

## Loracarbefの基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・石丸敏之・高木宏治・下野信行  
 三角博康・江口克彦・重松美加・仁保喜之  
 九州大学第一内科，医療技術短大部\*

新しく開発された経口用カルバセフェム系抗生物質であるloracarbef(LCBF)について基礎的、臨床的検討を行った。

LCBFの臨床分離菌に対するMIC<sub>80</sub>をみると、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 6.25, *Escherichia coli* 1.56, *Klebsiella pneumoniae* 25 µg/mlであったが<sup>2</sup>, methicillin-resistant *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* はいずれも > 100 µg/mlと劣っていた。これらの抗菌力はcephalexin, cefaclorとほぼ同等で、cefepodoximeよりグラム陰性桿菌で著明に劣っていた。

平均年齢70.2歳の5名の高齢者にLCBFの200mgを空腹時に内服させたときの血清中LCBF濃度の平均値は1時間後に8.85 µg/mlのピーク値となり、T<sub>1/2</sub>が1.75時間であった。そのときの平均8時間累積尿中排泄率は84.8%であった。

肺炎1例，急性気管支炎1例，急性扁桃炎2例，急性咽頭炎1例，疝1例の計6例に、LCBFを1日600～1200mg，4～21日間使用したところ，すべて有効ないし著効であった。起炎菌の明らかにできた4例中3例では菌消失したが，1例が減少にとどまった。

副作用，臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words** : loracarbef, 抗菌力, 吸収・排泄, 臨床成績

新しく開発された経口用カルバセフェム系抗生物質であるloracarbef(LCBF)は全合成法により創製されたものであり，cephalosporanic acidの1位の硫黄原子が炭素原子に置換され，cefaclor(CCL)と同様に，3位に塩素原子が，7位にaminophenylacetamido基が結合したものである<sup>1)</sup>。そこで，LCBFはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してCCLとほぼ同様の抗菌スペクトルを有し，cephalexin(CEX)より優れた抗菌力があるといわれている<sup>2)</sup>。さらに，経口投与により優れた血中濃度が得られ，血中半減期は約1.2時間で，代謝されることなく90%以上が尿中に回収されるといわれ，内服時にセフェム系薬に特有の硫黄臭がないのが特徴である<sup>3)</sup>。

そこで，われわれもLCBFの臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに，本剤を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無，有用性について検討した。また，LCBFを高齢者に投与したときの血中濃度推移および尿中排泄についても検討した。

## I. 材料及び方法

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から，主

として平成3年2月から平成5年1月までの間に分離されたmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27株，methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 27株，*Enterococcus faecalis* 27株，*Escherichia coli* 27株，*Klebsiella pneumoniae* 27株，*Enterobacter cloacae* 13株，*Enterobacter aerogenes* 14株，*Proteus mirabilis* 9株，*Proteus vulgaris* 18株，*Citrobacter freundii* 27株，*Pseudomonas aeruginosa* 27株の計243株について，日本化学療法学会標準法に準じてLCBFの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。同時に，対照薬としてのCCL，CEXおよびcefepodoxime(CPDX)のMICを測定して比較検討した。なお，測定用培地としてMueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い，接種菌液は感受性測定用ブイヨン(栄研)で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈して用いた。

### 2. 高齢者におけるLCBFの吸収，尿中排泄測定

Table 1に示すような，高血圧症などの慢性疾患で加療中の患者で，本試験に耐えられると診断され，しかも本試験に参加の同意が得られた64歳から77歳，平均年齢70.6歳の男子3名，女子2名の計5名の高齢者についてLCBFの吸収，尿中排泄を検討した。5名の

\*〒812 福岡市東区馬出3-1-1

平均体重は47.3kgであったが、男子のみでは53.8kg、女子のみでは37.5kgと性別により明らかな差があった。また、血清尿素窒素、血清クレアチニン値は正常範囲にあり、明らかな腎機能障害は認められなかった。

早朝の空腹時にLCBFの200mgを180mlの水で服用させ、食事は4時間後まで禁止した。LCBF内服前と内服0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8時間後に約7ml採血し、凝固したのち血清を分離した。同時に、内服前、内服後2時間毎に8時間後まで完全に排尿させ、尿量を測定したのち一部を採取した。これらの血清および尿はLCBF濃度測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。

血清中および尿中のLCBF濃度は確立されたHPLC法<sup>3)</sup>により測定した。また、Tmax, Cmaxには実測値を挿入したone-compartment open modelにより薬動学的係数を算出した。

### 3. 臨床効果と副作用の有無の観察

平成2年6月から平成4年2月までの間に九州大学第一内科で治療を受けた外来患者で、本試験に参加の同意が得られた肺炎1例、急性気管支炎1例、急性扁桃炎2例、急性咽頭炎1例、癩1例の計6例にLCBFを投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

LCBFの投与法は原則として1回200~400mgを1日2~3回投与した。投与期間は3~14日間としたが、21日間まで延長したものもあった。また、他の抗菌薬やステロイド系薬は併用しないこととした。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などによった。即ち、自覚症状の改善とともに起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、特に1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分のときや自覚症状の改善が十分でなかったとき「やや有効」とした。さらに、

自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったとき「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにし得なかったときに「不明」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定したLCBF, CCL, CEX, CPDXのMIC分布範囲, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>をみたのがTable 2である。

LCBFの*S. aureus*に対する抗菌力はMSSAではMICが1.56~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布するものの、MIC<sub>50</sub>は3.13, MIC<sub>80</sub>が6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的優れた抗菌力であったが、MRSAでは6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ からMICは分布するもののMIC<sub>50</sub>が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、抗菌力は非常に劣っていた。この抗菌力はCCL, CEX, CPDXとほぼ同等のものであった。また、*Enterococcus faecalis*に対してはほとんど抗菌力がなく、CCL, CEXとほぼ同じであったが、CPDXよりやや劣る分布であった。

一方、グラム陰性菌に対するLCBFの抗菌力をみると、*E. coli*のMICは0.78~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC<sub>80</sub>が1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れており、CCLより1~2段階、CEXより2~3段階優れたものであったが、CPDXより1段階劣っていた。*K. pneumoniae*のMICは3.13~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布し、MIC<sub>50</sub>が6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC<sub>80</sub>が25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とある程度の抗菌力が認められたが、CEXと大差なく、CCLより2~3段階、CPDXより5~6段階劣っていた。さらに、*Enterobacter* spp., *Proteus* spp.や*C. freundii*に対するMIC<sub>50</sub>は50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と、

Table 1. Background of elderly patients

Case no.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Underlying disease	Renal function	
					BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	77	M	51.5	bronchial asthma	11.5	0.8
2	71	F	38.0	hypertension, irritable colon	13.5	0.7
3	70	F	37.0	hypertension, spondylarthritis	12.4	0.7
4	69	M	51.5	hypertension, chronic gastritis	15.0	1.1
5	64	M	58.5	hypertension	18.6	0.9
Mean $\pm$ SD	70		43.7 $\pm$ 9.4		14.2 $\pm$ 2.8	0.84 $\pm$ 0.17

Table 2. Antimicrobial activity of loracarbef, cefaclor, cephalixin and cefpodoxime against clinical isolates

Strain (No.)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	loracarbef	1.56 ~ 100 <	3.13	6.25
	cefaclor	1.56 ~ 100	3.13	3.13
	cephalexin	1.56 ~ 100 <	3.13	6.25
	cefpodoxime	1.56 ~ 100 <	3.13	3.13
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	loracarbef	6.25 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	3.13 ~ 100 <	100	100 <
	cephalexin	6.25 ~ 100 <	100	100 <
	cefpodoxime	6.25 ~ 100 <	100 <	100 <
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	loracarbef	100 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	50 ~ 100 <	100 <	100 <
	cephalexin	100 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefpodoxime	1.56 ~ 100 <	100 <	100 <
<i>Escherichia coli</i> (27)	loracarbef	0.78 ~ 6.25	1.56	1.56
	cefaclor	0.78 ~ 100 <	3.13	6.25
	cephalexin	3.13 ~ 100 <	6.25	12.5
	cefpodoxime	0.20 ~ 100 <	0.20	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	loracarbef	3.13 ~ 100 <	6.25	25
	cefaclor	0.78 ~ 100 <	1.56	3.13
	cephalexin	3.13 ~ 100 <	6.25	12.5
	cefpodoxime	0.05 ~ 100 <	0.20	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> (13)	loracarbef	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	cephalexin	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefpodoxime	0.39 ~ 100 <	3.13	100 <
<i>Enterobacter aerogenes</i> (14)	loracarbef	25 ~ 100 <	50	100 <
	cefaclor	12.5 ~ 100 <	25	100 <
	cephalexin	25 ~ 100 <	50	100 <
	cefpodoxime	0.39 ~ 100 <	0.39	100
<i>Proteus mirabilis</i> ( 9)	loracarbef	12.5 ~ 100 <	50	100 <
	cefaclor	3.13 ~ 100 <	100 <	100 <
	cephalexin	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefpodoxime	0.10 ~ 3.13	0.20	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> (18)	loracarbef	12.5 ~ 100 <	100 <	100 <
	cefaclor	0.78 ~ 100 <	100 <	100 <
	cephalexin	12.5 ~ 100 <	50	100
	cefpodoxime	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	loracarbef	6.25 ~ 100 <	50	100 <
	cefaclor	1.56 ~ 100 <	25	100
	cephalexin	6.25 ~ 100 <	50	100 <
	cefpodoxime	0.20 ~ 100 <	1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	loracarbef	100 <	100 <	100 <
	cefaclor	100 <	100 <	100 <
	cephalexin	100 <	100 <	100 <
	cefpodoxime	100 ~ 100 <	100 <	100 <

CCL, CEXと同様に有効なものとは言えなかった。これらの菌種にはCPDXが優れた抗菌力を有していた。また、*P. aeruginosa*に対しては他の3剤と同様に抗菌力が認められなかった。

## 2. 高齢者における吸収, 尿中排泄

5名の高齢者にLCBFの200mgを空腹時に投与したときの経時的血清中LCBF濃度値を表示したのがTable 3である。内服後直ちに血清中濃度が上昇し、30分後および1時間後に8.89~15.86 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値になったものがそれぞれ2名あり、1名が2時間後に6.25 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値であった。その後は徐々に減少し、8時間後も0.28~0.72 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が持続していた。これらの経時的数値の平均値を図示したのがFig.1である。測定値のバラツキがやや大きかったが、1時間後に8.85 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、3時間後3.46 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後1.00 $\mu\text{g/ml}$ と直線的に減少した。症例毎の薬動学的係数およびその平均値をみたのがTable 4である。Tmaxが1時間で、Cmaxは10.6 $\mu\text{g/ml}$ で、T<sub>1/2</sub>が1.75時間、AUCが25.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。そこで、Cl/Fが8.01 l/h、Vdss/Fが21.7 lと計算された。

このときの尿中LCBF濃度および尿中排泄量をみたのがTable 5であり、その平均累積尿中排泄率を図示したのがFig.2である。内服2時間後から6時間後まで、いずれの尿も200~1475 $\mu\text{g/ml}$ といった高濃度が得られており、平均で4時間後までに70%近いものが排泄され、8時間後の平均累積尿中排泄率が84.8%であった。

## 3. 臨床効果と副作用

Table 6に示すような肺炎1例, 急性気管支炎1例, 急性扁桃炎2例, 急性咽頭炎1例, 癩1例の計6例にLCBFを使用した。症例は21歳から68歳までの男性4

例, 女性2例で、平均年齢が41.8歳であった。体重は32.0kg~76.5kgで、平均63.1kgであった。基礎疾患として気管支拡張症やベーチェット病, 結節性紅斑といったものが4例あり、ベーチェット病症例は長年に亘ってprednisolone 15mgが連用されているものであった。

起炎菌として明らかにできたものは、急性扁桃炎の2例がいずれも*S. aureus*と*S. milleri*であり、急性咽頭炎例は*S. aureus*が検出された。また、癩の膿からは*S. agalactiae*のみが検出された。

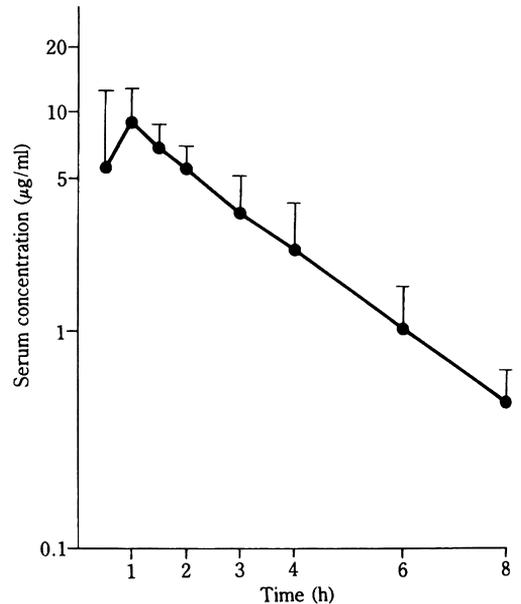


Fig. 1. Mean serum concentration level of loracarbef after the administration of 200 mg in elderly patients.

Table 3. Serum concentration of loracarbef

(HPLC)

No.	Sex	Age (yr)	BW (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )							
				0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	M	77	51.5	9.23	8.92	5.42	3.78	2.09	1.45	0.62	0.31
2	F	71	38.0	1.02	2.90	6.06	6.25	5.55	4.63	1.94	0.72
3	F	70	37.0	1.10	12.98	9.90	6.51	2.96	1.83	0.62	0.30
4	M	69	64.0	0.22	8.89	6.69	6.80	4.82	2.93	1.18	0.59
5	M	64	58.5	15.86	10.57	6.13	3.92	1.86	0.98	0.62	0.28
Mean $\pm$ SD				3.16 $\pm$ 5.19	8.85 $\pm$ 3.72	6.84 $\pm$ 1.77	5.45 $\pm$ 1.48	3.46 $\pm$ 1.65	2.36 $\pm$ 1.46	1.00 $\pm$ 0.58	0.44 $\pm$ 0.20

肺炎および急性気管支炎例の喀痰は常在菌のみであった。

他抗生剤の前投与されている症例はなかった。

LCBFの使用量は1日600~1200mg, 4~21日間の使用であったが、多くは1日600mg, 4~8日間であった。

臨床効果はすべて有効であり、癰の症例では切開排膿したこともあり、著効であった。細菌学的効果は起炎菌の明らかにできた4例中3例が消失し、*S. aureus* + *S. milleri*による扁桃炎の1例が減少にとどまった。

副作用はいずれの症例にも認められなかった。

LCBF投与前後の臨床検査値の変動をみたのがTable 6であるが、とくに著明な異常変動は認められなかった。ただ第4例のGPTが正常範囲内であるが、軽度の上昇があった。

### Ⅲ. 考 察

LCBFは全く新しいタイプのセフェム系であるカルバセフェム系薬として開発されたもので、経口投与によって高い血清中濃度が得られ、しかも服用しやすいのが特徴であるといわれている。構造はCCLの6員環の硫黄原子が炭素原子に置換されたもので、化学的に合成されるものである<sup>1)</sup>。

Table 4. Pharmacokinetic parameters of loracarbef

No.	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0→∞</sub> (μg·h/ml)	Cl/F (l/h)	V <sub>dss</sub> /F (l)
1	0.50	9.23	1.80	21.2	9.43	22.1
2	2.00	6.25	1.49	28.4	7.05	26.2
3	1.00	12.98	1.53	24.7	8.08	19.6
4	1.00	8.89	1.73	26.6	7.52	24.2
5	0.50	15.86	2.21	25.0	7.99	16.4
Mean ±SD	1.00 ±0.61	10.6 ±3.8	1.75 ±0.29	25.2 ±2.7	8.01 ±0.89	21.7 ±3.8

Table 5. Urinary excretion of loracarbef

(HPLC)

No.	Sex	Age (yr)		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	0~8 h
1	M	77	concentration (μg/ml)	407.5	203.1	202.6	79.7	—
			volume (ml)	255	175	90	55	—
			excretion rate (mg)	103.9	35.5	18.2	4.4	162.0
			(%)	52.0	17.8	9.1	2.2	18.0
2	F	71	concentration (μg/ml)	266.1	894.7	987.0	353.9	—
			volume (ml)	165	80	45	45	—
			excretion rate (mg)	43.9	71.6	44.4	15.9	175.8
			(%)	22.0	35.8	22.2	8.0	87.9
3	F	70	concentration (μg/ml)	1318.3	762.9	449.4	181.1	—
			volume (ml)	75	65	30	25	—
			excretion rate (mg)	98.9	49.6	13	4.5	166.0
			(%)	49.5	24.8	6.5	2.3	83.0
4	M	69	concentration (μg/ml)	452.1	542.0	411.1	58.5	—
			volume (ml)	135	150	55	160	—
			excretion rate (mg)	61.0	81.3	22.6	9.4	174.3
			(%)	30.5	40.7	11.3	4.7	87.2
5	M	64	concentration (μg/ml)	1475.4	1043.7	337.7	179.1	—
			volume (ml)	55	50	*	65	—
			excretion rate (mg)	81.1	52.2	—	11.6	—
			(%)	40.6	26.1	—	5.8	—
Mean ± SD (%)				38.9 ± 12.7 (n=5)	29.4 ± 9.1 (n=5)	12.2 ± 6.9 (n=4)	4.6 ± 2.5 (n=5)	84.8 ± 3.3 (n=4)

\* Urine not collected

LCBFの抗菌力は第一世代のセファロスポリン系のCCLとほぼ同等で、CEXより優れているといわれているが<sup>3)</sup>、われわれの臨床分離株についての成績ではCEXと同等で、CCLと同等かやや劣るものであった。しかも、グラム陽性球菌ではMSSAのMIC<sub>80</sub>が6.25 $\mu$ g/mlと優れていたものの、MRSAでは100 $\mu$ g/ml以上と劣っており、*E. faecalis*にもほとんど抗菌力が認められなかった。しかし、われわれの測定できなかった *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* に対してはMIC<sub>80</sub>がそれぞれ0.20, 3.13, 1.56 $\mu$ g/mlとなっており、CCLと同等の抗菌力が認められている<sup>3)</sup>。一方、グラム陰性桿菌では *E. coli* のMIC<sub>80</sub>が1.56 $\mu$ g/mlと優れており、*K. pneumoniae* にもMIC<sub>50</sub>が6.25 $\mu$ g/mlとある程度の抗菌力が認められたが、*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *C. freundii*, *P. aeruginosa* に対してはCEX, CCL同様に抗菌力が劣っていた。しかし、*Haemophilus influenzae* や *Moraxella catarrhalis* のMIC<sub>80</sub>は1.56, 3.13 $\mu$ g/mlと報告されており<sup>3)</sup>、*S. pneumoniae* などと合わせて、呼吸器感染症の起炎菌には有効な抗菌力と考えられる。

LCBFの吸収、排泄については、健康成人の200mg空腹時単回投与の場合に、内服1時間後に6.50 $\mu$ g/mlのピーク値が得られ、T<sub>1/2</sub>が1.17時間、AUCが14.6 $\mu$ g $\cdot$ h/mlという成績が得られている<sup>3)</sup>。われわれの施行した高齢者についての成績では、ピーク値が8.85 $\mu$ g/mlとやや高くなり、T<sub>1/2</sub>も1.75時間と延長し、AUCが25.2 $\mu$ g/mlと2倍近くになっている。この場合に、個々の血清中濃度の経時推移にバラツキが大きく、個々の最高値の平均値(Cmax)でみると、10.6 $\mu$ g/mlとさらに高値であった。また、尿中排泄率をみると、健康成人では8時間後までに92.3%が排泄されて

いるのに対して、われわれの高齢者では84.8%とやや低値になっていた。これは腎機能低下による排泄遅延と思われる。このことはprobenecid併用により血清中濃度が上昇し、尿中排泄率が低下することからも説明できる。また、食事による影響も認められており、空腹時投与が好ましい。

LCBFの臨床成績の検討では、われわれは6例の呼吸器感染症および皮膚化膿症に使用したが、1日量

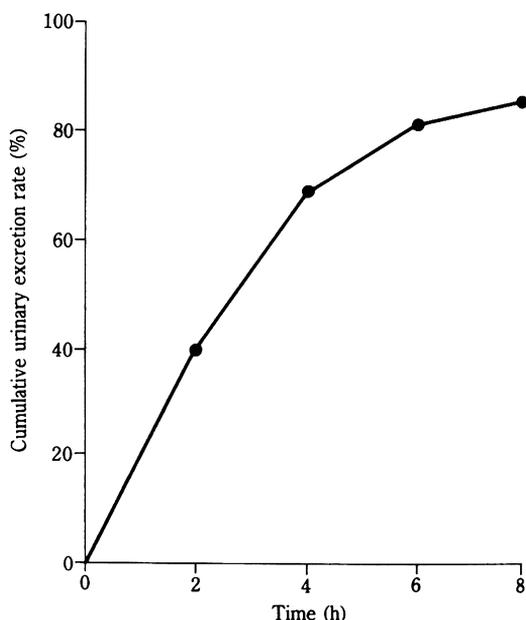


Fig. 2. Mean cumulative urinary excretion rate after the administration of 200 mg of loracarbef in elderly patients.

Table 6. Clinical results of patients treated with loracarbef

Case no.	Age (yr)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dose of loracarbef mg $\times$ times $\times$ days	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	68	F	32.0	pneumonia	bronchiectasis	normal flora	400 $\times$ 3 $\times$ 21	good	unknown	—
2	40	M	72.0	acute bronchitis	Behçet disease	normal flora	200 $\times$ 3 $\times$ 7	good	unknown	—
3	60	F	58.0	tonsillitis	—	<i>S. aureus</i> <i>S. milleri</i>	200 $\times$ 3 $\times$ 8	good	eradicated	—
4	22	M	76.5	tonsillitis	erythma nodosum	<i>S. aureus</i> <i>S. milleri</i>	200 $\times$ 3 $\times$ 4	good	decreased	—
5	21	M	68.0	acute pharyngitis	—	<i>S. aureus</i>	400 $\times$ 2 $\times$ 12	good	eradicated	—
6	40	M	72.0	furuncle	Behçet disease	<i>S. agalactiae</i>	200 $\times$ 3 $\times$ 7	excellent	eradicated	—

Table 7. Laboratory findings of patients treated with loracarbef

Case no.	Age (yr)	Sex	Hemanalysis						CRP	ESR (1 h)	Liver function						Renal function					Urinalysis	
			Hb	RBC	Ht	WBC	N (%)	E (%)			GOT	GPT	ALP	T.Bil	LDH	$\gamma$ -GTP	BUN	Cr	Na	K	Cl	Pro.	Sug.
1	68	F	10.7	387	34.3	4400	59	1	0.2>	18	25	10	224	0.3	346	—	22.0	0.7	143	4.6	113	—	—
			11.1	430	39.1	5300	52	1	0.2>	22	32	19	230	0.3	426	—	21.0	0.7	142	5.4	111	—	—
2	40	M	16.1	540	47.5	14600	96	0	0.2	7	29	28	183	0.3	—	79	17.0	0.8	144	4.0	110	±	—
			16.6	554	48.9	13500	92	1	0.2>	2	34	37	174	0.4	—	79	14.0	0.8	146	3.9	108	—	—
3	60	F	13.0	400	39.2	4600	51	2	0.7	46	29	21	230	0.4	524	30	11.0	0.5	144	4.5	107	—	—
			13.2	395	38.3	3900	43	2	0.2>	19	29	22	256	0.4	417	29	12.0	0.6	143	4.5	104	—	—
4	22	M	15.1	506	43.9	9200	75	5	0.6	5	16	11	162	0.4	306	14	10.0	0.7	143	4.2	105	—	—
			14.8	508	43.6	9700	72	5	0.7	4	12	10	167	0.7	310	15	13.0	0.7	143	4.2	102	—	—
5	21	M	14.7	486	42.9	8400	74	4	0.6	7	12	11	201	0.3	397	13	10.0	0.9	148	3.7	110	—	—
			13.4	493	44.7	3500	42	3	0.2>	2	16	9	225	0.5	378	13	18.0	1.0	144	3.9	110	—	—
6	40	M	15.9	538	46.6	14800	92	0	0.5	19	38	35	198	0.7	—	—	15.0	0.8	146	4.5	108	—	—
			15.8	550	48.0	12600	95	0	0.2>	4	22	26	171	0.5	—	—	12.0	0.8	145	4.6	110	—	—

600~1200mg, 8~21日間の投与により, いずれも有効ないし著効であり, 副作用や臨床検査値異常の出現は認められず, 有用な薬剤であると判断された。しかし, LCBFの抗菌力からみて, 適応疾患をしばって使用する必要がある。全国施設での成績をみると, 扁桃炎, 咽喉頭炎89.7%, 急性気管支炎78.8%, 肺炎77.0%, 慢性呼吸器感染症では40~67%の有効率が得られている。また, 分離菌別細菌学的効果は*S. aureus* 91.3%, *S. pneumoniae* 74.2%で, グラム陽性菌全体の消失率が83.3%となっている。また, *H. influenzae*は66.7%で, グラム陰性菌全体での消失率は63.2%と低率になっている<sup>3)</sup>。

副作用, 臨床検査値異常の出現率はそれぞれ2.9%, 3.4%と報告されているが, その多くは消化器症状, GOT, GPT値上昇で, 発疹や好酸球増多といったア

レルギーに起因するものはごく僅かとなっていて<sup>3)</sup>, 安全性の高い薬剤といえた。

#### 文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiye S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. *Chem Pharm Bull* 37: 1239~1244, 1989
- 2) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. *J Antibiotics* 17: 1844~1853, 1989
- 3) 大森弘之, 原 耕平: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。KT3777, 岡山, 1992

### Basic and clinical studies of loracarbef

Yoshio Sawae, Kaoru Okada, Toshiyuki Ishimaru, Koji Takaki, Nobuyuki Shiono,  
Hiroyasu Misumi, Katsuhiko Eguchi, Mika Shigematsu and Yoshiyuki Niho  
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences,  
Kyushu University

We performed basic and clinical studies of loracarbef (LCBF), a new carbacephem, with the following results.

#### 1) Antimicrobial activity

The MICs of LCBF against various clinical isolates were determined with an inoculum size of  $10^6$  cells/ml. The MIC<sub>80</sub> was 6.25  $\mu\text{g/ml}$  for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 1.56 for *Escherichia coli*, 25 for *Klebsiella pneumoniae*, and  $>100$  for methicillin-resistant *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Its activity was almost equal to cephalexin and cefaclor, but it was much less than that of cefpodoxime against gram-negative bacilli.

#### 2) Serum concentration and urinary excretion

Serum concentrations of LCBF were measured in 5 elderly patients without abnormal renal function, given 200 mg of LCBF orally in a fasting condition. The peak mean serum concentration was 8.85  $\mu\text{g/ml}$  one hour after administration.  $T_{1/2}$  was 1.75 h and AUC was 25.2  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . The mean 8 h cumulative urinary excretion rate was 84.8%.

#### 3) Clinical efficacy and adverse reactions

One patient with pneumonia, 1 with acute bronchitis, 2 with acute tonsillitis, 1 with acute pharyngitis, and 1 with furuncle were treated with LCBF at a daily dose of 600~1200 mg for 4~21 days. Clinical response was excellent in one patient and good in 5. Causative organisms were eradicated in 3 patients and decreased in one patient with acute tonsillitis caused by *S. aureus* and *Streptococcus milleri*. Adverse reactions and abnormal laboratory findings were not observed.