

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2013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100mgKefral[®]

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 洋名：Cefaclor
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日：1982年1月18日
開発・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2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ，IF 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，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	15
		3. 臨床成績	16
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 一般名	3	2. 薬理作用	20
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	27
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	30
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	31
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	31
		5. 代謝	36
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	37
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	8. 透析等による除去率	38
3. 有効成分の確認試験法	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	7	1. 警告内容とその理由	39
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	39
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	39
1. 剤形	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
2. 製剤の組成	8	5. 慎重投与内容とその理由	39
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	40
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	8. 副作用	41
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	9. 高齢者への投与	50
7. 溶出性	13	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	50
8. 生物学的試験法	14	11. 小児等への投与	51
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	13. 過量投与	51
11. 力価	14	14. 適用上の注意	51
12. 混入する可能性のある夾雑物	14		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14		
14. その他	14		

15. その他の注意	52
16. その他	52

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	53

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
12. 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	57
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58

X I. 文献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60

X II. 参考資料

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

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・製剤学的特性

(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.(3)臨床試験で確認された血中濃度」、「VII.6.(2)排泄率」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.3.(2)臨床効果」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250mg, カプセル500mg[#]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250mg, カプセル500mg[#]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500mg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.(1)副作用の概要」、「VIII.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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.(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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[®]

(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]

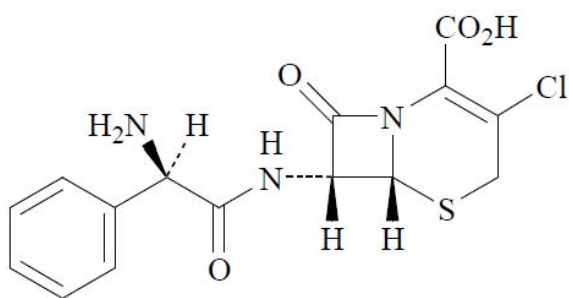
(2) 洋名(命名法)：

Cefaclor (JAN, INN)

(3) ステム：

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)

(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

7. CAS 登録番号

53994-73-3

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 1g 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	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
メタノール	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10000mL 以上		ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	10000mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 17 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の 0.1g, 水, 25mL, 100mm)⁵¹⁾
- ・吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (265nm)：230 ~ 255 (脱水物に換算したものの 20mg, 水, 1000mL)
- ・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)⁵¹⁾

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ヵ月で力価は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)

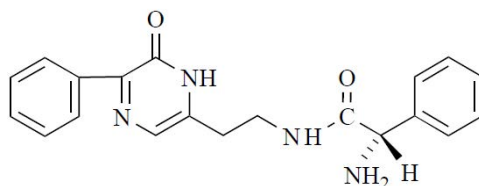
試験区分	保存条件	保存期間	試験結果	
苛酷試験	45℃, 密栓, 遮光	3ヵ月	わずかに着色したが、力価等は変化なし	
	室温, 70%RH, 遮光	24ヵ月	着色し、わずかに湿潤した。約8%の力価低下が認められた。	
	37℃, 50%RH, 遮光	12ヵ月	着色し、約6%の力価低下が認められた。	
	室温, 白色光 5万 lx	40時間	着色し、約2%の力価低下が認められた。	
	水溶液	25℃, pH 3	168時間	約13%の力価低下を認めた。
		25℃, pH 7	24時間	約90%の力価低下を認めた。
37℃, pH 3		168時間	約46%の力価低下を認めた。	
長期保存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

*1：18～28℃

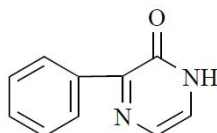
*2：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；比濁法

(2) 強制分解による生成物

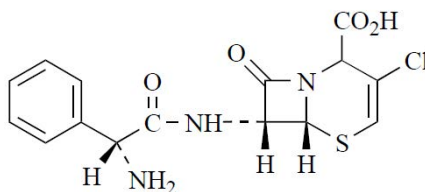
60℃, 90%RH で13日保存したときの強制分解生成物を以下に示す。



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

3. 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。

4. 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, 外観及び性状 :

表IV-1 組成・性状

販売名	ケフラルカプセル 250mg	ケフラル細粒小児用 100mg
有効成分	(1カプセル中) セファクロル 250 mg (力価)	(1g中) セファクロル 100 mg (力価)
添加物	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
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	ケフラル	—

(2) 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

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

(3) 識別コード :

「表IV-1 組成・性状」参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物 :

「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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-3 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°C, 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°C

(2) 細粒剤(密栓ポリ容器)

表IV-4 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°C, 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°C

(3) 細粒剤(SP 包装)

表IV-5 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°C, 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-6 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°C

(5) 細粒剤の色差(密栓ポリ容器)

表IV-7 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)

5. 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 ± 1°C 保存で少なくとも 10 日間, 18 ~ 28°C 保存で 4 日間安定であることが認められた。

表IV-8 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°C 保存				5 ± 1°C 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

6. 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 2g [200mg (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-9 粉末状態での配合時の外観と残存力価

(1ロットの成績)

分類	配合薬		外観					力価*			
	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%	100mg	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%	50mg	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%	500mg	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%	100mg	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%	100mg	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	1000mg	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」	75mg	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%	100mg	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%	200mg	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%	50mg	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	500mg	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	250mg	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	75mg	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	1000mg	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%	125mg	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	500mg	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	50mg	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	4000mg	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	500mg	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%	200mg	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%	750mg	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%	300mg	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%	250mg	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%	250mg	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：ケフラル細粒小児用 6g [600mg (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) ケフラル細粒小児用(配合前)外観：黄色の細粒

表IV-10 液(シロップ)状態での配合時の外観と残存力価

分類	配合薬		外観				力価*1				備考*2	
	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
鎮咳去痰剤	メジコン配合シロップ	6mL	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%	8mL	微橙色	黄色, 懸濁	同左	淡褐色	同左	100	98.3	95.2	87.5	98.7
	アスピリンシロップ 0.5%	5mL	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%	4mL	無色	淡黄色, 懸濁	同左	同左	同左	100	99.9	98.0	91.9	—
	ピソルボンシロップ 0.08%	4mL	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%	3mL	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%	10mL	無色	淡黄色, 懸濁	同左	同左	黄色	100	97.5	94.6	87.1	99.7
	ムコダインシロップ 5%	20mL	赤色	橙色, 沈殿	同左	同左	同左	100	97.7	95.4	91.0	—
メプチンシロップ 5μg/mL	8mL	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%	9mL	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%	10mL	赤色	橙色, 懸濁	同左	同左	同左	100	98.5	96.5	88.8	99.5
	タバジールシロップ 0.01%	5mL	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%	5mL	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%	7mL	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%*	4.5mL	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%	15mL	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%	5mL	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%	8mL	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%	7mL	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%	10mL	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%	10mL	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。

7. 溶出性

(1) カプセル 250 mg

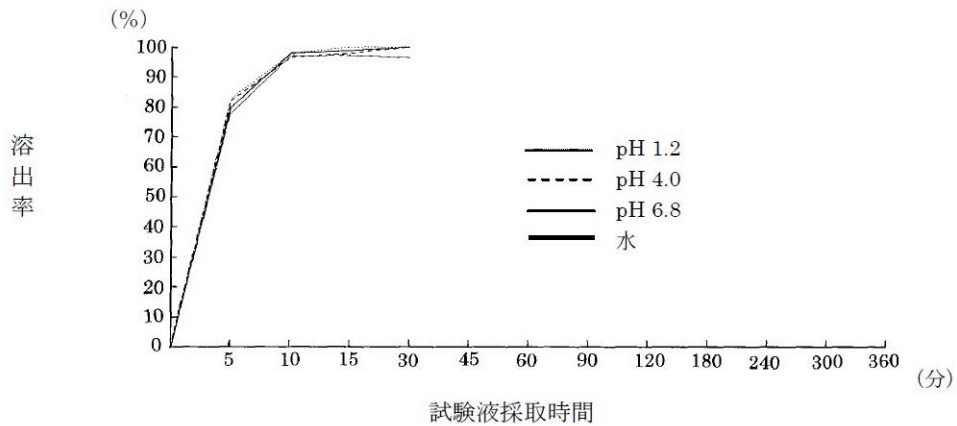
日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の15分間の溶出率は80%以上である)。

[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

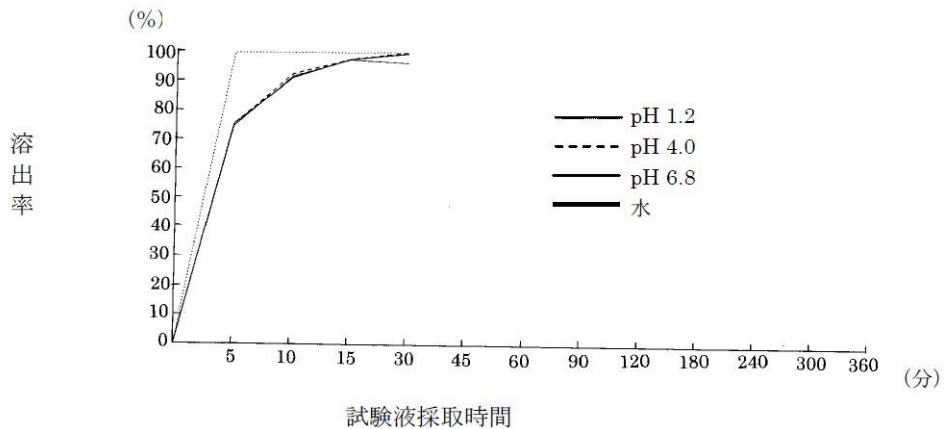
日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の15分間の溶出率は85%以上である)。

[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)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ケフラールカプセル

日局「セファクロルカプセル」の確認試験による。

ケフラール細粒小児用

日局「セファクロル細粒」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

ケフラールカプセル

日局「セファクロルカプセル」の定量法による。

ケフラール細粒小児用

日局「セファクロル細粒」の定量法による。

11. 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。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 中耳炎への使用にあたっては, 「抗微生物薬適正使用の手引き」⁵²⁾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。

2. 用法及び用量

[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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

1) 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²⁾。(＃：ケフラールカプセル 500 mg は販売中止)

表V-1 疾患別臨床効果(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

塩野義製薬集計；島田 馨ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 259 を含む計 64 文献

[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³⁾。

表V-2 疾患別臨床効果(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

塩野義製薬集計; 沢井 稔ほか: Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 348 を含む計 19 文献

2) 原因菌別細菌学的効果

承認時における一般臨床試験での原因菌別細菌学的効果を表V-3 に示す⁴⁾。

表V-3 原因菌別細菌学的効果

菌種	消失率* (%)
ブドウ球菌属	83.0 (367/442)
レンサ球菌属	88.9 (232/261)
肺炎球菌	89.9 (80/89)
大腸菌	91.7 (499/544)
クレブシエラ属	64.3 (63/98)
プロテウス・ミラビリス	68.5 (37/54)
インフルエンザ菌	83.1 (118/142)

* : 消失率(%) = (消失株数/評価対象株数) × 100

塩野義製薬集計; 島田 馨ほか: Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 259 を含む計 71 文献

(3) 臨床薬理試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験 :

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

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7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-4 比較試験の対象疾患,用法・用量

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) -成人 ⁵⁾	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 -成人 ⁶⁾	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 -成人 ⁷⁾	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 -成人 ⁸⁾	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 -成人 ⁹⁾	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 -成人 ¹⁰⁾	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
急性化膿性中耳炎 -小児 ¹¹⁾	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

*：L-ケフレックス(セファレキシン持続性製剤)

松本慶蔵ほか：Chemotherapy, 1981, 29 (6), 653
石神襄次ほか：Chemotherapy, 1981, 29 (3), 250
守殿貞夫ほか：Jpn. J. Antibiot., 1985, 38 (10), 2735
荒田次郎ほか：Chemotherapy, 1981, 29 (3), 267
堀井正雄ほか：Jpn. J. Antibiot., 1984, 37 (1), 152
石神襄次ほか：基礎と臨床, 1987, 21 (2), 933
馬場駿吉ほか：耳鼻咽喉科臨床, 1980, 73 (6), 943

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

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試験の概要：
該当しない

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)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 作用部位

2) 作用機序

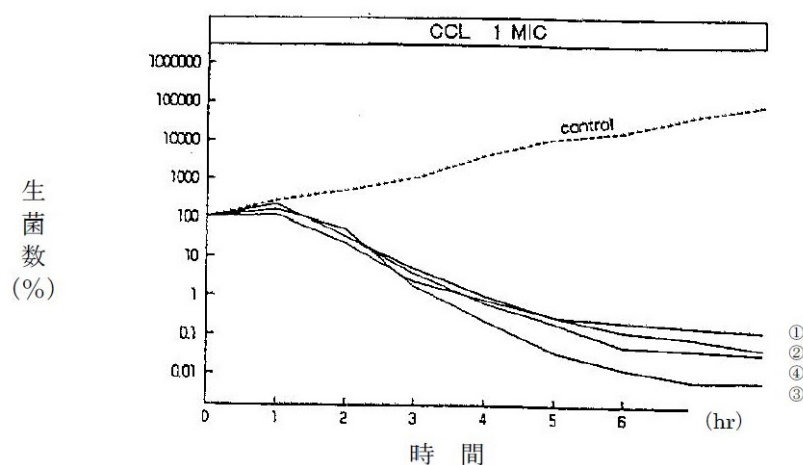
セファクロル(CCL)は、細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、作用は殺菌的である。セファレキシン(CEX)より低濃度・短時間で殺菌に至らしめる^{14, 15)}。

① 殺菌作用 (*in vitro*)

ア. 1 MIC 8 時間連続作用時の生菌数の変化¹⁶⁾

CCL 1 MIC 濃度の作用により、培地中の生菌数は速やかに減少した。

試験成績



試験条件

試験菌と MIC	① <i>S. aureus</i> 209P JC-1 0.78 $\mu\text{g/mL}$ ② <i>S. aureus</i> No. 39 1.56 $\mu\text{g/mL}$ ③ <i>S. aureus</i> No. 1016 1.56 $\mu\text{g/mL}$ ④ <i>S. aureus</i> No. 1571 3.13 $\mu\text{g/mL}$
接種菌量	10 ⁵ 個/mL
培地	ABM 3
培地内薬剤濃度	CCL 1 MIC 相当量
作用時間	8 時間

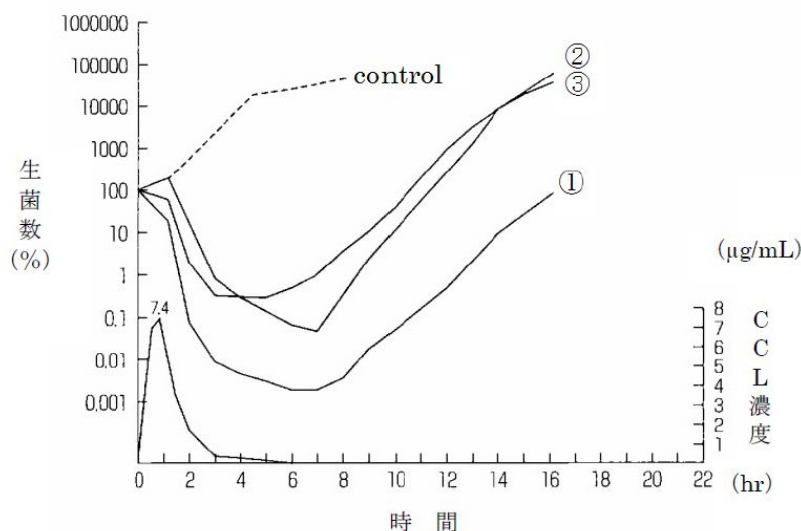
MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定(接種菌量：10⁶ 個/mL)

図VI-1 1 MIC 8 時間連続作用時の生菌数変化

イ.成人 250 mg (力価)投与時血中濃度 simulation 時の生菌数の変化¹⁷⁾

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。

試験成績



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-2 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^{14, 15, 18)}。

③ 抗菌スペクトル (*in vitro*)¹⁹⁾

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 morgani</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) ^{20, 21)}

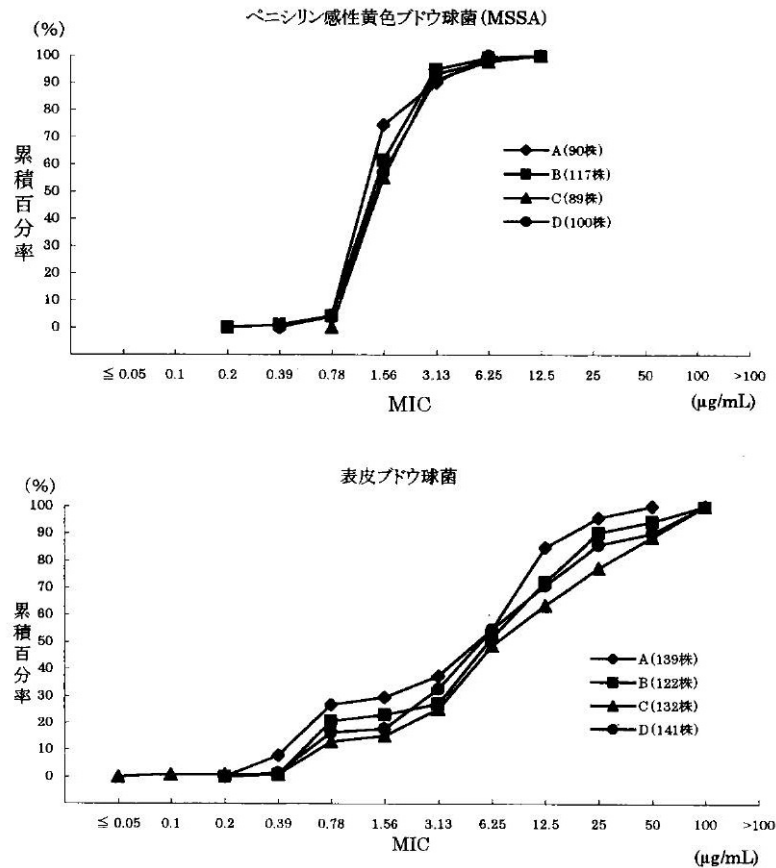
表VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布

(数字は累積%)

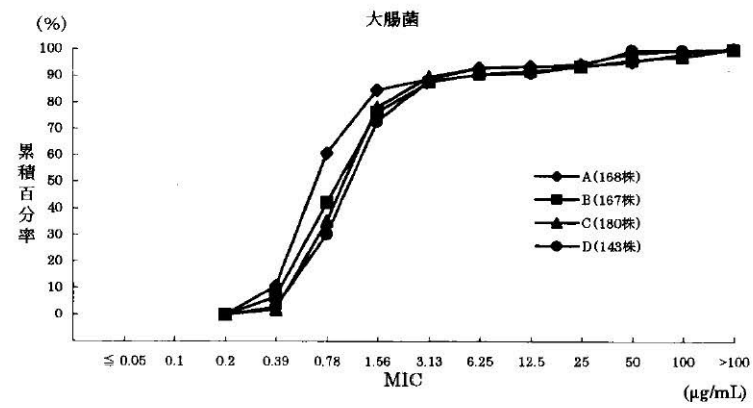
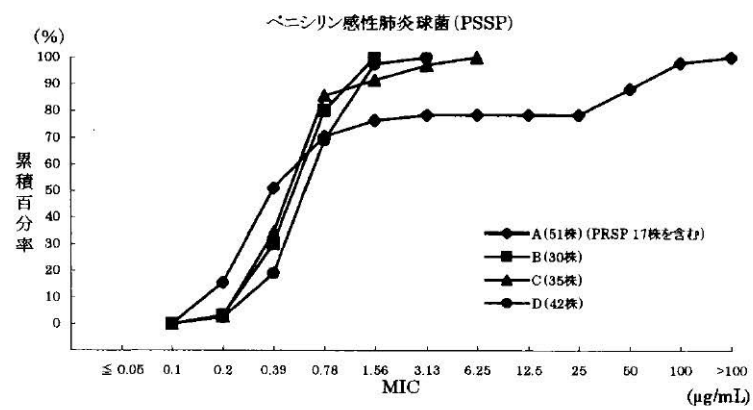
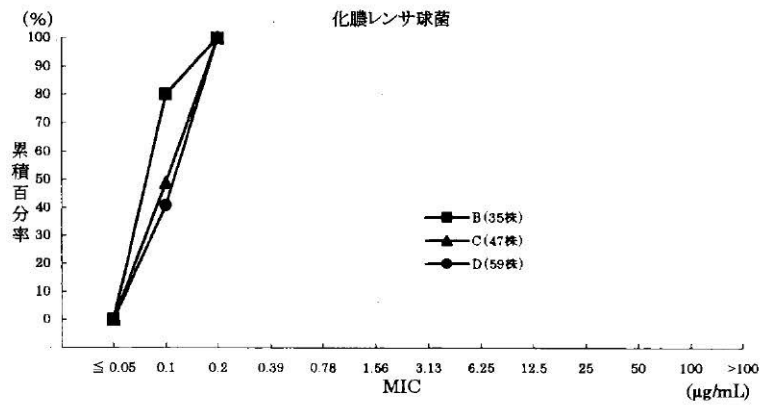
菌名	総株数	MIC (μg/mL)												
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> (MSSA)	100				4.0	54.0	91.0	98.0	100				
	<i>S. pyogenes</i>	59	40.7	100										
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	42		2.4	19.0	69.0	97.6	100						
	<i>S. epidermidis</i>	141			1.4	16.3	17.7	32.6	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	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	100	
	<i>H. influenzae</i>	82				7.3	19.5	32.9	42.7	64.6	81.7	89.0	97.6	

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)

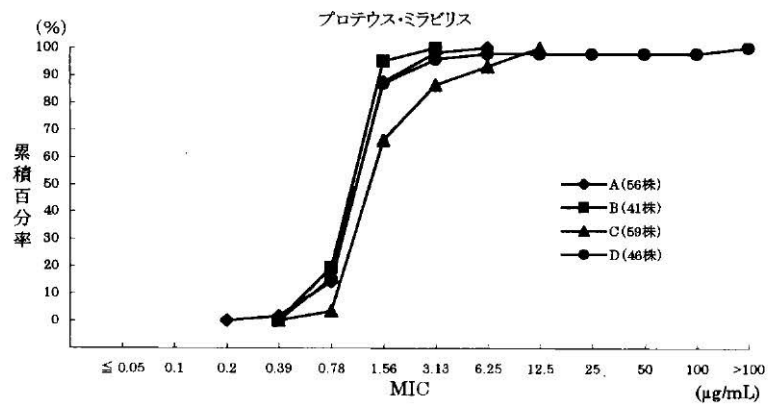
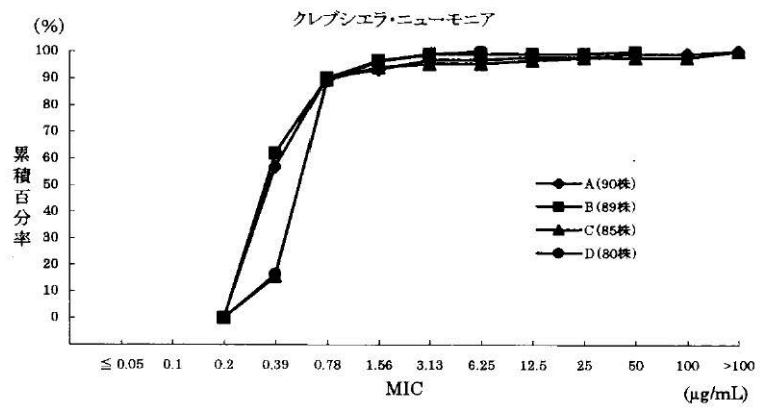
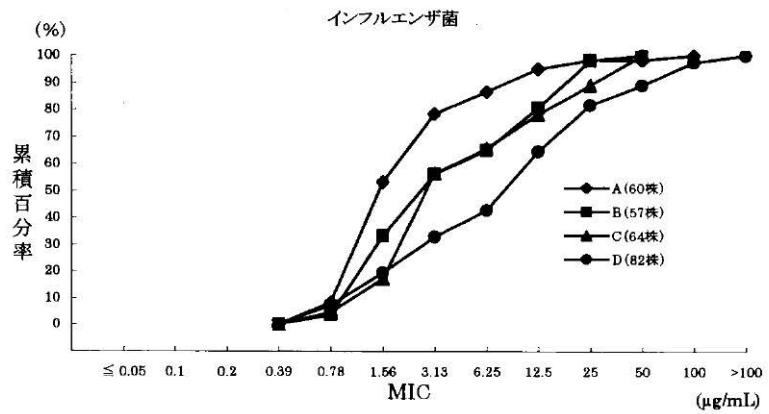
⑤ 臨床分離株に対する MIC 分布の経年変化 (in vitro) ^{20 ~ 26)}



図VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布の経年変化 (1)



図VI-3 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-3 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²⁷⁾。

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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

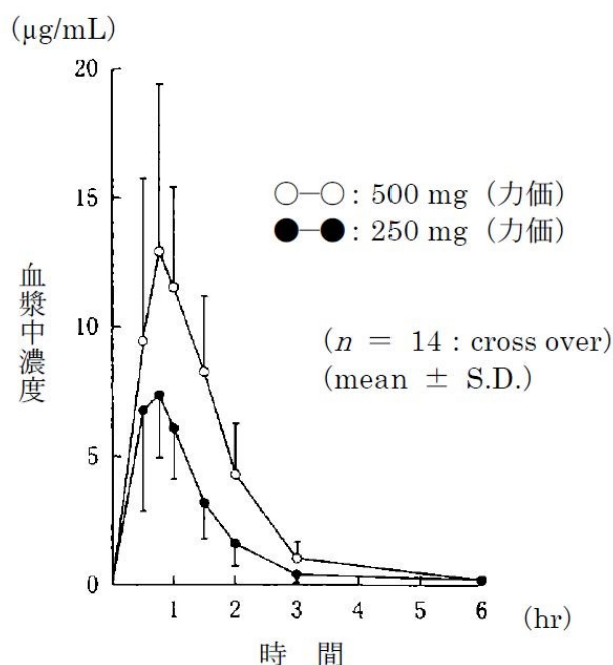
(2) 最高血中濃度到達時間：

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人(単回投与)

① 空腹時単回経口投与

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²⁸⁾。



図VII-1 単回経口投与時の血漿中濃度(健康成人, 空腹時)

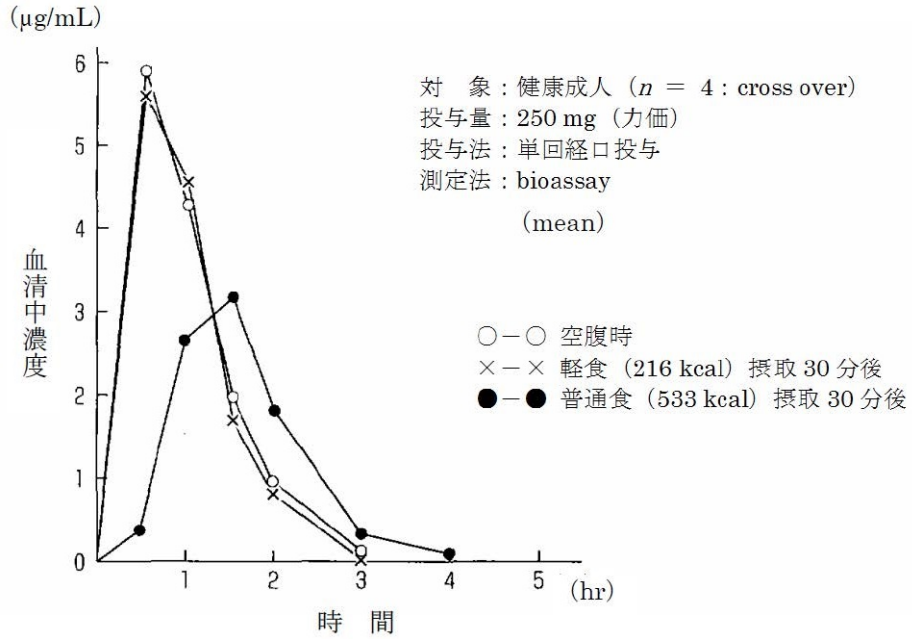
表VII-1 薬物動態パラメータ(単回経口投与)

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

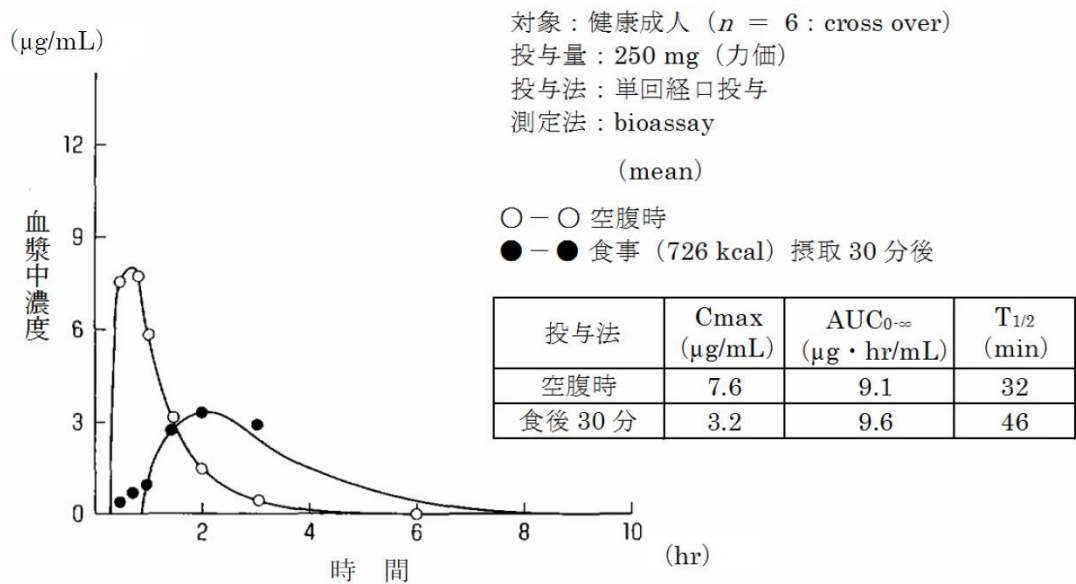
(測定法 : bioassay) (mean)

② 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^{28, 29)}。



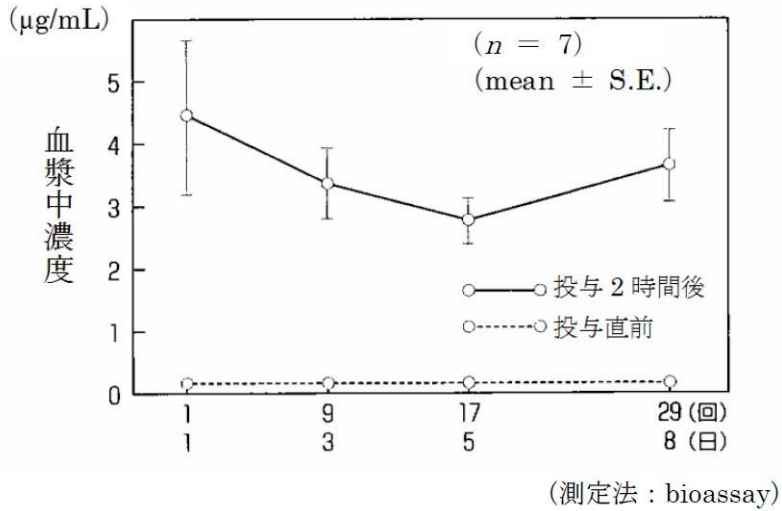
図VII-2 食事条件と血中濃度 (1)



図VII-2 食事条件と血中濃度 (2)

2) 健康成人(反復投与)

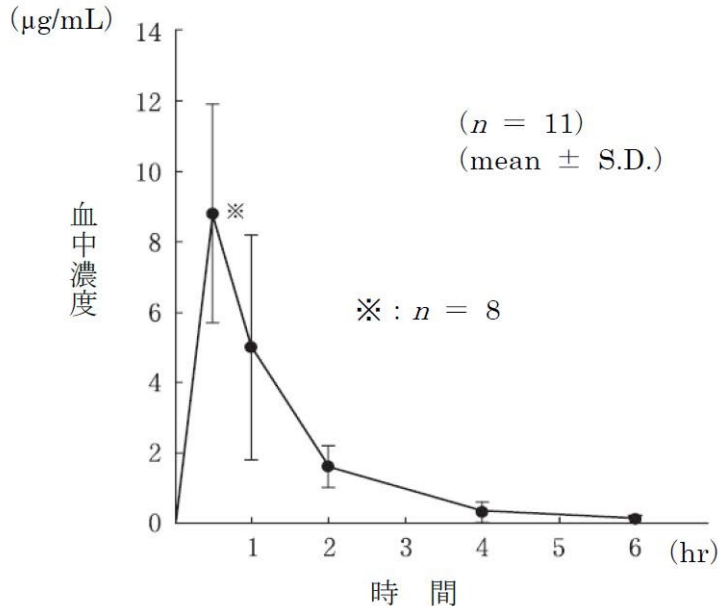
健康成人 7 例に、1 回 500 mg (力価) を空腹時に 6 時間ごと連続 29 回経口投与しても、血漿中濃度に蓄積傾向は認められなかった²⁸⁾。



図VII-3 反復投与時の血漿中濃度(健康成人, 空腹時)

3) 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-4, 表VII-2 に示す³⁰⁾。



図VII-4 単回経口投与時の血中濃度(小児患者, 空腹時)

表VII-2 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)

4) 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、Cmax も高値を示した³¹⁾。

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-3 薬物動態パラメータ(単回経口投与)

対象	n	Ccr (mL/min/1.73m ²)	Cmax (μg/mL)	Tmax (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)

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

1) 食事の影響

「1. (3) 1) ② 食事の影響」参照

2) 併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

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) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 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³²⁾。

3. 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³²⁾。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性 :

該当資料なし

(参考 : 「4. (5) その他の組織への移行性 [参考] 1)」)

(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-4 に示す³³⁾。

表 VII-4 胎児移行

投与量 [mg (力価)]	症例 No.	時間	臍帯血中 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	新生児血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
				3	6	9	12	24 時間
250	1	20 分	0	0	0	0	測定せず	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	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-5 に示す³⁴⁾。

表VII-5 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 ($\mu\text{g/mL}$)		
		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-6 に示す³³⁾。

表VII-6 母乳中濃度

投与量 [mg (力価)]	症例 No.	母乳中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)					
		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

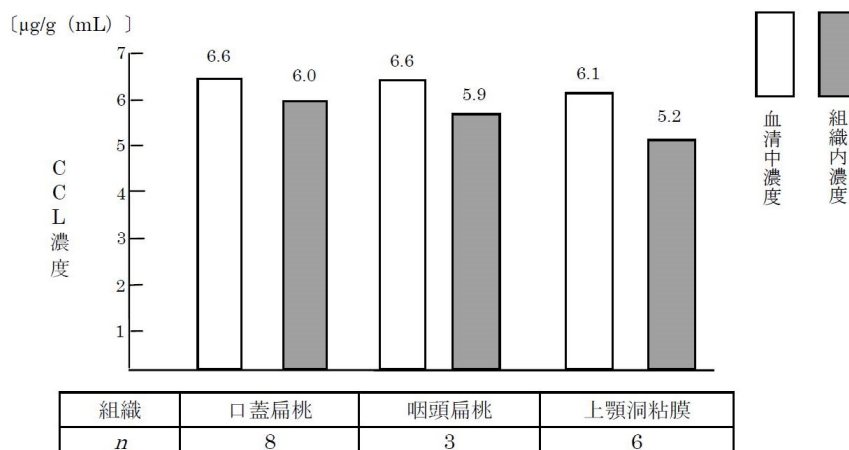
[参考]

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⁴⁹⁾。

(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³⁵⁾。



図VII-5 扁桃・上顎洞粘膜への移行

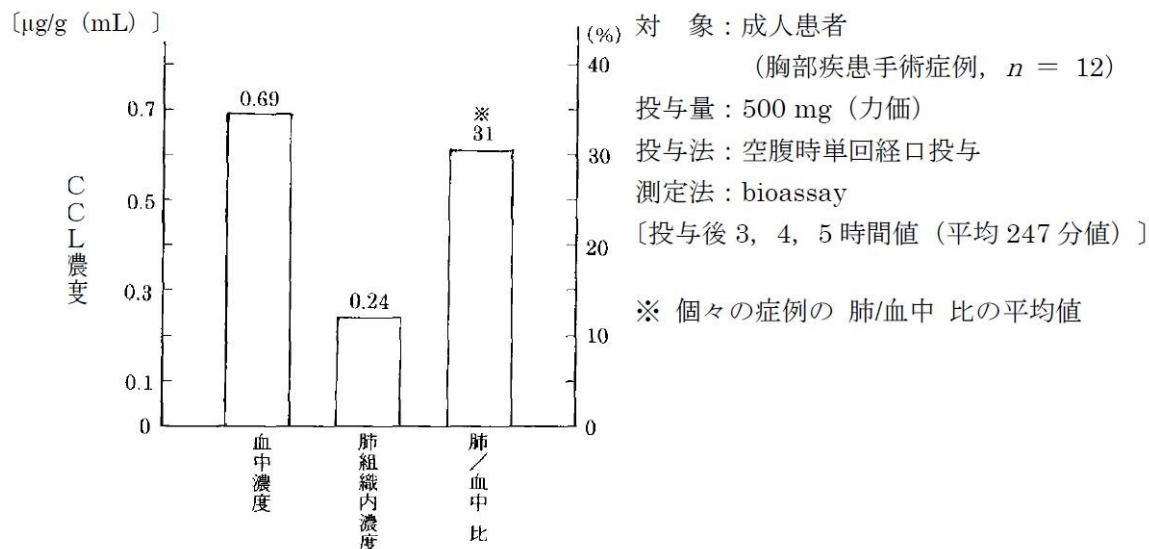
表VII-7 扁桃・上顎洞粘膜への移行

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-6 に示す³⁶⁾。



図VII-6 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³⁷⁾。

表VII-8 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

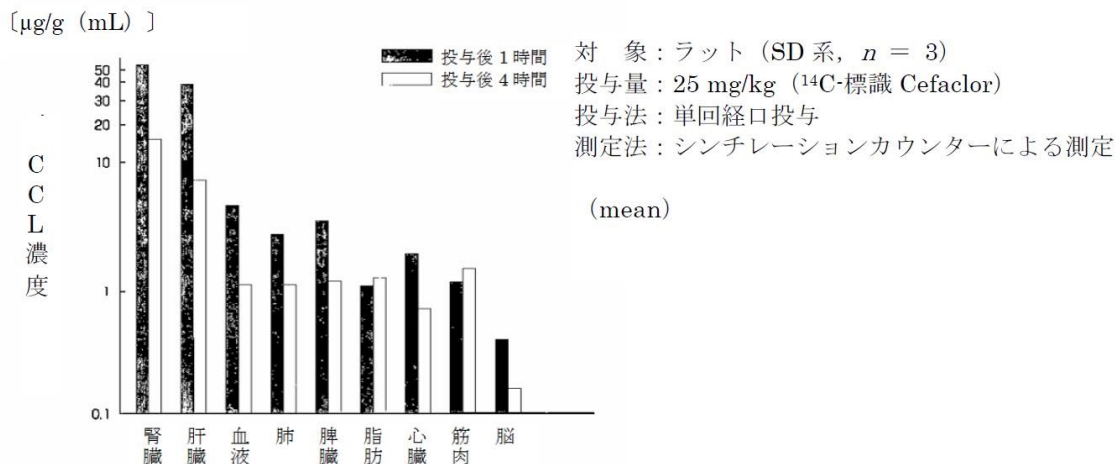
—：測定限界以下

(測定法：bioassay)

[参考]

1) 臓器・組織内分布(ラット)

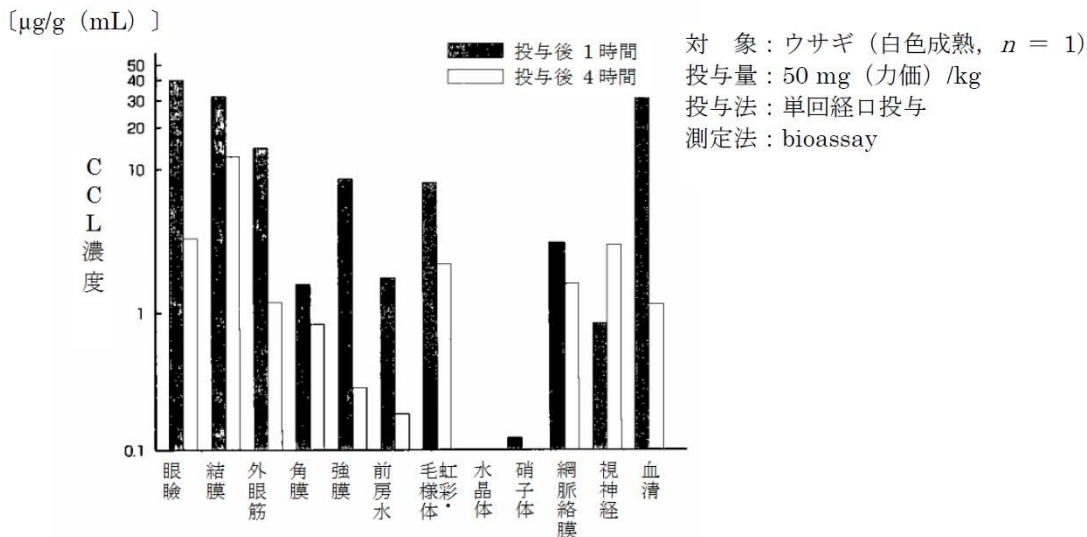
ラット(SD系, $n = 3$)に CCL 25 mg/kg を単回経口投与したとき, 各種の臓器・組織内へ速やかに移行していた⁴⁷⁾。



図VII-7 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⁴⁸⁾。

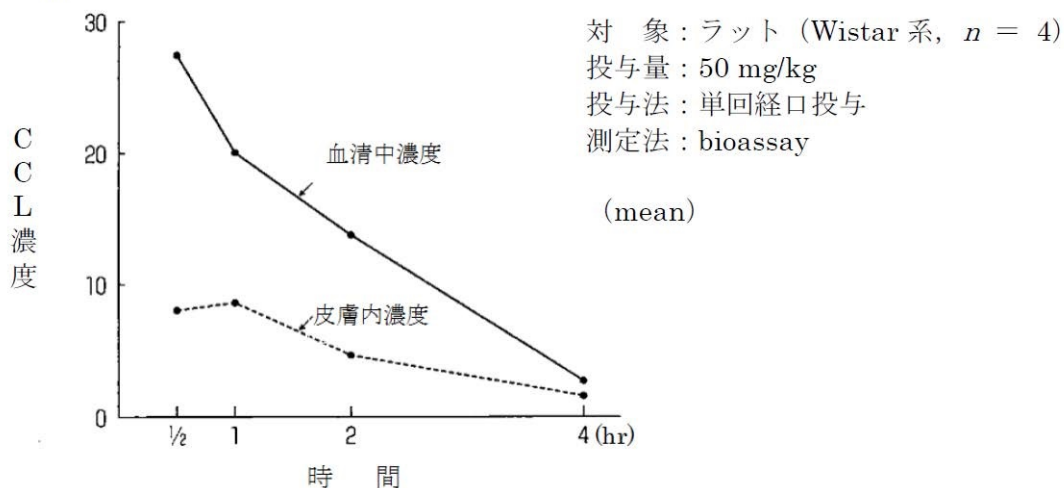


図VII-8 眼組織内分布

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⁵⁰⁾。

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



図VII-9 皮膚組織内濃度

5. 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), 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³²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

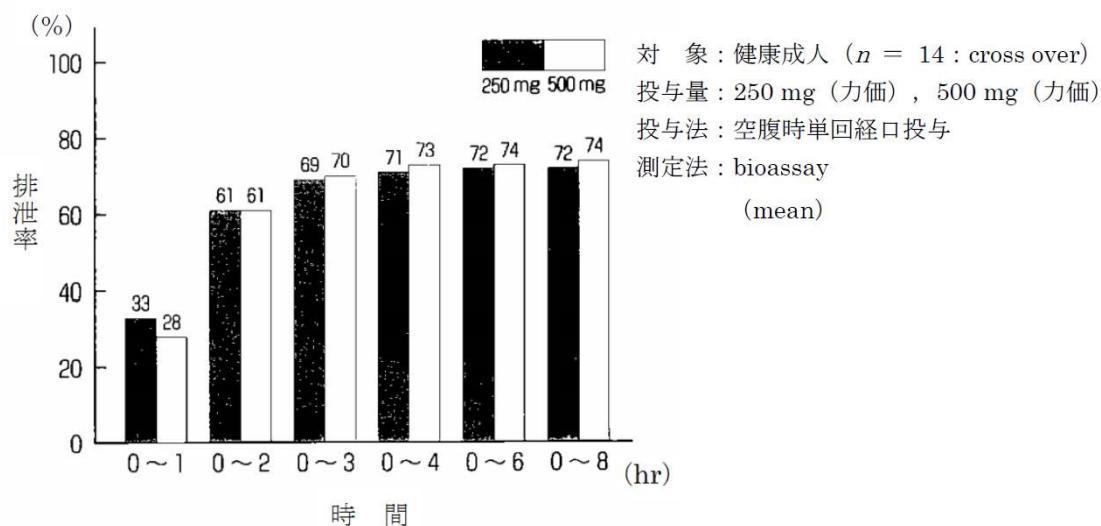
6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

主として腎より排泄される²⁸⁾。

(2) 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²⁸⁾。



図VII-10 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³⁸⁾。

(3) 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-11 に示す²⁸⁾。

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

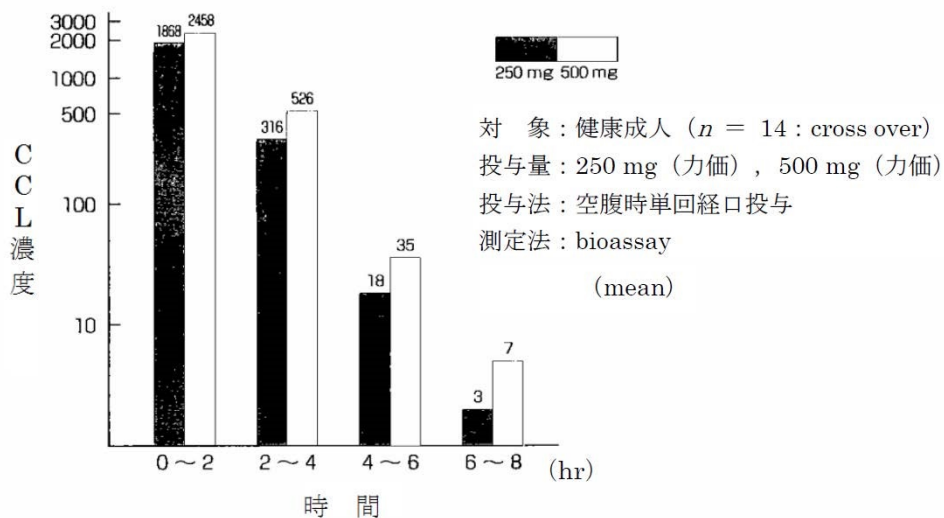


図 VII-11 健康成人の尿中濃度

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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³⁹⁾。(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)

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

(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。

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の投与により、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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 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

(解説)

本剤の投与により、過敏症の発現するおそれがある。

(2) 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

(解説)

本剤の投与により、過敏症の発現するおそれがある。

(3) 高度の腎障害のある患者[血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。] (「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

(解説)

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。(⌒部：カプセルのみ)

(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[ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]

(解説)

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。

ケフラールカプセル

(5) 高齢者[「9. 高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(解説)

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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¹²⁾。

(# : 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¹²⁾。

[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。]

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

- 1) ショック, アナフィラキシー(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ので, 観察を十分に行い, 症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 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ので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 3) 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少(頻度不明) : 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 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。
- 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)(頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎, PIE 症候群(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。

7) 肝機能障害, 黄疸(頻度不明) : AST (GOT), ALT (GPT), 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ので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

溶血性貧血 : 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ので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用 :

種類 \ 頻度	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}	発疹	蕁麻疹, 紅斑, そう痒, 発熱等	リンパ腺腫脹, 関節痛
血液 ^{注1}		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 ^{注2}	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 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
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	
注 1 : 症状(異常)が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 注 2 : 症状(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。			

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

ケフラールカプセル及びケフラー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(ケフラールカプセル 250 mg, カプセル 500 mg #及びケフラール細粒小児用 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(ケフラールカプセル 250 mg, カプセル 500 mg #及びケフラール細粒小児用 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。

#：ケフラールカプセル 500 mg は販売中止

表Ⅷ-1 副作用等の発現状況

対象	時期		使用成績調査		計	
	承認時までの調査		(1981.12 ~ 1987.12)			
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

対象	時期		使用成績調査 (1981.12 ~ 1987.12)		計	
	承認時までの調査					
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 (GOT) 上昇	31	0.90	5	0.02	36	0.13
ALT (GPT) 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

対象	時期	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

厚生省薬務局発表: 医薬品副作用情報, 1992, 14, pp. 22-24, 薬務公報社, 東京

(5) 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¹³⁾

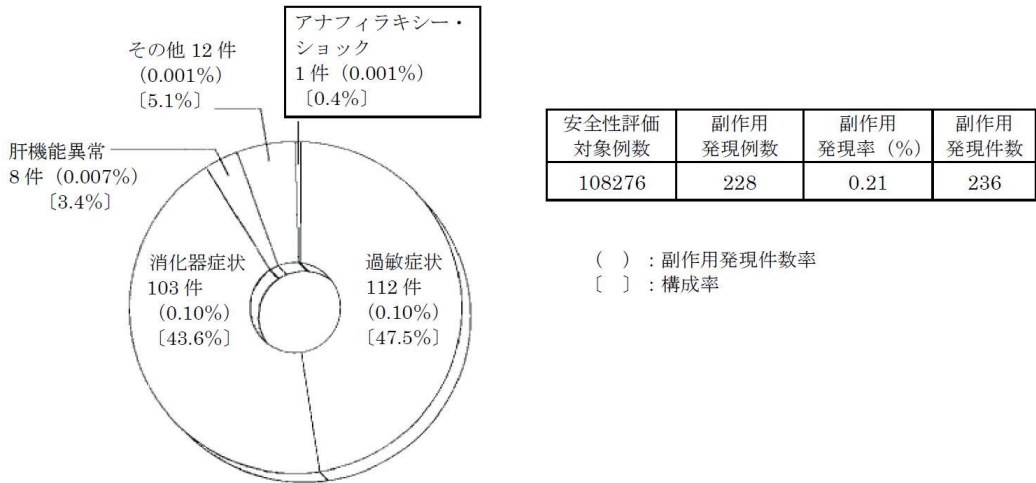
ケフラールを使用した臨床例についてアナフィラキシー・ショック, 発疹等の過敏症状, その他重篤な副作用の発現状況を正確に把握する目的で全国規模における prospective study を実施した(1989.6 ~ 1992.7)。

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

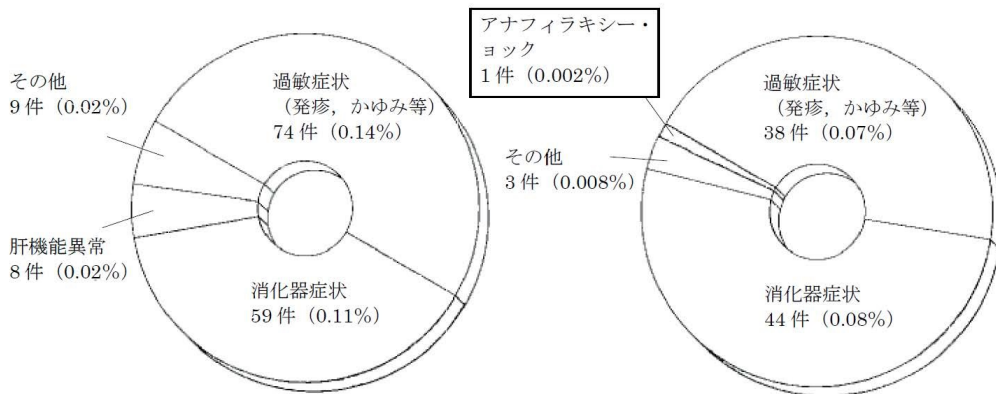


成人

安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)	副作用発現件数
53671	145	0.27	150

小児

安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)	副作用発現件数
54472	83	0.15	86



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	副作用発現例数	全 体										過敏症状発現例数	過 敏 症 状									
本人	薬物以外			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	[Bar chart showing 1.24% frequency]										2	[Bar chart showing 0.80% frequency]									
+	-	1032	12	[Bar chart]										6	[Bar chart]									
+	不明	74	3	[Bar chart]										3	[Bar chart]									
薬物「+」計		1372	17	1.24										2	0.80									
-	+	6423	21	[Bar chart]										11	[Bar chart]									
-	-	97764	179	[Bar chart]										83	[Bar chart]									
-	不明	1845	4	[Bar chart]										3	[Bar chart]									
薬物「-」計		106032	204	0.19										97	0.09									
不明	+	43	1	[Bar chart]										1	[Bar chart]									
不明	-	74	2	[Bar chart]										2	[Bar chart]									
不明	不明	755	4	[Bar chart]										2	[Bar chart]									
薬物「不明」計		872	7	0.80										5	0.57									

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	副作用発現例数	全 体											過 敏 症 状											
			発 現 率 (%)											過敏症状発現例数	発 現 率 (%)										
本人	家族		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	[Bar chart showing 0.50%]											4	[Bar chart showing 0.29%]									
+	-	4132	18	[Bar chart showing 0.43%]											11	[Bar chart showing 0.27%]									
+	不明	1707	12	[Bar chart showing 0.70%]											8	[Bar chart showing 0.47%]									
本人「+」計		7838	39	0.50											23	0.29									
-	+	2215	7	[Bar chart showing 0.31%]											2	[Bar chart showing 0.09%]									
-	-	74560	118	[Bar chart showing 0.16%]											54	[Bar chart showing 0.07%]									
-	不明	20989	54	[Bar chart showing 0.26%]											27	[Bar chart showing 0.13%]									
本人「-」計		97764	179	0.18											83	0.08									
不明	+	65	2	[Bar chart showing 3.08%]											2	[Bar chart showing 3.08%]									
不明	-	313	1	[Bar chart showing 0.32%]											1	[Bar chart showing 0.32%]									
不明	不明	2296	7	[Bar chart showing 0.30%]											4	[Bar chart showing 0.17%]									
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見ると、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。

	投与量	安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
成人 mg (力価) /日	< 750	265	1	0.4				
	750	35536	85	0.24				
	750 < < 1500	4772	11	0.23				
	1500	13078	48	0.37				
	1500 <	19	0	0				
	不明	1	0	0				
	合計	53671	145	0.27				
小児 mg (力価) /kg /日	< 20	2068	1	0.05				
	20 ≤ < 30	7709	13	0.17				
	30 ≤ ≤ 40	13042	19	0.15				
	40 <	2663	5	0.19				
	不明	28990	45	0.16				
	合計	54472	83	0.15				

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）。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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
- (2) 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

重要な基本的注意

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。

副作用

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック, アナフィラキシー(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ので, 観察を十分に行い, 症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}	発疹	蕁麻疹, 紅斑, そう痒, 発熱等	リンパ腺腫脹, 関節痛

注1: 症状(異常)が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

ケフラールカプセル

高齢者には, 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。

- (1) 高齢者では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。
- (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

ケフラールカプセル

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)]

11. 小児等への投与

該当しない(「V.治療に関する項目」の項参照)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (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。
- (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)

- (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。
- (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ろうと考えられている。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

ケフラールカプセル

薬剤交付時：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報告されている。)

ケフラール細粒小児用

調製方法：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)

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 pH	100 6.2	93.8 5.9	86.6 5.6	77.5 5.4	67.2 5.0	53.4 4.5	98.1 6.2	96.3 6.1	95.8 6.0	92.5 5.9	88.1 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 pH	100 6.1	102.2 5.9	103.0 5.7	87.6 5.3	84.1 4.5	71.9 4.1	101.8 6.1	100.4 6.0	99.4 6.0	96.2 5.9	93.7 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 pH	100 3.2	99.1 3.2	96.6 3.2	98.6 3.1	89.0 3.1	85.3 3.0	98.7 3.2	97.3 3.2	101.4 3.2	92.2 3.2	95.2 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 pH	100 3.5	104.4 3.6	104.1 3.5	102.5 3.3	99.1 3.0	97.0 2.8	104.9 3.7	105.5 3.7	105.7 3.7	103.4 3.6	104.1 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Ⅷ-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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験(マウス等) :

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⁴⁰⁾。

(4) 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⁴¹⁾

(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⁴¹⁾。

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⁴¹⁾。

(3) 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⁴²⁾。

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/日以上の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⁴³⁾。

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⁴²⁾。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。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 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⁴⁴⁾。

2) 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⁴⁶⁾。

3) 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⁴¹⁾。

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⁴⁵⁾。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示(使用期間 2 年)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

ケフラールカプセル 250 mg：遮光・気密容器・室温保存

ケフラール細粒小児用 100 mg：遮光・気密容器・室温保存(経時的に退色することがある。)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：なし

「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.14.適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ケフラールカプセル 250 mg：PTP 100 カプセル(10 カプセル× 10)

ケフラール細粒小児用 100 mg：瓶 100 g

SP 120 g (1 g × 120 包)

7. 容器の材質

(1) カプセル

PTP 包装

PTP シート：ポリエチレン, 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：L-ケフラール顆粒等

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)

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

	ケフラールカプセル 250mg	ケフラール細粒小児用 100mg
承認年月日	1981 年 12 月 7 日	1981 年 12 月 7 日
承認番号	15600EMZ01449000	15600EMZ01451000

11. 薬価基準収載年月日

1981 年 12 月 28 日

12. 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

13.再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容

14.再審査期間

再審査期間：1981年12月7日～1987年12月6日

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。

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は,投薬期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ケフラールカプセル 250mg	110890302	6132005M1059	616130110
ケフラール細粒小児用 100mg	110871202	6132005C1053	616130112

17.保険給付上の注意

1. 引用文献

- 1) Hansch, C. et al. : Exploring QSAR, 1995, p.130
- 2) 塩野義製薬集計 ; 島田 馨ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 259 を含む計 64 文献
- 3) 塩野義製薬集計 ; 沢井 稔ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 348 を含む計 19 文献
- 4) 塩野義製薬集計 ; 島田 馨ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 259 を含む計 71 文献
- 5) 松本慶蔵ほか : Chemotherapy, 1981, 29 (6), 653
- 6) 石神襄次ほか : Chemotherapy, 1981, 29 (3), 250
- 7) 守殿貞夫ほか : Jpn. J. Antibiot., 1985, 38 (10), 2735
- 8) 荒田次郎ほか : Chemotherapy, 1981, 29 (3), 267
- 9) 堀井正雄ほか : Jpn. J. Antibiot., 1984, 37 (1), 152
- 10) 石神襄次ほか : 基礎と臨床, 1987, 21 (2), 933
- 11) 馬場駿吉ほか : 耳鼻咽喉科臨床, 1980, 73 (6), 943
- 12) 厚生省薬務局発表 : 医薬品副作用情報, 1992, 14, pp. 22-24, 薬務公報社, 東京
- 13) 島田 馨ほか : 日本化学療法学会雑誌, 1995, 43 (1), 27
- 14) 吉田 正ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 71
- 15) 加藤 博ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 150
- 16) 加藤 博ほか : 塩野義製薬製造部部内報告 (1979)
- 17) 園山高康ほか : 基礎と臨床, 1984, 18 (9), 4405
- 18) 五島瑳智子ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 1
- 19) 西野武志ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 38
- 20) 木村美司ほか : 日本化学療法学会雑誌, 2000, 48 (8), 585
- 21) 吉田 勇ほか : 日本化学療法学会雑誌, 2000, 48 (8), 610
- 22) 木村美司ほか : 日本化学療法学会雑誌, 1998, 46 (9), 324
- 23) 吉田 勇ほか : 日本化学療法学会雑誌, 1998, 46 (9), 343
- 24) 木村美司ほか : 日本化学療法学会雑誌, 1996, 44 (8), 595
- 25) 吉田 勇ほか : 日本化学療法学会雑誌, 1996, 44 (8), 610
- 26) 佐々木 繁ほか : 日本化学療法学会雑誌, 1995, 43 (1), 12
- 27) 松浦真三ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 98
- 28) 神木照雄ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 158
- 29) 国井乙彦ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 224
- 30) 塩野義製薬集計 ; 西村忠史ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 413 を含む計 4 文献
- 31) Agarwal, B. N. et al. : Postgrad. Med. J., 1979, 55 (S-4), 12
- 32) 吉田 正ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 105
- 33) 高瀬善次郎ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 666
- 34) 松田静治ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 645
- 35) 岩沢武彦ほか : Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 682
- 36) 今泉宗久ほか : Jpn. J. Antibiot., 1986, 39 (10), 2754
- 37) 難波良司ほか : 歯科薬物療法, 1983, 2 (2), 79

- 38) 塩野義製薬集計；堀 誠ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 362 を含む計 4 文献
- 39) Berman, S. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1978, 14 (3), 281
- 40) 山本研一ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 732
- 41) 長谷川隆司ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 765
- 42) 仲吉 洋ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 865
- 43) 仲吉 洋ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 846
- 44) 白取 治ほか：社内資料(突然変異誘発性試験, 1980)
- 45) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 812
- 46) 原田 稔ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 755
- 47) 棚野義博ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 116
- 48) 大石正夫ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 711
- 49) Hanasono, G. K. et al. : Postgrad. Med. J., 1979, 55 (S-4), 17
- 50) 野原 望ほか：Chemotherapy, 1979, 27 (S-7), 727
- 51) 厚生労働省 第十七改正日本薬局方(セファクロル)
- 52) 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

2. その他の参考文献

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

その他の関連資料

®：登録商標