

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口用セフェム系抗生物質製剤

日本薬局方 セファクロルカプセル

ケフラル[®]カプセル250mg

日本薬局方 セファクロル細粒

ケフラル[®]細粒小児用100mg

Kefral[®] Capsules、Kefral[®] Fine Granules for Pediatric

剤形	硬カプセル、細粒剤（小児用）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	カプセル 250 mg：1 カプセル中 セファクロル 250 mg（力価） 細粒小児用 100 mg：1g 中 セファクロル 100 mg（力価）
一般名	和名：セファクロル（JAN） 洋名：Cefaclor（JAN、INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1981 年 12 月 7 日 薬価基準収載年月日：1981 年 12 月 28 日 販売開始年月日：1982 年 1 月 18 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2023 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I F と略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構(以下、P M D A)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は, PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが, I F の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ, I F の利用性を高める必要がある。また, 随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては, I F が改訂されるまでの間は, 製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等, あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, I F の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり, その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて, 当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する, 医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが, 記載・表現には医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン, 製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは, 未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について, 製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており, MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより, 利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し, その客観性を見抜き, 医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり, I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	16
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	17
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	17
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
6. RMP の概要	2	2. 薬理作用	20
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	26
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	34
		7. 排泄	34
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	36
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	11. その他	37
IV. 製剤に関する項目	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 剤 形	8	1. 警告内容とその理由	38
2. 製剤の組成	9	2. 禁忌内容とその理由	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 力価	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	7. 相互作用	40
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	8. 副作用	40
9. 溶出性	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 容器・包装	15	10. 過量投与	50
11. 別途提供される資材類	15	11. 適用上の注意	50
12. その他	15	12. その他の注意	51
V. 治療に関する項目	16		
1. 効能又は効果	16		
2. 効能又は効果に関連する注意	16		

IX. 非臨床試験に関する項目	52
1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	52
X. 管理的事項に関する項目	55
1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	56
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	57
14. 保険給付上の注意	57
X I. 文献	58
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	60
X II. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	61
X III. 備考	62
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	62
2. その他の関連資料	62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セファクロルは 1976 年にアメリカ イーライリリー社研究所で開発された経口用セフェム系抗生物質製剤である。

7-ACA (7-aminocephalosporanic acid) からセファレキシンを能率的に合成する方法の研究の過程で 3 位に Cl 基のついた 3-chlorocephem 化合物が得られ、これがすぐれた抗菌力を示した。更に、経口投与時の吸収性がよく、各種細菌に抗菌力を示す化合物を目指して 7 位側鎖の化学修飾を行った結果、見出されたのがセファクロルである。

1981 年 12 月 7 日に製造承認を取得し、1982 年 1 月 18 日販売を開始した。

また、本剤は 2004 年 9 月 30 日付「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて(薬食審査発第 0930006 号)」に基づき、同年 10 月 12 日「効能・効果」の一部変更を申請し、2005 年 2 月 10 日承認された。

2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1) ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌に対して抗菌作用を示す。〔*in vitro*〕(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、作用は殺菌的である。〔*in vitro*〕(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 経口投与後、速やかに吸収され、投与量に比例した血中濃度、尿中濃度が得られる。(「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」、「VII.7. 排泄」の項参照)

(4) 1 日 3 回の経口投与で各種の細菌感染症に対して臨床効果が期待できる。(「V.5. 臨床成績」の項参照)

(5) ケフラールカプセル：承認時における安全性評価対象例 2659 例(カプセル 250 mg、カプセル 500 mg[#]投与例を含む)中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 140 例(5.27%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 17589 例(カプセル 250 mg、カプセル 500 mg[#]投与例を含む)中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 253 例(1.44%)に認められた。

([#]：ケフラールカプセル 500 mg は販売中止)

ケフラール細粒小児用：承認時における安全性評価対象例 778 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 26 例(3.3%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 7672 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 112 例(1.46%)に認められた。(「VIII.8. 副作用」の項参照)

(6) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。急性腎障害、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、偽膜性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、間質性肺炎、PIE 症候群、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、他のセフェム系抗生物質で溶血性貧血があらわれることが報告されている。 (「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ケフラール®カプセル 250mg

ケフラール®細粒小児用 100mg

(2) 洋名

Kefral® Capsules

Kefral® Fine Granules for Pediatric

(3) 名称の由来

一般名 Cefaclor の cef を Kef と変形、経口薬であることから oral の ral を語尾につけた。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

セファクロル(JAN)[日局]

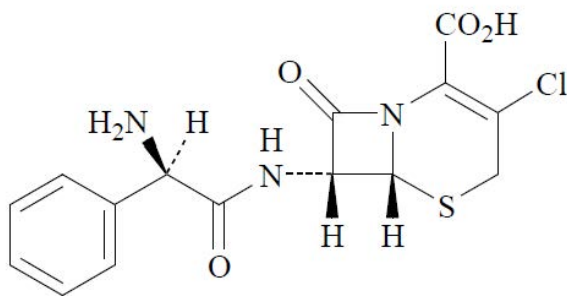
(2) 洋名(命名法)

Cefaclor (JAN、INN)

(3) ステム(s t e m)

抗生物質、セファロスポリン酸誘導体：cef-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₄ClN₃O₄S

分子量：367.81

5. 化学名(命名法)又は本質

(6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-Amino-2-phenylacetyl-amino]-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo
[4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号 : CCL

治験成分記号 : S-6470

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶 媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による 溶解性の用語
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
メタノール	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10000 mL 以上		ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

本品はわずかに吸湿性を示す。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 199℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 1.56$ (カルボキシル基)

$pK_{a2} = 7.22$ (アミノ基)

(6) 分配係数

0.017 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液] ¹⁾

(7) その他の主な示性値

- ・ 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+ 105 ～ + 120° (脱水物に換算したもの 0.1 g、水、25 mL、100 mm) ²⁾
- ・ 吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (265 nm)：230 ～ 255 (脱水物に換算したもの 20 mg、水、1000 mL)
- ・ 溶液の pH：3.0 ～ 5.0 [4 mg (力価) /mL 水溶液]
- ・ 水分：6.5%以下 (0.2 g、容量滴定法、逆滴定) ²⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験及び長期保存試験

セファクロルの原末は、室温、密栓、遮光の保存条件下で少なくとも 2 年間安定である。室温、密栓、散光下でも 24 ヶ月で力価は 90%以上であり、長期間安定であるが、遮光して保存することが本品の安定性を保つ上で望ましい。

試験項目：形状、色、におい、力価、旋光度、pH、薄層クロマトグラフィー

表Ⅲ－2 有効成分の安定性

(3 ロットの成績)

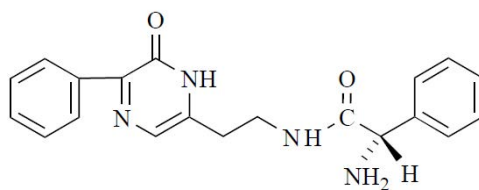
試験区分	保存条件		保存期間	試験結果
苛酷試験	45℃、密栓、遮光		3 ヶ月	わずかに着色したが、力価等は変化なし
	室温、70%RH、遮光		24 ヶ月	着色し、わずかに湿潤した。約 8%の力価低下が認められた。
	37℃、50%RH、遮光		12 ヶ月	着色し、約 6%の力価低下が認められた。
	室温、白色光 5 万 lx		40 時間	着色し、約 2%の力価低下が認められた。
	水溶液	25℃、pH 3	168 時間	約 13%の力価低下を認めた。
		25℃、pH 7	24 時間	約 90%の力価低下を認めた。
37℃、pH 3		168 時間	約 46%の力価低下を認めた。	
長期保存試験	室温*1、密栓、遮光		24 ヶ月	わずかに着色するとともに、約 3%の力価*2 の低下が認められた。
	室温、密栓、散光		24 ヶ月	着色し、7%の力価の低下がみられた。

*1：18～28℃

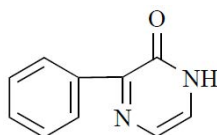
*2：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

(2) 強制分解による生成物

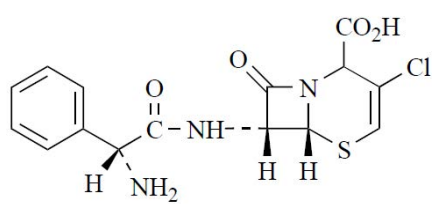
60℃、90%RH で 13 日保存したときの強制分解生成物を以下に示す。



2-amino-N-[2-(1,2-dihydro-6-oxo-5-phenyl-2-pyrazinyl)ethyl]-2-phenylacetamide



1,2-dihydro-3-phenylpyrazin-2-one



3-chloro-7 β -D-(2-phenylglycinamido)-2-cephem-4 α -carboxylic acid

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日局「セファクロル」の確認試験による。

有効成分の定量法：日局「セファクロル」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

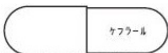
(1) 剤形の区別

ケフラールカプセル 250mg : 硬カプセル剤

ケフラール細粒小児用 100mg : 細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 外観及び性状

販売名	ケフラールカプセル 250mg	ケフラール細粒小児用 100mg
性状・剤形	ボディは白色、キャップは青色の硬カプセル剤で、内容物はわずかに特異臭のある白色～黄白色の粉末である。	うすい黄色の細粒で、わずかにオレンジ様のおいがある。
外形		—
大きさ	2 号カプセル	—
重量	約 0.36 g	—
識別コード	ケフラール	—

(3) 識別コード

「表IV-1 外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性

粒細剤

1) 安息角 : 38°

2) 逃飛率(コニシ式) : 15.0%

3) 仮比重 : 0.70 g/cm³

4) 粒度分布

表IV-2 粒度分布

32 me 不通	32 ~ 48 me	48 ~ 80 me	80 ~ 100 me	100 ~ 145 me	145 ~ 200 me	200 me 通
2.0%	48.0%	44.0%	4.0%	1.5%	0.5%	0%

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ケフラールカプセル 250mg	ケフラール細粒小児用 100mg
有効成分	1 カプセル中、日局セファクロル 250mg (力価)を含有する。	1g 中、日局セファクロル 100mg (力価)を含有する。
添加剤	トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム カプセル本体中：ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン、青色 1 号	白糖、コムギデンプン、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、シリコーン樹脂、β-カロテン、流動パラフィン、アラビアゴム、プロピレングリコール、リン酸、アスコルビン酸、含水二酸化ケイ素、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の力価は、セファクロル($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$: 367.81)としての量を重量(力価)で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) カプセル剤(PTP 包装)

表IV-4 カプセル剤の安定性(PTP 包装)

(3 ロットの成績)

試験	保存条件	保存期間	性状	力価*1	薄層クロマトグラフィー
苛酷	37℃、50%RH、遮光	9 ヶ月	変化なし	96.2 ~ 97.8%	分解物スポットを認めず
	室温、白色光(5 万 lx)	40 時間	変化なし	99.7 ~ 101.1%	分解物スポットを認めず
長期保存	室温*2、遮光	24 ヶ月	変化なし	95.7 ~ 98.8%	分解物スポットを認めず
	室温、50%RH、遮光	24 ヶ月	変化なし	94.9 ~ 97.5%	分解物スポットを認めず

*1 : 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法 ; 比濁法

*2 : 18 ~ 28℃

(2) 細粒剤(密栓ポリ容器)

表Ⅳ-5 細粒剤の安定性(密栓ポリ容器)

(3 ロットの成績)

試験	保存条件	保存期間	性状	力価 ^{*1}	薄層クロマトグラフィー
苛酷	37℃、50%RH、遮光	3 ヶ月	変化なし	100.6 ～ 101.4%	分解物スポットを認めず
	室温、白色光(5 万 lx) ^{*2}	40 時間	変化なし	98.1 ～ 99.3%	分解物スポットを認めず
長期 保存	室温 ^{*3} 、散光	24 ヶ月	変化なし	94.4 ～ 96.7%	分解物スポットを認めず
	室温、50%RH、遮光	24 ヶ月	変化なし	94.3 ～ 96.7%	分解物スポットを認めず

*1：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

*2：包装なし

*3：18 ～ 28℃

(3) 細粒剤(SP 包装)

表Ⅳ-6 細粒剤の安定性(SP 包装)

(3 ロットの成績)

試験	保存条件	保存期間	性状	力価*	薄層クロマトグラフィー
苛酷	37℃、50%RH、遮光	3 ヶ月	変化なし	93.3 ～ 97.4%	分解物スポットを認めず
	室温、白色光(5 万 lx)	40 時間	変化なし	96.4 ～ 98.4%	分解物スポットを認めず

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

(4) 細粒剤(アルミ包装)

表Ⅳ-7 細粒剤の安定性(アルミ包装)

(3 ロットの成績)

試験	保存条件	保存期間	性状	力価 ^{*1}	薄層クロマトグラフィー
長期 保存	室温 ^{*2} 、散光	24 ヶ月	変化なし	94.8 ～ 96.1%	分解物スポットを認めず
	室温、50%RH、遮光	24 ヶ月	変化なし	93.8 ～ 94.8%	分解物スポットを認めず

*1：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

*2：18 ～ 28℃

(5) 細粒剤の色差(密栓ポリ容器)

表Ⅳ-8 細粒剤の色差(密栓ポリ容器)

(3 ロットの成績)

保存条件	保存期間	色差 ^{*1}	力価 ^{*2}
室温、密栓、遮光	24 ヶ月	2.9 ～ 10.3	94.0 ～ 99.0%

*1：測色色差計で測定、目視で色の差が認められる値；5 以上

*2：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

7. 調製法及び溶解後の安定性

懸濁液としたときの細粒剤の安定性〔20 mg（力価）/mL 水性懸濁液〕

ケフラール細粒小児用 100 mg の水性懸濁液は $5 \pm 1^\circ\text{C}$ 保存で少なくとも 10 日間、 $18 \sim 28^\circ\text{C}$ 保存で 4 日間安定であることが認められた。

表Ⅳ－9 懸濁液とした時の細粒剤の安定性

(1 ロットの成績)

項目	初期値	18 ～ 28℃保存				5 ± 1℃保存			
		1 日	4 日	7 日	10 日	1 日	4 日	7 日	10 日
色	淡黄色	—	—	—	黄色	—	—	—	—
におい	オレンジ臭	—	—	分解臭	分解臭	—	—	—	—
溶状	懸濁	—	—	—	—	—	—	—	—
力価*	100	104.1	99.1	97.0	101.3	105.5	103.4	104.1	103.7
pH	3.5	3.5	3.0	2.8	2.7	3.7	3.6	3.5	3.4

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

—：変化なし

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) 粉末状態での配合時の外観と残存力価

1) 保存条件：25 ± 1℃、75%RH、遮光

2) 配合方法：ケフラル細粒小児用 2 g [200 mg (力価)]に配合薬の適量(表参照)を加えて混ぜ合わせる。

3) ケフラル細粒小児用(配合前)外観：黄色の細粒

表IV-10 粉末状態での配合時の外観と残存力価

(1 ロットの成績)

配合薬			外観					力価*			
分類	商品名	配合量	配合前	配合直後	1 日	3 日	7 日	配合直後	1 日	3 日	7 日
鎮咳去痰剤	メジコン散 10%	100 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.9	99.0	99.5
	アストミン散 10%	50 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.5	100.4	101.0
	アスベリン散 10%	500 mg	淡黄色粉末	黄桃色、混合	同左	湿潤	湿潤	100	99.4	98.3	99.6
	イノリン散 1%	100 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	98.7	100.9	100.8
	メチエフ散 10%	100 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.6	100.0	99.9
解熱鎮痛消炎剤	幼児用 PL 配合顆粒	1000 mg	淡橙色顆粒	黄色、桃色顆粒散在	同左	同左	同左	100	100.6	99.1	100.1
	スルピリン水和物原末「マルイシ」	75 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.4	99.7	99.2
抗ヒスタミン剤	ピレチア細粒 10%	100 mg	白色細粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	100.0	100.0	99.1
	テルギンGドライシロップ 0.1%	200 mg	白色細粒	黄色、白色顆粒散在	同左	同左	同左	100	99.7	101.3	100.7
	ボララミン散 1%	50 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	102.1	98.7	98.7
消化器官用剤	コランチル配合顆粒	500 mg	白色顆粒	黄色、白色顆粒散在	同左	同左	同左	100	98.2	98.0	98.6
	ベリチーム配合顆粒	250 mg	灰褐色、淡黄色顆粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.4	99.6	98.2
	タカヂアスターゼ原末	75 mg	淡褐色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.2	98.6	99.9
	ビオフェルミン R	1000 mg	白色粉末	黄色、白色顆粒散在	同左	同左	同左	100	105.0	100.7	95.8
	ブリンペラン細粒 2%	125 mg	白色細粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	98.6	100.4	100.3
	ラックビー微粒 N	500 mg	白色細粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.2	99.6	99.9
	ロートエキス散	50 mg	淡褐色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	98.8	99.6	98.5
	エンテロノン-R 散	4000 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	100.1	102.6	100.2
ビタミン剤	シナール配合顆粒	500 mg	黄色顆粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.8	99.0	100.8
消炎酵素剤	レフトーゼ顆粒 10%	200 mg	白色顆粒	黄色、白色顆粒散在	同左	同左	同左	100	99.8	100.7	100.4
抗プラズミン剤	トランサミン散 50%	750 mg	白色細粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	100.0	97.4	100.0
精神神経用剤	アタラックス-P ドライシロップ 2.5%	300 mg	黄緑色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.7	98.8	97.9
代謝性強心剤	ノイキノン顆粒 1%	250 mg	黄色顆粒	黄色、均質	同左	同左	同左	100	100.1	99.1	100.3
副腎皮質ホルモン剤	リンデロン散 0.1%	250 mg	白色粉末	黄色、均質	同左	同左	同左	100	99.7	97.9	98.7

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法：比濁法

薬剤の販売名は 2012 年 5 月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。

(2) 液(シロップ)状態での配合時の外観と残存力価

1) 保存条件：25 ± 1℃、75%RH、遮光

2) 配合方法：ケフラール細粒小児用 6 g [600 mg (力価)]に配合薬の適量(表参照)と滅菌蒸留水を加えて全量を 30 mL とした。

3) ケフラール細粒小児用(配合前)外観：黄色の細粒

表Ⅳ－11 液(シロップ)状態での配合時の外観と残存力価

配合薬			外観					力価*1				
分類	商品名	配合量	配合前	配合直後 (振盪)	1 日	3 日	7 日	配合 直後	1 日	3 日	7 日	備考*2
鎮咳去痰剤	メジコン配合シロップ	6 mL	褐色	淡褐色、懸濁	同左	同左	同左	100	99.1	95.7	89.5	99.3
	アストミンシロップ 0.25%	8 mL	微橙色	黄色、懸濁	同左	淡褐色	同左	100	98.3	95.2	87.5	98.7
	アスベリンシロップ 0.5%	5 mL	白色、懸濁	淡黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	96.8	95.9	90.6	—
	イノリンシロップ 0.1%	4 mL	無色	淡黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	99.9	98.0	91.9	—
	ビソルボンシロップ 0.08%	4 mL	無色	黄色、懸濁	淡黄色	同左	同左	100	98.7	96.4	90.0	—
	プロチンシロップ 3.3%	3 mL	暗褐色	褐色、懸濁	同左	同左	同左	100	95.5	90.5	79.8	96.9
	ベネトリンシロップ 0.04%	10 mL	無色	淡黄色、懸濁	同左	同左	黄色	100	97.5	94.6	87.1	99.7
	ムコダイシロップ 5%	20 mL	赤色	橙色、沈殿	同左	同左	同左	100	97.7	95.4	91.0	—
	メブチンシロップ 5μg/mL	8 mL	無色澄明	淡黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.2	95.7	90.2	—
解熱鎮痛消炎剤	ポンタールシロップ 3.25%	9 mL	白色、懸濁	淡黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	99.0	97.3	88.4	98.7
	幼児用 PL 配合顆粒	3g	淡橙色	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	90.7	82.6	71.5	94.2
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ 0.05%	10 mL	赤色	橙色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.5	96.5	88.8	99.5
	タベジールシロップ 0.01%	5 mL	無色	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.0	95.1	92.0	—
	ポララミンシロップ 0.04%	5 mL	橙色	明褐色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.6	96.1	93.2	—
	ペリアクチンシロップ 0.04%	7 mL	淡黄色	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.7	97.8	90.0	—
アレルギー用剤	ザジテンシロップ 0.02%*	4.5 mL	無色澄明	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	103.5	97.7	94.7	—
消化器官用剤	プリンペランシロップ 0.1%	15 mL	黄色	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	99.6	95.5	90.0	—
ビタミン剤	フラビタンシロップ 0.3%	5 mL	黄色	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	102.5	99.0	97.5	—
消炎酵素剤	レフトーゼシロップ 0.5%	8 mL	無色	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	99.0	96.6	87.9	99.1
精神神経用剤	アタラックスPシロップ 0.5%	7 mL	黄色、懸濁	黄色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.9	97.6	90.2	—
催眠鎮静剤	フェノバルエリキシル 0.4%	10 mL	桃紅色	桃紅色、懸濁	同左	同左	同左	100	98.9	93.5	88.9	98.4
副腎皮質ホルモン剤	リンデロンシロップ 0.01%	10 mL	橙色	明褐色、懸濁	同左	同左	同左	100	99.3	96.0	91.9	—

*1：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

*2：冷所、遮光保存 7 日目の力価

—：試験を実施していない

※：ザジテンシロップ 0.02% 添付文書

本剤と他剤との配合は、できるだけ避けることが望ましいが、やむを得ず配合する場合には、下記の品目は配合後できるだけ速やかに服用すること。

・ケフラール細粒小児用 100mg

薬剤の販売名は 2012 年 5 月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。

9. 溶出性

(1) カプセル 250 mg

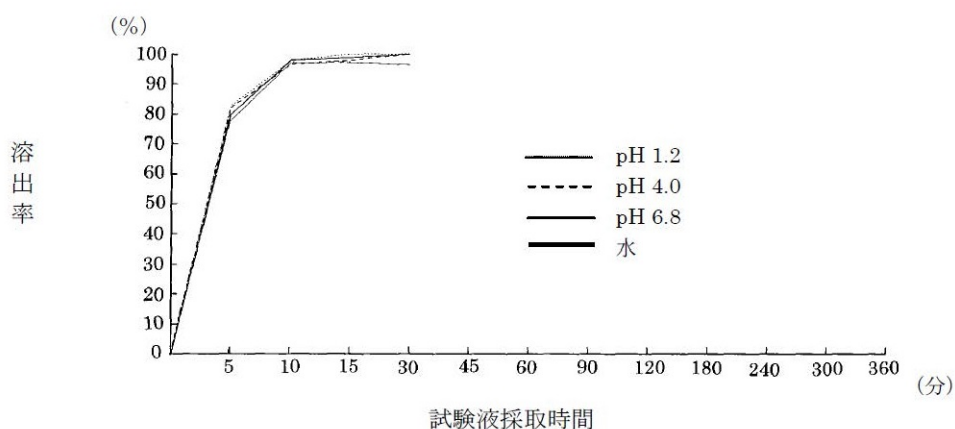
日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 15 分間の溶出率は 80%以上である)。

〔参考〕品質再評価時の溶出試験結果

回転数：50 rpm

試験液：水(基準液)、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

分析法：紫外可視吸光度測定法



図IV-1 溶出試験(カプセル 250 mg)

(2) 細粒 100 mg

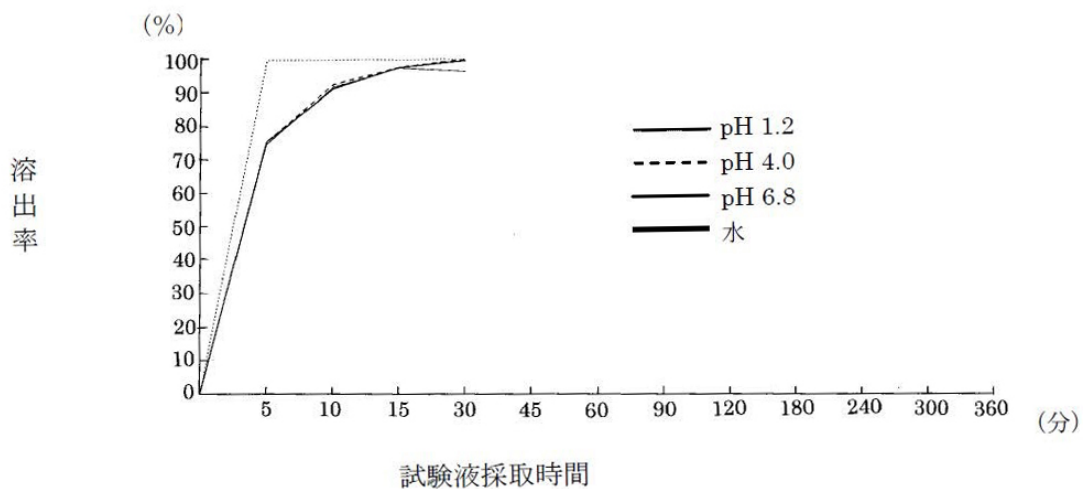
日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 15 分間の溶出率は 85%以上である)。

〔参考〕品質再評価時の溶出試験結果

回転数：50 rpm

試験液：水(基準液)、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

分析法：紫外可視吸光度測定法



図IV-2 溶出試験(細粒 100 mg)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ケフラールカプセル 250 mg〉

100 カプセル[10 カプセル(PTP)×10]

〈ケフラール細粒小児用 100 mg〉

100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]

120g [1g (SP)×120]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

(1) カプセル

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム

(2) 細粒剤

SP 包装

SP シート：ポリエチレン、セロハン

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン

パッキン：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌

〈適応症〉

- 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎
- 咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎、腎盂腎炎
- 麦粒腫
- 中耳炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
- 猩紅熱

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、中耳炎患〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」³⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ケフラールカプセル〉

通常、成人及び体重 20 kg 以上の小児にはセファクロルとして 1 日 750 mg（力価）を 3 回に分割して経口投与する。重症の場合や分離菌の感受性が比較的低い症例には 1 日 1500 mg（力価）を 3 回に分割して経口投与する。

なお、年齢、体重、症状等に応じ適宜増減する。

〈ケフラール細粒小児用〉

通常、幼小児にはセファクロルとして体重 kg あたり 1 日 20 ～ 40 mg（力価）を 3 回に分割して経口投与する。

なお、年齢、体重、症状等に応じ適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔成人〕

ケフレックス〔一般名：セファレキシン〕を対照薬として実施した 6 種の二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認されている。

表 V-1 比較試験の対象疾患、用法・用量(1)

対象疾患	用法・用量	
	セファクロル	セファレキシン
細菌性気管支炎 (急性・慢性) ⁴⁾	1 日 750 mg (力価) 分 3 3 ～ 10 日間投与	1 日 1000 mg (力価) 分 4 3 ～ 10 日間投与
急性単純性膀胱炎 ⁵⁾	1 日 750 mg (力価) 分 3 3 日間投与	1 日 1000 mg (力価) 分 4 3 日間投与
複雑性尿路感染症 ⁶⁾	1 日 1500 mg (力価) 分 3 14 日間投与	1 日 2000 mg (力価) 分 4 14 日間投与
急性皮膚感染症 ⁷⁾	1 日 750 mg (力価) 分 3 7 日間投与	1 日 1000 mg (力価) 分 4 7 日間投与
歯科・口腔外科領域 感染症 ⁸⁾	1 日 750 mg (力価) 分 3 5 日間投与	1 日 1000 mg (力価) 分 4 5 日間投与
急性単純性膀胱炎 ⁹⁾	1 日 750 mg (力価) 分 3 3 日間投与	1 日 1000 mg (力価) 分 2* 3 日間投与

* : L-ケフレックス(セファレキシン持続性製剤)

〔小 児〕

セファレキシンを対照薬とし、急性化膿性中耳炎を対象とした二重盲検比較試験¹⁰⁾において、本剤の有用性が確認された。

表 V-1 比較試験の対象疾患、用法・用量(2)

	セファクロル	セファレキシン
用法・用量	1 日 20 ～ 40 mg (力価) /kg 分 3 3 ～ 7 日間投与	1 日 25 ～ 50 mg (力価) /kg 分 4 3 ～ 7 日間投与
有効例数/有効性評価 対象例数	58/65	50/59
有効率 (%)	89.2	84.7

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

疾患別有効率

〈ケフラールカプセル〉

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 1418 例 (ケフラールカプセル 250 mg、ケフラールカプセル 500 mg[#]投与例を含む) であり、有効率は 82.5% (1170 例) であった^{11～74)}。(＃：ケフラールカプセル 500 mg は販売中止)

表 V-2 臨床成績(ケフラールカプセル)

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
表在性皮膚感染症	2/4	—
深在性皮膚感染症	87/101	86.1
リンパ管・リンパ節炎	6/9	—
慢性膿皮症	71/85	83.5
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	31/36	86.1
乳腺炎	30/34	88.2
咽頭・喉頭炎	8/10	80.0
扁桃炎	59/63	93.7
急性気管支炎	60/77	77.9
肺炎	31/52	59.6
慢性呼吸器病変の二次感染	30/45	66.7
膀胱炎	453/532	85.2
腎盂腎炎	108/144	75.0
麦粒腫	25/32	78.1
中耳炎	21/30	70.0
歯周組織炎	63/67	94.0
歯冠周囲炎	17/22	77.3
顎炎	63/70	90.0
猩紅熱	5/5	—

*：有効率(%)=(有効例数/有効性評価対象例数)×100

〈ケフラール細粒小児用〉

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 580 例であり、有効率は 92.9% (539 例) であった^{11, 33～36, 39～41, 43, 44, 61, 70, 71, 75～77)}。

表 V-3 臨床成績(ケフラール細粒小児用)

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
表在性皮膚感染症	2/2	—
深在性皮膚感染症	8/8	—
リンパ管・リンパ節炎	12/15	80.0
慢性膿皮症	3/3	—
咽頭・喉頭炎	171/179	95.5
扁桃炎	105/108	97.2
急性気管支炎	33/40	82.5
肺炎	18/18	100
慢性呼吸器病変の二次感染	0/1	—
膀胱炎	22/26	84.6
腎盂腎炎	26/26	100
中耳炎	58/64	90.6
歯周組織炎	39/48	81.3
顎炎	13/13	100
猩紅熱	29/29	100

*：有効率(%)=(有効例数/有効性評価対象例数)×100

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフジニル、セフジトレン ピボキシル、セフテラム ピボキシル等セフェム系抗生物質(経口)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子文書を参照すること。

2. 薬理作用

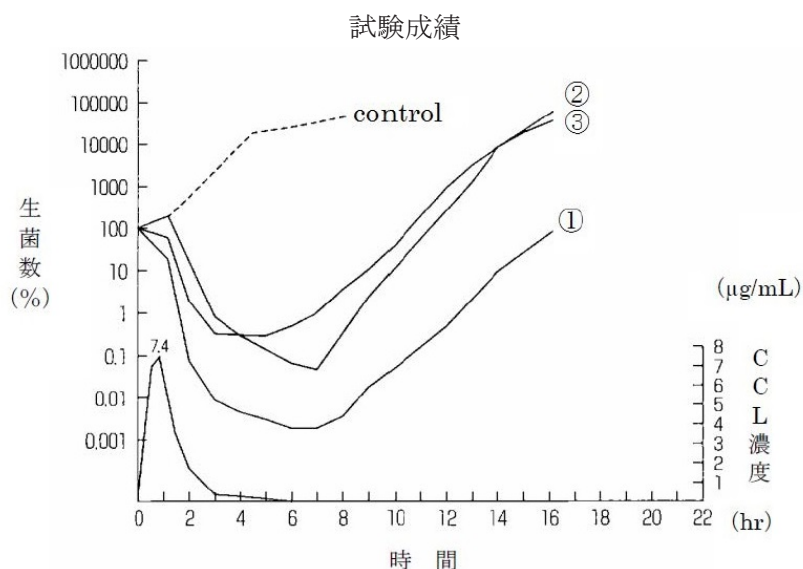
(1) 作用部位・作用機序

セファクロル(CCL)は、細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、作用は殺菌的である。セファレキシン(CEX)より低濃度・短時間で殺菌に至らしめる^{78, 79)}。

① 殺菌作用(*in vitro*)

成人 250 mg (力価)投与時血中濃度 simulation 時の生菌数の変化⁸⁰⁾

成人に CCL カプセル 250mg (力価)を投与したときの血中濃度に simulation して、CCL を培地内で黄色ブドウ球菌に作用させると、生菌数は 5 ～ 7 時間まで減少し続けた。



試験条件

試験菌と MIC	① <i>S. aureus</i> 209P JC-1 0.78 µg/mL ② <i>S. aureus</i> No. 39 1.56 µg/mL ③ <i>S. aureus</i> No.1104 6.25 µg/mL
接種菌量	10 ⁵ 個/mL
培地	ABM 3
培地内薬剤濃度	成人血中濃度[250 mg (力価)空腹時投与]に simulation した CCL 濃度
作用時間	6 時間

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定(接種菌量：10⁶ 個/mL)

図VI-1 成人 250 mg (力価)血中濃度 simulation 時の生菌数の変化

② 抗菌作用 (*in vitro*)

CCL は、試験管内で好気性グラム陽性菌のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性菌の大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌に対して抗菌力を示す。リケッチア属、クラミジア属、マイコプラズマ属、ウイルス、真菌及び原虫には増殖阻止効果を示さない。細菌の産生する不活化酵素セファロスポリナーゼに対して、試験管内で安定性を示す^{78, 79, 81)}。

③ 抗菌スペクトル (*in vitro*)⁸²⁾

表VI-1 抗菌スペクトル

菌種			MIC ($\mu\text{g/mL}$)
			CCL
グラム陽性菌	球菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.78
		<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	1.56
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78
		<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.2
		<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.39
		<i>Enterococcus faecalis</i> #	50
		<i>Streptococcus viridans</i>	50
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II #	0.78
		<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 #	≤ 0.025
	桿菌	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 #	0.2
		<i>Bacillus anthracis</i> #	0.39
		<i>Corynebacterium diphtheriae</i> #	0.39
		<i>Clostridium tetani</i> #	0.39
		<i>Clostridium perfringens</i> #	1.56
グラム陰性菌	球菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> #	0.05
		<i>Neisseria meningitidis</i> #	1.56
	桿菌	<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	3.13
		<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68 #	6.25
		<i>Salmonella typhi</i> T-287 #	0.39
		<i>Salmonella paratyphi</i> A #	1.56
		<i>Salmonella enteritidis</i> #	0.78
		<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7 #	0.78
		<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10 #	0.78
		<i>Shigella boydii</i> EW-28 #	1.56
		<i>Shigella sonnei</i> EW-33 #	0.78
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.78
		<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394 #	25
		<i>Enterobacter aerogenes</i> #	50
		<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540 #	100
		<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736 #	>100
		<i>Proteus vulgaris</i> OX-19 #	6.25
		<i>Proteus mirabilis</i> 1287 #	1.56
		<i>Proteus morganii</i> KONO #	100
		<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96 #	0.78
		<i>Proteus inconstans</i> NIH 118 #	6.25
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12 #	>100
		<i>Haemophilus influenzae</i>	0.78

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定(接種菌量： 10^6 個/mL)

#：承認外菌種

④ 1998 年臨床分離株に対する MIC 分布 (*in vitro*)^{83, 84)}

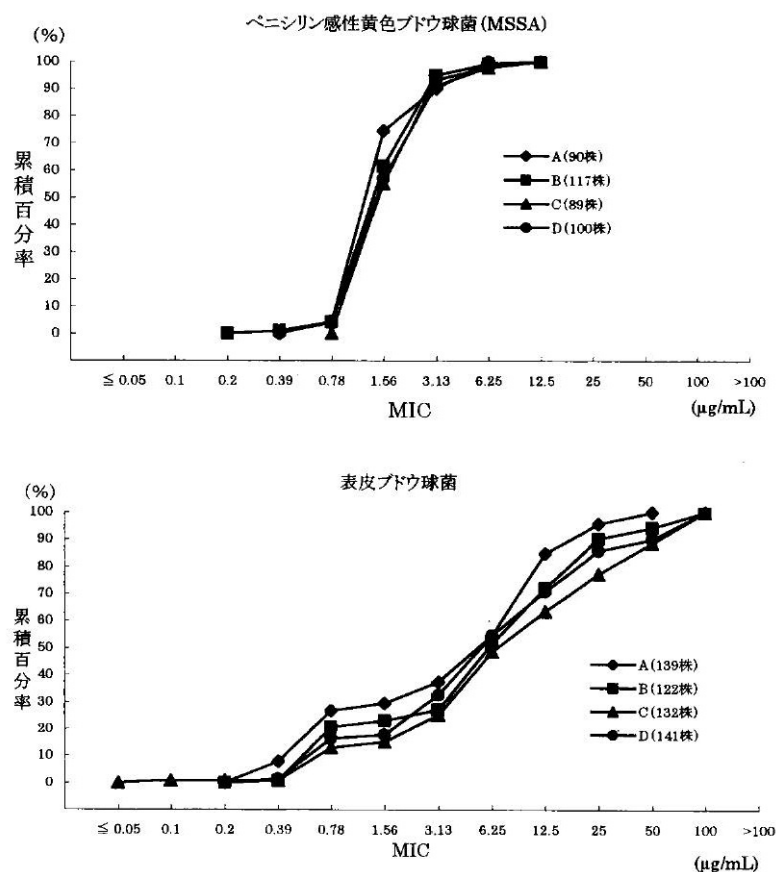
表VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布

(数字は累積%)

菌名		総株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> (MSSA)	100				4.0	54.0	91.0	98.0	100				
	<i>S. pyogenes</i>	59	40.7	100										
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	42		2.4	19.0	69.0	97.6	100						
	<i>S. epidermidis</i>	141			1.4	16.3	17.7	32.6	54.6	70.9	85.8	90.1	100	
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	143			2.8	30.1	72.7	88.1	90.2	90.9	93.7	99.3	99.3	100
	<i>K. pneumoniae</i>	80			16.3	88.8	96.3	98.8	100					
	<i>P. mirabilis</i>	46				15.2	87.0	95.7	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	100
	<i>H. influenzae</i>	82				7.3	19.5	32.9	42.7	64.6	81.7	89.0	97.6	100

MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 : 10^6 個/mL)

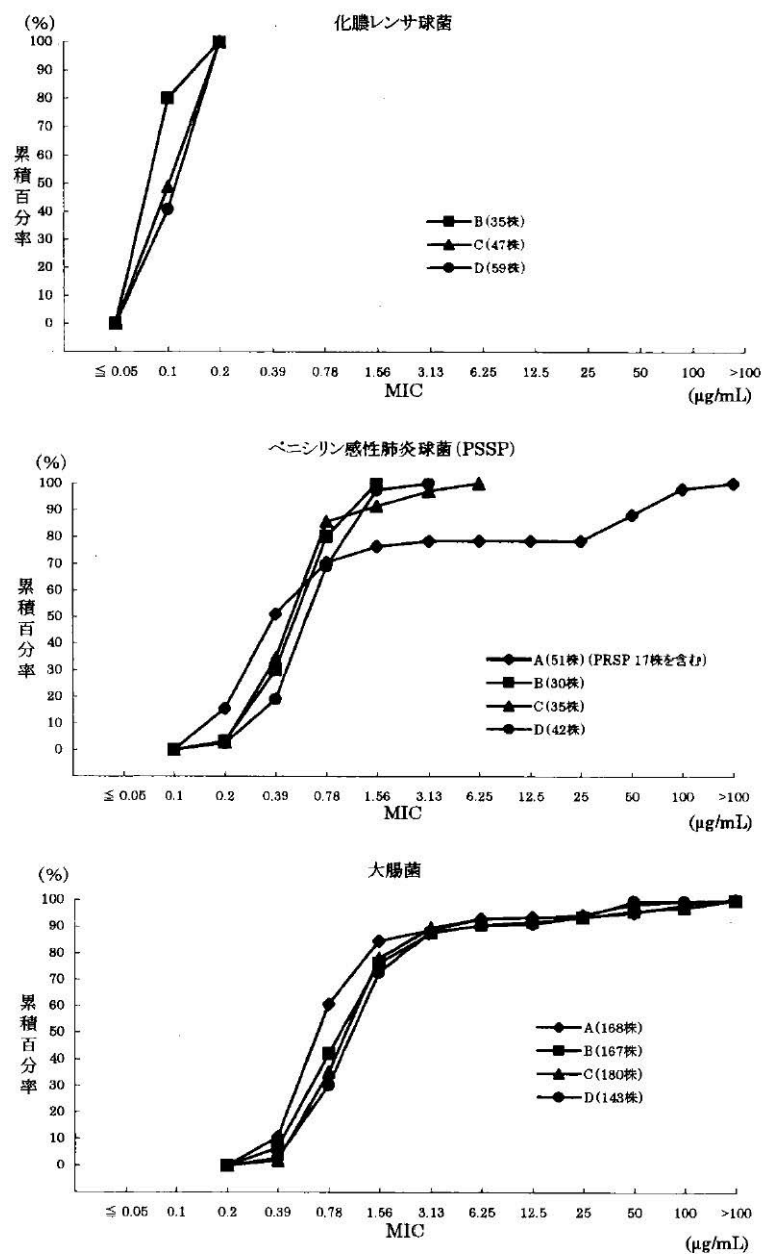
⑤ 臨床分離株に対する MIC 分布の経年変化 (*in vitro*)^{83 ~ 89)}



A : 1992 年度分離株、B : 1994 年度分離株、C : 1996 年度分離株、D : 1998 年度分離株

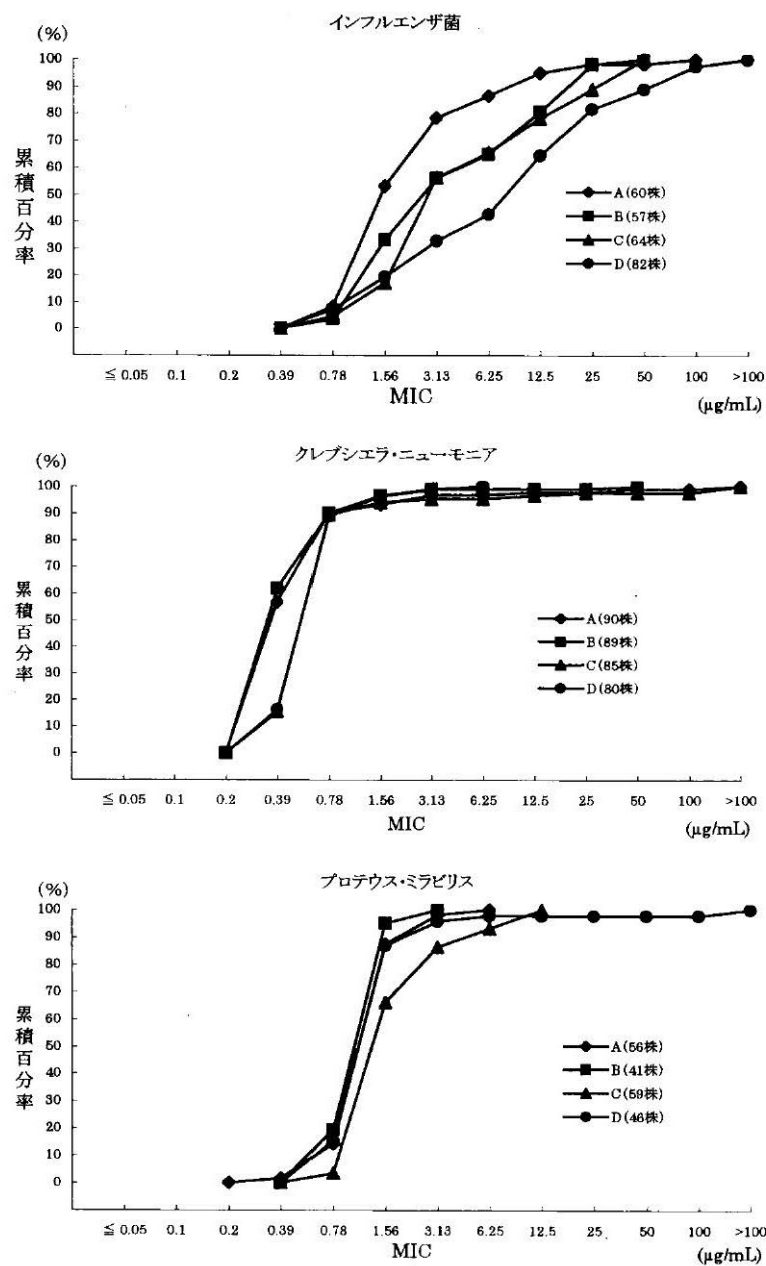
MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10^6 個/mL)

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布の経年変化(1)



A : 1992 年度分離株、B : 1994 年度分離株、C : 1996 年度分離株、D : 1998 年度分離株
 MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 10^6 個/mL)

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布の経年変化(2)



A : 1992 年度分離株、B : 1994 年度分離株、C : 1996 年度分離株、D : 1998 年度分離株
 MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定(接種菌量 10^6 個/mL)

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布の経年変化(3)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗感染力(マウス)

各種病原菌によるマウス腹腔内感染症に対し、CCL は CEX の数倍の抗感染力を示した⁹⁰⁾。

表VI-3 抗感染力

感染菌 (接種菌量)	薬剤名	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	MIC (μ g/mL)
<i>S. aureus</i> Smith (10 ⁵ 個/mouse)	CCL	0.073	1.56
	CEX	0.13	6.25
<i>S. pyogenes</i> C-203 (10 ³ 個/mouse)	CCL	0.60	0.1
	CEX	4.11	0.39
<i>S. pneumoniae</i> Type- I (10 ³ 個/mouse)	CCL	25.7	0.78
	CEX	115	1.56
<i>E. coli</i> EC-104 (10 ⁶ 個/mouse)	CCL	4.56	1.56
	CEX	30.6	6.25
<i>H. influenzae</i> 88562 (10 ⁶ 個/mouse)	CCL	0.77	0.78
	CEX	7.65	6.25
<i>P. mirabilis</i> 434 (10 ⁶ 個/mouse)	CCL	1.17	1.56
	CEX	38.7	12.5

動物：ICR 系雌性マウス、 $n = 8$

試験方法：感染菌を腹腔内に接種、1 及び 5 時間後に 2 回薬剤を経口投与

判定：感染 7 日後の生存率より ED₅₀ を算出した。

ED₅₀：50%有効量

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定(接種菌量 10⁶ 個/mL)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

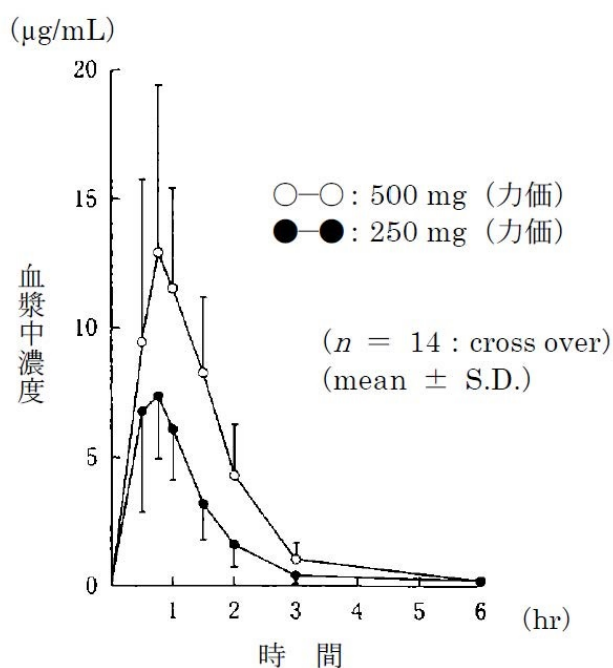
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人(単回投与)

健康成人 14 例に 250 mg (力価)、500 mg (力価) を空腹時に単回経口投与したとき、投与量に応じて比例的に高い血漿中濃度を示した⁹¹⁾。



図VII-1 単回経口投与時の血漿中濃度(健康成人、空腹時)

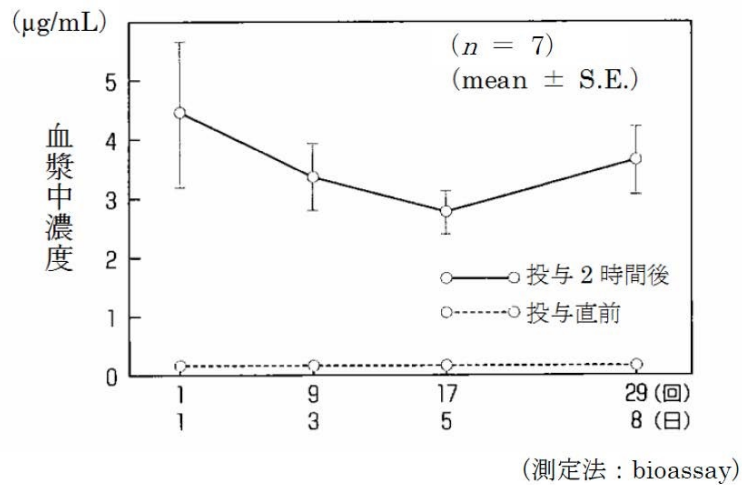
表VII-1 薬物動態パラメータ(単回経口投与)

記号	投与量 [mg (力価)]	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (min)	AUC ₀₋₆ (μg · hr/mL)	T _{1/2} (min)
●	250	14	9.4	43	8.9	27
○	500		15.3	55	18.7	31

(測定法 : bioassay) (mean)

2) 健康成人(反復投与)

健康成人 7 例に、1 回 500 mg (力価) を空腹時に 6 時間ごと連続 29 回経口投与しても、血漿中濃度に蓄積傾向は認められなかった⁹¹⁾。



図VII-2 反復投与時の血漿中濃度(健康成人、空腹時)

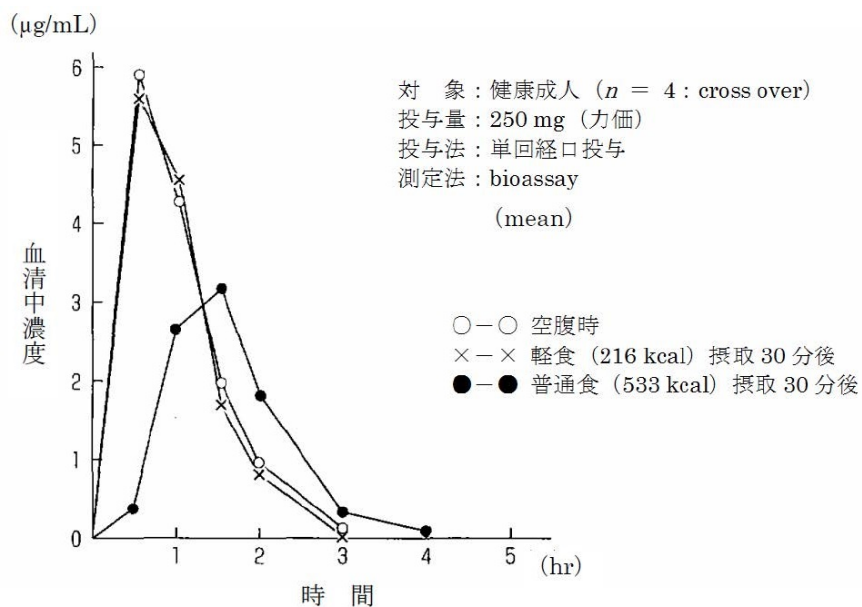
(3) 中毒域

該当資料なし

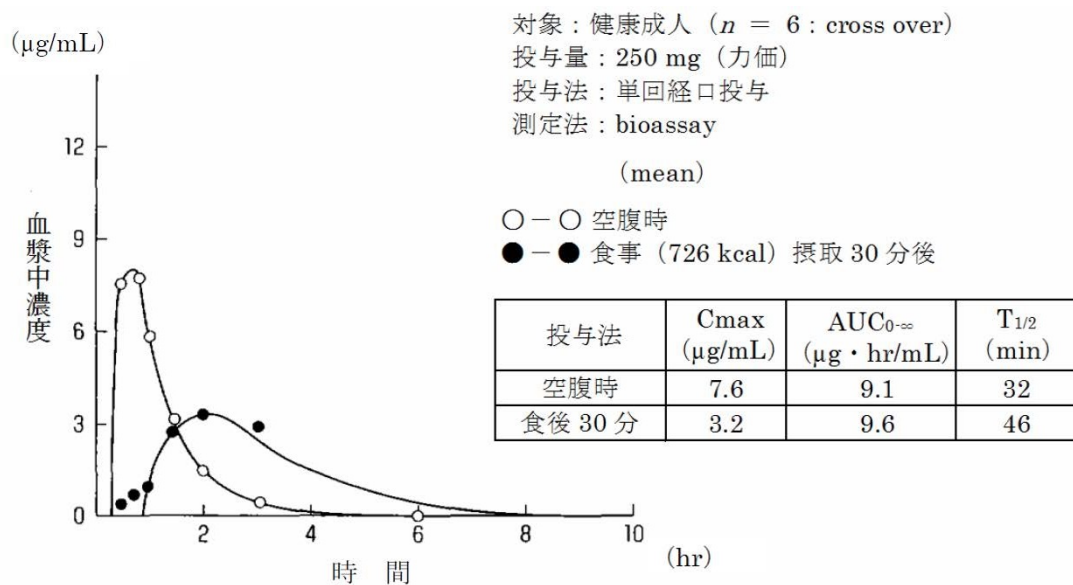
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

食事量が多い場合には吸収が遅れ、血中濃度のピーク値がやや低くなるが、軽食の場合にはほとんどその影響は認められなかった。なお、AUC は食事量が多い場合でも変わらなかった^{19, 91)}。



図VII-3 食事条件と血中濃度(1)



図Ⅶ-3 食事条件と血中濃度 (2)

2) 併用薬の影響
 該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
 該当資料なし

(2) 吸収速度定数
 該当資料なし

(3) 消失速度定数
 該当資料なし

(4) クリアランス
 該当資料なし

(5) 分布容積
 該当資料なし

(6) その他
 該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

[参考]

ラット(SD系)を用いた試験成績から、CCLの主吸収部位は小腸上部と推測される。また、AUCから求めたCCLの吸収率は、マウス(ICR系)で89%、ラット(SD系)で86%、イヌ(ビーグル)で77%であった⁹²⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

[参考]

(ラット：「5.(5) その他の組織への移行性[参考]①」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) 胎児移行

妊婦7例にCCL 250 mg(力価)又は500 mg(力価)を単回経口投与し、分娩後の新生児の血中濃度を測定した結果を表Ⅶ-2に示す¹²⁾。

表Ⅶ-2 胎児移行

投与量 [mg(力価)]	症例 No.	時間	臍帯血中 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	新生児血中濃度($\mu\text{g/mL}$)				
				3	6	9	12	24時間
250	1	20分	0	0	0	0	測定せず ²⁾	0
	2	23分	0	0	0	0	0	0
500	3	23分	0.40	0	0	0	0	0
	4	1時間23分	0.56	0	0	0	0	0
	5	3時間15分	1.0	0.13	0	0	0	0
	6	4時間30分	0.66	0	0	0	0	0
	7	6時間30分	0.36	0	0	測定せず ²⁾	0	0

(測定法：bioassay)

2) 母体血中、臍帯血中、羊水中移行

妊婦 6 例に、分娩前に CCL 500 mg（力価）を単回経口投与し、分娩時の臍帯血中、羊水中濃度を測定した結果を表Ⅶ-3 に示す⁶⁴⁾。

表Ⅶ-3 母体血中、臍帯血中、羊水中濃度

症例 No.	採取時間 (投与後時間)	CCL 濃度 (μg/mL)		
		母体血	臍帯血	羊水
1	55 分	5.3	2.0	0
2	1 時間 10 分	6.7	2.1	測定せず
3	1 時間 35 分	4.2	1.9	痕跡
4	2 時間 20 分	2.2	1.4	1.3
5	3 時間 20 分	1.0	0.6	1.2
6	5 時間 25 分	痕跡	0	0.5

(測定法 : bioassay)

(3) 乳汁への移行性

授乳婦 7 例に CCL 250 mg（力価）又は 500 mg（力価）を単回経口投与したとき、母乳中濃度を測定した結果を表Ⅶ-4 に示す¹²⁾。

表Ⅶ-4 母乳中濃度

投与量 [mg (力価)]	症例 No.	母乳中濃度 (μg/mL)					
		1	2	3	4	5	6 時間
250	1	0	0.15	0.19	0.16	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
500	3	0	0.18	0.27	0.35	0.24	0.15
	4	0	0	0	0.15	0.18	0.14
	5	0.20	0.27	0.24	0.20	0.13	痕跡
	6	0	0.17	0.21	0.17	0.13	0
	7	痕跡	0.28	0.29	0.18	0.12	0

(測定法 : bioassay)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

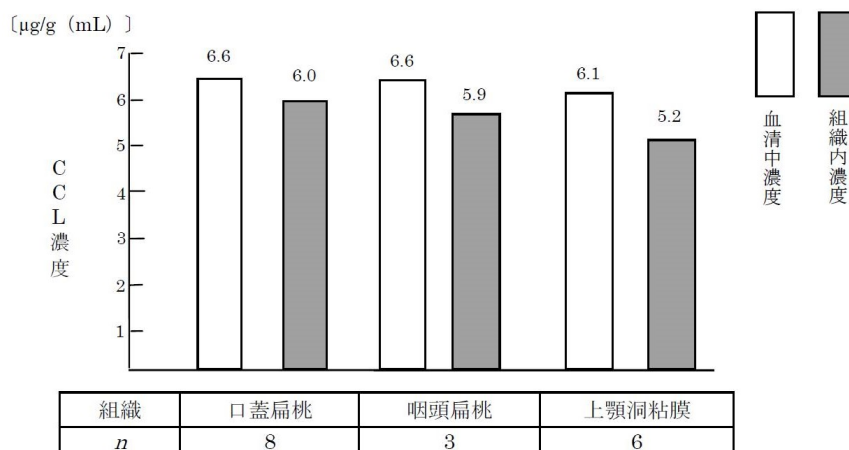
[参考]

イヌ(ビーグル、 $n = 2$)に、CCL 100、200、400 mg/kg/日を 1 年間反復経口投与したとき、髄液内移行はほとんど認められなかった⁹³⁾。

(5) その他の組織への移行性

1) 扁桃・上顎洞粘膜への移行

CCL 500 mg (力価)単回経口投与 2 時間後の口蓋扁桃、咽頭扁桃及び上顎洞粘膜内濃度は、同時に測定された血中濃度とほぼ同程度の活性値であり、これら組織への移行は良好であった¹¹⁾。



図Ⅶ-4 扁桃・上顎洞粘膜への移行

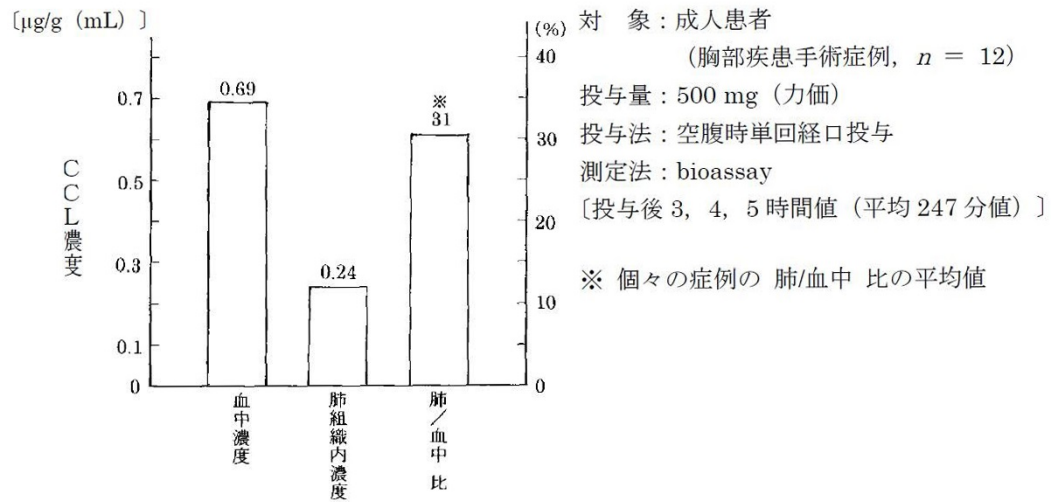
表Ⅶ-5 扁桃・上顎洞粘膜への移行

No.	年齢	性	体重(kg)	摘出臓器	組織内濃度(μg/g)	血清中濃度(μg/mL)
1	11	女	48	口蓋扁桃	(左) 6.6 (右) 6.4	7.2
2	29	女	56	口蓋扁桃	(左) 5.6 (右) 5.6	6.4
3	28	男	62	口蓋扁桃	(左) 5.8 (右) 5.4	6.2
4	12	男	52	口蓋扁桃	(左) 6.4 (右) 6.2	6.6
平均					6.0	6.6
1	6	女	28	咽頭扁桃	5.6	6.8
2	5	女	24	咽頭扁桃	6.4	6.6
3	6	女	26	咽頭扁桃	5.8	6.4
平均					5.9	6.6
1	22	男	61	上顎洞粘膜	(左) 4.8 (右) 5.2	5.8
2	25	男	56	上顎洞粘膜	(左) 5.6 (右) 5.4	6.2
3	26	男	58	上顎洞粘膜	(左) 5.2 (右) 5.2	6.4
平均					5.2	6.1

(測定法: bioassay)

2) 肺組織への移行

胸部疾患手術成人患者 12 例に 500 mg（力価）を空腹時に単回経口投与したときの肺組織濃度を図Ⅶ－5 に示す⁹⁴⁾。



図Ⅶ－5 肺組織濃度

3) 口腔組織内濃度

口腔外科領域の小手術患者 14 例に 500 mg（力価）を食後単回経口投与したとき、歯肉をはじめ各口腔組織中への移行は良好であった⁹⁵⁾。

表Ⅶ－6 口腔組織内濃度

No.	時間 (min)	血清中濃度 (μg/mL)	歯肉内濃度 (μg/g)	嚢胞壁内濃度 (μg/g)	顎骨内濃度 (μg/g)	対血清比
1	120	4.71	3.47			0.74
2	120	3.78	2.68			0.71
3	120	4.62		2.26		0.49
4	120	9.75		5.79		0.60
5	120	4.70	1.50			0.32
					0.36	0.07
6	60	1.88		1.10		0.59
7	140	7.70		1.75		0.23
					—	—
8	90	7.60	1.28			0.17
9	40	—	—			—
10	120	1.33	2.82			2.12
11	120	1.97	—			—
					0.51	0.26
12	120	1.30	1.24			0.95
13	120	1.45	3.09			2.13
					0.33	0.23
14	45	—				
	75	2.24	2.31			1.03

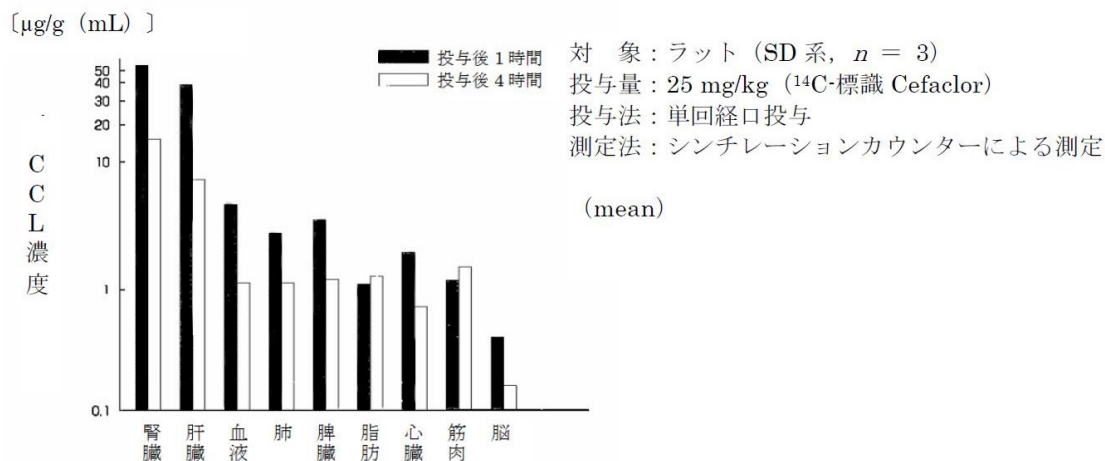
—：測定限界以下

(測定法：bioassay)

[参考]

① 臓器・組織内分布(ラット)

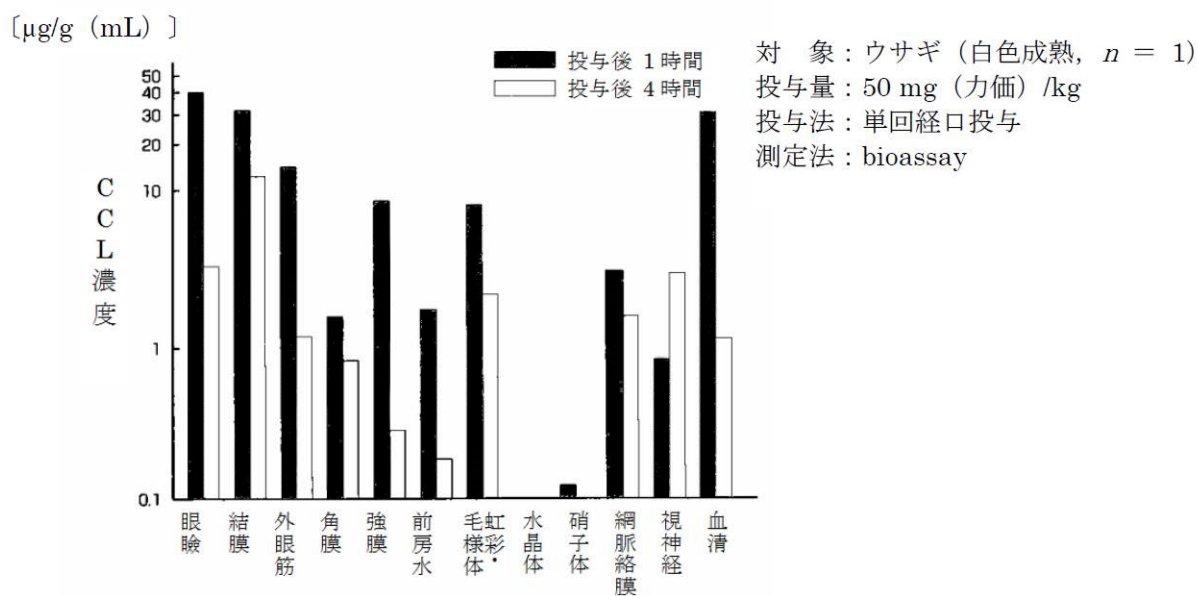
ラット(SD系、 $n = 3$)に CCL 25 mg/kg を単回経口投与したとき、各種の臓器・組織内へ速やかに移行していた⁹⁶⁾。



図Ⅶ-6 臓器・組織内分布

② 眼組織内分布(ウサギ)

ウサギ(白色成熟、 $n = 1$)に CCL 50 mg (力価) /kg を単回経口投与したとき、外眼部、眼球内部共に比較的良好な移行濃度が得られた⁷²⁾。

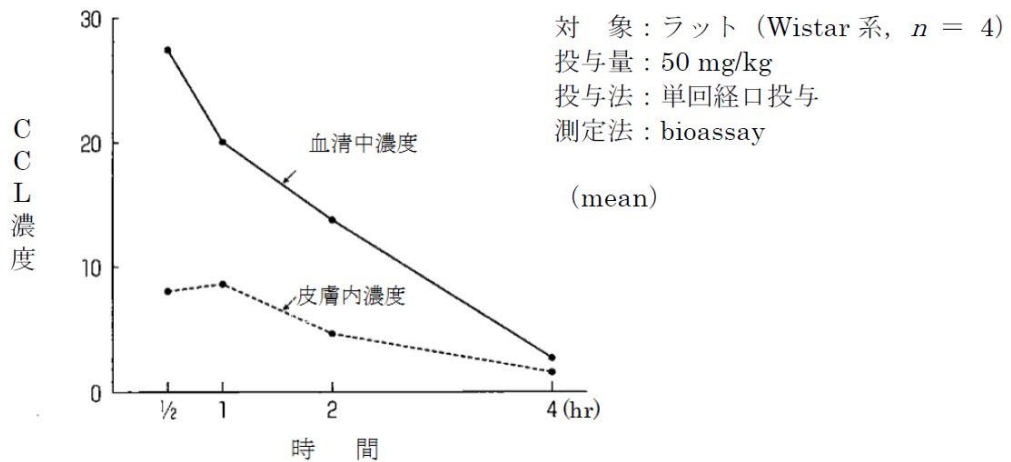


図Ⅶ-7 眼組織内分布

③ 皮膚組織内濃度(ラット)

ラット(Wistar系、 $n = 4$)に CCL 50 mg/kg を単回経口投与したとき、皮膚組織内移行は良好であった⁷⁴⁾。

[$\mu\text{g/g}$ (mL)]



図VII-8 皮膚組織内濃度

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法で測定された CCL の血漿蛋白結合率は 23.1%であった⁹²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考]

ラット(SD系)、マウス(ICR系)、ウサギ、イヌ(ビーグル)に CCL を経口投与したとき、大部分が未変化体のまま尿中に排泄され、いずれの動物においても、主要代謝物は尿中に認められなかった⁹²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

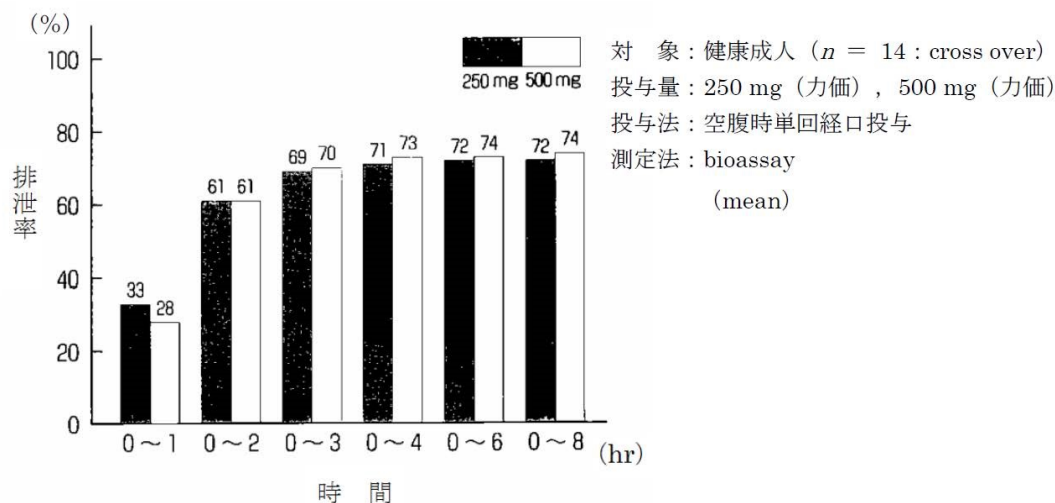
該当資料なし

7. 排泄

主として腎より排泄される⁹¹⁾。

排泄率

1) 健康成人 14 例に 250 mg (力価)、500 mg (力価) 空腹時単回経口投与後 6 時間以内の尿中回収率はいずれも 70% 以上であった⁹¹⁾。



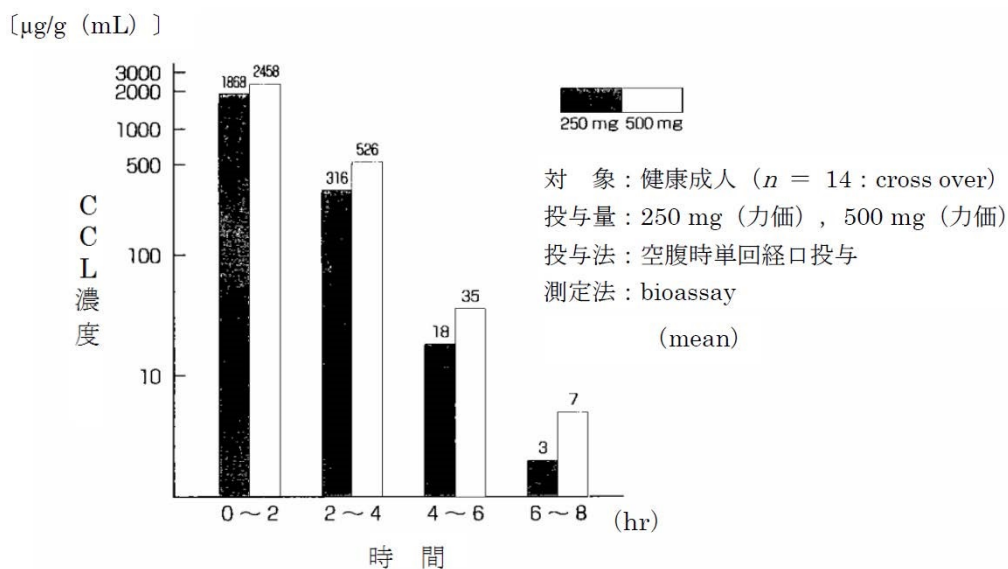
図VII-9 健康成人の尿中排泄率

2) 小児患者 (6 ~ 10 歳) 10 例に 10 mg (力価) /kg 空腹時単回経口投与後 6 時間以内の尿中回収率は約 66% であった^{36, 37, 41, 42)}。

排泄速度

成人の尿中濃度

健康成人 14 例に 250 mg (力価)、500 mg (力価) を空腹時に単回経口投与したときの尿中濃度を図 VII-10 に示す⁹¹⁾。



図VII-10 健康成人の尿中濃度

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

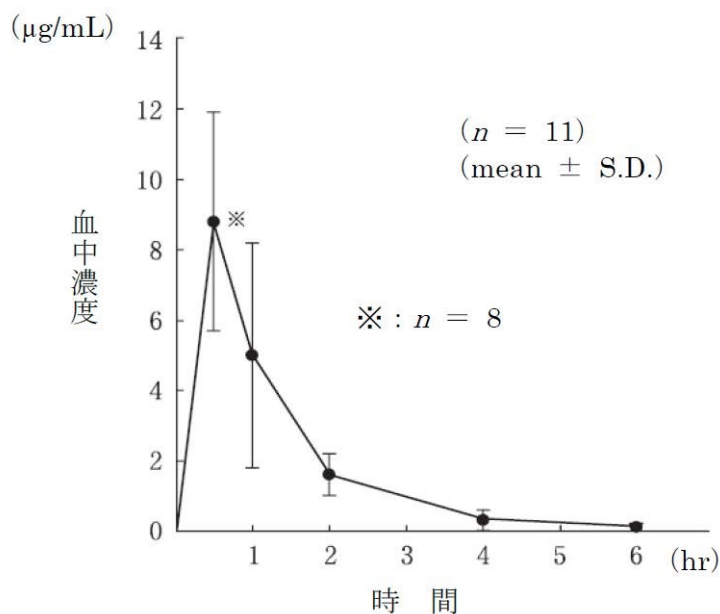
腎機能障害患者 6 例に、血液透析施行 2 時間前に CCL 1 g（力価）*を空腹時単回投与したとき、投与薬剤の約 1/3（340 mg）が透析液中に回収された⁹⁷⁾。(外国人データ)

*：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

10. 特定の背景を有する患者

1) 小児患者（単回投与）

小児患者（6 ～ 13 歳）11 例に 10 mg（力価）/kg を空腹時に単回経口投与したときの血中濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ－11、表Ⅶ－8 に示す^{37, 38, 41, 42)}。



図Ⅶ－11 単回経口投与時の血中濃度（小児患者、空腹時）

表Ⅶ－8 薬物動態パラメータ（単回経口投与）

投与量 [mg（力価）/kg]	<i>n</i>	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₆ (μg・hr/mL)
10	11	8.8	0.5	11.7

(測定法：bioassay) (mean)

2) 腎機能障害患者(外国人データ)

500 mg (力価)を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能障害患者では健康成人に比べ半減期の延長が認められた。また、C_{max} も高値を示した⁹⁸⁾。

したがって、著明な腎機能障害が存在する場合には、慎重に投与する必要がある。

表Ⅶ-7 薬物動態パラメータ(単回経口投与)

対象	<i>n</i>	Ccr (mL/min/1.73m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
健康成人	5	≥ 107 (mean)	12.4 ± 1.3*	0.5 ~ 1	0.8 ± 0.1*
腎機能 障害患者	2	37.7	20.5	2	1.5
		16	18.0	4	2.1
無尿患者	4	0.0	19.7 ± 3.3*	0.5 ~ 4	透析時 : 2.1 ± 0.1*
					非透析時 : 2.8 ± 0.8*

* : mean ± S.E.

(測定法 : bioassay) (mean)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[9.1.1 参照]

<解説>

本剤の再投与により、重篤な過敏症を起こすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。[11.1.1 参照]

8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.3 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]

<解説>

8.1 本剤では、副作用としてショック、アナフィラキシーが発現することが報告されており、問診を行うことによって発現を防止するため。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。[2.参照]

9.1.2 ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

<解説>

9.1.1 本剤の投与により、重篤な過敏症を起こすおそれがある。

9.1.2 本剤の投与により、過敏症の発現するおそれがある。

9.1.3 本剤の投与により、過敏症の発現するおそれがある。

9.1.4 腸内細菌の抑制によりビタミン K 合成が抑制される。人間は独自でビタミン K 合成ができないため、食物から経口摂取で補っている。そのため、経口摂取の不良な患者や非経口栄養の患者等でビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。(カプセルのみ[16.6.1 参照])

<解説>

9.2.1 セファクロルは主に腎から排泄される。腎機能に障害がある場合、排泄機能が低下し、体内残留時間が長くなるため、副作用の発現する可能性が高くなる。(カプセルのみ「VII.10.特定の背景を有する患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈ケフラールカプセル〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

〈ケフラールカプセル〉

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.1 参照]

(7) 小児等

設定されていない(「V.治療に関する項目」の項参照)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

〈ケフラールカプセル〉

次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- ・ 生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- ・ ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも 0.1%未満)

ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、喘鳴、全身潮紅、浮腫等)を起こすことがある。[8.1 参照]

11.1.2 急性腎障害(頻度不明)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.4 偽膜性大腸炎(0.1%未満)

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(いずれも頻度不明)

11.1.6 間質性肺炎、PIE 症候群(いずれも頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 溶血性貧血

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1 ～ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱等	リンパ腺腫脹、関節痛
血液		顆粒球減少、貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、血小板減少、好酸球増多等	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	Al-P 上昇	黄疸
腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
消化器	悪心、下痢、腹痛	嘔吐、胃不快感、胸やけ、食欲不振等	
菌交代症			口内炎、カンジダ症

	0.1 ～ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
ビタミン 欠乏症			ビタミン K 欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他		頭痛、めまい等	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈ケフラルカプセル〉

承認時における安全性評価対象例 2659 例(カプセル 250 mg、カプセル 500 mg[#]投与例を含む)中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 140 例(5.27%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 17589 例(カプセル 250 mg、カプセル 500 mg[#]投与例を含む)中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 253 例(1.44%)に認められた。

([#]：ケフラルカプセル 500 mg は販売中止)

〈ケフラル細粒小児用〉

承認時における安全性評価対象例 778 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 26 例(3.3%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 7672 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 112 例(1.46%)に認められた。

〔副作用の発現頻度は、セファクロル製剤(セファクロルカプセル・細粒・複合顆粒)の承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。〕

〈ケフラルカプセル及びケフラル細粒小児用の合算成績〉

承認時における安全性評価対象例 3437 例(ケフラルカプセル 250 mg、カプセル 500 mg[#]及びケフラル細粒小児用 100 mg の合算成績)中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 166 例(4.83%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 25261 例(ケフラルカプセル 250 mg、カプセル 500 mg[#]及びケフラル細粒小児用 100 mg の合算成績)中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 365 例(1.44%)に認められた。

([#]：ケフラルカプセル 500 mg は販売中止)

表Ⅷ－1 副作用等の発現状況 ⁹⁹⁾

時期 対象	承認時までの調査		使用成績調査 (1981.12 ～ 1987.12)		計	
安全性評価対象例数	3437 例		25261 例		28698 例	
副作用発現例数	166 例		365 例		531 例	
副作用発現率	4.83%		1.44%		1.85%	
副作用発現件数	225 件		439 件		664 件	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
皮膚・皮膚付属器官障害	25	0.73	82	0.32	107	0.37
そう痒感	5	0.15	5	0.02	10	0.03
薬疹	4	0.12	16	0.06	20	0.07
発疹	12	0.35	39	0.15	51	0.18
皮疹	5	0.15	9	0.04	14	0.05
紅斑	0	—	6	0.02	6	0.02
蕁麻疹	2	0.06	5	0.02	7	0.02
立毛(起毛)	0	—	2	0.01	2	0.01
湿疹	0	—	1	0.00	1	0.00
膨疹	0	—	1	0.00	1	0.00
そう痒症〔皮膚〕	0	—	1	0.00	1	0.00
蕁麻疹様発疹	2	0.06	0	—	2	0.01
中枢・末梢神経系障害	7	0.20	4	0.02	11	0.04
ふるえ	0	—	1	0.00	1	0.00
めまい	4	0.12	1	0.00	5	0.02
頭痛	3	0.09	1	0.00	4	0.01
頭がボーッとした感じ	0	—	1	0.00	1	0.00
頭重(感)	1	0.03	0	—	1	0.00
自律神経系障害	0	—	2	0.01	2	0.01
冷汗	0	—	1	0.00	1	0.00
動悸	0	—	1	0.00	1	0.00
聴覚・前庭障害	1	0.03	1	0.00	2	0.01
耳鳴	1	0.03	1	0.00	2	0.01
その他の特殊感覚障害	0	—	4	0.02	4	0.01
にがみ	0	—	3	0.01	3	0.01
味覚異常	0	—	1	0.00	1	0.00
精神障害	1	0.03	0	—	1	0.00
服薬嫌悪	1	0.03	0	—	1	0.00

時期 対象	承認時までの調査		使用成績調査 (1981.12 ～ 1987.12)		計	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
消化管障害	69	2.01	253	1.00	322	1.12
下痢	26	0.76	162	0.64	188	0.66
胃不快感	15	0.44	13	0.05	28	0.10
胃炎	0	—	2	0.01	2	0.01
腹痛	5	0.15	12	0.05	17	0.06
心窩部痛、心窩部の疼痛	1	0.03	4	0.02	5	0.02
嘔気	7	0.20	15	0.06	22	0.08
嘔吐	1	0.03	11	0.04	12	0.04
軟便	5	0.15	9	0.04	14	0.05
胃もたれ感	1	0.03	4	0.02	5	0.02
口内炎	2	0.06	3	0.01	5	0.02
食欲減退	0	—	4	0.02	4	0.01
食思不振	0	—	2	0.01	2	0.01
悪心	2	0.06	7	0.03	9	0.03
胃痛	4	0.12	6	0.02	10	0.03
胃疼痛	0	—	1	0.00	1	0.00
食欲不振	6	0.17	9	0.04	15	0.05
消化不良	0	—	2	0.01	2	0.01
口角びらん	0	—	1	0.00	1	0.00
胃腸障害	1	0.03	6	0.02	7	0.02
便秘	1	0.03	1	0.00	2	0.01
不快感〔腹部〕	0	—	3	0.01	3	0.01
偽膜性大腸炎	0	—	1	0.00	1	0.00
腹部膨満感	0	—	2	0.01	2	0.01
胃重感	0	—	1	0.00	1	0.00
むかつき	0	—	1	0.00	1	0.00
口腔粘膜水疱	0	—	1	0.00	1	0.00
胃重圧感	0	—	1	0.00	1	0.00
黒毛舌	0	—	1	0.00	1	0.00
胃膨満	0	—	1	0.00	1	0.00
上腹部痛	1	0.03	0	—	1	0.00
舌炎	1	0.03	0	—	1	0.00
舌苔	1	0.03	0	—	1	0.00
胸やけ	2	0.06	0	—	2	0.01
むかつき感	1	0.03	0	—	1	0.00
肝臓・胆管系障害	37	1.08	18	0.07	53	0.18
AST 上昇	31	0.90	5	0.02	36	0.13
ALT 上昇	30	0.87	8	0.03	38	0.13
血清トランスアミナーゼ上昇	0	—	1	0.00	1	0.00
肝機能障害	0	—	4	0.02	4	0.01
肝機能異常	0	—	2	0.01	2	0.01
肝障害	0	—	3	0.01	3	0.01
代謝・栄養障害	12	0.35	1	0.00	13	0.05
口渇	1	0.03	1	0.00	2	0.01
Al-P 上昇	9	0.26	0	—	9	0.03
カリウム低下〔血清〕	1	0.03	0	—	1	0.00
カリウム上昇〔血清〕	1	0.03	0	—	1	0.00
心・血管障害	0	—	2	0.01	2	0.01
ショック様症状	0	—	2	0.01	2	0.01

時期 対象	承認時までの調査		使用成績調査 (1981.12 ～ 1987.12)		計	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
赤血球障害	3	0.09	3	0.01	6	0.02
貧血〔溶血性〕	0	—	1	0.00	1	0.00
赤血球減少	2	0.06	2	0.01	4	0.01
ヘマトクリット値減少	0	—	2	0.01	2	0.01
ヘモグロビン減少	1	0.03	2	0.01	3	0.01
クームス試験陽性〔直接〕	1	0.03	0	—	1	0.00
白血球・網内系障害	12	0.35	5	0.02	17	0.06
好酸球増多(症)	5	0.15	2	0.01	7	0.02
白血球減少(症)	6	0.17	2	0.01	8	0.03
顆粒球減少(症)	0	—	1	0.00	1	0.00
好中球減少	1	0.03	0	—	1	0.00
血小板・出血凝血障害	2	0.06	0	—	2	0.01
血小板減少(症)	1	0.03	0	—	1	0.00
血小板増加	1	0.03	0	—	1	0.00
泌尿器系障害	8	0.23	4	0.02	12	0.04
BUN 上昇	7	0.20	2	0.01	9	0.03
クレアチニン上昇〔血中〕	1	0.03	1	0.00	2	0.01
ヘモグロビン尿(症)	0	—	1	0.00	1	0.00
乏尿	0	—	1	0.00	1	0.00
一般的全身障害	3	0.09	12	0.05	15	0.05
眼瞼浮腫	0	—	1	0.00	1	0.00
顔面浮腫	0	—	2	0.01	2	0.01
浮腫	0	—	1	0.00	1	0.00
発熱	2	0.06	3	0.01	5	0.02
アナフィラキシー・ショック	0	—	1	0.00	1	0.00
ほてり	0	—	1	0.00	1	0.00
腫脹	0	—	1	0.00	1	0.00
倦怠(感)	0	—	1	0.00	1	0.00
口臭	0	—	1	0.00	1	0.00
腰痛	1	0.03	0	—	1	0.00
抵抗機構障害	0	—	2	0.01	2	0.01
アフタ性口内炎	0	—	2	0.01	2	0.01

注) 器官別大分類は発現例数、基本語又は慣用語は発現件数を表示

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

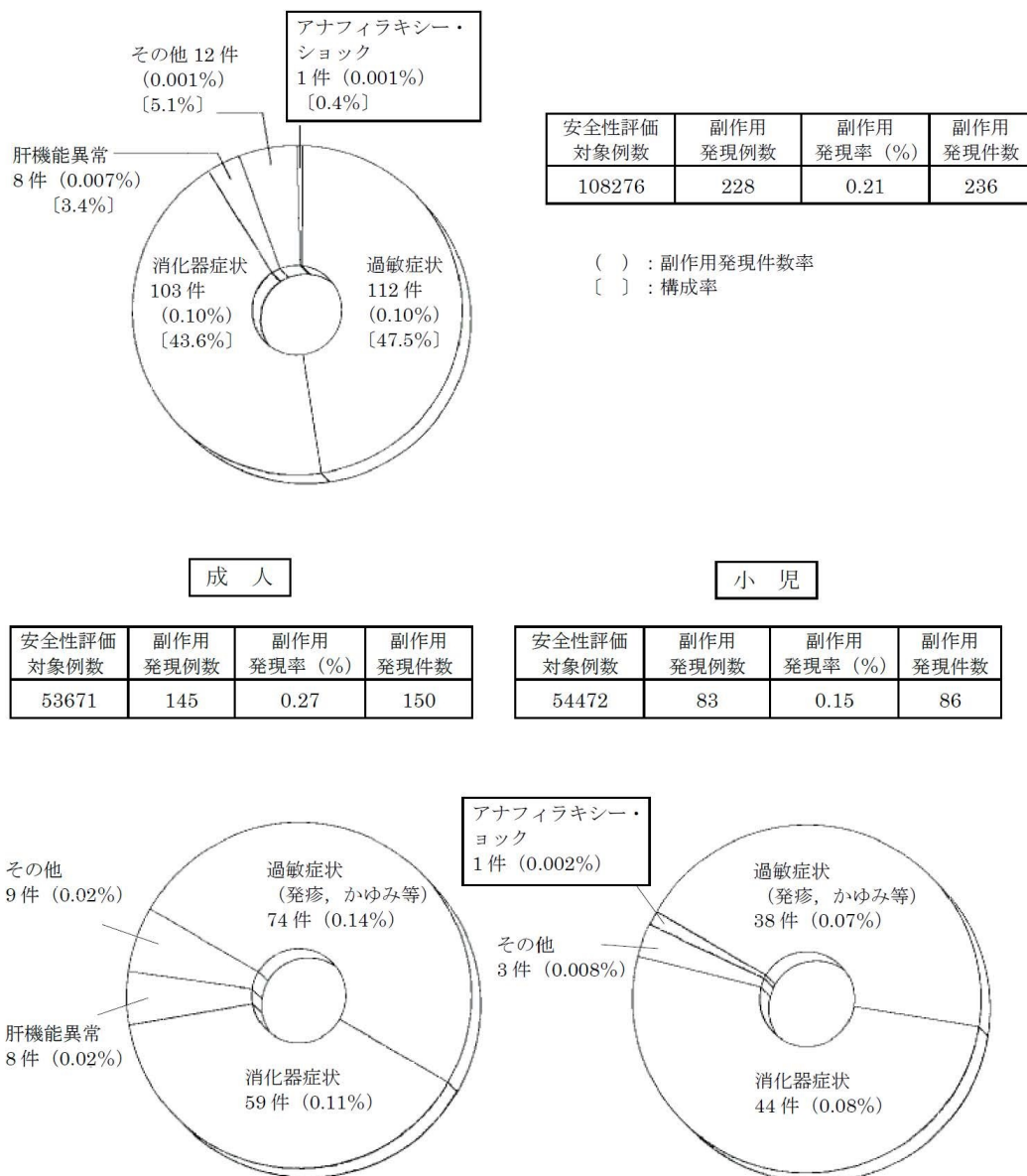
ケフラールの安全性調査¹⁰⁰⁾

ケフラールを使用した臨床例についてアナフィラキシー・ショック、発疹等の過敏症状、その他重篤な副作用の発現状況を正確に把握する目的で全国規模における prospective study を実施した(1989.6 ~ 1992.7)。

推計学的に算出した必要調査症例数 106477 例を目標に、ケフラールの使用状況を反映するように製剤、地域、施設の規模、専門科等を考慮して 904 施設に割付け、各施設であらかじめ設定した調査期間内(1 ヶ月以上)にケフラール投与が必要と考えられた全症例を対象にし

た。医院から大規模の総合病院までの 904 施設より目標数を超える 108549 例を収集し、十分な問診の結果、ケフラールが投与された 108276 例(うち小児 54472 例)について集積した。副作用発現率は 0.21% (228 例)で、種類別には、アナフィラキシー・ショック 1 件、発疹等の過敏症状が 112 件、消化器症状が 103 件、肝機能異常が 8 件、その他 12 件で、副作用症状の程度はほとんどが軽症又は中等度であった。

1) 副作用の種類別発現頻度



図Ⅷ-1 副作用の種類別発現頻度

2) 副作用の程度

副作用が発現した 236 件中、72.9% (172 件) が軽度であり、97.9% (231 件) までが軽度又は中等度であった。過敏症状(アナフィラキシー・ショックを含む) 113 件については、61.9% (70 件) が軽度であり、96.5% (109 件) までが軽度又は中等度であった。

3) 副作用の発現時期

副作用が発現した 236 件中、アナフィラキシー・ショックは内服 1 回目の 15 分後に発現した。その他の過敏症状では 55.4% (62 件/112 件) が内服 3 回以内に、91.1% (102 件/112 件) が 15 回以内に発現した。また、消化器症状は、61.2% (63 件/103 件) が内服 6 回以内、85.4% (88 件/103 件) が内服 15 回以内に発現した。

4) アレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度

① 本人の薬物アレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度

本人に薬物アレルギー既往歴「あり」の症例では、1.24% (17 例/1372 例) であったのに対し、「なし」の症例では、0.19% (204 例/106032 例) であり、本人に薬物アレルギー既往歴「あり」の症例は「なし」の症例の約 6.5 倍の発現頻度であった。このことは、過敏症状のみについてみると更に著明であり、本人に薬物アレルギーの既往歴「あり」の症例では、0.80% (11 例/1372 例) であったのに対し、「なし」の症例では 0.09% (97 例/106032 例) であり、本人に薬物アレルギーの既往歴「あり」の症例は「なし」の症例の約 9 倍の発現頻度であった。

アレルギー 既往歴の有無		安全性 評価 対象例数	全 体												過 敏 症 状													
本 人			副作用 発現例数	発 現 率 (%)												過敏症状 発現例数	発 現 率 (%)											
薬 物	薬物以外			0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	0.5	1.0	1.5		2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5						
+	+	266	2													2												
+	-	1032	12													6												
+	不明	74	3													3												
薬物「+」計		1372	17													2												
-	+	6423	21													11												
-	-	97764	179													83												
-	不明	1845	4													3												
薬物「-」計		106032	204													97												
不明	+	43	1													1												
不明	-	74	2													2												
不明	不明	755	4													2												
薬物「不明」計		872	7													5												

図Ⅷ-2 本人の薬物アレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度

② 本人・家族のアレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度

本人にアレルギー既往歴「あり」の症例では 0.50% (39 例/7838 例) であったのに対し、「なし」の症例では 0.18% (179 例/97764 例) であった。

また、過敏症状(アナフィラキシー・ショックを含む)が発現した 113 例についてみると、本人にアレルギー既往歴「あり」の症例では 0.29% (23 例/7838 例) であったのに対し、「なし」の症例では 0.08% (83 例/97764 例) であった。

アレルギー 既往歴の有無		安全性 評価 対象例数	全 体										過 敏 症 状											
本 人	家 族		副作用 発現例数	発 現 率 (%)										過敏症状 発現例数	発 現 率 (%)									
				0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	0.5		1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5		
+	+	1999	9											4										
+	-	4132	18											11										
+	不明	1707	12											8										
本人「+」計		7838	39	0.50										23	0.29									
-	+	2215	7											2										
-	-	74560	118											54										
-	不明	20989	54											27										
本人「-」計		97764	179	0.18										83	0.08									
不明	+	65	2											2										
不明	-	313	1											1										
不明	不明	2296	7											4										
本人「不明」計		2674	10	0.37										7	0.26									

図Ⅷ-3 本人・家族のアレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度

5) 副作用の転帰

発現した副作用 236 件中、75.0% (177 件)が「回復」、21.2% (50 件)が「軽快」と判定された。「不変」と判定されたものが 3 件あったが、いずれも下痢の副作用であった。「増悪」とされた症例はなかった。

副作用発現からの日数でみると、3 日以内に 53.8% (127 件)が回復し、10.6% (25 件)が軽快した。また、1 週間以内に 65.7% (155 件)が回復し、18.6% (44 件)が軽快した。過敏症状(アナフィラキシー・ショックを含む) 113 件では、発現後 3 日以内に 56.6% (64 件)が回復し、9.7% (11 件)が軽快した。また、1 週間以内に 69.9% (79 件)が回復し、15.9% (18 件)が軽快した。なお、アナフィラキシー・ショック 1 件は、副作用発現 4 時間後に回復した。

消化器症状 103 件では、発現後 3 日以内に 59.2% (61 件)が回復し、12.6% (13 件)が軽快した。また、1 週間以内に 68.9% (71 件)が回復し、23.3% (24 件)が軽快した。

6) 年齢別・性別副作用発現頻度

成人(16 歳以上)の副作用発現頻度は 0.27% (145 例/53671 例)であり、小児(15 歳以下)の副作用発現頻度 0.15% (83 例/54472 例)に比べて高かった。成人の中では 70 歳以上の高齢者で 0.35% (18 例/5193 例)、30 歳代で 0.34% (36 例/10437 例)であった。また、小児の中では乳児の 0.21% (12 例/5740 例)及び幼児の 0.17% (55 例/31738 例)が学童に比べて高かった。

性別にみると、男性 0.18% (98 例/53958 例)、女性 0.24% (130 例/54154 例)と女性の方が高かった。

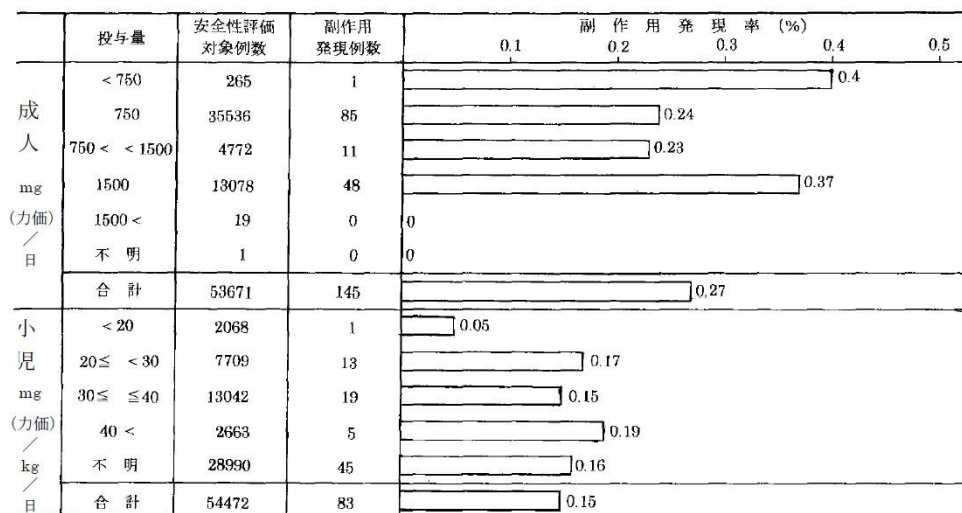
性と年齢を同時にみると、30 歳代の女性では 0.45% (25 例/5599 例)、70 歳以上の女性では 0.39% (11 例/2836 例)、50 歳代の女性では 0.38% (17 例/4433 例)と高かった。

また、過敏症状が発現した 113 例についてみても同様の傾向が認められ、男性の 0.09% (48 例/53958 例)に比べて、女性では 0.12% (65 例/54154 例)と女性で高く、性と年齢を同時

にみると、30歳代の女性では0.25%（14例/5596例）、50歳代の女性では0.20%（9例/4443例）、70歳以上の女性では0.18%（5例/2836例）と高かった。

7) 1日投与量別副作用発現頻度

副作用発現率の範囲は、成人〔1日1500mg（力価）以下の層〕では0.23～0.38%であった。小児では1日20mg（力価）/kg未満の層のみ0.05%と低かったが、その他の層においては0.15～0.19%であり、各投与量のいずれの層においても、副作用発現率はほぼ同程度であった。



図Ⅷ－4 1日投与量別副作用発現頻度

8) 投与日数別副作用発現頻度

投与日数が3日以内の症例では0.24%（93例/38410例）、4～7日では0.19%（108例/57856例）、2週間以内では0.23%（24例/10538例）、4週間以内では0.18%（2例/1137例）、4週間を超える症例では副作用発現例はなかった（0例/181例）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

<解説>

12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査方法は、尿をアルカリ性として加熱することにより発現するブドウ糖の還元作用を利用した呈色反応であるが、セファクロルはアルカリ下での加熱により一部分解し、イオウ基（-S-）がはずれ、ブドウ糖と同様に還元作用を示すようになり、呈色反応に影響を及ぼすと考えられている。

12.2 セファクロルと血漿蛋白が生体内で化学的に結合し、この complex が非特異的に赤血球に結合するために凝集が起こり、直接クームス試験が陽性であると見違えるためであらうと考えられている。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ケフラールカプセル〉

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈ケフラール細粒小児用〉

牛乳、ジュース等に懸濁したまま放置しないように注意すること。

＜解説＞

〈ケフラール細粒小児用〉

水に懸濁した場合に比べて力価の低下が早い傾向がみられた。

表Ⅷ-2 牛乳、ミルク、オレンジジュースに懸濁した場合の安定性

溶媒*1	項目	初期値	18 ～ 28℃保存					5 ± 1℃保存				
			6 hr	1 日	2 日	4 日	7 日	6 hr	1 日	2 日	4 日	7 日
牛乳	色	黄白色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	におい	オレンジ臭	—	—	—	腐敗臭	腐敗臭	—	—	—	—	—
	溶状	懸濁	—	—	—	沈殿	沈殿	—	—	—	—	—
	力価*2	100	93.8	86.6	77.5	67.2	53.4	98.1	96.3	95.8	92.5	88.1
	pH	6.2	5.9	5.6	5.4	5.0	4.5	6.2	6.1	6.0	5.9	5.8
乳児用 ミルク	色	黄白色	—	—	—	—	微黄褐色	—	—	—	—	—
	におい	オレンジ臭	—	—	—	腐敗臭	腐敗臭	—	—	—	—	腐敗臭
	溶状	懸濁	—	—	—	クリーム状	クリーム状	—	—	—	—	—
	力価*2	100	102.2	103.0	87.6	84.1	71.9	101.8	100.4	99.4	96.2	93.7
	pH	6.1	5.9	5.7	5.3	4.5	4.1	6.1	6.0	6.0	5.9	5.7
オレンジ ジュース	色	淡黄褐色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	におい	オレンジ臭	—	—	—	—	特異臭	—	—	—	—	—
	溶状	懸濁	—	—	—	—	沈殿	—	—	—	—	—
	力価*2	100	99.1	96.6	98.6	89.0	85.3	98.7	97.3	101.4	92.2	95.2
	pH	3.2	3.2	3.2	3.1	3.1	3.0	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
水	色	淡黄色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	におい	オレンジ臭	—	—	—	—	特異臭	—	—	—	—	—
	溶状	懸濁	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	力価*2	100	104.4	104.1	102.5	99.1	97.0	104.9	105.5	105.7	103.4	104.1
	pH	3.5	3.6	3.5	3.3	3.0	2.8	3.7	3.7	3.7	3.6	3.5

*1：ケフラール濃度(懸濁液調製時)：20 mg (力価) /mL

*2：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

—：変化なし(色、におい、溶状)

表Ⅶ－3 ジュース等に懸濁した場合の安定性

溶媒 (メーカー)	配合量	試験 項目	配合前	配合直後	1 日	2 日	4 日
アップルジュース (大塚製薬)	120 mL	外観	黄橙色	黄色、懸濁	同左	同左	同左
		力価*1		100	98.7	98.0	94.3
オレンジジュース (－)	100 mL	外観	淡黄褐色	橙色、懸濁	同左	同左	同左
		力価*1		100	96.6	98.6	89.0*2
ポカリスエット (大塚製薬)	20 mL	外観	白色、懸濁	黄色、懸濁	同左	同左	同左(3 日)
		力価*1		100	97.8	96.9	96.1 (3 日)

*1：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

*2：冷所、遮光保存 4 日目の力価は 92.2%であった。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス(ddY系、DS系)、ラット(Wistar系)、モルモット、ウサギ及びイヌ(ビーグル)を用い、CCLを最高4000 mg/kgまで経口投与して、中枢神経系、自律神経系、神経・筋接合部、呼吸循環器系、消化器系、生殖器系等に及ぼす影響を検討したが、特記すべき薬理作用は認められなかった¹⁰¹⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-1 急性毒性試験¹⁰²⁾

(LD₅₀、mg/kg)

動物種		性	投与経路		
			経口	皮下	腹腔内
マウス (n = 10)	ICR系	雄	> 20000	6598	1575
		雌	> 20000	7051	1891
	ddY系	雄	> 20000	4180	1227
		雌	> 20000	4341	1282
ラット (n = 10)	SD系	雄	> 20000	6540	1347
		雌	> 20000	7501	1274
	Wistar系	雄	> 20000	4838	1259
		雌	> 20000	6619	1259

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験(ラット)

ラット(雌雄各15/群)にCCL250～4000 mg/kg/日を35日間経口投与したときの亜急性毒性を検討した。1000 mg/kg以上(雄群)で体重増加抑制及び副腎重量の増加を認めたが、これらの変化はいずれも可逆的であった。2000 mg/kg以上では立毛、流涎、軟便があり、4000 mg/kgでは死亡例も発現した。以上の所見から、無毒性量は500 mg/kg/日と判断された¹⁰²⁾。

2) 慢性毒性試験(ラット)

ラット(雌雄各 18/群)に CCL 250 ～ 2000 mg/kg/日を 26 週間連続経口投与したときの慢性毒性を検討した。1000 mg/kg 以上の投与群において下痢、立毛、体重増加抑制、腎の尿細管内蛋白円柱及び尿細管拡張が認められたが、これらの変化はいずれも休薬により回復可能な可逆的変化であった。以上の所見から、無毒性量は 500 mg/kg/日と判断された¹⁰²⁾。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性(マウス)

8 週齢のマウス(ICR 系、 $n = 5$)に CCL 5000 mg/kg を 1 回、あるいは 5000 mg/kg/日を 5 日間経口投与して、骨髄細胞の染色体を観察したが、CCL に起因すると考えられる染色体異常は認められなかった。また、CCL の最大耐量に相当する 800 mg/kg を 1 回、あるいは 800 mg/kg/日を 5 日間腹腔内投与したが、この場合も染色体異常は認められなかった¹⁰³⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット)

CCL 250、500、1000、2000 mg/kg/日を雄ラット(SD 系)に連続 63 日、雌ラット(SD 系)には連続 14 日間経口投与した後同居交配させ、妊娠雌ラットには妊娠 7 日まで投与した。

投与開始後、雌雄共に、体温低下、立毛、下痢又は軟便等が半数にみられ、特に高用量投与群で明瞭であった。2000 mg/kg/日投与群では体重増加も抑制された。しかし、雌雄ラットの交配率及び妊娠率は各投与群共正常であり、妊卵の発育、着床、胎児発育、生存性等にも特に異常は認められなかった。また、CCL によると考えられる外表、内臓、骨格異常は認められなかった¹⁰⁴⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験(マウス等)

マウス(ICR 系)とラット(SD 系)の器官形成期に CCL 250、500、1000、2000 mg/kg/日を、また、ウサギ(NJW 種)の器官形成期に CCL 10、20、40、80 mg/kg/日を経口投与した。

CCL の胎児及び新生児に対する影響は、マウスの 1000 mg/kg/日以上投与における子宮内発育遅延であった。出生後の成長分化、体重増加を参照すると、これら子宮内発育遅延は 3 週齢時までに回復した。CCL 投与によると考えられる催奇形性及び生殖に及ぼす影響は認められなかった¹⁰⁵⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)

雌ラット(SD系)に、CCL 250、500、1000、2000 mg/kg/日を妊娠 17 日より分娩を経て、授乳期間中連続経口投与した。2000 mg/kg/日投与により母動物に対して毒性を示すが、次世代への影響はほとんどなく、出生児(F₁)の生殖能力も正常であった¹⁰⁴⁾。

しかし、本剤を妊婦に投与した場合の安全性はまだ確立されていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性(マウス等)

マウス(ICR系)においてCCLの抗原性(抗体産生)は認められなかった。また、マウス(ICR系)、モルモット、ウサギ(日本白色種)を感作動物として行った免疫学的交差反応性の検討で、CCLとCEX、CET、ABPCとの間では交差反応性を示すことが多く、PCGやCEZの場合には、交差反応性を示すのはごく少数の反応系に限られていた¹⁰⁶⁾。

2) 腎毒性(ラット、イヌ)

ラット(SD系、 $n = 15$)にCCL 250、500、1000、2000、4000 mg/kg/日を35日間経口投与したが、各種の腎機能検査並びに腎病理組織学的所見において異常は認められず、CCLの腎毒性は認められなかった¹⁰²⁾。

また、イヌ(ビーグル、 $n = 8$)にCCL 125、250、500、1000 mg/kg/日を31日間経口投与したが、各種の腎機能検査並びに腎病理組織学的所見において異常は認められず、CCLの腎毒性は認められなかった¹⁰⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ケフラールカプセル 250 mg 処方箋医薬品^{注1)}

ケフラール細粒小児用 100 mg 処方箋医薬品^{注1)}

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：セファクロル 該当しない

2. 有効期間

2 年

3. 包装状態での貯法

ケフラールカプセル 250 mg : 室温保存

ケフラール細粒小児用 100 mg : 室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈ケフラールカプセル〉

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

〈ケフラール細粒小児用〉

外箱開封後は遮光して保存すること。経時的に退色することがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり : 有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：L-ケフラール顆粒

同 効 薬：セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフジニル、セフジトレン ピボキシル、セフテラム ピボキシル等セフェム系抗生物質(経口)

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表 X-1 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ケフラルールカプセル 250mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
製造販売承認	1981 年 12 月 7 日	15600EMZ01449	1981 年 12 月 28 日	1982 年 1 月 18 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月

ケフラルール細粒小児用 100mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
製造販売承認	1981 年 12 月 7 日	15600EMZ01451	1981 年 12 月 28 日	1982 年 1 月 18 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：1986 年 3 月 1 日

追加承認された内容

「肺炎、腎盂腎炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎」の効能又は効果追加

一部変更承認年月日：2005 年 2 月 10 日

再評価結果に準じる読み替え品目(薬食審査発第 0930006 号)による「効能・効果」の一部変更
「V. 1. 効能又は効果」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1989 年 9 月 5 日

薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

再審査期間：1981 年 12 月 7 日～1987 年 12 月 6 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13.各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ケフラルカプセル 250mg	6132005M1059	6132005M1059	110890302	616130110
ケフラル細粒小 児用 100mg	6132005C1053	6132005C1053	110871202	616130112

14.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Hansch, C. et al. : Exploring QSAR. 1995 ; pp.130 (D-000110)
- 2) 厚生労働省 第十八改正日本薬局方(セファクロル)
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 4) 松本慶蔵, 他 : Chemotherapy. 1981 ; 29 (6) : 653-697 (D-000176)
- 5) 石神襄次, 他 : Chemotherapy. 1981 ; 29 (3) : 250-266 (D-000177)
- 6) 守殿貞夫, 他 : Jpn. J. Antibiot. 1985 ; 38 (10) : 2735-2769 (PMID : 3908727) (D-000178)
- 7) 荒田次郎, 他 : Chemotherapy. 1981 ; 29 (3) : 267-279 (D-000179)
- 8) 堀井正雄, 他 : Jpn. J. Antibiot. 1984 ; 37 (1) : 152-175 (PMID : 6374193) (D-000180)
- 9) 石神襄次, 他 : 基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 933-955 (D-000181)
- 10) 馬場駿吉, 他 : 耳鼻咽喉科臨床. 1980 ; 73 (6) : 943-962 (D-000182)
- 11) 岩沢武彦 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 682-696 (D-000096)
- 12) 高瀬善次郎, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 666-672 (D-000098)
- 13) 斎藤玲, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 175-191 (D-001286)
- 14) 長濱文雄, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 192-199 (D-001287)
- 15) 武田元, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 200-204 (D-001288)
- 16) 関根理, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 205-208 (D-001289)
- 17) 相馬隆, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 209-214 (D-001290)
- 18) 上田康, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 215-223 (D-001291)
- 19) 国井乙彦, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 224-236 (D-000190)
- 20) 富岡一, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 237-242 (D-001292)
- 21) 清水喜八郎, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 243-249 (D-001293)
- 22) 中川圭一, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 250-258 (D-001294)
- 23) 島田馨, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 259-263 (D-001295)
- 24) 河野通律, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 264-270 (D-001296)
- 25) 三木文雄, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 271-281 (D-001297)
- 26) 大久保滉, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 282-291 (D-001298)
- 27) 副島林造, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 292-299 (D-001299)
- 28) 香西勝人, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 300-303 (D-001300)
- 29) 沢江義郎, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 304-312 (D-001301)
- 30) 徳永勝正, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 313-319 (D-001302)
- 31) 重野芳輝, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 320-333 (D-001303)
- 32) 松本慶蔵, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 334-343 (D-001304)
- 33) 青山隆蔵, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 344-347 (D-001305)
- 34) 沢井稔, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 348-354 (D-001306)
- 35) 秋田博伸, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 355-361 (D-001307)

- 36)堀誠, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 362-369 (D-001308)
- 37)岩崎章亘, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 370-380 (D-001309)
- 38)南谷幹夫, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 381-389 (D-001310)
- 39)岩井直一, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 390-404 (D-001311)
- 40)西川和夫, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 405-412 (D-001312)
- 41)西村忠史, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 413-422 (D-001313)
- 42)小林裕, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 423-438 (D-001314)
- 43)本廣孝, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 439-452 (D-001315)
- 44)中村孝, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 453-460 (D-001316)
- 45)中山一誠, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 461-474 (D-001317)
- 46)山田好則, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 475-481 (D-001318)
- 47)加藤繁次, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 482-486 (D-001319)
- 48)山田良成, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 487-494 (D-001320)
- 49)柴田清人, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 495-502 (D-001321)
- 50)酒井克治, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 503-514 (D-001322)
- 51)酒井茂, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 515-528 (D-001323)
- 52)岸洋一, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 529-540 (D-001324)
- 53)中内浩二, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 541-549 (D-001325)
- 54)岡田敬司, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 550-559 (D-001326)
- 55)鈴木恵三, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 560-570 (D-001327)
- 56)鄭漢彬, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 571-585 (D-001328)
- 57)古澤太郎, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 586-591 (D-001329)
- 58)大野三太郎, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 592-607 (D-001330)
- 59)藤村宣夫, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 608-613 (D-001331)
- 60)中洲肇, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 614-624 (D-001332)
- 61)宮原茂, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 625-629 (D-001333)
- 62)原種利, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 630-634 (D-001334)
- 63)川島尚志, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 635-644 (D-001335)
- 64)松田静治, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 645-652 (D-000097)
- 65)中村英世, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 653-656 (D-001336)
- 66)伊藤正尚, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 657-662 (D-001337)
- 67)山田文夫 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 663-665 (D-001338)
- 68)本村龍太郎, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 673-681 (D-001339)
- 69)青沼匡紀, 他 : 社内資料(産婦人科領域の感染症に対する Cefaclor の使用経験、1980)
(D-001340)
- 70)岩沢武彦 : Chemotherapy. 1980 ; 28 (5) : 742-747 (D-001341)
- 71)和田健二, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 697-710 (D-001342)
- 72)大石正夫, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 711-717 (D-000198)
- 73)葉田野博, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 718-726 (D-001343)
- 74)山本康生, 他 : Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 727-731 (D-000200)
- 75)宮川明, 他 : 歯科薬物療法. 1983 ; 2 (2) : 94-100 (D-001345)

- 76) 村田篤彦：社内資料(小児歯科における Cefaclor 細粒の臨床使用成績) (D-001346)
- 77) 内上堀征人, 他：日本歯科評論. 1984 ; 495 : 233-239 (D-001347)
- 78) 吉田正, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 71-97 (D-000108)
- 79) 加藤博, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 150-157 (D-000184)
- 80) 園山高康, 他：基礎と臨床. 1984 ; 18 (9) : 4405-4414 (D-000186)
- 81) 五島瑳智子, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 1-13 (D-000187)
- 82) 西野武志, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 38-58 (D-000107)
- 83) 木村美司, 他：日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (8) : 585-609 (D-000106)
- 84) 吉田 勇, 他：日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (8) : 610-632 (D-000105)
- 85) 木村美司, 他：日本化学療法学会雑誌. 1998 ; 46 (9) : 324-342 (D-000104)
- 86) 吉田 勇, 他：日本化学療法学会雑誌. 1998 ; 46 (9) : 343-362 (D-000103)
- 87) 木村美司, 他：日本化学療法学会雑誌. 1996 ; 44 (8) : 595-609 (D-000102)
- 88) 吉田 勇, 他：日本化学療法学会雑誌. 1996 ; 44 (8) : 610-625 (D-000101)
- 89) 佐々木 繁, 他：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (1) : 12-26 (D-000100)
- 90) 松浦真三, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 98-104 (D-000188)
- 91) 神木照雄, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 158-173 (D-000189)
- 92) 吉田正, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 105-115 (D-000099)
- 93) Hanasono, G. K. et al. : Postgrad. Med. J. 1979 ; 55 (S-4) : 17-21 (D-000199)
- 94) 今泉宗久, 他：Jpn. J. Antibiot. 1986 ; 39 (10) : 2754-2760 (PMID : 3806958) (D-000193)
- 95) 難波良司, 他：歯科薬物療法. 1983 ; 2 (2) : 79-93 (D-000194)
- 96) 棚野義博, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 116-130 (D-000197)
- 97) Berman, S. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1978 ; 14 (3) : 281-283 (PMID : 708006) (D-000095)
- 98) Agarwal, B. N. et al. : Postgrad. Med. J. 1979 ; 55 (S-4) : 12-16 (D-000192)
- 99) 厚生省薬務局発表：医薬品副作用情報. 薬務公報社. 東京. 1992 ; 14 : pp. 22-24
- 100) 島田 馨, 他：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (1) : 27-40 (D-000183)
- 101) 山本研一, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 732-754 (D-000094)
- 102) 長谷川隆司, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 765-811 (D-000093)
- 103) 白取 治, 他：社内資料(突然変異誘発性試験) . 1980 (D-000196)
- 104) 仲吉 洋, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 865-880 (D-000092)
- 105) 仲吉 洋, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 846-864 (D-000091)
- 106) 原田 稔, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 755-764 (D-000089)
- 107) 小林文彦, 他：Chemotherapy. 1979 ; 27 (S-7) : 812-845 (D-000090)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標