

【市販後調査】

Cefdinir の市販後調査成績

濱本 季子・宇都宮 治・堀田 久範・横田 好子・樋口 貞夫

藤沢薬品工業株式会社開発本部*

(平成 13 年 6 月 25 日受付・平成 13 年 7 月 26 日受理)

1991 年から 1997 年の 6 年間にわたり cefdinir (CFDN, セフゾン®カプセル) の市販後調査を実施し、1997 年に再審査申請を行った。その結果 CFDN の安全性、有効性が再確認され、1999 年に再審査結果として公表された。市販後調査にご協力頂いた全国の医療機関 2,448 施設から 11,352 例の調査票が収集され、安全性解析対象症例は 11,082 例、有効性解析対象症例は 9,449 例で、そ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 1.12% (124/11,082) で、承認時までの発現率 8.74% (230/2,633) に比べて低かった。副作用の種類別でみた場合、AST (GOT) 上昇・ALT (GPT) 上昇などの肝臓・胆管系障害 (0.51%), 下痢などの消化管障害 (0.39%) が多く、次いで発疹などの皮膚・皮膚付属器障害 (0.12%), Al-P 上昇の代謝・栄養障害 (0.10%) であった。

2. 有効性解析対象症例 9,449 例の適応疾患別の有効率は 82.5~100.0% で平均 89.8% であった。また、菌消失率はほとんどの菌種に対して 90% 以上であり、有効率および菌消失率とも承認前とほぼ同等の成績であることが確認された。

Key words: cefdinir, 市販後調査成績, 再審査, 有効性, 安全性

一般に開発段階における臨床評価は、症例数が限られ、年齢、合併症、併用薬に制約があるなど、限定された患者で行われているのに対して、市販後における調査はさまざまな背景要因を有する患者に広く使用されることになる。したがって、承認時までに評価された有効性および安全性が、市販後、拡大使用された時点においても同等の成績を示すか否かを再確認する必要がある。このために定められたのが再審査制度で、製薬企業は、新医薬品について承認後一定の期間(通常は 6 年)使用成績調査および特別調査などの市販後調査を医療機関の協力を得て実施するように定められている。この目的で実施される使用成績調査とは、日常の診療における医薬品の使用実態下でのさまざまな患者における有効性、安全性などの情報を把握するために行い、特別調査とは、小児、妊婦、高齢者などの特定患者において実施される。当局では提出された再審査資料にもとづき承認された効能・効果、用法・用量の見直しを行うことになっている。

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業㈱で開発された経口セフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌・陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有する¹⁻⁵⁾。各種グラム陰性菌の他、特にブドウ球菌属、レンサ球菌属などグラム陽性菌に対し、その後に開発された各種経口用セフェム薬に比べ同等あるいは優れた抗菌力を示し、その作用は殺菌的である³⁻⁷⁾。本剤は、1991 年の発売後より 6 年間にわたり使用成績調査、特別調査などの市販後調査を実施し、1997 年に再審査申請を行った。その成績は 1999 年に再審査結果として公表され

た。CFDN は上市後 10 年近く経過した現在も多くの患者に使用されている薬剤であり、その使用成績調査の成績は適正使用の一助になると考え、以下に概要を報告する。

I. 調査方法

1. 使用薬剤

セフゾン®カプセル 50 mg (成分・分量 1 カプセル中 CFDN 50 mg (力価))、セフゾン®カプセル 100 mg (成分・分量 1 カプセル中 CFDN 100 mg (力価))。

2. 調査方法

本調査は市販後における CFDN の安全性および有効性を調査することを目的に本剤の効能・効果の適応となる患者を対象に、1991 年 12 月から 1996 年 3 月までの間に調査予定例数 10,000 例を目標に実施した。医療機関への調査の依頼は文書で行った。

観察期間は本剤が長期にわたって投与される薬剤ではないため投与終了までとした。調査項目は、患者背景(性、年齢、入院外来区分、病型、重症度、合併症、アレルギー体質の有無、適応疾患、投与前の肝・腎機能、妊娠の有無など)、治療内容(本剤の投与時期、投与回数、投与量、使用期間、併用薬剤、併用療法など)、細菌学的検査、全般改善度判定、各種臨床検査値、副作用とした。

安全性においては、類薬の抗菌薬で報告されている「ショック、血液障害、肝障害、腎障害、下痢(偽膜性大腸炎を含む)、重篤な皮膚障害(スティーブンス・ジョン

*大阪府大阪市淀川区加島 2-1-6

ソン症候群，中毒性表皮壊死症），間質性肺炎，PIE 症候群」を重点調査事項とした。

有効性の判定は，本剤投与前から投与最終日までの主要自他覚所見および感染症としての一般所見（体温，白血球数，CRP，血沈など）の推移，細菌学的効果などを勘案し，「著明改善，改善，やや改善，不変，悪化」の5段階で行い，「改善」以上の症例を「有効例」とした。有効率(%)は([著明改善症例数]+[改善症例数])/[有効性解析対象症例数]×100)として算出した。

なお，「使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」⁸⁾では無効例を把握できるように指導されているが，承認時の有効性と比較するため本報では有効率で表示した。

3. 解析方法

安全性について，層別区分間の統計的検定手法は，その区分が2区分の場合は Fisher の直接確率計算法を用い，3区分以上の場合は 2×n 分割表 χ^2 検定法により行い，有意差が認められた場合は Tukey の多重比較を行った。有意水準は両側 5% とした。

II. 成 績

1. 調査対象

全国の医療機関 2,448 施設より 11,352 例の調査票を収集した。1 施設あたりの症例数は平均 4.6 例であった。設立主体別では施設数，症例数とも診療所（771 施設，2,510 症例）がもっとも多く，次いで公的病院（427 施設，2,270 症例）であったが，1 施設あたりの平均症例数では大学病院（224 施設，1,506 症例，平均 6.7 例）がもっとも多かった。診療科別症例数では内科 36.3%，耳鼻咽喉科 16.7%，泌尿器科 11.4%，皮膚科 8.7%，外科 6.0%，歯科 3.9%，眼科 3.7%，小児科 1.5%，その他 6.0% であった。解析対象および除外症例の内訳を Fig. 1 に示す。

2. 安全性

安全性解析対象症例 11,082 例の患者背景を Table 1 に示す。入院外来区分では「外来」，病型では「急性」が多く，重症度では「中等症」および「軽症」が 96.3% を占めた。本剤の投与時期別では「食後」が 98.4%，最高 1 日投与回数では「3 回」が 97.2%，最高 1 日投

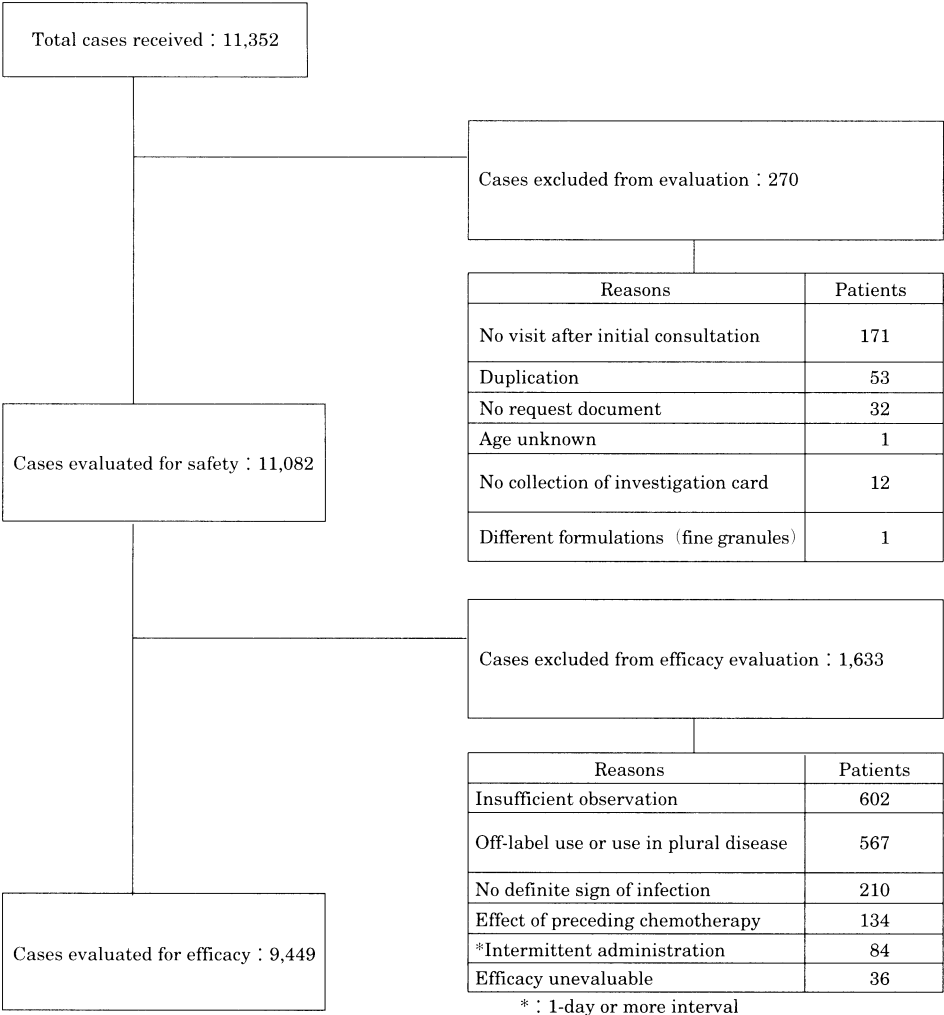


Fig. 1. Case distribution.

Table 1. Patient safety profiles

Characteristics			Cases (%)		
Gender	male	4,875 (44.0)	Diagnosis	folliculitis	150 (1.4)
	female	6,207 (56.0)		furuncle, etc. ¹⁾	254 (2.3)
Age (year)	<16	422 (3.8)		impetigo contagiosa	70 (0.6)
	16≤-<30	2,062 (18.6)		erysipelas, etc. ²⁾	446 (4.0)
	30≤-<50	3,092 (27.9)		subcutaneous abscess, etc. ³⁾	551 (5.0)
	50≤-<65	2,555 (23.1)		mastadenitis	84 (0.8)
	65≤-<75	1,698 (15.3)		perianal abscess	75 (0.7)
	75≤	1,253 (11.3)		superficial secondary infection, etc. ⁴⁾	485 (4.4)
	means±SD	48.7 ± 20.3 year		pharyngolaryngitis, etc. ⁵⁾	2,336 (21.1)
	median	49 year		acute bronchitis	1,611 (14.5)
	range	3-103 year		pneumonia	402 (3.6)
In/Outpatient	in	1,449 (13.1)		pyelonephritis	245 (2.2)
	out	9,390 (84.7)		cystitis	1,827 (16.5)
	in-out	243 (2.2)		gonorrheal urethritis	85 (0.8)
	Type of disease	acute		9,273 (83.8)	uterine adnexitis
chronic		598 (5.4)		intrauterine infection	119 (1.1)
advance stage in chronicity		1,195 (10.8)		bartholinitis	117 (1.1)
unknown		16		blepharitis	69 (0.6)
Severity		mild		4,450 (40.2)	hordeolum
	moderate	6,204 (56.1)		tarsadenitis	53 (0.5)
	scvere	412 (3.7)		otitis externa	144 (1.3)
	unknown	16		otitis media	558 (5.0)
Underlying disease and/or complications	absent	6,752 (61.0)		sinusitis	324 (2.9)
	present	4,323 (39.0)		periodontitis	194 (1.8)
	unknown	7		pericoronitis	55 (0.5)
Allergy	absent	10,110 (94.2)		jaw inflammation	178 (1.6)
	present	623 (5.8)	others	455 (4.1)	
	unknown	349	Largest daily dose (mg)	250	256 (2.3)
Hepatic disorders	absent	5,641 (90.1)	251-299	0 (0)	
	mild	504 (8.0)	300	10,354 (93.4)	
	moderate	98 (1.6)	301-349	0 (0)	
	severe	21 (0.3)	350-600	472 (4.3)	
	unknown	4,818	601-	0 (0)	
Renal disorders	absent	5,832 (94.4)	means ±SD	308.1 ± 56.9 mg	
	mild	270 (4.4)	median	300 mg	
	moderate	35 (0.6)	range	100-600 mg	
	severe	37 (0.6)	Duration of administration (days from initiation to adverse reaction onset)	-3	637 (5.7)
	unknown	4,908		4-7	5,675 (51.2)
Time of administration	after meal	10,907 (98.4)		8-14	3,651 (32.9)
	before meal	71 (0.6)		15-21	768 (6.9)
	between meals	65 (0.6)		22-	351 (3.2)
	others	38 (0.3)		means ±SD	8.4 ± 6.4 days
	unknown	1		median	7 days
Largest daily number of administrations	1	1 (0.0)		range	1-169 days
	2	258 (2.3)	Concomitant drugs	absent	2,737 (24.7)
	3	10,773 (97.2)		present	8,345 (75.3)
	≥4	49 (0.4)	Concomitant therapy	absent	8,672 (78.3)
	unknown	1		present	2,410 (21.7)

¹⁾ furuncle, etc.: furunculosis, furuncle, carbuncle²⁾ erysipelas, etc.: erysipelas, phlegmon, lymphangitis, felon, paronychia³⁾ subcutaneous abscess, etc.: subcutaneous abscess, hidradenitis, infective atheroma, pyoderma chronica⁴⁾ Superficial secondary infection: superficial secondary infection of injury and operative wound⁵⁾ pharyngolaryngitis, etc.: pharyngitis and laryngitis, tonsillitis

与量は承認用量の 300 mg が 93.4% で、100～600 mg/日の範囲で投与された。使用期間（初発副作用発現までの日数）は平均 8.4 日であった。本剤の適応疾患中、咽喉頭炎など（21.1%）、膀胱炎（16.5%）、急性気管支炎（14.5%）の使用頻度が高かった。

1) 副作用発現状況（Table 2）

使用成績調査における副作用発現率は 1.12%（124/11,082）であった。副作用の種類別でみた場合、AST（GOT）上昇・ALT（GPT）上昇などの肝臓・胆管系障害（0.51%）、下痢などの消化管障害（0.39%）が多く、次いで発疹などの皮膚・皮膚付属器障害（0.12%）、Al-P 上昇の代謝・栄養障害（0.10%）であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの 8.74%（230/2,633）に比べて低率であり、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、好酸球増多などの臨床検査値異常が特に低かった。

承認時の成績および使用成績調査を合計した総症例における副作用発現率は 2.58%（354/13,715）であった。主な副作用症状は下痢（0.39%）、発疹（0.14%）、胃不快感（0.11%）などであり、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇（0.92%）、AST（GOT）上昇（0.65%）、好酸球増多（0.30%）などであった。

安全性に影響を与えと考えられる主要因項目および層別区分について解析した結果を Table 3 に示した。有意差の認められた要因は、入院外来区分、重症度、合併症の有無、および肝機能障害の有無であったため、本剤以外の要因「あり」と記載された副作用症状を除いて群間を比較した結果、いずれも群間に差を認めなかった（Table 4）。

2) 副作用の発現時期と発現後の転帰

本剤投与開始から副作用発現までの時期は、投与開始後 3 日以内に 20.2%（38/188）、7 日以内に 55.3%（104/188）、14 日以内に 83.0%（156/188）であった。投与終了後に発現した副作用は 47 件（25%）であったが、42 件は臨床検査値異常によるものであり、その他の 5 例を含めて、いずれも使用上の注意から予測される副作用であった。一方副作用の重症度別でみると、ほとんどが軽症（88.3%、166/188）で、残りの 11.7%（22/188）は中等症で、重症と判定された副作用はなかった（Fig. 2）。

副作用発現後、本剤の投与中止により回復または軽快した件数は 79.8%（150/188）で、悪化したものはなかった。回復または軽快した副作用 150 件の内訳と回復または軽快までの日数を Table 5 に示した。3 日以内に 24.0%（36/150）、7 日以内に 46.7%（70/150）、14 日以内に 70.0%（105/150）が回復または軽快し、発現後回復または軽快までに 2 週を超える期間を要した副作用は 45 件（30.0%）であった。これら 45 件のうち 42 件は AST（GOT）上昇などの臨床検査値異常（17 日～

102 日後に回復）で、残る 3 件のうち 2 件は下痢、腹痛の消化管障害（それぞれ 31 日後に回復）、1 件は菌交代症（17 日後に回復）であった。

3) 長期投与症例

使用期間 22 日以上長期使用例（最長 169 日）351 例では 5 例に 7 件の副作用が認められ、副作用発現率は 1.42%（5/351）であった。副作用 7 件の内訳は AST（GOT）上昇などの肝臓・胆管系障害が 6 件、蕁麻疹が 1 件であった。

4) 重点調査事項

重点調査事項とした副作用のうち、ショック、重篤な皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症）、間質性肺炎、PIE 症候群の発現例はなく、血液障害、肝障害、腎障害、下痢が認められたが、いずれも重症例はなかった。以下にこれらの副作用について記述する。

血液障害として、赤血球減少、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値減少、白血球減少各 2 件、好酸球増多 1 件の計 9 件が 5 例に認められ、いずれも軽症であった。

肝障害として、AST（GOT）上昇 35 件、ALT（GPT）上昇 49 件、Al-P 上昇 11 件、 γ -GTP 上昇 1 件、ビリルビン値上昇 1 件、肝機能障害 4 件の計 101 件が 57 例に認められた。49 例は軽症で、残る 8 例については中等症であったが、いずれも投与中止後 7～50 日目に回復した。中等症例の検査値の推移を Table 6 に示す。

腎障害として、BUN 上昇 4 件、尿円柱、尿中白血球数増加各 1 件の計 6 件が 6 例に認められたが、いずれも軽症であった。

下痢として、軟便 3 例を含め計 26 例が認められた。これらのうち 22 例は軽症で、4 例は中等症であり、重症例はなかった。

5) 特別な背景を有する患者における安全性

使用成績調査で収集された小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、および腎機能障害を有する患者での安全性は以下のとおりであった。

小児は 422 例（3 歳以上 16 歳未満）に投与されていた。平均最高 1 日投与量は 285.0 mg、平均使用期間は 7.1 日で、成人における平均最高 1 日投与量 309.1 mg、平均使用期間 8.4 日よりいずれもやや少なかった。副作用は 422 例中 3 例（0.71%）に 4 件認められたが、副作用発現率において成人との間に差は認められなかった。4 件の副作用は下痢、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、発疹で、いずれも軽症であった。なお、13 歳未満 238 例では副作用は認められなかった。

高齢者は 65 歳以上の 2,951 例に投与され、安全性解析対象症例（11,082 例）の約 1/4 を占めた。高齢者の平均最高 1 日投与量は 304.2 mg、平均使用期間は 9.6 日で、平均使用期間は若干長いものの非高齢者（平均最高 1 日投与量 309.6 mg、平均使用期間 7.9 日）との間

Table 2-1. Adverse reactions

Investigated period Item	Up to approval	6-year investigation after approval	Total
No. of investigated institutions	264	2,435	2,654
No. of cases investigated	2,633	11,082	13,715
No. of patients with adverse reactions	230	124	354
No. of adverse reaction cases	321	188	509
*Incidence of adverse reactions (%)	8.74	1.12	2.58
Types of adverse reaction	No. of adverse reaction cases (%)		
Skin and appendages disorders	18 (0.68)	13 (0.12)	31 (0.23)
perianal itching	0	1 (0.01)	1 (0.01)
eczema	0	1 (0.01)	1 (0.01)
urticaria	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
pruritus	2 (0.08)	0	2 (0.01)
exanthema	13 (0.49)	6 (0.05)	19 (0.14)
facial eruption	0	1 (0.01)	1 (0.01)
toxicoderma	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
eruption	0	2 (0.02)	2 (0.01)
Central and peripheral nervous system disorders	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
light-headedness	2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
Psychiatric disorders	1 (0.04)	0	1 (0.01)
**sleepiness	1 (0.04)	0	1 (0.01)
Gastrointestinal system disorders	67 (2.54)	43 (0.39)	110 (0.80)
nausea	5 (0.19)	7 (0.06)	12 (0.09)
vomiting	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
**angular stomatitis	0	1 (0.01)	1 (0.01)
diarrhea	30 (1.14)	23 (0.21)	53 (0.39)
loose stools	10 (0.38)	3 (0.03)	13 (0.09)
stomatitis	5 (0.19)	2 (0.02)	7 (0.05)
heavy stomach	2 (0.08)	2 (0.02)	4 (0.03)
heartburn	1 (0.04)	0	1 (0.01)
anorexia	3 (0.11)	1 (0.01)	4 (0.03)
abdominal pain	5 (0.19)	5 (0.05)	10 (0.07)
stomach discomfort	11 (0.42)	4 (0.04)	15 (0.11)
lower abdominal pain	1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
constipation	2 (0.08)	0	2 (0.01)
epigastric pain	1 (0.04)	2 (0.02)	3 (0.02)
**gingivitis	0	1 (0.01)	1 (0.01)
discolored feces	1 (0.04)	0	1 (0.01)
Liver and biliary system disorders	90 (3.42)	56 (0.51)	146 (1.06)
**increased LAP	1 (0.04)	0	1 (0.01)
hepatic function disorder	0	3 (0.03)	3 (0.02)

*Incidence of adverse reactions (%) = No. of patients with adverse reactions/No. of cases investigated × 100

**unexpected from package insert precautions

Table 2-2. Adverse reactions

Item	Investigated period	Up to approval	6-year investigation after approval	Total
hepatic damage		0	1 (0.01)	1 (0.01)
increased AST (GOT)		54 (2.05)	35 (0.32)	89 (0.65)
increased ALT (GPT)		77 (2.92)	49 (0.44)	126 (0.92)
increased bilirubin		2 (0.08)	1 (0.01)	3 (0.02)
**urobilinogen		0	1 (0.01)	1 (0.01)
**increased γ -GTP		4 (0.15)	1 (0.01)	5 (0.04)
Metabolic and nutritional disorders		14 (0.53)	11 (0.10)	25 (0.18)
increased Al-P		12 (0.46)	11 (0.10)	23 (0.17)
**increased LDH		1 (0.04)	0	1 (0.01)
**urine sugar positive		1 (0.04)	0	1 (0.01)
Red blood cell disorders		3 (0.11)	2 (0.02)	5 (0.04)
**decreased RBC		3 (0.11)	2 (0.02)	5 (0.04)
**decreased hematocrit		3 (0.11)	2 (0.02)	5 (0.04)
**decreased hemaoglobin		3 (0.11)	2 (0.02)	5 (0.04)
White cell and res disorders		44 (1.67)	3 (0.03)	47 (0.34)
neutropenia		1 (0.04)	0	1 (0.01)
eosinophilia		40 (1.52)	1 (0.01)	41 (0.30)
leucopenia		3 (0.11)	2 (0.02)	5 (0.04)
**lymphocytosis		1 (0.04)	0	1 (0.01)
Platelet, bleeding and clotting disorders		1 (0.04)	0	1 (0.01)
**prolonged prothrombin time		1 (0.04)	0	1 (0.01)
Urinary system disorders		9 (0.34)	6 (0.05)	15 (0.11)
**increased serum creatinine		1 (0.04)	0	1 (0.01)
**urinary protein positive		2 (0.08)	0	2 (0.01)
**urinary sediment positive		3 (0.11)	0	3 (0.02)
**urinary casts		0	1 (0.01)	1 (0.01)
**increased urine WBC		0	1 (0.01)	1 (0.01)
increased BUN		4 (0.15)	4 (0.04)	8 (0.06)
Body as a whole - general disorders		4 (0.15)	3 (0.03)	7 (0.05)
rigors		0	1 (0.01)	1 (0.01)
face edema		0	1 (0.01)	1 (0.01)
chest pressure		2 (0.08)	0	2 (0.01)
dull headache		2 (0.08)	0	2 (0.01)
fever		1 (0.04)	0	1 (0.01)
**generalized fatigability		1 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.01)
Resistance mechanism disorders		0	1 (0.01)	1 (0.01)
super infection		0	1 (0.01)	1 (0.01)

**unexpected from package insert precautions

Table 3. Stratified analysis of clinical safety

Characteristics		Total cases	Adverse reactions		Statistical analysis
			no. of cases	rate (%)	
Gender	male	4,875	56	1.15	N. S. Fis: P = 0.786
	female	6,207	68	1.10	
Age (year)	<16	422	3	0.71	N. S. χ^2 -test: P = 0.957
	16≤-<30	2,062	21	1.02	
	30≤-<50	3,092	37	1.20	
	50≤-<65	2,555	30	1.17	
	65≤-<75	1,698	19	1.12	
	75≤	1,253	14	1.12	
In/Outpatient	in	1,449	36	2.48	χ^2 -test: P = 0.000*** Tukey multiple comparison: [in], [in-out] > [out]**
	out	9,390	80	0.85	
	in-out	243	8	3.29	
Type of disease	acute	9,273	104	1.12	N. S. χ^2 -test: P = 0.710
	chronic	598	8	1.34	
	advance stage in chronicity	1,195	11	0.92	
Severity	mild	4,450	46	1.03	χ^2 -test: P = 0.035* Tukey multiple comparison: [severe] > [moderate], [mild]*
	moderate	6,204	68	1.10	
	severe	412	10	2.43	
Underlying disease and/or complications	absent	6,752	54	0.80	Fis: P = 0.000***
	present	4,323	70	1.62	
Allergy	absent	10,110	111	1.10	N. S. Fis: P = 0.238
	present	623	10	1.61	
Hepatic disorders	absent	5,641	76	1.35	Fis: P = 0.008**
	present	623	18	2.89	
Renal disorders	absent	5,832	83	1.42	N. S. Fis: P = 0.100
	present	342	9	2.63	
Time of administration	after meal	10,907	123	1.13	N. S. χ^2 -test: P = 0.719
	before meal	71	0	0	
	between meals	65	1	1.54	
	others	38	0	0	
No. of daily administration	1	1	0	0	N. S. χ^2 -test: P = 0.601
	2	258	1	0.39	
	3	10,773	123	1.14	
	≥4	49	0	0	
Largest daily dose (mg)	≤250	256	2	0.78	N. S. χ^2 -test: P = 0.865
	300	10,354	117	1.13	
	350≤~≤600	472	5	1.06	
Concomitant drugs	absent	2,737	24	0.88	N. S. Fis: P = 0.175
	present	8,345	100	1.20	
Concomitant therapy	absent	8,672	97	1.12	N. S. Fis: P = 1.000
	present	2,410	27	1.12	

Fis: Fisher's exact probability test

***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05

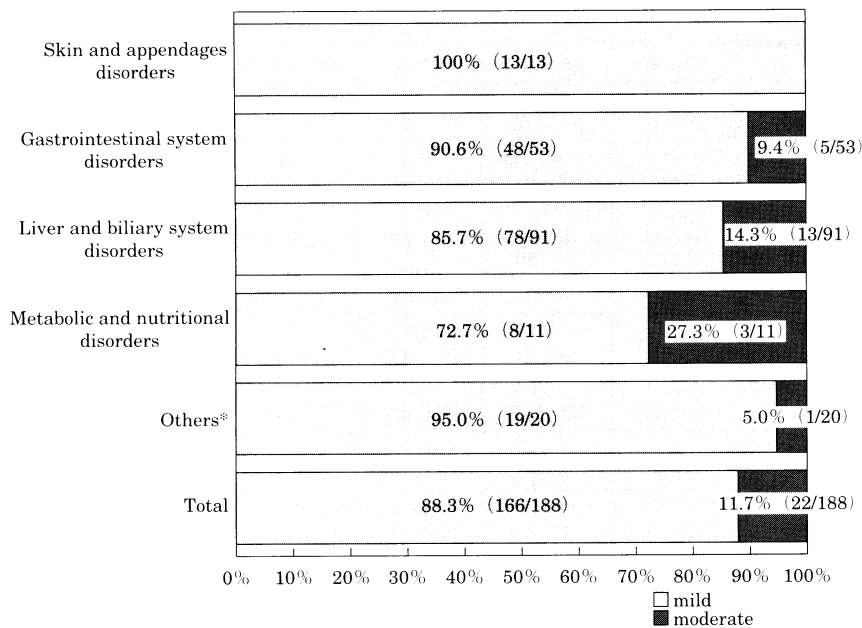
に大きな開きはなかった。副作用は2,951例中33例(1.12%)に54件認められたが、副作用発現率において65歳未満の症例との間に差は認められなかった(Table 7)。54件の副作用はAST (GOT) 上昇14件、ALT (GPT) 上昇14件などで、いずれも軽症または中

等症であった。なお、最高齢者は103歳で、1日300mgを8日間投与されたが、副作用は認められなかった。

肝機能障害を有する患者には623例に投与され、平均最高1日投与量は308.3mg、平均使用期間は8.8日で、肝機能正常患者(平均最高1日投与量308.1mg、

Table 4. Incidence of adverse reactions by stratified analysis of cases excluding symptoms caused, by other factors than treatment of cefdinir

Factor		Total cases	Adverse reactions		Statistical analysis χ^2 -test
			no. of cases	rate (%)	
In/Outpatient	in	1,449	8	0.55	N. S. P = 0. 271
	out	9,390	46	0.49	
	in-out	243	3	1.23	
Severity	mild	4,450	20	0.45	N. S. P = 0. 191
	moderate	6,204	37	0.60	
	severe	412	0	0.00	
Underlying disease and/or complications	absent	6,752	30	0.44	N. S. P = 0. 221
	present	4,323	27	0.62	
Hepatic disorders	absent	5,641	34	0.60	N. S. P = 0. 182
	present	623	7	1.12	



*1 case of central and peripheral nervous system disorders, 6 cases of red blood cell disorders, 3 cases of white cell and res disorders, 6 cases of urinary system disorders, 3 cases of body as a whole-general disorders, and 1 case of resistance mechanism disorders

Fig. 2. Severity of adverse reactions.

平均使用期間 8.4 日) との間に大きな開きはなかった。副作用は 623 例中 18 例 (2.89%) に 31 件の副作用が認められた。31 件の副作用は ALT (GPT) 上昇 11 件, AST (GOT) 上昇 9 件, AI-P 上昇 3 件, 発疹 2 件, 悪心, 下痢, γ -GTP 上昇, 好酸球増多, BUN 上昇, 全身倦怠感各 1 件であった。

腎機能障害を有する患者には, 342 例に投与されており, 高度の腎障害患者では血中濃度が遷延するため用法・用量を調節するよう使用上の注意に記載されているが, これら高度腎障害患者の平均最高 1 日投与量は 294.6 mg, 平均使用期間は 9.9 日で, 最高 1 日投与量

が若干少ないものの, 腎機能正常患者 (平均最高 1 日投与量 308.3 mg, 平均使用期間 8.4 日) との間に著しい差はなかった。副作用は 342 例中 9 例 (2.63%) に 17 件認められたが, 腎機能正常患者の副作用発現率との間に差は認められなかった (Table 8)。17 件の副作用は AST (GOT) 上昇 7 件, ALT (GPT) 上昇 6 件などでいずれも軽症または中等症であった。

3. 有効性

1) 適応疾患別臨床効果

有効性解析対象症例 9,449 例における適応疾患別の臨床効果を Table 9 に示した。ほとんどの疾患において

Table 5. Interval between onset and recovery or remission of adverse reactions

No. of cases Item		Days						Shortest interval (days)	Longest interval (days)	
		0	1	–3	–7	–14	15–			Total
Skin and appendages disorders		0	0	4	5	4	0	13	2	14
Gastrointestinal system disorders		0	6	19	16	8	2	51	1	31
Liver and biliary system disorders		0	0	5	10	19	36	70	2	102
Metabolic and nutritional disorders		0	0	0	2	2	4	8	4	32
Others		0	2	0	1	2	3	8	1	58
Total (cumulative %)		0	8 (5.3)	28 (24.0)	34 (46.7)	35 (70.0)	45 (100)	150	1	102

Table 6. AST (GOT), ALT (GPT), and Al-P transition in cases of severity graded moderate

Case	Parameters	Value		
		pretreatment	during or after treatment	follow-up
1	AST (GOT)	40	day 8 104	day 14 59
	Al-P	1,744	2,018	1,693
2	AST (GOT)	21	day 23 61	day 57 22
	ALT (GPT)	29	102	33
3	AST (GOT)	20	day 5 52	day 22 9
	ALT (GPT)	13	151	7
	Al-P	8.5	44.1	14.4
4	AST (GOT)	25	day 8 208	day 36 14
	Al-P	9.3	41.4	12.6
5	AST (GOT)	17	day 3 68	day 10 21
	ALT (GPT)	28	141	40
6	AST (GOT)	34	day 15 70	day 47 38
	ALT (GPT)	42	97	44
7	AST (GOT)	39	day 30 62	day 81 38
	ALT (GPT)	53	102	45
8	AST (GOT)	25	day 9 32	day 22 111
	ALT (GPT)	20	40	285

Table 7. Incidence of adverse reactions in elderly (65 and over) and nonelderly (under 65)

Age	Total cases	Adverse reactions		Statistical analysis Fisher's exact test
		no. of cases	rate (%)	
65≤	2,951	33	1.12	P = 1.000
<65	8,131	91	1.12	

Table 8. Comparison of incidence of adverse reactions between patients with and without renal disorders

Renal disorder	Total cases	Adverse reactions		Statistical analysis Fisher's exact test
		no. of cases	rate (%)	
without	5,832	83	1.42	P = 0.100
with	342	9	2.63	

Table 9. Clinical efficacy by diagnosis

Infection	Diagnosis	Remarkably improved	moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Total	Efficacy* (%)
Skin and skin structure	folliculitis	69 (50.0%)	57 (41.3%)	10 (7.2%)	2 (1.4%)	0 (0%)	138	91.3%
	furunculosis, furuncle, carbuncle	137 (56.4%)	90 (37.0%)	13 (5.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	243	93.4%
	impetigo contagiosa	44 (68.8%)	17 (26.6%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0 (0%)	64	95.3%
	erysipelas, phlegmon, lymphangitis, felon, paronychia	180 (44.6%)	183 (45.3%)	32 (7.9%)	7 (1.7%)	2 (0.5%)	404	89.9%
	subcutaneous abscess, hidradenitis, infective atheroma, pyodema chronica	222 (42.2%)	267 (50.8%)	28 (5.3%)	6 (1.1%)	3 (0.6%)	526	93.0%
Surgical	mastadenitis	24 (31.6%)	50 (65.8%)	2 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	76	97.4%
	perianal abscess	23 (31.9%)	43 (59.7%)	5 (6.9%)	1 (1.4%)	0 (0%)	72	91.7%
	superficial secondary infection of injury and operative wound	92 (38.3%)	123 (51.3%)	20 (8.3%)	5 (2.1%)	0 (0%)	240	89.6%
Respiratory tract	pharyngolaryngitis, tonsilitis	727 (35.2%)	1,148 (55.6%)	151 (7.3%)	32 (1.6%)	5 (0.2%)	2,063	90.9%
	acute bronchitis	440 (31.0%)	815 (57.4%)	118 (8.3%)	37 (2.6%)	10 (0.7%)	1,420	88.4%
	pneumonia	127 (34.4%)	178 (48.2%)	38 (10.3%)	17 (4.6%)	9 (2.4%)	369	82.7%
Urinary tract	pyelonephritis	104 (49.8%)	82 (39.2%)	15 (7.2%)	8 (3.8%)	0 (0%)	209	89.0%
	cystitis	938 (55.5%)	599 (35.4%)	97 (5.7%)	52 (3.1%)	5 (0.3%)	1,691	90.9%
	gonorrheal urethritis	54 (72.0%)	21 (28.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	75	100.0%
Gynecologic	uterine adnexitis	16 (21.3%)	52 (69.3%)	6 (8.0%)	1 (1.3%)	0 (0%)	75	90.7%
	intrauterine infection	34 (34.7%)	58 (59.2%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	98	93.9%
	bartholinitis	36 (36.7%)	53 (54.1%)	5 (5.1%)	4 (4.1%)	0 (0%)	98	90.8%
Ophthalmic	blepharitis	7 (11.5%)	49 (80.3%)	4 (6.6%)	1 (1.6%)	0 (0%)	61	91.8%
	hordeolum	65 (31.4%)	119 (57.5%)	20 (9.7%)	3 (1.4%)	0 (0%)	207	88.9%
	tarsadenitis	15 (34.1%)	28 (63.6%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	44	97.7%
Otorhinologic	otitis externa	52 (40.3%)	62 (48.1%)	14 (10.9%)	1 (0.8%)	0 (0%)	129	88.4%
	otitis media	143 (28.7%)	268 (53.8%)	59 (11.8%)	26 (5.2%)	2 (0.4%)	498	82.5%
	sinusitis	77 (28.3%)	149 (54.8%)	39 (14.3%)	7 (2.6%)	0 (0%)	272	83.1%
Dental surgical	periodontitis	70 (39.3%)	93 (52.2%)	12 (6.7%)	3 (1.3%)	0 (0%)	178	91.6%
	pericoronitis	16 (37.2%)	24 (55.8%)	3 (7.0%)	0 (0%)	0 (0%)	43	93.0%
	jaw inflammation	58 (37.2%)	86 (55.1%)	12 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	156	92.3%
Total		3,770 (39.9%)	4,714 (49.9%)	709 (7.5%)	218 (2.3%)	38 (0.4%)	9,449	89.8%

*Efficacy (%) = ([remarkably improved] + [moderately improved]) / No. of cases × 100

90%以上の有効率が得られ、比較的低い有効率を示した肺炎、中耳炎、副鼻腔炎においてもそれぞれ82.7%、82.5%、83.1%であった。

2) 菌消失率

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改善したため検体が採取できなかった症例を対象として菌消失率を検討した。菌消失率は本剤投与前に検出された菌種ごとに[(投与後消失菌株数)/(投与前検出菌株数)]×100%として算出した(Table 10)。

100株以上検出された菌は、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、レンサ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属であるが、これらの菌消失率はそれぞれ96.5%、94.1%、96.3%、98.3%、95.4%であった。その他の菌においても85.7~100.0%の高い消失率を示した。

検出菌別に適応疾患の菌消失率をTable 11に示した。黄色ブドウ球菌の検出率の高かった疾患は、毛嚢(包)炎、せつなど、伝染性膿痂疹、丹毒などの表在性化膿性疾患、表在性二次感染、咽喉頭炎など、外耳炎、中耳炎であり、これらの疾患の消失率は93.8~100.0%であった。また、咽喉頭炎などで起因菌とされた黄色ブドウ球菌、化膿性レンサ球菌、レンサ球菌属の消失率はそれぞれ96.1%、94.9%、96.9%で、急性気管支炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌、クレブシエラ属の消失率は94.1%、100.0%、100.0%、腎盂腎炎および膀胱炎では大腸菌の消失率はいずれも98.2%であった。

4. 副作用自発報告(重篤症例)

前述の使用成績調査11,082例において重篤な副作用は認められなかったが、本調査とは別に副作用自発報告として124例198件の重篤症例が医療関係者より寄せられた(再審査申請時点)。主な副作用は、皮膚・皮膚付属器障害53件(発疹24件、ステイブンス・ジョンソン症候群14件、中毒性表皮壊死症6件など)、肝臓・胆管系障害36件(肝障害13件、肝機能障害12件など)、一般的全身障害28件(アナフィラキシー・シ

ョック16件、発熱5件など)、消化管障害20件(偽膜性大腸炎6件、出血性大腸炎5件など)、呼吸器系障害13件、血小板・出血凝固障害13件(血小板減少9件など)、白血球・網内系障害12件(顆粒球減少10件など)であった。

III. 考 察

本剤は、承認時までの非臨床試験および臨床試験成績から、経口薬の適応となる市中感染症の主要起炎菌に対して強い抗菌力を有することから、中等症までの感染症に対し有用性の高い経口セフェム薬と期待された⁹⁻¹¹⁾。今回実施した市販後6年間の調査成績より本剤の適応疾患に対し承認前と同等の有効性が確認された。特に本剤の適応疾患のうち咽喉頭炎、膀胱炎、急性気管支炎、中耳炎、皮下膿瘍などに対する有効率はそれぞれ90.9% (承認前: 93.9%)、90.9% (82.9%)、88.4% (81.2%)、82.5% (71.7%)、93.0% (85.0%)であり、いずれの疾患も承認前の効果に比較して何ら劣っていないことが判明した。これらの主要起炎菌である黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、レンサ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属の消失率はそれぞれ96.5%、94.1%、96.3%、98.3%、95.4%といずれも高率であった。

本報ではデータを省略したが、特別調査として実施した経年的感受性サーベイランスの結果では、CFDNの各適応菌種のほとんどにおいて承認時と比べ感受性の変動は認められなかった。

近年世界的に問題となっているPRSPが本邦においても増加傾向にあり、平成5~6年の全国規模の疫学調査¹³⁾によると、PRSPの分離率は40%に達することが報告されている。また、星野らの報告¹²⁾において1995年以降1999年まで主要菌の感受性の追跡調査でPRSPの分離頻度は増加しており、他の経口セフェム薬もCFDNと同様に感受性の低下が認められている。

一方、本調査における副作用発現率は1.12%であり、副作用の種類別ではAST (GOT) 上昇・ALT (GPT) 上昇などの肝臓・胆管系障害(0.51%)、下痢などの消

Table 10. Bacteriological effects

Isolated organisms	Elimination*	Isolated organisms	Elimination*
<i>S. aureus</i>	416/431 (96.5)	<i>N. gonorrhoeae</i>	48/ 49 (98.0)
<i>S. epidermidis</i>	177/188 (94.1)	<i>M. catarrhalis</i>	11/ 11 (100)
Coagulase negative Staphylococci except <i>S. epidermidis</i>	95/ 98 (96.9)	<i>E. coli</i>	745/758 (98.3)
<i>S. pyogenes</i>	55/ 57 (96.5)	<i>Klebsiella</i> spp.	104/109 (95.4)
<i>S. pneumoniae</i>	89/ 91 (97.8)	<i>P. mirabilis</i>	32/ 32 (100)
<i>Streptococcus</i> spp.	260/270 (96.3)	<i>Providencia</i> spp.	6/ 7 (85.7)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	14/ 16 (87.5)	<i>H. influenzae</i>	94/ 96 (97.9)
<i>Propionibacterium</i> spp.	2/ 2 (100)		

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

Table 11-1. Bacteriological effects in diagnosis

Infection	Skin and skin structure					Surgical			Respiratory tract			Urinary tract	Urinary
Isolated organisms	folliculitis	furuncle, etc. ¹	impetigo contagiosa	erysipelas, etc. ²	subcutaneous abscess, etc. ³	mastadenitis	perianal abscess	superficial secondary infection	pharyngolaryngitis, etc. ⁴	acute bronchitis	pneumonia	pyelonephritis	cystitis
<i>S. aureus</i>	11/11 (100)	39/39 (100)	13/13 (100)	34/36 (94.4)	51/51 (100)	8/8 (100)	2/2	21/22 (95.5)	49/51 (96.1)	16/16 (100)	9/10 (90.0)	4/4	19/20 (95.0)
<i>S. epidermidis</i>	9/9 (100)	6/6 (100)	2/2	11/11 (100)	53/55 (96.4)	4/5 (80.0)	0/1	6/6 (100)	2/2	3/3	0	4/4	26/29 (89.7)
Coagulase negative staphylococci excluding <i>S. epidermidis</i>	2/2	6/6 (100)	0	5/6 (83.3)	17/17 (100)	1/1	0	0	1/1	0	0	0	36/38 (94.7)
<i>S. pyogenes</i>	0	1/1	0	8/8 (100)	0	0	0	4/4	37/39 (94.9)	2/2	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	11/11 (100)	32/34 (94.1)	26/26 (100)	0	1/1
<i>Streptococcus</i> spp.	1/1	2/2	2/2	4/4	10/10 (100)	4/4	2/2	6/7 (85.7)	63/65 (96.9)	13/13 (100)	3/4	3/3	47/49 (95.9)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0	0	0	4/5 (80.0)	0	2/2	2/2	0	0	0	0	0
<i>Propionibacterium</i> spp.	1/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. catarrhalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5 (100)	2/2	0	0
<i>E. coli</i>	2/2	3/3	0	0	5/5 (100)	2/2	13/13 (100)	5/5 (100)	2/2	3/3	1/1	54/55 (98.2)	615/626 (98.2)
<i>Klebsiella</i> spp.	0	1/1	0	4/4	1/1	0	3/3	0	7/7 (100)	27/27 (100)	11/13 (84.6)	3/4	42/43 (97.7)
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0	2/2	0	0	1/1	0	3/3	1/1	3/3	18/18 (100)
<i>Providencia</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/1	2/3
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	16/16 (100)	34/34 (100)	20/22 (90.9)	0	0

() = elimination

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

¹ furuncle, etc. : furunculosis, furuncle, carbuncle² erysipelas, etc. : erysipelas, phlegmon, lymphangitis, felon, aronychia³ subcutaneous abscess, etc. : subcutaneous abscess, hidradenitis, infective atheroma, pyoderma chronica⁴ pharyngolaryngitis, etc. : pharyngitis and laryngitis, tonsillitis

Table 11-2. Bacteriological effects in diagnosis

Infection	Urinary	Gynecologic			Ophtalmologic			Otorhinologic			Dental surgical		
Isolated organisms	gonorrheal urethritis	uterine adnexitis	intrauterine infection	bartholinitis	blepharitis	hordeolum	tarsadenitis	otitis externa	otitis media	sinusitis	periodontitis	pericoronitis	jaw inflammation
<i>S. aureus</i>	0	0	2/2	9/10 (90.0)	0	1/1	0	24/25 (96.0)	91/97 (93.8)	10/10 (100)	1/1	1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>	1/1	1/1	5/6 (83.3)	5/5 (100)	0	0	0	4/4	26/29 (89.7)	7/7 (100)	1/1	0	1/1
Coagulase negative staphylococci excluding <i>S. epidermidis</i>	0	0	1/1	1/1	1/1	0	0	1/1	22/22 (100)	1/1	0	0	0
<i>S. pyogenes</i>	0	0	1/1	0	0	0	0	0	1/1	1/1	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	0	0	0	1/1	0	0	0	0	9/9 (100)	9/9 (100)	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp.	0	5/5 (100)	20/21 (95.2)	6/6 (100)	0	0	0	2/2	2/3	8/8 (100)	28/29 (96.6)	5/5 (100)	24/25 (96.0)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0	0	1/1	0	0	0	0	0	0	1/1	1/1	3/4
<i>Propionibacterium</i> spp.	0	0	0	0	0	1/1	0	0	0	0	0	0	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	48/49 (98.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. catarrhalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1/1	3/3	0	0	0
<i>E. coli</i>	0	4/4	11/11 (100)	21/22 (95.5)	0	0	0	0	3/3	1/1	0	0	0
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0	0/1	0	0	0	0	0	2/2	2/2	1/1	0	0
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	1/1	0	0	0	0	3/3	0	0	0	0
<i>Providencia</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	3/3	0	0	0	0
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	1/1	0	0	0	0	3/3	17/17 (100)	0	1/1	2/2

() = elimination

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

化管障害 (0.39%) が多く、次いで発疹などの皮膚・皮膚付属器障害 (0.12%)、Al-P 上昇の代謝・栄養障害 (0.10%) であった。副作用の種類は承認時とほとんど変わっていないが発現率は承認時の 8.74% に比べ低率であった。また、各種経口セフェム薬における副作用発生状況と比較して調査時期、調査方法などは同一でなく厳密な比較はできないが、種類および程度は類似していた。従来成績によれば一般に市販後調査の副作用発現率は、承認時までに比べ低くなることが多い^{14)~18)}。

腎機能障害を有する患者には 342 例投与されたが、腎機能正常患者の副作用発現率との間に差は認められなかった。しかし、本剤は主として腎から排泄され、腎機能障害患者では腎機能の低下に伴い半減期が延長、AUC が上昇するため、腎機能障害患者では服用量あるいは服用間隔を調節することが必要である。また、本報ではデータを省略したが、特別調査として血液透析患者における CFDN の体内動態を検討した結果、腎不全患者における本剤の $T_{1/2}$ は健常人に比し 11 倍に延長し、また本剤は透析により除去され、透析中の $T_{1/2}$ は非透析時に比し 1/6 に短縮したが健常人に比しなお 2 倍延長した¹⁹⁾。この成績から、血液透析患者における本剤の適切な用法・用量は 1 日 1 回 100 mg で十分であると報告している¹⁹⁾。

以上のように、CFDN 発売後より実施した市販後調査により、承認時までに確認された有効性および安全性が、市販後においても同等の評価を有することが再確認された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、CFDN の市販後調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました先生方に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子: Cefdinir の試験管内抗菌力, PBPs に対する結合親和性, β -lactamase に対する安定性および補体とマクロファージとの協力的殺菌作用。日化療会誌 37 (S-2): 16~29, 1989
- 2) 峯 靖弘, 渡辺裕二, 松本佳巳: 新しい経口セファロsporin 剤, Cefdinir の作用機序。日化療会誌 37 (S-2): 122~134, 1989
- 3) 井上栄子, 三橋 進, 井上松久: 新しい経口セファロsporin 系薬剤 Cefdinir に対する細菌学的検討。日化療会誌 37 (S-2): 1~15, 1989
- 4) 五島瑳智子, 小川正俊, 金子康子, 他: 新経口セファロsporin 剤 Cefdinir に関する細菌学的研究。日化療会誌 37 (S-2): 30~55, 1989
- 5) 加藤直樹, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 他: 新経口セファロsporin 系抗生物質 Cefdinir の嫌気性菌に対する抗菌力。日化療会誌 37 (S-2): 65~76, 1989
- 6) 西野武志, 波多野和夫, 岩尾英治: 経口用セフェム系抗生物質 Cefdinir の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。日化療会誌 37 (S-2): 77~96, 1989
- 7) 峯 靖弘, 上村利明, 坂本 博: 新しい経口セファロsporin 剤, Cefdinir の *in vitro* 抗菌作用。日化療会誌 37 (S-2): 100~121, 1989
- 8) 厚生省薬務局安全課長通知: 平成 5 年 6 月 28 日薬安第 54 号「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について」(本通知は、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「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について」の施行に伴い、廃止されている)
- 9) 副島林造: Cefdinir. Jpn. J. Antibiot. 45: 1239~1252, 1992
- 10) 吉田 司, 武内健一, 伊藤利治: 呼吸器感染症に対する Cefdinir の使用経験。日化療会誌 37 (S-2): 296~303, 1989
- 11) 山口悦郎, 岡崎 望, 阿部庄作, 他: 呼吸器感染症に対する Cefdinir の臨床的検討。日化療会誌 37 (S-2): 263~267, 1989
- 12) 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 Med. 18: 149~159, 2000
- 13) 紺野昌俊, 吉田 繁, 井上真美子, 他: 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究。感染症学雑誌 68: 1338~1351, 1994
- 14) 医薬品副作用要覧第 1 集, ミクス
- 15) 厚生省医薬安全局: 平成 10 年度新医薬品等の副作用のまとめ。医薬品・医療用具等安全性情報, 別冊, 2000
- 16) 厚生省薬務局: 新医薬品等の副作用のまとめ。医薬品研究 26 (6), 1995
- 17) 厚生省薬務局: 新医薬品等の副作用のまとめ。医薬品研究 26 (12), 1995
- 18) 厚生省医薬安全局: 平成 9 年度新医薬品等の副作用のまとめ。医薬品等安全性情報, 別冊, 1999
- 19) Hishida A, Ohishi K, Nagashima S: Pharmacokinetic study of an oral cephalosporin, cefdinir, in hemodialysis patients. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1718~1721, 1998

Cefdinir: A postmarketing surveillance review of 11,352 cases

Tokiko Hamamoto, Osamu Utsunomiya, Hisanori Horita,
Yoshiko Yokota and Sadao Higuchi

Postmarketing surveillance, Development Division, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

The 6-year cefdinir (CFDN) postmarketing surveillance program (1991–1997) was completed and an application was made for CFDN reapproval in 1997. CFDN safety and efficacy were reconfirmed by reexamination resulting in reapproval in 1999. The surveillance program included 11,352 cases from 2,448 institutions nationwide. Of these, 11,082 were evaluated for safety and 9,449 for efficacy. The summary is as follows:

1. The incidence of adverse reactions including abnormal laboratory findings was 1.12% (124/11,082), lower than the incidence (8.74%, 230/2,633) in premarketing studies. Frequently observed adverse reactions were liver and biliary system disorders (0.51%), e.g., increased AST (GOT) and ALT (GPT); gastrointestinal system disorders (0.39%), e.g., diarrhea; skin and appendages disorders (0.39%), e.g., exanthema; and metabolic and nutritional disorders (0.10%), e.g., increased Al-P.

2. Clinical efficacy by diagnosis in 9,449 cases ranged from 82.5% to 100.0%, with a mean of 89.8%. Elimination of pathogenic microorganisms exceeded 90% for almost all bacteria. Both efficacy and elimination were approximately equivalent to those in premarketing studies.