

## Cefaclor の臨床第一相試験

神木 照雄

国立大阪病院臨床検査部

山田 秀雄・尾熊 隆嘉

塩野義製薬株式会社研究所

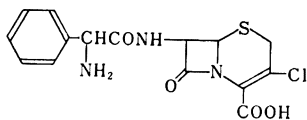
健常成人男子 21 名を対象に, cefaclor (CCL) の臨床第一相試験を行ない, ヒトでの安全性と吸収・排泄動態を検討した。単回投与群 14 名では CCL 250 mg, 500 mg および対照の cephalixin (CEX) 250 mg を空腹時あるいは食後 30 分に投与し, 連続投与群 7 名では CCL 1 回 500 mg を 6 時間間隔で 1 週間, 合計 29 回反復投与した。試験期間中, 自他覚的所見の精査, 各種臨床検査を実施し, CCL の身体諸機能に及ぼす影響を検討したが, 連続投与群で 3 名が軽度一過性の胃腸症状を訴え服薬継続中に消失したほかには, 異常は認められなかった。

CCL を空腹時単回投与した際の平均的血漿中濃度推移は, 投与 45 分後にピークに到り, ピーク濃度は 250 mg 投与で 7.42  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg 投与で 13.04  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 投与量にほぼ比例した dose response 傾向が明瞭であった。以後生物学的半減期約 30 分をもって漸減し, 6 時間後には定量限界 (0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下となった。対照剤 CEX 250 mg 投与時と比較すると, CCL は CEX に比し血漿中ピーク値はやや低く, 半減期もやや短い傾向であったがその差は小さかった。CCL を食後 30 分に単回投与した際の平均血漿中濃度は投与 2 時間後にピーク濃度を示し, 250 mg 投与で 3.22  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg 投与で 5.33  $\mu\text{g/ml}$  であり, 空腹時に比しピーク時間の遅れとピーク濃度の低下が明らかであったが, AUC (Area Under the Curve) 値は空腹時と等しく, 吸収・排泄の総量は食事に影響されなかった。また, CCL の尿中排泄は空腹時投与では速やかであり, 食後投与では排泄が遅れて開始される傾向が認められたが, 投与後 8 時間までの累積尿中回収率ではその差は縮少し, いずれの場合にも投与量の約 70% 程度が回収された。連続投与群で初回, 9 回目, 17 回目, 29 回目投与時に血漿中濃度および尿中排泄を測定した結果, 各回とも単回投与の繰りかえしと見なされ, CCL 2 g/日, 7 日間投与では体内の蓄積傾向は認められなかった。

## I. はじめに

Cefaclor (CCL) は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用 cephalosporin 系抗生物質で, 化学構造上, 3 位にクロール原子が直接結合している点が類縁の cephalixin (CEX) と異なる (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of CCL



3-Chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid

CCL は CEX 感受性菌に対し *in vitro* で 2~8 倍優れた抗菌力を示すほか *H. influenzae*, *P. mirabilis* まで抗菌スペクトラムが拡大され, その殺菌作用は CEX に比し強く, かつ, 短時間に発揮されることが特色であると考えられる。<sup>1,2)</sup>

今回, 健常成人男子 21 名を対象に以下の臨床第一相試験を

行ない, CCL のヒトにおける安全性およびその吸収・排泄動態を明らかにするとともに, 対照剤 CEX との異同についても検討し, 若干の知見を得たので報告する。

## II. 試験方法

## 1) 対象

被験者は Table 1 に示した健常成人男子 21 名で年齢は 21~46 才, 体重は 52~73 kg, 身長は 160~176 cm, 体表面積は 1.57~1.83 m<sup>2</sup> に分布していた。被験者は薬剤投与の 1 カ月以内の健康診断および 1 週間前のスクリーニングテストで正常と判断されたものに限定し, 試験にさきだち, 試験の目的, 内容, 使用薬剤, 防護対策, 保障などについて十分な説明を行なったのち, 書面承諾を得て自発的に参加してもらった volunteers であった。

## 2) 使用薬剤および投与量

被験者を単回投与群 14 名と連続投与群 7 名に分け, 単回投与群では CCL の投与量は 250 mg または 500 mg とし, いずれもカプセル剤を用いた。また, 対照剤 CEX は市販 Keflex® 250 mg カプセル (塩野義製薬一

Table 1 Volunteers of the studies on CCL

Group	No.	Volunteer	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Body surface (m <sup>2</sup> )
Single	1	E.Y.	M	32	56	167	1.62
	2	K.A.	M	29	56	163	1.59
	3	H.Y.	M	22	62	176	1.76
	4	R.K.	M	24	57	165	1.62
	5	A.J.	M	24	60	168	1.68
	6	M.O.	M	29	63	163	1.68
	7	A.H.	M	21	52	173	1.61
	8	T.M.	M	24	54	170	1.61
	9	H.T.	M	39	52	169	1.58
	10	H.O.	M	34	55	164	1.59
	11	K.H.	M	39	63	168	1.72
	12	S.M.	M	38	56	165	1.61
	13	S.Y.	M	35	73	168	1.83
	14	M.F.	M	36	60	165	1.66
Multiple	15	T.K.	M	46	62	160	1.64
	16	Y.K.	M	42	70	170	1.81
	17	S.S.	M	33	60	176	1.73
	18	H.S.	M	44	63	170	1.73
	19	T.A.	M	40	67	172	1.79
	20	T.I.	M	40	72	163	1.78
	21	N.T.	M	34	57	168	1.57
Mean				33.6	60.5	167.8	1.68
(S.D.)				(7.5)	(6.1)	(4.3)	(0.08)

Lilly) を使用した。連続投与群では CCL 500 mg カプセルを用い、投与量は 1 回 500 mg 1 日 4 回、6 時間間隔で 1 週間 (合計 29 回) 反復投与した。

以上の投与量設定にあたっては、H. R. BLACK<sup>3-5)</sup> らにより行なわれた CCL 250 mg, 500 mg, 1,000 mg の単回投与試験および CCL 1 回 1,000 mg 1 日 4 回、28 日間の連続投与試験を含む米国での臨床第一相試験成績を検討して設定した。

### 3) 投与方法

単回投与群 14 名では、各人 1 週ごとに異なる 4 種類の服用条件下で投与し、CCL 250 mg と 500 mg 間の dose response の有無、CEX 250 mg との比較、CCL 250 mg または 500 mg 投与における食事の影響について充分な解析ができるよう、それぞれ 14 名、12 名、6 名、6 名を割りあてた。割りあてに際しては、各人各回の服用薬剤、投与量、食事条件および実施日を予

め乱数表を用いて randomize し、各比較グループ間の背景因子が均一になるよう配慮した。Table 2 に示したごとく、単回投与の各比較グループ間には年齢、体重、身長、体表面積などの背景因子に有意差は認められない。

被験者は前日の夕食後絶食し、試験当日は空腹で参加した。空腹時投与では湯ざまし 100 ml とともにカプセルを服用しその後 2 時間絶食を継続し、この間の飲水条件も統一した。食後投与では規定の食事摂取後 30 分に湯ざまし 100 ml とともに薬剤を服用し、以後 3 時間の飲水条件を統一した (Fig. 2)。制限時間以後は食事条件を統一するとともに、飲水は過度を避け自由とした。連続投与群の場合には、Fig. 3 に示したとおり、採血日のみ上記空腹時投与に準じ、採血日以外の飲食は過度を避け自由とした。なお、試験当日の負荷食事は計測例では、総カロリー数 726 Cal (炭水化物 100.2 g, 蛋白質

Table 2 Background of comparative groups in the studies on CCL

		Drug Dose	Food	No. of Subj.	Age (yrs.)	Body wt. (kg)	Height (cm)	Body surface (m <sup>2</sup> )
Single	G-1	CCL 250 mg (-) 500 mg (-)		14	21 ~ 39 (30)	52 ~ 73 (59)	163 ~ 176 (167)	1.58 ~ 1.83 (1.65)
	G-2	CEX 250 mg (-) CCL 250 mg (-)		12	21 ~ 39 (31)	52 ~ 73 (58)	165 ~ 176 (168)	1.58 ~ 1.83 (1.66)
	G-3	CCL 250 mg (-) 250 mg (+)		6	21 ~ 39 (29)	52 ~ 63 (58)	163 ~ 176 (170)	1.58 ~ 1.76 (1.66)
	G-4	CCL 500 mg (-) 500 mg (+)		6	24 ~ 38 (30)	54 ~ 63 (57)	163 ~ 170 (166)	1.59 ~ 1.68 (1.62)
Multiple	G-5	CCL 500 mg q.i.d. 7 days (-)		7	33 ~ 46 (40)	57 ~ 72 (64)	163 ~ 176 (168)	1.57 ~ 1.81 (1.72)

( ) : Mean

Fig. 2 Sampling intervals of blood and urine (Single)

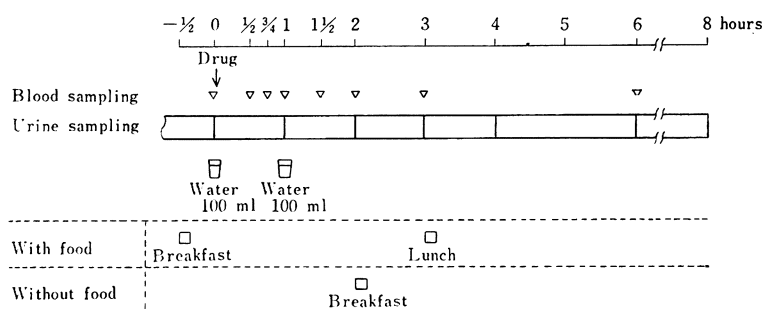
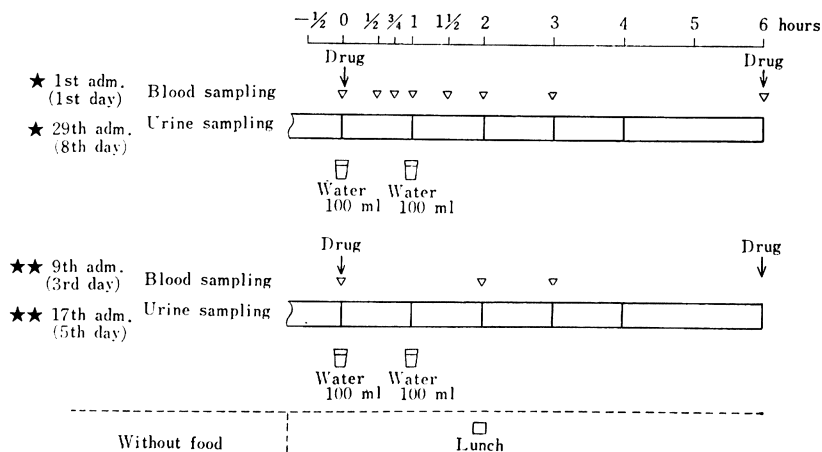


Fig. 3 Sampling intervals of blood and urine (Multiple)



36.8 g, 脂肪 18.5 g) であり, 実施日により献立は若干変化したが, この計測例と大差ない内容であった。

#### 4) 忍容性試験方法

試験期間中は一定様式の間診表を用いて被験者の自覚症状, アレルギー症状, 排便状況を連日調査し, 不測の事故に即応できる準備を整えた。また, Table 3 に示し

Table 3 Clinical laboratory examination

#### ★ Hematology:

RBC, HGB, HCT, Platelet, Index (MCV, MCH, MCHC), WBC and Differential counts

#### ★ Blood chemistry:

Total bilirubin, TTT, ZTT, Cholesterol, Triglycerides, S-GOT, S-GPT, LDH, LAP, Alkaline phosphatase,  $\gamma$ GTP, Total protein, Albumin, A/G, BUN, Creatinine, Uric acid, Electrolytes (Na, K, Cl, Ca)

#### ★ Urinalysis:

Appearance (Colour, Turbidity), pH, Spec. grav., Occult blood, Protein, Sugars, Urobilinogen, Urobilin, Bilirubin, Acetone bodies, Sediment (RBC, WBC, Ep., Cast, Bac.; etc.)

#### ★ Others:

COOMBS test (Direct, Indirect), CRP, Creatinine clearance

た各種臨床検査を定期的に行ない, 異常の早期検出に備えた。単回投与群では, これらの臨床検査を投与直前, 6 時間後および 1 週間後の 3 時点で実施し, 連続投与群では投与直前, 6 時間後, 9 回目直前, 17 回目直前, 29 回目直前, その 6 時間後および投与終了 1 週間後の 7 時点で実施した。なお, creatinine clearance は採血日の 0~2 時間の血清および尿を利用して計測した。採血総量は, 次の濃度測定用試料を含めて 1 人 1 日あたり 50 ml 程度, 試験完了までに総量 200 ml 程度にとどめ, 採血による影響を軽減するようにつとめた。

#### 5) 濃度測定用試料の作成

体液内濃度測定に供するため, 単回投与群では Fig. 2 に併記したごとく, 投与前, 30 分, 45 分, 1, 1.5, 2, 3, 6 時間目に採血した。また, 尿試料は, 投与前の尿, 投与後 4 時間までは 1 時間尿, その後 8 時間までは 2 時間尿を用いて作成した。連続投与群では Fig. 3 に併記したごとく, 初回と最終回は単回投与群での採血ポイントに準じ, 9 回目と 17 回目については 3 時点での採血にとどめた。

採血後ただちに冷却遠心下に血漿分離したのち, 血漿試料は速やかに凍結させ, 尿試料もただちに凍結させていずれも測定時まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。

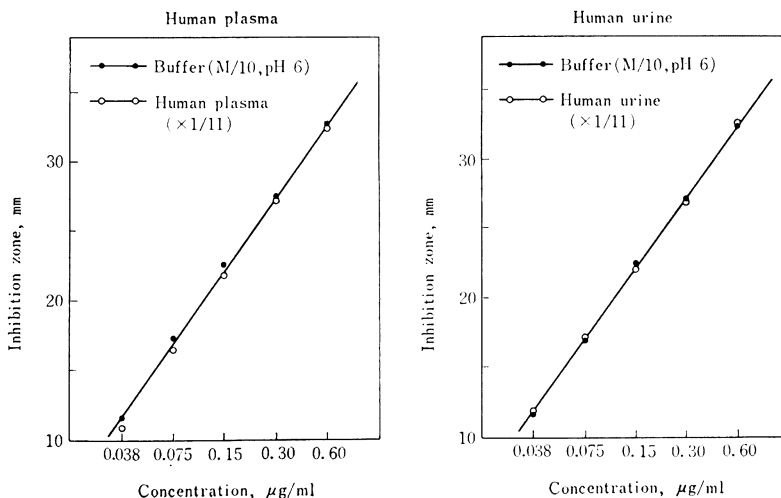
#### 6) 体液内濃度測定方法

体液内濃度測定は, 試料採取後 1 週間以内に行なった。凍結試料を  $4^{\circ}\text{C}$  で自然融解させたのち, 0.1 M, pH 6.0, phosphate buffer で 10 倍希釈系列を作成し, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする band culture

Fig. 4 Standard curve of CCL

Test organisms : *M. luteus* ATCC 9341

Medium : Antibiotics agar No. 8 (DIFCO)



method で測定した。培地は Antibiotic Medium No. 8 (Difco) を用い、標準曲線は 0.1 M, pH 6.0, phosphate buffer を用いて作成した (Fig. 4)。

7) 薬動学的解析方法

CCL および CEX がともに経口用剤であって、投与後胃から腸への移行時間を含む吸収過程での lag time を、解析 model 上も考慮する必要があると考え、以下の計算式に示すごとく、lag time を含む one compartment model を用いて薬動学的解析を行なった。

$$t < T \quad C = 0 \dots\dots\dots(1)$$

$$t \geq T \quad C = \frac{kaFD}{(ka-ke)V} \{e^{-ke(t-T)} - e^{-ka(t-T)}\} \dots\dots(2)$$

但し、t: 投与後の時間 (hr), T: lag time (hr), C: 血漿中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ), ka: 吸収速度係数 ( $\text{hr}^{-1}$ ), ke: 消失速度係数 ( $\text{hr}^{-1}$ ), V: 分布容積 (L), F: 吸収率, D: 投与量 (mg)

式(1), (2)を用いて、最小二乗法により血漿中濃度推移の最適曲線を与える各パラメーターの値を得たのち、次

の式(3), (4)を適用して生物学的半減期  $t_{1/2}$  (min), ならびに曲線下面積 AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) を求めた。

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{ke} \dots\dots\dots(3)$$

$$\text{AUC} = \int_0^{\infty} C \, dt \dots\dots\dots(4)$$

III. 試験成績

1. 忍容性試験成績

単回投与群 14 名では CCL 250 mg, 500 mg それぞれ延べ 20 回ずつ、および CEX 250 mg 延べ 12 回の服薬で自覚的異常を訴えるものはなかった。連続投与群 7 名では CCL 1 回 500 mg, 1 日 4 回ずつ 1 週間の服薬は全員可能であった。服薬中 3 名が軟便 (Case No. 15, 16, 17), 下痢 (Case No. 16), 鼓腸 (Case No. 15, 16), 下腹部痛 (Case No. 15) を訴えたがいずれも軽度一過性で服薬継続中に消失した。なお、発疹などのアレルギー所見は今回の対象 21 名では認められな

Fig. 5 Serum glutamic oxaloacetic acid transaminase (S-GOT) before and after the administration of CCL or CEX

Fig. 6 Serum glutamic pyruvic acid transaminase (S-GPT) before and after the administration of CCL or CEX

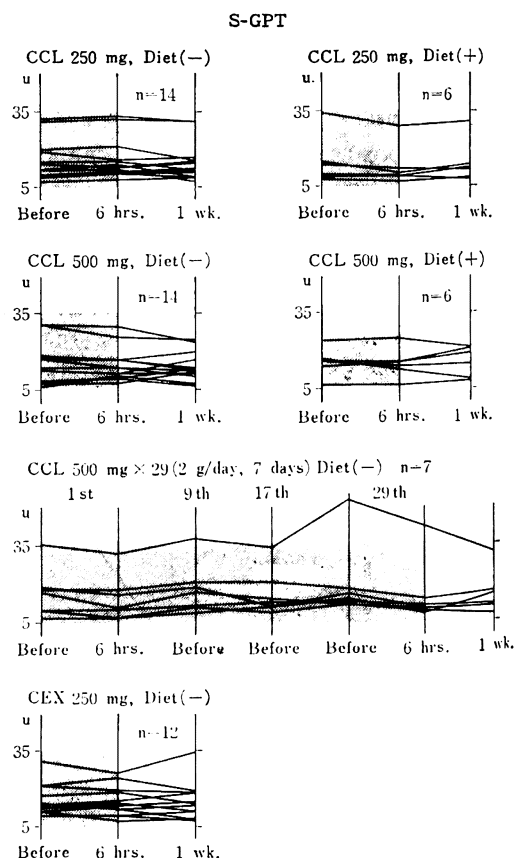
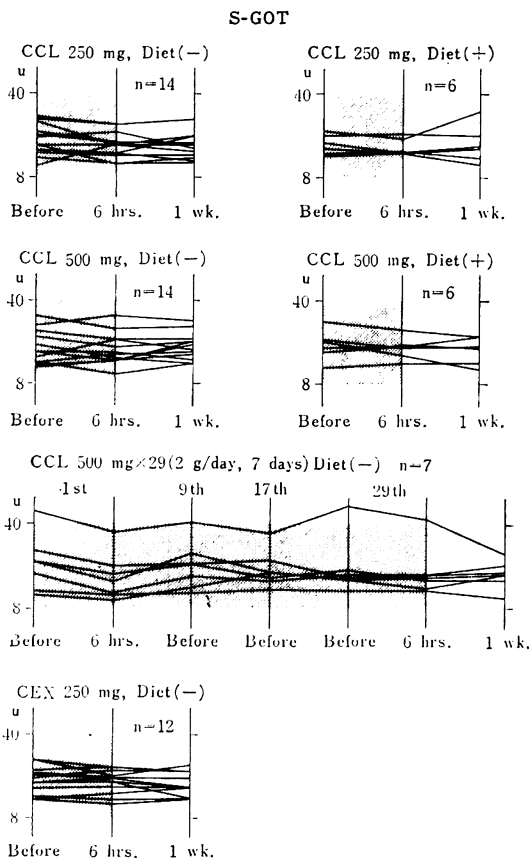
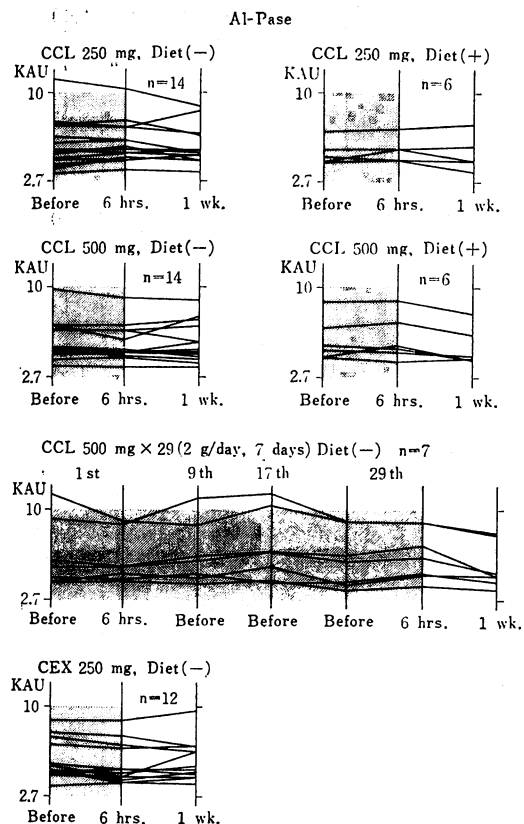


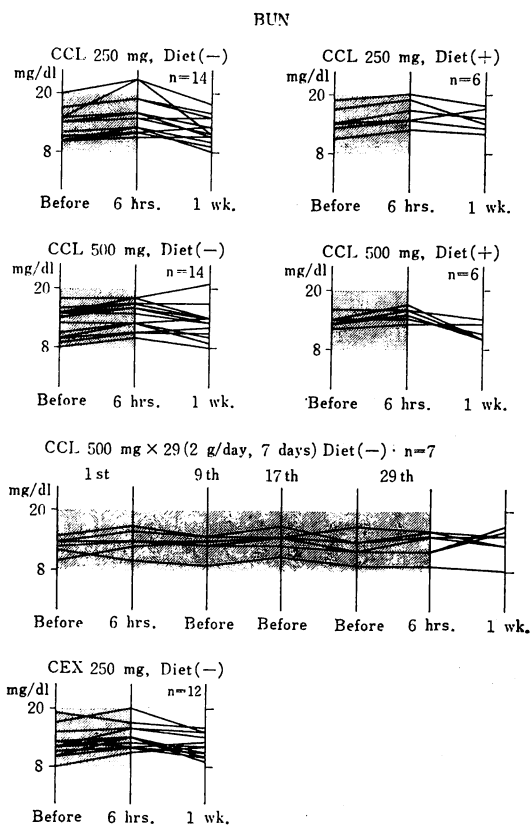
Fig. 7 Alkaline phosphatase (Al-Pase) before and after the administration of CCL or CEX



かった。

投与前, 中, 後に Table 3 に示した各種臨床検査を実施したが, 紙面の制約上測定成績<sup>6)</sup>を全掲することはできないので, cephalosporin 系抗生物質で特に注意を要する S-GOT, S-GPT, alkaline phosphatase (Al-P), BUN, creatinine および 直接 Coombs test の結果を Fig. 5~10 に図示した。割愛した臨床検査項目の中には薬剤に起因すると考えられる異常値発現例は認められなかった。また, Fig. 5~10 に示した臨床検査項目についても薬剤に起因する異常と判断しうるものは認められなかった。しかし, 少数例が正常域を越えた変動を示したので説明を加えておきたい。連続投与群の 1 例 (Case No. 16) が S-GOT (Fig. 5), S-GPT (Fig. 6), Al-P (Fig. 7) のいずれでも終始正常域上限を中心に変動した。この case は 第 29 回目直前の S-GOT (47 U/L), S-GPT (52 U/L) が同時に異常域にあり, CCL 連続投与との関連を否定しえないと考えられた唯一の case であったが, 上昇程度も軽度であり, この時

Fig. 8 Blood urea nitrogen (BUN) before and after the administration of CCL and CEX



点での Al-P, total bilirubin, TTT, ZTT, cholesterol および urobilinogen などはすべて正常域にあり, どの程度の重要性をもって評価するべきかは今後の問題と考えられた。BUN (Fig. 8) および血中の creatinine (Fig. 9) では, CCL 250 mg を空腹時投与した 3 例が投与 6 時間後に異常値を示した。Case No. 2 は BUN 20→23→18 mg/dl と変動し, Case No. 5 では BUN 15→23→12 mg/dl と変動し, Case No. 12 では creatinine 0.8→1.8→0.9 mg/dl と変動したが (アンダーライン: 6 時間後の異常値), 両項目が同時に異常を示したものはなかった。また, これらの 3 名が別の日に倍量の CCL 500 mg を内服した際にはいずれも正常域にあることから, 異常値と薬剤投与との関連は否定できるものと考えられた。直接 Coombs test (Fig. 10) および間接 Coombs test は全例陰性で経過した。

## 2. 血漿中濃度

血漿中濃度の測定結果は Table 4~6 に示したとおりであった。また, 各測定時点での血漿中濃度の平均値について薬動学的解析を行ない, 各比較グループごとに

Fig. 9 Serum creatinine before and after the administration of CCL and CEX

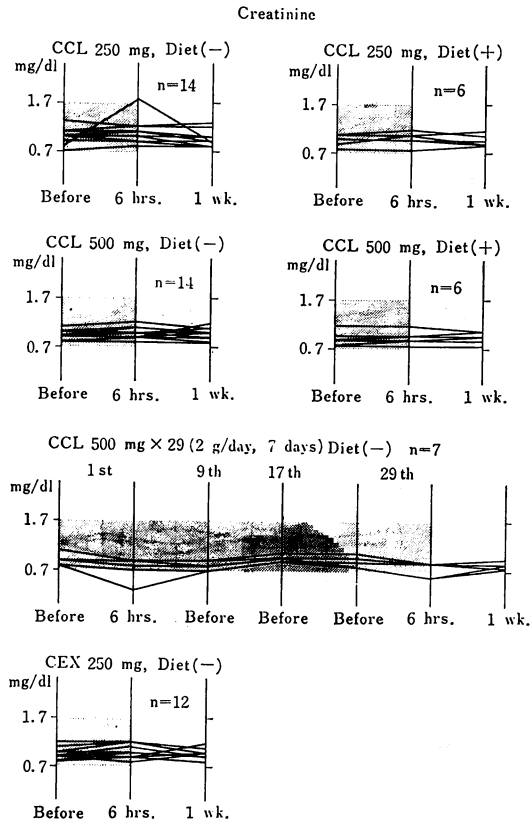
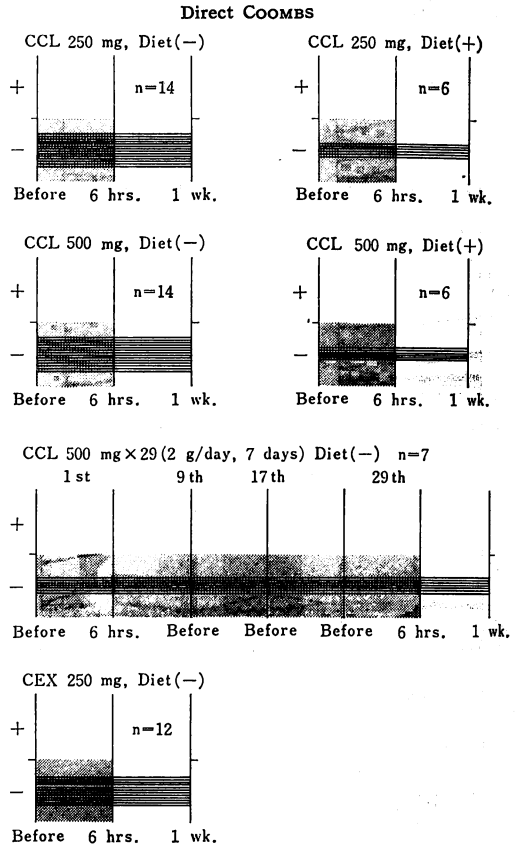


Fig. 10 Direct Coombs test before and after the administration of CCL and CEX



図示した成績は Fig. 11~15 に示したとおりであった。

CCL を空腹時 1 回投与した場合の血漿中濃度は Table 4, Fig. 11 に示したとおりで、各被験者 14 名のピーク値はいずれも 1½ 時間以内に観察されており、6 時間後には定量限界 (0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 以下となった。測定時点ごとの平均値をみると ¾ 時間の値が最高を示し、ピーク濃度は 250 mg 投与で 7.42  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、500 mg 投与で 13.04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、投与量にほぼ比例する成績であった。半減期はそれぞれ 27 min と 31 min でよく一致しており、AUC は 8.9  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  と 18.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  が得られ、ここでも投与量にほぼ比例する結果であった。これらの結果から、この投与量の範囲では解析 model の線型性が保たれており、CCL 250 mg と 500 mg との間の dose response 傾向が明瞭であると考えた。

CEX 250 mg 空腹時 1 回投与の成績と比較すると、Table 5, Fig. 12 に示したごとく、CEX 投与時の各被験者 12 名のピーク値もすべて 1½ 時間以内に観察されており、6 時間後には定量限界 (0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 以下と

なっている。ただし、測定時点ごとの平均値をみると 1 時間値がピークを示し、その値は 8.46  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。上述した CCL 250 mg の測定結果の内から、該当する 12 名の測定結果を抽出して比較すると、そのピーク値は 7.08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となり、CEX のほうが高めの値であったが、両者の平均値の間に危険率 5% で有意な差はなかった。また、半減期は CEX で 36 min., CCL で 25 min., AUC はそれぞれ 16.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、9.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  であった。両剤の各パラメーターの数値に小差は認められたが、以上の結果を総合すると、空腹時における両剤の血漿中移行は類似したものと考えられた。

一方、CCL 250 mg および 500 mg を食事摂取 30 分後に投与した場合には、Table 5, Fig. 13, 14 に示したごとく、各被験者 (6 名ずつ) のピーク値はいずれも投与後 1 ないし 3 時間までの間に観察され、平均濃度のピークは 2 時間値が最高であって、空腹時投与では ¾ 時間でピークに達したのに比し、大きな遅れが認められた。また、平均値のピーク濃度は 250 mg 投与で 3.22

Table 4 Plasmalevels of cefaclor after single oral administration

Drug	Dose & Food	Volunteer					Time after administration (hours)							$\mu\text{g/ml}$	
		Volunteer No. & Initial	Age (yrs.)	B.W. (kg)	Height (cm)	Body surface ( $\text{m}^2$ )	Before	1/2	3/4	1	1 1/2	2	3		6
Cefaclor	250 mg	1 E.Y.	32	56	167	1.62	<0.2	5.70	4.90	5.50	3.24	1.73	0.2	<0.2	
		2 K.A.	29	56	163	1.59	<0.2	6.64	9.00	4.97	3.37	1.47	0.37	<0.2	
		3 H.Y.	22	62	176	1.76	<0.2	5.69	6.09	5.35	2.27	1.37	0.47	<0.2	
		4 R.K.	24	57	165	1.62	<0.2	5.35	9.70	6.30	4.30	2.49	0.87	<0.2	
		5 A.J.	24	60	168	1.68	<0.2	11.0	5.59	3.67	1.97	1.17	<0.2	<0.2	
		6 M.O.	29	63	163	1.68	<0.2	5.62	10.0	7.00	2.82	1.12	<0.2	<0.2	
		7 A.H.	21	52	173	1.61	<0.2	<0.2	3.07	9.00	5.57	2.17	0.57	<0.2	
		8 T.M.	24	54	170	1.61	<0.2	14.6	7.00	4.17	1.87	0.91	<0.2	<0.2	
		Without food	9 H.T.	39	52	169	1.58	<0.2	12.6	12.1	5.55	2.51	1.55	0.51	<0.2
		10 H.O.	34	55	164	1.59	<0.2	1.37	5.94	11.0	4.57	2.17	0.47	<0.2	
		11 K.H.	39	63	168	1.72	<0.2	9.00	10.0	6.44	3.37	1.67	0.47	<0.2	
		12 S.M.	38	56	165	1.61	<0.2	7.50	5.39	3.64	2.37	1.07	<0.2	<0.2	
		13 S.Y.	35	73	168	1.83	<0.2	3.87	6.94	7.19	3.57	1.77	0.57	<0.2	
		14 M.F.	36	60	165	1.66	<0.2	6.70	8.20	5.42	2.35	1.23	0.45	<0.2	
	Mean	30	59	167	1.65	<0.2	6.83	7.42	6.09	3.15	1.56	0.34	<0.2		
$\pm$ S.E.	$\pm 2$	$\pm 2$	$\pm 1$	$\pm 0.02$		$\pm 1.07$	$\pm 0.67$	$\pm 0.54$	$\pm 0.29$	$\pm 0.13$	$\pm 0.08$				
Cefaclor	500mg	1 E.Y.	32	56	167	1.62	<0.2	1.97	4.97	9.00	10.0	5.17	1.52	<0.2	
		2 K.A.	29	56	163	1.59	<0.2	7.00	12.5	14.5	5.81	2.37	0.77	<0.2	
		3 H.Y.	22	62	176	1.76	<0.2	7.10	15.9	15.2	7.10	3.17	0.92	<0.2	
		4 R.K.	24	57	165	1.62	<0.2	12.1	13.5	11.5	12.4	5.85	2.34	<0.2	
		5 A.J.	24	60	168	1.68	<0.2	9.80	20.1	14.8	6.05	3.58	1.17	<0.2	
		6 M.O.	29	63	163	1.68	<0.2	22.7	20.6	10.5	4.17	2.16	0.77	<0.2	
		7 A.H.	21	52	173	1.61	<0.2	19.0	17.0	11.5	7.50	2.97	0.82	<0.2	
		8 T.M.	24	54	170	1.61	<0.2	8.0	13.0	12.0	10.0	4.37	1.07	<0.2	
		Without food	9 H.T.	39	52	169	1.58	<0.2	3.22	2.42	2.67	12.0	9.50	2.07	<0.2
		10 H.O.	34	55	164	1.59	<0.2	6.85	11.75	10.75	8.20	5.30	1.30	<0.2	
		11 K.H.	39	63	168	1.72	<0.2	13.7	21.2	16.7	5.50	2.64	0.81	<0.2	
		12 S.M.	38	56	165	1.61	<0.2	1.83	3.48	8.40	6.00	2.71	0.66	<0.2	
		13 S.Y.	35	73	168	1.83	<0.2	4.70	7.60	8.35	14.1	6.60	1.89	<0.2	
		14 M.F.	36	60	165	1.66	<0.2	14.5	18.5	17.0	7.00	3.57	1.17	<0.2	
	Mean	30	59	167	1.65	<0.2	9.46	13.04	11.63	8.27	4.28	1.23	<0.2		
$\pm$ S.E.	$\pm 2$	$\pm 2$	$\pm 1$	$\pm 0.02$		$\pm 1.68$	$\pm 1.70$	$\pm 1.04$	$\pm 0.80$	$\pm 0.55$	$\pm 0.14$				

$\mu\text{g/ml}$ , 500 mg 投与で 5.33  $\mu\text{g/ml}$  が得られ、ここでも投与量にほぼ比例した dose response 傾向が示された。しかし、該当するそれぞれ 6 名の空腹時投与の測定結果を抽出して平均すると、ピーク濃度は 250 mg 投与時で 7.64  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg 投与で 11.22  $\mu\text{g/ml}$  となり、食後投与時のピーク濃度は空腹時投与の  $1/2$  程度の高さであることが示された。Fig. 13, 14 は各測定時点の平均値に準拠したものであるが、空腹時と食後の個人ごとの血漿中濃度推移パターンの特徴をよく現わしていると考えられる。すなわち、空腹時投与に比し食後投与では、lag time の延長に伴う吸収の遅れが認められ、この結果ピークへの到達時間が遅れ、また、ピークの高さは低くなる傾向が明瞭である。消失過程においては、空腹時投与に比し食後投与では緩い勾配で漸減する傾向が明らかであって、半減期の延長が認められた。し

かし、AUC の値をみると空腹時と食後ではほぼ等しい値が得られ、この結果、吸収総量は食事に影響されないものと考えられた。

連続投与群 7 名での血漿中濃度測定結果は Table 6 に示すとおりであった。各回とも投与直前の血漿中濃度は測定限界以下となっており、前回内服の影響が次回に持ちこされていないことが示された。また、第 29 回目の 6 時間後（最終測定ポイント）においても全例が測定限界以下を示していた。この連続投与群では、前述のとおり、採血時の投与量および食事条件は、単回投与群での CCL 500 mg 空腹時投与条件に準じており、従って、CCL 500 mg 空腹時 1 回投与の血漿中濃度データは、連続投与群の初回の成績を含めて、今回の被験者全例 (21 名) のデータが測定されている。Fig. 15 は、被験者全例から得られた CCL 500 mg 空腹時 1 回投与の



Table 5 Plasma levels of cefaclor and cephalixin after single oral administration

Drug & Dose	Food	Volunteer No. & Initial	Volunteer				Time after administration (hours)								µg/ml
			Age (yrs.)	B.W. (kg)	Height (cm)	Body surface (m <sup>2</sup> )	Before	1/2	3/4	1	1½	2	3	6	
Cefaclor 250 mg	With food	2 K.A.	29	56	163	1.59	<0.2	<0.2	<0.2	0.38	3.74	3.64	3.02	<0.2	
		3 H.Y.	22	62	176	1.76	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	1.37	2.47	3.27	<0.2	
		5 A.J.	24	60	168	1.68	<0.2	0.44	1.26	1.57	2.60	3.41	2.42	<0.2	
		7 A.H.	21	52	173	1.61	<0.2	<0.2	<0.2	0.64	2.03	3.25	3.69	<0.2	
		9 H.T.	39	52	169	1.58	<0.2	<0.2	<0.2	0.57	3.57	3.87	2.97	<0.2	
		11 K.H.	39	63	168	1.72	<0.2	1.76	2.81	2.48	3.77	2.69	1.69	<0.2	
		Mean	29	58	170	1.66	<0.2	0.37	0.68	0.94	2.85	3.22	2.84	<0.2	
		± S.E.	±3	±2	±2	±0.3		±0.20	±0.47	±0.38	±0.41	±0.22	±0.29		
		Without food	No.2,3,5,7,9,11				Mean	<0.2	7.49	7.64	5.83	3.18	1.57	0.40	<0.2
						± S.E.		±1.83	±1.35	±0.73	±0.53	±0.14	±0.08		
Cefaclor 500 mg	With food	1 K.Y.	32	56	167	1.62	<0.2	2.21	3.36	3.31	5.64	6.33	5.38	<0.2	
		4 R.K.	24	57	165	1.62	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.67	2.07	4.24	1.47	
		6 M.O.	29	63	163	1.68	<0.2	<0.2	0.32	1.38	4.52	4.76	6.24	<0.2	
		8 T.M.	24	54	170	1.61	<0.2	1.67	4.17	5.87	5.87	4.57	2.97	0.47	
		10 H.O.	34	55	164	1.59	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	8.40	10.5	4.39	<0.2	
		12 S.M.	38	56	165	1.61	<0.2	4.58	5.63	5.82	4.22	3.75	1.74	<0.2	
		Mean	30	57	166	1.62	<0.2	1.41	2.25	2.73	4.89	5.33	4.16	0.32	
		± S.E.	±2	±1	±1	±0.1		±0.75	±1.00	±1.10	±1.04	±1.18	±0.66	±0.24	
		Without food	No.1,4,6,8,10,12				Mean	<0.2	8.91	11.22	10.36	8.46	4.26	1.26	<0.2
						± S.E.		±3.18	±2.55	±0.57	±1.22	±0.61	±0.25		
Cephalixin 250 mg	Without food	1 E.Y.	32	56	167	1.62	<0.3	0.41	3.08	8.46	7.08	4.14	1.19	<0.3	
		3 H.Y.	22	62	176	1.76	<0.3	13.7	11.6	8.67	4.34	2.33	1.06	<0.3	
		4 R.K.	24	57	165	1.62	<0.3	8.50	7.26	6.01	4.86	3.51	1.99	0.39	
		5 A.J.	24	60	168	1.68	<0.3	5.91	8.74	9.27	4.09	2.89	2.02	<0.3	
		7 A.H.	21	52	173	1.61	<0.3	13.9	10.8	11.1	7.68	5.09	1.80	<0.3	
		8 T.M.	24	54	170	1.61	<0.3	15.7	15.3	12.6	7.30	3.85	1.63	<0.3	
		9 H.T.	39	52	169	1.58	<0.3	18.0	15.8	10.5	5.58	2.54	1.20	<0.3	
		10 H.O.	34	55	164	1.59	<0.3	1.98	5.19	7.16	5.82	3.08	1.77	<0.3	
		11 K.H.	39	63	168	1.72	<0.3	2.52	4.33	5.10	5.77	3.61	1.94	<0.3	
		12 S.M.	38	56	165	1.61	<0.3	7.19	7.51	6.13	4.34	3.18	1.01	<0.3	
		13 S.T.	35	73	168	1.83	<0.3	2.65	5.10	8.41	5.82	4.18	2.29	<0.3	
		14 M.F.	36	60	165	1.66	<0.3	4.02	5.92	8.14	11.7	8.67	2.97	<0.3	
			Mean	31	58	168	1.66	<0.3	7.95	8.39	8.46	6.27	3.92	1.73	<0.3
			± S.E.	±2	±2	±1	±0.2		±1.83	±1.24	±0.67	±0.40	±0.23	±0.13	
Cefaclor 250 mg	Without food	No.1,3,4,5,7,8,9,10,11,12,13,14				Mean	<0.2	6.96	7.08	6.10	3.16	1.61	0.37	<0.2	
					± S.E.		±1.31	±0.76	±0.65	±0.34	±0.24	±0.09			

血漿中濃度データを各測定時点ごとに平均し、最小二乗法による最適曲線を求め、これを用いて CCL 500 mg を 6 時間間隔で 29 回反復投与する場合の血漿中濃度の simulation curve を描いたもので、これに連続投与群での 9 回目、17 回目、29 回目に得られた測定値の平均をプロットしたものである。実測値の平均は simulation curve とよく一致しており、単回投与時の血漿中濃度推移が、9 回目、17 回目および 29 回目にもそれぞれ繰り返されているとみなすことができる。この結果、今回の投与量 (CCL 2 g/日、7 日間) の範囲では、血漿中での CCL の蓄積傾向は認められないものと考えられた。

### 3. 尿中排泄

尿中濃度測定結果および累積尿中回収率の成績は Table 7~9 に示したとおりであった。CCL 空腹時投与の場合、Table 7 のごとく、尿中濃度は各人とも最初の 2 時間が高く、250 mg 投与では 0~1 時間尿が平均約 1,900 µg/ml、1~2 時間尿が平均約 1,800 µg/ml、500 mg 投与ではそれぞれ平均約 2,000 µg/ml を越える高い尿中濃度が観察された。そのうち尿中濃度は急速に減少したが 6~8 時間尿でも検出可能であった。累積尿中回収率をみると、CCL 250 mg 投与および 500 mg 投与のいずれの場合にも、大部分の case が投与後 2 時間までに投与量の約 60%、投与後 4 時間までに 70% 程度の回収率を示し、CCL の尿中排泄はかなり速やかであることが示された。また、投与後 8 時間までにい

Table 6 Plasmalevels of cefaclor after multiple oral administration  
(Dose: 500 mg q.i.d. 7 days)

Multiple administration	Volunteer No. & Initial	Volunteer				Time after administration (hours)								$\mu\text{g/ml}$
		Age (yrs.)	B.W. (kg)	Height (cm)	Body surface ( $\text{m}^2$ )	Before	1/2	3/4	1	1 1/2	2	3	6	
1st. administration (Day 1)	15 T.K.	46	62	160	1.64	<0.2	3.72	5.76	3.16	12.7	5.30	1.01	<0.2	
	16 Y.K.	42	70	170	1.81	<0.2	<0.2	1.82	2.59	3.60	2.19	3.46	<0.2	
	17 S.S.	33	60	176	1.73	<0.2	9.01	14.8	9.38	3.05	1.27	<0.2	<0.2	
	18 H.S.	44	63	170	1.73	<0.2	2.06	5.30	5.95	17.3	9.13	2.17	<0.2	
	19 T.A.	40	67	172	1.79	<0.2	0.2	0.52	3.17	7.41	8.82	2.03	<0.2	
	20 T.I.	40	72	163	1.78	<0.2	8.17	11.9	10.7	4.60	2.21	0.52	<0.2	
	21 N.T.	34	57	168	1.57	<0.2	18.6	15.6	8.95	3.69	2.50	0.44	<0.2	
	Mean $\pm$ S.E.	40 $\pm 2$	64 $\pm 2$	168 $\pm 2$	1.72 $\pm 0.09$	<0.2	5.94 $\pm 2.51$	7.96 $\pm 2.32$	5.84 $\pm 1.51$	7.48 $\pm 2.08$	4.49 $\pm 1.25$	1.38 $\pm 0.46$	<0.2	
9th. administration (Day 3)	15 T.K.					<0.2	-	-	-	-	1.45	2.98	- <sup>7</sup>	
	16 Y.K.					<0.2	-	-	-	-	3.86	4.70	-	
	17 S.S.					<0.2	-	-	-	-	2.14	0.37	-	
	18 H.S.					<0.2	-	-	-	-	4.74	1.72	-	
	19 T.A.					<0.2	-	-	-	-	5.49	1.38	-	
	20 T.I.					<0.2	-	-	-	-	3.05	0.88	-	
	21 N.T.					<0.2	-	-	-	-	2.21	0.68	-	
	Mean $\pm$ S.E.					<0.2	-	-	-	-	3.28 $\pm 0.56$	1.82 $\pm 0.58$	-	
17th. administration (Day 5)	15 T.K.					<0.2	-	-	-	-	1.60	0.39	-	
	16 Y.K.					<0.2	-	-	-	-	2.30	0.65	-	
	17 S.S.					<0.2	-	-	-	-	1.60	0.2	-	
	18 H.S.					<0.2	-	-	-	-	3.34	0.96	-	
	19 T.A.					<0.2	-	-	-	-	4.44	4.56	-	
	20 T.I.					<0.2	-	-	-	-	2.96	0.75	-	
	21 N.T.					<0.2	-	-	-	-	2.53	0.68	-	
	Mean $\pm$ S.E.					<0.2	-	-	-	-	2.68 $\pm 0.38$	1.14 $\pm 0.58$	-	
29th. administration (Day 8)	15 T.K.					<0.2	16.9	12.2	8.20	4.51	2.23	1.01	<0.2	
	16 Y.K.					<0.2	13.8	12.7	9.68	5.68	3.13	0.91	<0.2	
	17 S.S.					<0.2	12.3	8.65	5.76	5.08	3.05	0.91	<0.2	
	18 H.S.					<0.2	10.5	16.9	16.6	12.6	5.30	1.34	<0.2	
	19 T.A.					<0.2	2.70	5.10	7.84	5.59	4.51	3.60	<0.2	
	20 T.I.					<0.2	2.54	5.15	8.99	12.2	5.18	1.40	<0.2	
	21 N.T.					<0.2	26.1	17.9	10.7	3.85	1.92	0.78	<0.2	
	Mean $\pm$ S.E.					<0.2	12.12 $\pm 3.10$	11.23 $\pm 1.96$	9.68 $\pm 1.29$	7.07 $\pm 1.40$	3.62 $\pm 0.52$	1.42 $\pm 0.37$	<0.2	

• Not tested

ずれも投与量の約 70~75% 程度が尿中に回収され、この間の回収率の時間的推移は投与量により殆んど変化しないことが認められた。このことは、先に血漿中濃度に関して述べたごとく、この投与量の範囲では CCL の吸収・排泄の挙動は線型性を保っていることみなしうことを裏付けている。

また、CEX 250 mg 空腹時単回投与の成績と比較すると、Table 8 に示したごとく、尿中濃度は最初の 1 時間をのぞいて CEX のほうが高めの値で推移する傾向が伺え、8 時間までの累積尿中回収率でも CEX のほうが

高めの回収率を示した。先に血漿中濃度に関して、CEX のほうが CCL よりも有意差はないが高めのピーク値を示し、半減期も長めで AUC も大であったことが、尿中排泄に反映されていることが一因であろうと考えられた。

一方、6 名ずつの cross over で空腹時投与と食後投与時の CCL 尿中排泄を比較すると、Table 8 のごとく、食後投与時の尿中濃度は 3 時間目の尿で高値を示すものが多く、空腹時より遅れる傾向が示された。また、その時の濃度値も空腹時投与の 1/2 程度で、先に

Fig. 11 Plasma concentration of cefaclor after oral administration in fasted healthy volunteers

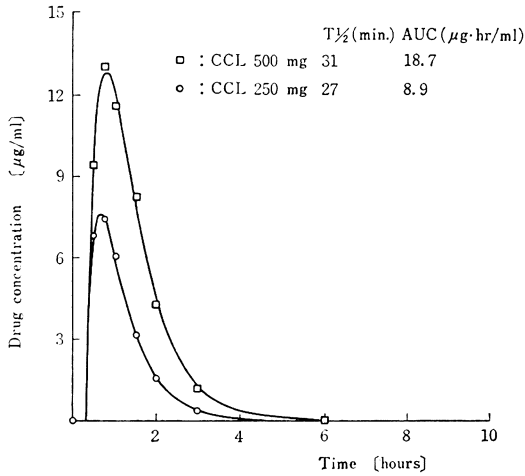


Fig. 12 Plasma concentration of cefaclor and cephalixin after oral administration in fasted healthy volunteers

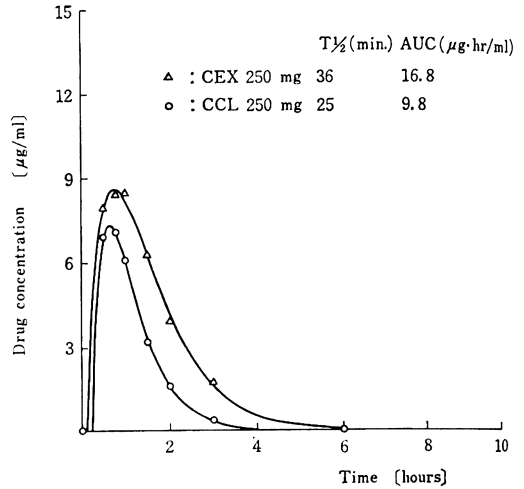
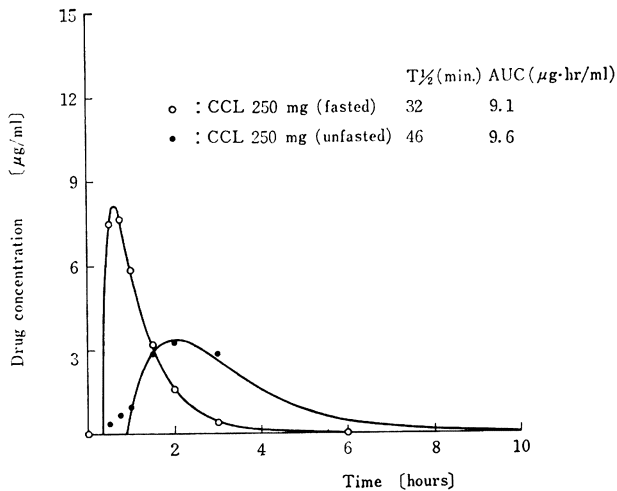


Fig. 13 Plasma concentration of cefaclor after oral administration in fasted or unfasted healthy volunteers



述べた血漿中移行をよく反映した傾向が認められた。食後投与時の累積尿中回収率をみると、CCL 250 mg 投与および 500 mg 投与のいずれの場合にも、投与後 2 時間までに約 20%、投与後 4 時間までに 60% 弱の回収率を示し、空腹時投与に比し投与後 2 時間までの尿中回収の遅れが明らかであった。しかし、3 時間目以後の尿中排泄が速やかなため、投与後 8 時間の累積回収率ではその差は縮小し、この時点では空腹時投与と殆んど等しい回収率を示した。このことは、前述の AUC が食

事の影響をうけないこととよく一致した結果であり、食後投与では吸収および排泄は遅れるものの利用率としては変化がないことを裏付けている。

連続投与群での尿中排泄の成績は Table 9 のごとく、各回とも最初の 2 時間の尿中濃度が高く、以後尿中濃度は急速に減少し、4~6 時間尿では毎回約 30~70  $\mu\text{g}/\text{ml}$  程度のはぼ一定した濃度が検出された。各回の尿中濃度推移には、投与回数の増加に伴う一定の傾向は認められず、いずれも CCL 500 mg 単回投与の成績と類

Fig. 14 Plasma concentration of cefaclor after oral administration in fasted or unfasted healthy volunteers

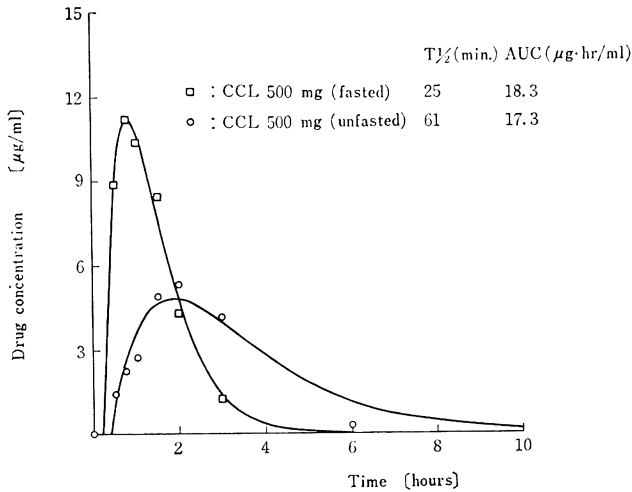
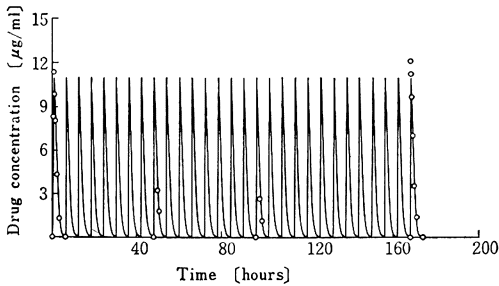


Fig. 15 Simulation curve and observed values of plasma concentration after repeated oral administration of cefaclor (500 mg, q. i. d.) in healthy volunteers



似した成績であった。また、各回の投与後 6 時間までの累積尿中回収率はいずれも約 70% 程度またはそれ以上を示した。先の血中濃度推移で述べたごとく、今回の投与量の範囲では蓄積傾向を示す成績は得られなかった。

#### IV. 考 察

CCL は米国 Eli Lilly 社が開発した経口用 cephalosporin 系抗生物質で、米国では 1976 年 H. R. BLACK ら<sup>3-5)</sup> が臨床第一相試験を行ない、ヒトにおける安全性および吸収・排泄動態を検討しており、その後 1977 年 6 月までに臨床症例 550 例を集積しているという<sup>7)</sup>。CCL に関し、本邦での臨床評価が開始されるに先だち、我国においても同様の検討が必要であると考え、今回の臨床第一相試験を行なった。健常成人男子 21 名を対象

に、単回投与群 14 名で CCL 250 mg, 500 mg を延べ 20 回ずつ、対照剤の CEX 250 mg を延べ 12 回投与したが、自他覚的異常は認められなかった。また、連続投与群 7 名では CCL 1 回 500 mg を 6 時間ごとに 1 週間投与したが、全員服薬継続は可能であった。この群では服薬中 3 名が軽度一過性の胃腸症状を訴えたが服薬継続中に消失した。今回の対象中、過敏症状を見たものではなく、定期的な各種臨床検査からも CCL 投与に起因する異常と判断しうるものは認められなかった。連続投与群での胃腸症状発現については、H. R. BLACK ら<sup>3,5)</sup> が CCL 1 回 1,000 mg を 6 時間ごとに 28 日間連続投与した 5 名中 1 名で軽度胃腸障害を経験しており、また、O. M. KORZENOWSKI<sup>8)</sup> らは CCL 1 回 250 mg を 6 時間ごとに 4 日間連続投与した 20 名中 4 名で軽度一過性の胃腸障害を報告している。これらの報告における忍容性試験成績と今回の我々の経験を比較すると、ほぼ同様の結果であり、volunteers での成績の範囲では、CCL はかなり忍容性の高い薬剤であると考えられる。しかし、米国での臨床例 550 例における副作用集計<sup>7)</sup> をみると、胃腸障害 10 例 (発生頻度 1.8%) のほか、過敏症状 (1.6%)、eosinophilia (0.9%)、transaminase の上昇 (0.5%) など 30 例 (5.4%) の副作用が報告されており、これらの副作用は内容的にも発生頻度の面からも CEX と同様と考えられるので、今後本邦での臨床評価に際しては相応の注意が必要である。

CCL の吸収・排泄動態を検討するに際し、今回その目的を、CCL 250 mg と 500 mg 間の dose response

Table 7 Urinary excretion of cefaclor after single oral administration

Drug	Dose & Food	Volunteer No. & Initial	Urinary concentration (μg/ml)						Cumulative urinary recovery (%)					
			Time after administration (hours)						Time after administration (hours)					
			0~1	1~2	2~3	3~4	4~6	6~8	0~1	0~2	0~3	0~4	0~6	0~8
Cefaclor	250 mg	1 E.Y.	3,405	2,760	607	115	18	5	36.8	74.3	82.8	84.7	85.3	85.5
		2 K.A.	1,900	2,000	560	130	18	3	34.2	62.2	67.8	69.5	70.0	70.2
		3 H.Y.	1,500	1,000	190	47	7	2	21.0	34.6	38.2	39.7	40.2	40.3
		4 R.K.	1,710	2,140	600	205	43	5	27.4	57.3	68.8	72.9	74.4	74.7
		5 A.J.	2,400	1,400	330	100	17	4	31.7	48.5	51.5	53.3	53.9	54.0
		6 M.O.	3,150	1,450	385	130	22	4	42.8	74.7	81.5	83.1	83.9	84.1
		7 A.H.	460	4,500	550	160	10	1	6.1	61.9	70.5	73.0	73.4	73.5
	Without food	8 T.M.	5,200	1,070	256	43	12	4	70.7	87.4	91.8	93.0	93.6	93.8
		9 H.T.	650	670	346	62	8	2	43.7	65.9	72.2	74.0	74.5	74.7
		10 H.O.	1,734	3,060	800	200	37	2	20.1	61.7	70.4	72.6	73.6	73.9
		11 K.H.	1,000	480	285	130	20	3	31.6	59.2	67.6	70.0	70.7	70.9
		12 S.M.	535	1,000	245	36	3	1	44.5	71.3	76.2	77.6	77.9	78.0
		13 S.Y.	1,200	2,450	1,400	300	20	2	19.7	51.0	67.3	71.7	72.7	72.9
		14 M.F.	1,860	1,630	522	112	11	3	29.0	49.2	54.9	57.1	57.7	57.9
		Mean	1,907	1,829	505	126	18	3	32.8	61.4	68.7	70.9	71.6	71.7
	±S.E.	±348	±292	±83	±20	±3	±0.4	±4.1	±3.6	±3.6	±3.6	±3.6	±3.6	
Cefaclor	500 mg	1 E.Y.	2,050	6,400	245	410	47	8	12.3	62.2	64.1	67.6	68.4	68.6
		2 K.A.	2,300	1,450	325	205	31	6	29.0	63.5	69.7	71.9	72.8	73.0
		3 H.Y.	2,540	3,590	770	116	19	4	29.0	62.0	68.5	70.5	71.3	71.5
		4 R.K.	4,475	5,385	2,580	710	92	18	26.9	60.2	75.7	79.6	81.7	82.2
		5 A.J.	3,755	3,525	975	292	50	13	36.0	68.5	76.1	78.4	79.3	79.6
		6 M.O.	4,995	2,175	530	195	36	7	54.9	78.0	83.4	85.6	86.4	86.6
		7 A.H.	2,550	2,200	470	175	18	4	35.7	63.9	69.5	71.4	71.9	72.0
	Without food	8 T.M.	1,800	2,200	800	200	26	5	22.7	57.9	66.2	68.2	69.0	69.2
		9 H.T.	295	2,050	1,550	535	59	8	5.6	37.2	58.9	64.3	65.9	66.1
		10 H.O.	1,915	1,185	547	103	22	4	36.0	70.8	84.4	86.8	87.8	88.1
		11 K.H.	1,850	1,140	382	244	14	2	37.7	66.2	72.2	73.9	74.9	75.1
		12 S.M.	404	1,620	410	49	4	1	10.0	53.8	63.0	64.9	65.6	65.8
		13 S.Y.	1,346	2,165	500	191	44	5	19.1	55.9	69.5	73.9	75.3	75.6
		14 M.F.	1,700	1,750	950	275	33	5	30.3	55.8	62.1	64.3	65.0	65.3
		Mean	2,284	2,631	788	264	35	7	27.5	61.1	70.2	73.0	74.0	74.2
	±S.E.	±361	±420	±165	±48	±6	±1	±3.5	±2.5	±2.0	±2.0	±2.0	±2.0	

傾向の観察, CEX 250 mg 投与との比較, 空腹時投与と食後投与との比較および連続投与時の蓄積傾向の観察の4点においた。一般に吸収・排泄試験成績は個体差が大きく, また, 同一人でも実施日による変動が見られる。とくに経口剤の場合には, 個体差, 日差に加えて, 一般に食事摂取の有無および食事内容の影響が大きく, 胃から腸への移行時間, 消化管内での固型剤の崩壊時間などに様々な影響を及ぼすことが知られている<sup>9)</sup>。したがって, これら要因による変動幅をできるだけ一定に保つことで, 投与方法間の差異を把握したいと考え, 今回の試験では飲食制限を遵守するとともに, 単回投与群において各人各回の服用薬剤, 投与量, 食事条件および実施日を予め at random に割りつけ, 各比較グループ間の背景因子が均一になるよう配慮した。この結果, 体液内濃度測定値は予想どおり個体による変動がかなり大きか

ったけれども, 各グループごとに平均した成績は個人ごとの濃度推移パターンの特徴をよく保ち, 当初目的としたグループ間の比較が効率的に検討可能になったと考える。

CCL 250 mg および 500 mg を空腹時単回投与した場合の血漿中濃度は, いずれも投与後 45 分でピークに到り, ピーク濃度は 250 mg 投与で 7.42 μg/ml, 500 mg 投与で 13.04 μg/ml を示し, 以後生物学的半減期約 30 分をもって漸減し 6 時間後には定量限界以下となった。血漿中濃度は投与量にほぼ比例し, いわゆる dose response 傾向が明瞭であり, 薬動学的解析の結果からも裏付けられた。尿中排泄成績も血漿中移行に合致した推移パターンを示し, 尿中濃度は 0~2 時間尿でおよそ 2,000 μg/ml の高濃度を示したのち急速に低下し, 投与後 4 時間までに投与量の約 70% が尿中に回

Table 8 Urinary excretion of cefaclor and cephalixin after single oral administration

Drug	Dose & Food	Volunteer No. & Initial	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						Cumulative urinary recovery (%)					
			Time after administration (hours)						Time after administration (hours)					
			0~1	1~2	2~3	3~4	4~6	6~8	0~1	0~2	0~3	0~4	0~6	0~8
Cefaclor 250 mg	With food	2 K.A.	21	610	610	281	79	6	0.5	18.1	51.0	69.6	75.3	76.0
		3 H.Y.	17	350	850	465	51	12	0.4	7.9	32.1	50.7	53.9	55.3
		5 A.J.	135	650	910	540	48	10	4.2	26.1	51.5	66.2	71.6	72.5
		7 A.H.	15	513	965	755	73	10	0.2	9.1	26.0	45.7	52.2	52.9
		9 H.T.	59	710	730	670	290	29	1.2	17.6	36.0	51.6	62.0	63.3
		11 K.H.	385	900	700	501	137	13	7.4	31.9	47.8	59.2	67.5	68.4
		Mean	105	622	794	535	113	13	2.3	18.5	40.7	57.2	63.8	64.7
	$\pm$ S.E.	$\pm$ 59	$\pm$ 76	$\pm$ 56	$\pm$ 68	$\pm$ 38	$\pm$ 3	$\pm$ 1.2	$\pm$ 3.8	$\pm$ 4.4	$\pm$ 3.9	$\pm$ 3.8	$\pm$ 3.8	
	Without food	Same subj.	1,318 $\pm$ 307	1,675 $\pm$ 607	377 $\pm$ 61	105 $\pm$ 18	13 $\pm$ 2	3 $\pm$ 0.5	28.1 $\pm$ 5.3	55.4 $\pm$ 4.8	61.3 $\pm$ 5.5	63.3 $\pm$ 5.6	63.8 $\pm$ 5.6	63.9 $\pm$ 5.6
	Cefaclor 500 mg	With food	1 E.Y.	549	2,220	2,860	1,460	96	21	6.6	28.8	57.4	78.4	84.4
4 R.K.			13	360	675	1,700	610	100	0.2	0.9	6.6	23.9	40.1	43.3
6 M.O.			35	850	1,670	1,350	127	17	0.7	18.0	45.4	65.7	71.2	72.0
8 T.M.			540	1,700	1,400	620	220	41	7.3	31.8	48.6	57.1	63.2	64.4
10 H.O.			25	2,170	1,920	506	86	10	0.2	19.8	42.8	56.6	59.8	60.2
12 S.M.			1,550	2,100	950	665	105	5	18.3	43.9	55.3	63.2	66.6	67.2
Mean			452	1,567	1,579	1,050	207	32	5.6	23.9	42.7	57.5	64.2	65.4
$\pm$ S.E.		$\pm$ 243	$\pm$ 320	$\pm$ 317	$\pm$ 209	$\pm$ 83	$\pm$ 15	$\pm$ 2.9	$\pm$ 6.0	$\pm$ 7.6	$\pm$ 7.5	$\pm$ 6.0	$\pm$ 5.6	
Without food		Same subj.	2,607 $\pm$ 719	3,161 $\pm$ 887	852 $\pm$ 354	278 $\pm$ 101	38 $\pm$ 12	7 $\pm$ 2	27.1 $\pm$ 6.8	63.8 $\pm$ 3.7	72.8 $\pm$ 4.0	75.5 $\pm$ 4.0	76.5 $\pm$ 4.1	76.8 $\pm$ 4.1
Cephalixin 250 mg		Without food	1 E.Y.	280	3,300	1,190	410	145	54	6.0	82.6	106.4	116.6	121.8
	3 H.Y.		5,300	3,800	1,290	450	131	45	46.6	78.6	93.0	98.8	102.5	104.0
	4 R.K.		1,430	1,575	965	344	80	22	25.7	52.2	68.8	75.0	79.8	81.2
	5 A.J.		3,672	4,050	1,225	465	119	31	30.8	61.6	74.9	80.8	83.8	85.0
	7 A.H.		2,950	2,770	1,120	235	60	10	35.4	68.6	88.8	95.5	100.9	101.4
	8 T.M.		2,210	1,850	910	202	60	7	40.7	70.3	84.8	90.4	94.0	95.0
	9 H.T.		860	870	237	197	70	14	55.4	88.8	95.6	100.4	104.0	104.9
	10 H.O.		433	800	795	355	69	10	16.5	65.4	81.6	88.5	91.6	92.4
	11 K.H.		212	585	565	225	79	13	9.1	53.5	70.7	75.8	80.8	82.2
	12 S.M.		620	830	330	66	17	4	36.7	78.5	95.0	99.9	102.1	102.7
	13 S.Y.		149	213	244	223	135	32	4.6	13.7	25.0	51.9	67.5	70.2
	14 M.F.		1,390	6,500	3,700	680	167	42	10.6	62.6	93.6	105.1	112.4	114.8
	Mean		1,626	2,262	1,048	321	94	24	26.5	62.2	81.5	89.9	95.1	96.5
	$\pm$ S.E.		$\pm$ 468	$\pm$ 541	$\pm$ 265	$\pm$ 47	$\pm$ 13	$\pm$ 5	$\pm$ 4.9	$\pm$ 5.5	$\pm$ 6.1	$\pm$ 4.9	$\pm$ 4.4	$\pm$ 4.4
Cefaclor 250 mg	Without food	Same subj.	1,805 $\pm$ 392	1,847 $\pm$ 341	511 $\pm$ 97	126 $\pm$ 23	17 $\pm$ 3	3 $\pm$ 0.4	31.9 $\pm$ 4.7	60.2 $\pm$ 4.0	67.7 $\pm$ 4.1	70.0 $\pm$ 4.1	70.7 $\pm$ 4.1	70.8 $\pm$ 4.1

収された。

H. R. BLACK ら<sup>3,4)</sup> は同様の単回投与試験を行ない、CCL の血漿中濃度は投与後 45 分~1 時間でピークを示し、250 mg 投与で約 7  $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 投与で約 13  $\mu\text{g/ml}$ 、1,000 mg 投与で約 23  $\mu\text{g/ml}$  のピーク濃度を示すとしている。CCL の血漿中半減期については、H. R. BLACK ら<sup>3,4)</sup> は 34~39 分、O. M. KORZENIOWSKI ら<sup>8)</sup> は 0.578 $\pm$ 0.074 時間、B. R. MEYERS ら<sup>10)</sup> は 42~45 分とし、いずれも我々の成績とはほぼ同様の成績であった。

CEX と比較すると、両剤の吸収・排泄機作は基本的には類似したものと考えられるが、濃度測定値には若干の差異が認められ、CCL は CEX より血漿中濃度のピ

ーク値はやや低めで、半減期もやや短い傾向が伺えた。尿中排泄成績も同様の傾向を有し、尿中濃度は CEX に比し低めに推移し、8 時間までの尿中回収率も CCL のほうが少なかった。O. M. KORZENIOWSKI ら<sup>8)</sup>、B. R. MEYERS ら<sup>10)</sup> も同様の傾向を指摘し、両薬剤間の血漿中ピーク濃度および半減期には有意差が認められたと報告している。両薬剤間の差異の原因は明らかではないが、M. A. FOGLESONG ら<sup>11)</sup> は、CCL を体液中で 37°C、2 時間培養すると当初の約 50% に活性が低下することを報告しており、著者らは、CCL が CEX に比し不安定な性質があり、この不安定性が両者の差異の一因であろうと考えている。たとえば、今回の試験で 1~2 時間間隔に採尿したが、この間膀胱中の CCL は体温に保た

Table 9 Urinary excretion of cefaclor after multiple oral administration  
(Dose: 500 mg q.i.d. 7 days)

Multiple administration	Volunteer No. & Initial	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						Cumulative urinary recovery (%)				
		Time after administration (hours)						Time after administration (hours)				
		before	0~1	1~2	2~3	3~4	4~6	0~1	0~2	0~3	0~4	0~6
1st. administration (Day 1)	15 T.K.	<0.04	930	980	1,880	243	30	12.8	54.6	73.4	77.1	78.1
	16 Y.K.	<0.04	109	925	4,255	1,415	235	3.8	22.6	56.7	70.0	74.1
	17 S.S.	<0.04	840	531	178	51	10	33.3	59.4	63.0	64.2	64.7
	18 H.S.	<0.04	930	5,280	2,750	545	31	7.1	38.7	56.3	59.5	60.4
	19 T.A.	<0.04	85	1,310	2,215	535	36	1.2	32.9	61.3	66.5	67.4
	20 T.I.	<0.04	2,390	3,665	705	183	26	36.3	70.0	76.1	78.2	78.9
	21 N.T.	<0.04	5,155	1,725	373	121	21	43.3	58.5	61.5	62.6	63.2
	Mean $\pm$ S.E.	<0.04	1,491 $\pm$ 676	2,059 $\pm$ 662	1,765 $\pm$ 556	442 $\pm$ 178	56 $\pm$ 30	19.7 $\pm$ 6.6	48.1 $\pm$ 6.4	64.0 $\pm$ 2.9	68.3 $\pm$ 2.7	69.5 $\pm$ 2.8
9th. administration (Day 3)	15 T.K.	82	4,192	1,120	465	71	18	48.6	66.5	69.7	70.6	71.3
	16 Y.K.	35	117	553	3,400	930	190	1.7	13.1	49.1	64.2	68.5
	17 S.S.	53	4,700	3,740	595	59	18	46.1	73.0	78.8	80.0	80.7
	18 H.S.	129	4,515	5,035	1,780	408	103	31.6	60.8	69.0	71.3	72.8
	19 T.A.	59	1,710	4,650	3,080	340	72	10.6	36.6	52.7	57.2	58.6
	20 T.I.	33	3,420	5,525	1,435	210	50	26.7	60.9	69.0	72.7	74.1
	21 N.T.	88	5,650	3,385	650	191	30	38.4	62.8	67.7	69.3	69.9
	Mean $\pm$ S.E.	68 $\pm$ 13	3,043 $\pm$ 751	3,430 $\pm$ 726	1,629 $\pm$ 455	316 $\pm$ 113	69 $\pm$ 23	29.1 $\pm$ 6.7	53.4 $\pm$ 8.0	65.1 $\pm$ 4.0	69.3 $\pm$ 2.7	70.8 $\pm$ 2.5
17th. administration (Day 5)	15 T.K.	44	2,560	429	245	92	17	32.8	47.3	50.8	51.8	52.2
	16 Y.K.	18	1,290	795	175	31	17	31.7	54.6	59.0	60.0	60.6
	17 S.S.	16	2,465	950	300	37	4	43.4	65.4	69.6	70.8	71.2
	18 H.S.	55	3,390	3,570	900	116	30	25.8	52.9	59.6	61.9	62.6
	19 T.A.	47	443	2,845	3,820	2,800	77	3.3	20.9	43.8	64.0	67.9
	20 T.I.	22	1,945	4,410	1,110	162	34	19.5	61.8	70.0	72.2	73.2
	21 N.T.	38	3,405	3,190	605	165	19	17.7	41.3	44.7	46.2	46.8
	Mean $\pm$ S.E.	34 $\pm$ 6	2,214 $\pm$ 407	2,313 $\pm$ 592	1,022 $\pm$ 485	486 $\pm$ 386	28 $\pm$ 9	24.9 $\pm$ 4.9	49.2 $\pm$ 5.6	56.8 $\pm$ 4.1	61.0 $\pm$ 3.6	62.1 $\pm$ 3.7
29th. administration (Day 8)	15 T.K.	53	2,239	709	888	186	38	46.1	72.4	77.9	81.6	82.8
	16 Y.K.	32	2,581	1,392	520	191	28	58.8	95.3	104.0	107.3	107.8
	17 S.S.	27	979	1,030	410	165	28	46.8	86.0	97.7	101.0	102.3
	18 H.S.	100	4,749	9,212	2,647	350	56	29.4	86.6	99.8	103.2	104.8
	19 T.A.	22	404	786	1,551	542	54	13.8	40.2	87.3	96.7	99.8
	20 T.I.	16	969	4,856	1,586	168	83	13.6	80.6	102.2	107.4	109.5
	21 N.T.	45	8,938	2,566	607	90	31	69.7	91.8	96.5	98.1	99.0
	Mean $\pm$ S.E.	42 $\pm$ 11	2,980 $\pm$ 1,134	2,936 $\pm$ 1,183	1,173 $\pm$ 305	242 $\pm$ 58	45 $\pm$ 8	39.7 $\pm$ 8.2	79.0 $\pm$ 7.1	95.1 $\pm$ 3.5	99.3 $\pm$ 3.3	100.9 $\pm$ 3.4

れており、ここで CCL の失活が起ることは容易に想像され、それが尿中濃度や尿中回収率に反映している可能性が考えられる。いずれにしても、CCL は CEX に比し体液内濃度は低めと判断するのが妥当であるが、翻って CCL の抗菌力が CEX 感受性菌にたいし *in vitro* で 2~8 倍優れていることを考慮すると、抗菌力の差に比し体液内濃度の差は小さいので、*in vivo* での治療効果ではむしろ CCL のほうが有利であるかもしれない。O. M. KORZENIOWSKI ら<sup>9)</sup>、B. R. MEYERS ら<sup>10)</sup> も同様の

考察を行ない、CEX 耐性菌を含む *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌感染症における CCL の有利性を示唆している。

次に、CCL の空腹時投与と食後投与を比較すると、食事摂取により吸収・排泄の遅れる傾向が認められた。食後投与時の血漿中濃度は投与後 2 時間にピークを示したが、これは空腹時投与より 1 時間以上遅れている。また、ピーク濃度値も空腹時投与の 1/2 程度の高さであった。尿中排泄も食後投与では排泄が遅れて開始し、

尿中濃度は空腹時投与の 1/2 程度であった。ただし、血漿中濃度の AUC の値は食事による変化が認められず、また、8 時間までの累積尿中回収率にも食事の影響は殆んど認められないことから、CCL の bioavailability には食事の影響はないものと考えられた。なお、今回の負荷食事は感染症患者の食事量より多めであったかもしれない。経口剤の消化管内の通過は食事内容により影響されることが考えられるが、CCL の吸収・排泄と食事との関係は、今後の検討が進むにつれてさらに明らかにされよう。

最後に、CCL 連続投与時の吸収・排泄動態を検討すると、各回の血漿中濃度推移には前回内服の影響が認められず、いずれも単回投与の繰りかえしとみなされた。また、尿中排泄の成績も同様の傾向を示した。これらの成績から、CCL 1 回 500 mg、6 時間ごと、7 日間の範囲では、連続投与による体内での薬剤蓄積傾向は認められないと考えられた。CCL の連続投与については、O. M. KORZENOWSKI ら<sup>9)</sup> は 1 回 250 mg、6 時間ごと、4 日間投与して同様の CEX 連続投与と比較検討し、B. R. MEYERS ら<sup>10)</sup> は 1 回投与量を 250 mg と 500 mg の 2 レベルもうけて、6 時間ごと、5 日間投与し、また H. R. BLACK ら<sup>3,5)</sup> は 1 回 1,000 mg、6 時間ごと、28 日間投与して、いずれも CCL の体内での蓄積傾向を認めなかったと述べている。我々の 1 回投与量、投与日数は、これら報告の中間に位置するので、同様の結論が得られたのは当然であろうと考えられる。

## 謝 辞

本研究における各種臨床検査は、国立大阪病院臨床検査部および塩野義製薬株式会社臨床検査室の協力を得た。また、体液内濃度測定には、塩野義製薬株式会社研究所吉田 正氏および木村靖雄氏の尽力を得た。記して深謝する次第である。

## 文 献

- 1) PRESTON, D. A. : Bacteriological evaluation of cefaclor : a new orally effective cephalosporin antibiotic. Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. 16 th., Chicago, Abstr. No. 352, 1976
- 2) 吉田 正, 亀田康雄, 元川清司, 村上和久 : Cefaclor の *in vitro* 抗菌作用. Chemotherapy 27(S-7):71~97, 1979
- 3) BLACK, H. R. ; K. S. ISRAEL, G. L. BRIER & J. D. WOLNY : Preliminary *in vitro* studies and human pharmacology. Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. 16 th., Chicago, Abstr. No. 354, 1976
- 4) BLACK, H. R. ; R. S. GRIFFITH & K. S. ISRAEL : Clinical pharmacological study of compound 99638. personal communication, 1976
- 5) BLACK, H. R. ; R. S. GRIFFITH & K. S. ISRAEL : Safty determination of multiple dose (1gr. q. 6h. for 28 days) of cefaclor : a comparison with cephalixin (1gr. q. 6h. for 28 days). personal communication, 1976
- 6) 神木照雄, 山田秀雄, 吉田 正, 菅野浩一 : Cefaclor の概要, VII. 臨床第一相試験, B 1~B 6 頁, 塩野義製薬株式会社, 1977
- 7) 村尾裕史 : Cefaclor の概要, VIII. セファクロールの外国臨床成績 (Eli Lilly 社の集計成績), A 1~A 6 頁, 塩野義製薬株式会社, 1977
- 8) KORZENIOWSKI, O. M. ; W. M. SCHELD & M. A. SANDE : Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12(2) : 157~162, 1977
- 9) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男, 岩本健三 : 腸溶性アスピリン顆粒の消化管内通過, (第 1 報) 製剤の消化管内の通過と吸収. 薬剤学 30 : 94, 1969
- 10) MEYERS, B. R. ; S. Z. HIRSCHMAN, G. WORMSER, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH : Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. J. Clin. Pharmacol. 18(4) : 174~179, 1978
- 11) FOGLESONG, M. A. ; J. W. LAMB & J. V. DIETZ : Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13(1) : 49~52, 1978

1) PRESTON, D. A. : Bacteriological evaluation of cefaclor



## PHASE I STUDY OF CEFACLOR

TERUO KAMIKI

Clinical Laboratories, Osaka National Hospital

HIDEO YAMADA and TAKAYOSHI OGUMA

Shionogi Research Laboratory, Shionogi &amp; Co. Ltd.

Cefaclor(CCL), a new cephalosporin antibiotic, was administered orally to twenty one healthy adult male volunteers to study the degree of safety and pharmacological properties. In single dose studies, 14 volunteers were randomly assigned to the doses of 250 mg and 500 mg of CCL or 250 mg of cephalexin (CEX) with or without food, then they received different dose every weekend for 4 weeks. In multiple dose studies, 7 volunteers received 500 mg of CCL in capsules every 6 hours for a week.

Tolerance of administered CCL was, in general, good and no side effect or adverse reaction was found except 3 cases with transient mild gastrointestinal disturbance in multiple dose studies.

CCL plasma concentrations usually peaked at 45 minutes after the dosing without food and steadily declined with no CCL detectable in plasma at 6 hours. The mean peak plasma levels of CCL were 7.42  $\mu\text{g/ml}$  for a 250 mg and 13.04  $\mu\text{g/ml}$  for a 500 mg and the plasma half-life calculated was about 30 minutes. During the 0- to 8- hour interval, about 70% of the total dose was excreted in urine.

From the comparative pharmacokinetic studies of CCL and CEX, the peak plasma concentration and the plasma half-life of CCL were a bit lower and shorter than those of CEX without food.

In the case of dosing 30 minutes after breakfast, CCL plasma concentrations peaked at 2 hours after the administration and the mean peak plasma levels were 3.22  $\mu\text{g/ml}$  for a 250 mg and 5.33  $\mu\text{g/ml}$  for a 500 mg. Plasma levels of CCL were clearly influenced by dosing with food, however, equivalent value of AUC (area under the curve) suggests the quite similar bioavailability of CCL by dosing without food. Urinary excretion of CCL was also delayed at first by dosing with food, but about 70% of the total dose was excreted in urine during 8 hours.

In the case of multiple dose studies, the similar patterns of plasma concentrations and urinary excretion derived from the 500 mg single dose study were seen everytime examined and no plasma accumulation of CCL was demonstrated.