1回投与量、1日回数、投与期間、併用薬剤、併用療法、細菌検査、副作用の有無、種類、発現日、程度、対症療法の有無、転帰、判定日、本剤との因果関係、有害事象(副作用を除く)の有無、種類、発現日、程度、対症療法の有無、転帰、判定日、全般改善度、臨床検査値

【出産時】 妊娠経過異常の有無, 出産場所, 分娩年月日, 分娩週数, 分娩様式, 分娩異常の有無, 新生児(性別, 体重, 身長, アプガースコア, 総ビリルビン値, 直接ビリルビン値, 光線療法の実施, 異常の有無), 流産(年月日, 週数, 本剤との因果関係)

【追跡 (1か月児)】 確認日, 確認方法, 体重, 異常の有無

【追跡 (出生1年後)】 確認日, 確認方法, 年齢, 異常の有無

## II. 調 査 結 果

#### 1. 症例構成

症例構成の樹形図を Fig. 1 に示した。全国 22 施設より収集された 148 例のうち、分娩後の母親に投与した症例 (5 例), 重複症例 (2 例), 転院・受診中止のため分娩時追跡不可能な症例 (4 例), 医療機関の対応不可による分娩時追跡不可能な症例 (1 例) の計 12 例を除外症例とした。分娩時解析対象症例とした。分娩時解析対象症例のうち、転院・受診中止のため追跡不可能な症例 (8 例), 医師が異常所見の有無「不明」とした症例 (1 例) の計 9 例を除いた 127 例を 1 か月児の追跡調査解析対象症例とした。また、出生 1 年後の追跡調査解析対象症例とした。また、出生 1 年後の追跡調査解析対象症例とした。また、出生 1 年後の追跡調査解析対象症例とした。

#### 2. 患者背景

#### 1) 妊婦について

解析対象症例(分娩時)136 例の患者背景(妊婦)を

Table 1 にまとめた。対象症例の年齢は 20~40 歳であ った。メイアクト®錠 100 投与時の妊娠週数は, (1) 4~ 7週(絶対危険期)が1例(妊娠5週),(2)8~15週 (相対危険期)が17例, (3)16~20週が9例,(4)21~ 29 週 が 30 例, (5) 30~36 週 が 39 例, (6) 37~41 週 が40例であった。主な使用理由は、感染予防が31例 (22.8%) ともっとも多く, ついで上気道感染症が30 例 (22.1%), 膀胱炎が 27 例 (19.9%), 急性気管支炎 が 21 例(15.4%)などであった。 重症度は軽症 78 例, 中等症 55 例で、両者あわせると約 98% の占有率であ った。投与量に関しては、1日3錠(300 mg力価)が 96.3% であった。総投与期間(日数)は4~7日が72.1 %, 総投与量は 10~21 錠 (1,000~2,100 mg 力価) が 約70%を占めていた(最小総投与量600 mg 力価, 最 大総投与量 7,800 mg 力価)。分娩週数は 29~42 週の範 囲で、早産 (~36 週) の症例が 12 例 (8.8%), 満期 (正 期)産(37~42週)の症例が124例(91.2%)であっ た。妊娠歴に関しては初産および2回目の出産が83.1 %であった。

#### 2) 新生児について

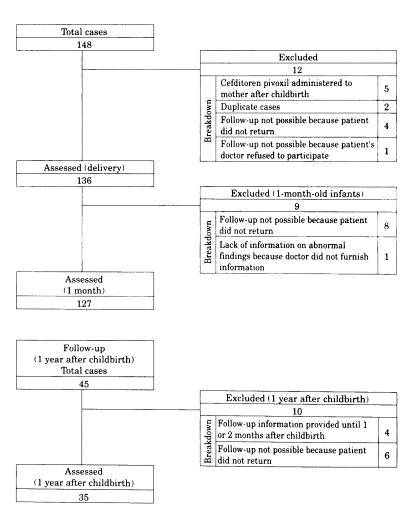


Fig. 1. Case flowchart.

Table 1. Subject profiles for pregnant women [N = 136]

| Back   | ground factor                                      | Number | Rate (%) |
|--|--|--------|----------|
|  | 20–24  | 24     | 17.6     |
|  | 25-29  | 60     | 44.1     |
| Age (years)  | 30–34  | 42     | 30.9     |
|  | 35–39  | 9      | 6.6      |
|  | 40   | 1      | 0.7      |
|  | inpatient  | 32     | 23.5     |
| Inpatients versus outpatients  | outpatient   | 101    | 74.3     |
|  | inpatient/outpatient                               | 3      | 2.2      |
|  | 4-7 (absolute risk duration)                       | 1      | 0.7      |
|  | 8-15 (relative risk duration)                      | 17     | 12.5     |
|  | 16-20  | 9      | 6.6      |
| Pregnancy week at administration   | 21-29  | 30     | 22.1     |
|  | 30–36  | 39     | 28.7     |
|  | 37–41  | 40     | 29.4     |
|  | primiparity  | 71     | 52.2     |
|  | 2 nd   | 42     | 30.9     |
| Pregnancy history  | 3 rd≦  | 17     | 12.5     |
|  | unknown/not recorded                               | 6      | 4.4      |
|  | mastitis   | 1      | 0.7      |
|  | pharyngolaryngitis                                 | 14     | 10.3     |
|  | acute bronchitis                                   | 21     | 15.4     |
| -  | tonsillitis  | 21 2   | 15.4     |
| -  |  | 1      | 0.7      |
| Age (years)  Inpatients versus outpatients  Pregnancy week at administration  Pregnancy history  Diagnosis  Disease severity  Allergic history  Complications  Concomitant drug use  Daily dose (mg potency)  Duration of administration (days)  Total dose (mg potency)  Delivery week  Delivery modality | respiratory tract infection upper airway infection | +      | -        |
|  |  | 30     | 22. 1    |
|  | pyelonephritis                                     | 2      | 1.5      |
|  | uystitis   | 27     | 19.9     |
| _  | urinary tract infection                            | 1      | 0.7      |
| _  | periodontal tissue inflammation                    | 1      | 0.7      |
|  | obstetrics and gynecological infection             | 5      | 3.7      |
|  | infection prevention                               | 31     | 22.8     |
|  | mild   | 78     | 57.4     |
| Disease severity   | moderate   | 55     | 40.4     |
|  | severe   | 2      | 1.5      |
|  | unknown/not recorded                               | 1      | 0.7      |
|  | yes  | 8      | 5.9      |
| Allergic history   | no   | 124    | 91.2     |
|  | unknown/not recorded                               | 4      | 2.9      |
| Complications  | yes  | 5      | 3.7      |
| Complications  | no   | 131    | 96.3     |
| Consomitant during   | yes  | 77     | 56.6     |
| Concomitant drug use   | no   | 59     | 43.4     |
|  | 300  | 131    | 96.3     |
| Daily dose (mg potency)  | 600  | 5      | 3.7      |
|  | 1–3  | 15     | 11.0     |
| Duration of administration (days)  | 4–7  | 98     | 72.1     |
|  | 8–14   | 23     | 16.9     |
|  | 600-900  | 15     | 11.0     |
| <u> </u>   | 1,000-2,100  | 94     | 69. 1    |
| Total dose (mg potency)  | 2,200-4,200  | 26     | 19. 1    |
| -  | 4,300≤   | 1      | 0.7      |
| -  | 4,500 ≥ 29–36 (premature)                          | 12     |          |
| Delivery week  |  |        | 8.8      |
|  | 37–42 (full–term)                                  | 124    | 91.2     |
|  | spontaneous  | 94     | 69. 1    |
|  | induced labor                                      | 11     | 8.1      |
| Delivery modality  | cesarean section                                   | 25     | 18.4     |
|  | other  | 3      | 2.2      |
|  | unknown/not recorded                               | 3      | 2.2      |

性別の男女比は同率であった。体重は、最小 1,568 g (分娩週数 29 週)~最大 4,685 g (分娩週数 40 週) で, 2,500 g 未満 (低出生体重児) が 9 例, 2,500 g 以上 4,000 g未満が 122 例, 4,000g以上(巨大児)が5 例であっ た。身長は39~45 cm が10例,46~50 cm が87例, 51~55 cm が 33 例であった。出生直後の全身状態把握 の指標となるアプガースコアについては、1分値が8点 未満の症例は5例であった。そのうち、3例は5分値で 8点以上に回復した。5分値でも8点に満たなかった症 例は2例で、ともに5分値が6点であった(Table 2)。 これらの症例は、メイアクト®錠 100 を前期破水の感染 予防に使用した投与時の妊娠週数27週,分娩週数29 週の症例とメイアクト®錠 100 を胎児―羊水腔シャント 形成後の子宮内感染予防に使用した投与時の妊娠週数 32 週、分娩週数 33 週の症例であった(ともに早産の症 例)。

#### 3. 安全性

解析対象症例 (分娩時) 136 例におけるメイアクト®錠 100 投与時の副作用, 有害事象 (副作用を除く), 妊娠経過異常・分娩異常, 出生児の異常所見の有無について Table 3 に示した。

## 1) 副作用・有害事象

いずれの症例 (136 例) においてもメイアクト<sup>®</sup>錠 100 投与時の副作用および有害事象は認められなかった。

#### 2) 妊娠経過·分娩異常

解析対象症例 136 例中 27 例に妊娠経過の異常または 分娩異常が認められた。27 例の異常所見内容などを Table 4 に示した。その内訳は、前期破水、帝王切開、 吸引分娩を異常としてあげた症例がほとんどであった。 27 例のうち、妊娠 8~15 週の相対危険期に本剤を投与 された症例は4 例で、異常所見の内容は帝王切開が2 例、Rh 不適合妊娠が1 例、子宮内胎児発育遅延疑いが

Table 2. Neonate profiles [N = 136]

| Bac                     | ckground factor  | Number | Rate (%) |
|-------------------------|--|--------|----------|
|                         | male   | 68     | 50.0     |
| Gender                  | female   | 68     | 50.0     |
|                         | 1,568–2,499  | 9      | 6.6      |
|                         | 2,500–2,999  | 51     | 37.5     |
| Body weight (g)         | 3,000–3,499  | 59     | 43.4     |
|                         | 3,500–3,999  | 12     | 8.8      |
|                         | 4,000–4,685  | 5      | 3.7      |
|                         | 39–40  | 1      | 0.7      |
|                         | 41–45  | 9      | 6.6      |
| Body height (cm)        | 46–50  | 87     | 64.0     |
|                         | 51–55  | 33     | 24.3     |
|                         | unknown/not recorded   | 6      | 4.4      |
|                         | 5  | 2      | 1.5      |
|                         | 6  | 2      | 1.5      |
|                         | 7  | 1      | 0.7      |
| Apgar score (1 minute)  | 8  | 23     | 16.9     |
|                         | 9  | 80     | 58.8     |
|                         | 10   | 22     | 16.2     |
|                         | unknown/not recorded     6       5     2       6     2       7     1       8     23       9     80       10     22       unknown/not recorded     6       6     2       8     3       9     23       10     95       unknown/not recorded     13 |        | 4.4      |
|                         | 6  | 2      | 1.5      |
|                         | 8  | 3      | 2.2      |
| Apgar score (5 minutes) | 9  | 23     | 16.9     |
|                         | 10   | 95     | 69.9     |
|                         | unknown/not recorded   | 9.6    |          |
|                         | yes  | 10     | 7.4      |
| Phototherapy            | no   | 119    | 87.5     |
|                         | unknown/not recorded   | 7      | 5.1      |

Table 3. ADRs and AEs

|   | Yes | No  | Total |
|---|-----|-----|-------|
| ADRs and AEs during administration      | 0   | 136 | 136   |
| Abnormal pregnancy, delivery            | 27  | 109 | 136   |
| Abnormal findings in neonate            | 7   | 129 | 136   |
| Abnormal findings in 1-month-old infant | 6   | 121 | 127   |
| Abnormal findings in 1-year-old infant  | 6   | 29  | 35    |

ADRs:adverse drug reactions

AEs:adverse events

Table 4. Abnormal pregnancy or abnormal delivery [N = 27]

|     | Table 4. Abnormal pregnanc  | y or abnormal del                | ivery [N = 27] |  |
|-----|---|----------------------------------|----------------|--|
| No. | Abnormal findings   | Pregnancy week at administration | Delivery week  | Abnormal findings in neonates                              |
| 1   | premature birth (35 weeks)  | 35                               | 35             | none   |
| 2   | vacuum extraction   | 39                               | 39             | none   |
| 3   | premature rupture of membrane, vacuum extraction  | 39                               | 39             | none   |
| 4   | premature rupture of membrane, cesarean section   | 29                               | 33             | none   |
| 5   | premature rupture of membrane, cesarean section   | 27                               | 29             | none   |
| 6   | cesarean section  | 10                               | 37             | none   |
| 7   | vacuum extraction   | 37                               | 41             | meconium aspiration syndrome                               |
| 8   | idiopathic thrombocytopenic purpura (pregnant woman), premature rupture of membrane, cesarean section | 33                               | 35             | none   |
| 9   | cesarean section  | 21                               | 38             | none   |
| 10  | cesarean section  | 10                               | 39             | none   |
| 11  | premature rupture of membrane, cesarean section   | 28                               | 36             | none   |
| 12  | cesarean section  | 26                               | 40             | none   |
| 13  | gestational hypertension, vacuum extraction   | 38                               | 40             | none   |
| 14  | cesarean section  | 29                               | 40             | none   |
| 15  | cesarean section  | 21                               | 40             | none   |
| 16  | cesarean section  | 18                               | 40             | none   |
| 17  | toxemia of pregnancy, intrauterine fetal hypoplasia, placental dysfunction                            | 35                               | 36             | low birth weight (1996 g)                                  |
| 18  | threatened premature delivery, cesarean section   | 20                               | 37             | none   |
| 19  | cesarean section  | 35                               | 37             | none   |
| 20  | cesarean section  | 35                               | 37             | none   |
| 21  | cesarean section  | 18                               | 36             | none   |
| 22  | toxemia of pregnancy (mild)   | 37                               | 39             | none   |
| 23  | induction of labor, premature birth (33 weeks)  | 32                               | 33             | neonatal megacystis,<br>hydronephrosis, neurogenic bladder |
| 24  | Rh incompatibility  | 15                               | 39             | neonatal hyperbilirubinemia                                |
| 25  | hydramnion, breech extraction   | 35                               | 35             | congenital esophageal atresia                              |
| 26  | suspected intrauterine growth retardation   | 15                               | 40             | none   |
| 27  | cesarean section (breech)   | 33                               | 38             | none   |
|     |   |                                  |                |  |

1 例であった。Rh 不適合妊娠の症例は新生児に高ビリルビン血症を認めているが、担当医師は本剤投与との因果関係を否定している。子宮内胎児発育遅延疑いの症例は、分娩 40 週にて 2,580 g の児を出産しており、新生児の異常所見は認められなかった。また、帝王切開の 2 例についても新生児の異常所見は認められなかった。

## 3) 出生児の異常所見

解析対象症例 136 例中新生児異常所見が7例,1か月後の追跡調査解析対象症例 127 例中異常所見ありの症例が6例,1年後の追跡調査解析対象症例 35 例中異常所見ありの症例が6例認められた。新生児,1か月児,1年児のいずれかに異常が認められた症例は11 例で,その患者背景の詳細を Table 5 に示した。これら異常所見と本剤投与との因果関係について,担当医師に詳細調査を行ったが,「本剤投与に起因すると考えられる異常所見ではない」との結論を得た。

なお、出生1か月後の児について安全性を確認できなかった症例(1か月児解析脱落症例)9例の新生児異常所見は、「光線療法実施」が1例で、残りの8例については新生児の異常所見はなしであった。「光線療法実施」の症例(Table 5の No.7)は、投与時の妊娠週数34週、総ビリルビン値19.5 mg/dLの症例で、転院のためその後は不明であるが、担当医師は本剤との因果関係を否定している。

#### 4. 有効性

妊婦に対する有効性は、担当医師による全般改善度「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」および「悪化」の5段階評価に基づいて判定した。解析対象症例(分娩時)136例の全般改善度は、「著明改善」32例(23.5%)、「改善」86例(63.2%)、「やや改善」4例(2.9%)、「不変」10例(7.4%)、「悪化」0例、「判定不能」4例(2.9%)であった。全体の有効率 | (著明改善+改善)/(対象症例数-判定不能) | ×100(%) は89.4%であった。疾患別にみても、症例数が少ない疾患もあるが全体的に高い有効率を示した(Table 6)。

## III. 考 察

臨床試験は、(1) 症例数が少ない、(2) 投与方法が限られている、(3) 特殊な患者背景 (肝・腎機能障害の合併患者、妊婦など) が除外され、専門的な医療機関での実施に限られている、(4) 小児・高齢者での使用経験が少ない、(5) 投与期間が短いという限界がある。市販後においてはこれらの除外対象も含めて、日常の診療における使用実態下でさまざまな患者に使用され、妊婦への薬剤投与も想定される。妊婦に投与した薬剤による影響は母体と次世代である胎児に発生する可能性があり、しかも胎児に対する催奇形性は非可逆的であるという点できわめて重篤といわざるを得ない<sup>21</sup>。次世代に対する影響を検討するため、わが国の非臨床試験のガイドライン(平成9年4月14日付薬審第316号)では、「受

胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」および「出 生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試 験」ならびに「胚・胎児発生に関する試験」を実施し, 胎児や新生児への影響について検討することを義務づけ ている。ラット、マウス、ウサギによる非臨床試験での 情報は、楽剤による次世代への障害(奇形)を推定する ために重要で非常に有意義である。しかし、薬剤による 影響は動物種間に差があり、催奋形性を誘発する代表的 な薬剤であるサリドマイドの非臨床試験の結果では、ラ ットやマウスなどのげっ歯類では発現しにくいが,サル やウサギのような非げっ歯類ではヒトと同様な障害が発 現したと報告されている®。Cefditoren pivoxil のラット およびウサギの生殖試験に関する報告では⁴プ,器官形 成期試験において、(1) 妊娠ラットに本剤 125~1,000 mg/kg を妊娠7日目~17日目まで<sup>5</sup>, (2) 妊娠ウサギ に 2~30 mg/kg を妊娠 6 日目~18 日目まで"経口投与 した場合、胎児に対する催奇形成は認められなかったこ とが確認されている。

妊婦に投与された薬剤により胎児に奇形をもたらす時 期は過敏期(危険期)と呼ばれ、サリドマイドの例によ ると最終月経後33日から51日までの期間に投与する と奇形が発生している。妊娠4週から7週までの、胎 児の重要な臓器が発生・分化する時期を絶対危険期(絶 対過敏期)と称し、妊娠8週から15週の時期において も奇形を起こす危険性が高く、相対危険期(相対過敏期) といわれている。これらの時期は妊娠初期であるた め、妊娠と気がつく前に薬剤投与を受けている場合が少 なくない。母体に投与された薬剤は主として胎盤を通過 して胎児に影響する。胎盤を通過した薬剤の約50%は 直接胎児循環に、残りの50%は胎児肝を通過してから 胎児循環に入る。 胎児期においては肝における代謝能 力が低く, 腎による排泄機能も未熟なため, 胎児に移行 した薬剤が胎児血中に長期間滞留するため新生児に腎毒 性や肝毒性による重篤な副作用が発現する可能性があ

今回われわれは、医師が治療上の必要性から止むを得ないと判断し、メイアクト®錠 100 を妊婦に投与したと報告のあった 136 例について妊婦および出生児に対する安全性をレトロスペクティブな使用実態調査により検討した。さらに、出生児については出生 1 か月後(127例)および出生 1 年後(35 例)に追跡調査を実施した。その結果、解析対象症例 136 例のうち、絶対危険期および相対危険期にメイアクト®錠 100 を投与された症例は 18 例(約 13%)であり、妊娠 16 週以降(最長 41 週)に投与された症例は 118 例(約 87%)であった。

絶対危険期および相対危険期にメイアクト®錠 100 を 投与された症例 18 例のうち、新生児に異常所見が認め られた症例は 1 例であった。この症例は投与時妊娠週 数 15 週、分娩週数 39 週の症例で、分娩時に新生児高

Table 5. Abnormal findings in neonates

|  |          |                     | Pregnan  | Pregnant women*1.*3             | 1 4000                                 |                  | Abnormal manngs in neonates  | 20     |            | Neo   | Neonates*2                             |  |
|--|----------|---------------------|--|---------------------------------|--|------------------|--|--------|------------|---|--|--|
| age diagnosis ee                           | se di    | disease<br>severity | complications  | treatment<br>duration<br>(days) | pregnancy<br>week at<br>administration | delivery<br>week | abnormal<br>pregnancy<br>or delivery                                       | gender | weight (g) | abnormal findings   | abnormal findings in<br>1-month infant | abnormal findings in<br>1–year infant  |
| cystitis                                   | E        | mild                | none   | 5                               | 22                                     | 40               | none   | ×      | 3,636      | idiopathic<br>hyperbilirubinemia                              | none                                   | none   |
| 39 premature m rupture of membrane         | E        | moderate            | none   | 10                              | 27                                     | 29               | premature rupture<br>of membrane,<br>cesarean section                      | í±,    | 1,568      | none  | none                                   | development of modification age (1 year 9 months→1 year 6 months)            |
| cystitis n                                 | ш        | mild                | none   | œ                               | 37                                     | 41               | vacuum extraction  | F      | 3,152      | meconium aspiration left nasolacrimal duct unknown syndrome   | left nasolacrimal duct<br>obstruction  | unknown  |
| 23 cystitis r                              | н        | mild                | none   | ю                               | 11                                     | 39               | none   | M      | 3,452      | none  | none                                   | asthmatic<br>bronchitis (mild)   |
| 29 pharyngolaryngitis r                    |          | mild                | none   | 3                               | 21                                     | 42               | none   | M      | 2,906      | none  | heart murmur                           | none   |
| upper airway<br>tract inflammation         |          | mild                | toxemia of pregnancy, threatened premature delivery, intrauterine fetal hypoplasia | ന                               | 35                                     | 36               | toxemia of pregnancy, intrauterine fetal hypoplasia, placental dysfunction | ×      | 1,996      | low birth weight  | none                                   | unknown  |
| acute laryngitis r                         | -        | mild                | none   | 7                               | 34                                     | 41               | none   | M      | 3,522      | phototherapy  | unknown                                | unknown  |
| prevention of<br>intrauterine<br>infection |          | mild                | bronchial<br>asthma  | rc                              | 32                                     | 33               | induction of labor,<br>premature birth                                     | M      | 2,584      | neonatal megacystis,<br>hydronephrosis,<br>neurogenic bladder | neurogenic bladder                     | megacystis—<br>microcolon—<br>intestinal hypoperistalsis<br>syndrome (MMIHS) |
| prevention of intrauterine infection       | н        | mild                | none   | 4                               | 10                                     | 39               | none   | [Ti    | 3,265      | none  | nevus sebaœous                         | nevus sebaceus   |
| vaginitis                                  | <u> </u> | mild                | none   | 80                              | 15                                     | 39               | Rh incompatibility   | M      | 2,745      | neonatal<br>hyperbilirubinemia                                | anemia                                 | inguinal hernia  |
| prevention of<br>intrauterine infection    |          | mild                | none   | ဇ                               | 35                                     | 35               | hydramnion,<br>breech extraction   | দ      | 2,024      | congenital<br>esophageal atresia                              | congenital<br>esophageal atresia       | langerhans'œll<br>proliferation  |
|  |          |                     |  |                                 |  |                  |  |        |            |   |  |  |

Daily dose: 300 mg (potency).
 Gender; M: male, F: female.
 No ADRs or AEs during administration.

Table 6. Overall improvement

| Diagnosis                              | Cases | Markedly<br>improved | Improved | Slightly<br>improved | Unchanged | Aggravated | Not<br>assessable | Efficacy*         |
|--|-------|----------------------|----------|----------------------|-----------|------------|-------------------|-------------------|
| Mastitis                               | 1     | 0                    | 1        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 1/1               |
| Pharyngolaryngitis                     | 14    | 2                    | 12       | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 14/14<br>(100.0)  |
| Acute bronchitis                       | 21    | 15                   | 6        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 21/21<br>(100.0)  |
| Tonsillitis                            | 2     | 0                    | 2        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 2/2               |
| Respiratory tract infection            | 1     | 0                    | 1        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 1/1               |
| Upper airway infection                 | 30    | 6                    | 22       | 2                    | 0         | 0          | 0                 | 28/30<br>(93. 3)  |
| Pyelonephritis                         | 2     | 0                    | 2        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 2/2               |
| Cystitis                               | 27    | 3                    | 21       | 1                    | 2         | 0          | 0                 | 24/27<br>(88.9)   |
| Urinary tract infection                | 1     | 0                    | 1        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 1/1               |
| Periodontal tissue inflammation        | 1     | 0                    | 1        | 0                    | 0         | 0          | 0                 | 1/1               |
| Obstetrics and gynecological infection | 5     | 2                    | 1        | 1                    | 1         | 0          | 0                 | 3/5               |
| Infection prevention                   | 31    | 4                    | 16       | 0                    | 7         | 0          | 4                 | 20/27<br>(74. 1)  |
| Total                                  | 136   | 32                   | 86       | 4                    | 10        | 0          | 4                 | 118/132<br>(89.4) |

<sup>\*</sup>Markedly improved + Improved/Total - Not assessable

ビリルビン血症を認め、光線療法を実施しているが、担当医師は「Rh 不適合妊娠によるものであり、メイアクト®錠 100 投与との因果関係なし」とコメントしている。

解析対象症例 136 例中,メイアクト®錠 100 投与時の妊婦への副作用および有害事象はいずれも認められなかった。妊娠経過・分娩異常は 27 例に認められたが,63%が前期破水,帝王切開,吸引分娩を異常としてあげた症例であった。また,新生児,1か月児,1年児のいずれかに異常所見が認められた症例が 11 例あったが,これらの症例について,担当医師に異常所見とメイアクト®錠 100 投与との因果関係などの詳細調査を行い「メイアクト®錠 100 投与に起因すると考えられる異常所見ではない」との結論を得た。

有効性については、担当医師の判定にもとづく評価を 行い、有効率 89.4% (118 例/132 例) であった。

今回の調査から、メイアクト®錠 100 を妊婦へ使用された貴重な 136 例の使用症例を収集することができ、妊娠 16 週以降に投与された 118 例においては母・児ともに安全性が高いことが推定できた。一般的にセフェム系抗生物質は、妊婦に対しても比較的安全性が高く各種感染症に使用される機会も多く1.11.12, 使いやすい薬で

あるといわれている<sup>13</sup>。今回の調査結果から、メイアクト<sup>®</sup>錠 100 も他のセフェム系抗生物質と同様に第一選択剤として比較的使いやすい薬であると思われる。しかし、薬の危険度が低い、また服用時期から考えて催奇形成の可能性は低いと考えられても、妊婦に投与された場合の安全性は確立していると言えない。今後も、妊婦に使用する際には、治療上の有益性と危険性を考慮し、投与時の妊娠週数や投与期間、投与量にも十分注意すべきであると考える。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、本剤の使用実態調査 (特別調査 および使用成績調査) にご協力いただき、貴重な情報を ご提供いただいた全国の医療機関の先生方に深甚の謝意 を表します。

#### 文 献

- Mayama T, Koyama Y, Sebata K, et al.: Postmarketing surveillance on side-effects of cefminox sodium (Meicelin). International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 32: 149~155, 1995
- 2) 柳沼 忞: 妊娠各期における投薬上の有益性と危険性。妊婦への投薬(清水直容, 松田一郎 編)。p.77~95,株式会社ミクス,東京,1989
- 3) 西村秀雄: 奇形を究める胎児科学, p.3~34, 株式会

- 社雄鶏社、東京, 1976
- 4) 畑 俊明,浅岡宏康,伊藤美奈子,他:経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究 -第4 報ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験——Chemotherapy 40 (S-2): 247~255, 1992
- 5) 畑 俊明, 浅岡宏康, 伊藤美奈子, 他: 経日セフェム 系抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究―第5 報 ラットを用いた胎児器官形成期投与試験―。Chemotherapy 40 (S-2): 256~271, 1992
- 6) 服部充晴,井上重美,片野 拓,他:経口セフェム系 抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究―第6報ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験―。 Chemotherapy 40 (S-2): 272~283, 1992
- 7) 伊藤美奈子, 連沼恵子, 岡野一男, 他: 経口セフェム 系抗生物質 Cefditoren pivoxil の安全性に関する研究 一第8報ウサギを用いた胎児器官形成期投与試験―。

- Chemotherapy 40: 1397~1408, 1992
- 8) 山崎 太、安田忠司: 好婦・授乳婦への楽の投与。妊婦・授乳婦とくすり一注意度別にみた同効薬の選択指針一...p.1~10,株式会社ヴァンメディカル,東京, 1997
- 9) 佐藤孝道: 妊娠と薬剤。薬局 49: 1640~1645, 1998
- 10) 清水質也、相馬 彰、石川睦男: 抗生物質・化学療法 剤。妊婦への投薬 (清水直容、松田一郎 編), p.183~ 191、株式会社ミクス、東京、1989
- 11) 雨森良彦: 妊娠中の投薬とそのリスクーオーストラリア医薬品評価委員会による評価基準一。p.19, 医薬品・治療研究会、東京、1993
- 12) 柳沼 窓: 妊娠・授乳女性の薬ハンドブック第3版。 p.214~216、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2000
- 13) 松川静治: 妊婦。治療 76: 113~118, 1994

# Cefditoren pivoxil administered to pregnant women

Hiroko Suzuki, Hitoshi Kawano, Masashi Sakai, Yoshiyuki Koyama, Tomoyuki Kazahaya and Masayuki Yokota

Pharmaceutical Information Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd., 2-4-16 Kyobashi Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

The safety of cefditoren pivoxil (brand name: MEIACT®Tablets 100), an oral cephem antibiotic, in pregnant women and infants was studied retrospectively in practical use. Parameters were subjects' background factors—age, pregnancy history; dosing regimen—dose, administration duration; concomitant drugs and therapies; adverse drug reactions and adverse events; laboratory tests; information on delivery—pregnancy course, information on the mother at delivery; and information on infants—follow—up in neonates, 1—month—old infants, and, where possible, 1—year—old infants. Of the 148 subjects reported to have taken the drug during pregnancy by physicians, 136, excluding 12 exclusions and dropouts, were judged eligible for analysis. Of these, 127 were followed up for 1 month after delivery and 35 for 1 year after delivery. Subjects eligible for analysis were (1) 1 taking the drug between 4 and 7 weeks of pregnancy (absolute risk duration) (5 weeks of pregnancy), (2) 17 taking the drug between 8 and 15 weeks of pregnancy (relative risk duration), and (3) 118 taking the drug in and after the 16 th week of pregnancy (41 st week at the latest). Neither adverse drug reactions nor adverse events were observed in these women due to cefditoren pivoxil administration nor were abnormal findings attributable to drug administration observed in infants.