

## Cefaclor : 体内動態および臨床効果

齋藤 玲・加藤康道・石川清文・上村裕樹・小田柿栄之輔

北海道大学第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院第一内科

木下与四男

札幌通信病院内科

新経口 cephalosporin 製剤 Cefaclor について体内動態と臨床効果について検討した。体内動態は、250 mg 2 回投与時の血中濃度と尿中排泄について、空腹時と食後—light meal と heavy meal—の 3 群について、6 名の健康成人男子 volunteer で cross over により行なった。血中濃度のピークは、空腹時で各 1/2 時間後 9.0, 9.3  $\mu\text{g/ml}$  であり、light meal で 1/2, 3 時間後に 4.2, 4.2  $\mu\text{g/ml}$  で、heavy meal で 2, 3 時間後に 2.4, 2.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。AUC は、3 群で有意差はなかった。尿中排泄は 10 時間までで、それぞれ 82.9, 81.0, 78.1% であった。52 例の内科的感染症に本剤 1 日 750 mg 投与し、臨床効果をみた。著効 11 例、有効 27 例、やや有効 5 例、無効 9 例で、有効率 73.1% であった。*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Haemophilus* などにより効果を示した。副作用は軽度の胃腸障害が 2 例に認められた。

## 序 文

Cefaclor, 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid, は新しい経口の cephalosporin 製剤である。本剤は広い抗菌スペクトルをもつが、特に *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* に対しては、Cephalexin より優れた抗菌力を示す。また、殺菌作用も Cephalexin より強く、短時間で速やかに溶菌すると言われる<sup>1)</sup>。本剤の体内動態と、内科的感染症に対する臨床効果について検討を行なったので報告する。

## 方 法

## 1) 体内動態

6 名の健康成人男子 volunteer— 年齢は 19~23 才、平均 20.8 才、身長は 160~177 cm, 平均 168 cm, 体重 58~70 kg, 平均 62.2 kg— に本剤 250 mg を 2 回服用した後の、吸収および排泄をみた。以下の 3 群に分けた。

a) 空腹時投与群：早朝空腹時にコップ 1 杯の水で Cefaclor 250 mg 1 capsule を服用、その後 1~2 時間に朝食を摂り、4 時間後に 2 回目の 250 mg を服用し、その 1 時間後から、食事の摂取は自由にした。採血は前、1/2, 1, 2, 4, 4 1/2, 5, 6, 8, 10 時間に行ない、採尿は 0~1, 1~2, 2~4, 4~5, 5~6, 6~8, 8~

10 時間に行なった。

b) 食後投与群：朝食摂取後 30 分に、Cefaclor 250 mg を服用し、その後 3 1/2 時間で、昼食を摂り、4 時間で 2 回目の 250 mg を服用させた。この群は、食事内容を変えて 2 群に分け、各 3 例ずつに行なった。1 群は light meal 群とし、米飯を約 100 g としたもので、他の群は heavy meal 群として、米飯を約 300 g とした群である。副食は両群共に、ほぼ同じものとした。総カロリーは、light meal 群で、朝食 208 cal, 昼食 480 cal, heavy meal 群は、朝食 528 cal, 昼食 800 cal であった。この群の採血は、前、1, 1 1/2, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 時間とし、採尿は空腹時投与群と同じに行なった。上記両検査は cross over で行なったので、1 週間の間隔をおいた。

薬剤濃度の測定は、検査菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いる薄層平板ディスク法によった。基層培地は、トリプトソイ寒天培地 (pH 7.3) を用いた。血液濃度は血漿を用い、標準曲線はプール血漿で作成した。尿は、pH 6.5 phosphate buffer で、10 倍以上に希釈し、標準曲線もこれを用いた。検体の測定はすべて実験当日に行なったので、測定前は 4°C に保存した。

本試験中、volunteer に対する薬剤の影響の有無を調査するため GOT, GPT, AI-P, LDH, BUN, Creatinine などを測定した。空腹時投与群は、前、1, 5, 10 時

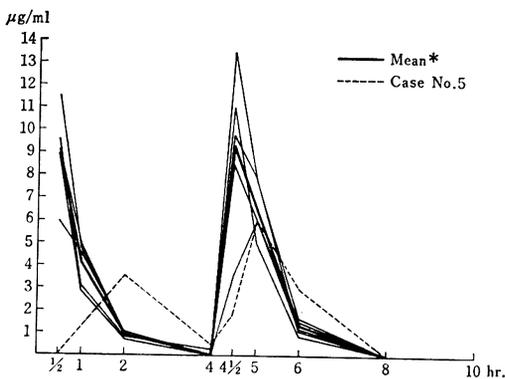
Table 1 Plasma concentration of cefaclor after twice oral doses of 250 mg to 6 healthy volunteers in the fasting state

Volunteer				Hour after administration										
No.	Age	B.L. (cm)	B.W. (kg)	Before	1/2	1	2	4	4½	5	6	8	10	
1	20	171	65	—	6.0	4.6	1.05	—	8.5	6.0	1.2	—	—	
2	20	169	60	—	11.5	4.8	1.05	—	13.5	8.0	1.7	—	—	
3	23	160	58	—	8.8	2.9	0.7	—	3.6	6.0	1.5	—	—	
4	21	177	70	—	9.1	5.0	0.92	—	9.8	8.0	1.1	—	—	
5	19	164	60	—	—	1.15	3.6	0.41	1.85	6.1	3.0	—	—	
6	22	167	60	—	9.6	3.1	0.8	0.3	11.0	5.1	0.87	—	—	
Mean ± S.D.*				—	9.0 ± 2.0	4.1 ± 1.0	0.9 ± 0.2	0.06 ± 0.13	9.3 ± 3.7	6.6 ± 1.3	1.3 ± 0.3	—	—	

\* Mean value is calculated of 5 volunteers except No.5

( $\mu\text{g/ml}$ )

Fig. 1 Plasma concentration of cefaclor after twice oral doses of 250 mg to 6 healthy volunteers in the fasting state



間、食後投与群は、前、2、6、10 時間に検査を行なった。

## 2) 臨床症例

1977 年 11 月より 1978 年 5 月までに受診した内科的感染症 52 例について、Cefaclor の効果の検討を行なった。症例は呼吸器感染症 31 例（急性気管支炎 18 例、慢性気管支炎 2 例、急性扁桃炎 7 例、急性咽頭炎 4 例）、尿路感染症 20 例（急性膀胱炎 14 例、慢性膀胱炎 5 例、急性腎盂炎 1 例）、急性胆のう炎 1 例である。

症例の年齢は 18~81 才で、性別は男 12 例、女 40 例であった。尿路感染症はすべて女性であり、そのため女性が多くなった。入院 7 例、外来 45 例で外来患者

が多かった。重症度は、軽症 23 例、中等症 28 例、重症 1 例であった。

本剤の投与方法は、1 日 750 mg を 3 回に分けて投与した。投与時間は、朝食の前後、午後 2~3 時、夕食後から就寝前の 3 回で、患者により多少の差はあった。投与期間は、3~19 日間であるが、7 日間以内のものが大部分であった。

効果判定の指標は、細菌学的効果と、臨床効果でみた。細菌学的検査は、病巣部位よりの検体の培養により行なった。呼吸器感染症では喀痰や咽頭 swab の培養により検出された菌を示したが、起炎菌とし得ない菌のみの場合は normal flora とした。しかし、明らかな膿性痰があり、治療によりそれが改善された場合は、痰の性状の改善の度合で、判定を行なった。尿路感染症の場合は、従来の方法に従った。菌消失、菌減少、菌不変、再発、菌交代の 5 段階で判定した。検出菌についての薬剤感受性は、Cefaclor の disc を用い、その阻止帯長により 3 段階に当てた。>19 mm を  $\pm$ 、14~18 mm を  $+$ 、<13 mm を  $-$  として示した。

臨床効果の判定は、自覚症状の改善などを基準として、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。

本剤の投与前後で、血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板など)、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P など)、腎機能検査 (BUN, Creatinine など) と直接クームス試験などを行なった。

## 結 果

### 1) 体内動態

Table 2 Plasma concentration of cefaclor after twice oral doses of 250 mg to 6 healthy volunteers in the with food state (No. 1, 2, 3 with light meal and No. 4, 5, 6 with heavy meal)

Volunteer				Hour after administration										
No.	Age	B.L. (cm)	B.W (kg)	Before	1	1½	2	3	4	5	6	7	8	10
1	20	171	65	—	4.5	1.9	0.8	0.22	—	—	1.8	4.5	1.5	—
2	20	169	60	—	1.95	6.6	4.2	1.35	0.43	0.29	1.6	5.6	3.0	—
3	23	160	58	—	2.0	4.2	3.5	1.2	0.49	1.1	2.5	2.4	2.1	—
Mean ± S.D.				—	2.8 ±1.5	4.2 ±2.4	2.8 ±1.8	0.9 ±0.6	0.3 ±0.3	0.5 ±0.6	2.0 ±0.5	4.2 ±1.6	2.2 ±0.8	—
4	21	177	70	—	1.7	2.6	3.3	2.1	0.82	0.74	2.7	3.1	1.95	0.3
5	19	164	60	—	0.9	1.65	2.4	2.0	0.9	0.51	1.1	2.25	2.2	0.32
6	22	167	60	—	2.6	2.2	1.55	1.6	0.88	1.8	1.8	1.9	1.2	0.68
Mean ± S.D.				—	1.7 ±0.9	2.2 ±0.5	2.4 ±0.9	1.9 ±0.3	0.9 ±0.04	1.0 ±0.7	1.9 ±0.8	2.4 ±0.6	1.8 ±0.5	0.4 ±0.2

Fig. 2 Plasma concentration of cefaclor after twice oral doses of 250 mg to 6 healthy volunteers in the with food state (3 of light meal and 3 of heavy meal)

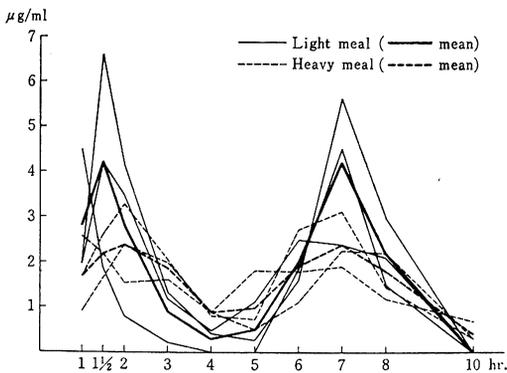
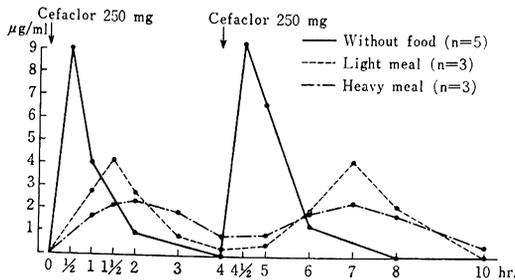


Fig. 3 Mean plasma concentration of cefaclor in each group



a) 空腹時投与群：結果は Table 1, Fig. 1 に示した。No. 5 (Fig. 1 の点線で示した例) は 1 回目薬剤投与前に牛乳を飲んだことが判明し、そのための影響で血中濃度に差が出たとして、平均値の算出から除外した。1 回目投与のピークは ½ 時間で 6.0~11.5  $\mu\text{g/ml}$  を示し、平均 9.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後濃度は急激に下降し、4 時間では 1 例を除いて測定限界値以下となった。2 回目投与後でもピークは 30 分で 3.6~13.5  $\mu\text{g/ml}$  で、平均 9.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 回目より高い傾向を示したが、バラツキもあり、食事による影響が残っていると考えた。その後濃度は、1 回目と同様、急激に下降し、4 (8), 6 (10) 時間いずれも限界値以下であった。

b) 食後投与群：結果は Table 2, Fig. 2 に示した。light meal 群では 1 回目のピークが 1½ 時間で 1.9~6.6  $\mu\text{g/ml}$  で、平均 4.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。No. 1 は 1 時間にピークを示した。

濃度の減少は緩やかで、4 時間で平均 0.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。2 回目のピークは 3 (7) 時間で、2.4~5.6  $\mu\text{g/ml}$  で平均 4.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。No. 3 は 2 (6) 時間にピークがあった。以後漸減して、6 (10) 時間では限界値以下であった。Heavy meal 群では、1 回目のピークが 2 時間で 1.55~3.3  $\mu\text{g/ml}$  で平均 2.4  $\mu\text{g/ml}$  でその後の減少も少なく、4 時間で平均 0.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。2 回目のピークは 3 (7) 時間で 1.9~3.1  $\mu\text{g/ml}$  で、平均 2.4  $\mu\text{g/ml}$  となり、以後ゆっくり減少して、6 (10) 時間でも、なお 0.3~0.68  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 0.4  $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Urinary excretion of cefaclor after twice oral doses of 250 mg to 6 healthy volunteers in the fasting state

Volunteer	Hour after administration							Total (mg)	Recovery rate (%)	
	0~1	1~2	2~4	4~5	5~6	6~8	8~10			
1	$\mu\text{g/ml}$	530	960	130	2,350	2,350	300	31	386.6	77.3
	ml	236	58	135	39	31	69	95		
	mg	125.1	55.7	17.6	91.7	72.9	20.7	2.9		
2	$\mu\text{g/ml}$	980	580	90	960	1,800	330	22.5	436.6	87.3
	ml	177	83	153	120	35	63	98		
	mg	173.5	48.1	13.8	115.2	63.0	20.8	2.2		
3	$\mu\text{g/ml}$	980	980	78	780	980	200	14.5	407.9	81.6
	ml	148	46	132	108	97	133	111		
	mg	145.0	45.1	10.3	84.2	95.1	26.6	1.6		
4	$\mu\text{g/ml}$	6,750	2,900	340	5,500	2,700	270	22	469.6	93.9
	ml	20	46	38	33	25	57	101		
	mg	135.0	45.1	12.9	181.5	67.5	15.4	2.2		
5	$\mu\text{g/ml}$	32	940	720	1,150	560	360	25	336.1	67.2
	ml	190	105	82	46	144	101	97		
	mg	6.1	98.7	59.0	52.9	80.6	36.4	2.4		
6	$\mu\text{g/ml}$	500	335	46	930	1,175	180	26	450.3	90.1
	ml	355	100	218	172	48	64	53		
	mg	177.5	33.5	10.0	160.0	56.4	11.5	1.4		
Mean mg	127.0	56.0	20.6	114.3	72.6	21.9	2.1	414.5	82.9	

/ml の濃度を示していた。

以上の 3 群の平均値のみを比較したものを Fig. 3 に示した。それぞれ 2 峰性であるが、食事の影響と思われる血中濃度のピーク値の低下、濃度の持続性が認められ、食事の量による影響も認められるようであった。この成績から、血中濃度の有意差検定を行なうと、空腹時投与のピーク値は、食後投与のピーク値のいずれよりも、有意に高い値を示した。しかし、逆に heavy meal の 4 時間と、食後投与の 8 時間の両群の血中濃度は、空腹時投与のそれより有意に高い値を示した。Light meal と heavy meal の間に差はなかった。また、この検査成績より算出した Area Under the Curve (AUC) では、空腹時投与の方がやや大きい値を示したが、食後投与に較べて有意差はなかった。このことから、食事に

より血中濃度のピークは低下するが、持続性があり、吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられる。

尿中排泄は Table 3, 4 に示した。空腹時投与では、薬剤投与後 0~1 時間で 50% 近くのものが排泄され、尿中濃度は尿量にも影響されるが、500  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を示し、中には 6,000  $\mu\text{g/ml}$  以上の極めて高濃度のものもあった。10 時間までの合計排泄率では 67.2~93.9% で、平均 82.9% であった。食後投与では、0~1 時間の排泄率よりむしろ 1~2 時間の排泄率の方が高く、血中濃度と相関する結果であった。尿中濃度は、空腹時に較べて、やや低いのが、持続しており、4,000  $\mu\text{g/ml}$  以上の高濃度を示したのものもあった。10 時間の合計排泄率では、light meal 群で 78.1~82.8% で平均 81.0%、heavy meal 群で 73.7~80.4% で平均 78.1%

Table 4 Urinary excretion of cefaclor after twice oral doses of 250 mg to 6 healthy volunteers in the with food state (No.1, 2, 3 with light meal and No. 4, 5, 6 with heavy meal)

Volunteer	Hour after administration							Total (mg)	Recovery rate (%)	
	0~1	1~2	2~4	4~5	5~6	6~8	8~10			
1	$\mu\text{g/ml}$	540	190	33	16	410	590	220	414.0	82.8
	ml	243	356	705	110	63	220	157		
	mg	131.2	67.6	23.3	1.8	25.8	129.8	34.5		
2	$\mu\text{g/ml}$	82.5	2,000	780	105	150	550	180	390.7	78.1
	ml	53	71	82	71	99	218	211		
	mg	4.4	142.0	64.0	7.5	14.9	119.9	38.0		
3	$\mu\text{g/ml}$	340	4,300	740	155	430	320	170	411.2	82.2
	ml	32	30	74	107	138	298	263		
	mg	10.9	129.0	54.8	16.9	59.3	95.4	44.9		
Mean mg	48.8	112.9	47.4	8.7	33.3	115.0	39.1	405.2	81.0	
4	$\mu\text{g/ml}$	215	1,400	380	96	300	270	125	402.2	80.4
	ml	49	57	239	210	231	327	346		
	mg	10.5	79.8	90.8	20.2	69.3	88.3	43.3		
5	$\mu\text{g/ml}$	195	1,175	1,450	430	350	330	155	368.6	73.7
	ml	47	45	60	76	90	263	442		
	mg	9.2	52.9	87.0	32.7	31.5	86.8	68.5		
6	$\mu\text{g/ml}$	975	1,850	740	120	975	260	340	400.4	80.1
	ml	52	32	108	255	75	189	170		
	mg	50.7	59.2	79.9	30.6	73.1	49.1	57.8		
Mean mg	23.5	64.0	85.9	27.8	58.0	74.7	56.5	390.4	78.1	

であった。排泄率では 3 群に大きな差はなかった。

なお、本試験中に行なった血液生化学的検査成績を Table 5, 6 に示したが、特に異常を示したものはなかった。

## 2) 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 7, 8 に示した。診断別で臨床効果をまとめたものを Table 9 に示した。急性気管支炎 18 例で、著効 2 例、有効 9 例であるが、無効 5 例と多かった。これら無効例はウィルス感染症の可能性が高く、本剤使用中に症状の改善は認められなかった。慢性気管支炎の 1 例は、*K. pneumoniae* を検出したが著効であった。他の 1 例は *H. influenzae* が検出され、この菌は消失したが、膿性痰増加し無効と

判定した。しかし、略痰中より有意の菌が検出されず、菌交代の疑いとされた。急性扁桃炎 7 例、急性咽頭炎 4 例は、いずれも 100% の有効率であった。急性膀胱炎の 14 例は、全例 *E. coli* が検出され、著効、有効が 13 例であった。慢性膀胱炎は、検出菌は *E. coli* が主体であったが、無効が 3 例で効果が悪かった。全症例 52 例で、著効 11 例、有効 27 例、やや有効 5 例、無効 9 例で、有効率は 73.1% であった。

細菌学的効果をまとめて Table 10 に示した。病巣から検出された菌の Cefaclor のディスク感受性は、一覧表に示しているが、検査した 42 株中 32 株は  $\pm$  であり、感受性菌が大部分であった。慢性膀胱炎からの検出菌の感受性が低く、効果も悪かった。*S. aureus*, *S. pneu-*

Table 5 Laboratory findings of 6 healthy volunteers in the fasting state

Volunteer	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KA)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
1	0 hr.	18	13	5.5	204	12	0.8
	1 hr.	18	16	5.2	166	10	0.8
	5 hr.	18	13	5.5	164	9	0.6
	10 hr.	17	14	5.3	190	10	0.6
2	0 hr.	19	15	4.7	234	12	1.2
	1 hr.	16	8	4.6	174	13	0.9
	5 hr.	16	11	4.6	200	15	0.8
	10 hr.	16	8	4.5	180	16	1.0
3	0 hr.	13	5	7.3	186	21	0.8
	1 hr.	14	6	7.0	196	19	1.0
	5 hr.	16	8	7.5	230	17	1.0
	10 hr.	12	7	7.1	188	17	0.8
4	0 hr.	18	14	7.0	242	16	1.0
	1 hr.	16	13	6.4	210	14	1.0
	5 hr.	16	13	6.6	212	13	0.8
	10 hr.	16	11	6.4	200	13	0.8
5	0 hr.	19	21	6.3	194	14	0.8
	1 hr.	16	21	6.3	182	15	0.8
	5 hr.	15	19	6.2	208	15	1.0
	10 hr.	12	18	5.6	168	16	1.0
6	0 hr.	15	7	3.6	222	16	0.8
	1 hr.	15	7	3.5	234	16	0.8
	5 hr.	15	8	3.5	218	14	
	10 hr.	16	12	3.4	200	14	1.3

*moniae*, *E. coli*, *H. influenzae*などで、菌消失が多く有効であった。なお、normal flora については、前述したが、膿性痰が持続した症例が、急性気管支炎で4例認められ、菌不変と判定した。Normal flora を除いて検出菌42株中30株が菌消失し、菌消失率は71.4%であった。

副作用は、嘔気1例、胃部不快感および上腹部痛の1例の計2例であるが、いずれも軽度で、薬剤の投与中止をする程ではなかった。

Cefaclor 投与の前後における臨床検査成績は Table 11 にまとめて示したが、異常値を示したものは全くなかった。

#### 考 案

Cefaclor は Cephalexin の3位の側鎖のメチル基が、クロールに変わったものであるが、この変換により、抗菌力の改善、拡大が認められ、とくに短時間に強い殺菌作用を示すことが認められている。Cephalexin に較

Table 6 Laboratory findings of 6 healthy volunteers in the with food state

Volunteer	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KA)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
1	0 hr.	10	6	6.8	260	11	2.3
	2 hr.	13	6	7.2	264	9	0.9
	6 hr.	11	6	7.2	244	11	0.9
	10 hr.	12	8	7.8	396	11	0.8
2	0 hr.	9	7	9.0	272	15	1.1
	2 hr.	16	8	8.4	264	16	0.9
	6 hr.	11	6	7.6	228	13	1.1
	10 hr.	13	6	8.0	312	15	0.8
3	0 hr.	12	8	4.4	236	11	0.7
	2 hr.	9	6	3.6	236	10	0.9
	6 hr.	4	4	3.6	204	11	0.7
	10 hr.	11	4	3.6	260	12	0.8
4	0 hr.	12	6	4.8	240	12	1.1
	2 hr.	13	6	4.4	208	10	0.8
	6 hr.	12	6	5.0	224	9	0.9
	10 hr.	18	8	5.2	352	10	0.9
5	0 hr.	20	22	7.0	256	11	0.9
	2 hr.	12	20	6.4	240	11	0.9
	6 hr.	10	18	6.2	244	12	0.8
	10 hr.	14	20	6.6	380	12	0.8
6	0 hr.	14	12	6.0	236	9	0.8
	2 hr.	14	14	6.2	224	9	0.8
	6 hr.	16	18	6.0	248	10	0.9
	10 hr.	22	16	6.6	332	12	0.9

べて *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対する抗菌力は数倍以上といわれる。これら抗菌作用の特長をもつ Cefaclor の体内動態と臨床効果について検討を行なった。

体内動態は、Cefaclor の吸収性と食事による影響についてみた。まず、空腹時における 250 mg 2 回投与の結果では、いずれもピークが 1/2 時間にあつて、9.0, 9.3  $\mu\text{g/ml}$  であった、この値は KORZENIOWSKI ら<sup>2)</sup>の 6.01  $\mu\text{g/ml}$  や、他の報告<sup>1)</sup>の約 8  $\mu\text{g/ml}$  よりやや高い値であった。それぞれ 4 時間後には、限界値以下とな

り、排泄の速いことを示した。食事の影響については、米飯 100 g の light meal 群と 300 g の heavy meal 群に分けて検討したが、食事の量が増すにつれて、血中濃度のピークは低くなり、かつ時間が遅れる傾向を示した。しかし、濃度の持続が認められ、AUC はあまり変化を受けず、食事による吸収効率の差は少なく、ただ吸収時間の差のみであると考えられた。治療上、血中濃度の高さを必要とするものは空腹時に、持続性を必要とするものは食後に投与するという使い分けをするべきであろう。

Table 7 Clinical course of cefaclor therapy by patients with respiratory tract infections

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Cefaclor		
						Daily (mg X times)	Days	Total (g)
1. K.T.	30	M	62	Bronchitis acuta	—	250 X 3	3	2.25
2. Y.N.	70	M	47	Bronchitis acuta	D.M. Coronary failure	250 X 3	7	5.25
3. S.Y.	37	M	58	Bronchitis acuta	—	250 X 3	7	5.25
4. Z.Y.	60	M	60	Bronchitis acuta	D.M. Hypertension	250 X 3	4	3.0
5. K.Y.	81	F	39	Bronchitis acuta	Hypertension Coronary sclerosis	250 X 3	7	5.25
6. T.O.	61	F	56	Bronchitis acuta	D.M. Hypertension	250 X 3	7	5.25
7. H.O.	33	M	60	Bronchitis acuta	—	250 X 3	5	3.75
8. T.K.	55	F	70	Bronchitis acuta	Hypertension	250 X 3	7	5.25
9. H.I.	60	F	50	Bronchitis acuta	—	250 X 3	7	5.25
10. U.M.	45	F	46	Bronchitis acuta	—	250 X 3	7	5.25
11. T.F.	50	F	53	Bronchitis acuta	R.A.	250 X 3	8	6.0
12. K.O.	47	F	53	Bronchitis acuta	Hypochromic anemia	250 X 3	5	3.75
13. Y.T.	34	F	53	Bronchitis acuta	—	250 X 3	5	3.75
14. M.O.	29	M	60	Bronchitis acuta	—	250 X 3	5	3.75
15. T.T.	30	M	65	Bronchitis acuta	Angina pectoris Gout	250 X 3	4	3.0
16. F.M.	39	M	60	Bronchitis acuta	—	250 X 3	6	4.5
17. N.E.	46	F	50	Bronchitis acuta	—	250 X 3	7	5.25
18. H.Y.	37	F	53	Bronchitis acuta	—	250 X 3	19	14.25
19. M.N.	68	M	68	Bronchitis chronica	D.M. Coronary sclerosis	250 X 3	7	5.25
20. K.K.	58	M	62	Bronchitis chronica	Hypertension	250 X 3	7	5.25
21. M.K.	47	F	52	Tonsillitis acuta	—	250 X 3	4	3.0
22. H.K.	45	M	64	Tonsillitis acuta	—	250 X 3	5	3.75
23. R.N.	40	F	55	Tonsillitis acuta	—	250 X 3	5	3.75
24. F.S.	48	F	51	Tonsillitis acuta	Hypertension	250 X 3	5	3.75
25. Y.H.	18	F	49	Tonsillitis acuta	—	250 X 3	7	5.25
26. K.K.	18	F	48	Tonsillitis acuta	—	250 X 3	5	3.75
27. S.T.	43	F	47	Tonsillitis acuta	Hyperthyroidism Sinus tachycardia	250 X 3	7	5.25
28. F.T.	26	M	63	Pharyngitis acuta	—	250 X 3	7	5.25
29. T.T.	47	F	43	Pharyngitis acuta	Hypertension	250 X 3	7	5.25
30. R.T.	66	F	41	Pharyngitis acuta	Hypertension Coronary sclerosis	250 X 3	7	5.25
31. E.K.	49	F	56	Pharyngitis acuta	D.M.	250 X 3	5	3.75

Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect	Remarks
Organisms	Cefaclor disc	Response			
<i>H. parainfluenzae</i>	++	Cure	Good	—	
<i>Pneumococcus</i> <i>H. influenzae</i>	++ ++	Cure	Good	—	
Normal flora		Cure	Good	—	
<i>Pneumococcus</i>	++	Decreased	Good	—	
<i>H. influenzae</i>	++	Cure	Good	—	
<i>Pneumococcus</i>	++	Cure	Excellent	—	
Not tested			Excellent	—	
<i>Pneumococcus</i>	++	Cure	Good	—	
Normal flora		Cure	Good	—	
Normal flora		Cure	Good	—	
<i>H. influenzae</i>	—	Cure	Good	—	
<i>H. influenzae</i>	—	Decreased	Fair	—	
Normal flora		Persisted	Failure	—	
Normal flora		Persisted	Failure	—	
Normal flora		Persisted	Failure	—	
<i>Klebsiella</i>	+	Persisted	Failure	—	
Normal flora		Persisted	Failure	—	
Normal flora		Decreased	Fair	Nausea	
<i>H. influenzae</i>	++	Superinfection (?)	Failure	—	
<i>K. pneumoniae</i>	+	Cure	Excellent	—	
<i>S. aureus</i>	++	Cure	Excellent	—	
<i>S. aureus</i>	++	Cure	Good	—	
<i>S. aureus</i>	++	Cure	Good	—	
<i>S. aureus</i>	++	Cure	Good	—	
<i>S. aureus</i>	++	Cure	Good	—	
<i>S. aureus</i>	++	Cure	Good	—	
Normal flora		Cure	Good	—	
Normal flora		Cure	Good	—	
Normal flora		Cure	Excellent	—	
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	++	Decreased	Good	Gastric discomfort (dull pain)	
<i>Pneumococcus</i>	++	Cure	Good	—	

Table 8 Clinical course of cefaclor therapy by patients with urinary tract infections and a cholecystitisacuta

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Cefaclor		
						Daily (mg × times)	Days	Total (g)
32. K.M.	58	F	62	Cystitis acuta	—	250 × 3	7	5.25
33. M.I.	60	F	62	Cystitis acuta	D.M.	250 × 3	7	5.25
34. K.S.	51	F	65	Cystitis acuta	D.M.	250 × 3	4	3.0
35. M.S.	74	F	47	Cystitis acuta	Hypertension	250 × 3	5	3.75
36. Y.N.	77	F	68	Cystitis acuta	D.M. Hypertension	250 × 3	5	3.75
37. S.F.	47	F	59	Cystitis acuta	—	250 × 3	3	2.25
38. M.S.	51	F	50	Cystitis acuta	—	250 × 3	4	3.0
39. F.S.	48	F	61	Cystitis acuta	D.M.	250 × 3	4	3.0
40. E.K.	42	F	47	Cystitis acuta	—	250 × 3	3	2.25
41. H.N.	46	F	53	Cystitis acuta	—	250 × 3	3	2.25
42. S.N.	74	F	55	Cystitis acuta	Angina pectoris	250 × 3	3	2.25
43. S.Y.	77	F	57	Cystitis acuta	Apoplexy D.M.	250 × 3	5	3.75
44. S.M.	76	F	57	Cystitis acuta	D.M.	250 × 3	5	3.75
45. Y.T.	63	F	58	Cystitis acuta	Hypertension	250 × 3	5	3.75
46. T.M.	69	F	68	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	250 × 3	7	5.25
47. K.K.	71	F	50	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	250 × 3	7	5.25
48. S.H.	72	F	40	Cystitis chronica	D.M. Hypertension Angina pectoris	250 × 3	7	5.25
49. H.I.	61	F	48	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	250 × 3	5	3.75
50. A.I.	68	F	49	Cystitis chronica	D.M.	250 × 3	7	5.25
51. K.I.	36	F	50	Pyelitis acuta	—	250 × 3	11	8.25
52. Y.H.	34	F	55	Cholecystitis acuta	Hyperthyroidism	250 × 3	7	5.25

Bacteriological finding			Clinical effect	Side effect	Remarks
Organisms	Cefaclor disc	Response			
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	+	Superinfection	Fair	-	<i>Proteus morganii</i>
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Excellent	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Excellent	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Excellent	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Excellent	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Excellent	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	++	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i>	+	Cure	Good	-	
<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	- -	Superinfection	Failure	-	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>E. coli</i>	+	Cure with relapse	Failure	-	<i>Enterococcus</i>
<i>E. coli</i>	++	Decreased	Fair	-	
<i>K. pneumoniae</i>	+	Decreased	Failure	-	
<i>E. coli</i>	++	Superinfection	Fair	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	++	Decreased	Good	-	

Table 11 Laboratory findings before and after cefaclor therapy

Case	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $\times 10^3$ )		Platelet ( $\times 10^4$ )		GOT (U)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. K.T.	475		14.9		47.5		5.6					28
2. Y.N.	448	447	14.1	14.0	45.0	44.0	6.5	5.3			22	17
3. S.Y.	525		16.3		49.0		8.7					31
4. Z.Y.	337		11.8		34.5		6.2				16	24
5. K.Y.	361	376	11.1	12.3	33.0	36.0	14.1	4.0	12.6	21.6	49	43
6. T.O.	402	415	12.9	13.1	38.0	40.0	8.8	9.7			17	17
7. H.O.	481	484	14.9	15.0	42.0	42.1	5.2	4.4	24.8	23.8	14	12
8. T.K.	435	420	13.7	13.5	41.0	38.0	8.5	5.3			25	25
9. H.I.	527	506	15.2	15.0	43.0	43.0	9.1	7.4	20.0	18.0	14	13
10. U.M.	460	457	14.3	14.3	43.0	43.0	8.5	6.1	17.0	19.0	11	12
11. T.F.	402	405	12.3	12.3	35.1	35.6	4.9	4.8	21.2	19.7	16	14
12. K.O.	338	322	5.3	5.5	17.9	17.9	14.7	9.2	18.7	32.0	13	12
13. Y.T.	436	406	13.2	12.5	38.6	36.2	4.4	5.8	14.6	24.6	17	15
14. M.O.	494	467	14.7	13.7	41.9	39.5	8.7	7.5	17.0	24.0	22	22
15. T.T.	524	524	16.9	16.6	48.0	47.6	6.4	6.7	21.5	24.9	16	16
16. F.M.	457	447	14.6	14.2	41.3	40.5	6.6	5.5	23.5	19.0	14	20
17. N.E.	424	410	13.1	12.8	37.7	36.0	6.8	5.2	25.2	20.9	16	21
18. H.Y.	456	397	12.5	10.6	37.1	32.0	5.2	3.2	19.6	19.2	7	27
19. M.N.	357	365	11.7	11.8	35.0	34.0	8.5	7.9			18	
20. K.K.	434	411	13.4	13.0	43.0	40.0	11.9	8.0			25	15
21. M.K.	490	481	16.0	15.7	40.0	40.0	10.2	6.8	16.0	20.0	15	13
22. H.K.	485	466	15.0	14.8	41.0	40.0	10.6	7.5	19.0	21.0	16	15
23. R.N.	482	475	15.5	15.2	42.0	41.0	10.7	7.5	21.0	19.0	10	14
24. F.S.	469	487	15.0	15.4	41.0	40.0	10.4	8.0	18.0	19.0	15	13
25. Y.H.	466	481	14.3	14.4	40.0	41.0	11.6	6.9	18.0	20.0	12	16
26. K.K.	459	470	14.5	14.6	40.0	41.0	10.1	6.5	19.0	21.0	12	14
27. S.T.	443	430	12.4	12.6	38.0	38.0	9.7	5.6			13	
28. F.T.	498		14.9		48.0		11.0	6.9				24
29. T.T.	447	425	15.2	14.8	45.0	40.0	6.1	5.4			19	
30. R.T.	362		12.2		37.0		6.4		23.2		30	
31. E.K.	410	411	12.6	12.8	38.0	38.0	15.0	5.2			15	19

GPT (U)		Al-P (K.A)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Coombs direct		Remarks
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
	13		7.3		15.5		0.88			
8	8	9.1	8.0	14.7	10.9	0.76	0.87			
	17		9.5		14.4		1.01			
18	13		6.8	14.6	20.4					
40	40	9.5	10.7	15.1	12.6	0.82	0.99		-	
8	7		5.2	19.2	21.6	0.86	0.80		-	
6	6	6.3	7.0	16.0	17.0	1.20	1.20	-	-	
16	13			14.6	14.4					
12	15	5.0	5.0	10.0	10.0	0.80	0.90	-	-	
11	14	5.0	5.0	10.0	10.0	0.80	0.80	-	-	
8	9	7.4	6.9	10.0	10.0		1.10	-	-	
6	6	6.3	5.4	11.0	9.0			-	-	
2	14	3.9	3.9	10.0	13.0	1.00	0.80	-	-	
36	20	6.1	5.6	15.0	15.0	1.10	1.20	-	-	
13	16	7.9	7.8	15.0	17.0	1.20	1.30	-	-	
11	10	8.0	7.0	19.0	17.0	1.10	1.20	-	-	
10	9	6.5	7.3	12.0	13.0	1.10		-	-	
5	7	4.0	3.0	13.0	11.0	0.90	0.90	-	-	
7				29.1		1.08			-	
8	9	8.0	7.9	23.7	22.0	0.82	0.90	-	-	
18	16	7.0	6.0	13.0	10.0	0.90	0.90	-	-	
20	16	6.0	6.0	13.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
14	12	5.0	6.0	10.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
18	13	6.0	6.0	10.0	10.0	0.80	0.90	-	-	
10	18	6.0	7.0	10.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
10	16	5.0	5.0	10.0	10.0	0.80	0.90	-	-	
5				10.1	12.2					
	36		5.7		11.4		0.62			
15				13.5	13.5	0.61				
11		8.5		13.4		0.80				
6	10		7.2	16.0	13.8	0.92	0.90			

Table 11 Laboratory findings before and after cefaclor therapy (cont'd)

Case	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $\times 10^3$ )		Platelet ( $\times 10^4$ )		GOT (U)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
32. K.M.	465	475	13.4	15.3	41.0	47.5	12.8	11.8			11	
33. M.I.	391	381	11.9	12.0	35.0	35.0	7.8	7.2	22.6	30.3	19	17
34. K.S.	463	471	14.5	14.5	41.0	41.0	8.5	8.0	16.0	17.0	21	20
35. M.S.	415	400	14.0	14.0	38.0	37.0	9.4	7.5	20.0	22.0	18	22
36. Y.N.	425	445	14.0	14.2	39.0	40.0	8.9	7.7	16.0	18.0	14	16
37. S.F.	450	442	14.3	14.1	39.0	39.0	8.8	7.1	19.0	20.0	18	16
38. M.S.	467	454	15.0	15.0	41.0	41.0	9.1	8.4	16.0	17.0	12	14
39. F.S.	458	465	14.3	14.4	40.0	40.0	8.8	6.5	17.0	20.0	15	14
40. E.K.	439	450	14.5	14.6	41.0	41.0	8.9	8.0	17.0	20.0	15	10
41. H.N.	451	468	14.8	15.0	40.0	41.0	8.6	7.7	16.0	18.0	18	16
42. S.N.	482	495	15.0	15.0	40.0	40.0	8.9	7.2	21.0	18.0	27	25
43. S.Y.	428	441	14.5	14.4	40.0	40.0	8.9	7.9	16.0	19.0	18	16
44. S.M.	480	471	14.7	14.7	40.0	40.0	9.1	7.0	18.0	21.0	11	12
45. Y.T.	457	460	13.1	14.5	40.0	42.0	7.4	10.1	21.3	22.0	29	
46. T.M.	381	365	11.7	11.0	33.0	33.0	8.4	3.5	10.2	11.8	24	21
47. K.K.	418	447	12.7	14.1	39.0	43.0	5.8	5.0	18.2	20.2	21	19
48. S.H.	312	321	9.9	9.8	30.0	29.0	4.5	4.2	31.8	30.9	28	32
49. H.I.	358	378	11.2	11.3	32.0	33.0	10.8	9.9			22	16
50. A.I.	421	416	14.2	14.0	39.0	39.0	8.8	8.4	18.0	21.0	14	11
51. K.I.	380	398	13.3	13.3	41.0	40.0	13.1	14.6			50	
52. Y.H.	400	395	12.4	12.5	38.0	39.0	11.8	6.6			22	17

GPT (U)		Al-P (K-A)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Coombs direct		Remarks
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
3		8.7		13.2		0.64				
7	8	5.5	5.9	13.0	11.8	1.00	0.87		-	
19	22	6.0	6.0	15.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
21	24	6.0	5.0	15.0	13.0	0.90	0.80	-	-	
12	10	5.0	5.0	15.0	10.0	0.80	0.80	-	-	
14	17	6.0	6.0	10.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
10	11	6.0	6.0	10.0	10.0	0.80	0.80	-	-	
16	14	5.0	5.0	12.0	10.0	0.80	0.70	-	-	
15	14	5.0	5.0	12.0	10.0	0.80	0.80	-	-	
15	16	5.0	5.0	10.0	10.0	0.80	0.70	-	-	
19	20	5.0	5.0	10.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
12	20	6.0	6.0	13.0	10.0	0.90	0.80	-	-	
9	14	5.0	5.0	10.0	10.0	0.80	0.80	-	-	
14				21.5		1.03				
14	10	9.2	8.9	11.5	11.1	0.74	0.74		-	
11	8	2.4	8.0	12.9	12.0	0.61	0.70			
11	18	4.0	4.4	19.3	17.6	0.72	0.65		-	
7	5	5.3	3.9	30.3	21.4	1.84	1.85			
12	12	5.0	5.0	13.0	13.0	0.90	0.90	-	-	
52		8.6		6.5		0.84				
16	2	6.9	5.0	15.9	13.3	0.93	0.72			

Table 9 Summary of clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Failure	Efficacy rate (%)
Bronchitis acuta	18	2	9	2	5	61.1
Bronchitis chronica	2	1			1	50.0
Tonsillitis acuta	7	1	6			100
Pharyngitis acuta	4	1	3			100
Total of RTI	31	5	18	2	6	74.2
Cystitis acuta	14	6	7	1		92.9
Cystitis chronica	5		1	1	3	20.0
Pyelitis acuta	1			1		0
Total of UTI	20	6	8	3	3	70.0
Cholecystitis acuta	1		1			100
Total	52	11	27	5	9	73.1

Table 10 Summary of bacteriological response

Group of patient	Isolates	No. of strain	Cure	Decreased	Persisted	Cure with relapse	Super-infection
RTI	<i>S. aureus</i>	6	6				
	<i>β-Streptococcus</i>	1		1			
	<i>Pneumococcus</i>	5	4	1			
	<i>H. influenzae</i>	5	4				1
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1				
	<i>Klebsiella</i>	2	1		1		
	Normal flora	11	6	1	4		
	Total	31	22	3	5		1
UTI	<i>E. coli</i>	19	14	1		1	3
	<i>Klebsiella</i>	1		1			
	<i>Enterococcus</i>	1					1
	Total	21	14	2	0	1	4
Cholecystitis	<i>E. coli</i>	1		1			

尿中排泄率は、2 回投与で 10 時間までの合計でみたが、3 群ともに 80% 前後というよい排泄率を示し、AUC と共に吸収の差のないことを示した。

臨床成績については、52 例の内科的感染症について行なった。総合の臨床効果は、著効 11 例、有効 27 例、やや有効 5 例、無効 9 例で、有効率は 73.1% であった。この成績は、他の報告<sup>1)</sup> より有効率が劣るが、その理由として、急性気管支炎でウィルス感染症と思われる無効例が 5 例含まれ、また慢性膀胱炎に無効例が多かったためであると考ええる。検出菌別では、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Haemophilus* などにより除菌効果を示した。

*Klebsiella* は 3 例あったが、1 例菌消失したのみで、他は菌の存続をみた。

副作用は、軽度の胃腸症状が 2 例に認められたのみ

で、その他検査上にも異常がなく、安全性はよかった。

以上、Cefaclor についての検討を行なったが、経口剤として非常によく吸収され、体内動態よりみて良好な薬剤であり、臨床成績からも、臨床に使用し得る薬剤であると考ええる。

## 文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム; Cefaclor, 1978
- 2) KORZENIOWSKI, O. M.; W. M. SCHELD & M. A. SANDE: Comparative pharmacology of cefaclor and cephalexin, *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(2): 157~162, 1977

## CEFACLOR : PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, HIROKI UEMURA and EINOSUKE ODAGAKI

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

MASUMI TOMISAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

Cefaclor, a new oral cephalosporin, has been investigated to give following results. A pharmacokinetic study of cefaclor was conducted in 6 healthy male volunteers in the fasting state (a) and with food which was divided light meal group (b) and heavy meal group (c). After twice oral doses of 250 mg of cefaclor, the mean peak concentration in plasma were 9.0 and 9.3  $\mu\text{g/ml}$  each at 1/2 hour in (a), 4.2 at 1 1/2 hour and 4.2 at 3 hour in (b), 2.4 at 2 hour and 2.4 at 3 hour in (c), respectively. There was no significant differences in the area under curves (AUC) during three groups. The urinary excretion rates were 82.9, 81.0 and 78.1% of the oral twice doses in during 10 hours, respectively.

Fifty two patients with respiratory tract infections and urinary tract infections were treated with cefaclor of 750 mg t. i. d. dose. Eleven patients of all were cured excellent, 27 were good, 5 were fair and 9 were failed. All of 6 patients with *Staphylococcus aureus*, 4 of 5 *Pneumococcus*, 4 of 5 *Haemophilus influenzae* and 14 of 19 *Escherichia coli* was eliminated. Two patients were occurred mild nausea and gastric disturbance. No laboratory abnormalities were observed.