

タケプロン<sup>®</sup>カプセル (ランソプラゾール)  
アモリン<sup>®</sup>カプセル及び細粒 (アモキシシリン)  
パセトシン<sup>®</sup>カプセル及び錠 (アモキシシリン)  
サワシリン<sup>®</sup>カプセル及び錠 (アモキシシリン)  
アモピシリンカプセル (アモキシシリン)  
ワイドシリン細粒 (アモキシシリン)  
アモキシシリン「トーワ」 (アモキシシリン)  
クラリス<sup>®</sup>錠及びクラリシッド<sup>®</sup>錠 (クラリスロマイシン)

ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更申請に関する資料

武田薬品工業株式会社  
大正製薬株式会社  
ダイナボット株式会社  
協和発酵工業株式会社  
昭和薬品化工株式会社  
大洋薬品工業株式会社  
明治製菓株式会社  
東和薬品株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は上記の各社にある。

# 目 次

(より詳細な目次は各章に掲げた)

イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	
1. 申請の理由	1
2. 申請の根拠	44
3. 特徴及び有用性	72
4. 特許状況	74
5. 申請内容のまとめ	75
6. 外国における使用状況	77
7. 同種同効品一覧表	78
二. 毒 性	
総 括	99
1. 急性毒性	101
2. 亜急性毒性	108
3. 生殖に及ぼす影響	120
4. 遺伝毒性	126
5. その他	128
ホ. 薬理作用	
<i>H. pylori</i> の細菌学的特徴、培養法及び抗菌力測定法の解説	138
1. 効力を裏付ける試験	147
総 括	147
2. 一般薬理試験	160
総 括	160
ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄	
総 括	163
1. 被験物質及びその定量法	165
2. 動物における成績	166
3. ヒトにおける成績	183
4. 体内動態及び抗菌作用のまとめ	197
ト. 臨床試験	
臨床試験の項の用語の解説	202

総括 .....	217
1. 日本における成績 .....	228
2. 外国データの日本への外挿性 .....	347
3. 外国での検討状況 .....	381
4. 外国における成績 .....	389
5. 臨床試験成績のまとめ .....	485
◎ 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠 .....	631
◎ 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	646
◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	659

## イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1. 申請の理由	1
1.1 申請する薬剤の概要	1
1.2 申請するに至った契機	4
1.3 ヘリコバクター・ピロリ	8
1.4 胃潰瘍、十二指腸潰瘍における Hp 除菌療法	14
2. 申請の根拠	44
2.1 日本における成績	46
2.2 外国における成績を使用可能であると判断した根拠	55
2.3 米国及び英国の臨床試験データパッケージから4試験(米国：3試験、英国：1試験)を選択した理由	59
2.4 外国における成績	60
2.5 ブリッジングのまとめ	62
2.6 クラリスロマイシン (TE-031) の用量に関する Meta-analysis	64
2.7 ヘリコバクター・ピロリの耐性化	66
2.8 申請の根拠のまとめ	69
3. 特徴及び有用性	72
3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	72
3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	72
4. 特許状況	74
5. 申請内容のまとめ	75
6. 外国における使用状況	77
7. 同種同効品一覧表	78

## イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

### 1. 申請の理由

#### 1.1 申請する薬剤の概要

##### (1) ランソプラゾール

ランソプラゾール（以下、AG-1749又はAG）は、武田薬品工業株式会社（以下、武田薬品）研究所において見出されたベンズイミダゾール化合物で、 $(H^{++}K^{+})$ -ATPase阻害作用に基づき、胃粘膜細胞における酸生成反応を抑制し、潰瘍形成の抑制作用及び潰瘍治癒の促進作用を有している。

このような薬理作用に基づき、AG-1749及びその製剤であるタケプロン®カプセル15（1カプセル中ランソプラゾールとして15mg含有）及びタケプロン®カプセル30（1カプセル中ランソプラゾールとして30mg含有）は、1992年10月2日に医薬品製造承認を受けた。その際の効能・効果及び用法・用量は次のとおりである。なお、AG-1749などの $(H^{++}K^{+})$ -ATPase阻害作用を有する抗潰瘍薬は、プロトンポンプ阻害薬（Proton pump inhibitor、以下PPI）と呼ばれている。

##### 効能・効果

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群

##### 用法・用量

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

## (2) アモキシシリン

アモキシシリン（以下、AMPC又はAM）は、Beecham Research Laboratories（英国）においてアンピシリンのベンゼン環のpara位に水酸基を導入した化合物として見出されたペニシリン系抗生物質で、細菌の細胞壁の合成阻害作用に基づき、大腸菌、変形菌（特に、プロテウス・ミラビリス）、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌、ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、肺炎球菌等のグラム陽性菌に対して抗菌作用を有している。

このような薬理作用に基づき、AMPC並びにその製剤であるアモリン®カプセル125（1カプセル中アモキシシリンとして125mg力価含有）、アモリン®カプセル250（1カプセル中アモキシシリンとして250mg力価含有）及びアモリン®細粒（1g中アモキシシリンとして100mg力価含有）は武田薬品で開発を進め1976年3月15日に医薬品製造・輸入承認を受けた。その際の効能・効果及び用法・用量の要旨は次のとおりである。

### 効能・効果

アモキシシリン感性の大腸菌、変形菌（特にプロテウス・ミラビリス）、インフルエンザ菌、淋菌、溶血性連鎖球菌、腸球菌、肺炎球菌及びブドウ球菌による感染症

### 用法・用量

アモキシシリンとして通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。  
なお、年齢・症状により適宜増減する。

なお、2000年6月にはアモキシシリン製剤の処方時の利便性を考慮して協和醗酵工業株式会社（パセトシン®カプセル：125mg又は250mg力価含有及びパセトシン®錠250：1錠中250mg力価含有）、昭和薬品化工株式会社（サワシリン®カプセル：1カプセル中125mg又は250mg力価含有及びサワシリン®錠250：1錠中250mg力価含有）、大洋薬品工業株式会社（アモピシリンカプセル250：1カプセル中250mg力価含有）、明治製菓株式会社（ワイドシリン細粒200：1g中200mg力価含有）及び東和薬品株式会社（アモキシシリンカプセル「トーワ」：1カプセル中250mg力価含有）の各社と大正製薬株式会社（以下、大正製薬）、ダイナボット株式会社（以下、ダイナボット）及び武田薬品とで共同開発契約を締結し、2000年7月にはこれらの各社により「ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更申請」に関する申請書が提出された。

### (3) クラリスロマイシン

クラリスロマイシン（以下、TE-031又はTE）は、大正製薬研究所においてエリスロマイシンの6位の水酸基を選択的にメチル化した化合物として見出された半合成マクロライド系抗生物質で、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合することによる蛋白合成阻害作用に基づき、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、ブランハメラ・カタラリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属、クラミジア属等に対して抗菌作用を有している。

このような薬理作用に基づき、大正製薬及びダイナボットが共同開発を進め、TE-031及びその製剤であるクラリス<sup>®</sup>錠200（1錠中クラリスロマイシンとして200mg力価含有）並びにクラリシッド<sup>®</sup>錠200mg（1錠中クラリスロマイシンとして200mg力価含有）は、1991年3月29日医薬品製造承認を受けた。その後、1998年9月30日に「後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症」の効能・効果及び用法・用量について追加承認を受けた。現時点での効能・効果及び用法・用量の要旨は次のとおりである。

#### 効能・効果

##### 一般感染症

クラリスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属（腸球菌を除く）、ペプトストレプトコッカス属、ブランハメラ・カタラリス、インフルエンザ菌、カンピロバクター属、マイコプラズマ属、クラミジア属による感染症

後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症

#### 用法・用量

##### 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症

通常成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、*in vitro*で *Mycobacterium avium complex* に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

## 1.2 申請するに至った契機

1999年2月時点で3剤併用の国内第Ⅲ相比較試験が進行中であったにも関わらず、海外データをもとに本申請を行った妥当性と根拠については、次のとおりである。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるAG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法については、適用外使用の早期是正に向けて、医療現場をはじめとする各方面からの社会的な要請が強く、できるだけ早期に承認を取得する必要があると考えていた。国内第Ⅲ相比較試験は実施中ではあったが1998年8月に外国臨床データの受入れに関する通知が出されたことにより、外国データを加えた臨床データパッケージによる申請の可能性が具体化してきた。そこで、国内第Ⅲ相比較試験の実施と並行して外国の臨床データの日本への外挿可能性について検討したところ、米国及び英国の臨床試験成績を用いて日本の臨床試験成績とブリッジングすることにより、日本におけるAG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法について科学的に評価することが可能であると判断した。

さらに、Hp陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍においてはHp除菌療法を適用することについて世界的コンセンサスが得られている。AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法はHp除菌率が高く、再発を繰り返す疾患である胃潰瘍、十二指腸潰瘍の潰瘍再発の危険性を軽減することが米国では実証されている。

これらのことから、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法について、できるだけ早期に承認を取得することが医療現場等の社会的要望に応えることになると判断し、国内第Ⅲ相比較試験が進行中であったが、その結果を待たずして海外データをもとに1999年2月に申請を行った。

その後、本申請については1999年4月～6月にかけて新医薬品第四調査会において審議された。その結果、AG-1749/AMPCの2剤療法における国内及び海外での用量設定試験でブリッジングがなされ、国内でのAG-1749及びAMPCの臨床用量は検証されていると判断された。

すなわち、TE-031の追加により臨床的な有効性に関してはAG-1749/AMPCの2剤療法よりAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法の方がHp除菌率が高くなることが期待されることが海外での臨床試験成績から科学的に推測可能であることから、全体としてのブリッジングは妥当であると判断された。

しかしながら、TE-031の臨床用量については十分に検証されていないと判断された。したがって、本申請については、国内第Ⅲ相比較試験の成績が判明してから、継続審議することとされた。

国内第Ⅲ相比較試験は2000年3月末にその成績が判明し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者に対するHp除菌療法については、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回又はAG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回のいずれにおいても、その3剤療法は優れたHp除菌効果（80%以上のHp除菌率）を有することが検証された。

### (1) 医療現場からの要望

Hp除菌の有用性は、近年、新聞・雑誌等でも大きく取り扱われ、一般市民も広く知るところとなっているものと推察される。胃潰瘍、十二指腸潰瘍は疼痛等の自覚症状が強く、再発を繰り返す疾患であり罹患した患者の苦痛が大きく、医療現場では患者からHp除菌の要望が強くなっているものと考えられる<sup>1)</sup>。しかしながら現時点では、患者がHp除菌を希望しても治験に参画

#### 引用文献

- 1) 中村孝司 ほか： *Helicobacter pylori*をめぐって、日本内科学会雑誌，87，108-127（1998）



する等の方法しかなく、一般開業医においては実質的にはHp除菌治療ができないものと考えられる。また、大学、大病院では消化器専門医の独自の判断により、必ずしも最適と考えられない用法・用量でAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法が適用外使用されているものと推定される<sup>2)</sup>。学会発表についてみると1998年の日本消化器病学会では25演題2952例と多数例について報告されており<sup>3)</sup>、研究目的でもHp除菌療法が広く実施されている。

さらに、AG-1749及びTE-031のHp除菌療法に関する科学的根拠のレベルは、厚生科学研究オーファンドラッグ開発研究事業として実施された「難治性疾患・稀少疾患に対する医薬品の適用外使用のエビデンスに関する調査研究」により最も高いレベルであるIa（米国医療政策研究局：Agency for Health Care Policy and Research）に分類された。

このように胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるHp除菌療法はできるだけ早い機会に有効性及び安全性を適確に評価したうえで適正に使用されるようになることが強く望まれている。

## (2) 外国データのブリッジング

### 1) ICH指針

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（ICH指針）」（平成10年8月11日医薬審第672号通知）により、医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に適正に評価するための基本的な考え方が示された。これを受けてAG-1749/AMPC/TE-031の各薬剤の製造承認を有する武田薬品、大正製薬及びダイナボットの3社でAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法によるHp除菌に関する海外での臨床試験成績について、日本での承認取得に際しての評価可能性を検討した。その結果、AG-1749、AMPC及びTE-031は、TAP Holdings, Inc. USA<sup>(注1)</sup>が米国の規制当局に、Lederle Laboratories, UK<sup>(注2)</sup>が英国の規制当局に、TE-031はその他にAbbott Laboratories, USA<sup>(注3)</sup>が米国の規制当局にそれぞれ提出して承認を取得したデータがあり、米国及び英国は日本と同等の水準にあると認められる承認の制度を有していると考えられた。

さらに、これらの外国臨床データの日本への外挿可能性に関して、当該疾患に対する医療習慣の類似性、臨床試験の方法、AG-1749/AMPCの2剤療法での臨床試験成績、臨床分離株でのMIC及び薬物動態について検討したところ、日本と外国（米国、英国）で若干の相違点が認められる項目もあったが外挿可能性を判断するに際してはおおむね許容できる範囲内であると考えられた。

これらのことから、米国及び英国の臨床試験成績は今回の申請に使用可能であると判断した。

### 2) 日本の臨床試験成績（第Ⅱ相）と外国の臨床試験成績のブリッジング

AG-1749/AMPCの2剤療法では、十二指腸潰瘍において日本（ト一③）と米国（ト一参①）

---

#### 引用文献

2) 青山信郎：神戸ワークショップによるわが国の動向。Helicobacter Research 2, 39-47 (1998)

3) 福田能啓：特集/消化器以外の疾患とHelicobacter pylori感染の序文。Helicobacter Research 3, 113-114 (1999)

(注1) TAP：武田薬品とアボット・ラボラトリーズが設立した合弁会社で、米国を中心にランソプラゾールの開発を進め、現在同薬をPREVACID®の商品名で販売している

(注2) Lederle：試験実施当時は武田薬品が英国サイアナムド社の医薬品部門であるLederle社に導出した。その後、ランソプラゾールに関する権利はJohn Wyeth & Brother Limited, UKに継承され、現在、同社が英国でZOTON®の商品名で販売している

(注3) Abbott：大正製薬及びダイナボットとの提携会社で、クラリスロマイシンを米国ではBIAXIN®、英国ではKlacid®の商品名で販売している

で同様の成績が得られており、日本のAG 30mg 2回/AM 750mg 2回 (Hp除菌率：59.3%) が米国のAG 30mg 2回/AM 1000mg 3回 (Hp除菌率：56.9%) におおむね相当すること及び副作用発現率も日米でほぼ同程度であり、発現した副作用の内容的にも下痢の頻度が高い等の傾向は同様であることが示された。

米国では、AG-1749/AMPCの2剤療法とAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法を含む二重盲検比較試験(ト一④)が実施され、AG 30mg 2回/AM 1000mg 3回 (Hp除菌率53.1%) の成績が再現されたうえに、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 500mg 2回 (Hp除菌率：93.6%) が最も高いHp除菌率が示された。

さらに、Hp除菌成功例でのHp除菌治療終了6カ月後の潰瘍再発率は日本で6.5% (ト一①) 及び7.6% (ト一②、ト一③)、米国(ト一④)で10.5%と同程度であり、Hp除菌療法によりHpが除菌されると潰瘍再発の危険性を軽減する傾向も日米で同様であった。

一方、日本のAG 30mg 2回/AM 750mg 2回の2剤療法(ト一③)では、胃潰瘍において76.9%と、十二指腸潰瘍の59.3%より高いHp除菌率を示した。

これらのことから、日本の2剤療法の成績を中心に米国と日本の成績をブリッジングすることが可能であると考え、日本において胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法を申請することにした。

また、英国(ト一⑦)では米国での成績をブリッジングして承認を取得している。このときには、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 250mg 2回 (Hp除菌率：90.4%) の成績が主として用いられ、その後、米国の成績及びmeta-analysisの結果に基づいてTE-031の1回用量が250mgから500mgまで投与可能となっている。

このように外国の臨床試験成績をブリッジングすることにより、1999年2月の申請時点では日本での胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるHp除菌に対する3剤療法を、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回と推定した。

なお、投与期間については、米国では主として14日間投与で検討され、英国及び日本では7日間投与で検討されている。米国では14日間投与と10日間投与の二重盲検比較試験(ト一⑥)が実施され、10日間投与でもよいことが示されている。

### (3) 世界的なコンセンサス

1994年にNational Institute of Health (NIH) のコンセンサス ステートメントで「ヘリコバクター・ピロリ (以下、Hp) 陽性のすべての胃潰瘍及び十二指腸潰瘍は、胃酸分泌抑制剤に抗菌薬を併用して除菌すべきである」との勧告が出されたこと<sup>4)</sup>に始まり、1995～96年にはFDAが胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるHp除菌確認を潰瘍再発率の低下の指標として受け入れるとの見解を示し<sup>5)、6)</sup>、1996年にはヨーロッパにおけるマーストリヒト コンセンサス ステートメント<sup>7)、8)</sup>、

#### 引用文献

- 4) NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 272, 65-69 (1994)
- 5) March 1995 Addendum to DAIDP Points to Consider Document, *Helicobacter pylori*-Associated Peptic Ulcer Disease
- 6) Robert J. et al : Relationship between *Helicobacter pylori* Eradication and Reduced Duodenal and Gastric Ulcer Recurrence : A Review. Gastroenterology 110, 1244-1252 (1996)
- 7) Malfertheiner P. et al : Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht Consensus Report. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 9, 1-2 (1997)
- 8) The European *Helicobacter pylori* Study Group : Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 41, 8-13 (1997)

米国消化器病学会のガイドライン<sup>9)</sup>が示されたことから、胃潰瘍、十二指腸潰瘍とHpが密接な関係にあることについては、欧米の各国の間では明らかなこととして認知されたものと考えられる。

#### (4) 外国での承認状況

Hp除菌におけるAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法は、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、オーストリア、スイス、メキシコ、台湾、タイ、フィリピン、デンマーク、フィンランド、アイルランド、南アフリカ、ニュージーランド、イスラエル、トルコ及びシンガポール等の世界27カ国で承認されている。

用法・用量は、AG-1749は30mg 2回、AMPCは1000mg 2回、TE-031は250mg～500mg 2回、7～14日間である。

なお、2000年3月末に判明した国内第Ⅲ相比較試験の成績については、イ項2.1(7)及びト項1.4に記載した。

---

#### 引用文献

9) Andrew H. S. : Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. JAMA 275, 622-629 (1996)

### 1.3 ヘリコバクター・ピロリ

#### (1) 細菌学的性状等

ヘリコバクター・ピロリ（以下、Hp）は、1983年に胃炎患者の生検標本からはじめて培養されたグラム陰性桿菌（*Helicobacter*属、*Helicobacter pylori*）である<sup>10)</sup>。菌体は比較的ゆるやかな右巻きのらせん状で、4～8本の有鞘性鞭毛を有している。Hpの細菌学的性状は、表イー-1に示したとおりである<sup>11)</sup>。Hpはウレアーゼ活性を有しており、胃内の尿素からアンモニアを産生して胃酸から菌自体を保護しているものと考えられている。

表イー-1 Hpの細菌学的性状〔文献11より改変〕

グラム陰性、らせんもしくは彎曲した桿菌			
大きさ：2.5～3.0 μm × 0.45～0.5 μm			
4～8本の有鞘極鞭毛をもつ			
条件により球状 coccoid form に変形する			
微好気下（O <sub>2</sub> 5%， CO <sub>2</sub> 15%， 7%馬・羊新鮮血添加培地）で発育する			
好気下 TSI培地上には発育しない			
生化学的特徴			
カタラーゼ	陽性	硫化水素産生	陰性
オキシターゼ	陽性	硝酸塩還元	陰性
ウレアーゼ	陽性	馬尿酸水解	陰性

ヒト体内でHpの存在が確認されている組織は、胃、Barrett食道、十二指腸、Meckel憩室、直腸の胃上皮化生である。Hpは、異所性胃粘膜、胃上皮化生を含めて胃粘膜組織のみで生育し得ると考えられている<sup>12)、13)</sup>。胃粘膜内の局在と細菌学的特徴は次のとおりである<sup>14)</sup>。なお、これまで血液中にHpが存在するとの報告はなかった。

#### Hpの細菌学的特徴：

- ① 腸上皮化生がない場合、胃体部粘膜より幽門部粘膜に多く分布する。
- ② 表層粘液細胞の管腔面や側面に特異的に接着している。腺窩の深部では、菌数は次第に減少して増殖細胞帯を超えると菌はほとんど存在しないが、壁細胞の細胞内小器官にまれにみられることがある。
- ③ 表層粘液ゲル層内に存在する。一般的にゲル層中には表皮粘液細胞の表面に接着したものより多くの菌がみられる。
- ④ 表層粘液細胞の細胞内や粘膜固有層中のマクロファージにもまれに菌体が証明される。
- ⑤ 腸上皮化生を示す上皮には接着しない。
- ⑥ 過形成性ポリープの上皮や再生上皮には原則として接着しない。
- ⑦ 増殖に不利な条件になるとコッコイド（coccoid form）を形成する。

#### 引用文献

- 10) Warren J. R. et al : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* I, 1273-1275 (1983)
- 11) 下山 孝： *Helicobacter pylori*感染の基礎と臨床. *日本内科学会雑誌* 83, 41-58 (1994)
- 12) 浅香正博： *Helicobacter pylori*感染の疫学. *Helicobacter pylori*の最新知見 中山書店. 東京. 54-63 (1995)
- 13) 下山 孝： *H. pylori*感染症の本邦疫学統計. *日本臨牀* 57, 11-16 (1999)
- 14) 小熊恵二 ほか： 病原細菌の分離・同定と病原因子の検索. *日本細菌学会雑誌* 51, 1055-1089 (1996)

十二指腸粘膜でHpが観察される場合には、表層粘液ゲル層内か胃上皮化生部の表層粘液細胞に限られていることが報告されている<sup>15)</sup>。

遺伝子レベルでの特徴は次のとおりである。1997年にHpの全ゲノム塩基配列が決定され、1590以上の遺伝子の存在が推定されている<sup>16)</sup>。Hpは遺伝学的多型 (strain diversity) に富んでおり、このことが本菌との関連性が高いと考えられる胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃悪性リンパ腫 (MALToMa)、胃癌等の病態の多様さに反映される可能性が指摘されている。Hpの胃粘膜障害機構として、本菌の有するウレアーゼ活性により尿素が分解されて生じるアンモニアが粘液層の変性を引き起こして水素イオンの逆拡散を招くことが考えられている<sup>17)</sup>。また、Hpが感染した胃粘膜下組織には多形核白血球 (PMN) が浸潤し、活性化されたPMNから放出される活性酸素が胃酸やアンモニアと反応してモノクロラミンが生成され、これにより粘膜細胞が障害されると推定されている<sup>18)</sup>。さらに、Hpは菌体外にプロテアーゼ、ホスホリパーゼ及びサイトトキシンを産生して胃粘膜の変性や粘膜上皮細胞の空胞化を誘発すると考えられている。

粘膜障害につながる菌側の因子としては、空胞化サイトトキシン VacA (vacuolating cytotoxin)<sup>19)</sup> 及びその関連蛋白質 CagA (cytotoxin associated gene product)<sup>20)</sup> がある。消化性潰瘍患者由来のHpは特に高頻度に VacA を保有しているが、vacA 遺伝子の塩基配列の相違により病原性が変動することが報告されている<sup>21)</sup>。Hp 感染胃粘膜の組織学的特徴は、リンパ球、形質細胞及び PMN の著しい浸潤であるが、リンパ球、特に B 細胞の浸潤は Hp 感染に対する特異的な免疫反応の結果として生じる。これらの炎症性細胞浸潤の誘導には各種のサイトカインが関連しているが、中でも CagA 陽性の Hp が感染した胃粘膜では IL-8 の産生が顕著に亢進し、これにより PMN の遊走と活性化が惹起されると考えられている<sup>22)</sup>。

## (2) 感染率

無症候者 (消化器疾患を有していない者) における世界 13 カ国 17 集団の Hp 抗体価陽性率は、表 1-2 に示したとおりである。これは 1980 年代中頃の調査であり若干古いだが、同一の方法で処理、保存され標準化された方法で一括して Hp 抗体価を測定していることから、各地域間の比較において信頼性の高い報告であると考えられる。若年層では米国：13～16%、英国：8～27% に対し、日本：54～70% であり、高齢層では米国：32～36%、英国：41～49% に対し、日本：80～90% であった。米国及び英国に比較して日本及びポーランドなどでは、Hp 抗体価

### 引用文献

- 15) 木村 健：*Helicobacter pylori* と胃炎・胃がん。医学書院。東京。53-68 (1996)
- 16) Tomb J. F. et al：The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* **388**, 539-547 (1997)
- 17) Hazell S. et al：Campylobacter pyloridis, urease hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. *Lancet* **ii**, 15-17 (1986)
- 18) Suzuki M. et al：Helicobacter pylori-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am. J. Physiol.* **263** (Gastrointest. Liver Physiol. **26**), G719-G725 (1992)
- 19) Figura N. et al：Cytotoxin production by Campylobacter pylori strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J. Clin. Microbiol.* **27**, 225-226 (1989)
- 20) Covacci A. et al：Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 5791-5795 (1993)
- 21) Cover T. L. et al：Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J. Biol. Chem.* **269**, 10566-10573 (1994)
- 22) Crabtree J. E. et al：Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J. Clin. Pathol.* **47**, 61-66 (1994)

陽性率が高い傾向がみられた<sup>23)</sup>。日本の無症候者における1990年の年齢別Hp抗体価陽性率は、図イー1に示したとおりであり、0～9歳：5.3%（75例）、10～19歳：18.6%（43例）、20～29歳：25.0%（32例）と1年間に約1%の割合でHp抗体価陽性率が上昇するが、当時の40歳代からHp抗体価陽性率はプラトーになった<sup>24)</sup>。この報告は、先の報告より調査時期が約5年間遅いことを考慮して検討すると、日本の若年層は米国及び英国のHp抗体価陽性率に、高齢層はポーランドなどに近いパターンがみられた。

---

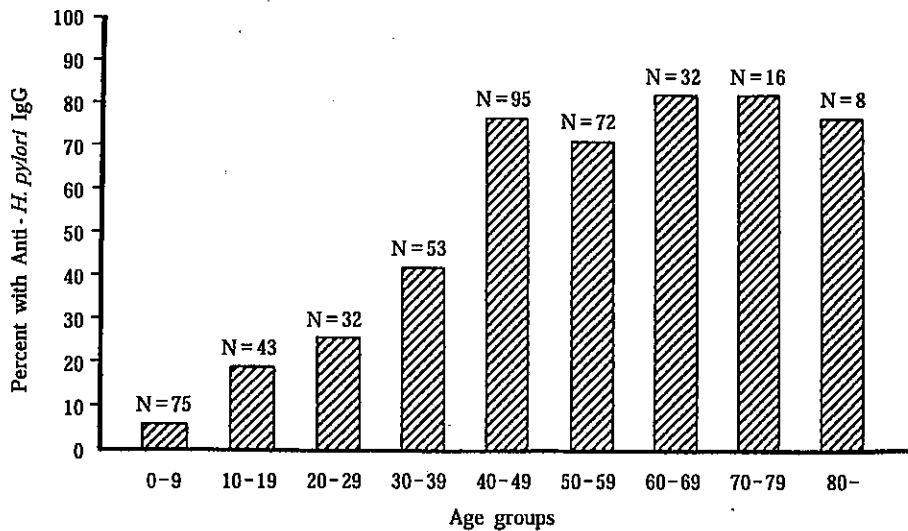
#### 引用文献

- 23) The Eurogast Study Group : An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* **341**, 1359-1362 (1993)
- 24) Asaka M. et al : Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* **102**, 760-766 (1992)

表イ-2 無症候者における世界13カ国17集団のHp抗体価陽性率〔文献23より引用〕

Country	Centre	Mortality rate %		Incidence rate %		<i>H. pylori</i> seropositivity prevalence (%)				Total sample size
		Male	Female	Male	Female	25-34 years		55-64 years		
						Male	Female	Male	Female	
Algeria	Algiers	NA	NA	1.6	0.7	42	44	49	69	200
Belgium	Ghent	1.1	0.7	1.2	0.6	20	17	60	47	208
Denmark	Copenhagen	1.3	0.6	1.4	0.9	23	5	34	27	157
Germany	Augsburg	2.2	1.1	NA	NA	14	22	57	65	187
	Deggendorf	2.6	1.3	NA	NA	40	40	74	76	198
	Mosbach	2.3	0.8	NA	NA	24	33	65	75	158
Greece	Crete	0.6	0.4	NA	NA	53	54	80	70	229
Iceland	S Region *	2.5	0.7	3.2	1.2	31	40	56	62	206
Italy	Florence	3.0	1.2	3.8	1.9	17	14	38	57	205
Japan	Miyagi	4.2	2.1	9.9	4.0	55	64	88	87	186
	Yokote	5.7	2.0	NA	NA	70	54	90	80	200
Poland	Adamowka	3.6	1.3	NA	NA	69	70	79	93	171
Portugal	Gaia	3.9	1.8	5.3	2.6	57	57	73	65	132
Slovenia	Ljubljana	2.3	0.8	2.9	1.1	51	27	71	70	201
UK	Oxford	1.4	0.4	2.6	0.9	8	8	49	42	158
	Stoke	3.4	1.3	3.4	1.3	27	10	49	41	200
US	Minneapolis-St Paul	0.6	0.2	0.9	0.3	13	16	36	32	198

\* National figures used for cancer mortality and incidence rates. NA = Not available.



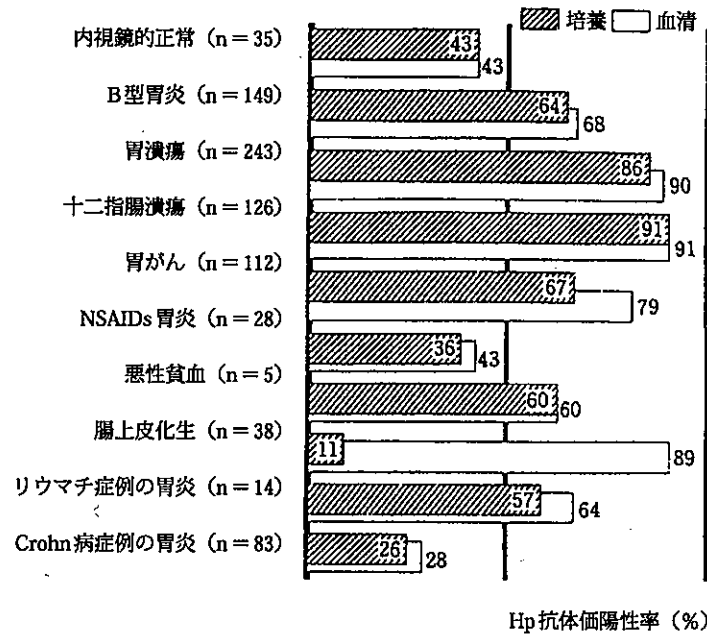
The prevalence of *H. pylori* infection in an asymptomatic population is shown according to age.

図イ-1 日本における1990年の年齢別Hp抗体価陽性率〔文献24より引用〕

日本における胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の疫学的調査では、国民健康調査によると胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の有病率は、200～500/10万人程度で、受診率は60～100/10万人程度<sup>25)</sup>である。

米国における胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の推定患者数は182.9万人と報告されている<sup>26)</sup>。

集団検診全国集計では胃潰瘍の発現頻度は1.5%、十二指腸潰瘍で0.6～0.8%であり、両者で約2%となる<sup>27)</sup>。疾患別のHp抗体価陽性率は、図イー2に示したとおりである。内視鏡的に粘膜に異常がみられなかった「内視鏡的正常」では43% (35例)であったのに対して、胃潰瘍では90% (243例)、十二指腸潰瘍で91% (126例)と報告されている<sup>11)</sup>のでHp感染者のうち胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の占める割合は3%及び1.5%程度と推定される。



図イー2 培養法と血清学的診断法でみた疾患別 *H. pylori* 検出率 [文献11より引用]

(注) NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

引用文献

- 25) 厚生省大臣官房統計情報部: 昭和43～59年, 62年, 平成2年, 5年患者調査人口動態統計. 厚生統計協会, 東京. (1970～1984), (1987), (1990), (1993)
- 26) 患者数の動向と疫学 第8巻 (1996年7月3日)
- 27) 金子栄蔵: 消化性潰瘍. 本邦臨床統計集 (上巻). 日本臨床増刊号. 481-486 (1992)



### (3) 感染経路

Hpの感染源及び感染経路については、完全には解明されていない。

ヒト以外の動物では、ブタ、ミニブタ、スナネズミ<sup>28)</sup>等が報告されているが、いずれも実験的に作製したものであり、これらの動物がHpの感染源とは考えられていない。Hpは微好気性の条件でなければ生育できないので、特定の食物についても感染源とは考えにくいとされている。

胃に存在しているHpが胃液の逆流を介して一時的に食道や口腔内に移動し、歯垢中から検出されたり<sup>29)</sup>、家族内感染率が高くなることが報告されている<sup>30)</sup>。

Hpは増殖に不利な条件に置かれると、らせん形から球形のコッコイドへ形態変化する。現時点では、このコッコイドはらせん形のHpと同じ培養法では培養ができない。ヒトに感染したHp菌は、*in vitro*で増殖可能な状態として検出されるのは主に胃からであり、他の臓器からはPCR法により検出された報告がみられるのみである。

ヒトに感染した菌は胃、十二指腸、小腸、大腸を経て糞便とともに排出されると考えられる。これまでのところ、胃以外の消化管では、*in vitro*で増殖可能な状態（培養法）で検出されていないことから、胃以外の消化管ではコッコイドの状態となり、糞便中に排泄されると考えられる。

コッコイドは変性状態あるいは休眠状態と考えられていること、また、らせん形であっても微好気条件でなければ増殖しないことから、土壌や水中のような自然環境中で増殖しているとは考えにくい。

したがって、特定の食物についても感染源とは考えにくく、感染経路としてもっとも疑われるのは、Hp感染率が衛生環境、下水道の整備状況に影響されていることから糞便又は経口感染が考えられている。

---

#### 引用文献

- 28) Watanabe T. et al : *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 115, 642-648 (1998)
- 29) Banatvala N. et al : *Helicobacter pylori* in dental plaque. *Lancet* 341, 380 (1993)
- 30) Drumm B. et al : Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N. Eng. J. Med.* 322, 359-363 (1990)

#### 1.4 胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるHp除菌療法

##### (1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の発症機序におけるHpの位置付け

動物実験では、スナネズミにHpを経口投与するとヒトの潰瘍に類似した実験的潰瘍形成に成功したとの報告<sup>31), 32)</sup>があるが、ヒトにおけるHpの経口感染に関する研究(Hpの経口摂取)では、胃炎の急性症状はみられるが、潰瘍の発症は認められていない<sup>33)~35)</sup>。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の成因については、Shayらの攻撃因子と防御因子のバランス説が広く受け入れられてきたが、Hpの発見により考え方が大きく変化し、現在では胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の発症に関与する要因としてHp感染及びNSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) が大部分を占めると考えられている<sup>36)</sup>。

十二指腸潰瘍患者については遺伝的因子又は環境因子による酸分泌亢進状態と胃排出能亢進状態があり、酸が多量に十二指腸へ流入することにより、十二指腸粘膜に胃化生が起こる。Hpは胃粘膜のみに生息するので、胃に感染しているHpが十二指腸の胃化生の粘膜に感染する。感染した部位に十二指腸炎が発症し、その粘膜の脆弱化、酸、ペプシンなどの攻撃により、潰瘍が発症するとの説である<sup>37)</sup>。

一方、胃潰瘍については、Hp感染により急性胃炎を発症し、慢性の萎縮性胃炎へと進展する。胃粘膜は脆弱化し、酸、ペプシンなどの攻撃を受けて潰瘍が発症するとの説がある。

しかしながら、前述のように多くの無症候Hp感染者が存在しているにもかかわらず、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍を発症するのは2%程度である。その原因がHp菌種によるものであるか、Hp感染のみでは潰瘍を発症することはなく薬物(NSAIDsなど)、酸、ペプシンなどの他の要因が加わってはじめて潰瘍を発症することによるものであるのか、Hp感染に対する宿主側の反応に問題があることによるものであるのか、など明確になっていない事柄は多いが、Hpは胃潰瘍、十二指腸潰瘍の発症における重要な要因であると考えられている<sup>38)</sup>。

---

#### 引用文献

- 31) Hirayama F. et al : Establishment of gastric *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. J. Gastroenterol. 31 (suppl 9), 24 (1996)
- 32) Hirayama F. et al : Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. J. Gastroenterol. 31, 755 (1996)
- 33) Marshall B. J. et al : Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med. J. Austral. 142, 436 (1985)
- 34) Morris A. et al : Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol. 82, 192 (1987)
- 35) Morris A. et al : Long term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. Ann. Intern. Med. 114, 662 (1991)
- 36) Marshall B. J. : *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. 89, S116 (1994)
- 37) Goodwin C. S. : Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. Lancet ii, 1467 (1988)
- 38) 三澤 正, 奈須俊史 : 消化性潰瘍の Basic Science, 消化性潰瘍. 南江堂. 東京. 115-120 (1998)

## (2) Hpと潰瘍治療

胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療には攻撃因子である酸の抑制が必要不可欠である。治療論的な胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療目標は次の4点に集約される。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療目標：

- ・疼痛の速やかな緩和
- ・潰瘍治癒の促進
- ・潰瘍再発の防止
- ・消化管出血等の合併症の防止

攻撃因子である酸の分泌に関しては、 $H_2$ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬（PPI）で十分にコントロールが可能となっている。特にPPIは、強力に酸分泌を抑制することにより速やかに疼痛を抑制し、潰瘍治癒を促進するとともに消化管出血等の合併症を防いでいる。

しかし、胃潰瘍、十二指腸潰瘍は一旦治癒しても容易に再発することから、その原因の研究が進められ、Hp感染との関係が臨床疫学的に証明されるに至っている。

十二指腸潰瘍とHp感染の関連は、Hoskingら<sup>39)</sup>の報告が知られている。この報告では、十二指腸潰瘍患者153例にHp除菌治療として3剤療法（ビスマス製剤 120mg/テトラサイクリン 500mg/メトロニダゾール 400mg）を1週間実施後に、引き続きPPI（オメプラゾール）20mgを4週間投与する群（PPI投与群）と何も投与しない群（PPI非投与群）の2群に分けて、Hp除菌治療4週間後の十二指腸潰瘍の治癒率を検討している。

その結果、評価可能であった132例（PPI投与群：65例、非投与群：67例）において、Hp除菌治療4週間後の十二指腸潰瘍の治癒率はPPI投与群：92%（60/65）、PPI非投与群：94%（63/67）であり、両群間に差はみられなかった。しかし、疼痛の軽減については、PPI投与群の方が疼痛の消失する日数が有意に短い（ $p=0.003$ ）との成績であった。

胃潰瘍についても、Sungら<sup>40)</sup>が、同様の結果を報告している。

これらの報告は、Hp除菌治療のみにより胃潰瘍、十二指腸潰瘍が治癒する可能性を示唆すると同時に臨床治療上、重要な疼痛の速やかな緩和においてはPPIの投与が効果的であることも示唆している。

これらのことから、従来の治療法にHp除菌治療を加えることにより胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療目標がより確実に達成されるものと考えられる。

---

### 引用文献

39) Hosking S. W. et al : Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment : randomised controlled trial. *Lancet* 343, 508-510 (1994)

40) Sung J. J. Y. et al : Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N. Engl. J. Med.* 332, 139-142 (1995)

### (3) Hp 除菌療法の適用範囲

「どのような疾患に対してHp 除菌療法を実施すべきか？」については、後述するHp 除菌療法の変遷とともに議論が進められ、一部の疾患に対しては世界的なコンセンサスが得られている。

日本、米国及び英国を含む各地域におけるHp 除菌療法の適用範囲に関するコンセンサスは表イー3に示したとおりである。日本においては、Hp 除菌療法の治験に関するガイドラインは存在するが治療に関するガイドラインは作成されていなかったため、1996年12月の神戸Work Shop、米国では1997年5月の米国消化器病学会（AGA）のWashington Statement、英国では1996年9月のMaastricht Consensus Reportをそれぞれ中心に各消化器疾患に対するHp 除菌療法の考え方について表イー3に示した。

表イー3 日・米・英の各地域でのHp 除菌療法の適用範囲（概要）

疾 患	日本 (注1)	米国 (注2)	英国 (注3)	科学的根拠
胃潰瘍・ 十二指腸潰瘍	◎	◎	◎	A
胃悪性リンパ腫 (MALToma)	◎	◎	◎	A
重篤な組織異常 のある胃炎	◎	○	◎	A
早期胃癌切除後	○	○	○	B
Functional dyspepsia (NUD)	-	×	○	C

(注1) 神戸Work Shop (1996) のReportより抜粋

(注2) Washington Statement (1997) のReportより抜粋

(注3) The Maastricht Consensus Report (1996) より抜粋

(注4) ◎：強く勧告、○：勧められる、×：勧められない、-：見解が定まっていない、A：科学的根拠が明白である、B：科学的に示唆される、C：科学的根拠が不明確である

(注5) NUD：non-ulcer dyspepsia

さらに、2000年6月の日本ヘリコバクター学会（東京都）において「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン」が作成され、2000年7月に公表された。そのなかで「*H. pylori*除菌治療の適応疾患」については、以下のように記載されている。

#### *H. pylori*除菌治療の適応疾患

〔日本ヘリコバクター学会：*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン〕

(A) *H. pylori*除菌治療が勧められる疾患

(B) 専門施設での *H. pylori*除菌治療が勧められる疾患

(C) *H. pylori*除菌治療の意義が検討中の疾患

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| 1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍                | A |
| 2) 低悪性度胃 MALT リンパ腫           | B |
| 3) 胃癌に対する内視鏡的粘膜切除後胃および胃癌術後残胃 | C |
| 4) 過形成ポリープ                   | C |
| 5) 慢性萎縮性胃炎                   | C |
| 6) Non-ulcer dyspepsia (NUD) | C |

「*H. pylori*除菌治療が勧められる疾患」は、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍」であり「低悪性度胃MALTリンパ腫」については「専門施設での除菌治療が勧められる疾患」とされている。

このことについての補足説明として、同ガイドラインでは、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍」については、本申請において追加提出した日本での第Ⅲ相比較試験の成績を引用して、日本においても科学的な根拠が得られているとし、「低悪性度胃MALTリンパ腫」については、大規模多施設除菌試験が進行しておらず、科学的根拠は不十分であるとされている。

今回は、これらの状況に加えて、後述のようにAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法について、日本、米国及び英国のいずれかの地域で臨床試験成績を有すること及び日本の第Ⅲ相比較試験を「胃潰瘍、十二指腸潰瘍」を対象にて実施したことから、Hp除菌療法の適用範囲を「胃潰瘍、十二指腸潰瘍」とした。

日本において一般的に用いられている胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の分類である崎田・三輪のstage分類は表イー4に示したとおりである。

表イー4 崎田・三輪分類

時 相	内 容	
活動期 (active stage)	A <sub>1</sub>	白苔は厚く、周辺粘膜の腫脹がみられ、再生上皮が全くみられない時期
	A <sub>2</sub>	周辺粘膜の腫脹は軽減し、潰瘍縁の明瞭化する時期、潰瘍縁には再生上皮がわずかにみられる
治癒期 (healing stage)	H <sub>1</sub>	白苔は薄くなり、再生上皮による紅暈が辺縁にみられる時期
	H <sub>2</sub>	さらに再生が進行し、白苔がかすかにみられる時期
癒痕期 (scar stage)	S <sub>1</sub>	白苔は消失し、再生粘膜により潰瘍が修復され、発赤のみ認められる時期
	S <sub>2</sub>	発赤は消失し、再生粘膜と同色あるいは白色調を呈する時期

潰瘍のstageは活動期、治癒期及び癒痕期に大別され、癒痕期(S<sub>1</sub>・S<sub>2</sub>)に移行したものを「潰瘍の治癒」としている。胃潰瘍、十二指腸潰瘍は一般的に一旦治癒が確認されても再発を繰り返すため、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤等による維持療法が必要な患者が多いことが知られている。しかしながら、Hp除菌治療によりHpが除菌された潰瘍患者においては、潰瘍の再発が抑制されることが判明している。したがって、内視鏡検査にて潰瘍の治癒の最終段階にある癒痕期(S<sub>1</sub>・S<sub>2</sub>)であってもH<sub>2</sub>受容体拮抗剤等による維持療法が必要な潰瘍患者に対しては、Hp除菌療法の適応と考える。

なお、重篤な組織所見異常が認められる胃炎や潰瘍治癒後の慢性胃炎の患者においては、各コンセンサス・カンファレンスにおける勧告等からもその適応が考えられるものの、これらの患者に対するHp除菌療法の検討成績は現時点で集積されていないことから、今回の申請でのHp除菌療法の適応外と考える。

#### (4) Hp除菌療法の変遷

Hpの除菌に対する世界的な考え方の変遷は、表イ-5に示したとおりである。

表イ-5 Hp除菌療法の変遷

	コンセンサスレポート等	Hp除菌療法の変遷
1983	<i>Helicobacter pylori</i> の培養に成功 (Marshall, Warren)	
1986		BISによる単剤療法
1988		BIS/AMの2剤療法
1990		古典的3剤療法 <sup>(注1)</sup> (BISを中心とする)
1991		
1992		PPIを中心とする2剤療法 <sup>(注2)</sup>
1993		
1994	NIH Consensus Report IARC (WHO) : Hpにがん原性あり	
1995		PPIを中心とする3剤療法 <sup>(注3)</sup>
1996	The Maastricht Consensus Report 神戸Work shop	
1997	Washington Statement (AGA) <sup>(注5)</sup> アジア太平洋会議	
1998	ICH指針	
1999		
2000	日本ヘリコバクター学会： <i>H.pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン	

(注1) 古典的3剤療法：BIS + MTZ + AM、BIS + TIN + AM、BIS + MTZ + TEなど

(注2) PPIを中心とする2剤療法：PPI + TE、PPI + AMなど

(注3) PPIを中心とする3剤療法：PPI + AM + TEなど

(注4) 略号の説明：BIS：ビスマス製剤、MTZ：メトロニダゾール、AM：アモキシシリン、  
TIN：チニダゾール、TE：クラリスロマイシン、PPI：プロトンポンプ阻  
害薬

(注5) AGA：米国消化器病学会

1994年2月にはNIHのコンセンサスマーケティングが開催され、「Hp陽性のすべての胃潰瘍及び十二指腸潰瘍は酸分泌抑制薬と抗菌薬を併用して治療すべきである (require)」との勧告が出された<sup>4)</sup>。その後、世界中でHp感染のある胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対して積極的に除菌療法が試みられるようになった。また、Hp感染と悪性腫瘍との関係も研究が進み、早期胃がんの術後、胃悪性リンパ腫 (MALToma) に対してHpを除菌すると胃がんの再発抑制、胃悪性リンパ腫の消失が報告されるようになった。1994年6月には、WHOのInternational Agency for Research on Cancer (IARC) により、Hpは「胃がんの発生のリスクファクターと考えられる

Group 1（ヒトにおいてがん原性あり）に分類された。1996年9月には、The Maastricht Consensus Reportにより、「消化性潰瘍、胃悪性リンパ腫、早期胃癌部分切除後の患者に対してHp除菌を強く勧める（strongly recommended）との勧告が出された<sup>7)</sup>。この勧告でのHp除菌療法は、表イー6に示すようにPPIと2種類の抗菌薬を1週間経口投与する3剤療法が中心であった。

表イー6 The Maastricht Consensus Reportで勧告されたHp除菌療法

カテゴリー	Hp 除 菌 療 法
1	3剤療法、1週間 PPI (AG又はOPZ) × 2回 + MTZ 400mg又はTIN 500mg × 2回 + TE 250mg × 2回 MTZ耐性が示されるとき PPI (AG又はOPZ) × 2回 + AM 1g × 2回 + TE 500mg × 2回 TE耐性が示されるとき PPI (AG又はOPZ) × 2回 + AM 0.5g × 3回 + MTZ 400mg × 3回
2	カテゴリー1で無効例に対して4剤併用療法 (PPI + 古典的3剤療法など)

(注1) PPIの投与量：AG = 30mg、OPZ = 20mg

(注2) AG：ランソプラゾール、OPZ：オメプラゾール、MTZ：メトロニダゾール、TIN：チニダゾール、TE：クラリスロマイシン、AM：アモキシシリン、PPI：プロトンポンプ阻害薬

1997年5月には、米国消化器病学会（AGA）により、「既往のある又は合併症を伴う胃潰瘍及び十二指腸潰瘍は、すべてHp感染の診断と除菌治療が必要である」とされている<sup>41)</sup>。1997年8月には、日本を含むアジア太平洋会議（1997 Asia Pacific Consensus Conference on the Management of *Helicobacter pylori* Infection）により、「胃潰瘍及び十二指腸潰瘍には、PPIと抗菌薬による除菌治療が必要であり、1日2回7日間の治療を推奨する」とされている<sup>42)</sup>。このように、世界の各地域で胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対して、PPIと抗菌薬を併用するHp除菌療法が広く認められている。

Hpは、*in vitro*においてほとんどの抗菌薬に対して感受性を示し、ヒト胃粘膜への抗菌薬の移行もMICを考慮しても十分量ではあるが、抗菌薬単独では臨床的に十分な除菌効果が得られなかった。これは、胃内の酸性条件下で抗菌薬が失活することに起因すると考えられている<sup>43)</sup>。このため、ビスマス製剤にメトロニダゾール（以下、MTZ）、チニダゾール（以下、TIN）又はAM等の抗菌薬を組み合わせた3剤療法（古典的3剤療法）が実施されていた。

古典的3剤療法とは、ビスマス製剤を中心としてメトロニダゾール（MTZ）及びテトラサイクリン又はアモキシシリンの組み合わせであり、一般的な用量及び投与期間は、コロイドビスマスの120mg 1日4回、MTZの400mg 1日3回及びテトラサイクリンの500mg 1日4回を2週間投与する方法であるとされている。

#### 引用文献

- 41) The report of the digestive health initiative-international update conference on *Helicobacter pylori* presented at digestive disease week Washington, DC, MAY, 14 (1997)
- 42) 寺野 彰： *Helicobacter pylori* 感染対策に関するアジア・太平洋会議. *Helicobacter Research* 2, 35-38 (1998)
- 43) Goodwin C. S. et al： Bacteriological and hematological basis for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, 224-231 (1995)

この組み合わせにおいては、1日の内服回数及び1回の服用錠数（又はカプセル数）が薬剤により異なるためコンプライアンスが低下すること及びMTZに対する耐性菌の問題が報告されている<sup>44)</sup>。

今回のAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法では、いずれの薬剤も1日2回を投与することにより、コンプライアンスの向上をはかっており、米国における臨床試験では、いずれの試験においても95%以上の服用率であった。なお、ビスマス製剤は古くから胃粘膜保護作用や抗ペプシン作用のあることが知られており、古典的3剤療法のHp除菌率は90%以上と高く、副作用も嘔気、嘔吐、口腔内や便の黒色化があるが、過剰投与や連続投与しなければ精神神経系障害の副作用も起こらないので、投与期間を短くしてコンプライアンスを維持できればHp除菌が可能な治療法であるとの報告もある<sup>45)</sup>。

日本ではビスマス製剤の使用があまり一般的でないことから、古典的3剤療法は普及しなかったものと考えられる。

そこで、胃内での抗菌薬の失活を防ぎコンプライアンスを高めるために、2剤療法が検討されるようになった。日本においては、武田薬品で199□年□月よりAG-1749を含む各種消化性潰瘍治療薬及びAMPC、TE-031を含む各種抗菌薬のHpに対する抗菌力を*in vitro*で検討した。

その結果、Hpは各種の経口抗菌薬の中で、β-ラクタム系のAMPC、マクロライド系のTE-031に高い感受性を示し、臨床分離28株に対するAMPC及びTE-031のMIC<sub>50</sub>は、それぞれ0.025及び0.05 µg/mL、MIC<sub>80</sub>はともに0.1 µg/mLであった。一方、Hpは消化性潰瘍治療薬の中ではAG-1749に比較的高い感受性を示し、そのMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>80</sub>は、共に3.13 µg/mLであった。

これらの抗菌薬のうち、まず酸に比較的安定で耐性菌が報告されていないこと及び外国の状況を考慮してAMPCを選択する2剤療法を計画した。199□年□月より動物での毒性及び薬物動態の検討を実施し、199□年□月より第I相試験でヒトにおける忍容性及び薬物動態を確認した。199□年□月より第II相試験として胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者での有効性及び安全性の検討を開始し、199□年□月にHp除菌<sup>(注)</sup>率に関する成績が判明し、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回の2剤療法のHp除菌率は、胃潰瘍で76.9%、十二指腸潰瘍で59.3%であった。

この頃から前述のようにHp除菌療法の世界的な趨勢は、Hp除菌率の高さにより2剤療法から新しい3剤療法へと大きく変遷し、英国（1996年2月28日承認）、米国（1997年6月17日承認）をはじめとする世界各国の規制当局がAG/AM/TEの3剤療法を含むHp除菌療法を承認するに至った。

日本においても世界の動向をみて、AG/AM/TEの3剤療法について199□年□月より動物での毒性及び薬物動態を検討し、199□年□月より第I相試験でヒトにおける忍容性及び薬物動態を確認した。199□年□月には、2剤療法の比較成績及び3剤療法の第I相試験成績をみて、武田薬品、大正製薬及びダイナボットの3社でAG/AM/TEの3剤療法の比較試験を実施した。

2000年□月には、その結果が判明し、クラリスロマイシン（TE）の用量（400mg/日又は

(注) 一般的な用語の定義としては、Hp除菌 (eradication) とは、治療後少なくとも1カ月以上経過した後にHpの存在が否定された場合、Hp制菌 (clearance) とは、治療終了の直後にHpの存在が否定された場合とされている。

引用文献

- 44) Graham D. Y. et al : Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 102, 492-496 (1992)
- 45) 木村 健 ほか : 古典的3剤療法 : *Helicobacter pylori*の最新の知見. 日本消化器病学会編. 中山書店. 東京. 274-278 (1995)



800mg/日)にかかわらずAG/AM/TEの3剤療法は、AG単独群に比較して、有意に高いHp除菌率を示したことからその有効性が検証され、本申請の評価資料として追加提出した。2000年7月には、その国内第Ⅲ相比較試験の成績を引用して、日本ヘリコバクター学会「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン」が公表された。そのなかでは、*H. pylori*除菌の適応疾患は「胃潰瘍、十二指腸潰瘍」について「*H. pylori*除菌が勧められる疾患」している。さらに、治療としてはプロトンポンプ阻害薬(PPI)＋アモキシシリン＋クラリスロマイシンを1週間投与する3剤併用療法を除菌治療の第一選択とし、具体的には、現時点での第一選択薬は、「ランソプラゾール(30mg)1カプセル、アモキシシリン(250mg)3カプセル、クラリスロマイシン(200mg)1錠又は2錠の3剤をそれぞれ朝、夕食後の1日2回、1週間投与する」と明記されている。

## (5) Hp 除菌療法における問題点

### 1) NSAIDs 潰瘍、ストレス潰瘍に対する Hp 除菌療法

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の患者においては、NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) を継続的に投与する必要がある場合や NSAIDs の減量、種類の変更などができない場合には、Hp の存在診断で Hp 陽性であることが確認されれば、Hp 除菌を適応することが必要であると考える。その理由は、次に示したとおりである。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の発症に関する要因としては、Hp 感染、NSAIDs などの薬物、胃酸とペプシン、消化管運動、プロスタグランジンなどが考えられている<sup>46)</sup>。十二指腸潰瘍の 92% が Hp、5% が NSAIDs、1% が過酸状態 (Zollinger-Ellison 症候群) に関連し、胃潰瘍の 70% が Hp、25% が NSAIDs、3% が過酸状態 (Zollinger-Ellison 症候群) に関連していると報告されている<sup>36)</sup>。

NSAIDs 潰瘍と Hp 感染の関係を検討した報告には、Hp 感染が NSAIDs 潰瘍を悪化させるとするもの<sup>47)</sup>、関連性がないとするもの<sup>48)</sup>、Hp 感染が NSAIDs 潰瘍を軽快させるとするものがあり<sup>49)</sup>、NSAIDs 潰瘍と Hp 感染の関係は錯綜しているものと考えられる。

Hp 除菌が NSAIDs 潰瘍の発症に与える影響については、prospective に検討した報告<sup>50)</sup> がある。Hp 陽性の患者 100 例を対象に Hp 除菌した群と Hp 除菌していない群に分けて NSAID (ナプロキセン; 750mg/day) を投与して、潰瘍発症率を比較している。その結果では、Hp 陽性 (除菌しなかった群) の潰瘍発症率は 26% であったのに対し、Hp 陰性 (除菌した群) の潰瘍発症率は 3% であり、NSAID 投与前に Hp 除菌を行うと NSAIDs 潰瘍を発症する危険性が軽減されることを示している。

ストレスについては、定量化することが困難であるため、研究があまり進んでいないものと考えられる。さらに精神的ストレスと身体的ストレスを区別することも困難であるが、ヒトが受けているような高次の精神的ストレスについては、ストレス源の種類、強度、ストレスが加わる時間、方法等の諸条件が異なり、これを受けた生体側の反応も一様ではないものと考えられる。精神的ストレスとして、阪神大震災後に上部消化管出血患者が増加した内訳を検討した報告<sup>51)</sup> では、阪神大震災後の上部消化管出血例には Hp 抗体陽性例が多く、阪神大震災後に Hp 抗体陰性潰瘍例が増加する傾向はみられなかったとしている。これは、精神的ストレスに起因すると考えられる上部消化管の粘膜障害において Hp が重要な位置を占めていることを示唆しているものと考えられる。しかしながら、これは現象論的にストレス潰瘍への Hp 関与が示唆されるのみであり、治療方法を決定する際の判断材料としては不十分であると考えられる。

---

#### 引用文献

- 46) Soll A. H. et al : Medical treatment of peptic ulcer disease. JAMA 275, 622-629 (1996)
- 47) Taha A. S. et al : Mucosal erosions in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users : prediction and relation to *Helicobacter pylori*. Gut. 36, 334-336 (1995)
- 48) Kim J. G. et al : *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. Am. J. Gastroenterol. 89, 203-207 (1994)
- 49) Hawkey C. J. et al : Omeprazole compared misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med. 338, 727-734 (1998)
- 50) Chan F. K. L. et al : Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 350, 975-979 (1997)
- 51) 青山伸郎 ほか：阪神大震災後の消化性潰瘍と *Helicobacter pylori* 感染. 日本消化器病学会誌 94 (suppl.), 124 (1997)

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の発症機序については、Hp、NSAIDs及び重篤な疾患（頭部外傷等）が消化管粘膜の障害を引き起こす因子であり、これに酸及びストレスが加わり潰瘍を引き起こすとされている<sup>52)</sup>。粘膜障害の原因であるHp、NSAIDsを除去すると潰瘍の再発は減少するが、酸分泌の抑制のみでは再発を繰り返すという消化性潰瘍の臨床像が説明されている。

これらのことに加えて、NSAIDsに関連した潰瘍の場合であってもHp陽性であれば、除菌すべきとされており<sup>46)</sup>胃潰瘍及び十二指腸潰瘍においては、NSAIDsを継続的に投与する必要がある症例やNSAIDsの減量<sup>53)</sup>、種類の変更などができない場合には、Hpの存在診断でHp陽性であればHp除菌を適応することが必要であると考えられる。

---

引用文献

- 52) Peterson M. L. : The role of acid in upper gastrointestinal haemorrhage due to ulcer and stress-related mucosal damage. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 9 (suppl. 1), 27 (1996)
- 53) *Helicobacter pylori* 治験検討委員会 : *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン. 日本消化器病学会雑誌 96, 199-207 (1999)

## 2) 出血性の潰瘍に対するHp除菌療法

出血を伴う潰瘍では、まず出血に対する止血処理などにより症状が安定した後に、Hp陽性であればHp除菌療法を行うべきであると考えられる。その理由は次に示したとおりである。

### ① 出血を伴う潰瘍患者におけるHp除菌

出血を伴う潰瘍患者では、再出血のリスクは高いが、再出血とHp感染との関連性は明確になっていない。Grahamら<sup>54)</sup>は出血を伴うHp陽性の潰瘍患者における再出血の発現率を検討し、Hpを除菌した群では0% (0/17)、Hpを除菌しなかった群では28.6% (4/14)と有意に高く ( $p=0.031$ )、Hp除菌は再出血の発現を減少すると報告している。

また、NIHの勧告及び日本のHp治療ガイドラインにおいても出血などの合併症のあるHp感染による消化性潰瘍疾患に対しては積極的に除菌することと記載されている。

### ② 出血を伴う潰瘍患者に対する止血処置

消化性潰瘍の合併症として出血(上部消化管出血)の頻度は高く、出血が大量になると、血圧低下、蒼白、発汗などのプレショックから本格的なショック症状を呈する重篤な状態に陥ることがあり、迅速な止血処置を講じる必要がある<sup>55)</sup>。胃・十二指腸潰瘍出血の止血方法には、表I-7に示したように内視鏡止血術をはじめ、薬物療法、血管塞栓術、手術療法などがあり、各症例に応じて最適な治療法を選択・併用することが重要である。

また、胃・十二指腸潰瘍出血の治療方針を図I-3に示した。出血患者の治療方針は、全身管理と局所止血対策から成り、まず、循環動態を把握し、ショックの有無を確認し、出血性ショック状態にあれば直ちにショックからの離脱をはかり、循環動態が安定すれば、緊急内視鏡検査を行い、同時に局所止血対策を講じる必要がある。緊急内視鏡検査において、噴出あるいは拍動性の動脈出血例では直ちに内視鏡的止血術を施行し、止血不能の場合には時間的に余裕があれば経カテーテル血管塞栓術を、なければ緊急手術を行う。また、露出血管を有する湧出性潰瘍出血例では内視鏡的止血術を、露出血管のない症例では薬物療法を選択する。なお、活動性の出血がみられない症例では潰瘍治療に準じれば良いとされている<sup>56)</sup>。

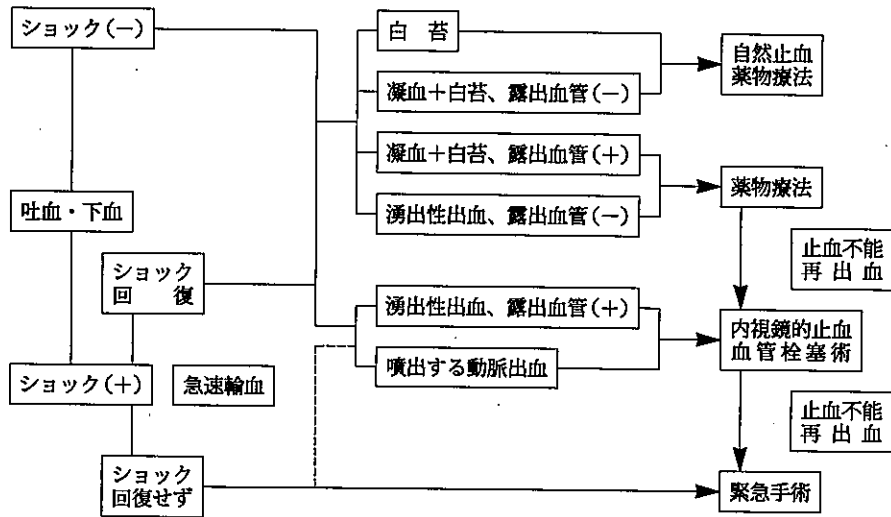
---

#### 引用文献

- 54) Graham D. Y. et al : Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand. J. Gastroenterol. 28, 939-942 (1993)
- 55) 矢花 剛, 小林社光 : 患者へのアプローチ. 南江堂. 東京. 9-15 (1998)
- 56) 杉本侃 : 目で見る救命救急処置. 日本臨牀社. 大阪. 52-54 (1997)

表イー7 胃・十二指腸潰瘍出血の局所止血

- A. 保存的療法
- 1) 制酸
    - ①制酸剤頻回大量投与、②H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、③セクレチン
  - 2) 胃粘膜血流低下
    - ①胃洗浄 (ice water or saline larae)、②胃冷却、③胃内あるいは腹腔内血管収縮剤の投与、④血管収縮剤の腹腔動脈あるいは左胃静脈内への持続注入、⑤血管塞栓術、⑥低体温
  - 3) 局所療法 (内視鏡的止血法)
    - ①凝固止血、②エタノール注入療法、③高張Na-エピネフリン注入療法、④クリップ止血、⑤tissue adhesive、⑥凝固因子の散布、⑦その他
- B. 外科的療法
- ①迷走神経切除術、② devascularization、③胃部分切除術、④亜広汎胃切除、⑤胃全摘術



図イー3 胃・十二指腸出血の治療方針

これらのことから、出血を伴う潰瘍では、まず出血に対する止血処置を行うべきであると考えられる。なお、実施した治験実施計画書においては上部消化管出血を有する症例を除外しているが、一般の臨床の場合においては、止血処置などにより状態が安定した後にHp陽性であればHp除菌療法を行い、潰瘍再発及び再出血の危険性を軽減することが望ましいものと考えられる。

### 3) 酸分泌抑制薬の前投与の影響

PPI等の酸分泌抑制薬をHp除菌療法の前に投与した場合のHp除菌療法に与える影響について考察した。

#### ① PPIの前投与がHp存在診断に与える影響

Labenzら<sup>57)</sup>が、オメプラゾールとアモキシシリンのdual therapyで、オメプラゾールを先行投与した場合に除菌率が低いのは、オメプラゾールによりコクコイドが誘導されたことによる可能性があるとして報告してから、PPIはHpをコクコイド化する可能性があるとの論議がはじまった。ランソプラゾール(AG-1749)も同様にHpの存在診断に影響を与える可能性は否定できない。

Yamamotoら<sup>58)</sup>は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者においてPPI投与前後のHpの検出(培養法によるコロニーの形成)について検討したところ、PPIを8週間投与後にはHpが検出される割合が減少するが、PPI投与終了4週間を経過するとコロニー数はPPI投与前に復することを報告している。この結果の解釈としては、PPIの弱い抗菌作用によりHpのコロニー数が減少した可能性が考えられる。

これらのことからPPI等の前投与によりHpの存在診断で偽陰性になることを避けるため、当該薬剤を休業したり複数のHp検出法を組み合わせる等の工夫が必要であると考えられる。

#### ② PPIの前投与が有効性及び安全性に与える影響

Hp除菌療法を実施した患者では、PPIの前投与の有無はHp除菌率に影響を与えないと報告されている<sup>59)~61)</sup>。

一方、PPIの前投与によりHpがコクコイド化して胃粘膜層での動きが少なくなると抗菌薬の到達量が少なくなりHp除菌率が低下することを懸念している研究者もある。また、一旦、コクコイド化したHpをらせん形に復することに成功したとの報告はみられておらず、Hpのコクコイド化とHp除菌率の関係については一定の見解は得られていない。

安全性については、PPIの連続投与による作用の増強等がみられないことから、PPIを前投与しても併用する抗菌薬に対する影響は考えにくく、Hp除菌療法に与える影響はないと考えられる。

#### ③ 出血性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍においてPPIが投与された患者で、Hp除菌療法前にPPIを休業することの必要性

出血性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍では、まず出血に対する止血処置などにより症状が安定した後、Hpが陽性であればHp除菌療法を行うべきであると考えられる。

なお、①で述べたようにPPIや抗菌薬をHp除菌療法前に投与した場合、Hpの存在診断に

#### 引用文献

- 57) Labenz J. et al : Omeprazole plus amoxicillin : Efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. **88**, 491-495 (1993)
- 58) Yamamoto I. et al : Proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori*. eradication inpatients with peptic ulcer. J. Clin. Gastroenterol. **20** (suppl. 1), s38-s42 (1995)
- 59) Koelz H. R. et al : Double-blind comparison of three different amoxicillin (AMO) plus omeprazole (OME) regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. (HP) in patients with peptic ulcer. Gastroenterol. **108**, A133 (1995)
- 60) Adamek R. J. et al : Does pre-treatment with pantoprazole affect the efficacy of a modern triple therapy in HP cure ? Gastroenterol. **112**, A52 (1997)
- 61) Chishima K. et al : Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate in metronidazole-clarithromycin-omeprazole triple therapy of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol. **112**, A88 (1997)

影響を与える可能性があるので、Hpが陰性であった場合には、4週間後に再度Hpの存在診断を実施する等の工夫が必要であると考えられる。

④ Hp除菌療法前のPPI投与に関する海外での状況及び消化器領域の医師の考え方

Annibaleら<sup>62)</sup>は、オメプラゾールを前投与した場合と前投与しなかった場合のHp存在診断の精度及びHp除菌率を二重盲検法で比較検討し、Hp存在診断の精度及びHp除菌率のいずれにおいても両群間に差がみられなかったと報告している。

また、米国消化器病学会（AGA）のConsensus Statementにおいては、Hp除菌療法を開始する前にPPIが投与されていると、Hpの菌数に依存するHp検出法では偽陰性の可能性は否定できないことから注意を要するものの組織診断法等の他のHp検出法を組み合わせるHp存在診断を行い、病歴からHp陽性と考えられる患者にはHp除菌療法の適用を勧めている。

消化器領域の医師<sup>(注)</sup>に米国等の海外の状況を確認したが、米国及び英国ではこのような考え方であるとの見解であった。

これらのことから、海外ではHp除菌療法の前にPPIが投与されていてもHp除菌療法の効果には影響がないと考えられているものと推定される。

---

(注) 意見聴取：□□□□ □□□ □□□□□

引用文献

62) Annibale B. et al : Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients ? Am. J. Gastroenterol. 92, 790-794 (1997)

#### 4) 下痢に対する整腸剤等の有効性について

Hp 除菌療法時の下痢の原因としては、抗菌薬による腸内細菌叢のバランスの変化が考えられている。Hp 除菌療法前後での腸内細菌叢の変化に関するヒトでの報告はみられていないが、基礎的研究では福田ら<sup>63)</sup>がニホンザルに Hp を感染させオメプラゾール 20mg/アモキシシリン 1500mg/クラリスロマイシン 400mg 1日1回の7日間投与による Hp 除菌療法の前後での糞便中の細菌叢の変化を検討し、Hp 除菌療法後では *Streptococcus*、*Bacillus*、*Lactobacillus* の減少傾向と *E. coli* の増加傾向を認めたと報告している。これは、Hp 除菌療法で通常より多量の抗菌薬を用いることにより、腸管内の細菌叢が若干変化し、腸管内浸透圧の上昇、腸管内通過時間の短縮が起り、軟泥状便を呈したことを示唆している。

乳酸等の産生により腸内細菌叢を正常化する作用を有することから抗生剤耐性乳酸菌、ビフィズス菌、ラクトミン等については、Hp 除菌療法における下痢・軟便に対して有効である可能性が推察される。

最近、金児ら<sup>64)</sup>は Hp 除菌治療に伴う下痢の予防としての抗生剤耐性乳酸菌製剤の併用効果について報告している。ランソプラゾール 30mg/日、アモキシシリン 1500mg/日、クラリスロマイシン 600mg/日を7日間投与した30例のうち、18例に抗生剤耐性乳酸菌製剤 (EnterononR) 3g/日を併用した。Hp 除菌は培養法と組織診断法で判定し、下痢等の副作用の有無は聴き取り調査した。その結果、Hp 除菌率は抗生剤耐性乳酸菌製剤の併用群が 17/18 (94.4%)、非併用群が 11/12 (91.6%) であり、下痢の発現は併用群が 3/18 (16.7%)、非併用群が 4/12 (33.3%) であり、いずれも差はみられなかったとされている。なお、本報告は学会抄録のため下痢の程度等の詳細は不明である。

このように Hp 除菌療法において下痢・軟便が発現した場合に投与される薬剤が Hp 除菌の効果に与える影響について直接的に検討した報告は少ないが、乳酸菌製剤を投与しても少なくとも Hp 除菌効果に悪影響を与えることはないものと考えられる。

なお、日本医薬品集<sup>65)</sup>において「止しゃ剤、整腸剤」に分類されている薬剤には、乳酸菌製剤の他に消化管内ガス排除剤、局所収れん剤、消化管運動抑制剤等がある。

しかしながら、腸内細菌叢のバランスの変化を改善する薬剤以外の強力な止しゃ剤等は、Hp 除菌療法において発現する下痢に対して使用されることは望ましくないものと考えられる。

---

#### 引用文献

63) 福田能啓 ほか： *Helicobacter pylori* 除菌療法前後のニホンザルの腸内細菌叢。 *Digestion & Absorption* 21, 65-68 (1998)

64) 金児泰明 ほか： Hp 除菌治療に伴う下痢の予防における抗生剤耐性乳酸菌製剤の併用効果の検討。第5回 日本ヘリコバクター学会 抄録集 1999年6月17日、18日 p107

65) 1998-99年第22版、薬業時報社



## 5) Hp 除菌療法後の再発

Hp 除菌後の再発には、再感染及び除菌の維持が不十分であることが考えられる。

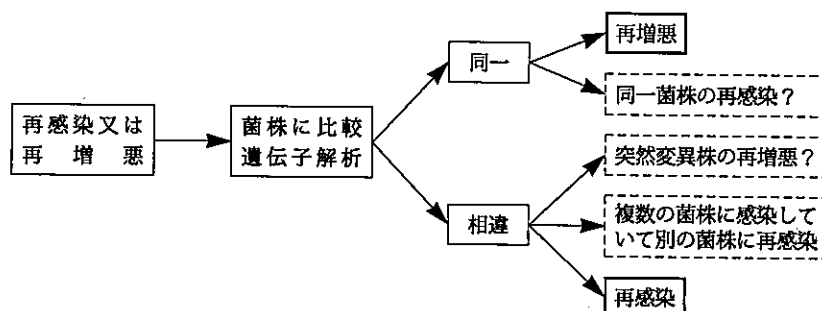
### ① Hp 陰性の消化性潰瘍

十二指腸潰瘍の92%がHp、5%がNSAIDs、1%が過酸状態（Zollinger-Ellison 症候群）に関連し、胃潰瘍の70%がHp、25%がNSAIDs、3%が過酸状態（Zollinger-Ellison 症候群）に関連していると報告されている<sup>36)</sup>ことから、Hp 除菌後にNSAIDsや過酸状態により潰瘍を再発する可能性が考えられる。

なお、文献検索では、Hp 除菌後にHp 陰性の消化性潰瘍に罹患した症例に関する報告は見当たらなかったが、日本におけるHp 陰性の消化性潰瘍は、0.9～6.0%程度にみられることが報告されている<sup>66)</sup>。

### ② Hp 除菌後の再陽性化

Hp 除菌後にHp が再び陽性化する場合がある。この原因としては、除菌は成功したが再び感染した場合、除菌が成功したと判定していたにもかかわらずHp が残存しており、そのHp が再び増殖（再増悪）した場合が考えられる<sup>67)</sup>。Hp の再陽性化が再感染か再増悪かの区別は図イー4に示すような関係にある。Hp 除菌前と再陽性化したときに菌株を採取しておき、Hp の遺伝子解析を実施すると、再陽性化した際の菌株が除菌前のものと同一かどうかの解析が可能である。しかしながら、同一菌株であっても感染経路が同一であれば再感染の可能性があり、遺伝子が相違していても、胃内で複数の菌株に感染していた場合や突然変異株である可能性も否定はできないものと考えられる。このように複数の可能性があるので、現時点では再感染と再増悪の区別はできないものと考えられる。



図イー4 Hpの再陽性化は再感染か再増悪か？（文献67を改変）

### i) 再感染

成人においてはHp 除菌後の再感染率は1年間の観察期間中に0～1%程度と極めて低いと報告されている<sup>68), 69)</sup>。

#### 引用文献

- 66) 浅香正博 ほか： *Helicobacter pylori* 陰性消化性潰瘍の実態。 *Helicobacter Research* 2, 314-319 (1998)
- 67) 福田能啓 ほか： *H. pylori* 除菌と再感染・再陽性化。 *CURRENT THERAPY* 14, 1761-1799 (1996)
- 68) Marshall B. J. et al: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* ii, 1439-1442 (1998)
- 69) Parsonnet J. et al: Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 102, 41-46 (1992)

しかしながら、小児期にはHp感染が起こりやすく、除菌後の再感染率も成人に比較して高い。報告者により相違はあるが1年間の観察期間中に再感染が18%あったとする報告もあり<sup>70)</sup>、再感染率は所得水準、教育環境、家庭環境、衛生状態に影響されるものと推定されている。小児についてはHp除菌に成功しても同居家族（特に、母親）がHpに感染している場合は再感染の危険性が高くなると考えられる。

#### ii) 再増悪

Hp除菌が正確に（100%）判定されれば、Hp除菌成功例でのHp再陽性化はすべて再感染に起因するものと判断できる。Hp除菌成功例でHp除菌判定が正確に実施されていなければ再陽性化は再増悪か再感染かの区別はつかない。これまでに報告されているHp除菌後の再陽性化に関する報告を検討する際にはHp除菌判定に用いる検査法の感度、特異度及びHp除菌判定時期よりHp除菌判定がどの程度正確になされたかを考慮する必要がある。

#### ③ 再陽性化例の潰瘍再発

再陽性化の原因としては、再感染又は再増悪が考えられる。潰瘍再発はNSAIDs、ストレス等によって引き起こされ、Hp再陽性化した場合にはその原因が再感染又は再増悪のいずれの場合であっても、胃潰瘍、十二指腸潰瘍が再発する可能性は十分に考えられる。

#### ④ 除菌の維持

今回申請した日本の臨床試験（ト一①）における除菌成功例で治験終了6カ月後の時点での再陽性化率は、胃潰瘍で7.1%（1/14）、十二指腸潰瘍で6.3%（1/16）であった。米国の臨床試験（ト一④）における除菌成功例で治験終了6カ月後の時点での再陽性化率は、2.6%（3/117）であった。「除菌成功例」のうち偽陰性であった可能性のある症例は、日本の臨床試験（ト一①）では胃潰瘍1例、十二指腸潰瘍1例の計2例、米国の臨床試験（ト一④）では3例であるが、いずれの症例についても遺伝子診断法等による追跡検査を実施しておらず、経過観察中に再感染した可能性も否定できないと考えられる。なお、いずれの症例においても潰瘍は再発していなかった。

---

#### 引用文献

- 70) Oderda G. et al : Eighteen month follow up of *Helicobacter pylori* positive children treated with amoxycillin and tinidazole. Gut 33, 1328-1330 (1992)

## 6) Hp除菌後に発症するとされる逆流性食道炎

Hp除菌後2～3年間経過観察すると約10%の症例に逆流性食道炎を発症する可能性はあるが、その程度は軽度である。一旦治癒しても再発を繰り返すHp陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者においては、Hp除菌により潰瘍再発の危険性が軽減されることが確認されており、この有用性の方が優れるものと考えられる。

### ① Hp除菌後に発生する逆流性食道炎の意義

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃悪性リンパ腫(MALToma)等の発症においては、Hpは直接的又は間接的な原因であると考えられているが、逆流性食道炎を中心とするgastroesophageal reflux disease (GERD: 胃食道逆流症)においては、Hpは危険因子ではなくむしろGERDの発症に対して防御的に働いている可能性があると考えられている。臨床疫学的には、Hp感染が逆流性食道炎、Barrett食道の患者に少ないこと、Hp除菌後に逆流性食道炎の発症がみられることが示されている。Hp除菌後の逆流性食道炎の発症機序についても検討が進んでいる。

#### i) Hp除菌後に逆流性食道炎を発症する頻度

胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対するHp除菌治療後の問題点のひとつとして逆流性食道炎を発症する可能性を検討した報告がある。すなわち、Hp除菌に成功した十二指腸潰瘍を平均43カ月間経過観察したところ、16例中10例に逆流性食道炎の発症を認め<sup>71)</sup>、消化性潰瘍例でHp除菌後6カ月までの逆流性食道炎の発症率は14.2% (24/169)であるが、その程度はいずれも軽度であったことが報告されている<sup>72)</sup>。

Hp除菌後3年間にわたり経過をprospectiveに観察して、逆流性食道炎の発症頻度を検討したものでは、十二指腸潰瘍患者にHp除菌療法を実施した後、Hp除菌成功例(Hp除菌治療終了4週間後に組織診断法及び迅速ウレアーゼ試験でHp陰性を確認): 244例及びHp除菌失敗例(いずれかの検査でHp陽性): 216例を3年間経過観察したときの逆流性食道炎の発症頻度は、Hp除菌成功例: 25.8%、Hp除菌失敗例: 12.9%であり、Hp除菌成功例で有意に(生命表解析:  $p < 0.001$ )逆流性食道炎の発症頻度が高かった<sup>73)</sup>。

日本では、1991～1997年までにHp除菌療法が実施され、Hp除菌判定が可能であった277例を対象に、Hp除菌後にみられる上部消化管疾患を検討したところ、逆流性食道炎は5.4% (15/277)にみられ、その程度はいずれも軽度であったことが報告されている<sup>74)</sup>。Hp除菌1カ月後に一過性の逆流性食道炎を認める場合とHp除菌6カ月後以降に逆流性食道炎を認めその後も持続する場合に分けられた。自覚症状を伴い酸分泌抑制剤の投与を必要とした症例は約25%と少数例であった。Hp除菌後に逆流性食道炎を発症した症例の背景のうち胃粘膜萎縮がみられた症例を、原疾患が胃潰瘍又は萎縮性胃炎であった症例と十二指腸潰瘍であった症例に分けて比較すると、いずれの症例も逆流性食道炎を発症した場合に対照群と比較して萎縮性胃炎が進行していた。

#### 引用文献

- 71) Hirschl A. M. et al : Serological, microbiological and clinical results of a 43 month follow up after successful eradication of *H. pylori* in duodenal ulcer patients. *Am. J. Gastroenterol.* 89, 1374 (1994)
- 72) Sacca N. et al : Reflux esophagitis : A complication of *Helicobacter pylori* eradication therapy ? *Gut* 39 (suppl. 2), A91 (1996)
- 73) Labenz J. et al : Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterol.* 112, 1442-1447 (1997)
- 74) 加藤基嗣 ほか : *H. pylori*除菌後に生じる上部消化管疾患. *消化器科* 26, 502-506 (1998)

また、背景に萎縮性胃炎を伴う症例は、Hp 除菌後に逆流性食道炎を発症しやすいとの報告もある<sup>75)</sup>。日本での報告とは異なり、欧米の報告ではHp 除菌後の逆流性食道炎の発症は十二指腸潰瘍例での報告が主であるが、その原因が欧米と日本の十二指腸潰瘍と胃潰瘍の発現率の相違に起因するかどうかは今後の検討が必要であると考えられる。

一方、Hp 除菌が必ずしも逆流性食道炎発症のリスクファクターにはならないとする報告<sup>76)</sup>もある。この報告では、活動性十二指腸潰瘍例（165例）においてオメプラゾール（OPZ）40mg 2回/アモキシシリン（AM）750mg 2回又はOPZ 40mg 2回単独療法によるHp 除菌を試みた後、2年間経過観察した。その結果、逆流性食道炎の発症率は、Hp 除菌成功例（培養法、組織診断法及び血清診断法でHp 陰性を確認）で11.6%（5/43）、Hp 除菌失敗例（いずれかの検査でHp 陽性）で9.4%（6/64）、オメプラゾール（OPZ）単独投与例で17.3%（9/52）であり、逆流性食道炎の発症率に大きな差はみられなかった。

#### ii) Hp 除菌後の逆流性食道炎の発症機序

逆流性食道炎の発生には、胃酸分泌の亢進、下部食道括約部（LES）圧の機能異常による胃液の食道への逆流、食道の逆流した胃液の排出能の低下など種々の因子が関与していると考えられている。Hp 除菌後の逆流性食道炎の発症機序については、萎縮の強い胃潰瘍や胃炎では、Hp 除菌により低下していた胃酸分泌が亢進するので、これが逆流性食道炎の発症原因であることはほぼ明らかにされている。

一方、十二指腸潰瘍ではHp 除菌により亢進していた酸分泌が低下する傾向にあるので逆流性食道炎の発症は抑制されることが考えられるが、十二指腸潰瘍患者においてもHp 除菌後に逆流性食道炎を発症することがある。十二指腸潰瘍患者における考察において、Hp 除菌後にみられる逆流性食道炎の発症機序としてHp 除菌後のQOL改善にともなう体重増加、Hp 除菌によるサイトカイン等の炎症性物質の変化、Hp 感染により生じたアンモニアの胃酸に対する緩衝作用に基づく食道粘膜の防御作用等の可能性があるとの報告がある<sup>73)</sup>。

また、Hp 除菌により胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに食道括約筋の収縮作用を有するガストリンの血中濃度が低下するので、LES 圧が低下して逆流現象が増加することも発症機序のひとつの要因として考えられる。

#### iii) Hp 除菌による酸分泌の変化

Hp は酸分泌に関する種々の因子に影響を与えるため、酸分泌能の変化には一定の見解が得られていないものと考えられる。Hp 除菌後の酸分泌能の変化に関する主な報告は次のとおりである。

Hp は胃前庭部ではガストリン分泌を介して酸分泌を亢進し、胃体部では壁細胞を介して酸分泌を抑制する方向に働くので、胃潰瘍、萎縮性胃炎のように酸分泌が低下している場合にはHp 除菌により酸分泌が亢進し、前庭部胃炎が関与している十二指腸潰瘍のように酸分泌が亢進している場合には、Hp 除菌により酸分泌は低下する<sup>77)</sup>。Hp 陽性の胃潰瘍患者のペンタガストリン刺激酸分泌量（PAO-PG）を検討した結果において、Hp 除菌1カ

#### 引用文献

75) 春間 賢 ほか：除菌後の上部消化管疾患の経過とその変貌. *Helicobacter research* 1, 489-492 (1997)

76) Ödman B. et al: Gastro-esofagal reflux in duodenal ulcer patients after treatment for during a two-year follow up. *Gut* 43 (Suppl. 2), A99 (1998)

77) 高橋信一 ほか：除菌による胃機能の変化. *Helicobacter Research* 1, 479-488 (1997)

月後にPAO-PGは増加した<sup>78)</sup>。また、Hp陰性の健康成人とHp陽性の十二指腸潰瘍患者のHp除菌前、Hp除菌6カ月後の基礎酸分泌量(BAO)、GRP刺激酸分泌量(PAO-GRP)及びPAO-PGを検討した結果、Hp陽性の十二指腸潰瘍患者においてHp除菌前に亢進していたBAO、PAO-GRP及びPAO-PGがHp除菌6カ月後には有意に低下していた<sup>79)</sup>。GRPで刺激に対して低酸状態であるHp陽性の無症候者のBAO及びPAO-PGを検討したところ、Hp除菌6カ月後にはBAO及びPAO-PGともに増加していた<sup>80)</sup>。

## ② Hp除菌後に発症する逆流性食道炎の経過

Hp除菌後に発症する逆流性食道炎の経過を直接的に検討した報告はみられなかった。しかし、逆流性食道炎が遷延するとBarrett食道、食道癌等の合併症を引き起こすとされている。

### i) Barrett食道

逆流性食道炎が慢性化し、重層扁平上皮が存在すべき食道が胃粘膜側から連続して円柱上皮化(Esophagus lined with columnar epithelium)したものが、Barrett食道といわれている。これ以外の胃から食道側への円柱上皮のひろがりやBarrett上皮といわれている。欧米では一般内視鏡検査でのBarrett食道の発現度は2~3%程度であるが、逆流性食道炎におけるBarrett食道の発現頻度は10~15%程度とされている<sup>81)</sup>。日本ではBarrett食道の発現頻度は0.3%程度であり欧米に比して低く<sup>82)</sup>、逆流性食道炎の頻度が増加傾向にあるとの報告があるが、Barrett食道が増加する傾向にあるとの報告はみられなかった。Barrett食道には腺癌が併存する頻度が高いとされており、Barrett食道が食道癌のリスクファクターであることが知られている。Hp除菌とBarrett食道との関係については、欧米では関係ないとする報告もあり<sup>83)</sup>、結論に至っていないものと考えられる。

### ii) 食道癌

欧米では逆流性食道炎のうち、円柱上皮化生からBarrett食道を経て、食道腺癌に進展する症例が増加傾向にあると報告されている<sup>84)</sup>。この報告では、逆流性食道炎からBarrett食道、異形成を伴い腺癌が発生するとの仮説がたてられている。

### iii) その他の合併症

逆流性食道炎の合併症としての食道狭窄は、疫学的調査において日本では2~10%程度であり、欧米では4~20%と日本よりやや高い発症頻度であったとの報告がある<sup>85)</sup>。また、食道潰瘍の合併は7~8%程度である。逆流性食道炎には胃十二指腸潰瘍を合併することが多いとされており、ある報告においては6%に胃潰瘍、12%に十二指腸潰瘍、

## 引用文献

- 78) 飯島克則 ほか: *H. pylori*除菌による胃酸分泌能の変化—内視鏡下胃液検査法による検討—。胃分泌研究会誌 29, 47-50 (1997)
- 79) Harris A. W. et al: Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer lowers basal and peak acid output to gastrin releasing peptide and pentagastrin. Gut 38, 663-667 (1996)
- 80) EL-Omar E. M. et al: *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterol. 113, 15-24 (1997)
- 81) Naef A. P. et al: Columnar-lined lower esophagus: An acquired lesion with malignant predisposition. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70, 826-835 (1975)
- 82) 西 隆之 ほか: 内視鏡スクリーニングで発見されたBarrett食道・Barrett上皮について。クリニカ 23 (suppl.), 14-19 (1996)
- 83) O. Ricaurte et al: *Helicobacter pylori* infection in patients with Barrett's oesophagus: a prospective immunohistochemical study. J. Clin. Pathol. 49, 176-177 (1996)
- 84) Pera M. et al: Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Gastroenterol. 104, 510-513 (1993)
- 85) Spechler S. J.: Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 51, 24-29 (1992)

18%に胃炎を合併していた<sup>86)</sup>とのことであった。14.6%に胃潰瘍、11.5%に十二指腸潰瘍、42.2%にびらん性胃炎を合併していたとの報告もある<sup>87)</sup>。

酸性の胃内容物は食道上部括約筋を越えて口腔咽頭部から気管に逆流し、その周囲の臓器に影響を与える。気管支喘息の患者(58例)において、24時間食道内pHを測定したところ、その約70%に異常がみられ、喘息発作が起こっていない状態でも胃内容物の異常逆流がみられたことが報告されている<sup>88)</sup>。この報告では気管支拡張薬が異常逆流の増悪因子となる可能性があると考えられている。なお、逆に逆流性食道炎に気管支喘息を合併している症例は少ないと考えられている。

これ以外にも気管支炎、気管支拡張症、誤嚥性肺炎、肺線維症等についても関連性が推定されているが、いずれも頻度等の詳細は不明である。

---

#### 引用文献

86) 吉田智治 ほか：逆流性食道炎の背景粘膜の検討. *Gastroenterol. Endosc.* 23, 775-779 (1981)

87) 古谷慎一 ほか：逆流性食道炎の疫学. *消化器科* 19, 357-365 (1994)

88) 鈴木潤一 ほか：24時間食道内pH測定による気管支喘息患者の胃食道逆流の解析. *日消誌* 94, 519-525 (1997)

## 7) 腺癌と併在する率が高いとされている Barrett 食道と Hp 除菌との関連

Hp 除菌後に約 10% が逆流性食道炎を発症する場合があります、発症した逆流性食道炎のうち約 10% は Barrett 食道に移行し、このうち食道癌に進展する症例があることが報告されている。逆流性食道炎と食道癌の関係については検討が進んでいるが、Barrett 食道と Hp 除菌との関連性を直接的に検討した報告はみられていない。

### ① 逆流性食道炎モデルと食道癌

食道-十二指腸吻合により作成した逆流性食道炎モデルラットでは、Barrett 食道は発症するが食道癌の発症には至らないと報告されている<sup>89), 90)</sup>。これは、胃内容物を食道に逆流させるだけでは Barrett 食道はできるが、腫瘍はできないことを示している。ところが、これにニトロソアミン等の変異原を投与すると扁平上皮癌や腺癌ができ、このモデルでは酸性胃内容物の逆流を抑制すると食道腺癌の発症率が減少する。臨床的にも Barrett 食道患者のうち食道癌等の合併症を有する場合は十二指腸内容物が頻回に胃内に逆流することがわかっており、合併症を伴わない場合にはアルカリ逆流（食道内 pH = 7 以上）の時間が長いことが食道内 pH モニタリングにより示されている。

一方、食道-空腸吻合により作成した逆流性食道炎モデルでは、変異原等を投与しなくても 80% 以上に食道腺癌が発症することが知られている。このモデルでは、膵液、胆汁が食道に逆流することが食道腺癌の発症に影響を与えていると推定されている。

### ② 遺伝子レベルでの検討

逆流性食道炎、Barrett 食道から食道癌の発生に至る過程については、癌遺伝子、癌抑制遺伝子とその産物の発現について種々の検討がなされている。その主な内容は次のとおりである。

癌抑制遺伝子のひとつである p53 は、食道の扁平上皮癌及び腺癌に共通して関与していることが知られている。p53 の異常により正常細胞の癌化が抑制できなくなり、扁平上皮癌や腺癌を来すものと考えられている。

Barrett 食道及び食道腺癌については、p53 以外の癌抑制遺伝子や癌遺伝子の解析も進められており、p21、p16、9 p21、17p は細胞の染色体異常と関連していることから Barrett 食道の癌化において重要なステップであると考えられている。

### ③ Barrett 食道の臨床的な問題点

Barrett 食道が臨床的に問題となるのは、Barrett 食道を背景粘膜とした食道腺癌が合併症として発現する頻度であると考えられている。Barrett 食道から食道腺癌へ移行した症例は「29 例を平均 3.2 年間追跡したうち 2 例で発現」（1/46 病年）～「104 例を平均 8.5 年間追跡したうち 2 例で発現」（1/441 病年）と、その危険率（通常の人口からの発癌率）は約 30 倍であったとの報告がある<sup>91)</sup>。また、Barrett 食道と食道腺癌の関係は前述のとおりであるが、antireflux surgery を施行しても 50 カ月、106 カ月後に食道腺癌の発症がみられたこと、

#### 引用文献

- 89) Ireland A. P. et al : Gastric juice protects against the development of esophageal adenocarcinoma in the rat. *Ann. Surg.* 224, 358-370 (1996)
- 90) Miwa K. et al : Induction of oesophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents. *Br. J. Cancer* 70, 185-189 (1994)
- 91) Tytgut G. N. : Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia (Barrett's Esophagus) have any real value? *Endoscopy* 27, 19-26 (1995)

Barrett 食道の患者においても約 30 %には逆流症状がみられないこと等も問題となっている。

このように Hp 除菌後に逆流性食道炎を発症し、その逆流性食道炎が遷延すると Barrett 食道から食道癌への進展の可能性が考えられる。しかしながら、胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対して実施されている酸分泌抑制薬による疼痛緩和、潰瘍治癒促進等の潰瘍治療とその後の防御因子増強薬、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬による維持療法（従来療法）によっても、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の再発は完全には抑制できないことが明らかになっている。文献的にも Hp 除菌により胃潰瘍、十二指腸潰瘍の再発が抑制されるとの報告が多くみられている。代表的な報告としては、十二指腸潰瘍では二重盲検比較試験により Hp 除菌群と酸分泌抑制薬の投与のみによる従来療法群で 56 週間後の潰瘍再発率を比較したところ、従来療法群は 89 % (46/52) が再発したのに対して、Hp 除菌群は 2 % (1/52) が再発したのみであったと報告されている<sup>92)</sup>。胃潰瘍においても従来療法では 55.6 % (10/18) が再発したのに対して Hp 除菌群では 3.1 % (1/32) が再発し、この Hp 除菌群の再発例は NSAIDs 服用例であったと報告されている<sup>93)</sup>。

今回の申請資料においても、Hp 除菌 6 カ月後の十二指腸潰瘍の再発率は、日本の試験 1 (ト一①) では Hp 除菌失敗例で 53.7 % が再発したのに対して、Hp 除菌成功例では 6.5 % になり、試験 2、3 (ト一②、ト一③) では Hp 除菌失敗例で 50.2 % が再発したのに対して、Hp 除菌成功例では 7.6 % であった。一方、米国 (ト一④) では Hp 除菌失敗例で 46.5 % が再発したのに対して、Hp 除菌成功例では 10.5 % になっており、Hp 除菌療法により潰瘍再発の危険性が軽減されることが示されている。

これらのことから、胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対しては潰瘍治癒後も引き続き防御因子増強薬や H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を服用し続けても高頻度で潰瘍が再発することを考慮すると、Hp 除菌により胃潰瘍、十二指腸の再発の危険性を軽減することのメリットの方が、Hp 除菌療法後に発現する可能性のある逆流性食道炎の発症、Barrett 食道から食道癌への進展の可能性が考えられるというデメリットより大きいものと判断した。

#### ④ 患者又は医師に対する情報伝達

文献的には Hp 除菌の成功 → (うち約 10 %) → 逆流性食道炎 → (うち約 10 %) → Barrett 食道 → (うち数 %) → 食道腺癌の経過を辿る可能性が考えられる。これらの経過は、Hp 除菌療法が成功して胃の状態が正常化して相対的に過酸状態になり逆流性食道炎が発症することから始まるものと考えられる。

しかしながら、Barrett 食道から食道腺癌に至る頻度は極めて少ないことが推定されること及び今回申請に用いた臨床試験での追跡調査 (ト一①、ト一②及びト一③) の成績では Hp 除菌後に逆流性食道炎を合併した症例はみられなかったが、国内第Ⅲ相比較試験 (ト一⑧) においては「胃食道逆流」が報告されたことから、添付文書案にはその旨を記載することとした。

一方、Hp 除菌療法を受ける患者に Hp 除菌療法の功罪を正確に伝達することは重要であり、そのためには治療する医師に対して Hp 除菌療法に関する情報を十分に伝達する必要があると考える。

そこで、胃潰瘍、十二指腸潰瘍における Hp 除菌療法の啓蒙活動の一環として、Hp 除菌後の逆流性食道炎の発症頻度等を含めてパンフレット等の情報伝達材料を提供することとする。

#### 引用文献

92) Hentschel E. et al : Effect of ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N. Engl. J. Med. 328, 308-312 (1993)

93) Labenz J. et al : Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. Gut 35, 19-22 (1994)



## 8) Hp除菌率に影響を与える可能性のある因子

日本で実施した後述の第Ⅲ相試験(ト-⑧)では、胃潰瘍ではC群(TE-031の400mg 2回/日を含む群)のHp除菌率が、十二指腸潰瘍ではB群(TE-031の200mg 2回/日を含む群)のHp除菌率が数値的には高いという結果であった。Hp除菌率に影響を与え得る因子としては、AG-1749代謝の遺伝子型及びHp除菌療法前の抗菌薬のMICが考えられる。しかしながら、AG-1749代謝の遺伝子型については、国内第Ⅲ相比較試験で検討していなかったため文献的に考察することにした。

Hp除菌療法前のMICについては、治験薬投与前にMICを測定していたので、今回の国内第Ⅲ相比較試験の成績を中心に考察した結果を以下に説明する。

### ① ランソプラゾール(AG-1749)代謝の遺伝子型

国内第Ⅲ相比較試験では、cytochrome P450(CYP)の遺伝子型を調べる遺伝子検査が広く一般の臨床現場に普及していないことから、治験薬投与前にCYP2C19の遺伝子型に関する検査を実施して被験者を選択していなかった。したがって、今回の国内第Ⅲ相比較試験の成績では、CYP2C19の遺伝子型がHp除菌率に与える影響は検討できない。そこで、以下にCYP2C19の遺伝子型がHp除菌率に与える影響について文献的に考察した。

その結果、CYP2C19はAG-1749の代謝に関与しており、代謝が速い患者(Extensive Metabolizer: EM)では、AG-1749の血中濃度が低くなり酸分泌抑制効果が低下することが推定される。しかしながら、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療における常用量(AG 30mg 1回/日)の倍量(AG 30mg 2回/日)を投与することが世界的に認められており、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用によるHp除菌療法でCYP2C19の遺伝子型を調査した報告では、Hp除菌率に与える影響は少ないとされている。さらに、今回の国内第Ⅲ相比較試験のHp除菌率が約90%と高率であり、AG-1749の忍容性が高いことから、Hp除菌療法前にCYP2C19の遺伝子型を調査して、その結果によりAG-1749の用量を増減して、Hp除菌療法を実施する必要性は少ないものと考えられた。

#### i) Cytochrome P450(CYP)の遺伝子型

AG-1749は、主として肝の薬物代謝酵素(CYP)で代謝される。CYPには1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4などのサブタイプが知られており、AG-1749はこのうち主としてCYP2C19及びCYP3A4で代謝される。CYP2C19には遺伝多型が知られており、Poor Metabolizer(PM)とそれ以外のExtensive Metabolizer(EM)に分けられる。さらに、EMはHomozygous Extensive Metabolizer(homoEM)とHeterozygous Extensive Metabolizer(hetEM)に分類できる。CYP2C19の遺伝子型は、日本人では表I-8に示すようにexon5及びexon4のpoint mutation(点突然変異)で説明可能であることが報告されており<sup>94, 95)</sup>、PCR-RFLP法による遺伝子検査により、これらの判定が可能となっている。

---

#### 引用文献

- 94) de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J. et al: The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin in humans. *J. Biol. Chem.* 269, 15419-15422 (1994)
- 95) de Morais SMF, Wilkinson GR, Blaisdell J. et al: Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin in Japanese. *Mol. Pharmacol.* 46, 594-598 (1994)

なお、PMの頻度は、人種間で異なり Caucasians で約3%、Orientals で15~20%と報告されている<sup>96)</sup>。

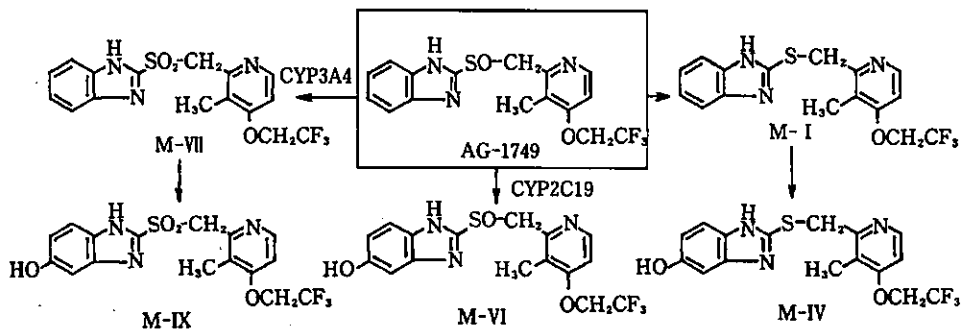
表イ-8 CYP2C19のphenotypeとgenotype

Phenotype	exon5	exon4	Genotype
homoEM (= rapid EM)	wt/wt	wt/wt	wt/wt
hetEM	wt/m1	wt/wt	wt/m1
	wt/wt	wt/m2	wt/m2
PM	wt/m1	wt/m2	m1/m2
	m1/m1	wt/wt	m1/m1
	wt/wt	m2/m2	m2/m2

(注) rapid EM ; rapid extensive metabolizer , homoEM ; homozygous extensive metabolizer , hetEM ; heterozygous extensive metabolizer , PM ; poor metabolizer

ii) ランソプラゾール (AG-1749) の代謝経路

AG-1749は、図イ-5に示すようにCYP2C19及びCYP3A4が主な代謝酵素となる<sup>97)</sup>。



図イ-5 AG-1749の主な推定代謝経路 (文献97を一部改変)

引用文献

- 96) Ishizaki T., Sohn DR., Kobayashi K., et al : Interethnic differences in omeprazole metabolism in the two S-mephenytoin hydroxylation phenotypes studied in Caucasians and Orientals. *Ther. Drug Monit.* 16, 214-215 (1994)
- 97) 立野正雄, 中村允人: 抗潰瘍剤Lansoprazole (AG-1749) の臨床第I相試験 -カプセル剤による検討-. *臨床医薬*, 7 (1), 51-62 (1991)

### iii) CYP2C19の遺伝子型とHp除菌率

ランソプラゾール (AG-1749)、オメプラゾール (OPZ) 等のPPIの代謝酵素の遺伝子型 (特に、CYP2C19) がHp除菌率に与える影響については種々の報告がなされている。Furutaら<sup>98)</sup>は、OPZ 20mg/日にAMPC 500mg 4回/日を加えてHp除菌を試みた際のCYP2C19別のHp除菌率がhomoEMで28.6% (8/22)、hetEMで60.0% (15/25)、PM 100% (9/9)の順に高くなり、その理由としてOPZ 20mg/日を投与したときの血中濃度がhomoEMで421.2±116.9 (ng·h/mL : n=5)、hetEMで1402.6±163.5 (ng·h/mL : n=4)、PMで5108.8±319.4 (ng·h/mL : n=6)の順で高くなり、これに伴い胃内pHもhomoEMで2.14±0.10、hetEMで3.30±0.11、PMで4.47±0.35と高くなることに起因すると推定している<sup>99)</sup>。さらに、古田ら<sup>100)</sup>は、OPZ単独→OPZ+クラリスロマイシン (TE-031)のOPZの血中濃度を比較すると、homoEMで383.9±26.3→813.1±141.8 (ng·h/mL : n=6)、hetEMで1001.9±160.3→2110.4±351.9 (ng·h/mL : n=11)、PMで5589.7±146.8→13098.6±512.7 (ng·h/mL : n=4)のようにOPZの血中濃度が上昇することを報告している。また、それぞれの薬剤の用量は不明であるがPPI (倍量)/AMPC/TE-031の3剤を1週間投与した際のHp除菌率は全体で90.8% (118/130)、CYP2C19の遺伝子型別にみるとhomoEMで73% (27/37)、hetEMで97.3% (71/73)、PMで100% (20/20)であったと報告している。

これらのことから、OPZについては、CYP2C19の遺伝子型をHp除菌治療前に測定するとPMの症例ではOPZ 20mg 1回/AMPC 500mg 4回の2剤療法によりHp除菌が可能であり、EMの症例ではPPIを増量すると、より確実にHp除菌ができるとしている。

一方、喜多ら<sup>101)</sup>は、AG 30mg 2回/AM 500mg 4回/TE 200mg 4回を1週間投与するHp除菌療法をHp陽性の消化性潰瘍患者60例に施行したところ、全体のHp除菌率は88% (53/60)であり、このうちEMでは90% (44/49)、PMでは82% (9/11)であったと報告している。

さらに、田邊ら<sup>102)</sup>は、106例のHp陽性患者に対してAG 60mg/AM 1500~2000mg/TE 600~800mgの3剤を1週間投与するHp除菌療法を施行したときのHp除菌率は86.8% (92/106)であり、検討可能な106例についてCYP2C19の遺伝子型を判定したところ、PM (m1/m1)のHp除菌率は85.7% (12/14)、hetEM (wt/m1)は86.0% (43/50)、homoEM (wt/wt)は88.1% (37/42)であった。副作用発現率においても全体で23.6% (25/106)、このうちPM (m1/m1)では7.1% (1/14)、hetEM (wt/m1)で28.0% (14/50)、homoEM (wt/wt)で23.8% (10/42)と、症例数は少ないものの遺伝子型により差異はみられなかったと報告している。

#### 引用文献

- 98) T. Furuta et al : Effect of Genetic Differences in Omeprazole Metabolism on Cure Rates for *Helicobacter pylori* Infection and Peptic Ulcer. Ann. Intern. Med. 129 (12), 1027-1030 (1998)
- 99) T. Furuta et al : CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. Clin. Pharmacol. Ther. 65, 552-561 (1999)
- 100) 古田隆久 : *H. pylori*除菌に関わる遺伝子多型—CYP2C19、23s rRNAの遺伝子多型より、第20回日本臨床薬理学会抄録集、59頁 (1999)
- 101) 喜多知子、谷川原祐介、他 : CYP2C19遺伝子多型とプロトンポンプ阻害剤の体内動態・除菌治療効果との関連性. Jpn. J. Pharmacol. Ther. 30 (1), 103-104 (1999)
- 102) 田邊裕貴、高後裕、他 : ランソプラゾールを用いた新3剤除菌療法とCYP2C19の遺伝子多型との関連. 第6回日本ヘリコバクター学会抄録集、136頁 (2000) (ポスターより転載)

また、山地ら<sup>103)</sup>も CYP2C19の機能が低いほど Hp 除菌率が高くなる傾向がみられたが、標準処方として用いられるような強力な処方においては、CYP2C19の遺伝子型の影響は軽微であると考えられたと報告している。

前述のように CYP2C19の遺伝子型については、PCR-RFLP法による遺伝子解析により測定することが可能となってきたが、一般の臨床現場には未だ広く普及しているとはいえない状況である。そのうえ今回の国内第Ⅲ相比較試験においては、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用による Hp 除菌療法は90%程度の Hp 除菌効果を有することが二重盲検法により検証された。

さらに、上記の文献を考慮すると、AG-1749代謝の遺伝子型が Hp 除菌率に与える影響は少ないことが示唆され、現時点では治療前に CYP2C19の遺伝子型に関する遺伝子的な検査を実施し、その結果に応じて AG-1749の用量を調整して Hp 除菌療法を実施する必要性は少ないものと考えられた。

## ② 抗菌薬の Hp 除菌治療前の MIC の影響

### i) 文献的考察

一般に TE-031については、Hp に対して、*in vitro*で優れた抗菌力を示すが、感受性が低下している菌に対しては、やはり Hp 除菌効果は低下することが容易に推定できる。

文献的にみると、Adamekら<sup>104)</sup>は、クラリスロマイシン (TE-031) の Hp 除菌療法前後での耐性 (MIC > 1mg/L) 変化を検討し、一次耐性は2% (3/172)であったが、Hp 除菌療法後の二次耐性は29% (2/7)に増加することを報告している。この報告ではアモキシシリン (AMPC) は一次耐性 (0/172)、二次耐性 (0/32)とも0%であった。

日本においても、Hoshiyaら<sup>105)</sup>は、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回を7日間投与したときに、投与前に TE-031感受性であった症例では80.0% (48/60)、TE-031耐性であった症例では33.3% (1/3)の Hp 除菌率であったと報告している。

TE-031は一般感染症に対して広く使用されており、今後は一次耐性が増加する可能性は否定できない状況である。

TE-031の一般細菌に対する耐性化の機序としては、一般的にはマクロライド系抗菌薬の標的部位の質的变化、細胞膜の透過性の変化、薬剤の不活性化等が知られている。Versalovicら<sup>106)</sup>は、TE-031の Hp 耐性化は Hp の 23S r RNA 遺伝子の2143又は2144番のアデニン (A) からグアニン (G) への point mutation (点突然変異) によるものであると報告した。その後の検討により Hp の TE-031耐性の95%以上は、これらの点突然変異によって説明が可能とされており、Maedaら<sup>107)</sup>は、Hp の感染診断と TE-031耐性の有

### 引用文献

- 103) 山地 裕, 小俣政男, 他: CYP2C19の遺伝多型が *Helicobacter pylori* 除菌成績に及ぼす影響— 5種の除菌処方についての検討—. 第6回日本ヘリコバクター学会抄録集, 137頁 (2000)
- 104) Adamek R.J. et al.: Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin - Influence on treatment outcome. *Am.J.Gastroenterol.* 93, 386-389 (1988)
- 105) Hoshiya S. et al.: Relationship between eradication therapy and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Japan. *J.Gastroenterol.* 35, 10-14 (2000)
- 106) Versalovic J. et al.: Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 477-480 (1996)
- 107) Maeda S. et al.: *Helicobacter pylori*-specific nested-PCR assay for the detection of 23S rRNA mutation associated with clarithromycin resistance. *Gut* 43, 317-321 (1998)

無を同時に実施する方法を開発している。しかし、遺伝子診断法を用いるため、一般の臨床現場には未だ広く普及していないのが現状である。

このような診断技術を利用して薬剤耐性についてHp除菌療法を実施する前に調査したうえで、適切な抗菌薬の組み合わせと用量を選択することが理想的である。

しかしながら、Hp除菌の対象となるすべての患者において予め抗菌薬の感受性を調べることは非現実的であることから、最もHp除菌率が高いと考えられる十分量のPPIと複数の抗菌薬の組み合わせにより確実に除菌できる治療法を選択して除菌することが重要である。

## ii) 日本の第Ⅲ相比較試験の結果に与える影響

Hp除菌療法を開始する前のTE-031及びAMPCのMICが、後述の第Ⅲ相比較試験(ト一⑧)の結果に与える影響について検討した。その結果、Hp除菌療法前のTE-031の感受性の低い層で薬剤群(B群、C群)のHp除菌率が低いことが示唆されたが、薬剤群とMICの間には交互作用はみられず、群間で分布の不均衡は示唆されなかった。また、AMPCについては低感受性株の分離率が極めて低く、今回の治験においても1例のみであった。したがって、Hp除菌療法を開始する前のTE-031及びAMPCのMICは、いずれも本治験の主解析の結果には大きな影響を与えていないものと考えられた。

### a) クラリスロマイシン (TE-031) のMIC

胃潰瘍の「治験実施計画書適合例」におけるHpに対するTE-031のMIC(胃前庭部及び胃体部からの分離株のうち感受性の低い株のMIC)について、薬剤群ごとに治験開始時及び治験薬投与終了1カ月後のクロス集計を行った。MICが測定された菌株(不採用を除く)におけるTE-031に対する感受性株( $MIC \leq 0.78 \mu\text{g/mL}$ )の割合は、治験開始時ではB群96.0%(72/75)、C群90.1%(73/81)であり、治験薬投与終了1カ月後ではB群33.3%(3/9)、C群28.6%(2/7)であった。治験薬投与1カ月後のMICが測定された患者はそれぞれ10例未満と少なかったが、いずれもHp除菌療法後に感受性株の割合が減少した。

また、治験薬投与終了1カ月後において、培養検査が行われた患者における低感受性株( $MIC \geq 1.56 \mu\text{g/mL}$ )の割合(培養検査「陰性」によりMICが「測定不可」となった患者も分母に含む)は、B群7.1%(6/85)、C群5.7%(5/87)であり、C群に比べてB群の低感受性株の割合が1.4%高かった。

一方、治験薬投与開始前のMICが測定不可であった患者を除いたA群42例、B群75例、C群81例でのTE-031のMICによるHp除菌率についての層別集計及びlogistic回帰分析の結果は、表イー9に示したとおりである。なお、A群では治験薬投与終了1カ月後のHp存在診断における「陰性」例が1例も存在しなかったためB群及びC群のみについて、logistic回帰分析を行った。

その結果、感受性の低い層( $MIC \geq 1.56 \mu\text{g/mL}$ )では、Hp除菌率が低いという要因反応関係が示唆された( $p \leq 0.0001$ )が、「Hpに対するTE-031のMIC」と薬剤群(B群及びC群)の交互作用は示唆されなかった( $p = 0.2741$ )。すなわち、Hp除菌療法を開始する前にTE-031に対して低感受性化している症例は、Hp除菌率が低かったが、「Hpに対するTE-031のMIC」による調整前後でB群及びC群のHp除菌率に大きな変化はみられなかった。

表イー9 共変量による調整：TE-031のMICによるHp除菌率の層別集計及びlogistic回帰分析  
(胃潰瘍：治験実施計画書適合例)

疾患名	TE-031のMIC	A群	B群	C群	logistic回帰分析(注) 検定結果
胃潰瘍	～0.78 µg/mL	0.0% (0/38)	88.9% (64/72)	97.3% (71/73)	TE-031のMIC： p ≤ 0.0001 薬剤群(B群 vs C群)： p = 0.0788
	1.56 µg/mL～	0.0% (0/4)	33.3% (1/3)	25.0% (2/8)	
共変量による調整： logistic回帰分析(注)	調整前	—	86.7%	90.1%	
	調整後	—	84.3%	91.9%	

(注) A群には治験薬投与終了1カ月後のHp存在診断における「陰性」例が1例も存在しなかったため、B群及びC群についてのみ行った。

十二指腸潰瘍の「治験実施計画書適合例」におけるHpに対するTE-031のMIC(胃前庭部及び胃体部からの分離株のうち感受性の低い株のMIC)について、薬剤群ごとに治験開始時及び治験薬投与終了1カ月後のクロス集計を行った。MICが測定された菌株(不採用を除く)におけるTE-031に対する感受性株(MIC ≤ 0.78 µg/mL)の割合は、治験開始時ではB群94.7%(72/76)、C群91.6%(76/83)であり、治験薬投与終了1カ月後ではB群20.0%(1/5)、C群25.0%(4/16)であり、Hp除菌療法後の感受性株の割合が減少した。

また、治験薬投与終了1カ月後において、培養検査が行われた患者における低感受性株(MIC ≥ 1.56 µg/mL)の割合(培養検査「陰性」によりMICが「測定不可」となった患者も分母に含む)は、B群4.7%(4/86)、C群13.5%(12/89)であり、B群に比べてC群の耐性株の割合が8.8%高かった。

一方、治験薬投与開始前のMICが測定不可であった患者を除いたA群38例、B群76例、C群83例でのTE-031のMICによるHp除菌率についての層別集計及びlogistic回帰分析の結果は、表イー10に示したとおりである。なお、A群では治験薬投与終了1カ月後のHp存在診断における「陰性」例は「治験実施計画書適合例」で1例しか存在しなかったためB群及びC群のみについて行ったlogistic回帰分析の結果のみ示した。

その結果、感受性の低い層(MIC ≥ 1.56 µg/mL)では、Hp除菌率が低いという要因反応関係は示唆された(p ≤ 0.0001)が、「Hpに対するTE-031のMIC」と薬剤群(B群及びC群)の交互作用は示唆されなかった(p = 0.5383)。すなわち、Hp除菌療法を開始する前にTE-031に対して低感受性化している症例はHp除菌率が低かったが、「Hpに対するTE-031のMIC」による調整前後でB群及びC群のHp除菌率に大きな変化はみられなかった。

表イー10 共変量による調整：TE-031のMICによるHp除菌率の層別集計及びlogistic回帰分析  
(十二指腸潰瘍：治験実施計画書適合例)

疾患名	TE-031のMIC	A群	B群	C群	logistic回帰分析(注) 検定結果
十二指腸潰瘍	～0.78 µg/mL	2.8 % (1/36)	94.4 % (68/72)	88.2 % (67/76)	TE-031のMIC： p ≤ 0.0001 薬剤群 (B群 vs C群)： p = 0.0784
	1.56 µg/mL～	0.0 % (0/2)	50.0 % (2/4)	14.3 % (1/7)	
共変量による調整： logistic回帰分析(注)	調整前	—	92.1 %	81.9 %	
	調整後	—	91.2 %	83.0 %	

(注) A群では治験薬投与終了1カ月後のHp存在診断における「陰性」例が「治験実施計画書適合例」で1例しか存在しなかったため、B群及びC群についてのみ行った。

#### b) アモキシシリン (AMPC) のMIC

胃潰瘍の「治験実施計画書適合例」におけるHpに対するAMPCのMIC(胃前庭部及び胃体部からの分離株のうち感受性の低い株のMIC)について、薬剤群ごとに治験開始時及び治験薬投与終了1カ月後のクロス集計を行った。MICが測定された菌株(不採用を除く)におけるAMPCに対する感受性株(MIC ≤ 0.05 µg/mL)の割合は、治験開始時ではB群94.7% (71/75)、C群93.8% (76/81)であり、治験薬投与終了1カ月後ではB群100.0% (9/9)、C群85.7% (6/7)であった。治験薬投与終了1カ月後のMICが測定された患者はそれぞれ10例未満と少なかったが、Hp除菌療法の前後で、B群、C群とも感受性株の割合が大きく変化することはなかった。

また、治験薬投与終了1カ月後において、培養検査が行われた患者における低感受性株(MIC ≥ 0.1 µg/mL)の割合(培養検査「陰性」によりMICが「測定不可」となった患者も分母に含む)は、B群0.0% (0/85)、C群1.1% (1/87)であった。

十二指腸潰瘍の「治験実施計画書適合例」におけるHpに対するAMPCのMIC(前庭部及び胃体部からの分離株のうち感受性の低い株のMIC)について、薬剤群ごとに治験開始時及び治験薬投与終了1カ月後のクロス集計を行った。MICが測定された菌株(不採用を除く)におけるAMPCに対する感受性株(MIC ≤ 0.05 µg/mL)の割合は、治験開始時ではB群100.0% (76/76)、C群97.6% (81/83)であり、治験薬投与終了1カ月後ではB群100.0% (5/5)、C群100.0% (16/16)であった。治験薬投与終了1カ月後のMICが測定された患者はそれぞれ少なかったが、Hp除菌療法の前後で、B群、C群とも感受性株の割合が大きく変化することはなかった。

また、治験薬投与終了1カ月後において、培養検査が行われた患者における低感受性株(MIC ≥ 0.1 µg/mL)の割合(培養検査「陰性」によりMICが「測定不可」となった患者も分母に含む)は、B群0.0% (0/86)、C群0.0% (0/89)であり、いずれの群にも低感受性株はみられなかった。

このようにAMPCにおいては、低感受性株が極めて少ないことからHp除菌率に与える影響は少ないものと考えられた。

## 2. 申請の根拠

Hp陽性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍においては、Hp除菌により潰瘍治癒の質的向上及び潰瘍再発の危険性が軽減されることが期待される。しかし、Hp除菌においては、至適pHが中性域である抗菌薬（アモキシシリン、クラリスロマイシンなど）の抗菌力が胃内の酸性環境下では十分に発揮されないことが問題となっている。そこで、強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを高く（pH $\geq$ 5 保持時間<sup>(注)</sup>：15時間以上）維持する効果を有するAG-1749と、Hpに対してMIC<sub>80</sub>が0.1  $\mu$ g/mLと小さいが、胃酸の影響により本来の抗菌作用が減少すると考えられるAMPCによるHp除菌の2剤併用の検討を開始した。その後、前述のように世界的なHp除菌療法の変遷を鑑みて抗菌薬であるAMPC及びTE-031にPPIであるAG-1749を組み合わせた3剤療法に開発の焦点を変更した。

Hp除菌療法に関する開発の経緯は、図イー6に示したとおりである。

AG-1749、AMPC及びTE-031は、いずれも日本において承認された医薬品であるが、Hp除菌を目的とする併用投与による効能・効果及び用法・用量の変更には、動物による毒性試験成績に基づき、第I相試験（忍容性及び薬物動態）を実施した後に、患者における有効性及び安全性を検討する必要があると判断して、臨床試験を進めてきた。

以下に、AG-1749/AMPCの2剤療法、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法に関する基礎試験及び臨床試験の概略について記述する。

---

(注) 健康成人男子を対象として、AG-1749の1日60mgを7日間連続投与して、24時間にわたり胃内pHをモニタリングしたところ、胃内pH $\geq$ 5の時間（pH 5保持時間）は15.2 $\pm$ 8.5（平均 $\pm$ 標準偏差；h）、胃内pH $\geq$ 6の時間（pH 6保持時間）は12.6 $\pm$ 7.2（平均 $\pm$ 標準偏差；h）であった（□□□□□□□□）。



図イ-6 開発の経緯図

## 2.1 日本における成績

### (1) 毒性試験

AG-1749、AMPC及びTE-031は、いずれも厚生省より製造承認され臨床で使用されている。今回は、AG-1749/AMPC及びAG-1749/AMPC/TE-031の2剤及び3剤の併用毒性を検討した。

急性毒性試験では、2剤併用経口投与でのラットにおける概略の致死量は3000/3000mg/kg (AG/AM) 以上であり、イヌでは2000/500mg/kg (AG/AM) を投与しても併用投与による新たな毒性変化は認められなかった。3剤併用経口投与でのラットにおける概略の致死量は2000/2000/2000mg/kg (AG/AM/TE) 以上であり、イヌでは2000/500/500mg/kg (AG/AM/TE) を投与しても併用投与による新たな毒性変化は認められなかった。

4週間反復投与試験では、2剤併用経口投与でのラットにおける150/2000mg/kg (AG/AM)、イヌにおける100/500mg/kg (AG/AM) による毒性の増悪変化は認められなかった。3剤併用経口投与でのラットにおける50/500/200mg/kg (AG/AM/TE)、イヌにおける100/500/25mg/kg (AG/AM/TE) による毒性の増悪変化は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、ラット及びマウスを用いて2剤及び3剤併用経口投与での催奇形作用を検討した。その結果、併用投与による催奇形作用は認められなかった。

遺伝毒性試験では、2剤及び3剤の併用経口投与によるマウス小核試験で問題とすべき所見は認められなかった。

以上の成績より、AG-1749/AMPCの2剤及びAG-1749/AMPC/TE-031の3剤に関するいずれの併用投与試験においても、それぞれの薬剤に起因する変化がみられ、その他にみられた変化はいずれも軽度であったことから併用投与により毒性が増悪することはないと判断した。

### (2) 薬効薬理試験

日本の臨床分離Hpに対するAMPCはMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>がそれぞれ $\leq 0.025$ 、 $\leq 0.025$ 及び $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/mL}$ 、またTE-031はMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>がそれぞれ $\leq 0.025$ 、 $\leq 0.025$ 及び $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ の抗菌力を示した。一方、米国の臨床分離Hpに対するAMPCはMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>がそれぞれ $\leq 0.032$ 、 $\leq 0.032$ 及び $0.064 \mu\text{g/mL}$ 、またTE-031はMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>がそれぞれ $\leq 0.032$ 、 $0.064 \sim 0.094$ 及び $0.25 \sim 0.38 \mu\text{g/mL}$ の抗菌力を示した。これらのことから、日本と米国の臨床分離HpのAMPCに対する感受性はほぼ同程度であり、TE-031に対する感受性は日本の臨床分離株がやや高く、日本におけるAMPC及びTE-031の細菌学的効果が米国のそれより劣ることはないとして差し支えないものと判断した。

TE-031の抗菌作用はpHの影響を受けた。Hp (ATCC43526) に対するTE-031の抗菌力はpHの影響を受け、中性 (pH 7.3) ではMICが $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$ 、酸性 (pH 5.5) ではMICが $0.25 \mu\text{g/mL}$ であった。これに対してAMPCの抗菌力に及ぼすpHの影響はTE-031に比べて少ないと報告されている。

AG-1749/AMPC、AG-1749/TE-031及びAMPC/TE-031の併用における*in vitro*抗菌作用には相乗又は相加作用が認められた。また、AMPC/TE-031の併用における*in vitro*抗菌作用は、各薬剤濃度が高くなることで、Hpの発育が阻止された菌株の割合が高くなった。いずれの菌株においても拮抗作用は認められなかった。

AMPCとTE-031のHpに対する抗菌作用型式は殺菌的であった。TE-031は、培養4時間の短時間で殺菌作用 (1/1000以下に生菌数を減少) を示した。これに対して、AMPCの培養4時間での殺菌作用は弱く (1/10に減少)、菌数を1/1000に減少させるのに24時間を要した。したがって、TE-031はAMPCに比べて短時間における殺菌作用が優れていた。

抗菌作用機序はAMPCが細菌の細胞壁合成酵素活性中心への結合により細胞壁合成を阻害、TE-031が細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し細菌の蛋白合成を阻害することにより効果を発揮すると考えられている。

以上のことから、抗菌薬のAMPC及びTE-031にPPIであるAG-1749を併用することにより、AMPC及びTE-031は胃内に生息するHpに対して強い抗菌力を発揮すると判断した。

### (3) 一般薬理試験

マウスにおける50/500/200mg/kg (AG/AM/TE)の併用経口投与では中枢神経系に軽度な変化がみられた。イヌにおける100/500/25mg/kg (AG/AM/TE)の併用十二指腸内投与では、投与直後に、一過性で軽度の心拍数、血圧及び左心室収縮機能の増加がみられた。また、心拍数の増加によると考えられるQT間隔の短縮がみられたが、延長はみられなかった。その他、投与60～90分後に軽度な血圧低下が観察された。

以上の成績より、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用は、中枢神経系及び循環器系に対して、薬力学的相互作用に基づく危惧すべき急性の薬理作用は示さないと判断した。

### (4) 薬物動態試験

ラット及びイヌにおいてAG-1749/AMPCの2剤併用及びAG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用経口投与した結果、AG-1749、AMPC及びTE-031をそれぞれ単独投与したときと比べて大きな変化はなく、薬物動態における薬物相互作用は少ないと考えられた。

ラットに<sup>14</sup>C-AMPCを経口及び静脈内投与後の胃組織中放射能濃度は血漿中濃度に比べて、それぞれ約10倍及び1/3倍であった。<sup>14</sup>C-TE-031を経口及び静脈内投与した場合の胃組織/血漿中濃度比は、それぞれ80～175倍及び15～20倍に達した。

両薬物ともにAG-1749併用投与により、経口投与後の胃組織中濃度は増加したが、静脈内投与の場合に併用効果は認められなかった。AMPCとTE-031相互の併用による体内動態への影響はないものと考えられた。

ヒト（健康成人男子）において、AG-1749、AMPC又はTE-031の各単剤投与時と併用投与（2剤併用；AG-1749/AMPC、3剤併用；AG-1749/AMPC/TE-031）時の薬物動態パラメータを比較した。

単回投与では、3剤併用時及び単独投与時のAUC（平均±標準偏差、 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は、AG-1749：5.22±6.28及び3.89±2.48、AMPC：29.1±7.15及び36.4±8.87、TE-031：10.36±3.84及び10.68±2.89であり、AG-1749でやや増加したものの個体間の変動幅が大きかった。AG-1749のAUC以外の薬物動態パラメータ及びAMPC、TE-031の薬物動態パラメータは、併用投与と単独投与で差は見られなかった。

7日間反復投与では、AG-1749では $C_{\text{max}}$ （平均±標準偏差、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が1日目：1.02±0.45、7日目：1.37±0.68と1日目に比べて7日目はやや増加したものの個体差が大きかった。AMPCでは薬物動態パラメータに変化はみられなかった。TE-031では $C_{\text{max}}$ （平均±標準偏差、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が1日目：2.11±1.22、7日目：2.42±0.60、AUC（平均±標準偏差、 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）が1日目：15.30±8.02、7日目：18.45±4.46、 $t_{\text{max}}$ （平均±標準偏差、h）が1日目：2.00±0.58、7日目：2.71±1.11、 $t_{1/2}$ （平均±標準偏差、h）が1日目：3.9±0.4、7日目：4.4±0.9といずれの薬物動態パラメータも増加（延長）する傾向がみられたが、その変動幅は小さく、臨床的に問題となる程度のものではなかった。

以上の成績より、AG-1749/AMPCの2剤療法及びAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法における薬物動態は、それぞれ単独投与したときと大きな変化はないと判断した。

## (5) 第 I 相試験

AG-1749/AMPCの2剤併用の単回経口投与試験として、健康成人男子(21~24歳、平均22±1歳、6例)を対象にAG 30mg/AM 500mg又はAG 30mg/AM 1000mgを投与した結果、有害事象として総ビリルビン上昇のみがみられたが、治験薬との因果関係は否定された。

反復経口投与試験として、健康成人男子(実薬群20~29歳、平均24±3歳、6例及びプラセボ群27~30歳、平均29±1歳、4例)を対象に、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回を7日間投与した結果、有害事象としての便の硬化、排ガスの増加、便量の減少、咽頭発赤・喉がいがらっぽい、右側胸部痛、便秘、ヘモグロビン量低下及びヘマトクリット値低下がみられた。このうち治験薬との因果関係が否定できなかった副作用は、便の硬化(1件)及び排ガスの増加(1件)であり、いずれも軽度であった。

以上のことから、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回の忍容性は良好であると判断し、AG-1749/AMPCの2剤療法による第II相試験を開始したが、結果が判明する前に「1. 申請の理由」に記述したとおり、Hpの除菌療法が2剤療法から3剤療法へと大きくシフトしたため、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用の第I相試験を開始した。

単回経口投与試験として、健康成人男子(20~27歳、平均21.5±2.7歳、6例)を対象に、TE 400mg単剤、AG 30mg/AM 1000mgの2剤及びAG 30mg/AM 1000mg/TE 400mgの3剤を2日間ずつ休薬して投与した。その結果、有害事象として下痢、腹痛、軟便、プロトロンビン時間延長、中性脂肪上昇及び尿ケトン体陽性化がみられた。このうち治験薬との因果関係が否定できなかった副作用は、下痢(2件)、腹痛(1件)、軟便(1件)及びプロトロンビン時間延長(1件)であり、いずれも軽度であった。反復経口投与試験として、健康成人男子(実薬群:20~26歳、平均23±2歳、6例、プラセボ群:20~28歳、平均25±4歳、3例)を対象に、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 400mg 2回、7日間投与した結果、有害事象として軟便、下痢、好酸球増多、尿蛋白陽性化、GPT上昇、単球増多及び尿沈渣がみられた。このうち治験薬との因果関係が否定できない副作用は、軟便(5件)、下痢(2件)、好酸球増多(1件)、尿蛋白陽性化(1件)及びGPT上昇(1件)であり、いずれも軽度であった。

以上の成績より、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回及びAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 400mg 2回の忍容性は良好であると判断した。

## (6) 第II相試験(AG-1749/AMPCの2剤療法)

Hp陽性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者においてAG-1749/AMPCの2剤療法の臨床用量を検討した。

第II相試験を開始するまでに、Hpの除菌は潰瘍の再発を少なくすること<sup>108)</sup>、<sup>109)</sup>、PPIの単独投与ではほとんどHp除菌が期待できないことが報告されていた<sup>110)</sup>~<sup>112)</sup>。また、外国でのHp除菌に関するPPI/AMPCの2剤療法の成績を調査したところ、PPIは1日2回投与がよく、AMPC

### 引用文献

- 108) D. Y. Graham et al : Effect of Treatment of *Helicobacter pylori* Infection on the Long-term Recurrence of Gastric or Duodenal Ulcer. *Ann. Intern. Med.* **116**, 705-708 (1992)
- 109) E. Hentschel et al : Effect of Ranitidine and Amoxicillin plus Metronidazole on the Eradication of *Helicobacter pylori* and the Recurrence of Duodenal Ulcer. *N. Engl. J. Med.* **328**, 308-312 (1993)
- 110) J. A. Louw et al : Omeprazole may clear but dose not eradication *H. pylori*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 481-485 (1992)
- 111) J. Weil et al : Omeprazole and *Helicobacter pylori* temporary suppression rather than true eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **5**, 309-313 (1991)
- 112) 児玉礼二 ほか : *Helicobacter pylori*陽性胃・十二指腸潰瘍に対する除菌とその長期経過について. *日本臨床* **51**, 3272-3277 (1993)

は1日用量として承認用量の1000mgではHp除菌率が40～70%程度と低く、3000mgまで増量しても2000mgのHp除菌率は60～80%以上でHp除菌率の変動幅は大きかったものの同様の傾向がみられた<sup>113)</sup>。そこで、AG-1749/AMPCの2剤療法による第Ⅱ相試験においては、Hp除菌における用量反応性を明らかにすることを目的としてAG-1749の2用量(30mg 1日1回投与及び2回投与)とAMPCの3用量(500mg 1日2回、750mg 1日2回、1000mg 1日2回投与)の組み合わせにより検討することとした。すでに報告されている文献の内容から想定した各組み合わせの除菌率は、表イー11に示したとおりである。なお、除菌効果のほとんど期待できないこと及び下記用量から十分用量反応性が検証できると考え、AG-1749単独群については設定しなかった。

表イー11 第Ⅱ相試験におけるHp除菌率の想定(胃潰瘍・十二指腸潰瘍)

		AM 500mg 2回	AM 750mg 2回	AM 1000mg 2回
試験1	AG 30mg 1回	30%	50%	
	AG 30mg 2回	40%	70%	
試験2・3			70%	80%

日本の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の患者においては、重症の下痢・軟便等の副作用が多発する可能性が否定できなかったことから、AMPCの1日用量を1500mgまでとする試験1から開始した。

試験1において、中間的に副作用の発現についてモニタリングしたところ、安全性に問題はなかったため、試験1の実施中ではあったが、Hp除菌におけるAMPCの臨床用量を客観的に評価するために試験2、3を開始した。

試験1～3の成績は、表イー12に示したとおりである。試験1においてAG-1749の30mg 1回又は2回とAMPCの500mg 2回又は750mg 2回を組み合わせるとHp除菌率を検討した結果、胃潰瘍では、AG-1749又はAMPCの用量が増加するに伴いHp除菌率(40.0～72.0%)が高くなる傾向がみられた。十二指腸潰瘍では、最低用量のAG 30mg 1回/AM 500mg 2回はHp除菌率が30.4%と低かったが、その他の組み合わせでは、44.4～57.9%のHp除菌率で差はみられなかった。副作用の発現率は、胃潰瘍で31.3～40.0%、十二指腸潰瘍で27.3～46.4%であったが、試験計画時に危惧された重症の下痢が多発することはなかった。

また、試験1においてHp除菌療法終了4週後に除菌の成功又は失敗を判定し<sup>(注)</sup>、12カ月後の潰瘍再発率を検討した。その結果、Hp除菌に失敗した場合の潰瘍再発率は胃潰瘍で79.8%、十二指腸潰瘍で76.2%であったのに対して、Hp除菌に成功した場合の潰瘍再発率は、胃潰瘍で19.0%、十二指腸潰瘍で11.4%であった。

同様に試験2及び試験3においてもHp除菌療法終了4週後に除菌の成功又は失敗を判定し<sup>(注)</sup>、12カ月後の潰瘍再発率を検討した。その結果、Hp除菌に失敗した場合の潰瘍再発率は胃潰瘍で61.3%、十二指腸潰瘍で61.9%であった。これに対して、Hp除菌に成功した場合の潰瘍再発率は、胃潰瘍で14.2%、十二指腸潰瘍で7.6%であり、試験1で得られていた潰瘍再発を抑制する作用は、試験2及び試験3においても再現されたものと考えられた。

(注) Hp除菌成功例は、培養法及び組織診断法のいずれにおいてもHp陰性であった場合とし、いずれか片方でも陽性の場合、Hp除菌失敗例とした。

引用文献

113) Axon A. T. R.: The Role of Omeprazole and Antibiotic Combinations in the Eradication of *Helicobacter pylori* -An Update. Scand. J. Gastroenterol. 29 (suppl. 205), 31-37 (1994)

表イ-12 日本における試験成績

試験区分	対象	用法・用量			除菌率% (除菌例数/対象例数)		副作用% (発現例数/ 対象例数)
		AG-1749	AMPC	投与期間	有効性採用例	ITT解析	
試験1	胃潰瘍	30mg 1回	500mg 2回	14日	40.0% (8/20)	46.4% (13/28)	31.3% (10/32)
		30mg 1回	750mg 2回		50.0% (12/24)	50.0% (15/30)	40.0% (14/35)
		30mg 2回	500mg 2回		68.4% (13/19)	60.9% (14/23)	36.4% (12/33)
		30mg 2回	750mg 2回		72.0% (18/25)	75.0% (21/28)	34.2% (13/38)
試験2		30mg 2回	750mg 2回	14日	76.9% (40/52)	78.6% (44/56)	26.4% (19/72)
		30mg 2回	1000mg 2回		74.0% (37/50)	75.0% (42/56)	30.8% (24/78)
試験1	十二指腸潰瘍	30mg 1回	500mg 2回	14日	30.4% (7/23)	30.8% (8/26)	27.3% (9/33)
		30mg 1回	750mg 2回		57.9% (11/19)	55.0% (11/20)	27.6% (8/29)
		30mg 2回	500mg 2回		57.1% (12/21)	54.2% (13/24)	38.7% (12/31)
		30mg 2回	750mg 2回		44.4% (8/18)	45.5% (10/22)	46.4% (13/28)
試験3		30mg 2回	750mg 2回	14日	59.3% (35/59)	56.3% (36/64)	29.5% (23/78)
		30mg 2回	1000mg 2回		60.7% (34/56)	56.9% (37/65)	37.6% (32/85)

試験2及び3において、AG-1749の30mg 2回とAMPCの750mg 2回又は1000mg 2回を組み合わせ、Hp除菌率を検討した結果、胃潰瘍ではAG 30mg 2回/AM 750mg 2回及びAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回のHp除菌率が76.9%及び74.0%であり、十二指腸潰瘍では59.3%及び60.7%であり、いずれにおいてもAMPCの投与量によるHp除菌率に差は認められなかった。

副作用の発現率では、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍のいずれにおいてもAMPCの用量が多い方に高い傾向がみられた。

以上の成績より胃潰瘍におけるHp除菌に対するAG-1749/AMPCの2剤療法の臨床用量はAG 30mg 2回/AM 750mg 2回が適切であると判断した。一方、十二指腸潰瘍では試験1で用量相関が認められず、かつ胃潰瘍と比較してHp除菌率が10～15%程度低い傾向がみられるものの、最低用量（AG 30mg 1回/AM 500mg 2回）と最高用量（AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回）の関係は類似していることから、十二指腸潰瘍におけるHp除菌の臨床用量は胃潰瘍と同様にAG 30mg 2回/AM 750mg 2回が適切であると判断した。なお、胃潰瘍の除菌率が十二指腸潰瘍より高かった理由は、胃潰瘍患者の酸分泌が十二指腸潰瘍患者ほど亢進していないことから、AG-1749の投与により十分に胃酸分泌が抑制されたことがひとつの要因であると考えられる。

また、前述の試験1～試験3の成績よりHp除菌療法によりHp除菌に成功すると、潰瘍再発の危険性が軽減されるものと考えられた。

(7) 第Ⅲ相比較試験 (AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法)

前述のように本邦で2剤療法を検討している間にHp除菌療法が世界的に3剤療法へと大きく推移し、AG-1749/AMPCにTE-031を加えた3剤療法により、安定して85%以上のHp除菌率が得られることが報告された<sup>114)</sup>。そこで、Hp陽性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の患者を対象にAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法の有効性及び安全性の検討を計画した。

試験デザインは、Hp陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象に、AG 30mg 2回/日 (A群)、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回 (B群)、AG 30mg 2回/AM 750 mg 2回/TE 400mg 2回 (C群)を7日間投与とし、3剤併用の有効性を検証(「B群又はC群のいずれかのHp除菌率がA群より高い」)したうえで、3剤併用時のTE-031の臨床用量(「B群及びC群のうち、Hp除菌率が優れているのはどちらか」)を検討した。

なお、治験開始時のHp存在診断及び除菌判定時のHp検出方法は、米国又は英国での臨床試験で用いられた方法と概ね類似していた。

治験に組み入れられた総症例数は、胃潰瘍280例(A群:55例、B群:116例、C群:109例)、十二指腸潰瘍256例(A群:51例、B群:98例、C群:107例)の計536例であり、基本解析対象集団による解析では、胃潰瘍97.5%(273/280)、十二指腸潰瘍97.3%(249/256)、治験実施計画書適合例による解析では、胃潰瘍78.9%(221/280)、十二指腸潰瘍84.4%(216/256)がそれぞれ対象として採用された。安全性データの解析対象集団は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の全例が採用された。なお、併用投与期の治験薬の服薬率は、いずれの群も約100%と極めて高かった。

3剤併用の有効性の検証において重視した基本解析対象集団では胃潰瘍のHp除菌率は、表I-13に示したとおりである。すなわち、B群:87.5%(84/96)とC群:89.2%(83/93)がA群:0%(0/48)に比較して有意(いずれも $p \leq 0.0001$ )に高いHp除菌率を示した。

表I-13 胃潰瘍におけるHp除菌率

薬剤群	Hp除菌率 (除菌成功例数/対象例数)			分割表 $\chi^2$ 検定
	A群	B群	C群	
解析対象集団	AG 30mg 2回	AG 30mg 2回 AM 750mg 2回 TE 200mg 2回	AG 30mg 2回 AM 750mg 2回 TE 400mg 2回	
基本解析対象集団	0% (0/48)	87.5% (84/96) [79.2, 93.4]	89.2% (83/93) [81.1, 94.7]	$\chi^2 = 143.6666$ $p \leq 0.0001$
治験実施計画書適合例	0% (0/46)	87.4% (76/87) [78.5, 93.5]	88.6% (78/88) [80.1, 94.4]	$\chi^2 = 133.5575$ $p \leq 0.0001$

(注) [ ] 内は95%両側信頼区間

引用文献

- 114) Lind T. et al: Eradication of *Helicobacter pylori* Using One-Week Triple Therapies Combining Omeprazole with Two Antimicrobials: The Mach 1 Study. *Helicobacter* 1, 138-144 (1996)

十二指腸潰瘍のHp除菌率は、表イ-14に示したとおりである。十二指腸潰瘍においても、B群：91.1%（82/90）とC群：83.7%（82/98）がA群：4.4%（2/45）に比較して有意（いずれも $p \leq 0.0001$ ）に高いHp除菌率を示した。このことから、Hp除菌における3剤療法の有効性が検証された。

表イ-14 十二指腸潰瘍におけるHp除菌率

解析対象集団	Hp除菌率（除菌成功例数/対象例数）			分割表 $\chi^2$ 検定	
	薬剤群	A群	B群		C群
		AG 30mg 2回	AG 30mg 2回 AM 750mg 2回 TE 200mg 2回		AG 30mg 2回 AM 750mg 2回 TE 400mg 2回
基本解析対象集団		4.4%（2/45） [0.5, 15.1]	91.1%（82/90） [83.2, 96.1]	83.7%（82/98） [74.8, 90.4]	$\chi^2 = 122.7441$ $p \leq 0.0001$
治験実施計画書適合例		2.4%（1/41） [0.1, 12.9]	90.7%（78/86） [82.5, 95.9]	82.0%（73/89） [72.5, 89.4]	$\chi^2 = 113.5802$ $p \leq 0.0001$

(注) [ ] 内は95%両側信頼区間

TE-031の用量については、用量の検討において重視した治験実施計画書適合例による解析において、胃潰瘍でB群：87.4%（76/87、95%CI<sup>(注)</sup>；78.5%～93.5%）、C群：88.6%（78/88、95%CI；80.1%～94.4%）とC群（400mg2回/日）のHp除菌率の方が高く、十二指腸潰瘍では、B群：90.7%（78/86、95%CI；82.5%～95.9%）、C群：82.0%（73/89、95%CI；72.5%～89.4%）とB群（200mg2回/日）のHp除菌率の方が高い結果であった。

有害事象の発現率は、表イ-15に示したとおりである。

表イ-15 有害事象の発現率

因果関係	薬剤群	A群	B群	C群	発現率についての分割表 $\chi^2$ 検定
		AG 30mg 2回	AG 30mg 2回 AM 750mg 2回 TE 200mg 2回	AG 30mg 2回 AM 750mg 2回 TE 400mg 2回	
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
胃潰瘍	①～③	21 (38.2)	52 (44.8)	57 (52.3)	$p = 0.2090$
	④	16 (29.1)	24 (20.7)	19 (17.4)	
	①～④	37 (67.3)	76 (65.5)	76 (69.7)	$p = 0.7965$
	集計対象例数	55例	116例	109例	
十二指腸潰瘍	①～③	21 (41.2)	48 (49.0)	60 (56.1)	$p = 0.2026$
	④	11 (21.6)	17 (17.3)	21 (19.6)	
	①～④	32 (62.7)	65 (66.3)	81 (75.7)	$p = 0.1732$
	集計対象例数	51例	98例	107例	

(注1) 治験薬との因果関係

①明らかに関連あり、②多分関連あり、③関連ないともいえない、④関連なし  
(ただし、「③関連ないともいえない」は関連あるかもしれないの意味で使用)

(注2) いずれの治療群とも投与期間は1週間、その後はAG 30mg 1回を胃潰瘍は7週間、十二指腸潰瘍は5週間投与した。

(注) 95%CI：両側95%信頼区間



胃潰瘍についてみると、因果関係の否定できなかつた有害事象（自他覚的随伴症状及び臨床検査値の異常変動）の発現率は、A群：38.2%（21/55）、B群：44.8%（52/116）、C群：52.3%（57/109）とC群（400mg 2回/日）の方が高かつたが、有意な差はみられなかつた。

自他覚的随伴症状の発現率は、A群：29.1%（16/55）、B群：30.2%（35/116）、C群：36.7%（40/109）であつた。このうち下痢はA群：5.5%（3/55）、B群：8.6%（10/116）、C群：11.9%（13/109）であり、軟便はA群：7.3%（4/55）、B群：12.9%（15/116）、C群：11.9%（13/109）であつた。

臨床検査値の異常変動の発現率は、A群：20.0%（11/55）、B群：27.6%（32/116）、C群：26.2%（31/109）であつた。

十二指腸潰瘍についてみると、因果関係の否定できなかつた有害事象（自他覚的随伴症状及び臨床検査値の異常変動）の発現率は、A群：41.2%（21/51）、B群：49.0%（48/98）、C群：56.1%（60/107）とC群（400mg 2回/日）の方が高かつたが、有意な差はみられなかつた。

自他覚的随伴症状の発現率は、A群31.4%（16/51）、B群：31.6%（31/98）、C群：36.4%（39/107）であつた。このうち下痢はA群：7.8%（4/51）、B群：6.1%（6/98）、C群：8.4%（9/107）であり、軟便はA群：13.7%（7/51）、B群：14.3%（14/98）、C群：15.9%（17/107）であつた。

臨床検査値の異常変動の発現率は、A群：23.5%（12/51）、B群：21.4%（21/98）、C群：26.2%（28/107）であつた。

このように安全性については、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれもB群とC群の間に有意な差はみられず、懸念された下痢の発現頻度も大きな差はみられなかつた。

国内第Ⅲ相比較試験は、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌に対する有効性の検証を主体に計画しており、3剤療法のHp除菌効果が明らかになった場合に200mg 2回/日又は400mg 2回/日のいずれがTE-031の臨床用量として選択可能かの示唆が得られるように計画していた。AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法の臨床用量については、すでにAG-1749及びAMPCはAG 30mg 2回/日及びAM 750mg 2回/日が妥当であることが2剤療法等の成績により推定されていたので、TE-031について検討する方法を予めまとめることにした。そこで、国内第Ⅲ相比較試験の開封前にTE-031の臨床用量に関する考え方をまとめて次表を作成した。すなわち、有効性（Hp除菌率）及び安全性（有害事象発現率等）の検討を行った結果、B群及びC群がいずれもA群よりHp除菌率において有意に優れることが検証された場合、B群及びC群におけるHp除菌率及び有害事象発現率等の検討を行うこととした。

表イ-16 AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法におけるTE-031の臨床用量に対する考え方

		有効性		
		B群>C群 B群がC群よりHp 除菌率が高い	B群≒C群 B群とC群のHp 除菌率が同程度	B群<C群 C群がB群よりHp 除菌率が高い
安 全 性	B群>C群 B群がC群より 有害事象発現率等 が高い	TE-031の1日用量 を200mg 2回/日に 変更することを検討 する	TE-031の1日用量 を200mg 2回/日 ～400mg 2回/日と 変更することを検討 する <sup>(注)</sup>	用法・用量の見直し は行わない
	B群≒C群 B群とC群の 有害事象発現率等 が同程度			
	B群<C群 C群がB群より 有害事象発現率等 が高い			

(注) Hp除菌療法前のMICからTE-031高用量（400mg 2回/日）が必要な患者を考慮する必要がある。

今回の第Ⅲ相比較試験の成績を表イ-16に当てはめると、胃潰瘍、十二指腸潰瘍とも有効性についてはB群とC群のHp除菌率が同程度であったことから「B群≒C群」、安全性についてもB群とC群の有害事象の発現率が同程度であったことから「B群≒C群」に該当すると考えられる。

したがって、TE-031の1日用量を200mg 2回/日～400mg 2回/日に変更することを検討し、Hp除菌療法前のMICからTE-031の高用量（400mg 2回/日）が必要な場合について考慮して、TE-031の用量を設定した。

以上のことから、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法では、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回又はAG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回のいずれの用量であっても高いHp除菌効果が得られること及び忍容性に問題のないことが示された。

## 2.2 外国における成績を使用可能であると判断した根拠

今回の申請に用いた外国（米国及び英国）の臨床試験成績は、外国と日本の両地域の外因性の民族的要因（医療習慣、臨床試験の実施方法等）が類似しており、両地域で実施されたAG/AMの2剤療法の成績（Hp除菌率及び副作用発現率）に大きな差はみられず、日本のAG 30mg 2回/AM 750mg 2回が米国のAG 30mg 2回/AM 1000mg 3回におおむね相当するものと考えられた。さらに、内因性の民族的要因（薬物動態等）にも大きく異なる傾向がみられないことが確認できたことから、外国の臨床試験データの日本への外挿が可能であり、今回の申請に使用可能であると判断した。

### (1) 外国で実施された臨床試験に基づいて作成された申請資料が日本に外挿可能であること

#### 1) 当該疾患に対する医療習慣の類似性

日本、米国及び英国とも、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者においてHp陽性である場合には、Hp除菌療法をすべきであると考えられている。Hp除菌療法は2種類の抗菌薬にPPIを併用する3剤療法が主流であると考えられている。Hp除菌療法の投与期間については、若干の相違がみられるものの、Hp陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍の患者に対してHp除菌療法を実施するとの考え方は、日本と米国及び英国で大きく変わらないものと考えられた。

## 2) 臨床試験の方法

対象は、日本、米国及び英国のいずれの国においても、Hp陽性であることは共通であったが、日本では胃潰瘍、十二指腸潰瘍を、米国では十二指腸潰瘍又は1年以内に十二指腸潰瘍の病歴を有するヒトを、英国では十二指腸潰瘍、胃炎を対象としており、若干異なっていた。対象、治験薬の投与期間、Hp除菌判定及び潰瘍再発の判定時期は、表イー17に示したとおりである。

表イー17 治験薬の投与とHp除菌判定、潰瘍再発の判定時期との関係

実施国 除菌治療 対象	治験薬の投与とHp除菌、再発の判定時期
日本 2剤療法 活動期の胃潰瘍	
日本 2剤療法 活動期の十二指腸潰瘍	
米国 2剤療法 3剤療法 十二指腸潰瘍又は 1年以内に十二指腸潰瘍の 病歴あり	
英国 3剤療法 十二指腸潰瘍又は 胃炎	

(注) 再発判定は日本では2剤療法のトー①～③、米国では3剤療法のトー④のみで実施

Hp除菌治療の期間は、日本と米国は2週間で共通していたが、英国は1週間であった。日本では崎田・三輪分類のA<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>に分類される活動期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象としておりHp除菌治療終了後に胃潰瘍：6週間、十二指腸潰瘍：4週間、引き続きAG-1749を投与し、その後4週間以上経過した後にHp除菌判定を実施している。米国では十二指腸潰瘍又は1年以内に十二指腸潰瘍の病歴を有するヒトを対象にしており、2週間のHp除菌治療終了後、4週間以上たってからHp除菌判定を実施している。英国では十二指腸潰瘍又は胃炎の患者を対象にしており、1週間のHp除菌治療終了後、4週間以上たってからHp除菌判定を実施している。このようにHp除菌治療開始からHp除菌判定までの期間及び再発の判定

までの期間は、日本の方が米国及び英国に比して4～6週間多く経過していることになる。この4～6週間の期間中に日本では潰瘍治療のためにAG-1749が単独投与されている。Hp除菌後にAG-1749等のPPIを投与することについては、前述（イ項：1.4（2）Hpと潰瘍治療を参照）のとおり、外国ではPPIの継続投与は不要であるとの報告もみられるが、疼痛緩和等の潰瘍の治療目標を満たすためには必要とする考えもあり、Hp除菌後の潰瘍治療については今後の検討が必要とされる部分であると考えられる。

AG-1749の単独投与がHp除菌判定に与える影響については少ないものと考えられる。すなわち、AG-1749は*in vitro*で若干の抗菌活性を示すものの臨床的にはHp除菌率：0～2%程度でありHp除菌効果はないものと考えられる。さらに、「ト項：用語の解説2.（4）Hpの形態変化が検出法に与える影響」に記載したように、AG-1749単独投与によりHpの形態変化（コッコイド）の可能性も考えられるが、AG-1749投与終了後4週間以上の経過観察の後にHp除菌判定を実施しているため、AG-1749の単独投与がHp除菌判定に与える影響は少ないと考えられる。

Hpの存在診断は、いずれも迅速ウレアーゼ試験で共通していたが、Hp除菌判定は日本と米国が培養法と組織診断法を組み合わせているのに対し、英国は<sup>13</sup>C-尿素呼気試験のみで判定している点が異なっていた。しかし、Hpの検出法のうち、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験、培養法及び組織診断法は感度、特異度とも高く、Hp除菌判定に与える検出法の相違の影響は少ないと考えられた。

これらのことから、臨床試験の方法はHp除菌治療終了後のPPI（AG-1749）投与、Hpの検出法等各国で若干異なる点はみられたが、おおむね外挿可能な範囲内であると考えられた。

### 3）AG-1749/AMPCの2剤療法での検討

AG-1749/AMPCの2剤療法は、日本及び米国の両国で臨床試験が実施された。前述のようにいずれもHp陽性であることは共通しており、Hpの存在診断及び除菌判定は同様の方法で行われていた。日本では、活動期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象としているため、2週間のHp除菌治療後も引き続きAG-1749を胃潰瘍では6週間、十二指腸潰瘍では4週間投与する試験方法であるが、米国では、十二指腸潰瘍の患者又は1年以内に十二指腸潰瘍の病歴を有するヒトを対象としているため、2週間のHp除菌治療後はAG-1749による潰瘍治療が実施されていない点が異なっていた。

AG-1749/AMPCの投与量は日本：AG 30mg 2回/AM 750mg 2回、米国：AG 30mg 2回/AM 1000mg 3回と異なるが、十二指腸潰瘍における有効性採用例のHp除菌率は、日本で（ト-③）59.3%（35/59）、米国で（ト-参①）56.9%（29/51）であり、ITT解析では日本で（ト-③）56.3%（36/64）、米国で（ト-参①）56.9%（29/51）で日米で同様のHp除菌率であった。このことから、Hp除菌率を指標にすると日本でのAG 30mg 2回/AM 750mg 2回は、おおむね米国のAG 30mg 2回/AM 1000mg 3回に相当するものと考えられた。

別途、米国で実施された6群比較試験（ト-④）でのAG 30mg 2回/AM 1000mg 3回のHp除菌率は有効性採用例で53.1%（26/49）、ITT解析で51.9%（27/52）であり、2剤療法のHpの除菌率が再現されているものと考えられた。

なお、同時に比較検討したAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌率は有効性採用例で93.6%（44/47）、ITT解析で94.0%（47/59）であり、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回にTE-031の500mg 2回を併用すると、有意にHp除菌率が高くなる（ $p < 0.001$ ；Cochran-

Mantel-Haenszel検定)ことが示された。

さらに、十二指腸潰瘍患者におけるHp除菌後の潰瘍再発率の検討については、日本では(ト一①) Hp除菌失敗例で76.2%が再発したのに対して、Hp除菌成功例では11.4%になり、米国では(ト一④) Hp除菌失敗例で46.5%が再発したのに対して、Hp除菌成功例では10.5%になった。すなわち、Hp除菌成功後に潰瘍の再発の危険性を軽減する傾向は日米で同様であり、Hp除菌成功例での潰瘍再発率についても日米で同程度であった。

#### 4) 臨床分離株における感受性の検討

日本及び米国においてHp除菌療法を開始する前に採取したHpの臨床分離株を用いて、AMPC及びTE-031に対する感受性分布を検討した。

その結果、AMPCでは日本： $MIC_{50} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.05 \mu\text{g/mL}$ 、米国： $MIC_{50} \leq 0.032 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} 0.064 \sim 0.094 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.064 \mu\text{g/mL}$ であり、日米間で感受性分布は同程度であった。

TE-031では日本： $MIC_{50} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ 、米国： $MIC_{50} \leq 0.032 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} 0.064 \sim 0.094 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.25 \sim 0.38 \mu\text{g/mL}$ であり、日本の臨床分離株が米国に比してやや高い感受性を示した。

#### 5) 薬物動態

AG-1749、AMPC及びTE-031を単独投与した場合の薬物動態について日本と米国で比較検討した。その結果、AG-1749はAUC、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ の変動が大きいものの、胃酸分泌抑制効果は同様であり、日米間で臨床効果に差がでるほどのものではないと判断した。AMPCは、 $C_{max}$ が日米間でほぼ同じであり、日米間で薬物動態に大きく異なる傾向はみられないと判断した。TE-031は、日本の薬物動態学的パラメータ(AUC、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ )が、米国よりも高値を示す傾向がみられた。AUC及び $C_{max}$ は、日本における1日用量800mgが米国における1日用量1000mgに相当する程度の差と考えられた。

また、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用時の薬物動態については、米国及び英国の臨床データパッケージに存在しなかったため、参考として日本とドイツで比較検討した。日本はAG 30mg/AM 1000mg/TE 400mgの1日2回7日間投与、ドイツはAG 30mg/AM 1000mg/TE 500mgの1日2回5日間投与であった。AG-1749、AMPC、TE-031とも薬物動態パラメータ(AUC<sub>0→12</sub>、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 及び $t_{1/2}$ )に大きな差はみられなかった。

このことから、日米間でAG-1749、AMPCは同様であり、TE-031は日本の1日用量800mgがドイツの1日用量1000mgに相当することが示唆された。

#### (2) 日本と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有する国において当該効能・効果等により、承認され、医療における相当の実績があり、その規制当局に対する承認申請に用いた資料が入手できること

米国における臨床試験は、規制当局(FDA)の承認を得てTAP社により実施された。TAP社は、武田薬品とAbbott社との合弁会社でありFDAに対する承認申請に用いた資料が入手可能である。Hp除菌に関するAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法は、1997年6月17日に承認されており広く使用されている。

英国における臨床試験は、規制当局の承認を得て、Lederle Laboratories社により実施された。これらのデータは、現在John Wyeth & Brother Limited. UK。(以下、Wyeth社)に継承され、

Wyeth社と武田薬品との契約により、英国規制当局に対する承認申請に用いた資料が入手可能である。Hp除菌に関するAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法は、1996年2月28日に承認されており広く使用されている。

### 2.3 米国及び英国の臨床試験データパッケージから4試験（米国：3試験、英国：1試験）を選択した理由

今回の3剤療法の申請資料として、米国及び英国それぞれHp除菌の承認申請に使用された試験のうち、米国にて実施されたAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法を含む3つの主要な試験〔試験番号：□□□-□□□（トー④）、□□□-□□□（トー⑤）、及び□□□-□□□（トー⑥）〕及び英国にて実施されたAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法を含む主要な試験〔試験番号：□□□□/□□□（トー⑦）〕を選択することが最も適切であると判断した。

トー④：AG-1749の単剤、AG-1749/AMPCの2剤（2用量）、AG-1749/TE-031の2剤（2用量）、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤による6群比較試験（米国；試験番号：□□□-□□□）

トー⑤：AG-1749/AMPC/TE-031の3剤、AMPC/TE-031の2剤による2群比較試験（米国；試験番号：□□□-□□□）

トー⑥：AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法における10日間投与と14日間投与による比較試験（米国；試験番号：□□□-□□□）

トー⑦：AG-1749/AMPC/TE-031、AG-1749/AMPC/MTZ、AG-1749/TE-031/MTZ、OPZ/AMPC/MTZによる4群比較試験（英国；試験番号：□□□□/□□□）

#### (1) 米国の3つの臨床試験を選択した理由

米国でHp除菌に関する承認を取得するうえで使用された26の臨床試験のうち、主要な試験とされたのは、5つの二重盲検比較試験（試験番号：□□□-□□□、□□□-□□□、□□□-□□□、□□□-□□□及び□□□-□□□）である。

これら5つの主要な試験のうち、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法に関して実施されたものは3試験（試験番号：□□□-□□□、□□□-□□□及び□□□-□□□）である。その他の2つの主要な試験（試験番号：□□□-□□□及び□□□-□□□）は3剤療法を含まない2剤療法のための試験であるため、今回の3剤療法の申請資料として選択しなかった。これらを除く21試験は、米国でHp除菌に関する承認を取得するうえで補助試験とされた。補助試験の内訳は、第I相試験が4試験（試験番号：□□□-□□□、□□□-□□□、□□□-□□□及び□□□-□□□）であり、残りの17試験は、英国でHp除菌に関する承認を取得するうえで主要試験とされた1試験（試験番号：□□□□/□□□）を除き、いずれもパイロット試験（1群あたり数例～30例未満）であった。

#### (2) 英国の1つの臨床試験を選択した理由

英国にてHp除菌に関する承認を取得するうえで使用された8つの臨床試験のうち、主要な試験とされたのは、3剤療法を検討したオープン比較試験（試験番号：□□□□/□□□）である。その他の7つの試験（いずれもオープン試験）は、英国でHp除菌に関する承認を取得するうえで補助試験とされ、いずれも2剤療法に関して実施されたパイロット試験（1群あたり14～53例未満）であったことから今回の3剤療法の申請資料として選択しなかった。

## 2.4 外国における成績

米国及び英国で実施された試験の成績は、表イー-18に示したとおりである。

表イー-18 米国及び英国における試験成績

章番号・ 国名	対象	用法・用量			投与 期間	Hp除菌率 % (除菌例数/対象例数)		副作用 % (発現例数/ 対象例数)
		AG-1749	AMPC	TE-031		有効性採用例	ITT解析	
4.1 米国	活動期十二指腸潰瘍又は十二指腸潰瘍歴のあるヘリコバクターピロリ陽性の患者	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	14日間	93.6 % (44/47)	94.0 % (47/50)	23.4 % (15/64)
		30mg 3回	—	—		1.9 % ( 1/53)	3.6 % ( 2/56)	13.0 % ( 9/69)
		30mg 2回	—	500mg 2回		57.1 % (28/49)	56.0 % (28/50)	22.7 % (15/66)
		30mg 2回	—	500mg 3回		75.0 % (36/48)	72.5 % (37/51)	33.3 % (22/66)
		30mg 2回	1000mg 3回	—		53.1 % (26/49)	51.9 % (27/52)	16.7 % (11/66)
		30mg 3回	1000mg 3回	—		76.5 % (39/51)	77.8 % (42/54)	26.2 % (17/65)
4.2 米国	活動期十二指腸潰瘍又は十二指腸潰瘍歴のあるヘリコバクターピロリ陽性の患者	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	14日間	87.7 % (57/65)	86.6 % (58/67)	18.9 % (14/74)
		—	1000mg 2回	500mg 2回		73.5 % (50/68)	71.8 % (51/71)	36.1 % (30/83)
4.3 米国	活動期十二指腸潰瘍又は十二指腸潰瘍歴のあるヘリコバクターピロリ陽性の患者	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	14日間	85.0 % (96/113)	88.0 % (103/117)	33.8 % (46/136)
		30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	10日間	83.7 % (103/123)	85.9 % (110/128)	37.8 % (56/148)
4.4 英国	十二指腸潰瘍及び/あるいは胃炎のあるヘリコバクターピロリ陽性の患者	30mg 2回	1000mg 2回	250mg 2回	7日間	90.4 % (103/114)	89.7 % (104/116)	38.1 % (48/126)
		30mg 2回	1000mg 2回	MTZ 400mg 2回		73.5 % ( 83/113)	72.5 % ( 87/120)	45.5 % (60/132)
		30mg 2回	MTZ 400mg 2回	250mg 2回		90.8 % ( 99/109)	90.4 % (103/114)	40.5 % (49/121)
		OPZ 20mg 2回	1000mg 2回	MTZ 400mg 2回		83.2 % ( 89/107)	81.7 % ( 94/115)	43.4 % (56/129)

(注) OPZ：オメプラゾール、MTZ：メトロニダゾール

米国では、AG-1749、AMPC、TE-031の組み合わせによるHp除菌率が、客観的に評価されていなかったことから、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法、AG-1749の単独療法、AG-1749/AMPCの2剤療法（2用量）及びAG-1749/TE-031の2剤療法（2用量）をまとめて比較する6群間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌率は93.6%（44/47）であり、2剤療法より有意に高いHp除菌率を示すことが明らかになった。また、Hp除菌療法終了4週後に除菌の成功又は失敗を判定し、Hp除菌療法終了6カ月後の潰瘍再発率を検討した。その結果、Hp除菌に失敗した場合の潰瘍再発率が46.5%であったのに対して、Hp除菌に成功した場合は10.5%であった。なお、米国の3試験において試験開始時にTE-031耐性菌がそれぞれ4.8%（19例/396例；□□□-□□□）、9.6%（15例/157例；□□□-□□□）、6.0%（17例/284例；□□□-□□□）に認められた。



さらに、抗菌薬にAG-1749を併用する意義を明確にするために、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法とAMPC/TE-031の2剤療法を比較する2群間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、抗菌薬にAG-1749を併用するとHp除菌率が有意に高くなることが明らかになった。

米国においてはHpを確実に除菌することに主眼を置いて除菌療法の期間を14日間として、臨床試験を進めてきた。これに対して英国をはじめとする欧州各国では、Hp除菌療法の期間を7日間として臨床試験を進めており、7日間投与によっても十分にHp除菌が可能であることが明らかにされてきた。そこで、米国においても除菌療法の期間を短縮することの検討を開始し、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法による10日間投与と14日間投与を比較する2群間の二重盲検比較試験が実施された。その結果、Hp除菌率及び副作用の発現率に両群間で有意な差は認められなかったため、除菌療法の期間は10日間又は14日間のいずれでもよいことが明らかになった。

英国では、AMPC、MTZ、TE-031等の抗菌薬から2種類を選択して、PPIであるAG-1749又はOPZと併用する3剤療法が7日間投与により実施された。その結果、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 250mg 2回の7日間投与による3剤療法のHp除菌率は90.4%であったことから、除菌療法の期間は7日間でもよいことが明らかになった。

その後、文献的にAG-1749及びAMPCに併用するTE-031の用量についてのMeta-analysisが実施された<sup>115)</sup>。Hp除菌率は、ITT解析ではTE 250mg 2回で80%、TE 500mg 2回で90%であり、TE 500mg 2回の方が有意 ( $p = 0.0033$ ) に高いHp除菌率を示し、有害事象の発現率は、TE 250mg 2回で12.4%、TE 500mg 2回で12.5%と差がみられなかった。

このようにTE 500mg 2回では、90%以上のHp除菌率が得られる可能性が高いことに加えて、低用量のTE-031を含む3剤療法では、Hp除菌に失敗した場合のTE-031に対する耐性菌の問題を考慮して、英国においてもクラリスロマイシン (TE-031) 500mg 2回がよりよい用量であるとした。

---

引用文献

- 115) Lee J. et al : Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection ? A review of consensus conferences and guidelines. Gastroenterol. 113, s 99-s 106 (1997)

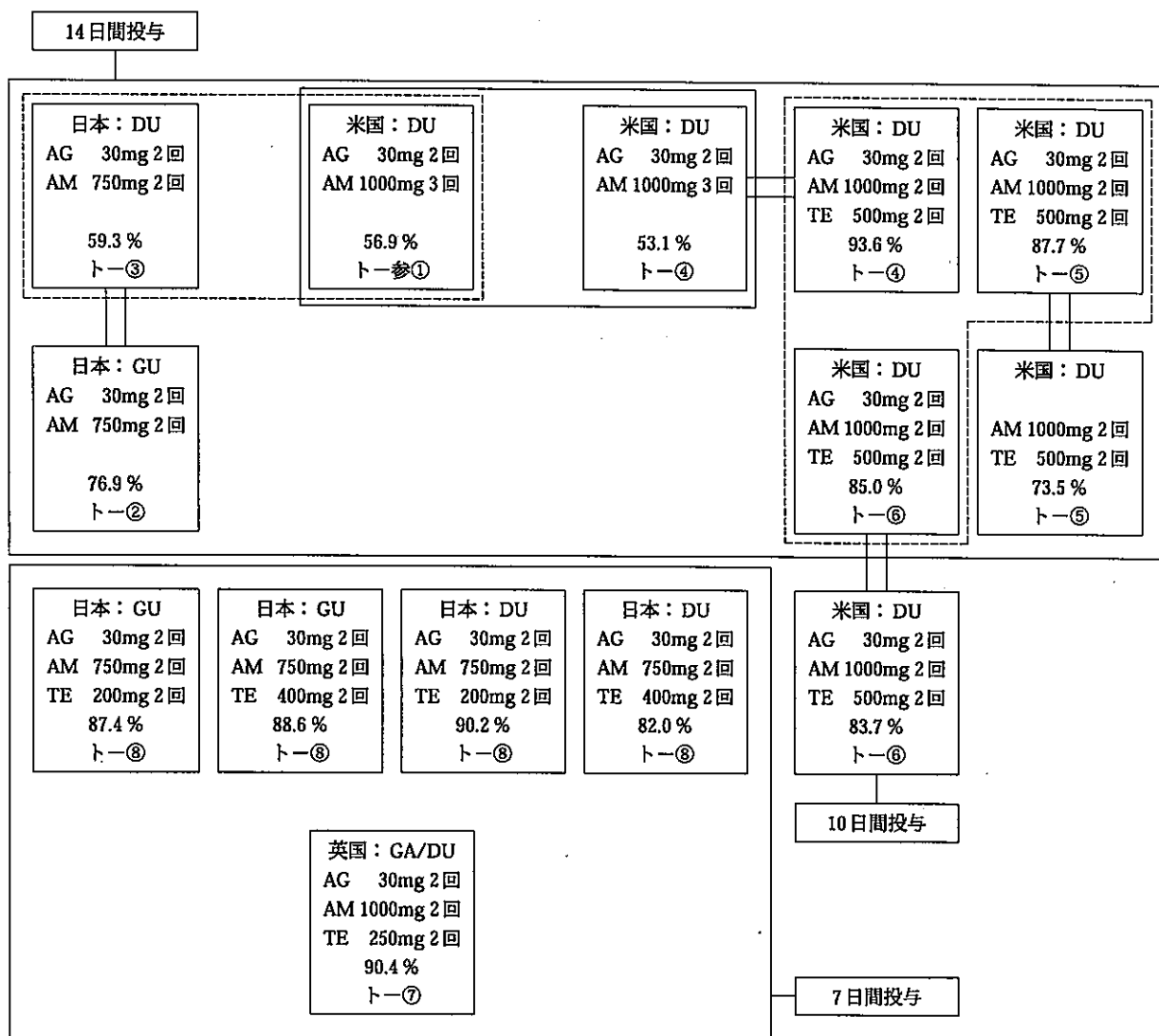
## 2.5 ブリッジングのまとめ

AG-1749/AMPCの2剤療法では日本と米国で同様の成績が得られており、日本のAG 30mg 2回/AM 750mg 2回（ト一③）が米国のAG 30mg 2回/AM 1000mg 3回（ト一参①）に概ね相当することが示され、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対してHp除菌治療を実施することは日本と海外（米国及び英国）で共通していることから、Hp除菌効果を指標にしてブリッジングが可能であると考えた（図イ一7）。

米国で実施したAG-1749/AMPCの2剤療法（ト一参①）、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法を含む6群比較試験（ト一④）では、AG-1749/AMPCの2剤療法のHp除菌効果に再現性があることが確認され、さらに同試験でのAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌率が93.6%と高く、AG-1749/AMPCの2剤療法より有意に優れることが明らかになった。

3剤療法の米国での用法・用量はAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 500mg 2回の14日間投与であった。米国では、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 500mg 2回とAM 1000mg 2回/TE 500mg 2回の14日間投与の比較試験の結果、AG-1749を併用することによりHp除菌率は高くなることを確認し（ト一⑤）、AG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 500mg 2回の10日間と14日間の比較試験より投与期間は10日間であっても、Hp除菌率は変わらないことが示された（ト一⑥）。これらの試験はいずれも二重盲検法で実施され、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌率は有効性採用例で83.7～93.6%、ITT解析で85.9～94.0%と再現性のある成績であった。また、Hp除菌療法によりHpが除菌されると潰瘍再発の危険性を軽減する傾向も日米で同様の成績であった（ト一①、ト一②及びト一③）。

英国でのAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 250mg 2回7日間投与の3剤療法によるHp除菌率は、有効性採用例で90.4%、ITT解析で89.7%であった（ト一⑦）。英国では、TE-031の1回用量が250mgであったが、米国の成績及びMeta-analysisの結果に基づいて1回用量500mgまで併用可能とした。また、臨床分離株でのMICは日米で同様であり、薬物動態の成績からTE-031については、日本の400mg 2回が米国の500mg 2回に概ね相当することが示唆された。



(注) GU：胃潰瘍、DU：十二指腸潰瘍、GA：胃炎、%は除菌率

図イー7 海外データのブリッジング

## 2.6 クラリスロマイシン (TE-031) の用量に関する Meta-analysis

J.Q.Huangら<sup>116)</sup>は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃炎を対象としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、クラリスロマイシン (TE-031) 及びメトロニダゾール (MTZ) 又はアモキシシリン (AMPC) の3剤を7日間併用するHp除菌療法のMeta-analysis (82試験) を実施し、Hp除菌療法にとってはTE-031の1日用量が重要であることを述べている。

TE-031の用量として250mg 2回/日と500mg 2回/日を比較した結果は、表イ-19に示したとおりである。各試験をプールして全体的にみると250mg 2回/日で83.3% (593/712、95% CI: 77.4%~89.1%)、500mg 2回/日で89.5% (2056/2298、95% CI: 86.9%~92.0%)であり、500mg 2回/日のHp除菌率が有意に高かった。(p<0.0001)。有害事象の発現率は調査可能であった症例数が異なるものの、250mg 2回/日では313例の21.3%、500mg 2回/日では1409例の22.0%であった。除菌不十分であるとTE-031には耐性化が懸念される。すなわち、不完全なHp除菌ではHpがTE-031等に対して耐性化する可能性があるため、TE-031等の抗菌薬は安全性に問題がなければ、できるだけ高用量を用いて短期間に、より確実にHpを除菌することが必要である。

したがって、本文献ではできるだけHp除菌率の高い用量を選択するべきであるとの考え方により、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法によるTE-031の用量は500mg 2回/日を推奨している。

表イ-19 全体をプールした解析 (文献116より転載)

Table 1. Pooled analysis of combination therapies for *H. pylori* eradication with a proton pump inhibitor, clarithromycin and metronidazole or amoxicillin given for 7 days

Regimen	N.arms	Per protocol		Intention-to-treat	
		N/N.evaluated	% cure (95% CI)	N/N.treated	% cure (95% CI)
PMC	55	2388/2676	89.2 (86.8-91.7)	2522/2893	87.2 (84.8-89.5)
C250 mg	40	1621/1831	88.5 (85.5-91.5)	1784/2057	86.7 (83.9-89.6)
PPI q.d.s.	13	483/581	83.1 (76.7-89.6)	478/585	81.7 (75.5-87.9)
PPI b.d.	27	1138/1250	91 (88.4-93.6) <sup>a</sup>	1306/1472	88.7(86.1-91.3) <sup>a</sup>
C500 mg*	15	767/845	90.9 (87-94.5) <sup>b</sup>	738/836	88.3 (84-92.5) <sup>c</sup>
PAC	55	2649/3010	88 (85.3-90.7)	2726/3221	84.6 (81.6-87.7)
C250 mg	16	593/712	83.3 (77.4-89.1)	599/766	78.2 (71.2-85.2)
PPI q.d.s.	5	136/181	75.1 (60.5-89.7)	136/195	69.7 (51.9-87.6)
PPI b.d.	11	457/531	86.1(81.9-90.4) <sup>a</sup>	463/571	81.1 (75.3-86.9) <sup>a</sup>
C500 mg	39	2056/2298	89.5 (86.9-92) <sup>d</sup>	2127/2455	86.6 (81-89.3) <sup>d</sup>
PPI q.d.s.	1	23/28	82.1 (NA)	23/28	82.1 (NA)
PPI b.d.	38	2033/2270	89.6 (87-92.1)	2104/2427	86.7 (84-89.4)

P, PPI, proton pump inhibitor; M, metronidazole; C, clarithromycin; A, amoxicillin; q.d.s., once daily; b.d., twice daily; N.arm, number of treatment arms; N/N.evaluated, number/number evaluated; N/N.treated, number/number treated; NA, not available. \*PPI b.d. was used in all studies. <sup>a</sup>P ≤ 0.001 vs. PPI q.d.s.; <sup>b</sup>P = 0.082 vs. C250 mg; <sup>c</sup>P = 0.259; <sup>d</sup>P < 0.0001 vs. C250 mg.

### 引用文献

- 116) Huang J.Q., Hunt R.h. : The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection : a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 13, 719-729 (1999)

なお、試験計画別の解析は表ト-20に示したとおりである。このなかでPPIを2回/日投与した試験に限定すると、Hp除菌率は若干高くなり250mg 2回/日で86.1% (451/531、95% CI: 81.9%~90.4%)、500mg 2回/日で89.6% (2033/2270、95% CI: 87.0%~92.1%)となり、randomized controlled trials (RCT) に限定すると250mg 2回/日で85.8% (224/261、95% CI: 76.6%~95.1%)、500mg 2回/日で89.3% (812/909、95% CI: 85.7%~93.0%)となる。

表イ-20 試験計画別の解析 (文献116より転載)

Table 4. Effect of study design on *H. pylori* eradication rates

Study design	N.arms	Per protocol		Intention-to-treat	
		N/N.evaluated	% cure (95% CI)	N/N.treated	% cure (95% CI)
PMC250 mg	40	1621/1831	88.5 (85.5-91.5)	1784/2057	86.7 (83.9-89.6)
RCT	24	916/1012	90.5 (87.5-93.5)	1112/1261	88.2 (85.2-91.1)
PPI q.d.s.	4	129/153	84.3 (79.5-89.1)	129/156	82.7 (78.1-87.3)
PPI b.d.	20	787/859	91.6 (88.2-95.1) <sup>a</sup>	983/1105	89 (85.7-92.3) <sup>b</sup>
Cohort/open	16	705/819	86.1 (80.5-91.7) <sup>c</sup>	672/796	84.4 (78.7-90.1) <sup>d</sup>
PPI q.d.s.	9	354/428	82.7 (73.3-92.1)	349/429	81.4 (72.2-90.5)
PPI b.d.	7	351/391	89.8 (86.2-93.3) <sup>e</sup>	323/367	88 (84.8-91.2) <sup>f</sup>
PMC500 mg*	15	767/845	90.9 (87-94.5)	738/836	88.3 (84-92.5)
RCT	7	520/568	91.6 (87.2-95.9)	448/499	89.8 (85.2-94.4)
Cohort/open	8	247/277	89.2 (82.9-95.5) <sup>g</sup>	290/337	86.1 (79.4-92.7) <sup>h</sup>
PAC250 mg	16	593/712	83.3 (77.4-89.1)	599/766	78.2 (71.2-85.2)
RCT	9	360/442	81.4 (72.1-90.8)	365/481	75.9 (64.5-87.3)
PPI q.d.s.	5	136/181	75.1 (60.5-89.7)	136/195	69.7 (51.9-87.6)
PPI b.d.	4	224/261	85.8 (76.6-95.1) <sup>i</sup>	229/286	80.1 (65.9-94.2) <sup>j</sup>
Cohort/open*	7	233/270	86.3 (81.8-90.8) <sup>k</sup>	234/285	82.1 (77.3-86.9) <sup>l</sup>
PAC500 mg	39	2056/2298	89.5 (86.9-92)	2127/2455	86.6 (81-89.3)
RCT	15	835/937	89.1 (85.6-92.7)	812/957	84.8 (80.9-88.8)
PPI q.d.s.	1	23/28	NA	23/28	NA
PPI b.d.	14	812/909	89.3 (85.7-93)	789/929	84.9 (80.7-89.2)
Cohort/open*	24	1221/1361	89.7 (86.2-93.2) <sup>m</sup>	1315/1498	87.8 (84.3-91.3) <sup>n</sup>

P, proton pump inhibitor; M, metronidazole; C, clarithromycin; A, amoxicillin; N, arms, number of treatment arms; N/N, evaluated, number cured/number evaluated; N/N, treated, number cured/number treated. \*proton pump inhibitor b.d. was used in all studies.

<sup>a</sup>P = 0.0071 vs. proton pump inhibitor q.d.s.; <sup>b</sup>P = 0.00326; <sup>c</sup>P = 0.003 vs. RCT; <sup>d</sup>P = 0.014 vs. RCT; <sup>e</sup>P = 0.0036 vs. proton pump inhibitor q.d.s.; <sup>f</sup>P = 0.0098 vs. proton pump inhibitor q.d.s.; <sup>g</sup>P = 0.3197 vs. RCT; <sup>h</sup>P = 0.1004 vs. RCT; <sup>i</sup>P = 0.0066 vs. proton pump inhibitor q.d.s.; <sup>j</sup>P = 0.0093 vs. proton pump inhibitor q.d.s.; <sup>k</sup>P = 0.1144 vs. RCT; <sup>l</sup>P = 0.0438 vs. RCT; <sup>m</sup>P = 0.6456 vs. RCT; <sup>n</sup>P = 0.5763 vs. RCT.

## 2.7 ヘリコバクター・ピロリの耐性化

日本（ト一⑧）及び米国（ト一④）においては、Hp除菌療法を開始する前に採取したHp臨床分離株のAMPC及びTE-031に対する感受性分布を検討している。

AMPCに対する感受性は日本では $MIC_{50} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} \leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/mL}$ 、米国では $MIC_{50} \leq 0.032 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} \leq 0.032 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.064 \mu\text{g/mL}$ であり、日米間で感受性分布は同程度であった。

TE-031に対する感受性は日本では $MIC_{50} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} \leq 0.025 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ 、米国では $MIC_{50} \leq 0.032 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{80} 0.064 \sim 0.094 \mu\text{g/mL}$ 、 $MIC_{90} 0.25 \sim 0.38 \mu\text{g/mL}$ であり、日本の臨床分離株が米国に比してやや高い感受性を示した。

日本の第Ⅲ相比較試験（ト一⑧）において胃の前庭部及び体部から得られた臨床分離株のうちTE-031に対する時点別の感受性分布は、図イー8に示したとおりである。

治験開始時には、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともTE-031の $MIC_{90}$ は $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ であり良好な抗菌力を示した。

Hp除菌失敗例から得られた治験薬投与終了1カ月後の感受性分布では、得られた臨床分離株が5～16株と少ないものの、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともTE-031の耐性株( $MIC \geq 1.56 \mu\text{g/mL}$ )の割合が高かった。

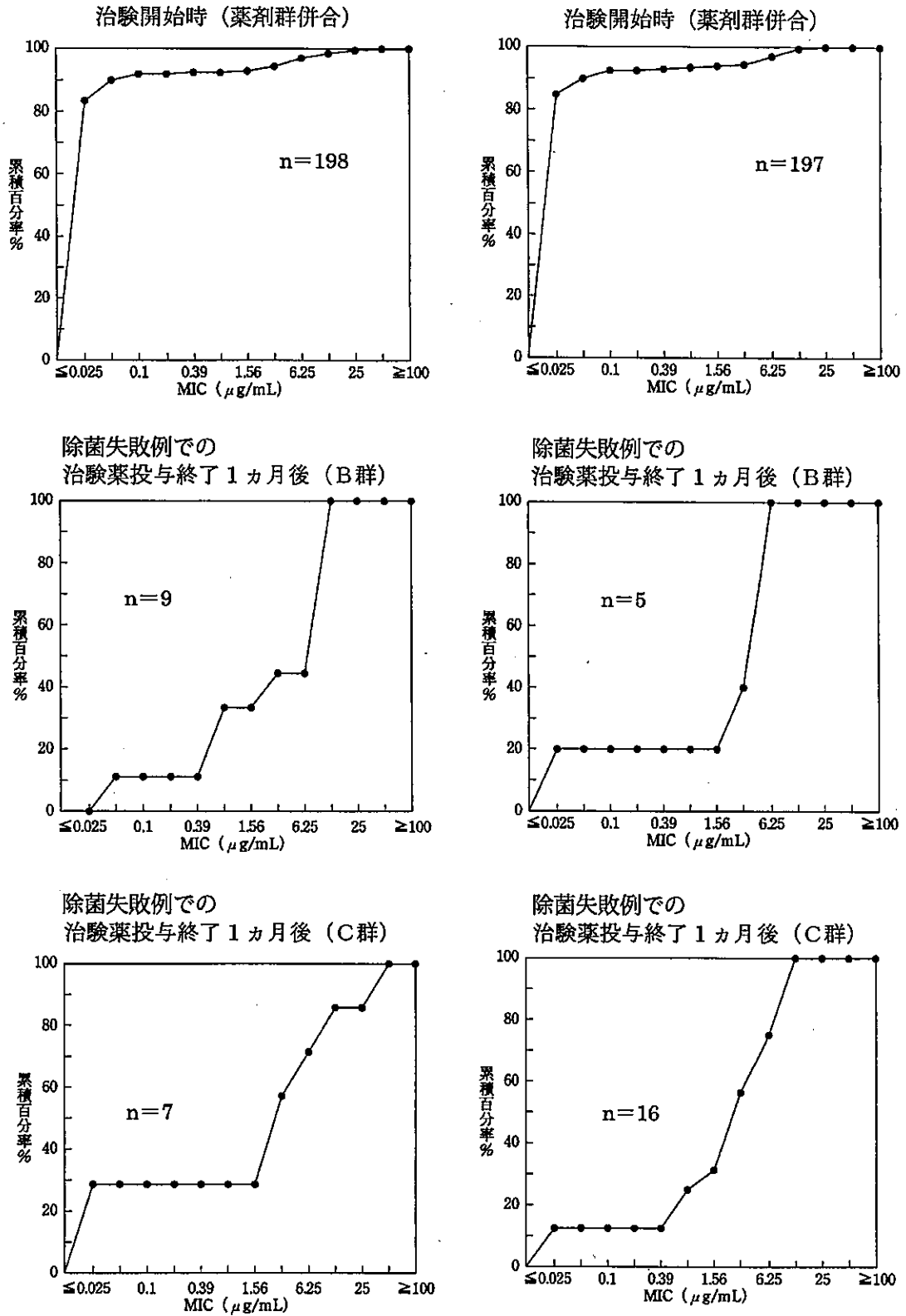
このようにB群、C群<sup>(注)</sup>のHp除菌失敗例においてTE-031耐性株の割合が高くみられることから、3剤併用療法でのHp除菌失敗によりTE-031耐性株の増加を招くことが懸念される。

(注) 日本で実施した第Ⅲ相比較試験の薬剤群は下表のとおり。

薬剤群	AG-1749	AMPC	TE-031
A群（対照薬群）	30mg 2回/日	—	—
B群（被験薬群）	30mg 2回/日	750mg 2回/日	200mg 2回/日
C群（被験薬群）	30mg 2回/日	750mg 2回/日	400mg 2回/日

〈胃潰瘍〉

〈十二指腸潰瘍〉



図イ-8 TE-031に対する臨床分離株の時点別感受性分布

(注) B群: AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回  
C群: AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回

一般にTE-031については、Hpに対して、*in vitro*で優れた抗菌力を示すが、Hp除菌の失敗により感受性が低下することが知られている。

Adamekら<sup>117)</sup>は、クラリスロマイシン (TE-031) のHp除菌療法前後での耐性 (MIC > 1mg/L) 変化を検討し、一次耐性は2% (3/172) であったが、Hp除菌療法後の二次耐性は29% (2/7) に増加することを報告している。この報告ではアモキシシリン (AMPC) は一次耐性 (0/172)、二次耐性 (0/32) とともに0%であった。

Caylaら<sup>118)</sup>は、除菌前の一次耐性は9.7% (10/103) であり、TE-031を含む除菌療法後のTE-031耐性菌に対するHp除菌率は30% (3/10) と感受性菌の82.2% (77/93) に比べて減少し、Hp除菌失敗例では二次耐性が68.7% (11/16) に誘導されたことを報告している。

Buckleyら<sup>119)</sup>は、オメプラゾール (OPZ) + TE-031 + メトロダゾール (MTZ) の3剤併用試験において、一次耐性は3.4%であったのに対して、Hp除菌による二次耐性は58.3%に増加することを報告している。

日本においても、Hoshiyaら<sup>120)</sup>は、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回を7日間投与したときに、投与前にTE-031感受性であった症例では80.0% (48/60)、TE-031耐性であった症例では33.3% (1/3) のHp除菌率であったことから、TE-031の耐性菌分離例は感受性菌分離例よりHp除菌率が低くなり、Hp除菌失敗例は頻りに耐性菌が検出されることを報告している。

TE-031は一般感染症に対して広く使用されており、今後は一次耐性が増加する可能性は否定できない状況である。

TE-031の一般細菌に対する耐性化の機序としては、一般的にはマクロライド系抗菌薬の標的部位の質的变化、細胞膜の透過性の変化、薬剤の不活性化等が知られている。Versalovicら<sup>121)</sup>は、TE-031のHp耐性化はHpの23S r RNA 遺伝子の2143又は2144番のアデニン (A) からグアニン (G) へのpoint mutation (点突然変異) によるものであると報告した。その後の検討によりHpのTE-031耐性の95%以上は、これらの突然変異によって説明が可能とされており、Maedaら<sup>122)</sup>は、Hpの感染診断とTE-031耐性の有無を同時に実施する方法を開発している。しかし、遺伝子診断法を用いるため、一般の臨床現場には未だ広く普及していないのが現状である。

このような診断技術を利用して薬剤耐性についてHp除菌療法を実施する前に調査したうえで、適切な抗菌薬の組み合わせと用量を選択することが理想的である。

しかしながら、Hp除菌の対象となるすべての患者において予め抗菌薬の感受性を調べることは非現実的であることから、まず最初は最もHp除菌率が高いと考えられる十分量のPPIと複数の抗菌薬の組み合わせにより確実に除菌できる治療法を選択して除菌することが重要である。

次に除菌失敗例に対しては、症例ごとに種々の抗菌薬に対するMICの調査など、除菌に失敗した原因を調べて、その対策を講じることにより最後まで除菌するよう努めることが必要である。

#### 引用文献

- 117) Adamek R.J. et al. : Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to claritromycin, metronidazole and amoxicillin - Influence on treatment outcome. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 386 - 389 (1998)
- 118) Cayla R. et al. : Pre and post-treatment clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains : a key factor of treatment failure. *Gut* **37** (suppl.1), A55 (1995)
- 119) Buckley M.J. et al. : Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance. *Dig. Dis. Sccl.* **42**, 2111 - 2115 (1997)
- 120) Hoshiya S. et al. : Relationship between eradication therapy and clarithromycin - resistant *Helicobacter pylori* in Japan. *J. Gastroenterol.* **35**, 10 - 14 (2000)
- 121) Versalovic J. et al. : Mutations in 23S r RNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 477 - 480 (1996)
- 122) Meada S. et al. : *Helicobacter pylori*-specific nested-PCR assay for the detection of 23S rRNA mutation associated with clarithromycin resistance. *Gut* **43**, 317 - 321 (1998)



## 2.8 申請の根拠のまとめ

AG-1749/AMPCの2剤療法では日本と米国で同様の成績が得られており、日本のAG 30mg 2回/AM 750mg 2回が米国のAG 30mg 2回/AM 1000mg 3回におおむね相当することが示され、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対してHp除菌治療を実施することは日本と外国（米国及び英国）で共通していることから、Hp除菌効果を指標にしてブリッジングが可能であると考えた。

日本におけるAG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法は、米国及び英国の臨床試験の成績をブリッジングすることにより、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回を7～10日間投与するのが適切であると考え、1999年2月に申請した。

この時点では、日本の第Ⅲ相比較試験はHp除菌療法の有効性を検証し、あわせてTE-031の臨床用量を推定すべく実施中であった。このような状況で申請に至った経緯は前述（1.2申請するに至った契機）のとおりである。

申請後、1999年6月の調査会では、TE-031を含む3剤併用の国内臨床データがないことから、対象データ（3剤併用）が存在しない場合のブリッジングの取扱いが問題となった。本申請の場合は、2剤併用療法の国内及び海外の用量設定試験でのブリッジングがなされ、国内でのAG-1749及びAMPCの至適用量は検証されており、TE-031の追加により、2剤併用よりも3剤併用の方がHp除菌率の上昇が期待されることが、海外の臨床試験成績から科学的に推測可能であることから、全体としてのブリッジングは妥当であると考えられた。しかしながら、クラリスロマイシンの臨床用量が設定されていないことから、日本での第Ⅲ相比較試験の成績が提出されてから、継続審議することとされた。

日本の第Ⅲ相比較試験は、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌に対する有効性の検証とTE-031の用量を検討することを目的として、AG-1749単独群（A群）、TE-031の200mg 2回/日を含む3剤併用群（B群）及びTE-031の400mg 2回/日を含む3剤併用群（C群）を7日間投与する3群間の二重盲検比較試験であった。なお、治験開始時のHp存在診断及び除菌判定時のHp検出方法は、現在日本ヘリコバクター学会で作成中のガイドライン案に記載の内容と同様であり、米国及び英国での臨床試験で用いられた方法と概ね類似しており、海外データを使用し国内データと合わせて評価するうえで問題にならないものと考えられた。

日本の第Ⅲ相比較試験の統計解析計画では、解析目的として3剤併用による有効性及び安全性をAG-1749単独投与群との二重盲検群間比較法によりそれぞれ検討することとし、以下の2つの命題を設定した。

- |  |
|--|
| 命題1. 3剤併用の有効性の検証（「B群又はC群のいずれかのHp除菌率がA群より高い」）             |
| 命題2. 3剤併用時のTE-031の臨床用量の検討（「B群及びC群のうち、Hp除菌率が優れているのはどちらか」） |

すなわち、主解析として、まず命題1の主要評価項目であるHp除菌率について、基本解析対象集団におけるA群とB群、A群とC群の群間差を検討し、B群及びC群がA群に比べて有意に優れることが検証された場合、命題2のB群とC群のいずれを臨床用量として推奨できるかについて治験実施計画書適合例において検討するものであった。

開封の結果、基本解析対象集団において、胃潰瘍でのHp除菌率は、C群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回）89.2%（83/93）及びB群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回）87.5%（84/96）がA群（AG 30mg 2回）0%（0/48）より、有意に高かった（いずれも $p \leq 0.0001$ ）。

十二指腸潰瘍でのHp除菌率は、C群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回）83.7%（82/98）及びB群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回）91.1%（82/90）がA群（AG 30mg 2回）4.4%（2/45）より、有意に高かった（いずれも $p \leq 0.0001$ ）。

このように、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれにおいても、B群及びC群ともにA群に比較して有意に高いHp除菌率であったことから、命題1については、「TE-031の用量が200mg 2回/日及び400mg 2回/日の3剤療法は、いずれもHp除菌に対して有効であることが検証された」との解答が得られたと考える。

今回の第Ⅲ相比較試験の統計解析計画では、TE-031の用量については、3剤療法がHp除菌効果を有することが検証された場合に限り400mg/日又は800mg/日いずれの用量が、臨床用量として選択可能であることを示唆することができるように計画されていた。

TE-031の用量検討のために重視した治験実施計画書適合例による解析では次のような結果であった。

胃潰瘍では、C群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回）88.6%（78/88）、B群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回）87.4%（76/87）とTE-031の400mg 2回/日のHp除菌率が200mg 2回に比べて僅かに高かったが、有意な差は認められなかった（ $p = 0.9777$ ）。

十二指腸潰瘍では、C群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回）82.0%（73/89）、B群（AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回）90.7%（78/86）とTE-031の200mg 2回/日のHp除菌率が400mg 2回に比べてやや高かったが、有意な差は認められなかった（ $p = 0.1476$ ）。

このことから、命題2については「TE-031の用量として胃潰瘍では400mg 2回/日、十二指腸潰瘍では200mg 2回/日が臨床用量として選択可能であるとの示唆が得られた」と考える。

安全性については、日本の第Ⅲ相比較試験の有害事象の発現頻度を国内の2剤療法の成績と比較すると、下痢・軟便等の消化器症状は3剤療法が2剤療法に比べてやや多かったものの、臨床検査値異常変動等に大きな差はみられず、臨床的に特に問題となるものではなかった。また、予め発現することが海外データ等から推定された下痢については、TE-031のいずれの用量においても、米国での発現頻度に比較してその頻度は数値的に少なかった。

このように有効性（Hp除菌率）及び安全性（副作用の発現頻度、特に下痢等の発現頻度）は、いずれも薬剤群間（特に、B群とC群）で大きな差はない（ $B群 \approx C群$ ）と考えられた。すなわち、前述の「TE-031の臨床用量に対する考え方」（表イー-16）に照らして考えると、「TE-031の1日用量を200mg 2回/日～400mg 2回/日と変更することを検討する」に該当する。

この第Ⅲ相比較試験では、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法のHp除菌に対する有効性を検証することを主体として計画しており、B群（TE-031の200mg 2回/日を含む3剤療法）とC群（TE-031の400mg 2回/日を含む3剤療法）との間で有効性（Hp除菌率）に差を見出すための治験デザインではなかった。そこで、前述のようにこの第Ⅲ相比較試験の開封前に「TE-031の臨床用量に対する考え方」（表イー-16）を作成し、本申請が海外データのブリッジングを含めてなされていること、海外でHp除菌療法に関するMeta-analysisの成績が報告されていること及びHpの耐性

菌や低感受性菌の出現等が懸念されること等を考慮して、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法におけるTE-031の臨床用量を設定することとしていた。

まず、海外ではMeta-analysisの成績から、プロトンポンプ阻害薬（PPI）とAMPC及びTE-031の3剤療法でのTE-031の用量は250mg 2回/日より500mg 2回/日の方がHp除菌率が有意に高く、不完全なHp除菌は耐性菌を増加させる可能性が高いとして、一般に500mg 2回/日が選択されている。このように日本より先にHp除菌療法が承認されている諸外国では、高用量のTE 500mg 2回/日（日本の400mg 2回/日に相当）を臨床用量としている。また、不完全なHp除菌により耐性菌や感受性の低下した（抗菌薬が効きにくくなった）菌の増加が懸念されることも考えられる。

日本の第Ⅲ相比較試験の成績からは、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法におけるTE-031の用量は、200mg 2回/日でも十分にHp除菌が可能であることが示唆されていることから、臨床用量としてはAG-1749 30mg 2回/AMPC 750mg 2回/TE 200mg 2回とするのが妥当と考えられる。しかしながら、海外の成績からTE-031の臨床用量として400mg 2回/日が適切であることが推定でき、日本で実施した第Ⅲ相比較試験においてもAG-1749単独群に比較してTE-031の200mg 2回/日と同様にTE-031の400mg 2回/日を含む3剤療法群は有意にHp除菌率が高かったことから、積極的に400mg 2回/日を棄却することはできないものと考えられる。

以上のことから、日本でのAG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法の用法・用量については、申請時のAG-1749 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 400mg 2回を見直し、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200mg 2回が適切であり、TE-031については必要に応じて適宜増量可能とすることが妥当であると判断した。

なお、投与期間については、米国は10～14日間、英国は7日間であり、7日間と10日間を直接的に比較した成績がなかったため、米国の成績を重視して7～10日間として申請した。しかし、日本で実施した第Ⅲ相比較試験により7日間投与で200mg 2回/日と400mg 2回/日のいずれにおいても十分なHp除菌率が得られたことから、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤によるHp除菌療法の投与期間は7日間が妥当であると判断した。

### 3. 特徴及び有用性

#### 3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

(1) AMPC及びTE-031はヘリコバクター・ピロリに対して強い抗菌力を有する

Hpに対するAMPC及びTE-031のMIC<sub>50</sub>はそれぞれ0.025及び0.05 µg/mL、MIC<sub>80</sub>は共に0.1 µg/mLであり、両薬剤は他の抗菌薬に比して小さいMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>80</sub>値を示した。

(2) TE-031は、中性 (pH7.3) で強い抗菌力を示す

Hpに対するTE-031の抗菌力はpHの影響を強く受け、中性 (pH7.3) ではMICが≤0.015 µg/mL、酸性 (pH5.5) ではMICが0.25 µg/mLであった。

(3) AMPC及びTE-031にAG-1749を併用すると相乗作用又は相加作用による強い抗菌力を示す

Hpに対するAG-1749/AMPC及びAG-1749/TE-031の併用効果を交差力価測定法で検討したところ、AG-1749との併用により、AMPC及びTE-031の抗菌力に相乗作用又は相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。

(4) AMPCとTE-031の併用は相乗作用又は相加作用を示す

Hpに対するAMPC/TE-031の併用効果を交差力価測定法で検討したところ、各薬剤濃度が高くなることでHpの発育が阻止された菌株の割合が高くなった。またAMPC/TE-031の併用における抗菌力に相乗作用又は相加作用が認められ、拮抗作用は認められなかった。

(5) AMPC及びTE-031の標的部位内濃度はAG-1749併用により増加する

ラットに<sup>14</sup>C-AMPC及び<sup>14</sup>C-TE-031を経口投与後のHpの主要な生息部位である胃組織中濃度は血漿中濃度に比べて著しく高かった。これらの胃内濃度はAG-1749併用投与により増加した。

#### 3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

(1) 3剤療法のHpに対する除菌率は83.7%～91.1%である

日本の第Ⅲ相比較試験でHp陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者において、AG 30mg 2回/AM 750mg 2回/TE 200～400mg 2回を7日間経口投与する3剤療法により、83.7%～91.1%のHp除菌率が得られた (ト-⑧)。これは、米国及び英国での臨床試験におけるAG 30mg 2回/AG 1000mg 2回/TE 250～500mg 2回を7～14日間経口投与したときの83.7%～93.6%と同様に高いHp除菌率であった。

(2) AG-1749を併用するとAMPC及びTE-031のHpに対する抗菌力を十分に発揮させる

AMPC及びTE-031にAG-1749を併用したときのAG-1749によるHp除菌の補助については、米国においてAM 1000mg 2回/TE 500mg 2回又はAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 500mg 2回を14日間投与する二重盲検比較試験により検討された (ト-⑤)。その結果、AG/AM/TEの3剤療法は87.7%とAM/TEの2剤療法に比較して有意に高いHp除菌率であった。

### (3) Hp除菌により潰瘍再発の危険性を軽減することが示唆される

米国で実施したHp陽性の十二指腸潰瘍患者を対象としAG 30mg 2回、AG 30mg 2回/AM 1000mg 3回、AG 30mg 3回/AM 1000mg 3回、AG 30mg 2回/TE 500mg 2回、AG 30mg 2回/TE 500mg 3回又はAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回/TE 500mg 2回を14日間投与する6群比較試験(ト-④)においては、全症例を併せての6カ月来院時の潰瘍再発率はHp除菌失敗例で47%であったのに対し、Hp除菌成功例では11%であった。また、日本でHp陽性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者を対象として実施したAG 30mg 1回/AM 500mg 2回、AG 30mg 1回/AM 750mg 2回、AG 30mg 2回/AM 500mg 2回又はAG 30mg 2回/AM 750mg 2回を14日間投与する比較試験(ト-①)においては、12カ月後の潰瘍再発率はHp除菌失敗例で胃潰瘍79.8%、十二指腸潰瘍76.2%であったのに対し、Hp除菌成功率では胃潰瘍19.0%、十二指腸潰瘍11.4%であった。

同様にHp陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者を対象として実施したAG 30mg 2回/AM 750mg 2回又はAG 30mg 2回/AM 1000mg 2回を14日間投与する比較試験(ト-②及びト-③)において治験薬の投与終了12カ月後の潰瘍再発率を検討したところ、Hp除菌失敗例の再発率は胃潰瘍で61.3%、十二指腸潰瘍で61.9%であったのに対して、Hp除菌成功例の再発率は胃潰瘍で14.2%、十二指腸潰瘍で7.6%であり、ト-①で得られた成績が再現された。

#### 4. 特許状況

## 5. 申請内容のまとめ

前述の承認事項一部変更承認申請の根拠に基づいて、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意について一部変更承認申請するものである。AG-1749、AMPC及びTE-031の効果・効能及び用法・用量の変更内容は次（下線部）のとおりである。

### (1) AG-1749

今回申請するAG-1749製剤は、タケプロン®カプセル15（1カプセル中ランソプラゾールとして15mg含有）及びタケプロン®カプセル30（1カプセル中ランソプラゾールとして30mg含有）である。

#### 1) 効能・効果

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

#### 2) 用法・用量

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。

### (2) AMPC

今回申請するAMPC製剤は、アモリン®カプセル125（1カプセル中アモキシシリンとして125mg力価含有）、アモリン®カプセル250（1カプセル中アモキシシリンとして250mg力価含有）、アモリン®細粒（1g中アモキシシリンとして100mg力価含有）、パセトシン®カプセル（1カプセル中アモキシシリンとして125mg又は250mg力価含有）、パセトシン®錠250（1錠中アモキシシリンとして250mg力価含有）、サワシリン®カプセル（1カプセル中アモキシシリンとして125mg又は250mg力価含有）、サワシリン®錠250（1錠中アモキシシリンとして250mg力価含有）、アモピシリンカプセル250（1カプセル中アモキシシリンとして250mg力価含有）、ワイドシリン細粒200（1g中アモキシシリンとして200mg力価含有）及びアモキシシリンカプセル「トーフ」（1カプセル中アモキシシリンとして250mg力価含有）である。

#### 1) 効能・効果

アモキシシリン感性の大腸菌、変形菌（特にプロテウス・ミラビリス）、インフルエンザ菌、淋菌、梅毒トレポネーマ<sup>(注)</sup>、溶血連鎖球菌、腸球菌、肺炎球菌及びブドウ球菌による下記感染症

○敗血症、細菌性心内膜炎

○気管支炎、肺炎、咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、耳癰、鼻瘻

○乳腺炎、リンパ節炎、骨髓炎、骨膜炎

○胆管炎、胆のう炎、急性膵炎

○腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋疾、梅毒<sup>(注)</sup>

(注) パセトシン®カプセル、サワシリン®カプセル、サワシリン®錠250及びアモキシシリンカプセル「トーフ」のみが有する効能・効果

- 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎
  - 眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫
  - 毛のう炎、膿皮症、膿痂疹、癬、よう、痤瘡、膿瘍、蜂窠織炎、感染粉瘤、瘰癧、痔瘡
  - 創傷及び手術後の二次感染
  - 歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎
- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

2) 用法・用量

アモキシシリンとして通常成人1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。小児は1日20mg~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの感染の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。

(3) TE-031

今回申請するクラリスロマイシン製剤は、クラリス<sup>®</sup>錠200(1錠中クラリスロマイシンとして200mg力価含有)及びクラリシッド<sup>®</sup>錠200mg(1錠中クラリスロマイシンとして200mg力価含有)である。

効能・効果	用法・用量
<p><b>一般感染症</b>            クラリスロマイシン感性のブドウ球菌、連鎖球菌属(腸球菌を除く)、ペプトストレプトコッカス属、プランハメラ・カタラリス、インフルエンザ菌、カンピロバクター属、マイコプラズマ属、クラミジア属による</p> <p>下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○毛嚢炎、癬、癬腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、瘰癧、化膿性爪周炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性痤瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染</li> <li>○咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症</li> <li>○非淋菌性尿道炎</li> <li>○カンピロバクター腸炎</li> <li>○子宮頸管炎</li> <li>○中耳炎、副鼻腔炎</li> <li>○歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</li> </ul>	<p>通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p>後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコプラズマ感染症</p>	<p>通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、<i>In vitro Mycobacterium avium complex</i> に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。</p>
<p><u>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染</u></p>	<p>通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)、アモキシシリンとして1日1500mg(力価)及びランソプラゾールとして1日60mgを2回に分けて、3剤同時に7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。</p>



## 6. 外国における使用状況

Hp除菌におけるAG-1749/AMPC/TE-031の3剤療法は、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、オーストリア、スイス、メキシコ、台湾、タイ、フィリピン、デンマーク、フィンランド、アイルランド、南アフリカ、ニュージーランド、イスラエル、トルコ及びシンガポール等の64カ国で許可されている。効能・効果等の概要が把握できている12カ国については、表イー21に示したとおりである。

なお、AG-1749は国により効能・効果及び用法・用量等が若干異なるが、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等の治療薬として世界77カ国で許可され、発売されている。

AMPCは、国により効能・効果及び用法・用量等が若干異なるが、各種感染症の治療薬として米国、英国をはじめ、広く世界で使用されている。

TE-031は、国により効能・効果及び用法・用量等が若干異なるが各種感染症の治療薬として、世界61カ国で許可され発売されている。

表イ-21 外国で許可されたHp除菌に関する効能・効果等の概要

通し 番号	国 名	効 能 ・ 効 果	用 法 ・ 用 量				許 可 日	備 考
			AG-1749	AMPC	TE-031	投与期間 (日)		
1	米 国	十二指腸潰瘍の再発の危険性を軽減するためのHp除菌	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	14	1997. 6. 17.	3剤を1シートに包装したバック製剤 (14日用: 1998. 1. 9承認、10日用: 1999. 1. 22許可) もある
			30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	10		
2	カナダ	十二指腸潰瘍の再発の危険性を軽減するためのHp除菌	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	14	1998. 4. 7.	3剤を1シートに包装したバック製剤 (許可日: 1998. 7. 20) もある
3	英 国	胃炎又は十二指腸潰瘍患者の上部消化管からのHp除菌、それによる潰瘍の治癒及び再発防止	30mg 2回	1000mg 2回	250mg 2回	7	1996. 2. 28.	3剤を1シートに包装したバック製剤 (許可日: 1999. 1. 4) もある
			30mg 2回	1000mg 2回	* 400mg 2回			
			30mg 2回	1000mg 2回	250～ 500mg 2回	7	1998. 7. 14.	
			30mg 2回	1000mg 2回	250～ 500mg 2回	7		
4	フランス	胃・十二指腸潰瘍におけるHpの除菌	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	7	1996. 2. 9.	
			30mg 2回	* 500mg 2回	500mg 2回			
5	ドイツ	胃・十二指腸潰瘍におけるHpの除菌	30mg 2回	1000mg 2回	250～ 500mg 2回	7	1998. 8. 25.	
			30mg 2回	* 400mg 2回	250mg 2回	7		
6	オーストリア	Hp感染患者のHp除菌	30mg 2回	医師が処方した2種類以上の抗菌薬を処方された期間服用する			1996. 6. 14.	効能・効果は消化器疾患に限定されていない 抗菌薬の種類及び投与期間は医師の判断による
7	スイス	Hp感染患者のHp除菌	30mg 2回	医師が処方した2種類の抗菌薬を服用する			1997. 3. 26.	効能・効果は消化器疾患に限定されていない 抗菌薬の種類は医師の判断による
8	南アフリカ	Hp感染を伴う十二指腸潰瘍におけるHp除菌	30mg 2回 30mg 2回 30mg 2回	1000mg 2回 * 500mg 2回 * 500mg 2回	500mg 2回 500mg 2回 500mg 2回	7	1997. 3. 7.	
9	メキシコ	慢性胃炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者のHp除菌	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	7～14	1996. 1. 24.	
10	台 湾	Hp感染を伴う十二指腸潰瘍及び潰瘍患者のHp除菌並びに十二指腸潰瘍の再発の危険性の軽減	30mg 2回	1000mg 2回	500mg 2回	10又は14	1998. 12. 18.	
11	タ イ	十二指腸潰瘍又は胃潰瘍患者の上部消化管からのHp除菌	30mg 2回	1000mg 2回	250～ 500mg 2回	7	1998. 5. 27.	
			30mg 2回	* 400mg 2回	250～ 500mg 2回			
12	フィリピン	胃炎又は十二指腸潰瘍患者のHp除菌	30mg 2回	1000mg 2回	250～ 500mg 2回	7	1996. 6. 27.	
			30mg 2回	* 500mg 2回	250～ 500mg 2回			

(注1) \*:メトロニダゾール (MTZ)

(注2) #:チニダゾール (TIN)

## 7. 同種同効品一覧表 (2000年7月現在)

日本では、ヘリコバクター・ピロリの除菌の効能・効果を有する同種同効品はない。ランソプラゾール (AG-1749)、アモキシシリン (AMPC) 及びクラリスロマイシン (TE-031) の各単剤の日本 (予定)、米国並びに英国での効能・効果、用法・用量、剤形及び含量等は、表イ-22 (省略) に示したとおりである。

表イ-22 日本、米国及び英国における効能・効果、用法・用量等の一覧表

## 二. 毒 性

総 括	99
1. 急性毒性	101
1.1 AG-1749/AMPC ラット 2 剤併用経口投与急性毒性試験	101
1.2 AG-1749/AMPC イヌ 2 剤併用経口投与急性毒性試験	102
1.3 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット 3 剤併用経口投与急性毒性試験	103
1.4 AMPC/TE-031 ラット 2 剤併用経口投与急性毒性試験 (補遺)	105
1.5 AG-1749/AMPC/TE-031 イヌ 3 剤併用経口投与急性毒性試験	106
2. 亜急性毒性	108
2.1 AG-1749/AMPC ラット 2 剤併用 4 週間経口投与毒性試験	108
2.2 AG-1749/AMPC イヌ 2 剤併用 4 週間経口投与毒性試験	111
2.3 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット 3 剤併用 4 週間経口投与毒性試験	113
2.4 AG-1749/AMPC/TE-031 イヌ 3 剤併用 4 週間経口投与毒性試験	116
3. 生殖に及ぼす影響	120
3.1 AG-1749/AMPC ラット 2 剤併用胚・胎児発生に関する試験	120
3.2 AG-1749/AMPC マウス 2 剤併用胚・胎児発生に関する試験	122
3.3 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット 3 剤併用胚・胎児発生に関する試験	124
4. 遺伝毒性	126
4.1 AG-1749/AMPC マウス 2 剤併用小核試験	126
4.2 AG-1749/AMPC/TE-031 マウス 3 剤併用小核試験	126
5. その他	128
5.1 AG-1749、AMPC 及び TE-031 の各単剤の急性毒性	128
5.2 AG-1749、AMPC 及び TE-031 の各単剤の亜急性毒性	128
5.3 AG-1749、AMPC 及び TE-031 の各単剤の生殖に及ぼす影響	129
5.4 AG-1749、AMPC 及び TE-031 の各単剤の遺伝毒性試験	133
5.5 AMPC のラット及びイヌにおける結晶尿について	133
5.6 TE-031 の毒性試験結果からみた安全域について	135
5.7 AG-1749 のラットにおける精巣間細胞腫とヒトにおける精巣機能について	135
5.8 3 剤併用申請に提出した生殖発生毒性試験について	137

## 二. 毒 性

### 総 括

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目	動物種	投与(処置)、 経路、期間	投与量 (mg/kg)	試験結果	実施施設	頁	番号
急性毒性	ラット	2剤併用経口・単回	AG-1749/AMPC 3000/3000	概略の致死量： 3000/3000mg/kg以上		101	二-①
	イヌ	2剤併用経口・単回	AG-1749/AMPC 2000/500	併用投与による毒性の増悪 変化なし		102	二-②
	ラット	3剤併用経口・単回	AG-1749/AMPC/TE-031 2000/2000/1000、 2000/2000/2000	概略の致死量： 2000/2000/2000mg/kg以上		103	二-③
	ラット	2剤併用経口・単回 (補遺)	AMPC/TE-031 0/2000、2000/2000	耳介及び四肢の発赤はTE- 031に起因する変化であった		105	二-参①
	イヌ	3剤併用経口・単回	AG-1749/AMPC/TE-031 2000/500/500	併用投与による毒性の増悪 変化なし		106	二-④
亜急性毒性	ラット	2剤併用経口・4週	AG-1749/AMPC 0/2000、15/2000、 50/2000、150/2000	併用投与による毒性の増悪 変化なし		108	二-⑤
	イヌ	2剤併用経口・4週	AG-1749/AMPC 100/0、0/500、100/500	併用投与による毒性の増悪 変化なし		111	二-⑥
	ラット	3剤併用経口・4週	AG-1749/AMPC/TE-031 50/0/0、0/500/0、 0/0/200、50/500/200	併用投与による毒性の増悪 変化なし		113	二-⑦
	イヌ	3剤併用経口・4週	AG-1749/AMPC/TE-031 100/0/0、0/500/0、 0/0/25、100/500/25	併用投与による毒性の増悪 変化なし		116	二-⑧
生殖に及ぼす影響 (胚・胎児発生 に関する試験)	ラット	2剤併用経口・12日 (妊娠6-17日)	AG-1749/AMPC 50/0、0/1000、50/1000	併用投与による催奇形作用なし		120	二-⑨
	マウス	2剤併用経口・10日 (妊娠6-15日)	AG-1749/AMPC 300/0、0/1000、300/1000	併用投与による催奇形作用なし		122	二-⑩
	ラット	3剤併用経口・12日 (妊娠6-17日)	AG-1749/AMPC/TE-031 50/0/0、0/500/0、 0/0/160、50/500/160	併用投与による催奇形作用なし		124	二-⑪
遺伝毒性 (小核試験)	マウス	2剤併用経口	AG-1749/AMPC 250/500、500/1000、 1000/2000	陰性		126	二-⑫
	マウス	3剤併用経口	AG-1749/AMPC/TE-031 250/500/250、 500/1000/500、 1000/2000/1000	陰性		126	二-⑬

AG-1749：ランソプラゾール； AMPC：アモキシシリン； TE-031：クラリスロマイシン

試験実施施設の名称及び所在地

AG-1749、AMPC及びTE-031は、いずれも厚生省により既に製造承認され臨床で広く用いられている薬剤であるが、AG-1749とAMPCの2剤併用、さらに、これらとTE-031との3剤併用による急性毒性、4週間反復投与毒性、生殖発生毒性（胚・胎児発生に関する試験）及び遺伝毒性（マウス小核試験）の毒性試験を実施し、併用毒性について検討した。

急性毒性試験では、2剤併用経口投与に関し、ラットにおける概略の致死量は3000/3000mg/kg（AG-1749/AMPC）以上であり、イヌにおいては2000/500mg/kg（AG-1749/AMPC）を投与したが、併用投与による新たな毒性変化は認められなかった。3剤併用経口投与では、ラットにおける概略の致死量は2000/2000/2000mg/kg（AG-1749/AMPC/TE-031）以上であり、イヌにおいては2000/500/500mg/kg（AG-1749/AMPC/TE-031）を投与したが、併用投与による新たな毒性変化は認められなかった。

4週間反復投与毒性試験では、併用投与による毒性の増悪及び新たな毒性の有無について検討した。2剤併用経口投与では、ラットにおいて150/2000mg/kg（AG-1749/AMPC）まで投与したところ、盲腸の膨満、胃の主細胞の肥大及び分泌顆粒の好酸性増加並びに壁細胞の空胞化、肝細胞の肥大、胸腺皮質の萎縮などのAG-1749あるいはAMPCに起因する変化がみられたほか、新たな変化としてA/G比及び尿素窒素の高値並びに血小板数の低値がみられたが、いずれも軽度であったことから、併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。また、イヌにおいて100/500mg/kg（AG-1749/AMPC）を投与したところ、嘔吐、下痢、肝臓重量の高値、胃の壁細胞の空胞化及び壊死などのAG-1749あるいはAMPCに起因する変化がみられたが、併用投与による毒性の増悪変化は認められなかった。3剤併用経口投与では、ラットにおいて50/500/200mg/kg（AG-1749/AMPC/TE-031）を投与したところ、耳介の発赤、後肢の腫脹、網状赤血球数・アルブミン・A/G比の低値、盲腸の膨満、胸腺及び心臓重量の低値、肝臓重量の高値、胃の主細胞の肥大及び分泌顆粒の好酸性増加、肝細胞の肥大、胆管上皮の空胞化などのAG-1749、AMPCあるいはTE-031に起因する変化がみられたほか、新たな変化として副腎重量の高値、脾臓髄外造血の消失及び胃粘膜のうっ血がみられたが、いずれも重篤な変化ではなかったことから、併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。また、イヌにおいて100/500/25mg/kg（AG-1749/AMPC/TE-031）を投与したところ、嘔吐、下痢、胃の壁細胞の空胞化及び壊死などのAG-1749、AMPCあるいはTE-031に起因する変化がみられたが、併用投与による毒性の増悪変化は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、ラットとマウスを用いて2剤及び3剤併用経口投与時の催奇形作用を検討した。その結果、併用投与による催奇形作用は認められなかった。

遺伝毒性試験では、2剤及び3剤いずれの経口併用投与のマウス小核試験においても小核の増加はみられなかった。

以上の成績から、AG-1749及びAMPCの2剤並びにAG-1749、AMPC及びTE-031の3剤のいずれの併用投与試験においても、それぞれの薬剤に起因する変化がみられ、その他にみられた変化はいずれも軽度であったことから併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。

# 1. 急性毒性

## 1.1 AG-1749/AMPCラット2剤併用経口投与急性毒性試験

AG-1749の3000mg/kg及びAMPCの3000mg/kgを雌雄各5匹のJcl：Wistarラットに2剤併用単回経口投与した場合の急性毒性について検討した。対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表二-2に示し、試験成績の概要を表二-3に示した。

表二-2 AG-1749/AMPCラット2剤併用経口投与急性毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg)	対照 0	AG-1749 3000	AMPC 3000	AG/AM 3000/3000
用 量 設 定 根 拠	試験の種類	—	単回投与試験	単回投与試験
	投与量 (mg/kg)	—	5000	15000
	当該用量での毒性所見	—	死亡例なし	死亡例なし
	概略の致死量 (mg/kg)	—	5000以上	15000以上
	資料	—	□□□□□□□□□□	基礎と臨床、7、3040-3045 (1973)

いずれの群にも死亡例は認められなかった。一般状態観察では投薬群において投与日には異常は認められなかったものの、投与1～2日後に糞中検体様物が、また投与1～3日後に軟便及び糞便による被毛汚染が認められた。投薬群の体重は投与2日後に対照群に比べて増加抑制を示したが、その後は順調に推移した。剖検では投薬群に盲腸の軽度の肥大が認められた。

以上の結果から、AG-1749及びAMPCのそれぞれ3000mg/kgをラットに2剤併用単回経口投与した場合、消化器系に対する影響が認められたが、一般状態に重篤な変化はみられなかった。また死亡例が認められなかったことから、AG-1749及びAMPCをラットに2剤併用単回経口投与した場合の概略の致死量は、AG-1749/AMPCの3000/3000mg/kg以上であると判断する。

表二-3 ラット2剤併用経口投与急性毒性試験成績

動物種 (系統)、週齢、性、体重	ラット (Jcl：Wistar)、5週齢、 ♂ 149～162g、♀ 119～128g	
投与経路 (液量)	強制経口投与 (40mL/kg)	
被験物質	対 照 (注)	AG-1749/AMPC
投 与 量 (mg/kg)	0/0	3000/3000
動 物 数 (♂ / ♀)	5/5	5/5
死亡動物数 (♂ / ♀)	0/0	0/0
一 般 状 態	～	糞中検体様物 (♂：5、♀：5、投与1～2日後) 軟 便 (♂：5、♀：5、投与1～3日後) 糞便による被毛汚染 (♂：5、♀：5、投与1～3日後) 糞量減少 (♂：5、♀：5、投与1日後) 糞量増加 (♂：5、♀：5、投与2～3日後)
体 重	～	増加抑制 (投与2日後)
剖 検	～	盲腸：肥大 (軽度)
結 論	概略の致死量：AG-1749/AMPCの3000/3000mg/kg以上	

(注) 5w/v%アラビアゴム液 (pH7)

～：特記すべき所見なし

## 1.2 AG-1749/AMPC イヌ 2剤併用経口投与急性毒性試験

AG-1749の2000mg/kg及びAMPCの500mg/kgを雌雄各2頭のビーグル犬に2剤併用単回経口投与した場合の急性毒性について検討した。

用量設定根拠の概要を表二-4に示し、試験成績の概要を表二-5に示した。

表二-4 AG-1749/AMPC イヌ 2剤併用経口投与急性毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg)		AG-1749 2000	AMPC 500	AG/AM 2000/500
用量 設定 根拠	試験の種類	単回投与試験	2週間経口投与予備試験	—
	投与量 (mg/kg)	500、1000、2000	500、1000、2000	—
	当該用量での毒性所見	死亡例なし、 特記すべき所見なし	500以上で下痢、軟便、結晶尿	—
	毒性量 (mg/kg)	2000以上	500未満	—
	資料	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	—

死亡例は認められなかった。一般状態観察では嘔吐が投与1時間後及び6時間後に、軟便が投与6時間後に、また、下痢が投与24時間後及び48時間後に認められた。さらに、糞中検体様物が投与6時間後及び24時間後に認められた。これらの症状は投与3日後には回復した。その他、体重、摂餌量、体温及び心拍数、血液学的検査並びに血液生化学的検査には投薬に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果から、AG-1749の2000mg/kg及びAMPCの500mg/kgをビーグル犬に2剤併用単回経口投与した場合、AMPCに起因すると考えられる変化のみが認められ、併用投与により新たな変化は認められなかったことから、2剤併用投与により急性毒性が増悪することはないと判断する。

表二-5 イヌ 2剤併用経口投与急性毒性試験成績

動物種 (品種)、月齢、性、体重	イヌ (ビーグル)、11カ月齢、 ♂ 10.6~11.4kg、♀ 9.8~10.9kg		
投与経路 (液量)	強制経口投与 (12.5mL/kg)		
被験物質	AG-1749/AMPC		
投与量 (mg/kg)	2000/500	投与後 7日   14日	
動物数 (♂/♀)	2/2		
死亡動物数 (♂/♀)	0/0		
一般状態	投与1時間後：嘔吐# (♀：1) 投与6時間後：嘔吐# (♀：2)、 軟便・糞中検体様物 (♀：1) 投与24時間後：下痢# (♂：2、♀：1)、 糞中検体様物 (♂：2、♀：2) 投与48時間後：下痢# (♂：1)	—	—
体重	—	—	—
摂餌量	—	—	—
体温・心拍数	—	NE	—
血液学的検査	—	NE	—
血液生化学的検査	—	NE	—
結論	2剤併用投与による毒性の増悪変化なし		

—：投薬に起因する特記すべき所見なし、NE：Not examined、#：毒性変化



### 1.3 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット 3 剤併用経口投与急性毒性試験

AG-1749の2000mg/kg、AMPCの2000mg/kg及びTE-031の1000あるいは2000mg/kgを雌雄各5匹のJcl：Wistarラットに3剤併用単回経口投与した場合の急性毒性について検討した。対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表ニ-6に示し、試験成績の概要を表ニ-7に示した。

表ニ-6 AG-1749/AMPC/TE-031ラット3剤併用経口投与急性毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg)	対照 0	AG-1749 2000	AMPC 2000	TE-031 1000、2000	AG/AM/TE 2000/2000/1000 2000/2000/2000	
用 量 設 定 根 拠	試験の種類	—	単回投与試験	単回投与試験	単回投与試験	—
	投与量 (mg/kg)	—	5000	15000	1800-4788	—
	当該用量での毒性所見	—	死亡例なし	死亡例なし	鎮静、眼瞼下垂、呼吸数減少、体温下降	—
	最小致死量 (mg/kg)	—	5000以上	15000以上	雄：2738、 雌：2381	—
	資料	—	□□□□□□□□□□	基礎と臨床、7、 3040-3045 (1973)	Chemotherapy 36 (S3), 274-288 (1988)	—

いずれの群にも死亡例は認められなかった。一般状態観察ではAG-1749/AMPC/TE-031の2000/2000/1000mg/kg群で耳介及び四肢の発赤、軟便並びに被毛汚染が投与3～6日後に一過性に認められた。AG-1749/AMPC/TE-031の2000/2000/2000mg/kg群においても上記と同様の所見が投与2～8日後に一過性にみられ、さらに腹部膨満が投与4～14日後に、眼瞼下垂及び活動性の低下が投与4～5日後に認められた。剖検では盲腸の膨満がAG-1749/AMPC/TE-031の2000/2000/2000mg/kg群に認められた。体重には投薬に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、AG-1749/AMPC/TE-031の2000/2000/1000あるいは2000/2000/2000mg/kgをラットに3剤併用単回経口投与した場合、AG-1749/AMPCの2剤併用4週間経口投与毒性試験(ニ-⑤)でみられたAMPCに起因すると考えられる変化並びにTE-031のラット経口投与急性毒性試験<sup>1)</sup>及びAMPC/TE-031のラット2剤併用経口投与急性毒性試験(ニ-参①)でみられたTE-031に起因すると考えられる変化のみが認められ、併用投与により新たな変化は認められなかったことから、3剤併用投与により急性毒性が増悪することはないと判断する。また、死亡例が認められなかったことから、AG-1749、AMPC及びTE-031をラットに3剤併用単回経口投与した場合の概略の致死量は、AG-1749/AMPC/TE-031の2000/2000/2000mg/kg以上であると判断する。

#### 引用文献

- 1) 阿部訓志ほか：TE-031の毒性研究（第一報）マウス及びラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 36 (S3), 274-288 (1988)

表二-7 ラット3剤併用経口投与急性毒性試験成績

動物種(系統)、週齢、性、体重	ラット (Jcl: Wistar)、5週齢、 ♂ 95~114g、♀ 78~93g		
投与経路(液量)	強制経口投与(30mL/kg)		
被験物質	対照(注)	AG-1749/AMPC/TE-031	AG-1749/AMPC/TE-031
投与量(mg/kg)	0/0/0	2000/2000/1000	2000/2000/2000
動物数(♂/♀)	5/5	5/5	5/5
死亡動物数(♂/♀)	0/0	0/0	0/0
一般状態	~	耳介・四肢の発赤# (♂:1、♀:1、投与4日後)、 軟便 (♂:5、♀:5、投与3~6日後)、 被毛汚染 (♂:5、♀:5、投与3~5日後)	耳介・四肢の発赤# (♂:5、♀:5、投与3~8日後)、 軟便 (♂:5、♀:5、投与2~6日後)、 被毛汚染 (♂:5、♀:5、投与3~5日後)、 腹部膨満 (♂:5、♀:5、投与4~14日後)、 眼瞼下垂# (♂:3、♀:1、投与4~5日後)、 活動性低下# (♂:2、投与4日後)
体重	~	-	-
剖検	~	-	盲腸:膨満(♂:3、♀:4)
結論	概略の致死量: AG-1749/AMPC/TE-031の2000/2000/2000mg/kg以上		

(注) 5w/v%アラビアゴム液 (pH7)

~: 特記すべき所見なし、-: 対照群と比較して特記すべき所見なし、#: 毒性変化

#### 1.4 AMPC/TE-031ラット2剤併用経口投与急性毒性試験（補遺）

ラットにおける3剤併用経口投与急性毒性試験で、耳介及び四肢の発赤が認められた。本試験ではこの発赤の原因を探索することを目的として、TE-031の2000mg/kg単独あるいはAMPCの2000mg/kg及びTE-031の2000mg/kgの2剤を雌雄各2匹のJcl：Wistarラットに単回経口投与し、発赤が発現するか否かについて検討した。対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

試験成績の概要を表二-8に示した。

一般状態観察では耳介の発赤がTE-031単独群で投与2～10日後に、2剤併用群で投与3～5日後に認められた。これらの結果は、ラットにおける3剤併用経口投与急性毒性試験で認められた耳介及び四肢の発赤がTE-031に起因する変化であることを示唆していた。

本試験で認められた耳介の発赤は日本クレア（株）石部生産所で生産されたJcl：Wistarラットに発現する変化であり、日本クレア（株）富士生産所で生産されたJcl：Wistarラットには発現しないことが確認されている。また、イヌにおける3剤併用経口投与急性毒性試験ではこれらの変化は認められていない。さらに、臨床ではTE-031の副作用としてこのような症状は報告されていない。

以上の結果から、ラットにおける3剤併用経口投与急性毒性試験で認められた耳介及び四肢の発赤はTE-031に起因する変化であるが、本変化は特定のコロニーのラットにのみ発現することから、ヒトへの外挿性は極めて低いものと判断する。

表二-8 ラット2剤併用経口投与急性毒性試験（補遺）成績

動物種（系統）、週齢、性、体重	ラット（Jcl：Wistar）、5週齢、 ♂ 111～122g、♀ 94～108g		
投与経路（液量）	強制経口投与（30mL/kg）		
被験物質	対照 <sup>(注)</sup>	TE-031単独	AMPC/TE-031
投与量（mg/kg）	0/0	0/2000	2000/2000
動物数（♂/♀）	2/2	2/2	2/2
死亡動物数（♂/♀）	0/0	0/0	0/0
一般状態	～	耳介の発赤* （♂：2、♀：2、投与2～10日後）	耳介の発赤* （♂：1、♀：2、投与3～5日後）
結論	ラット3剤併用経口投与急性毒性試験で認められた耳介及び四肢の発赤はTE-031に起因する変化		

（注）5w/v%アラビアゴム液（pH7）

～：特記すべき所見なし、#：毒性変化

### 1.5 AG-1749/AMPC/TE-031 イヌ3剤併用経口投与急性毒性試験

AG-1749の2000mg/kg、AMPCの500mg/kg及びTE-031の500mg/kgを雌雄各2頭のビーグル犬に3剤併用単回経口投与した場合の急性毒性について検討した。

用量設定根拠の概要を表二-9に示し、試験成績の概要を表二-10に示した。

表二-9 AG-1749/AMPC/TE-031 イヌ3剤併用経口投与急性毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg)		対照 0	AG-1749 2000	AMPC 500	TE-031 500	AG/AM/TE 2000/500/500
用量 設定 根拠	試験の種類	—	2剤併用急毒試験		単回投与試験	—
	投与量 (mg/kg)	—	2000/500		1250、2500、5000	—
	当該用量での毒性所見	—	嘔吐、下痢		1250以上で嘔吐	—
	無毒性量 (mg/kg)	—	—		1250未満	—
	資料	—	□□□□二-②		基礎と臨床、22、1453-1484 (1988)	—

死亡例は認められなかった。一般状態観察では被験物質を含む嘔吐及び下痢並びに糞中検体様物が投与1時間後までに認められた。糞中検体様物は投与2日後まで認められた。血液生化学的検査ではALTの高値が雌雄各1例で投与1日後に認められたが、投与14日後には正常値に回復した。体重、摂餌量、体温及び心拍数並びに血液学的検査には投薬に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果から、AG-1749の2000mg/kg、AMPCの500mg/kg及びTE-031の500mg/kgをビーグル犬に3剤併用単回経口投与した場合、AG-1749/AMPCの2剤併用4週間経口投与毒性試験(二-⑥)及びAG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用4週間経口投与毒性試験(二-⑧)でみられたAG-1749、AMPCあるいはTE-031に起因すると考えられる変化のみが認められ、併用投与により新たに重篤な変化は認められなかったことから、3剤併用投与により急性毒性が増悪することはないと判断する。

表二-10 イヌ3剤併用経口投与急性毒性試験成績

動物種(品種)、月齢、性、体重	イヌ(ビーグル)、11カ月齢、 ♂ 11.6~12.9kg、♀ 9.6~10.3kg		
投与経路(液量)	強制経口投与(15mL/kg)		
被験物質	AG-1749/AMPC/TE-031		
投与量(mg/kg)	2000/500/500	投与後 7日   14日	
動物数(♂/♀)	2/2		
死亡動物数(♂/♀)	0/0		
一般状態	嘔吐#(検体含有、♂:2、♀:2)、 下痢#(検体検物含有、♂:2、♀:2)、 糞中検体検物(♂:2、♀:2)	-	-
体重	-	-	-
摂餌量	-	-	-
体温・心拍数	-	NE	-
血液学的検査	-	NE	-
血液生化学的検査	↑ALT#(♂:1、♀:1)	NE	-
結論	3剤併用投与による毒性の増悪変化なし		

—:投薬に起因する特記すべき所見なし、↑:高値、NE: Not examined、#:毒性変化

## 2. 亜急性毒性

### 2.1 AG-1749/AMPCラット2剤併用4週間経口投与毒性試験

AG-1749の15、50、150mg/kg/日及びAMPCの2000mg/kg/日を雌雄各10匹のJcl：Wistarラットに4週間併用経口投与した場合の毒性について検討した。対照群にはAMPCの2000mg/kg/日あるいはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を2剤併用群と同様に投与した。

用量設定根拠の概要を表二-11に示し、試験成績の概要を表二-12、表二-13及び表二-14に示した。

表二-11 AG-1749/AMPCラット2剤併用4週間経口投与毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 15、50、150	AMPC 2000	AG/AM 15/2000、50/2000、 150/2000
試験の種類	—	4週間経口投与毒性試験	4週間経口投与毒性試験	—
投与量 (mg/kg/日)	—	15、50、150	400、900、1900、4000	—
当該用量での毒性所見	—	50以上で胸腺重量低値、肝臓重量高値	1900以上で尿細管上皮細胞の空胞化	—
臨床との血中濃度比	—	データなし	データなし	—
無毒性量 (mg/kg/日)	—	15	900	—
毒性量 (mg/kg/日)	—	50	1900	—
資料	—	□□□□□□□□□□	基礎と臨床、7、3046-3073 (1973)	—

いずれの群にも死亡例は認められなかった。2剤併用各群及びAMPC単独群で軟便、腹部膨満、結晶尿及び糞による被毛汚染が認められ、剖検では重量増加を伴う盲腸の膨満が認められた。15mg/kg以上の2剤併用群では病理組織学的検査で胃に主細胞の肥大及び主細胞分泌顆粒の好酸性の増加、また、150mg/kgの2剤併用群では胃に壁細胞の空胞化が認められたが、胃にみられたこれらの変化はAG-1749の胃酸分泌抑制作用による2次的な変化であり、毒性を示す変化ではないと考えられる。50mg/kg以上の2剤併用群では網状赤血球数の低値、A/G比の高値傾向あるいは高値及び胸腺重量の低値が認められた。また、150mg/kgの2剤併用群では体重増加の抑制、摂餌量の減少、血小板数の低値、尿素窒素の高値、アミノピリン-N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性の高値が認められた。さらに、同群では胸腺の矮小化及びカーカス重量の低値並びに肝臓重量の高値が認められ、病理組織学的検査では肝細胞の肥大及び胸腺に皮質の萎縮が認められた。その他、眼科学的検査、尿量、飲水量及び尿検査には投薬に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中のAG-1749濃度は、いずれの2剤併用群においてもAG-1749を単独投与した場合（別試験として実施）と比較してCmax及びAUCとも同程度の値を示した。また、AMPC濃度もAMPC単独群と2剤併用群とは同程度の値であった。

以上の結果から、AG-1749の15、50、150mg/kg/日及びAMPCの2000mg/kg/日をラットに4週間併用経口投与した場合、AG-1749あるいはAMPCに起因すると考えられる変化は認められたが、併用投与により新たに認められた毒性変化（A/G比及び尿素窒素の高値並びに血小板数の低値）は、背景データの範囲をわずかに超える程度の変化であったこと、肝臓、腎臓、骨髄及び脾臓に病理組織学的変化がみられなかったこと、あるいはAG-1749単独投与による変化と比較した場合にほぼ同等と考えられる変化であったことから、いずれも軽度であると考えられ、2剤併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。

表二-12 ラット2剤併用4週間経口投与毒性試験成績

動物種(系統)、週齢、性、体重	ラット (Jcl : Wistar)、5週齢 ♂ 101~113g、♀ 84~99g				
投与経路(液量)	強制経口投与(10mL/kg/日)				
被験物質	対照 <sup>(注1)</sup>	AMPC単独	AG-1749/AMPC		
投与量(mg/kg/日)	0/0	0/2000	15/2000	50/2000	150/2000
動物数(♂/♀)	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
死亡動物数(♂/♀)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
一般状態	~	軟便・腹部膨満・結晶尿 <sup>(注2)</sup> (♂♀)、糞による被毛汚染(♂)			
体重	~	-	-	-	増加抑制 <sup>#</sup> (♂)
摂餌量	~	-	-	-	↓ <sup>#</sup> (♂♀)
尿量	~	-	-	-	-
飲水量	~	-	-	-	-
眼科学的検査	~	-	-	-	-
尿検査	~	-	-	-	-
血液学的検査	~	-	-	-	↓血小板数 <sup>#</sup> (♀) ↓網状赤血球数 <sup>#</sup> (♀) (♂♀)
血液生化学的検査	~	-	-	-	↑A/G比 <sup>#</sup> (♂) (♂♀) ↑尿素窒素 <sup>#</sup> (♂)
肝薬物代謝酵素誘導検査	~	-	-	-	↑AND <sup>(注3)</sup> (♂♀) ↑AH <sup>(注4)</sup> (♀)
剖検	~	盲腸：膨満(♂：10、♀：10) 胸腺：矮小化 <sup>#</sup> (♂：9、♀：8)			
器官重量	~	↑盲腸(♂♀) ↓胸腺 <sup>#</sup> (♂♀) (♂♀) ↓カーカス <sup>#</sup> (♂♀) ↑肝臓(♀)			
病理組織学的検査	~	-	-	-	肝臓：肝細胞肥大(♂：5、♀：6) 胸腺：皮質の萎縮 <sup>#</sup> (♂：5、♀：6) 胃：壁細胞の空胞化(♂：1、♀：2) 胃：主細胞の肥大(♂♀) (♂：2、♀：7) (♂：8、♀：9) (♂：10、♀：9) 胃：主細胞分泌顆粒の好酸性増加 (♂：1) (♂：3、♀：3) (♂：8、♀：9)
結論	2剤併用投与による毒性の増悪変化なし				

(注1) 5w/v%アラビアゴム液(pH7)、(注2) 尿中の結晶は、排尿直後には認められず、排尿後30分以降に析出した。(注3) AND：アミノピリン-N-脱メチル化酵素、(注4) AH：アニリン水酸化酵素  
 ~：特記すべき所見なし、-：対照群との間に特記すべき所見なし、#：毒性変化  
 ↑：高値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunn-Bonferroni法)、又は高値傾向  
 ↓：低値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunn-Bonferroni法)

表二-13 ラット2剤併用4週間経口投与毒性試験成績 -血漿中AG-1749濃度-

AG-1749投与量 (mg/kg/日)	投与条件		Cmax (µg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	
			初回	30回	初回	30回
15	単独投与 <sup>(注1)</sup>	(♂)	0.2±0.1	0.5±0.1	0.3±0.1	0.5±0.1
		(♀)	0.7±0.4	1.4±0.4	1.0±0.5	2.3±0.9
	2剤併用投与 <sup>(注2)</sup>	(♂)	0.5±0.2	0.8±0.1	0.6±0.3	1.0±0.1
		(♀)	0.8±0.4	1.3±0.6	0.9±0.5	1.8±0.8
50	単独投与 <sup>(注1)</sup>	(♂)	1.9±0.3	1.0±0.2	2.4±0.4	2.3±0.4
		(♀)	2.2±1.1	1.7±0.4	5.0±1.2	3.9±1.0
	2剤併用投与 <sup>(注2)</sup>	(♂)	3.2±1.9	1.9±0.1	5.4±4.4	4.0±0.8
		(♀)	2.5±0.8	5.3±1.5	3.8±1.6	10.8±4.5
150	単独投与 <sup>(注1)</sup>	(♂)	3.1±0.6	1.2±0.1	7.5±2.3	2.5±0.7
		(♀)	5.7±1.1	3.3±0.2	13.1±1.6	7.8±0.8
	2剤併用投与 <sup>(注2)</sup>	(♂)	3.8±0.6	2.3±0.2	13.3±9.6	8.5±1.5
		(♀)	6.8±0.8	5.4±1.2	20.8±2.1	14.5±3.1

平均値±標準偏差 (n=3)

(注1) AG-1749単独群は別試験として実施 (n=3)

(注2) AMPCの投与量: 2000mg/kg/日

表二-14 ラット2剤併用4週間経口投与毒性試験成績 -血漿中AMPC濃度-

投与条件	投与量 (mg/kg/日) [AG-1749/AMPC]	Cmax (µg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)		
		初回	30回	初回	30回	
単独投与	0/2000	(♂)	40±21	48±4	437±163	420±52
		(♀)	32±6	34±6	347±84	259±164
2剤併用投与	15/2000	(♂)	40±20	25±8	423±173	431±195
		(♀)	50±6	39±17	608±20	339±81
	50/2000	(♂)	32±19	44±16	430±120	377±58
		(♀)	44±4	27±21	465±41	349±154
	150/2000	(♂)	43±8	37±8	555±25	395±56
		(♀)	37±12	24±3	528±166	203±59

平均値±標準偏差 (n=3)



## 2.2 AG-1749/AMPC イヌ 2 剤併用 4 週間経口投与毒性試験

AG-1749 の 100mg/kg/日及び AMPC の 500mg/kg/日 を雌雄各 3 頭のビーグル犬に 4 週間併用経口投与した場合の毒性について、各々の薬物を単独投与することによって発現する毒性と比較検討した。対照群には pH 7 に調整した 5 w/v % アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表二-15 に示し、試験成績の概要を表二-16 及び表二-17 に示した。

表二-15 AG-1749/AMPC イヌ 2 剤併用 4 週間経口投与毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 100	AMPC 500	AG/AM 100/500	
用量 設定 根拠	試験の種類	—	4 週間経口投与毒性試験	2 週間経口投与予備毒性試験	—
	投与量 (mg/kg/日)	—	30、100、300	500、1000、2000	—
	当該用量での毒性所見	—	100 以上で胃の壁細胞の壊死	500 以上で下痢、軟便、結晶尿	—
	臨床との血中濃度比	—	データなし	4.6 倍 (Cmax 比) 6.7 倍 (AUC 比)	—
	無毒性量 (mg/kg/日)	—	30	500 未満	—
	毒性量 (mg/kg/日)	—	100	500	—
	資料	—	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	—

死亡例は認められなかった。一般状態観察では、嘔吐、糞中検体様物及び下痢あるいは軟便が 2 剤併用群、AG-1749 単独群及び AMPC 単独群に認められた。また、AMPC 単独群では結晶尿が認められた。体重及び摂餌量では、AG-1749 単独群の雌に軽度の減少が認められた。血液学的検査では、AG-1749 単独群に白血球数の増加並びに赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少が認められた。血液生化学的検査では、アルブミンの低値が 2 剤併用群及び AG-1749 単独群に認められ、総蛋白の低値がいずれの投薬群にも認められ、A/G 比の低値が AG-1749 単独群に認められた。病理組織学的検査では、胃の壁細胞の空胞化及び単細胞壊死が 2 剤併用群及び AG-1749 単独群に認められた。肝薬物代謝酵素誘導検査では、アミノピリン-N-脱メチル化酵素の高値が 2 剤併用群の雌雄各 1 例に認められ、これらを含む 2 剤併用群の雌雄各 2 例及び AG-1749 単独群の雌雄各 1 例に肝重量の高値が認められた。これらの変化は AG-1749 による肝薬物代謝酵素誘導を示唆する変化と考えられた。尿量、飲水量、体温、心電図検査（心拍数を含む）、眼科学的検査、尿検査、血液凝固系検査及び剖検ではいずれの群にも投薬に起因すると考えられる変化は認められなかった。

2 剤併用群の血漿中の AG-1749 濃度及び AMPC 濃度は、初回投与及び第 28 回投与（4 週投与後）において、雌雄とも、それぞれの単独群とほぼ同等であり、2 剤併用投与の影響は認められなかった。AMPC 濃度には AMPC 単独群及び 2 剤併用群で反復投与の影響は認められなかったが、AG-1749 濃度は AG-1749 単独群及び 2 剤併用群のいずれにおいても反復投与により低下した。

以上の結果から、AG-1749 の 100mg/kg/日及び AMPC の 500mg/kg/日 をビーグル犬に 4 週間併用経口投与した場合、AG-1749 あるいは AMPC に起因すると考えられる変化は認められたが、併用投与により新たに重篤な変化は認められなかったことから、2 剤併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。

表二-16 イヌ2剤併用4週間経口投与毒性試験成績

動物種(品種)、月齢、性、体重	イヌ(ビーグル)、10あるいは11カ月齢、 ♂ 9.7~13.0kg、♀ 8.8~11.3kg			
投与経路(液量)	強制経口投与(10mL/kg/日)			
被験物質	対照 <sup>(注1)</sup>	AG-1749単独	AMPC単独	AG-1749/AMPC
投与量(mg/kg/日)	0/0	100/0	0/500	100/500
動物数(♂/♀)	3/3	3/3	3/3	3/3
死亡動物数(♂/♀)	0/0	0/0	0/0	0/0
一般状態	~	嘔吐*(♂:1、♀:2) 下痢*・軟便(♂:1、♀:1) 糞中検体様物(♂:1、♀:1)	嘔吐*(♂:2、♀:1) 下痢*・軟便(♂:1、♀:3) 糞中検体様物(♂:3、♀:3) 結晶尿 <sup>(注2)</sup> (♂:2、♀:1)	嘔吐*(♂:1、♀:2) 下痢*・軟便(♂:3、♀:3) 糞中検体様物(♂:3、♀:3)
体重	~	↓# (♀:2、うち1例第1週に一過性↓)	-	-
摂餌量	~	↓# (♀:2、うち1例第1週に一過性↓)	-	-
尿量	~	-	-	-
飲水量	~	-	-	-
体温・心電図 (心拍数含む)	~	-	-	-
眼科学的検査	~	-	-	-
尿検査	~	-	-	-
血液学的検査	2週	~	↑白血球数*(♂:1)	-
	4週	~	↑白血球数*(♀:1) ↓赤血球数*・ヘマトクリット* ・ヘモグロビン*(♀:1)	-
血液生化学的検査	2週	~	↓アルブミン*・A/G*(♀:1)	-
	4週	~	↓アルブミン*、(♀:2)、 ↓A/G*(♀:1)、総蛋白*(♀:1)	↓総蛋白*(♂:1) ↓アルブミン*(♀:2) ↓総蛋白*(♂:2、♀:1)
血液凝固系検査	~	-	-	-
肝薬物代謝酵素誘導検査	~	-	-	↑AND <sup>(注3)</sup> (♂:1、♀:1)
剖検	~	-	-	-
器官重量	~	↑肝臓(♂:1、♀:1)	-	↑肝臓(♂:2、♀:2)
病理組織学的検査	~	胃:壁細胞の空胞化 (♂:3、♀:3)・ 壊死*(♂:1)	-	胃:壁細胞の空胞化 (♂:3、♀:3)・ 壊死*(♂:1)
結論	2剤併用投与による毒性の増悪変化なし			

(注1) 5w/v%アラビアゴム液(pH7)、(注2) 尿中の結晶は、排尿直後には認められず、排尿後30分以降に析出した。

(注3) AND: アミノピリン-N-脱メチル化酵素

~: 特記すべき所見なし、-: 対照群との間に特記すべき所見なし、#: 毒性変化

↑: 高値、↓: 低値

表二-17 イヌ2剤併用4週間経口投与毒性試験成績 - 血漿中薬物濃度 -

測定化合物	投与条件	Cmax (μg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)		
		初回	28回	初回	28回	
AG-1749	単独投与	(♂)	3.9 ± 2.6	0.6 ± 0.6 <sup>(a)</sup>	10.4 ± 5.5	1.9 ± 2.1 <sup>(b)</sup>
		(♀)	5.2 ± 1.6	1.0 ± 0.7	10.7 ± 3.5	2.5 ± 1.6
	2剤併用投与	(♂)	5.0 ± 2.3	2.0 ± 1.0	14.5 ± 4.8	4.6 ± 1.8
		(♀)	6.2 ± 1.0	1.5 ± 0.6	15.1 ± 0.5	3.7 ± 1.3
AMPC	単独投与	(♂)	62.9 ± 8.0	84.4 ± 18.2	238.2 ± 60.5	372.5 ± 97.5
		(♀)	59.6 ± 15.8	74.1 ± 8.1	183.9 ± 35.8	264.2 ± 17.8
	2剤併用投与	(♂)	47.8 ± 11.1	51.5 ± 10.2	193.2 ± 15.6	185.6 ± 9.1
		(♀)	46.7 ± 6.8	50.4 ± 21.9	155.4 ± 23.2	212.1 ± 109.4

投与量：AG-1749 100mg/kg/日、AMPC 500mg/kg/日

平均値±標準偏差 (n=3)

Individual data : (a) ; 0.3, 1.3, 0.2 (b) ; 0.9, 4.3, 0.4

### 2.3 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット3剤併用4週間経口投与毒性試験

AG-1749の50mg/kg/日、AMPCの500mg/kg/日及びTE-031の200mg/kg/日を雌雄各10匹のJcl : Wistar ラットに4週間併用経口投与した場合の毒性について、各々の薬物を単独投与することによって発現する毒性と比較検討した。対照群にはpH 7に調整した5 w/v %アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表二-18に示し、試験成績の概要を表二-19及び表二-20に示した。

表二-18 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット3剤併用4週間経口投与毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 50	AMPC 500	TE-031 200	AG/AM/TE 50/500/200
試験の種類	-	2剤併用4週間経口 投与毒性試験	1週間経口投与血中 薬物濃度測定試験	4週間経口投与毒性 試験	-
投与量 (mg/kg/日)	-	15, 50, 150	500, 1000, 2000	12.5, 50, 200, 800	-
当該用量での毒性所見	-	網状赤血球数の低 値、A/G比の高値、 胸腺重量の低値	-	AST・ALTの高値、 肝臓重量の増加、肝 細胞の壊死、多核肝 細胞の増加	-
臨床との血中濃度比	-	1.7倍 (Cmax比)、 0.6倍 (AUC比)	1.6倍 (Cmax比)、 6.0倍 (AUC比)	データなし	-
無毒性量 (mg/kg/日)	-	-	-	50	-
毒性量 (mg/kg/日)	-	50	-	200	-
資料	-	□□□□ニ-⑤	□□□□□□□□□□	Chemotherapy 36 (S3), 289-310 (1988)	-

いずれの群にも死亡例は認められなかった。一般状態観察では耳介の発赤及び後肢の腫脹が3剤併用群及びTE-031単独群でみられ、また、軟便及び腹部膨満が3剤併用群及びAMPC単独群で認められた。体重増加の抑制及び摂餌量の減少が、対照群と比較した場合に3剤併用群及びTE-031単独群の雄で認められた。血液学的及び血液生化学的検査では網状赤血球数、アルブミン及びA/G比の低値が3剤併用群及びTE-031単独群で認められた。さらに、アミノピリン-N-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性の高値が3剤併用群及びTE-031単独群で認められた。剖検では胸腺の矮小化及び盲腸内容物の暗調化が3剤併用群及びAG-1749単独群で、盲腸の膨満が3剤併用群、AMPC単独群及びTE-031単独群で認められた。また、3剤併用群で腺胃粘膜の赤色化、AMPC単独群で右腎臓の退色及びTE-031単独群で右後肢端部の腫脹が認められた。器官重量測定では、胸腺重量の低値が3剤併用群及びAG-1749単独群で、盲腸重量の高値あるいは高値傾向が3剤併用群、AMPC単独群及びTE-031単独群で、肝臓重量の高値及び心臓重量の低値あるいは低値傾向が3剤併用群及びTE-031単独群でみられた。また、副腎重量の高値が3剤併用群のみでみられたが、病理組織学的には副腎に異常はみられなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断した。このほか、病理組織学的検査では、胃に主細胞の肥大及び好酸性増加が3剤併用群及びAG-1749単独群で認められた。また、肝臓に肝細胞の肥大及び胆管上皮の空胞化並びに肺に泡沫細胞の浸潤が3剤併用群及びTE-031単独群で認められた。一方、3剤併用群のみで重量低値を伴う脾臓髓外造血の消失及び胃粘膜のうっ血が認められた。この髓外造血の消失は、3剤併用群で貧血を示唆する変化が認められず、また骨髓に異常がみられなかったことから、毒性学的に危惧すべき変化ではないと判断する。TE-031単独群の右足関節に炎症性細胞浸潤及び関節（周囲）炎が認められた。しかし、本例の左足関節及び3剤併用群で後肢の腫脹が認められた動物の両足関節には異常は認められなかった。その他、尿量、飲水量、眼科学的検査及び尿検査にはいずれの群においても投薬に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中のAG-1749濃度はCmax、AUC共に、AG-1749単独群と比較して3剤併用群でやや低値を示したが、AMPC濃度及びTE-031濃度には3剤併用投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、AG-1749の50mg/kg/日、AMPCの500mg/kg/日及びTE-031の200mg/kg/日をラットに4週間併用経口投与した場合、AG-1749、AMPCあるいはTE-031に起因すると考えられる変化は認められたが、併用投与により新たに重篤な変化は認められなかったことから、3剤併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。

表二-19 ラット3剤併用4週間経口投与毒性試験成績

動物種(系統)、 週齢、性、体重	ラット (Jcl:Wistar)、5週齢、 ♂ 98~114g、♀ 92~105g				
投与経路(液量)	強制経口投与(10mL/kg/日)				
被験物質	対照 <sup>(注1)</sup>	AG-1749単独	AMPC単独	TE-031単独	AG-1749/AMPC/TE-031
投与量(mg/kg/日)	0/0/0	50/0/0	0/500/0	0/0/200	50/500/200
動物数(♂/♀)	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
死亡動物数(♂/♀)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
一般状態	~	-	軟便、 腹部膨満	耳介の発赤* (♂:2、♀:2)、 後肢の腫脹* (♂:1)	耳介の発赤* (♂:3、♀:4)、 後肢の腫脹* (♂:2)、 軟便、腹部膨満
体重	~	-	-	増加抑制* (♂)	増加抑制* (♂)
摂餌量	~	-	-	↓ (♂)	↓* (♂)
尿量	~	-	-	-	-
飲水量	~	-	-	-	-
眼科学的検査	~	-	-	-	-
尿検査	~	-	-	-	-
血液学的検査	~	-	-	↓網状赤血球数* (♂)	↓網状赤血球数*
血液生化学的検査	~	-	-	↓アルブミン・A/G比* (♀)	↓アルブミン・A/G比* (♀)
肝薬物代謝酵素 誘導検査	~	-	-	↑AND <sup>(注2)</sup> ・AH <sup>(注3)</sup> (♂)	↑AND <sup>(注2)</sup> ・AH <sup>(注3)</sup>
剖検	~	胸腺: 矮小化* 盲腸:内容物 暗調化	盲腸:膨満 右腎臓:退色 (♂:1)	盲腸:膨満 (♂:1) 右後肢端部:腫脹 (♂:1)	胸腺:矮小化* 盲腸:膨満・内容物暗調化 胃:腺胃粘膜の赤色化 (♂:3)
器官重量	~	↓胸腺*	↑盲腸	↑盲腸、↓心臓、 ↑肝臓(♀)	↓胸腺*・心臓*、↓脾臓(♂) ↑盲腸、↑肝臓・副腎(♀)
病理組織学的検査	~	胃:主細胞の 肥大・好酸 性増加	-	肝臓:肝細胞肥大(♀)・ 胆管上皮の空胞化* (♀)、 肺:泡沫細胞浸潤*、 右足関節:炎症性細胞浸潤・ 関節(周囲)炎 (♂:1)	胃:主細胞の肥大・好酸性増加、 粘膜のうっ血 (♂:1)、 肝臓:肝細胞肥大(♀)・ 胆管上皮の空胞化*、 肺:泡沫細胞浸潤*、 脾臓:髓外造血の消失 (♂)
結論	3剤併用投与による毒性の増悪変化なし				

(注1) 5w/v%アラビアゴム液 (pH7)、(注2) AND:アミノピリン-N-脱メチル化酵素

(注3) AH:アニリン水酸化酵素

~:特記すべき所見なし、-:対照群との間に特記すべき所見なし、#:毒性変化

↑:高値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunnett法)、又は高値傾向

↓:低値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunnett法)、又は低値傾向

表二-20 ラット3剤併用4週間経口投与毒性試験成績 - 血漿中薬物濃度 -

測定化合物	投与条件	Cmax (μg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)		
		初回	29回	初回	29回	
AG-1749	単独投与	(♂)	1.3 ± 0.5	1.0 ± 0.2	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.1
		(♀)	3.0 ± 0.2	2.6 ± 0.8	4.8 ± 0.9	5.6 ± 1.8
	3剤併用投与	(♂)	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.8 ± 0.1	1.3 ± 0.2
		(♀)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.4 ± 0.6	2.8 ± 2.1
AMPC	単独投与	(♂)	21 ± 7	19 ± 3	131 ± 24	145 ± 53
		(♀)	26 ± 12	26 ± 1	159 ± 28	138 ± 12
	3剤併用投与	(♂)	15 ± 4	25 ± 5	157 ± 55	107 ± 7
		(♀)	15 ± 4	30 ± 3	132 ± 39	175 ± 62
TE-031	単独投与	(♂)	3.8 ± 0.3	3.2 ± 2.5	31 ± 1	31 ± 17
		(♀)	4.7 ± 2.1	4.9 ± 1.4	47 ± 14	43 ± 9
	3剤併用投与	(♂)	3.9 ± 1.5	4.0 ± 0.8	33 ± 14	37 ± 7
		(♀)	3.8 ± 1.2	2.4 ± 1.6	43 ± 18	29 ± 21

投与量：AG-1749 50mg/kg/日、AMPC 500mg/kg/日、TE-031 200mg/kg/日  
 平均値±標準偏差 (n = 3)

#### 2.4 AG-1749/AMPC/TE-031 イヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験

AG-1749の100mg/kg/日、AMPCの500mg/kg/日及びTE-031の25mg/kg/日を雌雄各3頭のビーグル犬に4週間併用経口投与した場合の毒性について、各々の薬物を単独投与することによって発現する毒性と比較検討した。対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表二-21に示し、試験成績の概要を表二-22及び表二-23に示した。

表二-21 AG-1749/AMPC/TE-031 イヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 100	AMPC 500	TE-031 25	AG/AM/TE 100/500/25
試験の種類	-	2剤併用4週間経口投与毒性試験	2剤併用4週間経口投与毒性試験	4週間経口投与毒性試験	-
投与量 (mg/kg/日)	-	100	500	6.25、25、100、400	-
当該用量での毒性所見	-	嘔吐、下痢、アルブミン・総蛋白の低値、胃の単細胞壊死	嘔吐、下痢、結晶尿	嘔吐、流涙、結膜充血	-
臨床との血中濃度比	-	3.5倍 (Cmax比)、 2.0倍 (AUC比)	6.3倍 (Cmax比)、 8.2倍 (AUC比)	1.6倍 (Cmax比)、 - (AUC比)	-
無毒性量 (mg/kg/日)	-	-	-	6.25	-
毒性量 (mg/kg/日)	-	100	500	25	-
資料	-	□□□□ニ-⑥	□□□□ニ-⑥	基礎と臨床、22、 1453-1484 (1988)	-

いずれの群にも死亡例は認められなかった。一般状態観察では嘔吐が3剤併用群及びすべての単独群で認められたが、その発現頻度は3剤併用群及びAMPC単独群で同程度であった。また、結晶尿が3剤併用群及びAMPC単独群でみられ、着色尿が3剤併用群及びAG-1749単独群で認められた。下痢及び糞中検体様物が3剤併用群、AG-1749単独群及びAMPC単独群で認められ、糞中検体様物はTE-031単独群でも認められた。病理組織学的検査では、胃の壁細胞の空胞化及び壊死が3剤併用群及びAG-1749単独群に認められた。尿検査では3剤併用群の雄1例に潜血が認められた。しかし、本例の腎臓及び膀胱に病理組織学的変化は認められなかったこと、また、尿検査日の一般状態観察で軟便がみられており、この変化は軟便による偽陽性反応と考えられること、さらに、3剤併用群の他の動物では尿検査に異常が認められなかったことから、毒性学的に危惧すべき変化ではないと判断する。血液生化学的検査では3剤併用群にトリグリセリドの高値がみられたが、雄1例のみにみられた軽度な変化であることから、毒性学的に危惧すべき変化ではないと判断する。その他、体重、摂餌量、尿量、飲水量、体温、心拍数、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、肝薬物代謝酵素誘導検査、剖検及び器官重量には3剤併用投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中のTE-031濃度は初回及び投与第29回（4週投与時）共に雌ではTE-031単独群と比較して3剤併用群で低値を示したが、雄では両群間で同程度であった。AG-1749濃度及びAMPC濃度には3剤併用投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、AG-1749の100mg/kg/日、AMPCの500mg/kg/日及びTE-031の25mg/kg/日をビーグル犬に4週間併用経口投与した場合、AG-1749、AMPCあるいはTE-031に起因すると考えられる変化は認められたが、併用投与により新たに重篤な変化は認められなかったことから、3剤併用投与により毒性が増悪することはないと判断する。

表二-22 イヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験成績

動物種(品種)、月齢、性、体重	イヌ(ビーグル)、7カ月齢、 ♂ 8.2~10.4kg、♀ 7.6~11.0kg				
投与経路(液量)	強制経口投与(10mL/kg/日)				
被験物質	対照 <sup>(注1)</sup>	AG-1749単独	AMPC単独	TE-031単独	AG-1749/AMPC/TE-031
投与量(mg/kg/日)	0/0/0	100/0/0	0/500/0	0/0/25	100/500/25
動物数(♂/♀)	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
死亡動物数(♂/♀)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
一般状態	~	嘔吐#、下痢#、 糞中検体様物、 着色尿	嘔吐#、下痢#、 糞中検体様物、 結晶尿 <sup>(注2)</sup>	嘔吐#、 糞中検体様物	嘔吐#、下痢#、糞中検体様物、 結晶尿 <sup>(注2)</sup> 、着色尿
体重	~	↓#(♂:1)	-	-	-
摂餌量	~	↓#(♂:1)	-	-	-
尿量	~	-	-	-	-
飲水量	~	↓#(♂:1)	-	-	-
体温・心拍数	~	↑体温#(♂:1)	-	-	-
眼科学的検査	~	-	-	-	-
尿検査	~	-	-	-	潜血 <sup>(注3)</sup> (♂:1)
血液学的検査	~	↑白血球数# (♂:2、♀:1)	-	↑白血球数# (♂:1)	-
血液生化学的検査	~	↑ALP#(♂:2)	↑K#(♀:1)	↑ALT# (♂:1、♀:1)、 ↑K#(♂:1)	↑TG(♂:1)
血液凝固系検査	~	-	-	-	-
肝薬物代謝酵素誘導検査	~	-	-	-	-
剖検	~	-	-	-	-
器官重量測定	~	↑脾臓(♀:1)	-	-	-
病理組織学的検査	~	胃:壁細胞の空胞化 (♂:3、♀:3)、 壊死# (♂:2、♀:3)	-	-	胃:壁細胞の空胞化・壊死# (♂:3、♀:3)
結論	3剤併用投与による毒性の増悪変化なし				

(注1) 5w/v%アラビアゴム液(pH7)、(注2) 尿中の結晶は、排尿直後には認められず、排尿後30分以降に析出した。

(注3) 採尿は尿検査実施日(投薬第17日)の投薬前約18時間の蓄尿(前日の投薬約6時間後からの蓄尿になる)で実施した。採尿の際に、固形の糞便が採尿容器に流入することはほとんどないが、液状である軟便、下痢便あるいは嘔吐物などは尿とともに採尿容器内に流入する可能性が十分にある。本動物では軟便、下痢及び嘔吐が投薬期間を通じてほぼ連日みられており、尿検査当日も軟便及び嘔吐が確認されていることから、偽陽性潜血反応であると考えられる。

~:特記すべき所見なし、-:対照群との間に特記すべき所見なし、#:毒性変化

↑:高値、↓:低値



表二-23 イヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験成績 —血漿中薬物濃度—

測定化合物	投与条件	Cmax (μg/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)		
		初回	29回	初回	29回	
AG-1749	単独投与	(♂)	2.9 ± 0.7	0.2 ± 0.1	6.5 ± 2.1	0.3 ± 0.2
		(♀)	4.4 ± 1.1	0.6 ± 0.2	10.2 ± 0.9	1.2 ± 0.3
	3剤併用投与	(♂)	5.0 ± 2.6	1.2 ± 1.3	10.3 ± 8.0	2.3 ± 2.2
		(♀)	4.8 ± 1.2	1.4 ± 1.4	11.1 ± 1.8	2.6 ± 2.9
AMPC	単独投与	(♂)	47 ± 10	70 ± 18	156 ± 47	193 ± 66
		(♀)	43 ± 7	69 ± 16	153 ± 44	208 ± 77
	3剤併用投与	(♂)	39 ± 9	59 ± 13	128 ± 51	229 ± 121
		(♀)	33 ± 2	58 ± 18	96 ± 9	164 ± 42
TE-031	単独投与	(♂)	5.9 ± 2.0	6.9 ± 1.7	50 ± 12	53 ± 18
		(♀)	6.7 ± 3.3	6.5 ± 1.5	52 ± 24	56 ± 6
	3剤併用投与	(♂)	8.6 ± 0.0	9.4 ± 3.4	66 ± 23	72 ± 35
		(♀)	4.1 ± 2.4	4.6 ± 1.2	29 ± 13	30 ± 6

投与量：AG-1749 100mg/kg/日、AMPC 500mg/kg/日、TE-031 25mg/kg/日  
 平均値±標準偏差 (n=3)

### 3. 生殖に及ぼす影響

AMPC単独投与によるウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験（投与量：10、100、1000mg/kg/日）において、AMPCの10mg/kg/日以上投与で母動物に死亡例が認められた。この結果から、ウサギはAMPCに対する感受性が高く、生殖発生毒性試験における評価動物としては不適であると判断し、併用投与の胚・胎児発生への影響はラット及びマウスを用いて評価した。

#### 3.1 AG-1749/AMPCラット2剤併用胚・胎児発生に関する試験

AG-1749の50mg/kg/日及びAMPCの1000mg/kg/日を1群19～20匹のJcl：Wistarラットの器官形成期（妊娠6日から17日）に単独又は2剤併用経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表ニ-24に示し、試験成績の概要を表ニ-25に示した。

表ニ-24 AG-1749/AMPCラット2剤併用胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 50	AMPC 1000	AG/AM 50/1000
試験の種類	—	ラットにおける胚・胎児発生に関する試験	—	—
投与量 (mg/kg/日)	—	15、50、150	—	—
当該用量での毒性所見	—	50以上で摂餌量の低下、150で胎児発育抑制	—	—
無毒性量 (mg/kg/日)	—	母動物：15 胎児：50	—	—
資料	—	□□□□□□□□□□	平成6年7月7日薬審第470号、注7	—

母動物の観察では、いずれの群においても死亡は認められなかった。一般状態観察ではAMPC単独群及び2剤併用群に軟便あるいは下痢が散見された。体重には投薬に起因したと考えられる変化は認められなかったが、AG-1749単独群では投与開始日、AMPC単独群及び2剤併用群では投与開始日から妊娠中期まで摂餌量の低値が認められた。各投与群の妊娠中期あるいは末期に体重増加量の高値がみられたが、一過性であることから投薬の影響ではないと判断した。剖検では、AMPC単独群及び2剤併用群に盲腸の膨満が観察された以外には、投薬の影響は認められなかった。器官重量では、AMPC単独群及び2剤併用群に盲腸重量の高値、AG-1749単独群及び2剤併用群に胸腺重量の低値が認められた。また、AMPC単独群ではカーカス重量の低値、2剤併用群ではカーカスの体重比重量の低値が認められた。なお、2剤併用群に認められたこれら母動物の変化はAG-1749単独群あるいはAMPC単独群に認められた変化とほぼ同等であった。

胎児及び胎盤観察では、AMPC単独群及び2剤併用群で胎児体重の低値が認められ、AG-1749単独群及び2剤併用群で骨化仙尾椎数の低値が認められた。しかし、着床数、胚・胎児死亡率、性比、胎盤・羊水に投薬の影響は認められず、胎児の外形、内臓及び骨格観察においても投薬に起因したと考えられる異常及び変異は観察されなかった。なお、2剤併用群では、浸軟胎児数が0.4と対照群の0.0に比べ統計学的高値を示したが総死亡胚・胎児数及び胚・胎児死亡率には差はないことから投薬の影響ではないと判断した。また、2剤併用群に認められた胎児体重あるいは骨化仙尾椎数の低値は、それぞれAMPC単独群あるいはAG-1749単独群に認められ、その変化は2剤併用群とほぼ同程度であった。

以上の結果から、AG-1749及びAMPCの2剤を併用投与することによる催奇形作用は認められないと判断する。

表ニ-25 ラット2剤併用胚・胎児発生に関する試験成績

動物種(系統)、性、週齢		ラット (Jcl: Wistar)、♀ 13-15週齢				
投与経路(投与方法)		毎日1回経口投与、妊娠6-17日、10mL/kg/日				
被験物質		対照 <sup>(注1)</sup>	AG-1749単独	AMPC単独	AG-1749/AMPC	
投与量(mg/kg/日)		0/0	50/0	0/1000	50/1000	
妊娠動物数		19	20	20	20	
動物	死亡動物数	0	0	0	0	
	一般状態	~	-	軟便、下痢	軟便、下痢	
	体重	~	-	-	-	
	体重増加	~	↑	↑	↑	
	摂餌量	~	↓#	↓#	↓#	
	剖検	~	-	盲腸膨満	盲腸膨満	
	器官重量 <sup>(注2)</sup>	~	↓胸腺*	↑盲腸、 ↓カーカス*	↓胸腺*、↑盲腸、 ↓カーカス体重比重量*	
	黄体数	15.6 ± 1.4	16.3 ± 1.1	16.2 ± 1.3	16.4 ± 1.3	
着床数	14.8 ± 2.6	15.4 ± 1.4	15.5 ± 1.6	16.1 ± 1.4		
胚	着床後胚・胎児死亡率(%)	8.6 ± 5.6	5.4 ± 5.3	9.1 ± 5.8	9.4 ± 9.0	
	吸収胚数	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
	胎盤遺残数	1.3 ± 0.9	0.7 ± 0.7	1.4 ± 0.9	1.2 ± 1.4	
	浸軟胎児数	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.4 ± 0.6**	
	総死亡胚・胎児数	1.3 ± 0.9	0.8 ± 0.8	1.4 ± 0.9	1.6 ± 1.5	
	生存胎児数	13.5 ± 2.4	14.6 ± 1.7	14.1 ± 1.8	14.6 ± 1.6	
	性比[%、♂/(♂+♀)]	53.6 ± 12.8	50.8 ± 12.5	50.9 ± 13.8	53.7 ± 15.9	
	生存胎児の 体重(g)	♂	3.10 ± 0.20	2.98 ± 0.13	2.92 ± 0.14***	2.84 ± 0.16***
		♀	2.89 ± 0.19	2.77 ± 0.15	2.69 ± 0.17***	2.65 ± 0.16***
	外形異常	頻度(%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.4 ± 1.6	0.0 ± 0.0
型及び 頻度		なし	なし	尾異常(0.4%) 肛門狭窄(0.4%)	なし	
胎 内臓	異常	頻度(%)	4.3 ± 6.6	3.6 ± 7.0	3.7 ± 6.7	4.8 ± 9.1
		型及び 頻度	膜性部心室中隔欠損 (4.3%)	膜性部心室中隔欠損 (3.0%)、a	膜性部心室中隔欠損 (3.0%)、b	膜性部心室中隔欠損 (4.8%)
	変異	頻度(%)	0.0 ± 0.0	2.3 ± 5.7	1.8 ± 5.8	3.1 ± 6.8
		型及び 頻度	なし	左臍帯動脈(2.3%)	左臍帯動脈(1.8%)	左臍帯動脈(3.1%)
骨格	異常	頻度(%)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 3.7	0.0 ± 0.0
		型及び 頻度	なし	なし	仙尾椎欠損(0.8%)	なし
	変異	頻度(%)	6.0 ± 9.8	1.4 ± 4.4	2.2 ± 5.3	2.4 ± 6.0
		型及び 頻度	頸肋(2.6%)、 腰肋(2.5%)、c	腰肋(1.4%)	腰椎椎体分離(0.8%)、 腰肋(0.7%)、d	頸肋(1.4%)、 腰肋(1.0%)
骨化仙尾椎数	6.8 ± 0.3	6.3 ± 0.4**	6.5 ± 0.5	6.2 ± 0.4***		
結論	2剤併用投与による催奇形作用なし					

(注1) 5w/v%アラビアゴム液(pH7)、(注2) 胸腺、盲腸、カーカス

~: 特記すべき所見なし、-: 対照群との間に特記すべき所見なし、#: 毒性変化

↑: 高値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunnnett法)

↓: 低値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunnnett法)

\*: p<0.05、\*\* : p<0.01、対照群との間に有意差あり (Dunnnett法)

a: その他の異常として、精巣位置異常(0.6%)

b: その他の異常として、鎖骨下動脈起始異常(0.7%)

c: その他の変異として、胸椎椎体分離(0.9%)

d: その他の変異として、胸椎椎体分離(0.6%)

### 3.2 AG-1749/AMPCマウス2剤併用胚・胎児発生に関する試験

AG-1749の300mg/kg/日及びAMPCの1000mg/kg/日を1群21～22匹のJcl：ICRマウスの胎児器官形成期（妊娠6日から15日）に単独又は2剤併用経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。対照群にはpH 7に調整した5 w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表ニ-26に示し、試験成績の概要を表ニ-27に示した。

表ニ-26 AG-1749/AMPCマウス2剤併用胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 300	AMPC 1000	AG/AM 300/1000
試験の種類	—	マウスにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験	—	—
投与量 (mg/kg/日)	—	300、1000	—	—
当該用量での毒性所見	—	300以上で胃重量の高値、1000で胎児死亡率高値 1000で骨格異常及び変異並びに骨化遅延（形態観察は対照群と1000mg/kg群のみ実施）	—	—
無毒性量 (mg/kg/日)	—	母動物：300未満 胎児：300以下（ただし形態観察は対照群と1000mg/kg群のみ実施）	—	—
資料	—	□□□□□□□□□□	平成6年7月7日薬審第470号、注7	—

母動物の観察では、いずれの群においても死亡は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、黄体数、着床数及び着床率に投薬の影響は認められなかった。AG-1749単独群では胸腺の絶対重量の低値が認められた。AMPC単独群及び2剤併用群では胆汁の貯留による胆嚢の拡張、小腸及び大腸の拡張並びに盲腸重量の高値が認められたが、その程度はほぼ同程度であった。

胎児及び胎盤観察では、胚・胎児死亡率、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に投薬による変化は認められず、投薬に起因すると考えられる外形異常、内臓異常・変異及び骨格異常・変異の高値も認められなかった。2剤併用群で胎児に尾椎椎体の骨化数の低値が認められた。

以上の結果から、AG-1749の母動物に対する毒性学的影響量及びAMPCの投与限界量の併用投与時の母動物に対する毒性は相加的であった。また、併用投与により胎児に尾椎椎体の骨化数の低値がみられたが、2剤併用投与による催奇形作用は認められないと判断する。

表二-27 マウス2剤併用胚・胎児発生に関する試験成績

動物種(系統)、性、週齢		マウス (Jcl: ICR)、♀12週齢				
投与経路 (投与方法)		毎日1回経口投与、妊娠6-15日、10mL/kg/日				
被験物質		対照 <sup>(注1)</sup>	AG-1749 単独	AMPC 単独	AG-1749/AMPC	
投与量 (mg/kg/日)		0/0	300/0	0/1000	300/1000	
交尾雌動物数		23	23	23	23	
妊娠動物数		22	22	22	21	
早産動物数		1	0	1	0	
妊娠18日剖検動物数		21	22	21	21	
母動物	死亡動物数	0	0	0	0	
	一般状態	~	-	-	-	
	体重	~	-	-	-	
	摂餌量	~	-	-	-	
	剖検	~	-	胆嚢・腸拡張*	胆嚢・腸拡張*	
	器官重量 <sup>(注2)</sup>	~	↓胸腺*	↑盲腸	↑盲腸	
	黄体数	17.9 ± 2.2	17.1 ± 2.0	17.4 ± 1.9	16.5 ± 2.5	
着床数		15.6 ± 5.2	16.0 ± 1.9	16.1 ± 2.6	15.2 ± 3.9	
着床後胚・胎児死亡率 (%)		4.0 ± 5.7	4.4 ± 5.6	6.3 ± 6.5	6.8 ± 7.6	
生存胎児数		14.9 ± 4.9	15.3 ± 1.9	15.1 ± 2.7	14.3 ± 3.9	
性比 [%、♂/(♂+♀)]		52.8 ± 19.4	50.8 ± 15.5	51.1 ± 16.1	58.2 ± 9.9	
生存胎児の体重 (g)	♂	1.57 ± 0.13	1.53 ± 0.11	1.48 ± 0.09	1.49 ± 0.13	
	♀	1.47 ± 0.11	1.47 ± 0.11	1.42 ± 0.08	1.43 ± 0.11	
胎児	外形異常	頻度 (%)	2.4 ± 10.9	0.4 ± 1.6	1.5 ± 3.3	0.3 ± 1.5
		型及び頻度	浮腫 (2.4%)	口蓋裂 (0.4%)	口蓋裂 (0.9%)、浮腫 (0.5%)、a	口蓋裂 (0.3%)
	内臓	異常	頻度 (%)	6.1 ± 21.9	1.3 ± 4.2	1.0 ± 4.4
型及び頻度			腎盂拡張 (4.8%)、尿管拡張 (4.8%)、b	重複腎 (0.7%) 左胸心 (0.7%)、c	迷走左右鎖骨下動脈 (1.0%)	なし
骨格	変異	頻度 (%)	7.1 ± 11.5	10.6 ± 12.4	11.5 ± 13.3	19.8 ± 24.6
		型及び頻度	左臍帯動脈 (7.1%)	左臍帯動脈 (10.6%)	左臍帯動脈 (11.5%)	左臍帯動脈 (19.8%)
骨格	異常	頻度 (%)	0.6 ± 2.7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.4 ± 6.2
		型及び頻度	尾椎椎体屈曲 (0.6%)	なし	なし	胸椎癒合異常 (1.4%)
	変異	頻度 (%)	38.3 ± 33.2	40.2 ± 20.7	27.4 ± 23.3	32.2 ± 27.8
		型及び頻度	第14肋骨 (29.9%)、過剰肋骨分節 (11.1%)、d	第14肋骨 (22.0%)、過剰肋骨分節 (16.9%)、e	第14肋骨 (18.5%)、過剰肋骨分節 (8.0%)、f	第14肋骨 (26.8%)、過剰肋骨分節 (5.5%)、g
骨化進行度		~	-	-	尾椎椎体未骨化*	
結論		2剤併用投与による催奇形作用なし				

(注1) 5 w/v%アラビアゴム液 (pH 7)

(注2) 胸腺、胃、盲腸、カーカス

~: 特記すべき所見なし、-: 対照群との間に特記すべき所見なし、#: 毒性変化

↑: 高値、対照群との間に有意差あり、p < 0.05 (Dunnnett法)

↓: 低値、対照群との間に有意差あり、p < 0.05 (Dunnnett法)

a: その他の異常として、臍帯ヘルニア (0.4%)、内反足 (0.3%)

b: その他の異常として、膀胱拡張 (4.8%)、心室中隔欠損 (0.7%)、重複腎 (0.7%)

c: その他の異常として、尿管拡張 (0.7%)

d: その他の変異として、頸助 (2.9%)、胸骨階段状 (0.5%)、腰椎5椎 (0.5%)

e: その他の変異として、頸助 (5.0%)、仙椎化 (0.7%)

f: その他の変異として、頸助 (1.6%)、胸骨階段状 (0.5%)

g: その他の変異として、頸助 (2.9%)、胸骨分離 (0.7%)、胸骨階段状 (0.7%)

### 3.3 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット 3剤併用胚・胎児発生に関する試験

AG-1749の50mg/kg/日、AMPCの500mg/kg/日及びTE-031の160mg/kg/日を1群18～20匹のJcl:Wistarラットの器官形成期(妊娠6日から17日)に単独又は3剤併用経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について検討した。対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液を投薬群と同様の方法で投与した。

用量設定根拠の概要を表二-28に示し、試験成績の概要を表二-29に示した。

表二-28 AG-1749/AMPC/TE-031 ラット 3剤併用胚・胎児発生に関する試験の用量設定根拠

被験物質 投与量 (mg/kg/日)	対照 0	AG-1749 50	AMPC 500	TE-031 160	AG/AM/TE 50/500/160
試験の種類	—	ラットにおける胚・胎児発生に関する試験	2週間経口投与予備毒性試験	器官形成期投与試験	—
投与量 (mg/kg/日)	—	15、50、150	500、1000、2000	10、40、160	—
当該用量での毒性所見	—	50以上で摂餌量の低下、150で胎児発育抑制	500以上で下痢、軟便、結晶尿	160で体重増加抑制、摂餌量低値、胎児発育抑制	—
臨床との血中濃度比	—	データなし	4.6倍 (Cmax比) 6.7倍 (AUC比)	データなし	—
無毒性量 (mg/kg/日)	—	母動物: 15 胎児: 50	500未満	母動物: 40 胎児: 40	—
資料	—	□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□	Chemotherapy, 36 (S3), 345-361(1988)	—

母動物の観察では、いずれの群においても死亡は認められなかった。一般状態観察では3剤併用群及びAMPC単独群に糞便量の減少及び軟便がみられ、TE-031単独群でも糞便量の減少が認められた。3剤併用群及びTE-031単独群は投薬期間前半に体重増加の抑制及び投薬期間を通じた摂餌量の低値を、AMPC単独群も投薬期間中の摂餌量の低値を示した。剖検では、3剤併用群、AMPC単独及びTE-031単独群に抗生物質投与に起因すると考えられる盲腸膨満が観察された以外には投薬の影響は認められなかった。器官重量では、3剤併用群に盲腸重量の高値並びに胸腺及びカーカス重量の低値が、AG-1749単独群に胸腺重量の低値が、AMPC及びTE-031単独群に盲腸重量の高値が認められた。なお、盲腸重量の高値及び胸腺重量の低値については、3剤併用群では各単独群に比べ、その影響が強く認められた。なお、3剤併用群では、浸軟胎児数が0.5と対照群に比べ統計学的に高値を示したが、総死亡胚・胎児数及び胚・胎児死亡率には差はないことから投薬の影響ではないと判断した。黄体数及び着床数には投薬の影響は認められなかった。

胎児及び胎盤観察では、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、胎盤・羊水及び胎児の外形観察に投薬の影響は認められなかった。3剤併用群及びTE-031単独群では胎児体重の低値が認められ、3剤併用群でより低値を示した。内臓観察では、内臓異常として、3剤併用群で膜性部心室中隔欠損の発現が3.6%とやや高率であったが、背景データ(0.0～4.7%あるいは0.0～4.3%)の範囲内の値であり、投薬の影響ではないと判断した。また、3剤併用群で左臍帯動脈(変異)の発現率の軽度な高値が認められた。しかし、臍帯動脈は生後胎盤循環の消失とともに形態が萎縮し、その機能も消失することから、3剤併用投与による催奇形作用を示唆するものではないと考える。骨格観察では3剤併用群の胎児に体重低値に伴った骨化仙尾椎数の低値が認められたが、いずれの群にも投薬の影響と考えられる異常あるいは変異は観察されなかった。

以上の結果から、AG-1749、AMPCあるいはTE-031のいずれの単独投与によっても母動物ある

いは胚・胎児の発育に投薬の影響がみられる投与量で3剤併用投与した場合に、投薬の影響は増強されるが、胎児に対して致死作用あるいは催奇形作用を示さないと判断する。しかし、TE-031を用いた外国で実施された試験では、母動物に毒性を示す高投与量（150mg/kg/日）において心血管系の異常が報告されていることから、妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人への3剤併用投与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用いるべきである。

表二-29 ラット3剤併用胚・胎児発生に関する試験成績

動物種(系統)、性、週齢		ラット (Jcl: Wistar)、♀ 12-14週齢					
投与経路 (投与方法)		毎日1回経口投与、妊娠6-17日、10mL/kg/日					
被験物質		対照 <sup>(注1)</sup>	AG-1749単独	AMPC単独	TE-031単独	AG-1749/AMPC/TE-031	
投与量 (mg/kg/日)		0/0/0	50/0/0	0/500/0	0/0/160	50/500/160	
妊娠動物数		18	20	19	19	20	
母動物	死亡動物数	0	0	0	0	0	
	一般状態	~	-	糞便量減少 <sup>#</sup> , 軟便	糞便量減少 <sup>#</sup>	糞便量減少 <sup>#</sup> , 軟便	
	体重	~	-	-	増加抑制 <sup>#</sup>	増加抑制 <sup>#</sup>	
	摂餌量	~	-	↓ <sup>#</sup>	↓ <sup>#</sup>	↓ <sup>#</sup>	
	剖検	~	-	盲腸膨満	盲腸膨満	盲腸膨満	
	器官重量 <sup>(注2)</sup>	~	↓胸腺 <sup>#</sup>	↑盲腸, ↓カーカス <sup>a</sup>	↑盲腸, ↓カーカス <sup>a</sup>	↑盲腸, ↓胸腺 <sup>#</sup> , ↓カーカス <sup>#</sup>	
黄体数	15.9 ± 1.2	15.9 ± 1.1	16.4 ± 1.4	16.3 ± 1.1	16.3 ± 1.1		
着床数	15.4 ± 1.3	15.5 ± 1.4	15.6 ± 1.7	15.6 ± 1.0	16.0 ± 1.2		
胎盤・羊水		~	-	-	-	-	
胚	着床後胚・胎児死亡率(%)	7.4 ± 9.8	5.8 ± 6.0	12.5 ± 19.1	8.8 ± 7.7	7.4 ± 7.3	
	吸収胚数	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
	胎盤遺残数	1.1 ± 1.3	0.9 ± 0.9	1.8 ± 2.8	1.3 ± 1.2	0.8 ± 1.2	
	浸軟胎児数	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.3	0.5 ± 0.8*	
	総死亡胚・胎児数	1.1 ± 1.3	0.9 ± 0.9	1.9 ± 2.8	1.4 ± 1.2	1.2 ± 1.2	
	生存胎児数	14.3 ± 2.0	14.6 ± 1.5	13.7 ± 3.4	14.2 ± 1.5	14.8 ± 1.4	
	性比 [%、♂/(♂+♀)]	53.0 ± 12.7	50.4 ± 14.6	51.2 ± 20.6	49.1 ± 14.6	49.2 ± 14.2	
	生存胎児の体重(g)	♂	2.98 ± 0.13	3.01 ± 0.15	2.94 ± 0.27	2.90 ± 0.18	2.67 ± 0.15***
		♀	2.85 ± 0.16	2.77 ± 0.14	2.79 ± 0.24	2.69 ± 0.16**	2.49 ± 0.16***
	外形異常	頻度(%)	0.4 ± 1.6	0.6 ± 2.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
		型及び頻度	眼瞼開放 (0.4%)、 外脳症 (0.4%)、b	肛門狭窄 (0.3%)、 尾異常 (0.3%)、c	なし	なし	なし
胎児内臓	異常	頻度(%)	1.4 ± 4.0	0.0 ± 0.0	0.6 ± 2.5	1.4 ± 4.2	3.6 ± 8.1
	型及び頻度	膜性部心室中隔欠損 (0.7%)、d	なし	膜性部心室中隔欠損 (0.6%)	膜性部心室中隔欠損 (1.4%)	膜性部心室中隔欠損 (3.6%)	
	変異	頻度(%)	0.0 ± 0.0	1.1 ± 3.4	1.5 ± 6.6	0.8 ± 3.3	4.4 ± 7.4*
	型及び頻度	なし	左肺帯動脈 (1.1%)	左肺帯動脈 (0.8%)、 副腎変色 (0.8%)	左肺帯動脈 (0.8%)	左肺帯動脈 (4.4%*)	
骨格	異常	頻度(%)	2.6 ± 8.4	2.1 ± 5.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	型及び頻度	胸椎数増加 (1.9%)、 頭蓋骨異常 (0.8%)	癒合肋骨 (0.7%)、 胸骨裂 (0.7%)、e	なし	なし	なし	
	変異	頻度(%)	7.2 ± 16.3	3.9 ± 7.0	4.4 ± 10.0	4.4 ± 11.2	2.9 ± 7.5
型及び頻度	腰肋 (3.4%)、f	腰肋 (2.4%)、g	腰肋 (3.7%)、h	頸肋 (2.6%)、 腰肋 (1.1%)、i	胸椎椎体分離 (1.4%)、j		
骨化仙尾椎数	6.7 ± 0.3	6.5 ± 0.4	6.5 ± 0.5	6.4 ± 0.5	5.7 ± 0.5***		
結論	3剤併用投与による催奇形作用なし						

(注1) 5w/v%アラビアゴム液 (pH 7)、(注2) 胸腺、盲腸、カーカス、~:特記すべき所見なし、-:対照群との間に特記すべき所見なし、#:毒性変化

↑:高値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunnett法); ↓:低値、対照群との間に有意差あり、p<0.05 (Dunnett法)

\*:p<0.05、\*\* : p<0.01、対照群との間に有意差あり (Dunnett法)

a:絶対重量のみの変化であり相対重量には差がなかったことから、毒性とは判断しない。; b:その他の異常として、唇裂 (0.4%); c:その他の異常として、臍帯ヘルニア (0.4%); d:その他の異常として、鎖骨下動脈起始異常 (0.7%); e:その他の異常として、腰椎数減少 (0.7%)、仙尾椎欠損 (0.7%); f:その他の変異として、胸椎椎体分離 (2.6%)、第13助骨短小 (1.1%); g:その他の変異として、胸椎椎体分離 (1.4%); h:その他の変異として、胸椎椎体分離 (0.8%); i:その他の変異として、胸椎椎体分離 (0.8%); j:その他の変異として、腰椎椎体分離 (1.4%)。

## 4. 遺伝毒性

### 4.1 AG-1749/AMPC マウス2剤併用小核試験

AG-1749/AMPCの250/500、500/1000及び1000/2000mg/10mL/kgをCrj：CD-1雄マウスにそれぞれ24時間間隔で2回併用経口投与し、小核試験を行った。陰性対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液の10mL/kgを投薬群と同様の方法で投与した。陽性対照群にはマイトマイシンCの2mg/kgを1回腹腔内投与した。いずれの群においても最終投与24時間後に動物を屠殺し、骨髄中の小核多染性赤血球の頻度を調べた。

試験成績の概要を表ニ-30に示した。

AG-1749/AMPCの1000/2000mg/kg群において多染性赤血球頻度の有意な低下が認められ、本試験において標的細胞が被験物質に曝露されたことが示唆された。しかし、多染性赤血球頻度の低下が認められた群を含むいずれの投薬群においても小核を有する多染性赤血球頻度は陰性対照群と同等の値を示した。したがって、マウスに対して2剤併用投与しても染色体異常誘発作用及び紡錘体阻害作用は認められないと判断する。

表ニ-30 マウス2剤併用小核試験成績

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	投与 回数	投与 経路	動物数 (♂)	多染性赤血球頻度 (%)	小核多染性 赤血球頻度(%)		
5w/v%アラビアゴム液 (陰性対照)	10mL/kg	2	p. o.	6	49.5			
AG-1749/AMPC	250/ 500	2	p. o.	6	42.1	NS	0.05	NS
	500/1000			6	40.9	NS	0.12	NS
	1000/2000			6	35.7	**	0.10	NS
マイトマイシンC (陽性対照)	2	1	i. p.	6	40.6	8.80		

NS：有意差なし、\*\*：p<0.01 (Dunnett法)

NS：有意差なし (KastenbaumとBowmanの方法)

### 4.2 AG-1749/AMPC/TE-031 マウス3剤併用小核試験

AG-1749/AMPC/TE-031の250/500/250、500/1000/500及び1000/2000/1000mg/20mL/kgをJcl：ICR雄マウスに24時間間隔で2回併用経口投与し、小核試験を行った。陰性対照群にはpH7に調整した5w/v%アラビアゴム液の20mL/kgを投薬群と同様の方法で投与した。陽性対照群にはマイトマイシンCの2mg/kgを1回腹腔内投与した。いずれの群においても最終投与24時間後に動物を屠殺し、骨髄中の小核多染性赤血球の頻度を調べた。

試験成績の概要を表ニ-31に示した。

AG-1749/AMPC/TE-031の1000/2000/1000mg/kg群で多染性赤血球頻度の有意な低下が認められ、本試験において標的細胞が被験物質に曝露されたことが示唆された。しかし、多染性赤血球頻度の低下が認められた群を含むいずれの投薬群においても小核を有する多染性赤血球頻度の増加は認められなかった。したがって、マウスに対して3剤併用投与しても染色体異常誘発作用及び紡錘体阻害作用は認められないと判断する。



表二-31 マウス3剤併用小核試験成績

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	投与 回数	投与 経路	動物数(♂)	多染性赤血球頻度 (%)	小核多染性 赤血球頻度(%)		
				評価数/処置数				
5 w/v %アラビアゴム液 (陰性対照)	20mL/kg	2	p. o.	5/5	65.5		0.28	
AG-1749/AMPC/ TE-031	250/ 500/ 250 500/1000/ 500 1000/2000/1000	2	p. o.	5/5	56.2	NS	0.23	NS
				5/5	58.5	NS	0.27	NS
				5/8	50.0	*	0.24	NS
マイトマイシンC (陽性対照)	2	1	i. p.	5/5	45.2		5.37	

NS : 有意差なし、\* :  $p < 0.05$  (Dunnett法)

NS : 有意差なし (KastenbaumとBowmanの方法)

## 5. その他

各薬剤単独投与時の急性毒性、亜急性毒性、生殖に及ぼす影響及び遺伝毒性試験の結果、AMPCのラット及びイヌにおける結晶尿並びにTE-031の毒性試験からみた安全域等についてを以下に記載した。

### 5.1 AG-1749、AMPC及びTE-031の各単剤の急性毒性

#### AG-1749

##### 1) マウス及びラット単回投与試験

AG-1749をマウス及びラットに単回投与（経口、皮下及び腹腔内）し、その急性毒性を検討した。AG-1749のLD<sub>50</sub>値は、経口及び皮下投与ではマウス及びラットで5000mg/kg以上、腹腔内投与ではマウスで5000mg/kg以上、ラットで約5000mg/kgであり、いずれの動物種でも、また、いずれの投与経路においても低毒性であった。

##### 2) イヌ単回経口投与試験

AG-1749をイヌに単回経口投与し、その急性毒性を検討した。2000mg/kgを単回経口投与しても投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。

#### AMPC

##### 1) マウス及びラット単回投与試験<sup>2)</sup>

AMPCをマウス及びラットに単回投与（経口、皮下及び腹腔内）し、その急性毒性を検討した。経口投与ではマウスで25g/kg、ラットで15g/kg、皮下投与ではマウスで20g/kg、ラットで8g/kgを投与しても死亡例はみられなかった。一方、腹腔内投与のLD<sub>50</sub>値は、マウスの雄で6.4g/kg、雌で3.59g/kg、ラットの雄で3.75g/kg、雌で2.87g/kgであった。

##### 2) イヌ単回経口投与試験

公表データなし。

#### TE-031

##### 1) マウス及びラット単回投与試験

TE-031をマウス及びラットに単回投与（経口、皮下及び腹腔内）し、その急性毒性を検討した。マウス及びラットの経口及び腹腔内投与で、鎮静、呼吸数の減少及び眼瞼下垂等の症状がみられ、消化管、腎臓、肝臓等に組織変化が観察された。一方、皮下投与ではこれらの変化はみられなかった。マウス及びラットの経口LD<sub>50</sub>値は2700～3470mg/kgで、種差及び性差はなかった。

##### 2) イヌ単回経口投与試験

TE-031をイヌに単回経口投与し、その急性毒性を検討した。被験物質の嘔吐がみられたため、最小致死量は把握できなかったが、5000mg/kgまでを投与しても死亡例はみられなかった。

### 5.2 AG-1749、AMPC及びTE-031の各単剤の亜急性毒性

#### AG-1749

##### 1) ラット4週間経口投与試験

AG-1749の15、50及び150mg/kg/日をJcl：Wistarラットに4週間経口投与し、その毒性を検討した。いずれの群にも死亡例はなかったが、50mg/kg以上の群で胸腺重量の低値及び肝重量の高値がみられたことから、無毒性量は15mg/kg/日と判断した。

---

#### 引用文献

- 2) 宮崎英治 ほか：BRL2333の安全性に関する研究（第I報）急性毒性試験。基礎と臨床7, 3040-3045（1973）

## 2) イヌ4週間経口投与試験

AG-1749の30、100及び300mg/kg/日をビーグル犬に4週間経口投与し、その毒性を検討した。いずれの群にも死亡例はなかった。100mg/kg以上の群では病理組織学的検査で胃の壁細胞の壊死がみられたことから、無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

## AMPC

### 1) ラット4週間経口投与試験<sup>3)</sup>

AMPCの400、900、1900及び4000mg/kg/日をWistar系ラットに4週間経口投与し、その毒性を検討した。1900mg/kg以上の群で尿管上皮細胞の空胞化がみられたが、少数例にみられた軽微な変化であることから毒性とせず、4000mg/kg/日を無毒性量と判断した。

### 2) イヌ4週間経口投与試験

公表データなし。

## TE-031

### 1) ラット4週間経口投与試験

TE-031の12.5、50、200及び800mg/kg/日をWistar系ラットに4週間経口投与し、その毒性を検討した。200mg/kg以上の群で肝臓の変化が、800mg/kg群では半数例以上が死亡し、腎臓への影響を示唆する変化が観察された。以上の結果から、無毒性量は50mg/kg/日と判断した。

### 2) イヌ4週間経口投与試験

TE-031の6.25、25、100及び400mg/kg/日をビーグル犬に4週間経口投与し、その毒性を検討した。25mg/kg以上の群で嘔吐、流涙及び結膜充血などが、100mg/kg以上の群では下痢がみられ、肝臓、胆嚢及び胃などに病理組織学的変化がみられた。また、400mg/kg群では死亡例がみられ、体重及び摂餌量の減少、貧血性変化並びに肝障害性変化などがみられた。以上の結果から、無毒性量は6.25mg/kg/日と判断した。

## 5.3 AG-1749、AMPC及びTE-031の各単剤の生殖に及ぼす影響

### AG-1749

#### 1) 器官形成期投与試験

AG-1749の30、100及び300mg/kg/日をCOBS<sup>®</sup>CD<sup>®</sup>ラットの妊娠6日から17日までの12日間強制経口投与し、妊娠20日に剖検して胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べた。100mg/kg以上の群で母動物に体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられ、300mg/kg群で胎児体重の低値がみられたが、催奇形作用は認められなかった。

## AMPC

#### 1) 催奇形実験<sup>4)</sup>

AMPCの400、1300及び4000mg/kg/日をWistar今道系ラットの妊娠7日から13日までの7日間強制経口投与し、妊娠20日に剖検して胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べた。全投薬群で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児の尾椎骨数の増加がみられたが、胎児致死作用、発育抑制作用及び催奇形作用は認められなかった。

---

#### 引用文献

- 3) 宮崎英治 ほか：BRL2333の安全性に関する研究（第Ⅱ報）亜急性毒性試験。基礎と臨床7, 3046-3073 (1973)
- 4) 宮崎英治 ほか：BRL2333の安全性に関する研究（第Ⅳ報）催奇形実験。基礎と臨床7, 3113-3129 (1973)

TE-031

1) 器官形成期投与試験

TE-031の10、40及び160mg/kg/日をSlc : Wistar系ラットの妊娠7日から17日までの11日間強制経口投与し、妊娠20日に剖検して胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べた。160mg/kg群で母動物に体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられ、軽度な胎児死亡数（吸収）、胎児体重の低値及び骨化遅延がみられたが、催奇形作用は認められなかった。

なお、国外で実施された試験において胎児への影響が認められたので、その結果を以下に示す（表ニ-32～表ニ-34）。

①ラットにおける催奇形性試験

SD系ラットの妊娠6-15日にTE-031の15、50及び150mg/kg/日を経口投与した。

その結果、母動物では、50mg/kg以上の群で体重の増加抑制、150mg/kg群で摂餌量の減少がみられた。胎児では、150mg/kg群で体重減少、胚・胎児死亡数の増加傾向、心血管系異常（逆位、動脈幹異常、心室中隔欠損など）、右心房拡張、胸骨の骨化遅延、波状肋骨が認められ、更に外表異常が3例観察された。

表ニ-32 ラットにおける催奇形性試験

動物種（系統）		ラット (CrI : CD (SD) BR)			
投与経路（投与方法）		毎日1回経口投与、妊娠6-15日、5mL/kg			
投与量 (mg/kg/日)		0	15	50	150
母動物	動物数	16	16	18	14
	死亡数	0	2	0	1
	一般状態	～	—	—	—
	体重	～	—	増加抑制 <sup>a</sup>	増加抑制
	摂餌量	～	—	—	減少
	剖検	～	—	—	—
	着床数	11.6	12.6	12.7	12.5
胎児	着床後胚死亡率 (%)	9.2	5.4	3.0	13.0 <sup>a</sup>
	生存胎児数	10.5	11.9	12.3	10.9
	性比 (♂/♀)	1.01	0.94	1.05	1.01
	体重 (g)	3.54	3.44	3.47	3.26 *
	外表異常 (%) 主たる変化	口蓋裂 (0.6)	外脳、右開眼、左無眼、無外性器の合併 (0.5)	—	無頸、無眼、脳ヘルニア、無鼻面、無耳の合併 (0.6) 外脳、口蓋裂、舌突出の合併 (0.6) 臍ヘルニア (0.6)
	内臓異常 (%) 主たる変化	右心房拡張 (2.5)	右心房拡張 (2.1) 逆位、動脈幹異常の合併 (2.2) 心室中隔欠損 (1.1)	右心房拡張 (9.2)	右心房拡張 (16.3)* 逆位 (2.3)、 動脈幹異常 (3.5) 心室中隔欠損 (2.3) 部分的大血管転換 (1.1)
	骨格異常 (%)	波状肋骨 (2.5)	波状肋骨 (1.0)	—	波状肋骨 (11.3) *
胸骨未骨化 (%)	39.7	33.8	36.9	63.8	
無毒性量		母動物：15mg/kg/日、胎児：50mg/kg/日			

～：特記すべき所見なし、—：対照群との間に特記すべき所見なし

\*：p<0.05、a：傾向

②マウスにおける催奇形性試験

CD-1 (ICR) 系マウスの妊娠6-15日にTE-031の15、60、250及び1000mg/kg/日を経口投与した。

その結果、母動物では、1000mg/kg群で体重に増加抑制がみられた。胎児では、1000mg/kg群で生存数の減少、口蓋裂(30.8%)、精巣下降不全、上後頭骨未骨化、胸骨未骨化及び波状肋骨が認められた。なお、口蓋裂については対照、60及び250mg/kg群においても、それぞれ0.8、0.4及び0.4%の胎児に観察された。

表二-33 マウスにおける催奇形性試験成績

動物種(系統)		マウス(CD-1(ICR)BR)				
投与経路(投与方法)		毎日1回経口投与、妊娠6-15日、10mL/kg				
投与量(mg/kg/日)		0	15	60	250	1000
母動物	死亡数	0	0	1	0	1
	一般状態	~	-	-	-	-
	体重	~	-	-	-	増加抑制
	摂餌量	~	-	-	-	-
	着床数	11.2	11.2	11.5	11.2	10.8
	剖検	~	-	-	-	-
胎児	着床後胚死亡率(%)	8.3	8.9	5.9	8.3	24.6*
	死亡胎児率(%)	0.3	0.4	0.3	0.3	1.8
	生存胎児数	10.2	10.1	10.8	10.2	8.0*
	体重(g)	1.22	1.24	1.23	1.25	1.07*
	性比(♂/♀)	0.94	0.81	1.07	0.98	0.88
	外表異常(%)					
	主たる変化					
	口蓋裂	0.8	0.0	0.4	0.4	30.8*
	開眼	0.0	0.4	0.0	0.4	0.0
	短尾	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0
	欠指	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
	後肢異常	1.5	1.3	1.9	1.1	4.7
	前肢異常	1.1	0.0	1.5	1.1	0.6
	前指異常	1.5	1.7	1.8	0.0	1.8
	内臓異常(%)					
	精巣下降不全	1.5	0.0	5.5	1.4	10.4
	骨格異常(%)					
減腰椎	3.1	1.7	0.8	3.0	18.2	
波状肋骨	0.0	0.0	0.0	0.8	29.8*	
化骨(%)						
上後頭骨未癒合	2.3	0.0	1.5	3.0	24.0*	
上後頭骨未化骨	0.0	0.0	0.0	0.7	5.8	
頭蓋骨未化骨	0.0	0.0	0.0	1.5	18.3	
胸骨未癒合	2.3	5.0	0.8	3.8	24.1*	
胸骨未化骨	0.0	0.8	0.0	2.3	26.4*	
椎体未化骨	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0	
無毒性量	母動物：250mg/kg/日、胎児：250mg/kg/日					

~:特記すべき所見なし、-:対照群との間に特記すべき所見なし

\*: p<0.05

③サルにおける催奇形性試験

サルの妊娠20-50日にTE-031の35及び70mg/kg/日を経口投与した。

その結果、母動物では、死亡例、流産例はみられなかったが、70mg/kg群で食欲不振、嘔吐、下痢及び体重増加抑制が認められた。しかし、胎児では、70mg/kg群の1/9例に体重低値が認められたのみで、外表、内臓及び骨格に異常は認められなかった。35mg/kg群では外表及び骨格に若干異常を示す胎児がみられたが、いずれもTE-031投与との関連はないものと考えられた。

表二-34 サルにおける催奇形性試験成績

動物種		カニクイザル		
投与経路(投与方法)		毎日1回経口投与、妊娠20-50日、5mL/kg		
投与量(mg/kg/日)		0	35	70
動物数		10	10	10
母動物	死亡数	0	0	0
	一般状態	食欲不振(1)	下痢(4) 粘液便(1)	嘔吐(3) 食欲不振(3) 下痢(1)
	体重	~	-	増加抑制
	超音波検査	~	-	-
	血液検査	~	-	-
	ホルモン測定	~	-	-
	胎盤検査	~	-	-
	臨床検査	わずかなGGTの上昇		
胎	妊娠100日剖検数	9	10	9
	体重(g)	128.3	122.1	116.2 a)
	胎盤重量(g)	54.26	52.69	57.26
	頭殿長(mm)	128	124	125
	外表異常	~	尾毛異常(1) b) 血管節(2) b)	-
	内臓異常	~	-	-
児	骨格異常	~	頸椎および胸骨の癒合、一部脊椎欠損および第9、10肋骨の癒合(1) b)	-

~:特記すべき所見なし、-:対照群との間に特記すべき所見なし

a):1例は73.5g、 b):自然発症

GGT:gamma glutamyl transpeptidase (γ GTP)

## 5.4 AG-1749、AMPC及びTE-031の各単剤の遺伝毒性試験

### AG-1749

細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験において、それぞれ細胞毒性を示す用量まで検討したが、AG-1749はS9 Mixの有無にかかわらず突然変異を誘発しなかった。培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では、S9 Mix存在下の毒性用量域（分裂指数が対照の50%以下に低下）において異常頻度の増加が見られたが、これはAG-1749の細胞毒性に由来した二次的变化であると考えられた。マウス小核試験及びラット不定期DNA合成（UDS）試験では、それぞれ5000mg/kgまでを経口投与したが、投薬に起因した変化は認められなかった。以上より、AG-1749は突然変異誘発作用をもたないと判断した。

### AMPC

公表データなし。

### TE-031

マウス雌雄にそれぞれ110、215及び430mg/kg、125、250及び500mg/kgを単回腹腔内投与、並びに110、125mg/kg/日を4日連続腹腔内投与し、最終投与24時間後に骨髓塗抹標本を作製して評価を行った。その結果、単回投与群の高用量群及び4日連続投与群にPCE比の有意な低下が認められ、TE-031の標的臓器への到達が確認された。また、この条件下において、いずれの処理群にも多染性赤血球中の小核出現頻度の増加が認められず、染色体異常誘発作用はないものと判断した。

## 5.5 AMPCのラット及びイヌにおける結晶尿について

ラット2剤併用4週間経口投与毒性試験（表ニ-12）、イヌ2剤併用4週間経口投与毒性試験（表ニ-16）及びイヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験（表ニ-22）の結果から、結晶尿並びに尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査の結果との関連性について以下にまとめた。また、ラット及びイヌの結晶尿に関する検討結果を以下にまとめた。

ラットでは2剤併用4週間経口投与毒性試験（表ニ-35）のAMPC単独群（2000mg/kg/日）並びにAG-1749/AMPCの2剤併用各群（15/2000、50/2000及び150/2000 mg/kg/日）で、イヌでは2剤併用4週間経口投与毒性試験（表ニ-36）のAMPC単独群（500mg/kg/日）並びに3剤併用4週間経口投与毒性試験（表ニ-37）のAMPC単独群（500mg/kg/日）及びAG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用群（100/500/25 mg/kg/日）で、AMPCに起因すると考えられる結晶尿が認められた。しかし、いずれの試験においても尿検査、血液生化学的検査における腎機能検査値並びに膀胱及び腎臓の病理組織学的検査にはAMPCに起因すると考えられる変化はみられなかった。一方、ラット3剤併用4週間経口投与毒性試験ではAMPC単独群（500mg/kg/日）、AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用群（50/500/200 mg/kg/日）共に結晶尿はみられなかった。

AMPCのラット及びイヌの結晶尿に関する検討で、ラットに2000mg/kg/日を1週間、イヌに500、1000及び2000mg/kg/日を2週間経口投与し、結晶尿の有無及び尿中に結晶が析出してくるまでの時間を調べた。また、ラット及びイヌで結晶尿がみられた動物の尿を採取し、尿中にAMPCが存在するか否かをHPLC及びNMRを用いて検討した。その結果、ラット、イヌともに結晶は排尿直後ではなく、排尿後30分以降に析出してくることを確認した。また、ラット及びイヌの尿中の結晶をHPLC及びNMRで解析した結果、ラット及びイヌの尿から採取した結晶はほとんどがAMPCであることが確認された。

以上の結果から、結晶尿はラットに2000mg/kg/日、イヌに500mg/kg/日以上を反復投与した場合に観察され、その結晶成分は主にAMPCであることが確認された。また、一般状態観察及び膀胱並びに腎臓の病理組織学的検査の結果から、尿中のAMPCは体内で結晶化するのではなく、体外に排泄された後（排尿後30分以降）に尿中に析出してくることが確認された。さらに、尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査の結果から、AMPCが腎機能に及ぼす影響は認められないと判断する。

表二-35 ラット2剤併用4週間経口投与毒性試験におけるAMPC由来の結晶尿の成績

被 験 物 質	AMPC単独	AG-1749/AMPC		
		15/2000	50/2000	150/2000
投与量 (mg/kg/日)	2000	15/2000	50/2000	150/2000
一 般 状 態	結晶尿 <sup>a</sup>	結晶尿 <sup>a</sup>	結晶尿 <sup>a</sup>	結晶尿 <sup>a</sup>
尿 検 査	—	—	—	—
血液生化学的検査				
尿素窒素	—	—	—	↑ (♂)*
クレアチニン	—	—	—	—
病理組織学的検査				
膀胱	—	N. E.	N. E.	—
腎 臓	—	—	—	—

—：対照群との間に特記すべき所見なし、↑：高値、N. E.：実施せず、\*：軽度な変化

a：結晶尿は、一般状態観察でケージ下の受け皿上に観察されたが、尿検査ではみられなかった。採尿は尿検査実施日（投薬第22日）の投薬前4時間の蓄尿（前日の投薬約24時間後からの蓄尿になる）で実施したため結晶尿がみられなかったと考えられる。

表二-36 イヌ2剤併用4週間経口投与毒性試験におけるAMPC由来の結晶尿の成績

被 験 物 質	AMPC単独	AG-1749/AMPC
		100/500
投与量 (mg/kg/日)	500	100/500
一 般 状 態	結晶尿 <sup>a</sup>	—
尿 検 査	—	—
血液生化学的検査		
尿素窒素	—	—
クレアチニン	—	—
病理組織学的検査		
膀胱	—	—
腎 臓	—	—

—：対照群との間に特記すべき所見なし

a：結晶尿は、一般状態観察でケージ下の受け皿上に観察されたが、尿検査ではみられなかった。採尿は尿検査実施日（投薬第13及び23日）の投薬前約18時間の蓄尿（前日の投薬約6時間後からの蓄尿になる）で実施したため結晶尿がみられなかったと考えられる。



表二-37 イヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験におけるAMPC由来の結晶尿の成績

被 験 物 質	AMPC単独	AG-1749/AMPC/TE-031
投与量 (mg/kg/日)	500	100/500/25
一 般 状 態	結晶尿 <sup>a</sup>	結晶尿 <sup>a</sup>
尿 検 査	—	潜血 (♂:1)**
血液生化学的検査 尿素窒素 クレアチニン	— —	— —
病理組織学的検査 膀胱 腎 臓	— —	— —

—：対照群との間に特記すべき所見なし

\*\*：軟便による偽陽性反応と判断

a：結晶尿は、一般状態観察でケージ下の受け皿上に観察されたが、尿検査ではみられなかった。採尿は尿検査実施日（投薬第17日）の投薬前約18時間の蓄尿（前日の投薬約6時間後からの蓄尿になる）で実施したため結晶尿がみられなかったと考えられる。

## 5.6 TE-031の毒性試験結果からみた安全域について

イヌ3剤併用4週間経口投与毒性試験（表二-22）におけるTE-031の投与量：25mg/kgは表二-21の用量設定根拠に基づき設定したが、この用量では危惧すべき毒性が現れず、併用による増悪もみられなかった。TE-031の場合、ラット及びイヌの3剤併用4週間経口投与毒性試験における単独群（表二-19及び表二-22）、並びに既承認の申請資料に用いられた毒性試験の結果（5.2 亜急性毒性、TE-031）から、ラットとイヌでの用量と曝露量を比較すると、イヌの無毒性量又は毒性発現量はラットより低く、その際の血中未変化体濃度はラットより高かった（表二-20及び表二-23）。これらの結果とヒト臨床用量（400mg×2回/日：16mg/kg）及び曝露量（ヘー⑩）との比をみた場合、他動物種より毒性の強いイヌでは無毒性量がヒト臨床用量と近似した（0.4～1.6倍）が、毒性発現量は明らかに臨床用量を越えており（1.6～6.3倍）、曝露量でもそれを上回ることから（4.7倍）、臨床用量を使用する上ではヒトにおいて安全性の面で特に問題はないと考えられる。

## 5.7 AG-1749のラットにおける精巣間細胞腫とヒトにおける精巣機能について

AG-1749のラットにおける52週間強制経口投与試験及び24カ月間強制経口投与試験で精巣間細胞腫の発生と増加が認められているのでヒトに及ぼす影響について考察した。また、ヒトにおける精巣機能（精子数変動等）についての有害事象報告を記載した。

### 1) 非臨床試験及び第I相試験

AG-1749のラット52週間経口投与毒性試験（投与量：1.5、5、15、50mg/kg/日、□□□□□□□□）では50mg/kg群で、また、ラット24カ月間経口投与がん原性試験（投与量：1.5、5、15、50mg/kg/日、□□□□□□□□□□）では15mg/kg以上の群で、精巣において間細胞の過形成及び良性間細胞腫の発生と増加が認められた。

AG-1749には精巣間細胞におけるテストステロン合成を阻害する作用があり（□□□□□□□□□□）、テストステロン合成が抑制されると血中及び精巣のテストステロン濃度が低下し、

negative feed back機構により血中LHが上昇することが確認されている(□□□□□□□□)。上昇したLHにより精巣間細胞が刺激され、その結果、精巣間細胞の過形成及び良性間細胞腫が増加したと考えられる。しかし、AG-1749には遺伝毒性が認められていないことから(□□□□□□□□)、間細胞腫の発生に関してAG-1749がinitiatorとして作用したのではないと考えられる。

精巣間細胞におけるAG-1749のテストステロン合成阻害活性(IC<sub>50</sub>値)は、ラット及びマウスで各々11~12及び8 µg/mLであるが、サルでは27.4 µg/mLであることから、霊長類における精巣間細胞の感受性はげっ歯類のそれと比較して低い<sup>5)</sup>。ラットとマウスはほとんど同じIC<sub>50</sub>値を示しているが、マウスの18カ月間経口投与がん原性試験(投与量:1.5、5、15、50mg/kg/日、□□□□□□□□)では、精巣間細胞の過形成あるいは腫瘍発生は認められず、既知の化合物(cimetidine, gemfibrozil, carbamazepine, hydralazine, flutamide, a triazol antifungal, isradipine, mesulergine, lactitol, lactose)においても、精巣間細胞腫はラットのみで誘発されるが、マウスでは誘発されないことが報告されている<sup>6~15)</sup>。また、イヌの52週間経口投与毒性試験(投与量:1.5、5、15、50mg/kg/日、□□□□□□□□)においても、精巣間細胞の過形成あるいは腫瘍発生は認められなかった。更に、AG-1749の代謝物のM-I、M-IV及びM-Xにおける*in vitro*テストステロン合成阻害活性は未変化体よりも強く、特にM-I及びM-Xでは少なくとも10倍以上活性が強い<sup>16)</sup>。しかし、これら3種類の代謝物はラットの血中に十分量見出されるのに対して、ヒトではほとんど検出されていない<sup>16)</sup>。一方、AG-1749の臨床試験においては、血中のテストステロン及びLH濃度にはAG-1749による変化は認められていない(□□□□□□□□)。上述したように、ラット精巣間細胞はLHに対する感受性がヒトより高いこと、あるいはラットにはテストステロン合成阻害作用の強い代謝物が十分量産生されることから、ラット

---

#### 引用文献

- 5) Fort, F. L. et al. : Mechanism for species-specific induction of Leydig cell tumors in rats by lansoprazole. *Fund. Appl. Toxicol.* **26**, 191-202 (1995)
- 6) Anonymous : Carbamazepine. Summary basis of approval, NDA 18-281 (1983)
- 7) Anonymous : Eulexin (flutamide). Physician's Desk Reference, 46th ed., pp. 2089-2090. Medical Economics Data, Montvale, NJ. (1992)
- 8) Anonymous : Apresoline (hydralazine). Physician's Desk Reference, 46th ed., pp. 855-856. Medical Economics Data, Montvale, NJ. (1992)
- 9) Bar, A. : Significance of Leydig cell neoplasia in rats fed lactitol or lactose. *J. Am. Coll. Toxicol.* **11** (2), 189-207 (1992)
- 10) Fitzgerald, J. E. et al. : Carcinogen bioassay and mutagenicity studies with the hypolipidemic agent gemfibrozil. *J. Natl. Cancer Inst.* **67** (5), 1005-1116 (1981)
- 11) Foster, P. M. D. : Rat Leydig cell tumors induced by xenobiotics : Etiology and possible mechanisms. *Toxicologist* **12** (1), 3 (1992)
- 12) Leslie, G. B. et al. : A two-year study with cimetidine in the rat : Assessment for chronic toxicity and carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **61**, 119-137 (1981)
- 13) Prentice, D. E. et al. : Mesulergine induced Leydig cell tumors, a syndrome involving the pituitary-testicular axis of the rat. *Arch. Toxicol. Suppl.* **15**, 197-204 (1992)
- 14) Roberts, S. A. et al. : SDZ 200 - 110 induces Leydig cell tumors by increasing gonadotropins in rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* **8** (3), 487-505 (1989)
- 15) Til, H. P. et al. : Chronic toxicity and carcinogenicity study of lactitol in mice. *J. Am. Coll. Toxicol.* **11** (2), 209-217 (1992)
- 16) Tateno, M and Nakamura, N. : Phase I study of lansoprazole (AG-1749) antiulcer agent-Capsule form. *J. Clin. Ther. Med.* **7**, 51-62 (1991)

の長期毒性試験でみられた精巣間細胞腫はホルモンの動きに極めて敏感なラットに特有の変化であると考えられた。

## 2) 臨床試験及び市販後調査における副作用報告

日本及び外国の臨床試験並びに市販後調査におけるAG-1749のヒト精巣機能障害の副作用報告を検索すると、1999年4月23日の時点で3件報告されており、その内容は表ニ-38に示したとおりである。これらの症例はいずれも外国における市販後調査での報告であり詳細な検討は難しいが、報告数が少ないことから、ヒトにおける精巣機能障害の副作用発現率は非常に低頻度であると考えられた。また、精巣間細胞腫の報告は認められなかった。

以上の結果から、AG-1749投与によるヒトでの精巣間細胞腫の発生の可能性は極めて低いと判断する。

表ニ-38 AG-1749のヒト精巣に及ぼす影響

通し番号	(注1) 副作用名	程度	性	年齢	診断名	投与量 × 投与期間	併用薬	症状発現日	担当医師因果関係	会社因果関係	経過	備考 (担当医コメント等)
1	精液異常	記載なし	男	30歳	不明	不明 × 22日	塩酸トラマドール ブデソニド ゾピクロン	不明	多分関連あり	多分関連あり	記載なし	血精液症 [ドイツ]
2	精液異常	記載なし	男	40歳	不明	不明 × 不明	なし	不明	多分関連あり	多分関連あり	記載なし	精子減少 (症) [ドイツ]
3	睾丸疾患	記載なし	男	不明	食道炎	30mg × 不明	なし	不明	明らかに関連あり	データ不足	判断不明	体外不妊治療中に精子頭部の異常が認められた。PREVACID投与中に施行した体外不妊治療で精子頭部の異常を認め、PREVACID投与を中止した。担当医師は明らかに関連ありと判断した。[アメリカ]

(注1) 副作用名はCOSTERT TERMを「医薬品副作用用語集」をもとに読み替えた。

## 5.8 3剤併用申請に提出した生殖発生毒性試験について

生殖発生毒性試験は、通常、ガイドラインではSeg. I、II、III試験が義務づけられているが、本申請の3剤併用の生殖発生毒性試験では胚・胎児発生に関する試験のみを実施した理由を記載する。

医薬品製造指針（1998年版、薬業時報社）では、医療用医薬品製造承認等の申請の際、生殖発生毒性試験の資料の提出が必要な場合として、(1) 新有効成分含有医薬品と(2) 新投与経路医薬品の承認申請の場合に必要なとされている。今回承認申請を行っているAG-1749、AMPC及びTE-031の3剤併用投与は、いずれも既に厚生省に製造承認され臨床で広く用いられている医薬品であることから、生殖発生毒性試験の成績を提出することは不要と考えた。しかしながら、念のためラットとマウスを用いて2剤併用の胚・胎児発生に関する試験を実施し、また3剤のうちTE-031では外国で実施した試験において催奇形性が認められていることから、他の2剤と併用した際の胚・胎児発生に及ぼす影響について検討した。

## ホ. 薬理作用

<i>H. pylori</i> の細菌学的特徴、培養法及び抗菌力測定法の解説	138
1. 効力を裏付ける試験	147
総括	147
1. <i>H. pylori</i> に対する <i>in vitro</i> 抗菌力	149
2. AMPC及びTE-031の <i>in vitro</i> 抗菌力に及ぼす各種因子の影響	150
3. AMPC及びTE-031の殺菌作用	153
4. AG-1749、AMPC及びTE-031の作用機序と耐性	154
5. 日本の臨床分離 <i>H. pylori</i> に対するAMPC及びTE-031の抗菌力	155
2. 一般薬理試験	160
総括	160

## ホ. *H. pylori*の細菌学的特徴、培養法及び抗菌力測定法の解説

文献的に知られている *H. pylori*の細菌学的特徴、培養法及び抗菌力測定法は以下のとおりである。

### 1. *H. pylori*の細菌学的特徴

*H. pylori*は2~4  $\mu\text{m}$  × 0.5~1  $\mu\text{m}$ のらせん状を呈し、4~8本の有鞘鞭毛を持つ運動性に富んだグラム陰性桿菌であり、33~40℃の中性ないし弱アルカリ性 (pH6.9~8.0) の環境で高温好気下 ( $\text{O}_2$ , 5~10%) によく生育する。本菌は他のらせん菌と同様、特定の環境下では容易に球状化 (coccoïd form) し、分裂・増殖を停止する。

このコッコイドの誘導条件としては、①長期培養<sup>1) 2)</sup>、②好気培養<sup>1)</sup>、③嫌気培養<sup>3)</sup>、④アルカリ性培地による培養<sup>1)</sup>、⑤抗菌薬存在下による培養<sup>1) 2) 4)</sup>、⑥プロトンポンプ阻害薬存在下による培養<sup>1)</sup>、⑦15℃以下の河川水中で保存<sup>5)</sup> のような条件が報告されている。

これまでのところ、*in vitro*ではコッコイドをらせん形へ復帰させることに成功した報告例はないことから、コッコイド化は単なる変性過程であるのか、あるいは増殖できない悪条件に対する環境適応の結果であり、次の感染に備えての休眠状態であるのか一致した見解は得られていない<sup>6)</sup>。

*H. pylori*は種々の酵素及び毒素を菌体外に産生するが、中でも強力なウレアーゼ活性を有するのが特徴で、分類・同定の指標になる<sup>7)</sup>とともに、胃内での生息と病原性の発現に深く関与している<sup>9)</sup>。

1997年に *H. pylori*の全ゲノム塩基配列が決定され、約1590に上る遺伝子の存在が推定されている<sup>8)</sup>。*H. pylori*は遺伝学的多型 (strain diversity) に富んでおり、このことが本菌との関連性が高い胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃悪性リンパ腫 (MALToma)、胃癌等の病態の多様さに反映される可能性が指摘されている。

*H. pylori*の胃粘膜障害機構として、本菌の有するウレアーゼ活性により尿素が分解されて生じるアンモニアが粘液層の変性を引き起こして水素イオンの逆拡散を招くことが考えられている<sup>9)</sup>。また、*H. pylori*が感染した胃粘膜下組織には多形核白血球 (PMN) が浸潤し、活性化されたPMNから放出される活性酸素が胃酸やアンモニアと反応してモノクロラミンが生成され、これにより粘膜細胞が障害されると推定されている<sup>10)</sup>。さらに、*H. pylori*は菌体外にプロテアーゼ、ホスホリパーゼ及びサイトトキシンを産生して胃粘膜の変性や粘膜上皮細胞の空胞化を誘発する。

粘膜障害につながる菌側の因子としては、空胞化サイトトキシン VacA (vacuolating cytotoxin)<sup>11)</sup> 及びその関連蛋白質 CagA (cytotoxin associated gene product)<sup>12)</sup> がある。消化性潰瘍患者由来の *H.*

### 引用文献

- 1) Cellini L et al: *Helicobacter pylori*: A Fickle Germ. *Microbiol. Immunol.* **38**, 25-30 (1994)
- 2) Nilius M. et al: Coccoïd like forms (CLF) of *Helicobacter pylori*. Enzyme activity and antigenicity. *Zbl. Bakr.* **280**, 259-272 (1993)
- 3) Donelli G. et al: The effect of oxygen on the growth and cell morphology of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Lett.* **168**, 9-15 (1998)
- 4) Bode G et al: The coccoïd forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol. Infect.* **111**, 483-490 (1993)
- 5) Fox J. G.: Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol. Ther.* **9** (suppl. 2), 93-103 (1995)
- 6) 溝口博本 ほか: コッコイドフォームの出現とその対策. *Helicobacter Research* **1**, 467-472 (1997)
- 7) 小熊恵二 ほか: 病原細菌の分離・同定と病原因子の検索. *日本細菌学会雑誌* **51**, 1055-1089 (1996)
- 8) Tomb J. F. et al: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* **388**, 539-547 (1997)
- 9) Hazell S. et al: *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion, and gastric ulcers. *Lancet* **ii**, 15-17 (1986)
- 10) Suzuki M. et al: *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am. J. Physiol.* **263** (Gastrointest. Liver Physiol. **26**), G719-G725 (1992)
- 11) Figura N. et al: Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J. Clin. Microbiol.* **27**, 225-226 (1989)

*pylori*は特に高頻度に VacA を保有しているが、VacA 遺伝子の塩基配列の相違により病原性が変動することが認められている<sup>13)</sup>。*H. pylori* 感染胃粘膜の組織学的特徴は、リンパ球、形質細胞及び PMN の著しい浸潤であるが、リンパ球、特に B 細胞の浸潤は *H. pylori* 感染に対する特異的な免疫反応の結果として生じる。これら炎症性細胞浸潤の誘導には各種のサイトカインが関連しているが、中でも CagA 陽性の *H. pylori* が感染した胃粘膜では IL-8 の産生が顕著に亢進し、これにより PMN の遊走と活性化が惹起される<sup>14)</sup>。

## 2. *H. pylori* の培養法<sup>7)</sup>

### (1) 培地

基本的には血液成分の添加された培地を使用するが、無血清培地でも増殖し、合成培地も報告されている。

#### 1) 血液成分添加培地

寒天平板培地としては 5～10% 血液又は血清添加培地が一般的に用いられるが、最も繁用されているのは 7% 馬血液添加ブルセラ培地である。基礎培地として Brain heart infusion (BHI) 培地やコロンビア培地も用いられる。液体培地では 5～10% 血清 (馬もしくは牛胎児) 添加の上記培地が用いられる。

#### 2) 無血清培地

*H. pylori* の増殖に血液成分は必須でなく、炭末、BSA、デンプン、dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin などを添加すると血液成分の添加なく増殖するが、多くのものは増殖支持能が低く、長期の継代は困難とされている。

### (2) 培養器材

微好気性で培養するためにガスチャンバー、ジャー、CO<sub>2</sub> インキュベーター、N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> インキュベーターなどを使用する。

#### 1) ガスチャンバー

混合ガス (5% O<sub>2</sub>、10～15% CO<sub>2</sub>、残り N<sub>2</sub>) をチャンバー (あるいは試験管) 内に十分吹き込み、密閉、培養する。

#### 2) ジャー

嫌気培養用のジャーに微好気用ガスパックを入れ培養するもので、一般的に用いられている。ガスパックは各社から市販されており、ガスパックに蒸留水を加える、包みを開けてそのまま使用するなどの各仕様がある。ジャー内のガス濃度は、Campy-pak™ (BBL 製) の場合、CO<sub>2</sub> 濃度が 5～12%、O<sub>2</sub> 濃度が 5～15% になると説明されている。

#### 3) CO<sub>2</sub> インキュベーター、N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> インキュベーター

通常細胞培養に用いられる CO<sub>2</sub> インキュベーターで CO<sub>2</sub> 濃度を 10～15%、または N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> インキュベーターで O<sub>2</sub> 濃度を 5%、CO<sub>2</sub> 濃度を 10～15%、残りを N<sub>2</sub> にして *H. pylori* を培養する。

---

### 引用文献

- 12) Covacci A. et al : Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **90**, 5791-5795 (1993)
- 13) Cover T. L. et al : Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. J. Biol. Chem. **269**, 10566-10573 (1994)
- 14) Crabtree J. E. et al : Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. J. Clin. Pathol. **47**, 61-66 (1994)

### 3. 抗菌力測定法<sup>15),16)</sup>

*H. pylori*に対する抗菌力は一般に以下の方法で測定されている。基本的な実験操作手順は日本化学療法学会標準法などに準拠しているが、培地の種類、培養温度などに関する標準法が定められていないため個々の条件は実験者ごとに異なる。測定は大別して、希釈法と拡散法がある。

#### (1) 寒天平板希釈法

寒天平板内に薬剤を2段階希釈系列で調製する。これに一定量の菌液を塗布し、一定時間培養する。培養終了後に、菌の発育のみられなかった薬剤の最小濃度をMIC（最小発育阻止濃度： $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）として判定する。MIC値は、日本化学療法学会標準法と米国のNCCLS（National Committee for Clinical Laboratory Standards、米国臨床検査標準委員会）で異なり、日本化学療法学会標準法の場合に、 $100\ \mu\text{g}/\text{mL}$ を基準として2段階希釈するが、NCCLSでは、 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ を基準とした2段階希釈系列となっている。

#### (2) 液体培地希釈法

寒天平板希釈法と同様であるが、液体培地を使用する。

#### (3) E-テスト（AB Biodisk、Sweden）

拡散法の一つで薬剤を濃度勾配性に塗布した小短冊状のプラスチック製片（ストラップ）を菌を塗布した寒天培地に置き、形成された阻止円帯とストラップが交差する位置に記載されている数値からMICを判定する方法である。

#### (4) ディスク法

拡散法の一つで一定濃度の試験薬を含有するろ紙片を寒天平板上におき、拡散した薬剤により菌の発育が阻止される円の直径を測定する方法である。

### 4. 資料概要における培養法及び抗菌力測定法

#### (1) 日本及び米国の臨床試験 [ホー③、トー①～⑥、⑧]

##### 1) 培養法 (*H. pylori*同定)

日本及び米国の臨床試験における培養法 (*H. pylori*同定) に関わる試験方法の詳細を表ホー1に示した。

---

#### 引用文献

15) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy 29, 76-79 (1981)

16) 前田謙二 ほか：医薬品の開発。廣川書店。第5巻，50-53 (1990)

表ホ-1 培養法 (*H. pylori* 同定) の試験方法

番号	国名	培地の組成 (培地 1000mLあたり)	pH	培養条件	
ト-①	日本	羊血液寒天培地 M58	7.4	静置培養 炭酸ガス培養 (CO <sub>2</sub> : 10%)	
ト-②		ウシ心臓浸出液			500 g
ト-③		ペプトン			10 g
ト-④		塩化ナトリウム			5 g
		寒天	15 g	35 °C	3~7日
		脱繊維羊血液	50 mL		
		HP分離培地		7.2	
		ウシハート・ブレイン浸出液	450 g		
		ペプトン	10 g		
		ブドウ糖	2 g		
		塩化ナトリウム	5 g		
		リン酸二ナトリウム	2.5 g		
		バンコマイシン	10 mg		
		ポリミキシンB	2,500 I. U.		
	トリメトプリム	5 mg			
	アムホテリシンB	2 mg			
	寒天	15 g			
	馬溶血血液	70 mL			
ト-④	米国	5%羊血液加 tryptic soy agar (TSA)	7.3	静置培養 微好気培養 (O <sub>2</sub> : 5%, CO <sub>2</sub> : 10%, N <sub>2</sub> : 85%)	
ト-⑤		トリプトン			15 g
ト-⑥		ソイペプトン			5 g
		塩化ナトリウム			5 g
		寒天			15 g
		脱繊維羊血液	50 mL	7.2	37 °C 7、14日
		Skirrow培地			
		ブルセラアガー	43 g		
		トリメトプリム	5 mg		
		バンコマイシン	10 mg		
	ポリミキシンB	2,500 I. U.			
	脱繊維馬血液	70 mL			

① 培地

*H. pylori*が発見された当初からカンピロバクターの分離培地である Skirrow 培地が *H. pylori* 選択培地として繁用されている。しかし、日本で市販の Skirrow 生培地 (日水や栄研化学) を用いた場合には、*H. pylori* の発育が著しく阻害されるために *H. pylori* の分離培養には適しないといわれている<sup>17)</sup>。

今回、日本の臨床試験で用いた HP 分離培地 (栄研化学) は、1995 年 4 月より市販されている Skirrow 培地を改良した *H. pylori* 分離生培地である。本培地は、抗菌薬としてトリメトプリム、バンコマイシン及びポリミキシン B を Skirrow 培地と等量含み、さらに抗真菌薬としてアムホテリシン B が添加されている。これら抗菌薬及び抗真菌薬の中で、バンコマイシン (ペプチド系) はグラム陽性球菌、ポリミキシン B (ペプチド系) はグラム陰性桿菌、トリメトプリム (サルファ剤) はグラム陽性・陰性の桿菌・球菌、さらにアムホテリシン B (ポリエン系) は真菌の発育を阻害する役割をしている。一方、*H. pylori* はバンコマイシン、ポリミキシン

引用文献

17) 伊藤 武 ほか: 分離用生培地について. Prog. Med. 15, 2696-2703 (1995)



B、トリメトプリム及びアムホテリシンBのいずれに対しても耐性を示し<sup>18)</sup>、これらの薬剤を含有した場合も十分に発育できる。したがって、選択剤として添加された抗菌薬及び抗真菌薬の *H. pylori* の増殖性に及ぼす影響は両培地で差がないものと考えられた。

なお、HP分離培地（栄研化学）における *H. pylori* の発育性を標準菌株及び臨床分離株を用いて検討した報告<sup>17)</sup> では、自家製 Skirrow 培地と比較して発育が優れ、また生検材料を用いた検討においても *H. pylori* の分離率、選択性及び集落の形成率は優れていた。さらに、HP分離培地（栄研化学）は他に市販されている Skirrow 培地2種類と比較して、検体からの分離菌数・発育支持力・他菌種の抑制の面で優位性があったことが報告されている<sup>19)</sup>。また、トリプチケースソイ II 5%羊血液寒天培地（非選択培地、BBL）と比較して *H. pylori* が抗菌薬の影響を受けて発育が抑制されるために、検体からの分離にはHP分離培地（栄研化学）を使用し、その後の継代培養には非選択培地の血液寒天培地が望ましいことが報告されている<sup>19)</sup>。このように、HP分離培地（栄研化学）は継代培養には推奨されないものの、検体からの *H. pylori* の初代分離培養には従来市販されている Skirrow 生培地よりも優れる培地と考えられた。

## ② 培養条件

日本と米国で異なる分離培地を使用しており、この分離培地の *H. pylori* 発育支持能の違いにより、培養時間が異なる。HP分離培地では、3日後から *H. pylori* の発育が認められることが報告されている<sup>19)</sup> ことから、3～7日培養で十分な分離同定が可能であると考えられた。一方、Skirrow 培地では、3日間培養では不十分で、それ以上（5日間）の培養が必要との報告がなされている<sup>20)</sup>。米国の臨床試験では7日間培養でまず判定し、発育のみられない場合にはさらに7日間培養を行い判定していることから、この培養時間で十分な分離同定が可能であると考えられた。上記のように、培養時間は使用培地に応じた適切な時間が設定されており、培養時間の違いは *H. pylori* の分離培養結果に影響を与えないと考えられた。

また、*H. pylori* は微好気又は10%炭酸ガス濃度条件で良く発育する<sup>21)</sup> ことが知られている。*H. pylori* を培養する際に、培養装置としてはガスチャンバー（嫌気培養用）、ジャー、CO<sub>2</sub> インキュベーター等が用いられている。日本の臨床試験での菌培養では、検体が採取され次第、随時、測定機関へ搬入されること、培地の出し入れが簡便で菌培養中の観察及び判定（3～7日目）が容易であること等の理由により、CO<sub>2</sub> インキュベーターを使用した。また、炭酸ガス濃度は菌培養時に多く使用されている10%に設定した。なお、日米共に炭酸ガス濃度としては10%と同程度の静置培養であり、培養条件には大きな違いはなかった。

## ③ 日本化学療法学会の報告書との整合性

2000年6月に公表された日本化学療法学会（抗菌薬感受性測定委員会：ヘリコバクター・ピロリ委員会）の「*Helicobacter pylori* 除菌療法における clarithromycin (CAM) 及び amoxicillin (AMPC) のブレイクポイント制定に関する報告書<sup>22)</sup>」における *H. pylori* 同定に関連する部分は以下のとおりである。

### 引用文献

- 18) Mégraud, F: Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. Aliment Pharmacol. Ther. 11 (suppl. 1), 43-53 (1997)
- 19) 赤羽貴行 ほか: ポアメディア HP 分離培地の基礎的検討. 臨床と微生物 22, 619-623 (1995)
- 20) Henriksen T. H. et al: Rapid growth of *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 14, 1008-1011 (1995)
- 21) Lee A. & Mégraud F. (ed.): *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis & basic research W. B. Saunders Company Ltd, London, 17-32 (1996)
- 22) 日本化学療法学会 抗菌薬感受性測定委員会（ヘリコバクター・ピロリ委員会）: *Helicobacter pylori* 除菌療法における clarithromycin (CAM) および amoxicillin (AMPC) のブレイクポイント制定に関する報告書 (2000)

*Helicobacter pylori*除菌療法における clarithromycin (CAM) および amoxicillin (AMPC) のブレイクポイント制定に関する報告書 (抜粋)

*Helicobacter pylori*の同定

各施設において胃生検組織より分離された *H. pylori* は深冷凍庫にて -80℃にて保存後、集中測定施設 (三菱化学ビーシーエル研究室) に送付され、菌種の同定の再確認が行われた。

-80℃にて保存された各菌液は、溶解後ただちに羊血液寒天培地 M58 (栄研化学) に接種し、35℃、微好気条件下 (CO<sub>2</sub> 10%, O<sub>2</sub> 5%, N<sub>2</sub> 85%) で72時間培養を行った。培養後発育したコロニーは、Manual of Clinical Microbiology 7th ed. に準じた各種性状試験により *H. pylori* の確認を行った。

また、日本化学療法学会の報告書と国内第Ⅲ相比較試験における分離・増菌培養法及び同定法の比較を表ホ-2に示した。

なお、日本化学療法学会の報告書では、菌種の同定の再確認を行うための培養法であることから、国内第Ⅲ相比較試験と比べて生検組織からの分離段階が省略されている。

表ホ-2 分離・増菌培養法及び同定法の比較

		日本化学療法学会 報告書 (注)	国内第Ⅲ相比較試験
分離培養	培地	省略	羊血液寒天培地 M58 (栄研化学) HP 分離培地 (栄研化学)
	培養条件	省略	35℃ 10%炭酸ガス培養 3-7日間
増菌培養	培地	羊血液寒天培地 M58 (栄研化学)	羊血液寒天培地 M58 (栄研化学)
	培養条件	35℃ 微好気条件 (CO <sub>2</sub> 10%、O <sub>2</sub> 5%、N <sub>2</sub> 85%) 72時間培養	35℃ 10%炭酸ガス培養
同定のための性状試験		Manual of Clinical Microbiology, 7 <sup>th</sup> ed. 準拠 コロニー形態 グラム染色 菌形 オキシダーゼ試験 カタラーゼ試験 ウレアーゼ試験等	Manual of Clinical Microbiology, 6 <sup>th</sup> ed. 準拠 コロニー形態 グラム染色 菌形 オキシダーゼ試験 カタラーゼ試験 ウレアーゼ試験等

(注) 日本化学療法学会の報告書における培養法は、生検組織から分離された臨床分離株を用いて菌種の同定の再確認を行ったものである。

[菌培養の条件が菌の生育に与える影響について]

生検試料からの *H. pylori* の分離には、選択培地として広く用いられその効果が実証済みの HP 分離培地（栄研化学、日本）又は Skirrow 培地（米国）を使用した。また、培地に添加した抗生物質により本菌の発育が良くないことが稀にあり<sup>7)</sup>、他の雑菌の有無も調べられることから羊血液寒天培地 M58 又は 5% 羊血液加 TSA（米国）を併用した。培養条件は *H. pylori* の細菌学的特性に基づいた最適培養条件の下で行われていることから、本培養法での菌の生育の有無についての判定結果は信頼性の高いものと考えられた。

## 2) 抗菌力測定法

日本及び米国の臨床試験における抗菌力（感受性）測定法を表ホ-3に示した。

表ホ-3 感受性測定の実験方法

番号	国名	測定方法	培地の組成 (培地1000mLあたり)	接種菌量	pH	培養条件
ホ-③ ト-① ト-② ト-③ ト-④	日本	寒天平板希釈法 〔日本化学療法学会標準法(1981)〕	5%馬血液加 Blood Agar Base No. 2 プロテオースペプトン 15g 肝消化物 2.5g 酵母エキス 5g 塩化ナトリウム 5g 寒天 12g 馬血液 50mL	10 <sup>8</sup> CFU/mL	7.4	静置培養 炭酸ガス培養 (CO <sub>2</sub> : 10%)  35℃ 3日間
ト-④ ト-⑤ ト-⑥	米国	E-テスト	5%羊血液加 Mueller-Hinton 培地 牛肉抽出液 300g カゼイン-酸加水 分解ペプトン 17.5g 澱粉 1.5g 寒天 17g 脱繊維羊血液 50mL	9~12 × 10 <sup>8</sup> CFU/mL	7.3	静置培養 微好気培養 (O <sub>2</sub> : 5%, CO <sub>2</sub> : 10%, N <sub>2</sub> : 85%)  35℃ 5日間

日本の臨床試験における感受性測定は、日本化学療法学会標準法に準じて、寒天平板希釈法にて行った。すなわち、2段階希釈系列の AMPC 又は TE-031 を含む 5% 馬血液加 Blood Agar Base No. 2 (Oxoid) 平板を作製し、これに羊血液寒天培地 M58 (栄研化学) で前培養し 10<sup>8</sup>CFU/mL 濃度とした被験菌液をマイクロプランターを用いて接種した。平板を微好気条件下で 35℃、3日間培養した菌の発育が肉眼的に認められない最小薬剤濃度を MIC とした。

また、米国の臨床試験における感受性測定は、E-テストにて行った。すなわち、5% 羊血液加 Mueller-Hinton 寒天平板に 9~12 × 10<sup>8</sup>CFU/mL 濃度の被験菌を滅菌綿棒で塗布し、乾燥後その上に AMPC 又は TE-031 を含有する E-テストストラップを置き、微好気条件下で 35℃、5日間培養した。生じた阻止円帯とストラップが交差する位置の数値から MIC 値を判定した。

なお、感受性測定の実験方法について日米間で相違点がみられるものの、寒天平板希釈法と E-テストの測定結果の相関性は高いとの報告がなされている<sup>23), 24)</sup>。

### 引用文献

- 23) 伊藤 武 ほか: *Helicobacter pylori* 除菌薬の副作用と耐性菌の出現, *Helicobacter Research*, 1, 56-62 (1997)  
24) 村上和成 ほか: 過去10年間における抗菌剤耐性 *H. pylori* 出現の年次推移, *日本臨床*, 57, 81-86 (1999)

#### ① 測定方法

一般細菌に対する薬剤感受性試験は、日本では日本化学療法学会標準法、米国では NCCLS (米国臨床検査標準委員会) により方法が定められている。日本では寒天平板希釈法にて、また、米国では拡散法の一つで近年汎用されている E-テストを用いて、それぞれ感受性を測定した。

#### ② 培地の組成

寒天平板培地としては 5～10% 血液添加培地 (馬、羊) が汎用されている。今回、用いた 5% 馬血液加 Blood Agar Base No. 2 及び 5% 羊血液加 Mueller-Hinton 培地はいずれも、*H. pylori* の発育支持能が高い培地の一つであることから、培地組成の違いによる影響は少ないと考えられた。

#### ③ 接種菌量

日本の寒天平板希釈法における接種菌量は  $10^6$  CFU/mL と、一般細菌に対する日本化学療法学会標準法に準じたものである。この場合、接種 spot あたりの菌量は約  $10^4$  CFU となる。一方、E-テストでは、 $9\sim 12 \times 10^8$  CFU/mL の菌を綿棒にしみこませ、寒天培地に均一に塗布したものである。塗布した単位面積当たりの菌数が不明であることから、接種菌量の違いによる影響は不明である。

#### ④ 培養条件

日米共に  $\text{CO}_2$  濃度としてはいずれも 10% であり、温度も 35℃ と共通であった。また、培養時間については、日本が 3 日間、米国が 5 日間とやや米国が長かったが、それぞれ使用した培地において *H. pylori* の発育が十分に観察できる必要な時間が選択されていることから、培養時間の違いによる影響は少ないと考えられた。このように、日本と米国で培養条件には大きな違いはなかった。

#### ⑤ 日本化学療法学会の報告書との整合性

日本化学療法学会の「*Helicobacter pylori* 除菌療法における clarithromycin (CAM) 及び amoxicillin (AMPC) のブレイクポイント制定に関する報告書<sup>22)</sup>」における感受性測定に関連する部分は以下のとおりである。

*Helicobacter pylori* 除菌療法における clarithromycin (CAM) および amoxicillin (AMPC) のブレイクポイント制定に関する報告書 (抜粋)

##### 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

*H. pylori* に対する CAM および AMPC の MIC 測定は、NCCLS ガイドライン M100-S9 に準じて行った。すなわち、羊血液寒天培地 M58 にて前培養した各試験菌を掻き取り、McFarland No.2 に調整し接種菌液とした。段階希釈した抗菌薬を含む寒天平板培地に接種し微好気培養装置を用いて 35℃、72 時間培養後、寒天平板培地上に発育したコロニーの有無を観察し MIC を判定した。(中略) また、Quality Control 株として、*H. pylori* ATCC43504 を用い、同様に MIC を測定し、NCCLS ガイドラインの定める精度管理基準を満たしていることを確認した。

日本化学療法学会の報告書における感受性の測定法を表ホ-4に示した。

日本化学療法学会の報告書では、抗菌薬のブレイクポイントを設定する観点に立って、日本で実施した臨床試験と比べて接種菌量がやや多いこと、培養ガス条件が若干異なる等の違いがあるもののほぼ同様の方法によって実施しているものと考えられる。

表ホ-4 日本化学療法学会の報告書案における感受性測定法

測定方法	培地の組成	接種菌量	培養条件
寒天平板希釈法 [NCCLSガイドライン M100-S9 (1999)]	5%羊血液 (2週令以上) 加 Mueller-Hinton agar	$10^7 - 10^8$ CFU/mL 1-3 $\mu$ L	静置培養 微好気培養 (O <sub>2</sub> : 5%, CO <sub>2</sub> : 10%, N <sub>2</sub> : 85%) 35℃ 3日

(2) 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験における殺菌作用及び抗菌力測定の実験方法を表ホ-5及び表ホ-6に示した。

表ホ-5 殺菌作用の実験方法

	培地	pH	菌量	培養時間	培養温度	培養方法	番号
図ホ-1	0.1% Yeast Extract, 10%非働化馬血清加 Brain Heart Infusion Broth	6.5	$10^6$ CFU/mL	0, 2, 4, 8, 24 48 hr	37℃	微好気培養 (Campy-pak™) 振とう培養	ホ-参②
表ホ-12	2% Isovitale X, 10%馬血清加 Brucella Broth	-a)	$5 \times 10^6$ CFU/mL	24 hr	37℃	— 振とう培養	ホ-参③

a) -はその条件が不明であることを意味する。

表ホ-6 抗菌力測定の実験方法

	測定方法	培地	pH	菌量	培養時間	培養温度	培養方法	番号
表ホ-7	寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法準拠)	7%馬血清加 Brucella 寒天培地	7.0	$10^8$ CFU/mL	96 hr	37℃	微好気培養 (Campy-pak™)	ホ-①
表ホ-8	微量液体希釈法 (NCCLS) <sup>a)</sup>	0.25% Yeast Extract, 10%馬血清加 Unbuffered Brain Heart Infusion Broth	5.5 6.5 7.3 8.0	$2 \times 10^8$ CFU/mL	72 hr	35℃	微好気培養 (Campy-pak™)	ホ-参①
表ホ-9 引用文献 <sup>17)</sup>	寒天平板希釈法	8.5%馬脱纖維血、 10%非働化馬血清、 0.35% IsovitaleX加 GAB-Camp培地	7.2 5.5	$10^8$ CFU/mL	48 hr	37℃	微好気培養 (Campy-pak™)	
表ホ-10	寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法準拠)	7%馬血清加 Brucella 寒天培地	7.0	$10^8$ CFU/mL	96 hr	37℃	微好気培養 (Campy-pak™)	ホ-①
表ホ-11	寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法準拠)	5%馬脱纖維血加 Blood Agar Base No. 2	7.4 5.3	$10^8$ CFU/mL	72, 96 hr	37℃	微好気培養 (5% O <sub>2</sub> 10% CO <sub>2</sub> 85% N <sub>2</sub> )	ホ-②
引用文献 <sup>25)</sup>	寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法準拠)	5%馬脱纖維血加 Brucella 寒天培地	-b)	$10^8$ CFU/mL	72 hr	35℃	10% CO <sub>2</sub>	
引用文献 <sup>26)</sup>	寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法準拠)	5%馬脱纖維血加 Mueller-Hinton寒天培地	-	$10^8$ CFU/mL	72 hr	37℃	微好気培養	

a) National Committee for Clinical Laboratory Standards (米国臨床検査標準委員会)

b) -はその条件が不明であることを意味する。

引用文献

- 25) 小林寅詰ほか：胃潰瘍患者胃粘膜より分離した *Helicobacter pylori* の各種抗菌薬感受性。日本化学療法学会雑誌 44, 719-722 (1996)
- 26) 常岡英弘 ほか： *Helicobacter pylori* の除菌療法に伴う amoxicillin, clarithromycin の感受性変化。感染症学雑誌 72, 335-341 (1998)

## ホ. 薬理作用

### 1. 効力を裏付ける試験

#### 総 括

#### 1. *H. pylori*に対する *in vitro* 抗菌力

*H. pylori*に対する AMPC 及び TE-031 の MIC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.025 及び 0.05 µg/mL、MIC<sub>80</sub> は共に 0.1 µg/mL であり、両薬剤は他の抗菌薬に比べて小さい MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>80</sub> 値を示した。

#### 2. AMPC 及び TE-031 の *in vitro* 抗菌力に及ぼす各種因子の影響

##### (1) pH

TE-031 の抗菌力は pH の影響を受け、酸性では中性に比べて TE-031 の抗菌力が減弱した。これに対して、AMPC の抗菌力に及ぼす pH の影響は TE-031 に比べて少ないと報告されている。

##### (2) AG-1749/AMPC 及び AG-1749/TE-031 の併用

AG-1749 との併用により AMPC 及び TE-031 の抗菌力には、相乗又は相加作用が認められた。いずれの菌株においても AG-1749 併用による拮抗作用は認められなかった。

##### (3) AMPC/TE-031 の併用

AMPC/TE-031 の併用における *in vitro* 抗菌力は、各薬剤濃度が高くなることで *H. pylori* の発育が阻止された菌株の割合が高くなり、相乗又は相加作用が認められた。また、いずれの菌株においても拮抗作用は認められなかった。

#### 3. AMPC 及び TE-031 の殺菌作用

##### (1) AMPC 及び TE-031 の各単剤

AMPC と TE-031 の *H. pylori* に対する抗菌作用型式は殺菌的であった。

TE-031 は 4 時間で殺菌作用 (1/1000 以下に生菌数減少) を示したのに対して、AMPC は 24 時間を要した。TE-031 は AMPC に比べて短時間における殺菌作用が優れていた。

##### (2) AMPC/TE-031、AG-1749/AMPC 及び AG-1749/TE-031 の併用

AMPC/TE-031 及び AG-1749/TE-031 の併用により *H. pylori* に対する殺菌作用について相乗作用が認められた。AG-1749/AMPC の併用では殺菌作用に対して無関係であった。

また、いずれの薬剤併用においても、拮抗作用は認められなかった。

#### 4. AG-1749、AMPC 及び TE-031 の作用機序と耐性

##### (1) 作用機序

AG-1749 は胃粘膜細胞の (H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase を阻害することにより酸生成反応を抑制し、胃内 pH を上昇させる。

AMPC は細菌の細胞壁合成酵素活性中心への結合により細胞壁合成を阻害することで効果を発揮する。

TE-031 は細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、細菌の蛋白合成を阻害することにより効果を発揮する。

(2) 耐性獲得の機序

*H. pylori*のAMPCに対する耐性獲得の機序としては、薬剤の細胞膜透過性の減少あるいはペニシリン結合蛋白の変異が考えられている。

*H. pylori*のTE-031に対する耐性獲得の機序は、23SリボソームRNAの点突然変異であると報告されている。

5. 日本の臨床分離 *H. pylori* に対する AMPC 及び TE-031 の抗菌力

我が国で分離された *H. pylori* に対して AMPC は MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> がそれぞれ ≤ 0.025、≤ 0.025 及び ≤ 0.025 ~ 0.05 µg/mL、また、TE-031 の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ ≤ 0.025、≤ 0.025 及び 0.05 ~ 0.1 µg/mL であり、AMPC 及び TE-031 とも強い抗菌力を示した。

### 1. *H. pylori*に対する *in vitro* 抗菌力

臨床分離 *H. pylori* 28 株に対する抗菌薬及び抗潰瘍薬の抗菌力は寒天平板希釈法（日本化学療法学会標準法に準拠）を用いて測定した（表ホ-7）。なお、使用した菌株は1990年代前半に日本の1大  
学病院で分離された株であるが、患者の抗菌薬投与歴は不明である。

表ホ-7 臨床分離 *H. pylori* に対する AG-1749、AMPC 及び TE-031 の抗菌力

実験	薬 剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
		分 布 域	50 %	80 %	90 %
1	AMPC	$\leq 0.006 - 0.2$	0.025	0.1	0.2
	メシリナム	0.05 - 3.13	0.2	0.2	0.78
2	TE-031	0.013 - $> 100$	0.05	0.1	12.5
3	テトラサイクリン	0.05 - 1.56	0.39	0.78	0.78
	ミノサイクリン	0.1 - 3.13	0.39	0.78	0.78
	メトロニダゾール	0.39 - 25	1.56	3.13	12.5
	次サリチル酸ビスマス	6.25 - 50	12.5	25	25
4	AG-1749	1.56 - 25	3.13	3.13	6.25
	オメプラゾール	6.25 - 50	12.5	25	25
	ブラウノトール	6.25 - $> 800$	100	800	$> 800$
	シメチジン	100 - $> 800$	800	800	$> 800$
	ラニチジン	800 - $> 800$	$> 800$	$> 800$	$> 800$
	ファモチジン	200 - $> 800$	800	$> 800$	$> 800$

臨床分離 *H. pylori* は抗菌薬の中では AMPC 及び TE-031 に高い感受性を示し、AMPC 及び TE-031 の MIC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.025 及び 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC<sub>80</sub> は共に 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。一方、抗潰瘍薬の中では AG-1749 に比較的感受性が高く、その MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>80</sub> は共に 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。



## 2. AMPC及びTE-031の*in vitro*抗菌力に及ぼす各種因子の影響

### (1) pH

TE-031と他のマクロライド系抗菌薬の*in vitro*抗菌力に及ぼすpHの影響を検討した。菌株は*H. pylori* ATCC 43526を使用した。MICは微量液体希釈法 (NCCLS, 1985) にて測定した。

その結果、TE-031と他のマクロライド系抗菌薬のいずれも、*H. pylori*に対する抗菌力はpHの影響を大きく受け、TE-031の中性 (pH 7.3) と酸性 (pH 5.5) におけるMICは、それぞれ $\leq 0.015$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $0.25$   $\mu\text{g/mL}$ を示した。酸性におけるTE-031の*H. pylori* ATCC43526に対する抗菌力は中性に比べて約1/20に減弱した。酸性におけるTE-031の*H. pylori* ATCC43526に対する抗菌力はMICが $0.25$   $\mu\text{g/mL}$ 、他のマクロライド系抗菌薬のMICは $1 \sim 16$   $\mu\text{g/mL}$ であった (表ホ-8)。したがって、酸性 (pH5.5) の条件におけるTE-031の*H. pylori* ATCC43526に対する抗菌力は他のマクロライド系抗菌薬よりも高い活性を示した。

表ホ-8 各種pHにおけるマクロライド系抗菌薬の*H. pylori* ATCC 43526に対する抗菌力

薬 剤	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.3	pH 8
TE-031	0.25	0.03	$\leq 0.015$	0.03
エリスロマイシン	2	0.25	0.12	0.03
ロキシスロマイシン	1	0.12	0.03	0.03
エリスロマイシラミン	4	1	0.25	0.03
ジリスロマイシン	8	1	0.25	0.03
フルリスロマイシン	1	0.12	0.12	0.03
アジスロマイシン	1	0.12	0.06	0.03
ジョサマイシン	4	0.25	0.12	0.12
スピラマイシン	16	2	0.5	0.5
ミオカマイシン	1	0.25	0.12	0.03
ロキタマイシン	8	2	1	1

一方、AMPCの抗菌力に及ぼすpHの影響が18株の*H. pylori*を用いて検討されている<sup>27)</sup>。MICはGAB-camp培地を用いた寒天平板希釈法を用い、pH 7.2と5.5、接種菌量は約 $10^5$ CFU/spot、微好気 (Campy-Pak™) で $37^\circ\text{C}$ 、48時間培養して測定された。なお試験ではTE-031も検討されている (表ホ-9)。

この結果、AMPCに対する*H. pylori*のMIC分布域は、pH7.2の場合に $0.004 \sim 0.12$   $\mu\text{g/mL}$ 、pH5.5の場合に $0.015 \sim 0.25$   $\mu\text{g/mL}$ であった。これに対して、TE-031に対する*H. pylori*のMIC分布域はpH7.2の場合に $0.004 \sim 0.06$   $\mu\text{g/mL}$ 、pH5.5では $0.06 \sim 1.0$   $\mu\text{g/mL}$ であった。これらの結果、pH7.2とpH5.5の培地条件ではAMPCの*H. pylori*に対する抗菌力はpH5.5で若干低下するが、TE-031に比べるとpHの影響は少ないと考えられた。

#### 引用文献

- 27) Cederbrant G. et al : Additive effect of clarithromycin combined with 14-hydroxy clarithromycin, erythromycin, amoxycillin, metronidazole or omeprazole against *Helicobacter pylori*. J. Antimicrob. Chemother. 34, 1025-1029 (1994)

表ホ-9 pH 7.2、pH 5.5におけるAMPC及びTE-031のMIC分布

薬 剤	菌株数	MIC分布域 (μg/mL)	
		pH7.2	pH5.5
AMPC	18	0.004 - 0.12	0.015 - 0.25
TE-031	25	0.004 - 0.06	0.06 - 1.0

(2) AG-1749/AMPC及びAG-1749/TE-031の併用

18株の *H. pylori* に対する AG-1749/AMPC 及び AG-1749/TE-031 の併用効果を交差力価測定法 (Checkerboard Titration Method) を用いて検討した。

その結果、AG-1749との併用により、AMPC及びTE-031の抗菌力には相乗又は相加作用が認められた。またいずれの菌株においてもAG-1749併用による拮抗作用は認められなかった (表ホ-10)。

表ホ-10 *H. pylori* に対するAG-1749と抗菌薬の併用効果

薬 剤	菌株数	AG-1749との併用効果 (菌株数)			
		相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
AMPC	18	2	15	1	0
TE-031	18	5	13	0	0

相乗作用:  $\sum FIC \leq 0.5$ 、相加作用:  $0.5 < \sum FIC \leq 1$ 、無関係:  $1 < \sum FIC \leq 2$ 、拮抗作用:  $\sum FIC > 2$

$$\sum FIC \text{ 指数} = \frac{\text{併用時のAMPCのMIC}}{\text{AMPC単独のMIC}} + \frac{\text{併用時のTE-031のMIC}}{\text{TE-031単独のMIC}}$$

(3) AMPC/TE-031の併用

*H. pylori* に対する AMPC/TE-031 の併用効果を交差力価測定法 (Checkerboard Titration Method) を用いて検討した。

本試験では培地 pH として 7.4 と 5.3 を用いた。薬剤濃度は培地 pH 7.4 の場合、AMPC は 0.00078 ~ 0.1 μg/mL、TE-031 は 0.00156 ~ 0.2 μg/mL とし、培地 pH が 5.3 の場合 AMPC は 0.00313 ~ 0.39 μg/mL、TE-031 は 0.0125 ~ 1.56 μg/mL とした。

また、*H. pylori* は ATCC (American Type Culture Collection) 株 (4 株) 及び臨床分離株 (20 株) の合計 24 株を用いた。

これら 24 菌株の発育の有無について、AMPC と TE-031 の各薬剤濃度において *H. pylori* の発育が見られなかった菌株の割合 (%) をチェッカーボード表に示し、各薬剤濃度の組み合わせの効果について検討した。その結果、AMPC が一定の薬剤濃度における条件下では、pH 7.4 及び pH 5.3 のいずれにおいても、併用する TE-031 の薬剤濃度が高くなることで *H. pylori* の発育が阻止された菌株の割合が高くなった (表ホ-11)。

また FIC 指数から、AMPC/TE-031 の併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められた。いずれの菌株においても併用による拮抗作用は認められなかった (表ホ-12)。

表ホ-11 AMPC/TE-031の併用効果 (*H. pylori*の発育陰性率%)

培地 [pH 7.4]

	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	TE-031								
		0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.00625	0.00313	0.00156	0
A M P C	0.1	100	100	100	100	91.7	91.7	91.7	87.5	87.5
	0.05	100	100	100	95.8	83.3	66.7	66.7	62.5	45.8
	0.025	100	100	95.8	95.8	50	37.5	33.3	25	20.8
	0.0125	100	100	87.5	79.2	12.5	0	0	0	0
	0.00625	100	100	87.5	66.7	0	0	0	0	0
	0.00313	100	100	87.5	62.5	0	0	0	0	0
	0.00156	100	100	87.5	50	0	0	0	0	0
	0.00078	100	100	83.3	50	0	0	0	0	0
	0	100	100	83.3	41.7	0	0	0	0	0

培地 [pH 5.3]

	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	TE-031								
		1.56	0.78	0.39	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0
A M P C	0.39	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.2	100	100	100	100	100	100	100	100	87.5
	0.1	100	100	100	87.5	87.5	87.5	87.5	83.3	62.5
	0.05	100	100	87.5	75	75	75	58.3	45.8	25
	0.025	100	87.5	62.5	50	37.5	33.3	25	20.8	16.7
	0.0125	100	66.7	33.3	20.8	12.5	4.2	0	0	0
	0.00625	100	66.7	33.3	20.8	8.3	0	0	0	0
	0.00313	100	66.7	33.3	12.5	4.2	0	0	0	0
	0	100	66.7	33.3	8.3	0	0	0	0	0

(注1) 数値は *H. pylori* の発育陰性率 (%)

(注2) 総菌株数は 24 株

表ホ-12 AMPC/TE-031の併用効果

培地 pH	菌株数	併用効果 (菌株数)			
		相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
pH 7.4	24	5	13	6	0
pH 5.3	24	8	12	4	0

相乗作用:  $\Sigma\text{FIC} \leq 0.5$ 、相加作用:  $0.5 < \Sigma\text{FIC} \leq 1$ 、無関係:  $1 < \Sigma\text{FIC} \leq 2$ 、拮抗作用:  $\Sigma\text{FIC} > 2$

$$\Sigma\text{FIC 指数} = \frac{\text{併用時の AMPC の MIC}}{\text{AMPC 単独の MIC}} + \frac{\text{併用時の TE-031 の MIC}}{\text{TE-031 単独の MIC}}$$

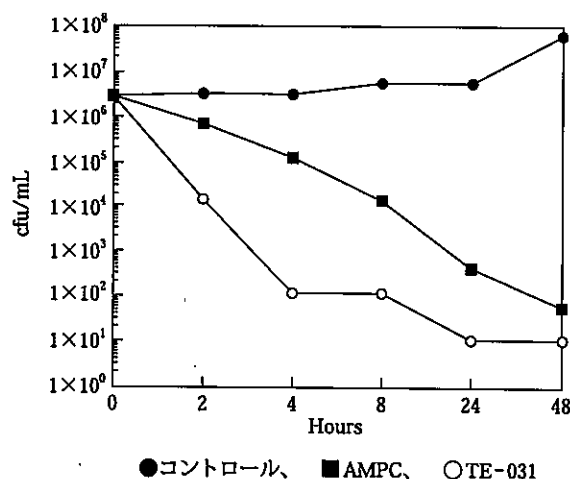
### 3. AMPC及びTE-031の殺菌作用

#### (1) AMPC及びTE-031の各単剤

臨床分離 *H. pylori* 2597 に対する AMPC 及び TE-031 の増殖曲線に及ぼす影響を検討した。AMPC と TE-031 の薬剤濃度はヒトに TE-031 を投与した際に血中あるいは組織内で十分得られる濃度と考えられる  $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、培地 pH はプロトンポンプ阻害薬投与後の胃内環境と考えられる 6.5 を用いた。

その結果、AMPC は 8 時間で生菌数を約  $1/100$  に、24 時間で  $1/1000$  以下に減少させた。これに対して、TE-031 は 2 時間で生菌数を約  $1/100$  に、4 時間で  $1/1000$  以下に減少させた。

AMPC と TE-031 の *H. pylori* に対する抗菌作用型式は殺菌的であったが、TE-031 は AMPC に比べて短時間における殺菌作用が優れていた (図ホー 1)。



図ホー 1 AMPC 及び TE-031 の *H. pylori* 2597 の増殖曲線に及ぼす影響

#### (2) AMPC/TE-031、AG-1749/AMPC 及び AG-1749/TE-031 の併用

*H. pylori* 標準菌株 (2 株) と臨床分離株 (8 株) を用いて、AMPC/TE-031、AG-1749/TE-031 及び AG-1749/AMPC の併用による殺菌作用を検討した。AMPC、TE-031 及び AG-1749 の薬剤濃度は、それぞれ  $2 \times \text{MIC}$ 、 $1 \times \text{MIC}$  及び  $1/2 \times \text{MIC}$  (AMPC の MIC :  $0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、TE-031 の MIC :  $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、AG-1749 の MIC :  $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を用いた。相乗作用は、培養 24 時間後に、最も有効な単剤の生菌数と比較して、併用薬剤の生菌数が  $1/100$  以下に減少した場合とした。これに対して、100 倍以上増加した場合には拮抗作用と判断した。

その結果、 $2 \times \text{MIC}$  の薬剤濃度では、AMPC/TE-031 で  $5/10$  株、AG-1749/TE-031 で  $1/10$  株において相乗作用が認められた。AG-1749/AMPC では全株が殺菌作用に対して無関係であった。これに対して、 $1 \times \text{MIC}$  及び  $1/2 \times \text{MIC}$  の薬剤濃度では AMPC/TE-031 のみで相乗作用が、それぞれ  $4/10$  株、 $3/10$  株で認められた。AG-1749/TE-031 及び AG-1749/AMPC では全株が殺菌作用に対して無関係であった。 $2 \times \text{MIC}$ 、 $1 \times \text{MIC}$  及び  $1/2 \times \text{MIC}$  の薬剤濃度ではいずれの薬剤併用においても拮抗作用は認められなかった (表ホー 13)。

表ホ-13 殺菌作用に対する併用効果

薬 剤	薬剤濃度	併用効果 (菌株数)		
		相乗作用	無 関 係	拮抗作用
AMPC + TE-031	2 MIC	5	5	0
AG-1749 + TE-031		1	9	0
AG-1749 + AMPC		0	10	0
AMPC + TE-031	MIC	4	6	0
AG-1749 + TE-031		0	10	0
AG-1749 + AMPC		0	10	0
AMPC + TE-031	1/2 MIC	3	7	0
AG-1749 + TE-031		0	10	0
AG-1749 + AMPC		0	10	0

#### 4. AG-1749、AMPC及びTE-031の作用機序と耐性

##### (1) 作用機序

AG-1749は胃粘膜細胞の(H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPaseを阻害することにより酸生成反応を抑制し、胃内pHを上昇させる。AG-1749は*in vitro*で*H. pylori*に対して抗菌作用を示すが、その活性はAMPC及びTE-031より弱いため、AMPC及びTE-031との3剤併用*H. pylori*除菌療法におけるAG-1749の役割は胃内pHを上昇させることによって抗菌薬の活性を高めることにあると考えられる。

AMPCは他のペニシリン系抗菌薬と同様、細菌の細胞壁合成酵素活性中心への結合により細胞壁合成を阻害することで効果を発揮する。

TE-031は他のマクロライド系抗菌薬と同様、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、細菌の蛋白合成を阻害することにより効果を発揮する。TE-031が*H. pylori*に対して強い抗菌力を示すのは、リボソームへの結合が強く、解離が遅いこと、さらに菌体内への取り込み速度が速いことによると考えられている。

##### (2) 耐性獲得の機序

AMPC耐性の*H. pylori*に関しては、耐性株の分離頻度が少なく、耐性機序も明瞭でないが、薬剤の細胞膜透過性の減少あるいはペニシリン結合蛋白の変異が考えられている<sup>18), 28)</sup>。なお、β-ラクタマーゼ遺伝子をもつ*H. pylori*耐性菌の報告はなされていない。

これに対して、*H. pylori*のTE-031に対する耐性獲得機序は23SリボソームRNAの点突然変異であると報告されている<sup>29) 30) 31)</sup>。なお、伝達性の耐性因子の報告はなされていない。

#### 引用文献

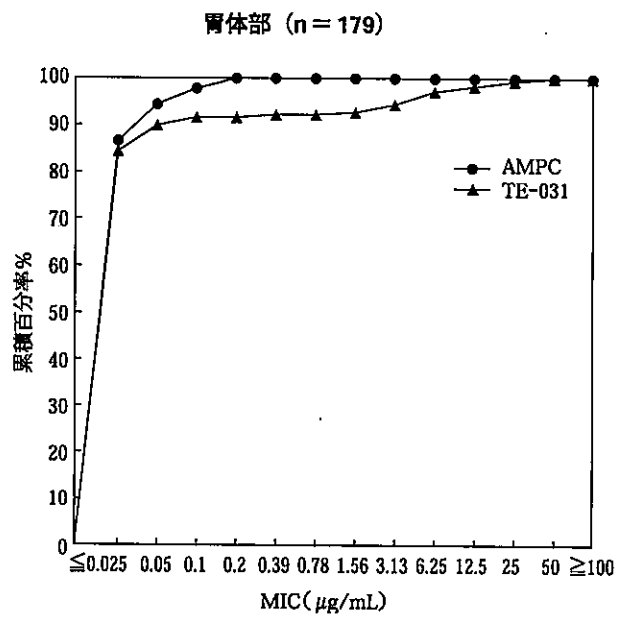
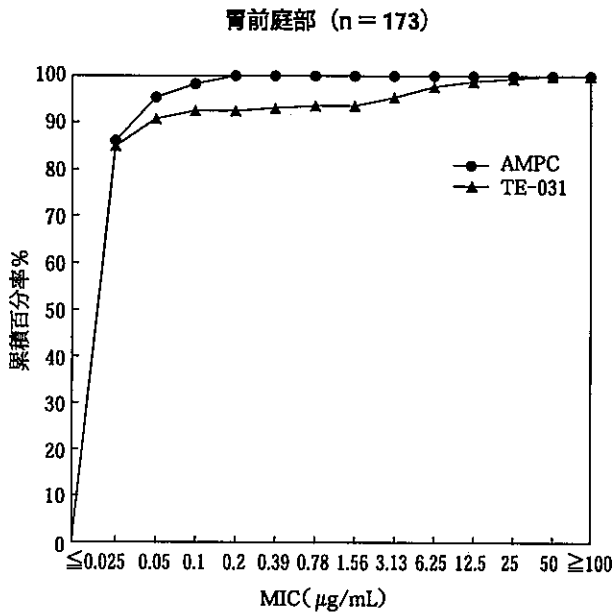
- 28) 笹津備規：抗*Helicobacter pylori*薬の薬剤耐性機構。 *Helicobacter Research* 2, 449-455 (1998)
- 29) Versalovic J. et al : Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 40, 477-480 (1996)
- 30) Debets-Ossenkopp Y. J. et al : Mechanism of clarithromycin resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Lett.* 142, 37-42 (1996)
- 31) Versalovic J. et al : Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 40, 283-286 (1997)

## 5. 日本の臨床分離 *H. pylori* に対する AMPC 及び TE-031 の抗菌力

日本の AG-1749/AMPC/TE-031 の 3 剤療法に関する臨床試験における治験実施計画書適合例（胃潰瘍・十二指腸潰瘍別）の治療前に分離された *H. pylori* に対する AMPC 及び TE-031 の抗菌力を検討した結果を図ホ-2 に示した。

胃潰瘍患者及び十二指腸潰瘍患者とも *H. pylori* に対する AMPC の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $\leq 0.025$ 、 $\leq 0.025$  及び  $\leq 0.025 \sim 0.05$   $\mu\text{g/mL}$  であり、TE-031 の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $\leq 0.025$ 、 $\leq 0.025$  及び  $0.05 \sim 0.1$   $\mu\text{g/mL}$  であり、AMPC 及び TE-031 とも強い抗菌力が認められた。

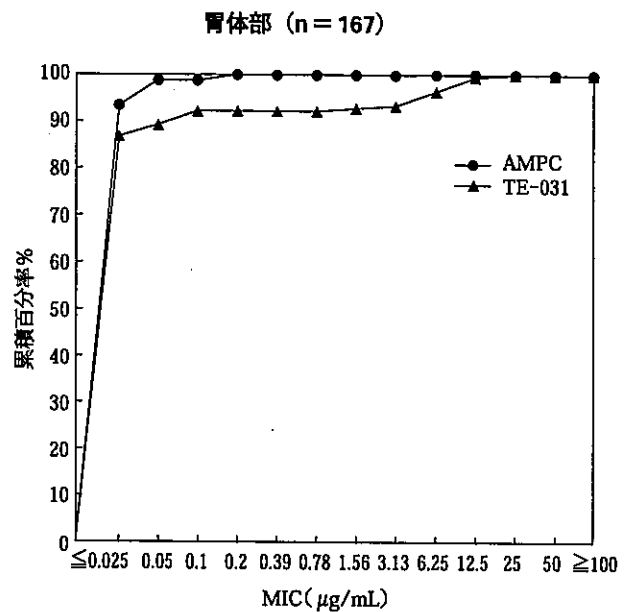
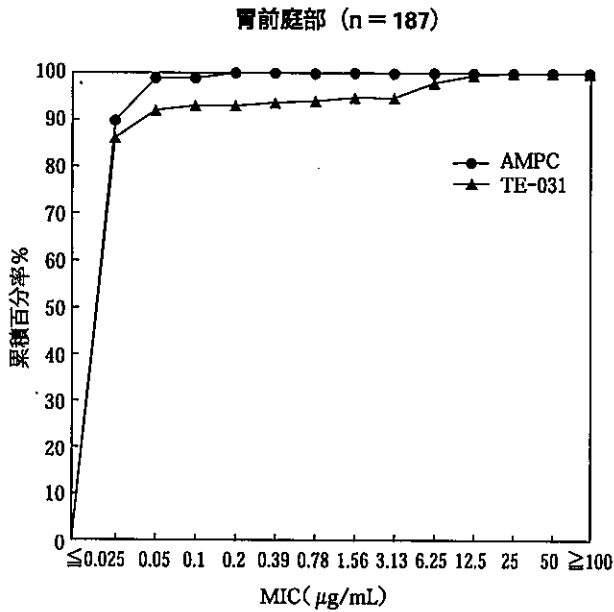
〈胃潰瘍〉



薬 剤	MIC (μg/mL)			
	分布域	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
AMPC	≤ 0.025 - 0.2	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
TE-031	≤ 0.025 - 50	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05

薬 剤	MIC (μg/mL)			
	分布域	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
AMPC	≤ 0.025 - 0.2	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
TE-031	≤ 0.025 - 50	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1

〈十二指腸潰瘍〉



薬 剤	MIC (μg/mL)			
	分布域	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
AMPC	≤ 0.025 - 0.2	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
TE-031	≤ 0.025 - 25	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05

薬 剤	MIC (μg/mL)			
	分布域	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
AMPC	≤ 0.025 - 0.2	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
TE-031	≤ 0.025 - 25	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1

図ホ-2 AMPC及びTE-031に対する日本の臨床分離 *H. pylori* の感受性分布

[日本及び米国の臨床試験における耐性菌のMICについて]

2000年6月に公表された日本化学療法学会の報告書<sup>22)</sup>及び2000年1月に公表された米国のNCCLS (M100-S10)<sup>32)</sup>で、*H. pylori*に対するTE-031のブレイクポイントがそれぞれ提唱されている。

いずれの報告でも、TE-031のブレイクポイントとしてのMIC値は $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ を耐性としている。これを踏まえ、TE-031については、日本の臨床分離株（日本化学療法学会標準法に準拠して測定）では、 $\text{MIC} \geq 1.56 \mu\text{g/mL}$ 、米国の臨床分離株（Eテストで測定）では、 $\text{MIC} \geq 1 \mu\text{g/mL}$ を耐性とした。なお、AMPCについては、MIC値が総じて小さいことから、ブレイクポイントとしての耐性を示すMIC値は特に示されていない。

日本及び米国の臨床分離株のうち、TE-031に対する耐性菌のTE-031及びAMPCに対するMICをそれぞれ表ホー14及び表ホー15に示した。なお、日本の臨床分離株は3剤療法に関する臨床試験（トー⑧）における治験実施計画書適合例（胃潰瘍・十二指腸潰瘍別）の治療前、また、米国の臨床分離株は3剤療法に関する臨床試験（トー④、トー⑤、トー⑥）における登録全例の治療前のものである。

日本の臨床分離*H. pylori*では胃潰瘍患者の胃前庭部由来株の6.4%（11/173）、胃体部由来株の7.8%（14/179）、十二指腸潰瘍患者の胃前庭部由来株の5.9%（11/187）、胃体部由来株の7.8%（13/167）がTE-031に対して耐性を示した。一方、TE-031に対する耐性菌におけるAMPCのMIC値の分布域は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/mL}$ であった。

米国の臨床分離*H. pylori*では胃前庭部由来の9.0%（17/188）、胃体部由来の7.4%（14/190）がTE-031に対して耐性を示した。一方、TE-031に対する耐性菌におけるAMPCのMIC値の分布域は $\leq 0.016 \sim 1.5 \mu\text{g/mL}$ であった。

---

引用文献

- 32) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically ; Approved standards, fifth edition. M7-A5 (2000)



表ホ-14 日本の臨床分離株におけるTE-031耐性菌のMIC

[胃潰瘍]

胃前庭部

症例番号	MIC (μg/mL)	
	TE-031	AMPC
	50	≦ 0.025
	25	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	6.25	0.1
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	3.13	0.2
	3.13	≦ 0.025
	3.13	≦ 0.025

胃体部

症例番号	MIC (μg/mL)	
	TE-031	AMPC
	50	≦ 0.025
	25	≦ 0.025
	25	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	6.25	0.2
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	3.13	0.1
	3.13	≦ 0.025
	3.13	≦ 0.025
	1.56	≦ 0.025

[十二指腸潰瘍]

胃前庭部

症例番号	MIC (μg/mL)	
	TE-031	AMPC
	25	≦ 0.025
	12.5	0.05
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	6.25	0.05
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	1.56	≦ 0.025

胃体部

症例番号	MIC (μg/mL)	
	TE-031	AMPC
	25	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	12.5	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	6.25	≦ 0.025
	3.13	0.05
	1.56	≦ 0.025

(注) 測定菌株数：胃潰瘍（胃前庭部173株、胃体部179株）  
 十二指腸潰瘍（胃前庭部187株、胃体部167株）

表15 米国の臨床分離株におけるTE-031耐性菌のMIC

胃前庭部

症例番号	MIC (μg/mL)	
	TE-031	AMPC
	256	1.5
	256	0.75
	256	0.75
	256	0.38
	256	0.094
	256	0.064
	256	0.047
	256	0.047
	256	0.032
	256	0.023
	256	0.023
	256	0.023
	256	0.023
	256	≧ 0.016
	256	≧ 0.016
	256	≧ 0.016
	256	≧ 0.016

胃体部

症例番号	MIC (μg/mL)	
	TE-031	AMPC
	256	1
	256	0.25
	256	0.25
	256	0.094
	256	0.064
	256	0.047
	256	0.032
	256	0.032
	256	0.032
	256	≧ 0.016
	256	≧ 0.016
	32	≧ 0.016
	16	≧ 0.016
	12	≧ 0.016

(注) 測定菌株数：胃前庭部188株、胃体部190株

## 2. 一般薬理試験

### 総 括

AG-1749、AMPC及びTE-031はいずれもすでに臨床で広く使用されている薬剤であり、また、各薬剤の薬物動態は併用投与により特に影響を受けないことが明らかにされている（添付資料へ④）。したがって、併用投与による本試験では、3剤併用時の安全性を確認する目的で、生命維持機能に直結する中枢神経系（一般症状及び行動）及び心循環器系に対する影響について検討を加えた。

マウスにおける一般症状及び行動観察では、50/500/200mg/kg（AG-1749/AMPC/TE-031）の併用経口投与で嘔みつき反応の軽度な抑制以外に明らかな作用はみられなかった。麻酔イヌの心循環器系に対しては、100/500/25mg/kg（AG-1749/AMPC/TE-031）の併用十二指腸内投与で、心拍数、血圧、左心室収縮期圧及び左心室dP/dt maxの増加並びに心電図QT間隔の短縮がみられたが、いずれも投与直後に一過性にみられた軽度の変化であった。同様の変化は対照群でも軽微ではあるが認められ、併用投与のために使用された投与液量の多さ（10mL/kg）が上記の心循環器の軽度な変化に一部関与していると考えられた。また、QT間隔の短縮は、心拍数の増加に伴う変化と考えられた。QT間隔の延長はみられなかった。その他、投与終了後60及び90分に統計学的に有意な血圧低下が観察されたが、投与前15分値に比べて6 mmHgのわずかな変化であった。

以上の成績から、AG-1749、AMPC及びTE-031の3剤併用は、中枢神経系及び循環器系に対して、薬力学的相互作用に基づく危惧すべき急性の薬理作用を示さないと考えられる。

AG-1749 / AMPC / TE-031の各試験項目および試験成績の概要を表ホ-16に示す。

表ホ-16 AG-1749/AMPC/TE-031の3剤併用一般薬理作用

試験項目 (内容及び方法)	使用動物 (一群の数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	成績
1. 一般症状及び行動に対する作用 (Irwin法)	マウス (6)	経口	AG-1749/AMPC/TE-031 50/500/200	嘔みつき反応の軽度抑制
2. 心循環器系に対する作用 血圧、心拍数、左心室収縮期圧、左心室dP/dt max、左心室拡張末期圧、心電図 (麻酔イヌ)	イヌ (4)	十二指腸内	AG-1749/AMPC/TE-031 100/500/25	投与直後から心拍数、血圧、左心室収縮期圧及び左心室dP/dt maxの軽度増加並びにQT間隔の軽度短縮がみられたが、投薬後60分以内に回復した。また、投与終了後60及び90分に軽度な血圧低下が観察された。

AG-1749：ランソプラゾール； AMPC：アモキシシリン； TE-031：クラリスロマイシン

なお、参考までに各薬剤の一般薬理試験の結果を以下に記載した。

#### (1) AG-1749

中枢・体性神経系については、マウスにおける一般症状・行動に対して、1000mg/kgの経口投与で軽度な全身の筋緊張の低下及び縮瞳傾向を示した以外に、AG-1749が中枢及び体性神経系に対して特定の作用を有していることを示唆する成績は得られなかった。

循環器系については、AG-1749は麻酔ネコ（300mg/kg、十二指腸内投与）及び麻酔イヌ（150mg/kg）の呼吸運動、血圧、心拍数及び心電図（イヌのみ測定）に対して作用を示さず、モルモット摘出心房標本で、高濃度（ $10^{-4}$ mol/L）で収縮力軽度増加及び拍動数軽度低下がみられたのみであった。

消化器系については、胃排出能（ラット）、腸管内輸送能（ラット）、胆汁分泌（ラット）に対して、100mg/kgの経口あるいは十二指腸内投与でも、作用を示さなかった。また、摘出ウサギ回腸に対しても $10^{-4}$ mol/Lまで作用を示さなかった。

自律神経系・腎機能・カラゲニン浮腫に対してAG-1749は作用を示さなかった。

摘出平滑筋については、摘出ラット胃前庭部条片の自動運動、摘出ラット十二指腸の自動運動、摘出モルモット回腸標本のアセチルコリン、ヒスタミン及びバリウム収縮に対して、高濃度（ $10^{-4}$ mol/L）で抑制作用を示した。妊娠ラット摘出子宮の自動運動に対しては、 $10^{-5}$ mol/L以上で収縮抑制作用を示した。

#### (2) AMPC<sup>33)</sup>

中枢神経系については4000mg/kgを経口投与してもマウスのバルビツレート麻酔、電気ショック痙攣、ラットの体温に影響を与えず、マウスで鎮痛効果も示さなかった。

循環器系についてはラットに4000mg/kg、イヌに1000mg/kgを経口投与しても血圧及び心拍数に影響を示さなかった。また、モルモットの摘出心房についても $5.0 \times 10^{-4}$ g/mLの濃度で収縮張力及び拍動数に作用を示さなかった。

消化器系及び摘出平滑筋についてはイヌに1000mg/kgを経口投与しても空腸の自動運動に変化を与えず、 $5.0 \times 10^{-4}$ g/mLの濃度でウサギの摘出回腸及びラットの摘出子宮の自動運動、アセチルコリン、ヒスタミン及びバリウムによるモルモット回腸の攣縮並びにセロトニンによるラット胃切片の攣縮に影響を与えなかった。

その他、ラットの尿量及び電解質排泄にも明らかな影響を与えず（4000mg/kg, p.o.）、ラットの横隔膜神経-筋標本での神経-筋伝達にも作用を示さなかった（ $5.0 \times 10^{-4}$ g/mL）。また、4%懸濁液の点眼では、ウサギの角膜で局所麻酔作用を示さず、結膜、瞬膜等に対する刺激作用もほとんどみられなかった。

#### (3) TE-031

中枢神経系については、300mg/kg以上の経口投与で自発運動抑制（マウス）、鎮痛作用（マウス）及び体温下降作用（ラット）が、10mg/kg経口投与で解熱作用（ラット）が認められた。

呼吸循環器系については、10mg/kg以上の静脈内投与及び100mg/kg以上の経口投与で、呼吸

---

#### 引用文献

33) 内田精一 ほか：Amoxycillinの一般薬理作用. *Chemotherapy* 21, 1392-1398 (1973)

数増加、軽度な血圧下降、心電図R-R間隔短縮、大腿動脈血流量及び心収縮力の減少並びに持続的な心拍数増加作用が麻酔イヌに観察された。ウサギ摘出心臓に対しては、 $10^{-2}$  g/mLで心収縮力を軽度に抑制した。

自律神経系については、1mg/kg以上の静脈内投与で麻酔ウサギの胃腸管運動を増加させた。無麻酔無拘束イヌにおいても、0.3mg/kg以上で胃腸管運動を増加させ、同時に検討したエリスロマイシンにおいても、同投与量で同様な作用が認められた。また、100mg/kg以上でラット唾液分泌、ラット胃液分泌及びマウス消化管輸送能の抑制作用が認められた。

摘出平滑筋については、 $10^{-5}$  g/mL以上でウサギ回腸の自動運動増強、 $10^{-4}$  g/mLでモルモット回腸のヒスタミン及びバリウム収縮の抑制、モルモット気管のヒスタミン収縮の抑制及びイソプレナリン弛緩の増強、ウサギ大動脈のノルエピネフリン及びKCl収縮の抑制並びにラット子宮のオキシトシン収縮の抑制作用を示したが、いずれも軽度な作用であった。

その他、ラットにおいて、30mg/kg以上の十二指腸内投与で胆汁分泌促進作用、100mg/kg以上の経口投与で尿量増加作用、1000mg/kgでプロトンポンプ時間の延長が認められた。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括	163
1. 被験物質及びその定量法	165
(1) 動物生体試料中のAG-1749、AMPC及びTE-031の測定法	165
(2) ヒト生体試料中のAG-1749、AMPC及びTE-031の測定法	165
2. 動物における成績	166
(1) AG-1749とAMPC2剤併用経口投与時の相互作用(ラット)	166
(2) AG-1749とAMPC2剤併用経口投与時の相互作用(イヌ)	167
(3) AG-1749、AMPC及びTE-031 3剤併用経口投与時の相互作用(ラット)	169
(4) AG-1749、AMPC及びTE-031 3剤併用経口投与時の相互作用(イヌ)	171
(5) [ <sup>14</sup> C] AMPCの体内動態に対するAG-1749及びTE-031併用の影響(ラット)	173
(6) [ <sup>14</sup> C] TE-031の体内動態に対するAG-1749及びAMPC併用の影響(ラット)	178
3. ヒトにおける成績	183
(1) 併用投与時の薬物動態	183
(2) 食事の影響	194
4. 体内動態及び抗菌作用のまとめ	197
(1) 体内動態のまとめ	197
(2) 抗菌作用のまとめ	199
(3) 3剤併用の意義	200

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄

### 総 括

#### 1. 動物における成績

動物における吸収、分布、代謝、排泄に関する試験は表へー1に示したとおりである。

表へー1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

試験項目	動物種	被験物質	投与経路	投与量	番号	頁	
薬物動態	ラット	AG-1749 又は [ <sup>14</sup> C] AG-1749 (注) AMPC	経口	2mg/kg	へー④	166	
			経口	2mg/kg			
	経口		20mg/kg				
	イヌ	AG-1749 AMPC	経口 経口	2mg/kg 20mg/kg	へー④	167	
薬物動態	ラット	AG-1749 又は [ <sup>14</sup> C] AG-1749 (注) AMPC TE-031	経口	2mg/kg	へー⑤	169	
			経口	2mg/kg			
	経口		20mg/kg				
	イヌ	AG-1749 AMPC TE-031	経口 経口 経口	2mg/kg 20mg/kg 20mg/kg	へー⑤	171	
標的部 位 へ の 移 行	ラット	TE-031 AG-1749 [ <sup>14</sup> C] AMPC	経口又は静注	5mg/kg	へー⑥	173	
			経口又は静注	10mg/kg			
			経口又は静注	10mg/kg			
	標的組織中放射能濃度	ラット	TE-031 AG-1749 [ <sup>14</sup> C] AMPC	経口又は静注	5mg/kg	へー⑥	174
				経口又は静注	10mg/kg		
				経口又は静注	10mg/kg		
胃組織への浸透性	ラット	TE-031 AG-1749 [ <sup>14</sup> C] AMPC	<i>in vitro</i>	100 µg/mL	へー⑥	177	
			<i>in vitro</i>	200 µg/mL			
			<i>in vitro</i>	200 µg/mL			
血液、血漿、主要臓器中放射能濃度	ラット	[ <sup>14</sup> C] TE-031 AG-1749 AMPC	経口又は静注	5mg/kg	へー⑦	178	
			経口又は静注	10mg/kg			
			経口又は静注	10mg/kg			
	標的組織中放射能濃度	ラット	[ <sup>14</sup> C] TE-031 AG-1749 AMPC	経口又は静注	5mg/kg	へー⑦	179
経口又は静注				10mg/kg			
経口又は静注				10mg/kg			
胃組織への浸透性	ラット	[ <sup>14</sup> C] TE-031 AG-1749 AMPC	<i>in vitro</i>	100 µg/mL	へー⑦	182	
			<i>in vitro</i>	200 µg/mL			
			<i>in vitro</i>	200 µg/mL			

(注) ラット血漿中 AG-1749 濃度を測定する場合に、[<sup>14</sup>C] AG-1749 を投与した。

#### 薬物動態における相互作用

ラット及びイヌに AG-1749 と AMPC の 2 剤併用及び AG-1749、AMPC 及び TE-031 の 3 剤併用経口投与並びにそれぞれを単独投与したときの薬物動態を調べた。

その結果、AG-1749 と AMPC の 2 剤併用投与及び AG-1749、AMPC 及び TE-031 の 3 剤併用投与したときの薬物動態はラット、イヌともそれぞれの単独投与時と比べ大きく変化することはない。

かった。したがって、これら動物において血漿中濃度における薬物相互作用はないと考えられる。  
**標的部位における相互作用**

ラットに  $[^{14}\text{C}]$  AMPC を経口及び静脈内投与後の胃組織中放射能濃度は血漿中濃度に比べて、それぞれ約10倍及び1/3倍であった。 $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を経口及び静脈内投与した場合の胃組織/血漿中濃度比は、それぞれ80～175倍及び15～20倍に達した。

両薬物ともにAG-1749併用投与により、経口投与後の胃組織中濃度は増加したが、静脈内投与の場合に併用効果は認められなかった。AMPCとTE-031相互の併用による胃組織への移行性に対する影響はないものと考えられた。

標的部位以外の主要臓器（肝・腎・心・肺）への分布については、 $[^{14}\text{C}]$  AMPC及び $[^{14}\text{C}]$  TE-031共に3剤併用投与による影響は認められなかった。

## 2. ヒトにおける成績

AG-1749、AMPC及びTE-031の併用投与時の薬物動態の検討を目的に実施した臨床試験一覧表は表へー2に示したとおりである。

健康成人男子を対象に、AG-1749、AMPC及びTE-031の各単独投与時と併用投与（2剤併用；AG-1749/AMPC、3剤併用；AG-1749/AMPC/TE-031）時の薬物動態パラメータを比較した。

併用投与は単独投与時に比べて、AG-1749ではAUCがやや増加したものの個体間の差が大きかった。また、AMPC及びTE-031では、薬物動態に変化はみられなかった。

さらに、健康成人男子を対象に、AG-1749 1回30mg、AMPC 1回1000mg及びTE-031 1回400mgをいずれも1日2回の3剤併用反復投与し、反復投与時（1日目と7日目）の薬物動態パラメータを検討した。

7日目は1日目に比べて、AG-1749ではCmaxがやや増加したものの、個体間の差が大きかった。また、AMPCでは、反復投与による薬物動態に大きな変化はみられなかった。TE-031では、7日目のCmax、AUC及び $t_{1/2}$ が1日目に比べて若干の増加、延長がみられたが、その変動幅は小さく、臨床的に問題となるものではないと判断した。

表へー2 薬物動態に関する臨床試験一覧表（国内）

試験項目	対象	試験の種類	投与薬剤	用法・用量	例数	投与期間	施設名	試験期間 (年・月)	番号	頁	
第I相試験	単回	健康成人	オープン	AG-1749	1回30mg	6例 (3例/群)			へー⑧	183	
				AMPC	1回500mg又は1000mg						
	健康成人	オープン	AG-1749	1回30mg	6例	1日			へー⑩	184	
			AMPC	1回1000mg							
			TE-031	1回400mg							
	反復	健康成人	単盲検試験	AG-1749	1回30mg、1日2回	実薬6例、 プラセボ4例	9日			へー⑨	183
				AMPC	1回1000mg、1日2回						
		健康成人	単盲検試験	AG-1749	1回30mg、1日2回	実薬6例、 プラセボ4例	7日			へー⑩	184
AMPC				1回1000mg、1日2回							
			TE-031	1回400mg、1日2回							



## 1. 被験物質及びその定量法

AG-1749とAMPCの2剤併用及びAG-1749、AMPC及びTE-031の3剤併用並びにそれぞれを単独に動物及びヒトに経口投与後、採取された生体試料中の各薬物濃度を以下の方法に従って測定した。

### (1) 動物生体試料中のAG-1749、AMPC及びTE-031の測定法

#### 1) AG-1749

ラット及びイヌ血漿試料の測定はUV検出による高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)により行った。本法による定量限界は0.01~0.02 µg/mLで、変動係数は8.2%以下であった。なお、AG-1749の定量限界を考慮して、ラットにおける一部の薬物動態試験では<sup>14</sup>Cで標識したAG-1749([<sup>14</sup>C]AG-1749)を投与し、薄層クロマトグラフィーにより分離した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。このときの定量限界は0.001 µg/mLで、変動係数は4.0%であった。

#### 2) AMPC

ラット及びイヌ血漿試料の測定はバイオアッセイ法あるいはUV検出によるHPLC法により行った。前者の定量限界は0.02 µg/mLで、変動係数は19.5%以下であった。後者の定量限界は0.1 µg/mLで、変動係数は6.8%以下であった。なお、ラットに<sup>14</sup>C標識AMPC([<sup>14</sup>C]AMPC)を投与後の血液、血漿及び組織内放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。このときの放射能の定量限界は自然計数(バックグラウンド)の2倍量とし、変動係数は4.0%であった。

#### 3) TE-031

ラット及びイヌ血漿試料の測定は、電気化学検出器を用いたHPLC法により行った。本法による定量限界は0.25 µg/mLで、変動係数は7.1%以下であった。なお、ラットに<sup>14</sup>C標識TE-031([<sup>14</sup>C]TE-031)を投与後の血液、血漿及び組織内放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。このときの放射能の定量限界は自然計数(バックグラウンド)の2倍量とし、変動係数は4.0%であった。

### (2) ヒト生体試料中のAG-1749、AMPC及びTE-031の測定法

#### 1) AG-1749

ヒト血清中AG-1749及び主要代謝物M-VI、M-VIIの測定は、UV検出によるHPLC法により行った。定量限界はいずれも5 ng/mLで、変動係数は7.1%以下であった。ヒト尿中主要代謝物M-IV、M-VI、M-IXの測定もUV検出によるHPLC法により行った。定量限界はいずれも50 ng/mLで、変動係数は2.9%以下であった。

#### 2) AMPC

ヒト生体試料中AMPCの測定はバイオアッセイ法(血清)あるいは蛍光検出によるHPLC法(血清及び尿)により行った。前者の血清中定量限界は0.02 µg/mL、変動係数は5.2%以下であった。後者の定量限界は血清、0.05 µg/mL、尿、0.5 µg/mLであった。変動係数は血清、5.2%以下、尿、3.5%以下であった。

#### 3) TE-031

ヒト血清及び尿中TE-031とその代謝物M-5の測定は、電気化学検出器を用いたHPLC法により行った。本法による定量限界はTE-031、M-5とも血清、0.05 µg/mL及び尿、1 µg/mLであった。変動係数は6%以下であった。

## 2. 動物における成績

### 薬物相互作用

ラット及びイヌにAG-1749（又は  $[^{14}\text{C}]$  AG-1749）とAMPCの2剤併用及びAG-1749又は  $[^{14}\text{C}]$  AG-1749、AMPC及びTE-031の3剤併用経口投与並びにそれぞれの単独経口投与したときの薬物動態を調べた。

#### (1) AG-1749とAMPC 2剤併用経口投与時の相互作用（ラット）

AG-1749（又は  $[^{14}\text{C}]$  AG-1749）（2mg/kg）及びAMPC（20mg/kg）をラットに単独又は2剤併用経口投与し（いずれも5w/v%アラビアゴム懸濁液）、それぞれの血漿中濃度を調べた。

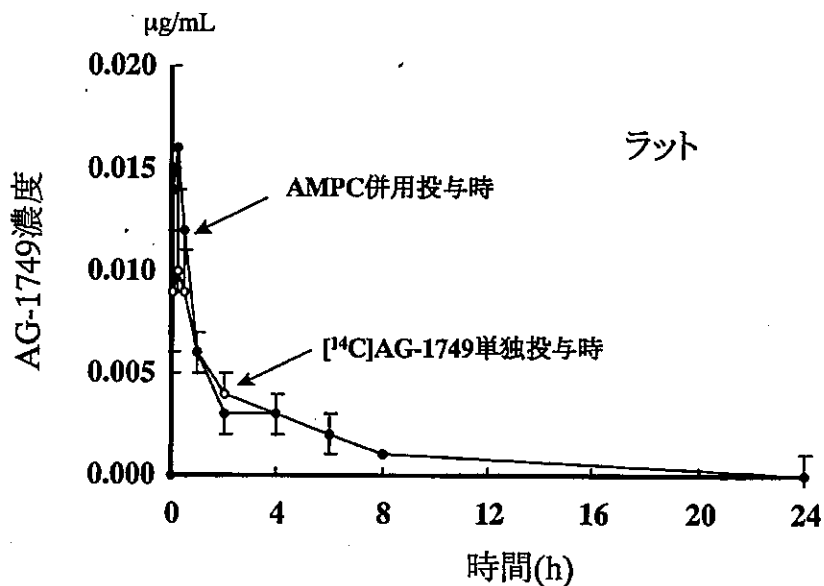
AG-1749について、単独投与と2剤併用投与時でTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった（表へー3、図へー1）。

表へー3 AG-1749とAMPCをラットに単独又は併用経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

測定化合物	投与条件	薬物速度論的パラメータ		
		Tmax (h)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
AG-1749	単独投与	0.4 ± 0.1	0.011 ± 0.003	0.039 ± 0.004
	併用投与	0.3 ± 0.1	0.017 ± 0.007	0.042 ± 0.007
	unpaired-t検定	NS ; p = 0.384	NS ; p = 0.097	NS ; p = 0.407
AMPC	単独投与	1.2 ± 0.4	2.85 ± 0.72	10.58 ± 2.11
	併用投与	1.8 ± 0.4	2.37 ± 0.22	8.69 ± 0.75
	unpaired-t検定	NS ; p = 0.067	NS ; p = 0.219	NS ; p = 0.097

(注1) 投与量 AG-1749（又は、 $[^{14}\text{C}]$  AG-1749）；2mg/kg、AMPC；20mg/kg

(注2) 5例のラットの平均値±標準偏差、NS；p > 0.05

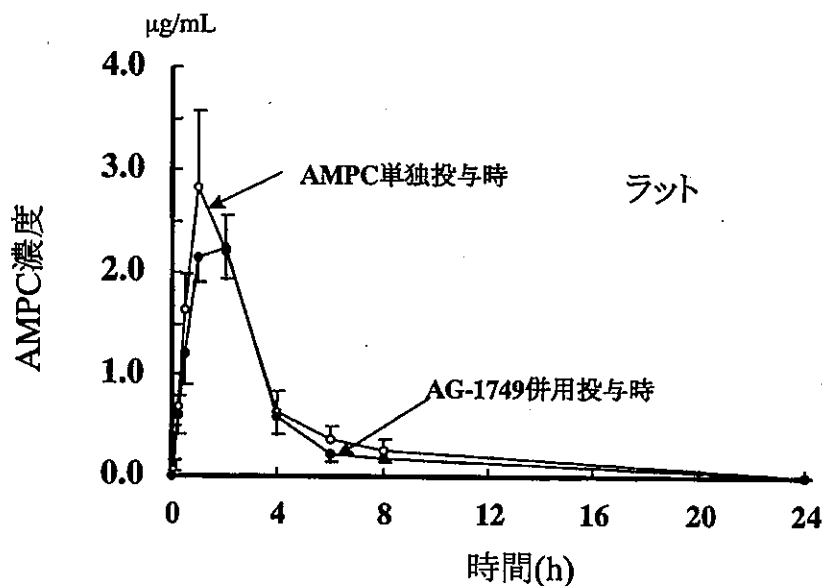


図へー1  $[^{14}\text{C}]$  AG-1749をラットに単独又はAMPCと併用経口投与したときのAG-1749の血漿中濃度

(注1) 投与量  $[^{14}\text{C}]$  AG-1749；2mg/kg、AMPC；20mg/kg

(注2) 5例のラットの平均値±標準偏差

AMPCについても、単独投与と2剤併用投与時とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった(表へー3、図へー2)。



図へー2 AMPCをラットに単独又はAG-1749と併用経口投与したときのAMPCの血漿中濃度

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg

(注2) 5例のラットの平均値±標準偏差

(2) AG-1749とAMPC 2剤併用経口投与時の相互作用 (イヌ)

AG-1749 (2mg/kg) 及びAMPC (20mg/kg) をイヌに単独又は2剤併用経口投与し (いずれも5w/v%アラビアゴム懸濁液)、血漿中濃度を調べた。

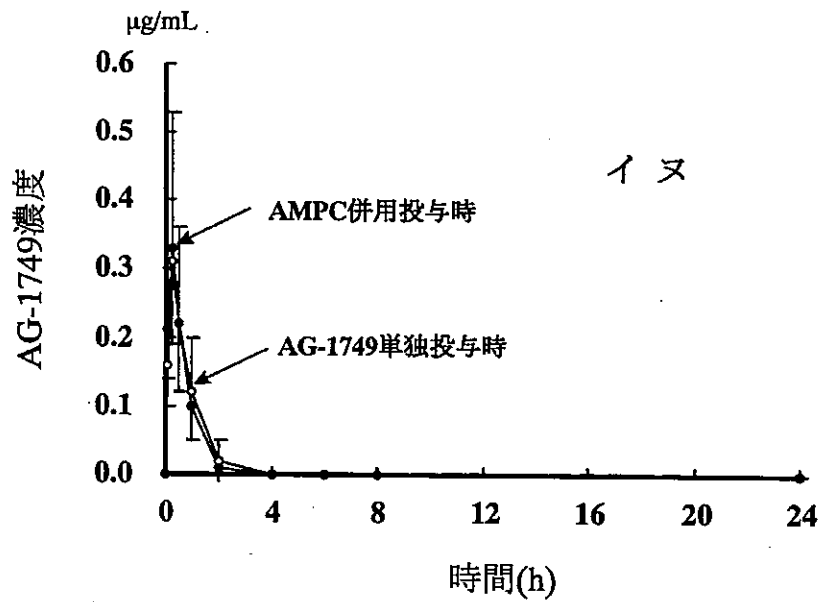
AG-1749について、単独投与と2剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった(表へー4、図へー3)。

表へー4 AG-1749とAMPCをイヌに単独又は併用経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

測定化合物	投与条件	薬物速度論的パラメータ		
		Tmax (h)	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)
AG-1749	単独投与	0.3 ± 0.0	0.31 ± 0.22	0.28 ± 0.20
	併用投与	0.3 ± 0.0	0.33 ± 0.14	0.27 ± 0.15
	paired-t検定	NS	NS ; p = 0.880	NS ; p = 0.937
AMPC	単独投与	2.7 ± 1.2	4.48 ± 0.98	31.84 ± 10.80
	併用投与	2.7 ± 2.9	4.63 ± 2.32	27.70 ± 4.67
	paired-t検定	NS ; p = 0.999	NS ; p = 0.918	NS ; p = 0.504

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg

(注2) 3例のイヌの平均値±標準偏差、NS ; p > 0.05

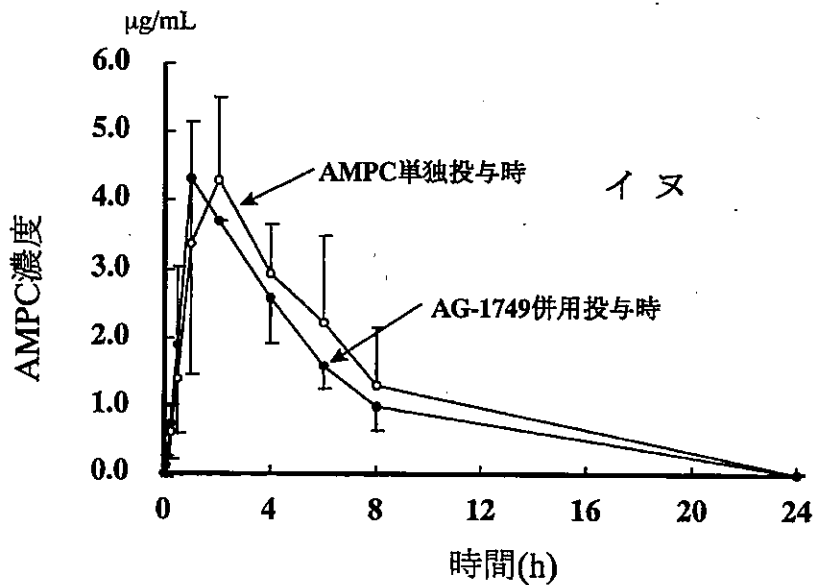


図へー3 AG-1749をイヌに単独又はAMPCと併用経口投与したときのAG-1749の血漿中濃度

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg

(注2) 3例のイヌの平均値±標準偏差

AMPCについても、単独投与と2剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった(表へー4、図へー4)。



図へー4 AMPCをイヌに単独又はAG-1749と併用経口投与したときのAMPCの血漿中濃度

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg

(注2) 3例のイヌの平均値±標準偏差

(3) AG-1749、AMPC及びTE-031 3剤併用経口投与時の相互作用 (ラット)

AG-1749 (又は [<sup>14</sup>C] AG-1749) (2mg/kg)、AMPC (20mg/kg) 及びTE-031 (100mg/kg) をラットに単独又は3剤併用経口投与し (いずれも5w/v%アラビアゴム懸濁液)、血漿中濃度を調べた。

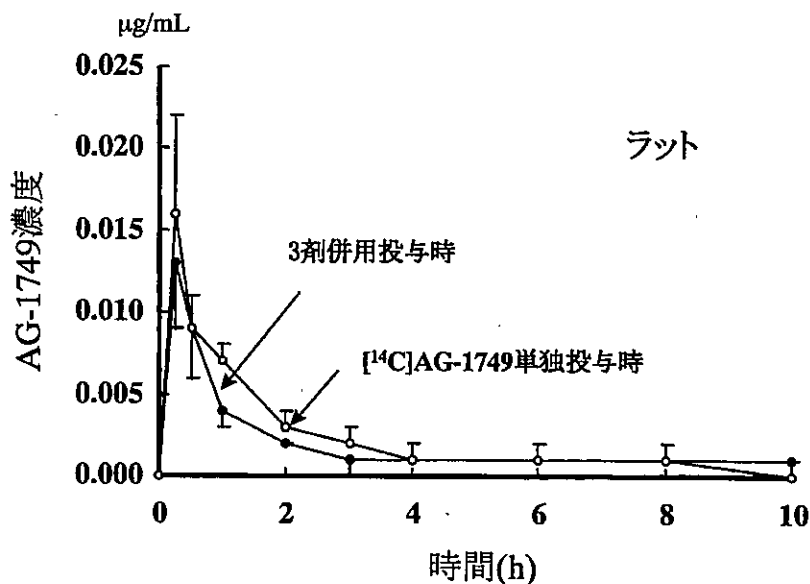
AG-1749について、単独投与と3剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった (表へー5、図へー5)。

表へー5 AG-1749、AMPC及びTE-031をラットに単独又は3剤を併用経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

測定化合物	投与条件	薬物速度論的パラメータ		
		Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-10h</sub> (μg·h/mL)
AG-1749	単独投与	0.3 ± 0.0	0.016 ± 0.006	0.024 ± 0.004
	併用投与	0.3 ± 0.0	0.013 ± 0.004	0.019 ± 0.004
	unpaired-t検定	NS	NS ; p = 0.470	NS ; p = 0.131
AMPC	単独投与	1.0 ± 0.0	2.72 ± 0.79	7.09 ± 0.84
	併用投与	1.2 ± 0.4	1.97 ± 0.41	7.07 ± 0.85
	unpaired-t検定	NS ; p = 0.424	NS ; p = 0.100	NS ; p = 0.980
TE-031	単独投与	3.2 ± 2.6	2.19 ± 0.39	15.68 ± 2.57
	併用投与	1.6 ± 1.5	2.13 ± 0.55	15.03 ± 4.08
	unpaired-t検定	NS ; p = 0.264	NS ; p = 0.833	NS ; p = 0.770

(注1) 投与量 AG-1749 (又は [<sup>14</sup>C] AG-1749) ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 100mg/kg

(注2) 5例のラットの平均値±標準偏差、NS ; p > 0.05

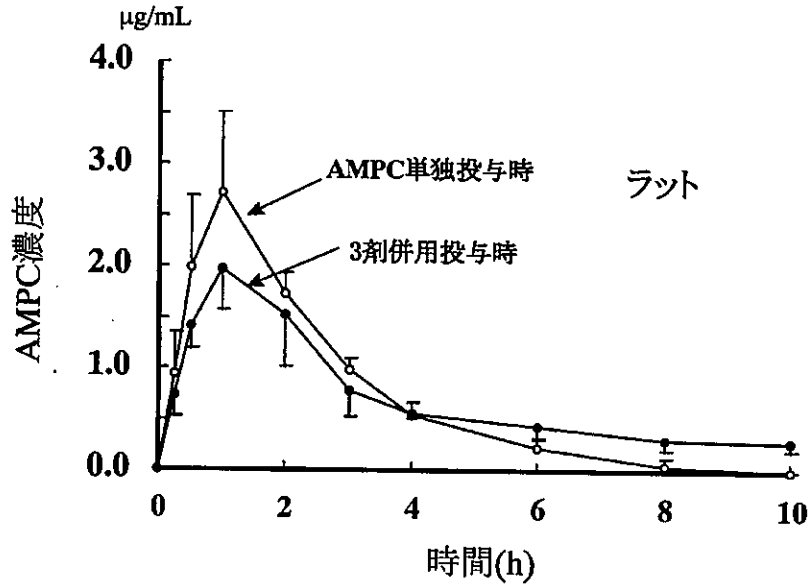


図へー5 [<sup>14</sup>C] AG-1749をラットに単独又はAMPC及びTE-031と併用経口投与したときのAG-1749の血漿中濃度

(注1) 投与量 [<sup>14</sup>C] AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 100mg/kg

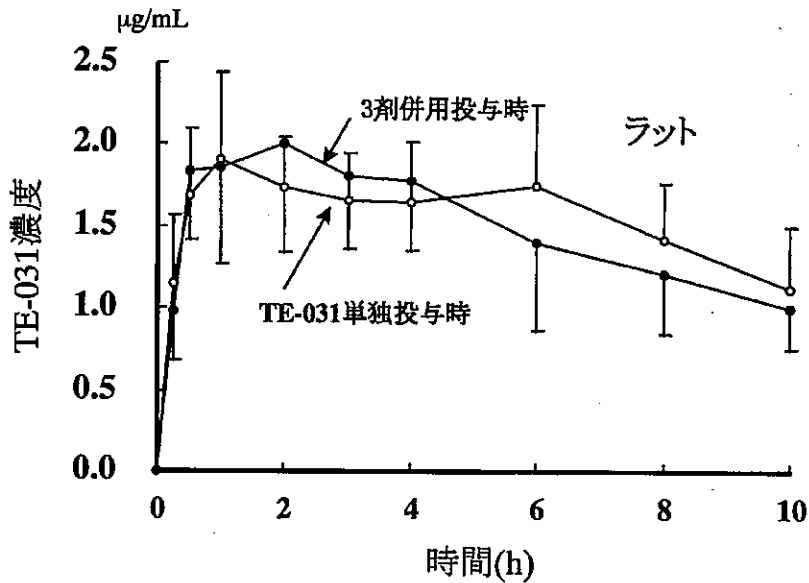
(注2) 5例のラットの平均値±標準偏差

AMPCについても、単独投与と3剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった (表へー5、図へー6)。



図へー6 AMPCをラットに単独又はAG-1749及びTE-031と併用経口投与したときのAMPCの血漿中濃度  
 (注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 100mg/kg  
 (注2) 5例のラットの平均値±標準偏差

さらにTE-031についても、単独投与と3剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった(表へー5、図へー7)。



図へー7 TE-031をラットに単独又はAG-1749及びAMPCと併用経口投与したときのTE-031の血漿中濃度  
 (注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 100mg/kg  
 (注2) 5例のラットの平均値±標準偏差

(4) AG-1749、AMPC及びTE-031 3剤併用経口投与時の相互作用 (イヌ)

AG-1749 (2mg/kg)、AMPC (20mg/kg) 及びTE-031 (20mg/kg) をイヌに単独又は3剤併用経口投与し (いずれも5w/v%アラビアゴム懸濁液)、血漿中濃度を測定した。

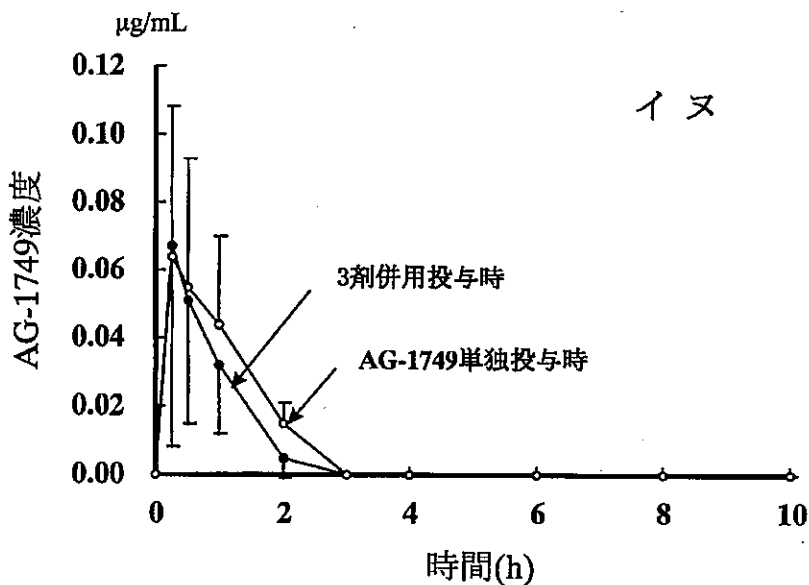
AG-1749について、単独投与と3剤併用投与時でTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった (表へー6、図へー8)。

表へー6 AG-1749、AMPC及びTE-031をイヌに単独又は3剤を併用経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

測定化合物	投与条件	薬物速度論的パラメータ		
		Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-10h</sub> (μg·h/mL)
AG-1749	単独投与	0.4 ± 0.4	0.064 ± 0.044	0.084 ± 0.048
	併用投与	0.3 ± 0.1	0.068 ± 0.058	0.065 ± 0.046
	paired-t検定	NS ; p = 0.604	NS ; p = 0.833	NS ; p = 0.308
AMPC	単独投与	2.3 ± 0.5	3.45 ± 1.37	17.96 ± 3.16
	併用投与	2.5 ± 0.6	3.05 ± 1.30	18.66 ± 4.22
	paired-t検定	NS ; p = 0.391	NS ; p = 0.511	NS ; p = 0.729
TE-031	単独投与	2.8 ± 1.0	3.87 ± 1.78	28.27 ± 12.94
	併用投与	2.3 ± 0.5	3.50 ± 1.90	25.13 ± 11.90
	paired-t検定	NS ; p = 0.182	NS ; p = 0.267	NS ; p = 0.085

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 20mg/kg

(注2) 4例のイヌの平均値±標準偏差、NS ; p > 0.05

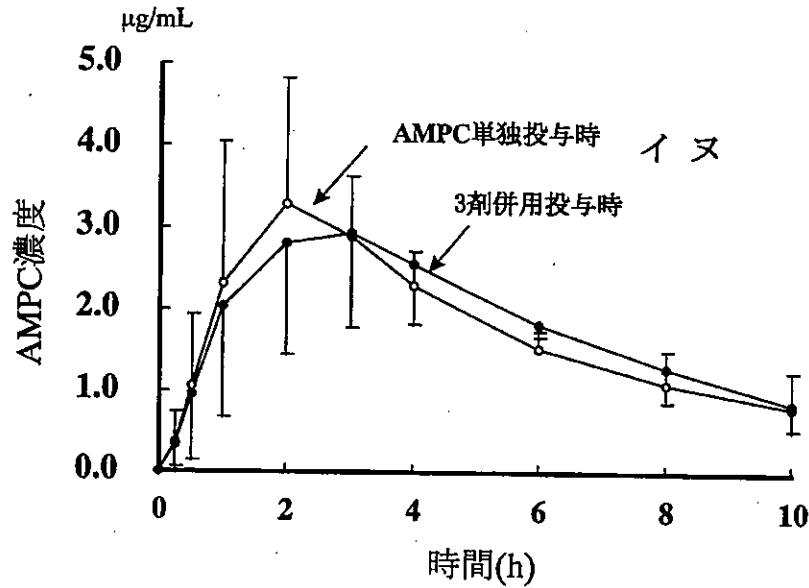


図へー8 AG-1749をイヌに単独又はAMPC及びTE-031と併用経口投与したときのAG-1749の血漿中濃度

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 20mg/kg

(注2) 4例のイヌの平均値±標準偏差

AMPCについても、単独投与と3剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった (表へー6、図へー9)。

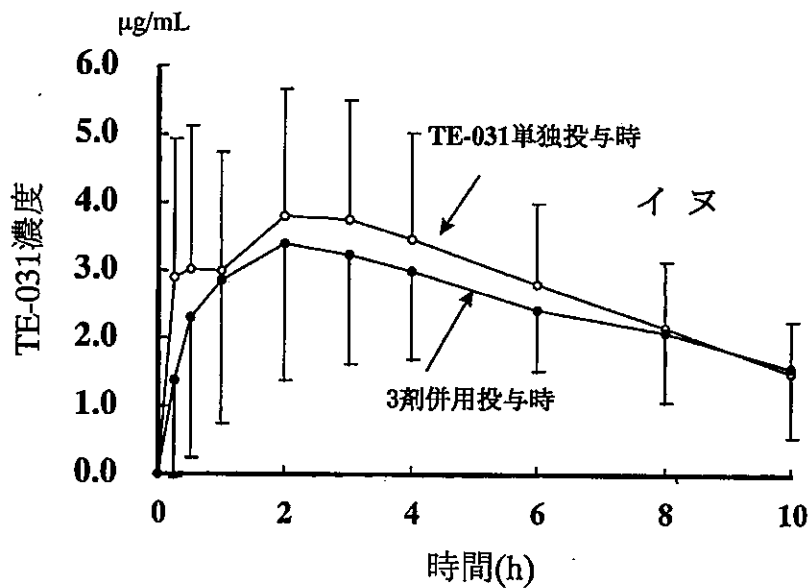


図へー9 AMPCをイヌに単独又はAG-1749及びTE-031と併用経口投与したときのAMPCの血漿中濃度

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 20mg/kg

(注2) 4例のイヌの平均値±標準偏差

さらにTE-031についても、単独投与と3剤併用投与とでTmax、Cmax及びAUCとも大きな差は認められなかった(表へー6、図へー10)。



図へー10 TE-031をイヌに単独又はAG-1749及びAMPCと併用経口投与したときのTE-031の血漿中濃度

(注1) 投与量 AG-1749 ; 2mg/kg、AMPC ; 20mg/kg、TE-031 ; 20mg/kg

(注2) 4例のイヌの平均値±標準偏差

以上のようにAG-1749/AMPC 2剤併用経口投与及びAG-1749/AMPC/TE-031 3剤併用経口投与時の薬物動態はラット、イヌともそれぞれの単独投与時と比べ大きく変化することはなく、これら動物において、血漿中濃度における薬物相互作用はないと考えられる。

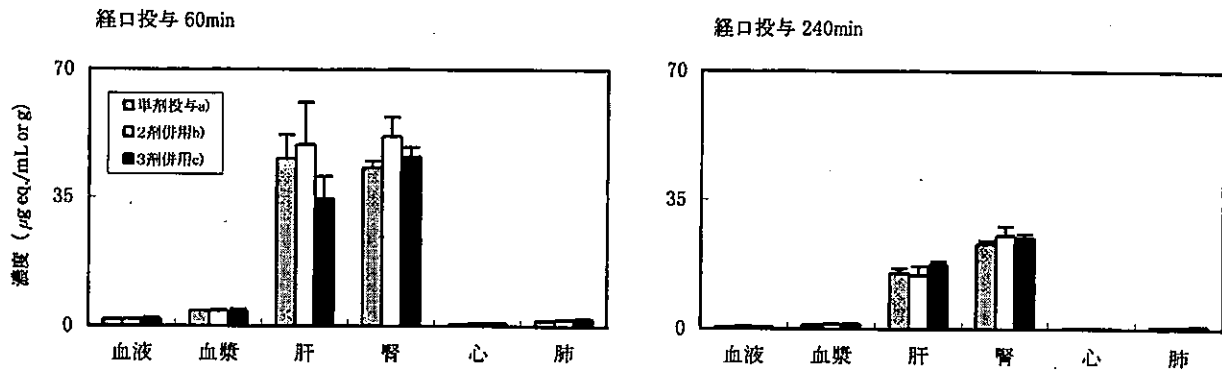


(5) [<sup>14</sup>C] AMPCの体内動態に対するAG-1749及びTE-031併用の影響 (ラット)

1) [<sup>14</sup>C] AMPCの主要臓器中放射能濃度

ラットに [<sup>14</sup>C] AMPC単独投与群、AG-1749との2剤併用投与群、AG-1749及びTE-031との3剤併用投与群の血液、血漿、肝、腎、心及び肺中放射能濃度を比較した (図へー11及び12)。

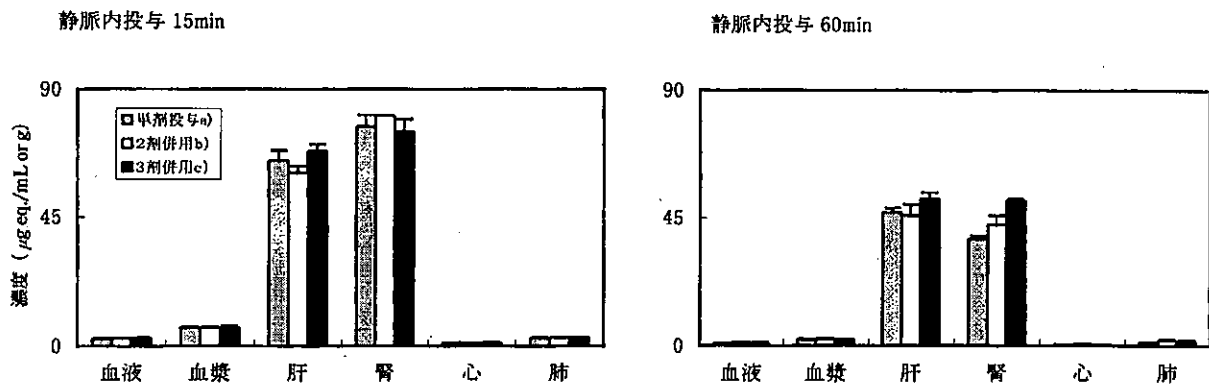
経口及び静脈内投与後、いずれの場合も肝及び腎において血漿中濃度の約10倍の高い放射能分布が認められた。血液、肺及び心は血漿中濃度より低かった。これら、 [<sup>14</sup>C] AMPCの血液、血漿及び臓器中放射能濃度にはAG-1749及びTE-031併用投与の影響は認められなかった。



図へー11 ラットに [<sup>14</sup>C] AMPCを経口投与後の主要臓器中放射能濃度

3例の平均±S.E. (240min 腎; 2例の平均±range)

- a) : AG-1749の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に [<sup>14</sup>C] AMPC (10mg/kg) 経口投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に [<sup>14</sup>C] AMPC (10mg/kg) 経口投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に [<sup>14</sup>C] AMPC (10mg/kg) とTE-031 (5mg/kg) を同時に経口投与



図へー12 ラットに [<sup>14</sup>C] AMPCを静脈内投与後の主要臓器中放射能濃度

3例の平均±S.E.

- a) : AG-1749の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に [<sup>14</sup>C] AMPC (10mg/kg) 静脈内投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に [<sup>14</sup>C] AMPC (10mg/kg) 静脈内投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に [<sup>14</sup>C] AMPC (10mg/kg) とTE-031 (5mg/kg) を同時に静脈内投与

## 2) [<sup>14</sup>C] AMPCの標的部位への移行性

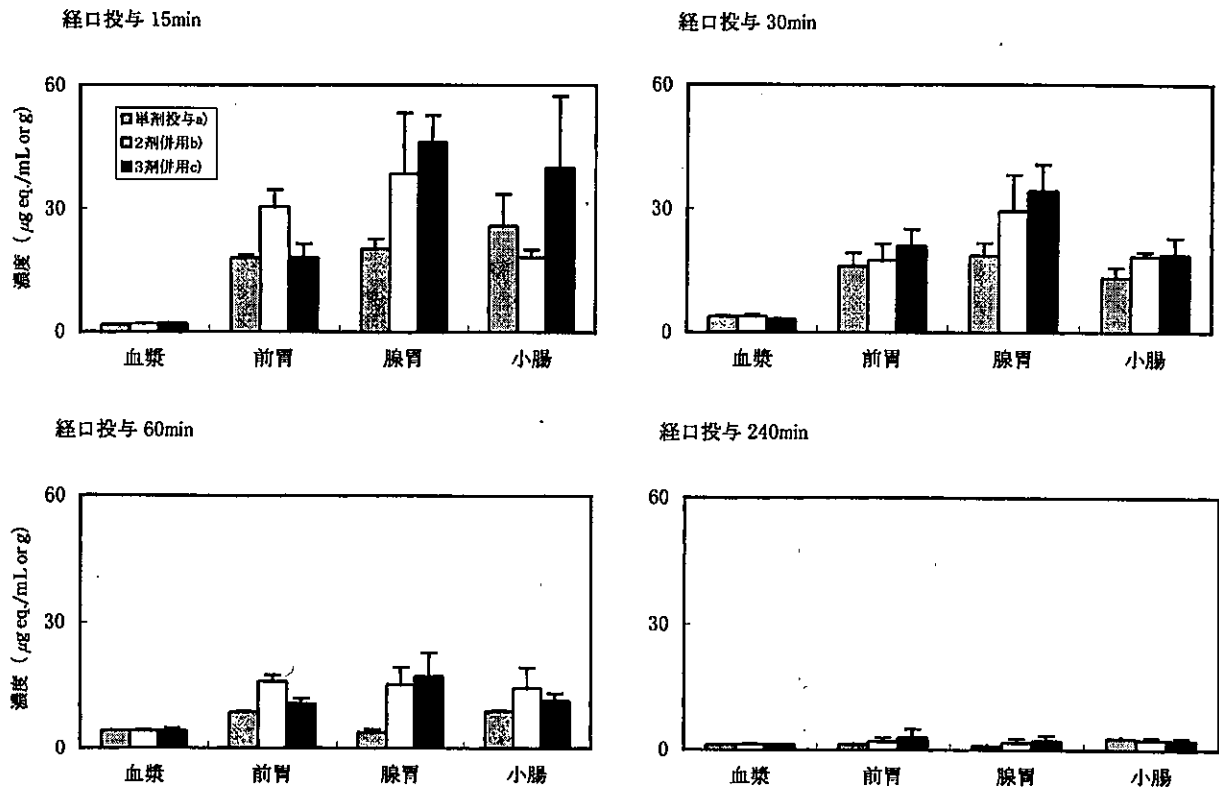
Hpの主要な生息部位は、胃粘膜及び粘液中と言われている(□□□□イ)が、胃体部には胃小窩及び胃底腺が存在し、粘膜と粘液が入り組んでいるため、両者を明確に分離することは困難であった。そこで、動物実験においては、胃粘膜及び粘液を含む胃組織を標的部位として、AMPCの標的組織への移行性を検討した。

ラットに [<sup>14</sup>C] AMPC単独投与群、AG-1749との2剤併用投与群、AG-1749及びTE-031との3剤併用投与群の消化管組織中放射能濃度(図へー13、15)及び内容物中回収率(図へー14、16)を比較した。

[<sup>14</sup>C] AMPCを静脈内投与時の胃組織(前胃、腺胃)中濃度(15min; 約2.5 μg/g)は血漿中濃度(約6.5 μg/mL)より低く、AG-1749及びTE-031併用の影響は認められなかった。また、腺胃中濃度が分泌細胞を有しない前胃と同等の値を示したことから、[<sup>14</sup>C] AMPCの場合は、[<sup>14</sup>C] TE-031(資料概要へ、2. (6). 2))で認められた胃小窩及び胃底腺などへの選択的な分布はなく、[<sup>14</sup>C] AMPCは胃組織全域にほぼ均一に分布しているものと考えられた。

一方、経口投与した場合、血漿中濃度(15~60min; 約2~4 μg/mL)に比べて著しく高い胃組織(前胃、腺胃)中濃度(約4~20 μg/g)が認められた。この胃組織へ分布された[<sup>14</sup>C] AMPCの大部分は、胃内腔から浸透したものと考えられる。[<sup>14</sup>C] AMPCを単独経口投与後の胃組織中放射能濃度に比べて、併用投与群(約10~45 μg/g)でより高い値を示した。この併用効果について、2剤併用群と3剤併用群の間では有意な差異は認められなかったことから、[<sup>14</sup>C] AMPCの胃組織中放射能濃度の上昇はAG-1749の併用効果によるものであり、TE-031併用の影響はほとんどないものと考えられた。

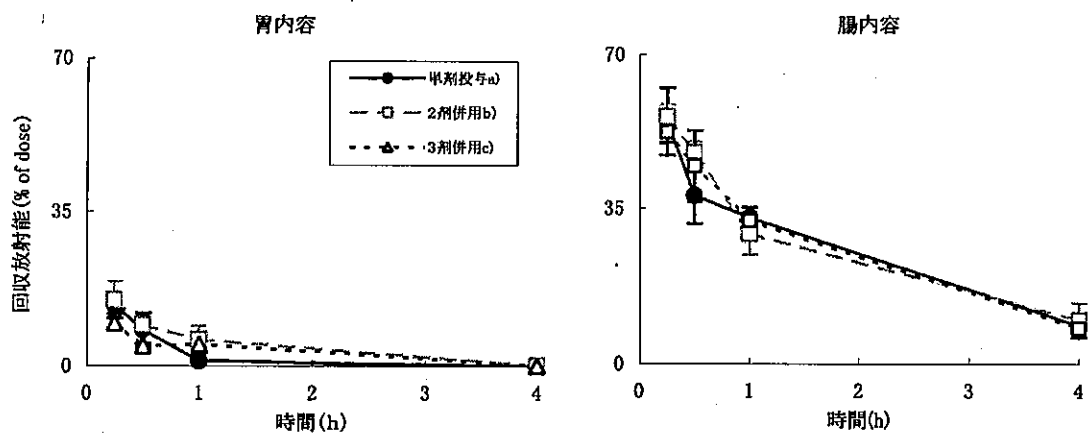
また、胃内容及び腸内容中からの放射能の回収率には、経口及び静脈内投与いずれにおいても併用投与による有意な変化は認められなかった。



図ヘー13 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  AMPC を経口投与後の消化管組織中放射能濃度

3例の平均±S. E.

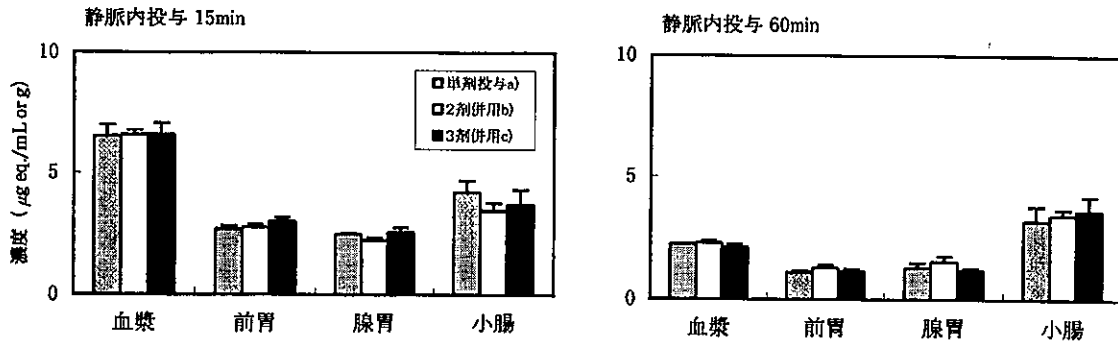
- a) : AG-1749 の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC (10mg/kg) 経口投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC (10mg/kg) 経口投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC (10mg/kg) と TE-031 (5mg/kg) を同時に経口投与



図ヘー14 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  AMPC を経口投与後の消化管内容物中放射能

3例の平均±S. E.

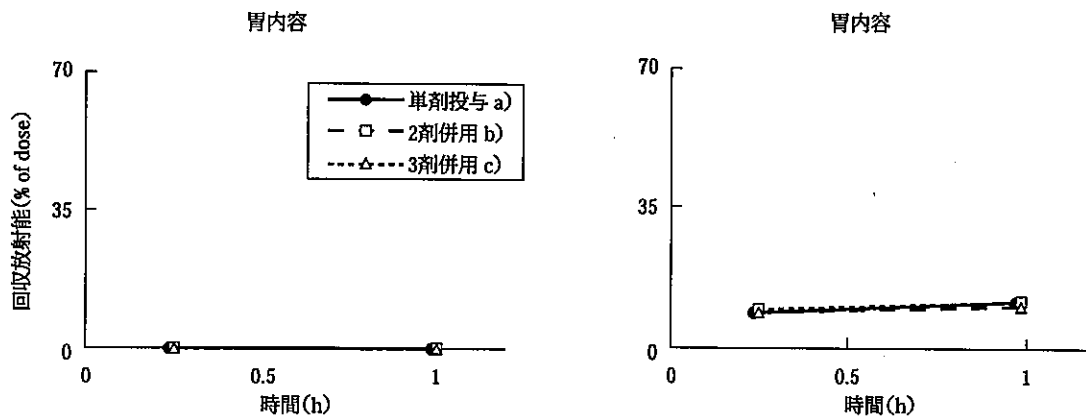
- a) : AG-1749 の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC (10mg/kg) 経口投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC (10mg/kg) 経口投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  AMPC (10mg/kg) と TE-031 (5mg/kg) を同時に経口投与



図へー15 ラットに <sup>14</sup>C AMPCを静脈内投与後の消化管組織中放射能濃度

3例の平均±S. E.

- a) : AG-1749の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に <sup>14</sup>C AMPC (10mg/kg) 静脈内投与  
 b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に <sup>14</sup>C AMPC (10mg/kg) 静脈内投与  
 c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に <sup>14</sup>C AMPC (10mg/kg) とTE-031 (5mg/kg) を同時に静脈内投与



図へー16 ラットに <sup>14</sup>C AMPCを静脈内投与後の消化管内容物中放射能

3例の平均±S. E.

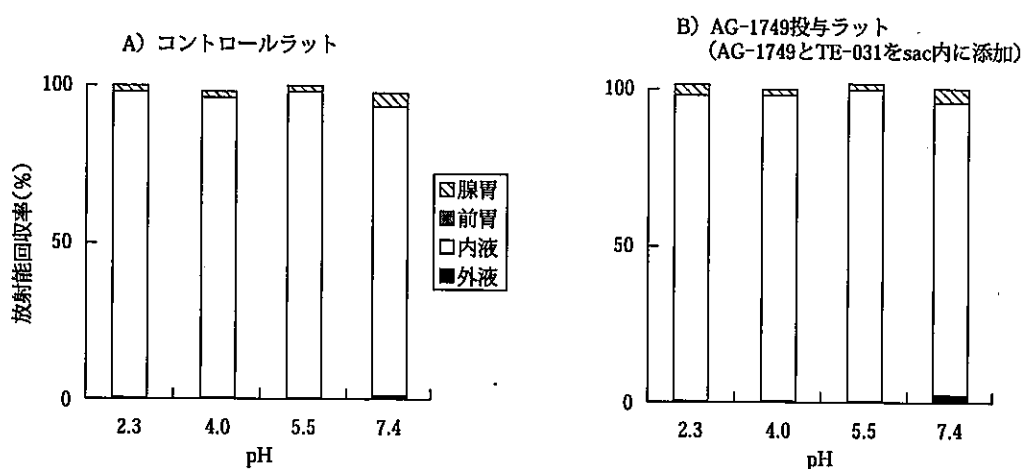
- a) : AG-1749の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に <sup>14</sup>C AMPC (10mg/kg) 静脈内投与  
 b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に <sup>14</sup>C AMPC (10mg/kg) 静脈内投与  
 c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に <sup>14</sup>C AMPC (10mg/kg) とTE-031 (5mg/kg) を同時に静脈内投与

### 3) [<sup>14</sup>C] AMPCの胃組織への浸透に対するpHの影響 (*in vitro*)

[<sup>14</sup>C] AMPCの胃内腔からの浸透に対するAG-1749の併用効果のメカニズムを明らかにする目的で摘出胃 sac を用いて検討を行った。

摘出したラット胃 sac 内に各種 pH 緩衝液に溶解した [<sup>14</sup>C] AMPC を添加し、37℃で1時間インキュベーション後の sac 内液、外液及び胃組織（前胃、腺胃）内放射エネルギーを測定した（図へー17-A）。その結果、胃組織内に浸透する放射能の割合にはいずれの pH 条件においても大きな変化は認められなかった。[<sup>14</sup>C] AMPC の胃内腔からの浸透に対する AG-1749 の併用効果は [<sup>14</sup>C] TE-031 の場合（2.（6）参照）に比べて著しいものではなかったことから、本実験系では pH の影響を明らかにするには実験感度が不十分であったと考えられる。

さらに、AG-1749 を経口投与後のラットから摘出した胃 sac 内に AG-1749 及び TE-031 を添加した場合の [<sup>14</sup>C] AMPC の胃組織への浸透性を検討した（図へー17-B）。その結果、コントロールラットの場合（図へー17-A）との間に差異はなく、[<sup>14</sup>C] AMPC の胃内腔からの浸透に対する AG-1749 及び TE-031 添加の影響は認められなかった。



図へー17 [<sup>14</sup>C] AMPCの胃組織への浸透に対するpHの影響

3例の平均

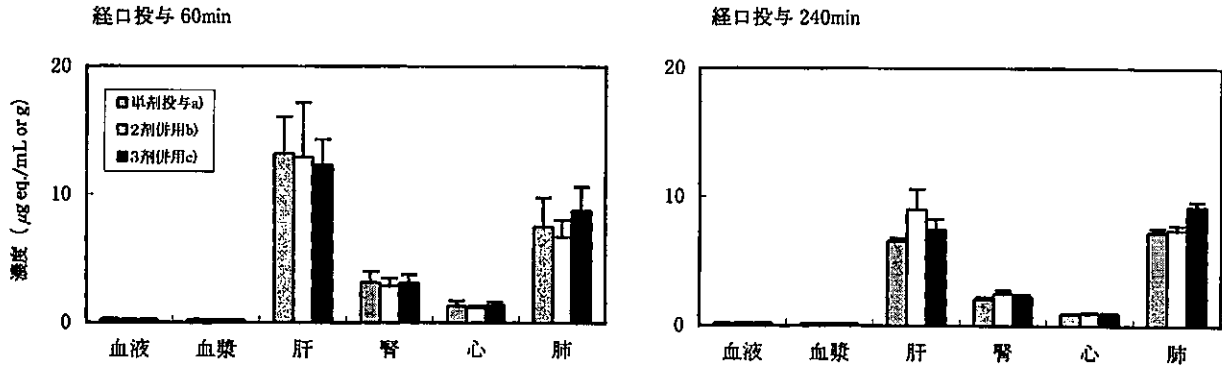
- A) : 無処置ラットから胃を摘出し、sac内に [<sup>14</sup>C] AMPC (200 μg/mL) を添加後、37℃で1時間インキュベーション  
 B) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に摘出した胃 sac に AG-1749 (200 μg/mL)、TE-031 (100 μg/mL) 及び [<sup>14</sup>C] AMPC (200 μg/mL) を同時添加後、37℃で1時間インキュベーション

(6)  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 の体内動態に対する AG-1749 及び AMPC 併用の影響 (ラット)

1)  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 の主要臓器中放射能濃度

ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 単独投与群、AG-1749 との 2 剤併用投与群、AG-1749 及び AMPC との 3 剤併用投与群の血液、血漿、肝、腎、心及び肺中放射能濃度を比較した (図ヘー 18 及び 19)。

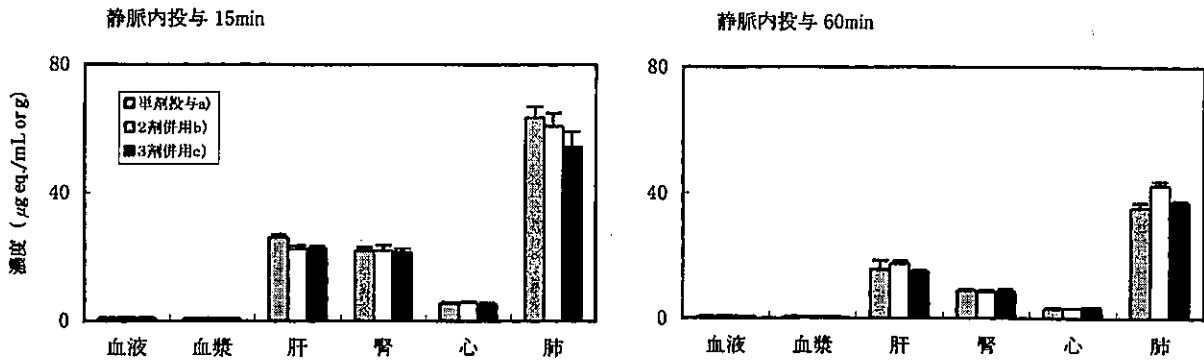
経口及び静脈内投与共に、何れの臓器においても血漿中濃度を大きく上回る放射能分布が認められ、 $[^{14}\text{C}]$  TE-031 の良好な組織移行性が確認された。これら、 $[^{14}\text{C}]$  TE-031 の血液、血漿及び臓器中放射能濃度には AG-1749 及び AMPC 併用投与の影響は認められなかった。



図ヘー 18 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を経口投与後の主要臓器中放射能濃度

3 例の平均土 S. E.

- a) : AG-1749 の基剤を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 経口投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 経口投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) と AMPC (10mg/kg) を同時に経口投与



図ヘー 19 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を静脈内投与後の主要臓器中放射能濃度

3 例の平均土 S. E.

- a) : AG-1749 の基剤を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 静脈内投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 静脈内投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) と AMPC (10mg/kg) を同時に静脈内投与

## 2) [<sup>14</sup>C] TE-031の標的部位への移行性

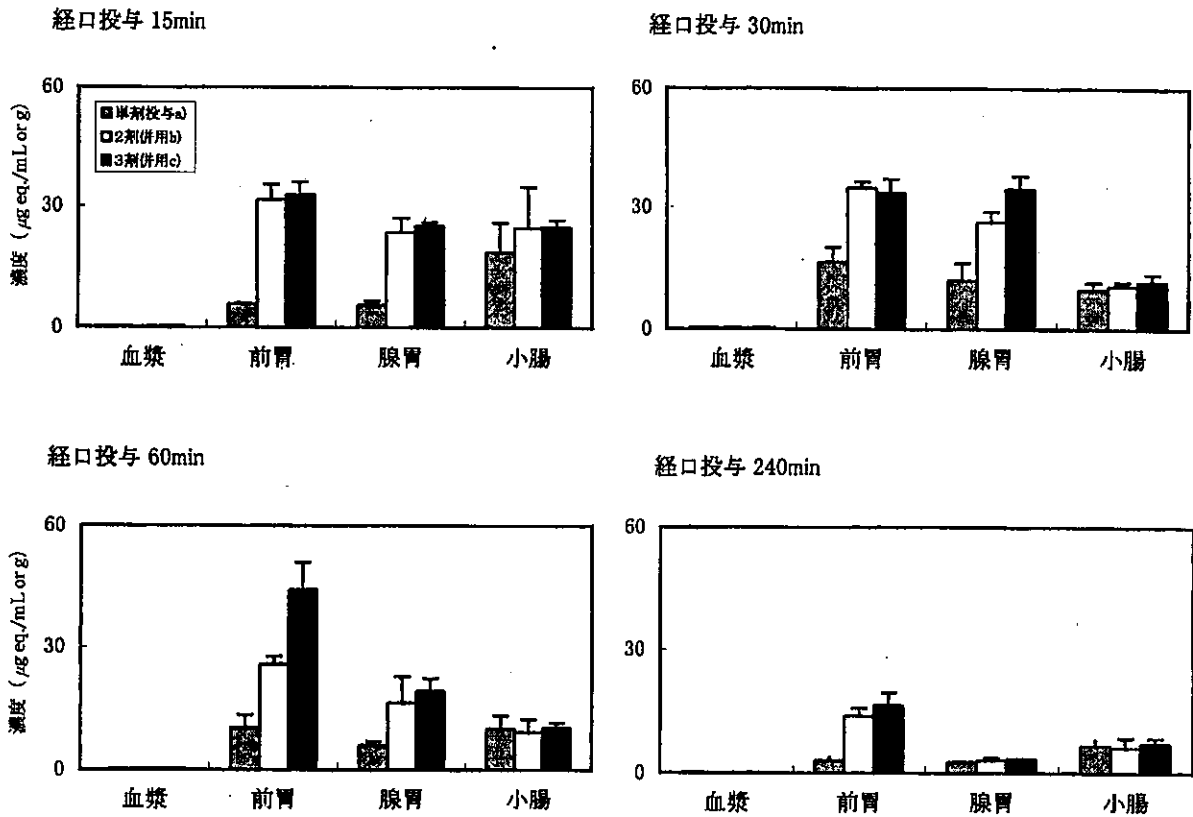
Hpの主要な生息部位は、胃粘膜及び粘液中と言われている(□□□□イ)が、胃体部には胃小窩及び胃底腺が存在し、粘膜と粘液が入り組んでいるため、両者を明確に分離することは困難であった。そこで、動物実験においては、胃粘膜及び粘液を含む胃組織を標的部位として、TE-031の標的組織への移行性を検討した。

ラットに [<sup>14</sup>C] TE-031単独投与群、AG-1749との2剤併用投与群、AG-1749及びAMPCとの3剤併用投与群の消化管組織中放射能濃度(図へー20、22)及び内容物中回収率(図へー21、23)を比較した。

[<sup>14</sup>C] TE-031を経口及び静脈内投与後の胃組織(前胃、腺胃)中濃度は血漿中濃度に比べそれぞれ80~175倍及び15~20倍に達した。静脈内投与時の腺胃の濃度が、分泌細胞のない前胃の場合に比べて数倍高い値を示したことから、血流を介して分泌された [<sup>14</sup>C] TE-031が胃小窩及び胃底腺などへ選択的に分布するものと考えられた。経口投与の場合、腺胃と前胃で同等の濃度を示し、これらの放射能分布については、胃内腔からの浸透と血流を介して分泌された [<sup>14</sup>C] TE-031が合計されたものと考えられた。

[<sup>14</sup>C] TE-031を単独経口投与後の胃組織中放射能濃度に比べ併用投与群では数倍高い値を示した。また、胃内容放射能の腸内容への排出速度が併用により遅延した。これらの併用効果について、2剤併用群と3剤併用群の間では有意な差異は認められなかったことから、 [<sup>14</sup>C] TE-031の胃組織中放射能濃度の上昇はAG-1749の併用効果によるものであり、AMPC併用の影響はほとんどないものと考えられた。

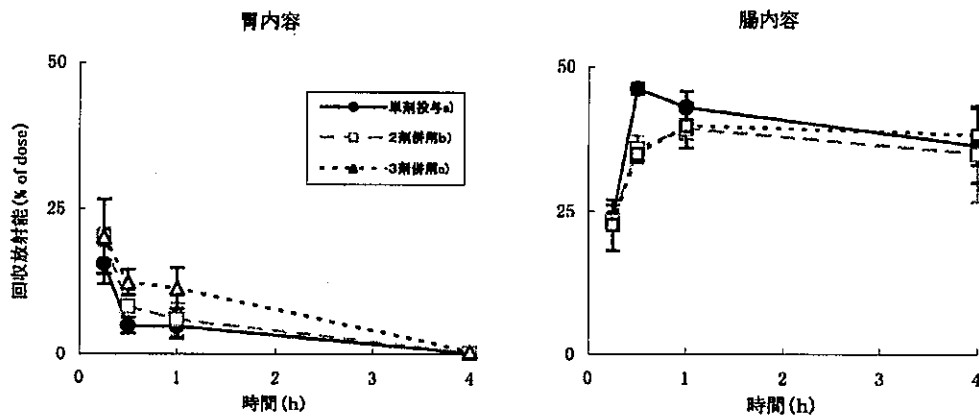
一方、静脈内投与の場合、消化管組織中放射能濃度及び内容物中放射能に併用投与の影響は認められなかった。したがって、 [<sup>14</sup>C] TE-031の血流を介した胃壁からの分泌にはAG-1749及びAMPCの併用効果はないものと考えられた。



図ヘー20 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を経口投与後の消化管組織中放射能濃度

3例の平均±S.E.

- a) : AG-1749の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 経口投与  
 b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 経口投与  
 c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) とAMPC (10mg/kg) を同時に経口投与

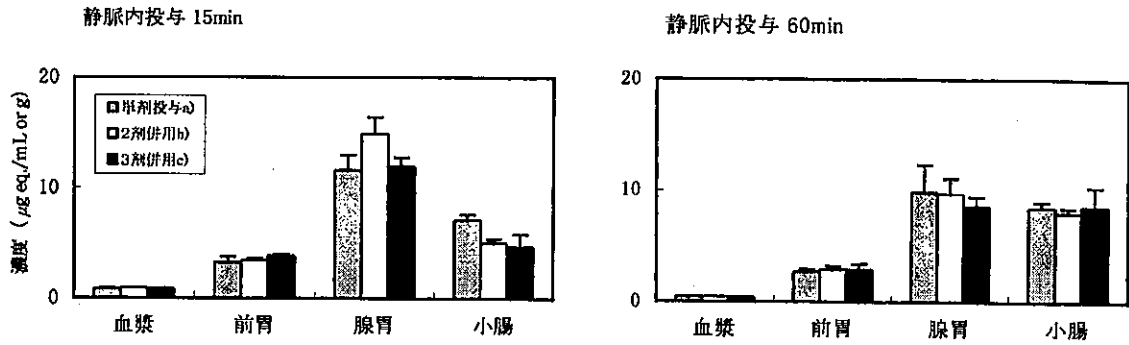


図ヘー21 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を経口投与後の消化管内容物中放射能

3例の平均±S.E.

- a) : AG-1749の基剤を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 経口投与  
 b) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 経口投与  
 c) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) とAMPC (10mg/kg) を同時に経口投与

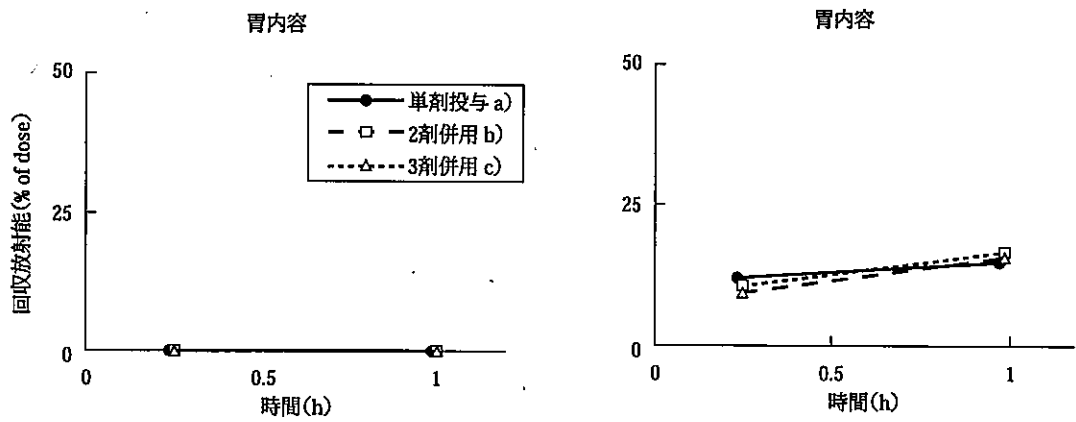




図ヘー 22 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を静脈内投与後の消化管組織中放射能濃度

3例の平均士 S. E.

- a) : AG-1749 の基剤を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 静脈内投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 静脈内投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) と AMPC (10mg/kg) を同時に静脈内投与



図ヘー 23 ラットに  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 を静脈内投与後の消化管内容物中放射能

3例の平均士 S. E.

- a) : AG-1749 の基剤を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 静脈内投与
- b) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) 静脈内投与
- c) : AG-1749 (10mg/kg) を 4 日間経口投与、最終投与後 1 時間に  $[^{14}\text{C}]$  TE-031 (5mg/kg) と AMPC (10mg/kg) を同時に静脈内投与

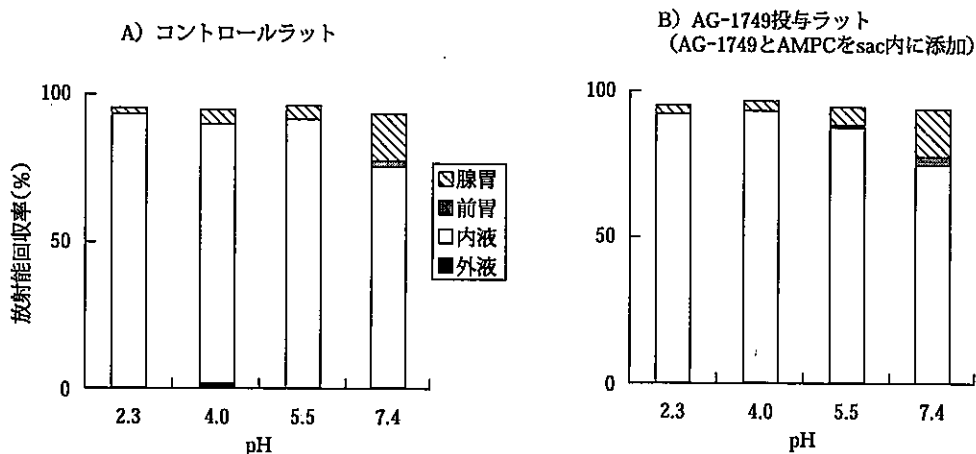
### 3) [<sup>14</sup>C] TE-031の胃組織への浸透に対するpHの影響 (in vitro)

[<sup>14</sup>C] TE-031の胃内腔からの浸透に対するAG-1749の併用効果のメカニズムを明らかにする目的で摘出胃sacを用いて検討を行った。

摘出したラット胃sac内に各種pH緩衝液に溶解した [<sup>14</sup>C] TE-031を添加し、37℃で1時間インキュベーション後のsac内液、外液及び胃組織（前胃、腺胃）内放射エネルギーを測定した（図へー24-A）。その結果、pHの上昇に伴ってsac内に残存する放射能の割合は減少し、胃組織内に浸透する放射能の割合が増加した。外液中に漏出した放射能はいずれのpH条件においても極くわずかであった。

更に、AG-1749を経口投与後のラットから摘出した胃sac内にAG-1749及びAMPCを添加した場合の [<sup>14</sup>C] TE-031の胃組織への浸透性を検討した（図へー24-B）。その結果、コントロールラットの場合（図へー24-A）との間に差異はなく、[<sup>14</sup>C] TE-031の胃内腔からの浸透に対するAG-1749及びAMPCの影響は認められなかった。

以上の結果から、ラットに [<sup>14</sup>C] TE-031を経口投与後の胃組織中放射能濃度がAG-1749併用投与群で高い値を示した要因の1つとして、AG-1749の薬理作用による胃内pH上昇に伴って [<sup>14</sup>C] TE-031の胃内腔から胃組織への浸透が増加したことが考えられた。



図へー24 [<sup>14</sup>C] TE-031の胃組織への浸透に対するpHの影響

3例の平均

- A) : 無処置ラットから胃を摘出し、sac内に [<sup>14</sup>C] TE-031 (100 µg/mL) 添加後、37℃で1時間インキュベーション  
 B) : AG-1749 (10mg/kg) を4日間経口投与、最終投与後1時間に摘出した胃sacにAG-1749 (200 µg/mL)、AMPC (200 µg/mL) 及び [<sup>14</sup>C] TE-031 (100 µg/mL) を同時添加後、37℃で1時間インキュベーション

### 3. ヒトにおける成績

#### (1) 併用投与時の薬物動態

##### 1) 試験方法

健康成人男子を対象に表へー7、表へー8、表へー9及び表へー10に示す方法で検討を行った。

##### ① 2剤併用 (AG-1749及びAMPC) による検討

表へー7 単回投与の試験方法の概要

項目	内容
対象	健康成人男子 6例
試験の種類	無作為割り付け非盲検試験 (AMPC低用量併用群とAMPC高用量併用群の2群に割り付け)
使用薬剤	AG-1749 30mgカプセル AMPC 250mg (力価) カプセル
投与方法・投与量及び投与期間	AG-1749 1回30mgとAMPC 1回500mg又は1000mgを朝絶食時に併用投与
採血時点及び測定物質	①採血：投与開始前、投与1、2、3、4、6、8、12、24時間後 ②測定物質：AG-1749とその代謝物M-VI、M-VII及びAMPC
治験総括医師(注)	
治験実施施設	
治験期間	199□年□月

(注) 所属は試験実施当時のものを記載した。

表へー8 反復投与の試験方法の概要

項目	内容
対象	健康成人男子 10例 (4例はプラセボ投与)
試験の種類	無作為割り付け単盲検試験 (実薬群とプラセボ群の2群に割り付け)
使用薬剤	AG-1749 30mgカプセル及びプラセボカプセル AMPC 250mg (力価) カプセル
投与方法・投与量及び投与期間	下記のように実薬群とプラセボ群に分け9日間投与する。 <実薬群> 第1日目：AMPC 1000mg (AG-1749 プラセボカプセル1個とAMPC 250mgカプセル4個) を朝空腹時に投与する 第2日目：AG-1749 30mg (AG-1749 30mgカプセル1個とAG-1749 プラセボカプセル4個) を朝空腹時に投与する 第3日～8日目：AG-1749 30mg (AG-1749 30mgカプセル1個) とAMPC 1000mg (AMPC 250mgカプセル4個) を朝食後 (3日目は朝空腹時) 及び夕食後に1日2回、投与する 第9日目：AG-1749 30mg (AG-1749 30mgカプセル1個) とAMPC 1000mg (AMPC 250mgカプセル4個) を朝空腹時に投与する <プラセボ群> 第1日～9日目：AG-1749 プラセボカプセル5個を実薬群と同一条件で投与する
採血時点及び測定物質	①採血 第1日目 (AMPCのみ)、2日目 (AG-1749のみ) 及び3日目 ：投与前、投与1、2、3、4、6、8、12時間後 第4～8日目：朝投与前 第9日目：投与前、投与1、2、3、4、6、8、12、24時間後 ②測定物質：AG-1749とその代謝物M-VI、M-VII及びAMPC
治験総括医師(注)	
治験実施施設	
治験期間	199□年□月～199□年□月

(注) 所属は試験実施当時のものを記載した。

② 3剤併用 (AG-1749、AMPC及びTE-031) による検討

表へー9 単回投与の試験方法の概要

項目	内容
対象	健康成人男子 6例
試験の種類	オープン試験
使用薬剤	AG-1749 30mgカプセル及びプラセボカプセル AMPC 250mg (力価) カプセル及びプラセボカプセル TE-031 200mg (力価) 錠及びプラセボ錠
投与方法・投与量及び投与期間	第1日目：TE-031 1回400mg (AG-1749 プラセボカプセル1個とAMPCプラセボカプセル4個とTE-031 200mg錠2個)を朝食腹時に投与する。 <2日間休薬> 第4日目：AG-1749 30mg/AMPC 1000mg (AG-1749 30mgカプセル1個とAMPC 250mgカプセル4個とTE-031 プラセボ錠2個)を朝食腹時に投与する。 <2日間休薬> 第7日目：AG-1749 30mg/AMPC 1000mg/TE-031 400mg (AG-1749 30mgカプセル1個とAMPC 250mgカプセル4個とTE-031 200mg錠2個)を朝食腹時に投与する。
採血・採尿時点及び測定物質	1. 採血 第1、4、7日目：投与前、投与1、2、3、4、6、8、12、24時間後 2. 採尿 第1、4、7日目：投与前、投与後0-12時間、12-24時間 3. 測定物質 ①血液：AG-1749及び代謝物 (M-VI、M-VII)、AMPC、TE-031及び代謝物 (M-5) ②尿：AG-1749及び代謝物 (M-IV、M-VI、M-IX)、AMPC、TE-031及び代謝物 (M-5)
治験総括医師 (注)	
治験実施施設	
治験期間	199□年□月～199□年□月

(注) 所属は試験実施当時のものを記載した。

表へー10 反復投与の試験方法の概要

項目	内容
対象	健康成人男子 10例 (3例はプラセボ投与)
試験の種類	無作為割り付け単盲試験
使用薬剤	AG-1749 30mgカプセル及びプラセボカプセル AMPC 250mg (力価) カプセル及びプラセボカプセル TE-031 200mg (力価) 錠及びプラセボ錠
投与方法・投与量及び投与期間	下記のように実薬群とプラセボ群に分け7日間投与する。 <実薬群> 第1日目：AG-1749 30mg/AMPC 1000mg/TE-031 400mg (AG-1749 30mgカプセル1個とAMPC 250mgカプセル4個とTE-031 200mg錠2個)を朝食腹時に投与する。 第2日～6日目：AG-1749 30mg/AMPC 1000mg/TE-031 400mg (AG-1749 30mgカプセル1個とAMPC 250mgカプセル4個とTE-031 200mg錠2個)を朝食後及び夕食後に1日2回、投与する。 第7日目：AG-1749 30mg/AMPC 1000mg/TE-031 400mg (AG-1749 30mgカプセル1個とAMPC 250mgカプセル4個とTE-031 200mg錠2個)を朝食腹時に投与する。 <プラセボ群> 第1日～7日目：AG-1749 プラセボカプセル1個とAMPCプラセボカプセル4個とTE-031 プラセボ錠2個を実薬群と同一条件で投与する。
採血・採尿時点及び測定物質	1. 採血 1日目：投与前、1、2、3、4、6、8、12時間後 2～6日目：朝投与前 7日目：投与前、1、2、3、4、6、8、12、24時間後 2. 採尿 1、7日目：投与前 (1回目のみ)、投与後0-12時間、12-24時間 3. 測定物質 ①血液：AG-1749及び代謝物 (M-VI、M-VII)、AMPC、TE-031及び代謝物 (M-5) ②尿：AG-1749及び代謝物 (M-IV、M-VI、M-IX)、AMPC、TE-031及び代謝物 (M-5)
治験総括医師 (注)	
治験実施施設	
治験期間	199□年□月～199□年□月

(注) 所属は試験実施当時のものを記載した。

## 2) 試験成績

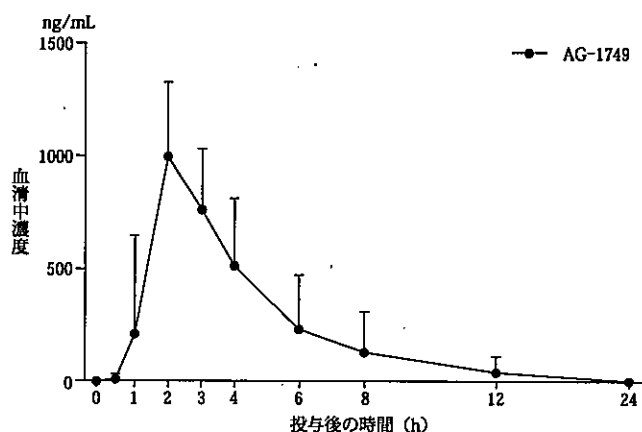
### ① AG-1749の薬物動態

#### i) 単回投与時の薬物動態

##### a) 血清中濃度

健康成人にAG-1749 30mg単回投与（絶食時）における2剤併用（AG-1749/AMPC）及び3剤併用（AG-1749/AMPC/TE-031）の血清中濃度を図へー25に示した。なお、あわせてAG-1749 30mg単回（絶食時）単独投与時の成績も示した。

#### A 単独投与 □□□□□□□□

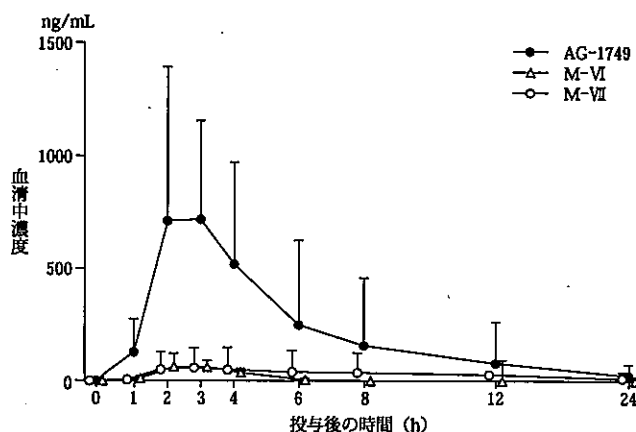


単独投与による薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
AG-1749	1038 ± 323	3890 ± 2484	2.2 ± 0.4	1.4 ± 0.9

(注) 平均値±標準偏差、n=6

#### B 2剤併用投与 (AG-1749/AMPC) [へー⑩]



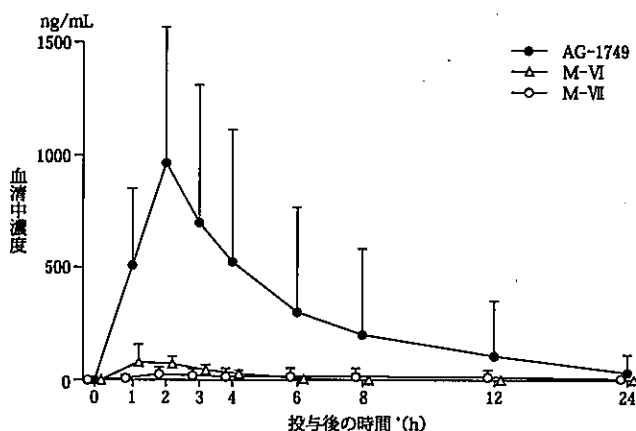
2剤併用による薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
AG-1749	908 ± 513	4062 ± 5151	2.67 ± 0.82	1.7 ± 2.1
M-VI	84 ± 46	197 ± 79	2.33 ± 0.52	1.2 ± 0.2
M-VII	71 ± 89	648 ± 1449	2.83 ± 0.75	9.3 (注1)

(注1) 算出可能例は1例のみ

(注2) 平均値±標準偏差、n=6

#### C 3剤併用 (AG-1749/AMPC/TE-031) [へー⑩]



3剤併用による薬物動態パラメータ (2剤併用と同一例)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
AG-1749	1104 ± 481 [p=0.161]	5218 ± 6284 [p=0.074]	1.67 ± 0.52	1.9 ± 1.9 [p=0.279]
M-VI	102 ± 61 [p=0.155]	245 ± 111 [p=0.045]	1.67 ± 0.52	1.2 ± 0.4 [p=0.704]
M-VII	32 ± 37 [p=0.177]	289 ± 623 [p=0.336]	2.75 ± 2.22	12.2 (注1)

(注1) 算出可能例は1例のみ

(注2) 平均値±標準偏差、n=6、[ ]内は対応のあるt検定のp値、3剤併用と2剤併用との比較 (t<sub>max</sub>は検定せず)

図へー25 AG-1749 30mg単回投与における単独及び併用投与時の薬物動態

3剤併用時におけるAG-1749のCmaxは1104ng/mL、AUC 5218ng・h/mLであり、1.9時間の半減期にて消失した。AMPCとの2剤併用時と比較して、AG-1749及び代謝物M-VIのAUCは軽度増加傾向にあったが、AG-1749及び代謝物とも個体間での差が大きかった。t<sub>1/2</sub>には3剤併用と2剤併用とに差はみられなかった。なお、AG-1749の単独投与時の成績と比較すると、AUCはやや増加していたものの個体間での差が大きかった。

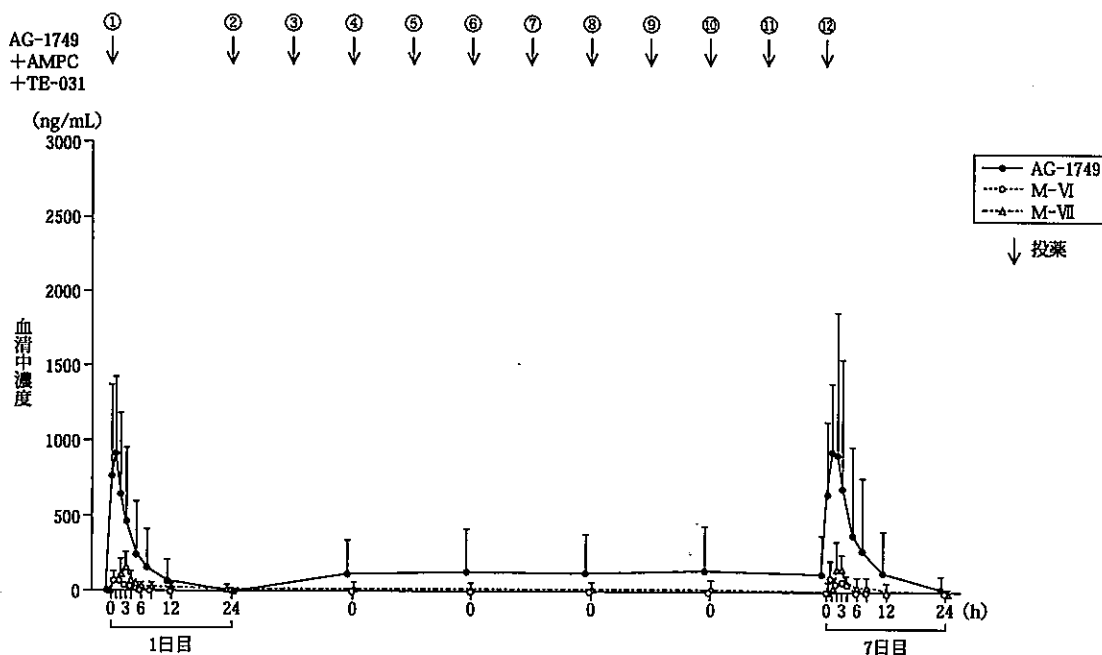
b) 尿への排泄

尿中にはM-IV、M-VI、M-IXが排泄された。3剤併用投与時の0～24時間後までの合計尿中排泄率は16.4%であり、ほぼ12時間で排泄が完了した。また、3剤併用投与時の排泄率はAG-1749とAMPCの2剤併用投与時の排泄率(14.3%)とほぼ同じであった。

ii) 反復投与時(3剤併用時)の薬物動態

a) 血清中濃度

図へー26に示すように、AMPC 1回1000mg及びTE-031 1回400mgとの併用にて、AG-1749 1回30mgを1日2回7日間(1、7日目は1日1回)投与し、AG-1749及び代謝物について検討した。投与7日目のAG-1749のCmaxは1374ng/mL、AUCは5516ng・h/mLであり、1.9時間の半減期にて消失した(表へー11)。反復投与に伴ってAG-1749のCmaxは軽度増加したがAG-1749及び代謝物とも個体間での差が大きかった。血清中濃度の推移をみると投与3日目で定常状態に達しているものと考えられた(図へー26)。



図へー26 AG-1749及びその代謝物の血清中濃度 [3剤併用反復投与試験]

平均値±標準偏差、n=7

表へー11 AG-1749及び代謝物の薬物動態パラメータ [3剤併用反復投与試験]

化合物	投与日	Cmax (ng/mL)	AUC <sup>(注1)</sup> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
AG-1749	1日目	1019 ± 447	4630 ± 4835	1.57 ± 0.53	1.7 ± 1.4
	7日目	1374 ± 678	5516 ± 5869	1.86 ± 0.90	1.9 ± 1.7
	検定結果 <sup>(注2)</sup>	p = 0.063	p = 0.206	—	p = 0.175
M-VI	1日目	93 ± 55	207 ± 86	1.29 ± 0.49	1.4 ± 0.7
	7日目	123 ± 95	259 ± 138	1.86 ± 0.90	1.2 ± 0.5
	検定結果 <sup>(注2)</sup>	p = 0.119	p = 0.063	—	p = 0.121
M-VI <sup>(注3)</sup>	1日目	53 ± 39	408 ± 683	3.50 ± 3.32	7.8、12.0
	7日目	85 ± 91	432 ± 785	2.75 ± 1.50	6.6、10.7
	検定結果 <sup>(注2)</sup>	p = 0.349	p = 0.799	—	—

(注1) 第7日目は12時間前に投薬が行われているため、AUCは0～12時間にて算出した。第1日目のAUCは0～24時間で算出した

(注2) 対応のあるt検定、1日目と7日目の比較 (t<sub>max</sub>は検定せず)

(注3) Cmax及びt<sub>max</sub>は4例で算出。t<sub>1/2</sub>は2例でのみ推定のため数値をそのまま記載した

(注4) 平均値±標準偏差、n = 7

#### b) 尿への排泄

尿中にはM-IV、M-VI、M-IXが排泄された。3剤併用反復投与の第1日目及び7日目の尿中排泄率（1回投与量当たり）の合計は、表へー12の示したとおりで各々14.5%、17.2%であった。M-VIの第7日目の排泄率がやや高値であった以外には第1日目及び7日目に差を認めなかった。

表へー12 AG-1749の代謝物の尿中排泄率 [3剤併用反復投与試験]

測定化合物	尿中排泄率 (%) 1回投与量当たり <sup>(注1)</sup>		検定結果 <sup>(注2)</sup>
	1日目	7日目	
M-IV	9.2 ± 2.4	7.0 ± 4.4	p = 0.215
M-VI	5.0 ± 6.1	9.9 ± 5.7	p = 0.004
M-IX	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	p = 0.767
合計	14.5 ± 5.2	17.2 ± 6.7	

(注1) 第7日目は12時間前に投薬が行われているため、0～12時間の累積排泄率にて投与量当たりとした。第1日目は0～24時間の累積排泄率を用いた

(注2) 対応のあるt検定、1日目と7日目の比較

(注3) 平均値±標準偏差、n = 7

#### 結論

AG-1749 1回30mgの単回投与による薬物動態は、AMPC 1回1000mg及びTE-031 1回400mgとの併用により、AG-1749のAUCは軽度上昇したが、t<sub>1/2</sub>には変化なかった。また、3剤併用による1日2回7日間の反復投与による変化は軽度であり蓄積性に問題はないと考えられた。

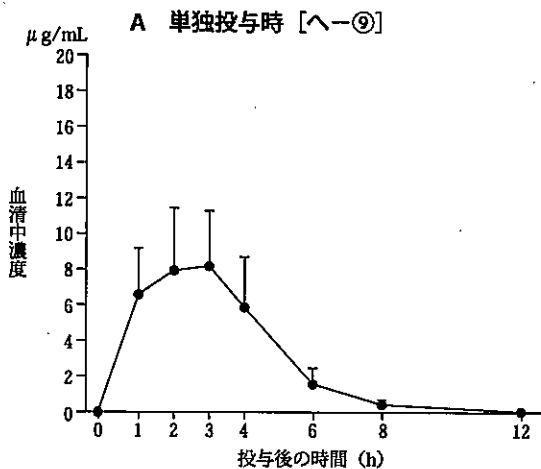
② AMPCの薬物動態

i) 単回投与時の薬物動態

a) 血清中濃度

AMPC 1回 1000mg 単回投与（絶食時）の血清中濃度は図へー27に示した。

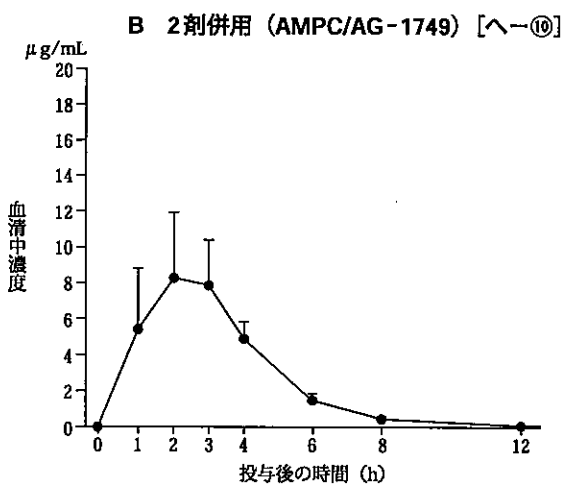
3剤併用時におけるAMPCのC<sub>max</sub>は10.05 μg/mL、AUC<sub>0-24</sub>は29.04 μg・h/mLであり、1.0時間の半減期にて消失した。単独又はAG-1749との2剤併用時と比較してAMPCの薬物動態に変化は認められなかった。



単独投与による薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
単独投与時 (第1日目)	10.51 ± 2.23	36.38 ± 8.87	2.50 ± 1.05	1.1 ± 0.1

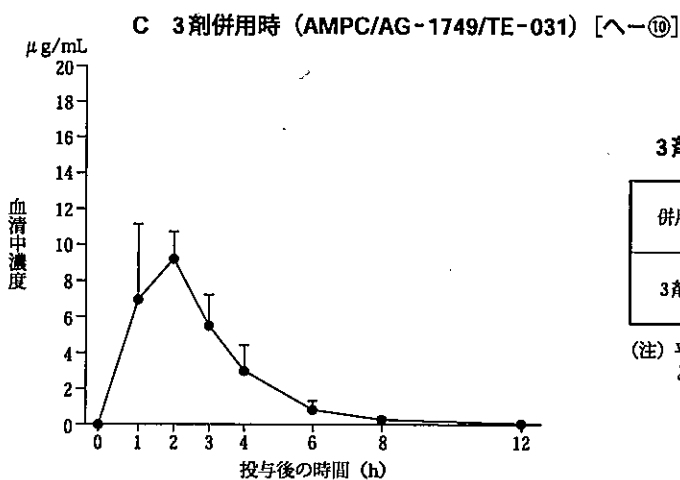
(注) 平均値±標準偏差、n = 6



2剤併用による薬物動態パラメータ

併用条件	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
2剤併用	9.00 ± 3.20	33.88 ± 10.00	2.50 ± 0.55	1.2 ± 0.2

(注) 平均値±標準偏差、n = 6



3剤併用による薬物動態パラメータ (2剤併用と同一例)

併用条件	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC (μg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
3剤併用	10.05 ± 1.62 [p = 0.299]	29.04 ± 7.15 [p = 0.170]	1.67 ± 0.52	1.0 ± 0.2 [p = 0.240]

(注) 平均値±標準偏差、n = 6、[ ] 内は対応のあるt検定のp値、3剤併用と2剤併用との比較 (t<sub>max</sub>は検定せず)

図へー27 AMPC1000mg 単回投与における単独及び併用投与時の薬物動態



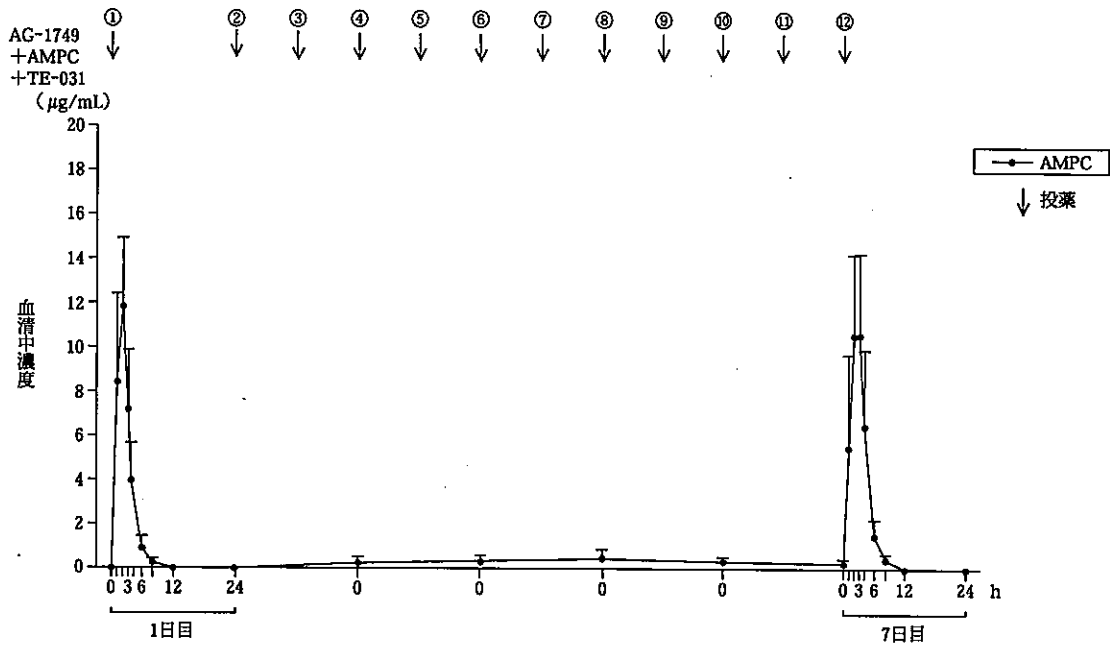
b) 尿への排泄

尿中へのAMPCの0～24時間後までの排泄率は2剤併用投与時で42.7%、3剤併用投与時で35.8%で変化は認められなかった。

ii) 反復投与時 (3剤併用時) の薬物動態

a) 血清中濃度

3剤併用反復投与時のAMPCの血清中濃度は図へー28に示した。投与7日目のAMPCのCmaxは13.12 μg/mL、AUCは40.70 μg・h/mLであり、1.0時間の半減期にて消失しており、反復投与による影響はみられなかった (表へー13)。



図へー28 AMPCの血清中濃度 [3剤併用反復投与試験]

(注) 平均値±標準偏差、n=7

表へー13 AMPCの薬物動態パラメータ [3剤併用反復投与試験]

化合物	投与日	Cmax (μg/mL)	AUC <sup>(注1)</sup> (μg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
AMPC	1日目	12.28 ± 2.28	36.84 ± 10.51	1.86 ± 0.38	1.0 ± 0.1
	7日目	13.12 ± 1.38	40.70 ± 6.84	2.14 ± 0.69	1.0 ± 0.2
	検定結果 <sup>(注2)</sup>	p = 0.251	p = 0.148	—	p = 0.973

(注1) 第7日目は12時間前に投薬が行われているため、AUCは0～12時間にて算出した。第1日目AUCは0～24時間で算出した

(注2) 対応のあるt検定、1日目と7日目の比較 (t<sub>max</sub>は検定せず)

(注3) 平均値±標準偏差、n=7

b) 尿への排泄

AMPCの第1日目及び7日目の尿中排泄率(1回投与量当たり)は、各々45.8%、52.0%で、第1日目及び7日目間に差を認めなかった(表へ-14)。

表へ-14 AMPCの尿中排泄率 [3剤併用反復投与試験]

測定化合物	尿中排泄率(%) 1回投与量当たり <sup>(注1)</sup>		検定結果 <sup>(注2)</sup>
	1日目	7日目	
AMPC	45.8 ± 9.6	52.0 ± 9.5	p = 0.112

(注1) 第7日目は12時間前に投薬が行われているため、0~12時間の累積排泄率にて投与量当たりとした。第1日目は0~24時間の累積排泄率を用いた

(注2) 対応のあるt検定、1日目と7日目の比較

(注3) 平均値±標準偏差、n = 7

結 論

AMPC 1回1000mgの単回投与による薬物動態は、AG-1749 1回30mg及びTE-031 1回400mgとの併用によりほとんど変化しなかった。

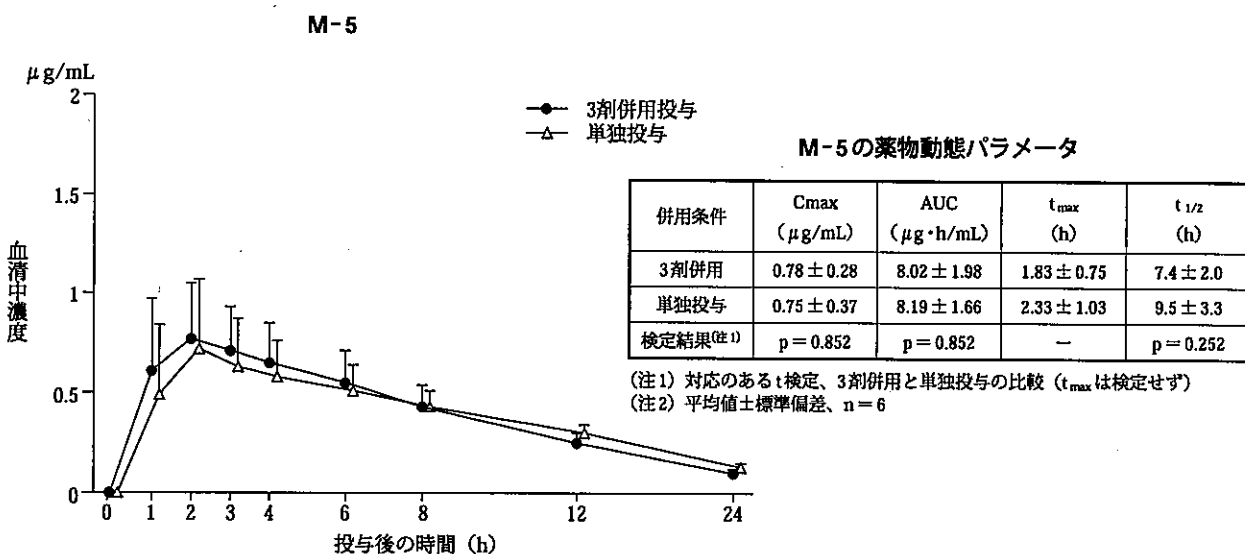
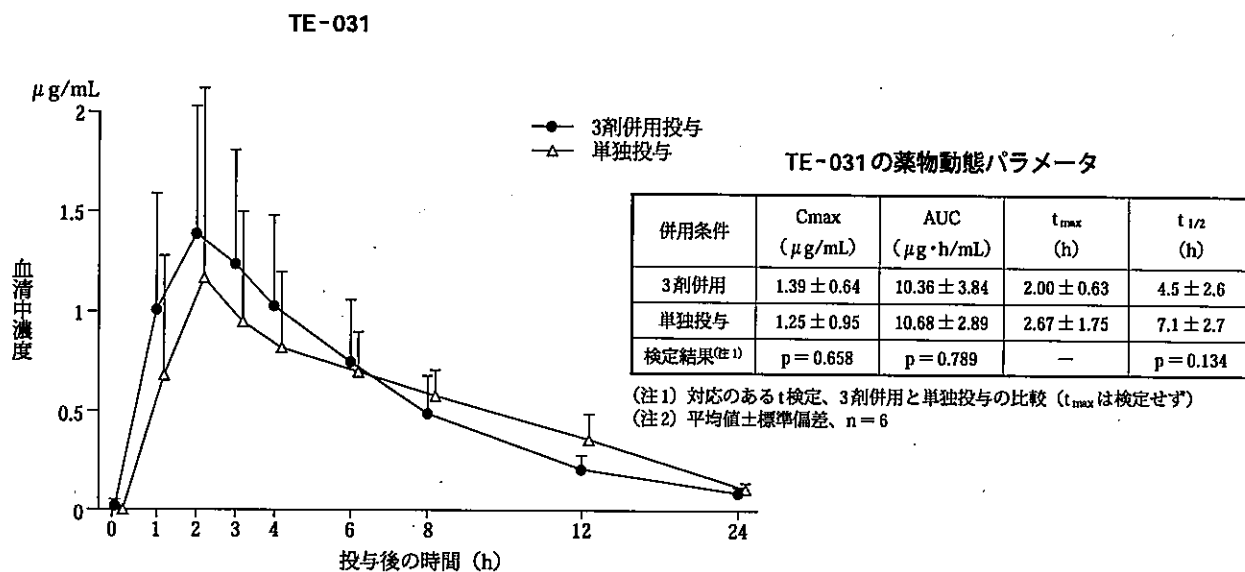
また、3剤併用による1日2回7日間反復投与によっても変化を認めなかった。

③ TE-031の薬物動態

i) 単回投与時（3剤併用時）の薬物動態

a) 血清中濃度

3剤併用時におけるTE-031のC<sub>max</sub>は1.39 μg/mL、AUCは10.36 μg・h/mLであり、4.5時間の半減期にて消失した。単独投与時と比較してTE-031及び代謝物M-5の薬物動態に変化は認められなかった（図へ-29）。



図へ-29 TE-031単回投与における単独及び併用投与時の薬物動態

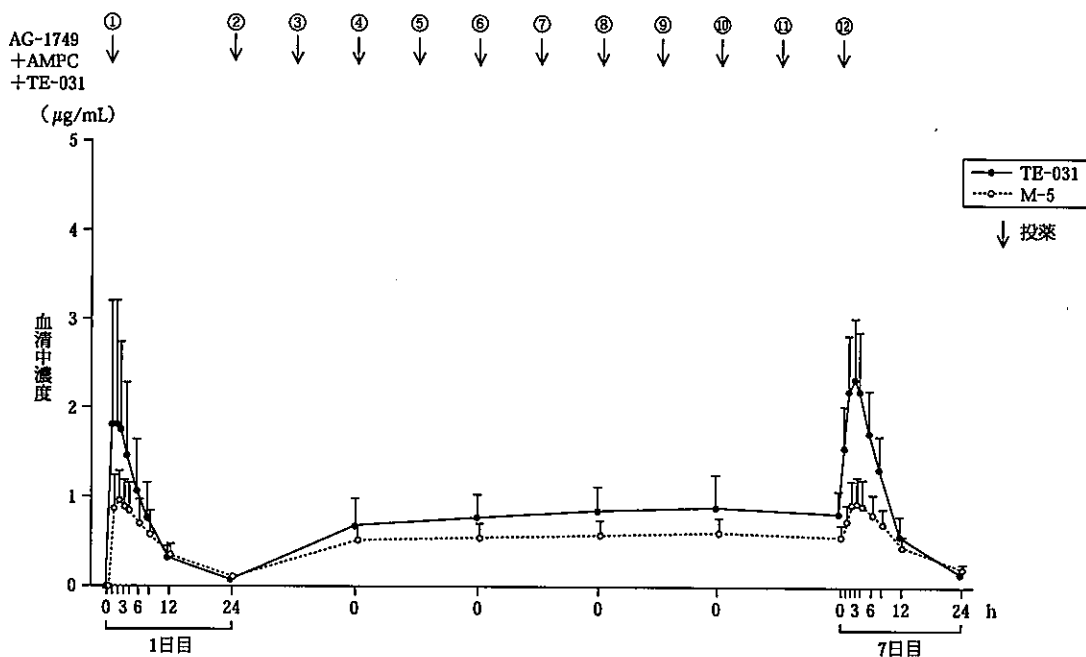
b) 尿への排泄

尿中にはTE-031とM-5が排泄された。3剤併用投与時の0～24時間後までの合計尿中排泄率は41.9%であり、TE-031とM-5がほぼ同量排泄された。また、3剤併用投与時の排泄率はTE-031単独投与時の排泄率（39.6%）とほぼ同じであった。

ii) 反復投与時 (3剤併用時) の薬物動態

a) 血清中濃度

3剤併用反復投与時のTE-031及び代謝物M-5の血清中濃度は図へー30に示した。投与7日目のTE-031のCmaxは2.42 µg/mL、AUCは18.45 µg・h/mLであり、4.4時間の半減期にて消失した(表へー15)。また、M-5のCmaxは0.97 µg/mL、AUCは8.87 µg・h/mLであり、8.5時間の半減期にて消失した。7日間の3剤併用反復投与により、M-5の半減期の軽度延長が認められたが、TE-031及びM-5の血清中濃度の推移からみて、いずれも併用投与3日目には定常状態に達しているものと考えられた(図へー30)。



図へー30 TE-031及びその代謝物の血清中濃度 [3剤併用反復投与試験]

(注) 平均値±標準偏差、n=7

表へー15 TE-031及び代謝物の薬物動態パラメータ [3剤併用反復投与試験]

化合物	投与日	Cmax (µg/mL)	AUC <sup>(注1)</sup> (µg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
TE-031	1日目	2.11 ± 1.22	15.30 ± 8.02	2.00 ± 0.58	3.9 ± 0.4
	7日目	2.42 ± 0.60	18.45 ± 4.46	2.71 ± 1.11	4.4 ± 0.9
	検定結果 <sup>(注2)</sup>	p = 0.415	p = 0.153	—	p = 0.195
M-5	1日目	1.01 ± 0.33	10.69 ± 3.86	2.00 ± 0.58	6.7 ± 0.6
	7日目	0.97 ± 0.29	8.87 ± 2.28	2.57 ± 0.79	8.5 ± 1.7
	検定結果 <sup>(注2)</sup>	p = 0.704	p = 0.095	—	p = 0.030

(注1) 第7日目は12時間前に投与が行われているため、AUCは0～12時間にて算出した。第1日目のAUCは0～24時間で算出した

(注2) 対応のあるt検定、1日目と7日目の比較 (t<sub>max</sub>は検定せず)

(注3) 平均値±標準偏差、n=7

b) 尿への排泄

3剤併用反復投与の第1日目及び7日目の尿中排泄率（1回投与量当たり）の合計は、各々41.3%、57.6%で、初回投与時に比べ尿中排泄率が軽度増加した（表へー16）。

表へー16 TE-031及び代謝物の尿中排泄率 [3剤併用反復投与試験]

測定化合物	尿中排泄率 (%) 1回投与量当たり (注1)		検定結果 (注2)
	1日目	7日目	
TE-031	28.6 ± 7.4	40.4 ± 6.9	p = 0.014
M-5	12.6 ± 3.2	17.2 ± 3.0	p = 0.021
合計	41.3 ± 9.5	57.6 ± 6.9	

(注1) 第7日目は12時間前に投薬が行われているため、0～12時間の累積排泄率にて投与量当たりとした。第1日目は0～24時間の累積排泄率を用いた

(注2) 対応のあるt検定、1日目と7日目の比較

(注3) 平均値±標準偏差、n=7

結論：

TE-031 1回400mgの単回投与による薬物動態は、AG-1749 1回30mg及びAMPC 1回1000mgとの併用によりほとんど変化しなかった。

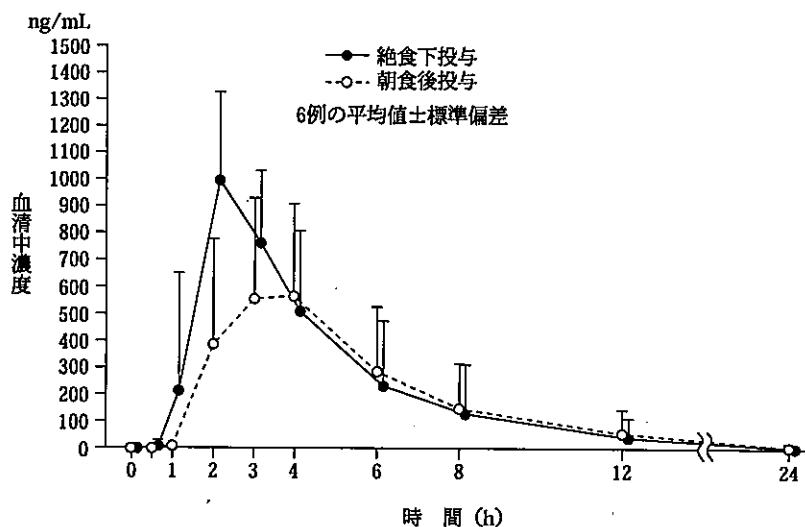
また、3剤併用による1日2回7日間反復投与により、代謝物M-5の半減期の延長、AUCの軽度減少、及びTE-031、M-5の尿中排泄の増加が認められたが、その程度は大きなものでなく、臨床的に問題のないものであると考えられた。

(2) 食事の影響

1) AG-1749

AG-1749の食事の影響を検討するために、健康成人6例に、絶食時及び朝食後にAG-1749 30mgを経口投与した。

その結果、朝食後投与時は絶食下投与時と比べ、 $C_{max}$ はやや低く、 $t_{max}$ はやや遅れたが、AUCに大きな差異は認められなかった(図へー31)。



	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下	1038 ± 323	3890 ± 2484	2.2 ± 0.4	1.44 ± 0.94
食後	679 ± 359	3319 ± 2651	3.5 ± 0.8	1.60 ± 0.90

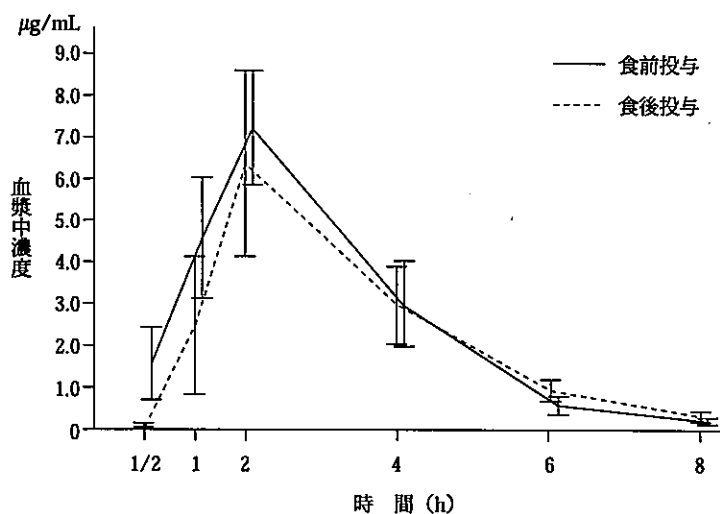
(注) 6例の平均値±標準偏差

図へー31 AG-1749の血清中濃度に及ぼす食事の影響

## 2) AMPC

AMPCについては、文献から食事の影響を検討した。健康成人12例に食前又は食直後にAMPCの500mgを経口投与した場合の血漿中薬物濃度は以下のとおり<sup>1)</sup>。

食後投与の場合、食前投与に比べ吸収がやや遅くなるものの、 $C_{max}$ に大きな影響は認められず、食事の影響は小さいと考えられた(図へー32)。



投与後時間	1/2h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
食前投与	1.59 (0.69~2.42)	4.58 (3.12~6.04)	7.23 (5.87~8.59)	2.95 (2.01~3.89)	0.57 (0.35~0.79)	0.19 (0.11~0.27)
食後投与	0.07 (0.10~0.15)	2.47 (0.85~4.10)	6.36 (4.13~8.59)	2.98 (1.97~3.99)	0.94 (0.67~1.21)	0.33 (0.20~0.46)

(注) 12例の平均値(μg/mL)、( )は95%信頼区間

図へー32 AMPCの血漿中濃度に及ぼす食事の影響

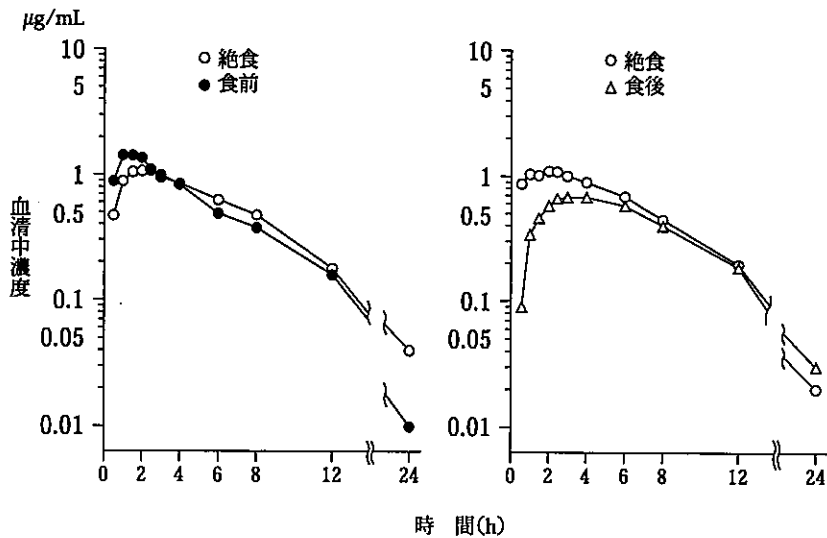
### 引用文献

- 1) 三木文雄他：Amoxycillinに関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21, 1504-1516 (1973)

3) TE-031

TE-031の体内動態に及ぼす食事の影響を調べるため、食前又は食後30分にTE-031 200mgを経口投与し、血清中濃度推移及び尿中排泄を絶食時と比較した。

食前30分に投与した場合の血清中濃度は絶食時投与とほぼ同様な推移を示し、薬物動態パラメーター及び24時間までの尿中排泄率に有意な差異は認められなかった。一方、食後投与では $C_{max}$ が有意に低下したものの、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 及びAUCには有意差が認められなかった(図へー33)。



	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	尿中排泄率 (%)
絶食	1.27 $\pm 0.11$	1.6 $\pm 0.3$	4.42 $\pm 0.32$	8.98 $\pm 0.64$	38.3 $\pm 1.8$
食前	1.55 $\pm 0.10$	1.3 $\pm 0.1$	4.19 $\pm 0.37$	8.76 $\pm 0.68$	41.3 $\pm 1.5$
絶食	1.37 $\pm 0.09$	2.3 $\pm 0.5$	3.47 $\pm 0.34$	9.20 $\pm 0.52$	37.0 $\pm 1.8$
食後	0.88* $\pm 0.12$	3.8 $\pm 0.6$	4.41 $\pm 0.61$	6.92 $\pm 0.35$	31.7 $\pm 2.2$

(注) 8例の平均 $\pm$ S. E.

\* :  $p < 0.05$

図へー33 TE-031の体内動態に及ぼす食事の影響(バイオアッセイ法)



## 4. 体内動態及び抗菌作用のまとめ

### (1) 体内動態のまとめ

Hpの生息部位である胃粘膜及び粘液中への抗菌薬の移行は、その除菌効果に直結する。胃体部には胃小窩及び胃底腺が存在し、粘膜と粘液が入り組んでいる。

そこで、動物実験においては、胃粘膜及び粘液を含む胃組織を標的部位として、抗菌薬の標的組織への移行性を検討した。ラットに [<sup>14</sup>C] AMPC又は [<sup>14</sup>C] TE-031を経口投与した場合の胃組織中濃度は血漿中濃度に比べて著しく高かった。これらの胃組織中濃度はAG-1749併用投与により上昇した。また、各薬物の経口投与と静脈内投与時の胃組織中濃度比較から、胃組織への薬物移行には胃内腔からの浸透（以後、浸透と略す）と血流を介した分泌（以後、分泌と略す）の2経路が想定された。

ヒトにおいては、3剤併用時の胃組織中濃度は測定されていないが、以下のように推定される。AMPC及びTE-031の場合は胃内崩壊型の製剤であり、胃内容の薬物濃度は著しく高くなることが予測され、ラットの場合と同様に胃組織への浸透があるものと考えられる。一方、分泌に関しては、血漿（清）中濃度と相関するものと考えられる。ラットに静脈内投与後の胃組織中濃度は血漿中濃度に比べて、AMPCの場合で約1/3、TE-031の場合は数十倍高かった。ヒトにおけるAMPC（1000mg）及びTE-031（400mg）投与後の血清中濃度のC<sub>max</sub>はそれぞれ約10及び約2 µg/mLであることから、分泌に由来する胃組織中薬物濃度はHpに対するMIC<sub>80</sub>（AMPC、TE-031いずれも0.1 µg/mL（pH 7.0））を超えるものと考えられる。

一方、AG-1749の場合は腸溶製剤であり胃内ではほとんど溶解していないと考えられ、浸透はほとんどないものと推定される。また、胃組織に分泌されたAG-1749は酸分泌細胞に不可逆的に結合することにより、その薬理作用を発揮することから、血清中濃度が消失した後も酸分泌抑制作用は長時間持続する。AG-1749についてはHpに対して弱い抗菌活性を有するものの、臨床効果に反映する主作用としては強力な胃酸分泌抑制作用に基づく胃内pHの上昇であり、このpH上昇が抗菌薬のHpに対する除菌効果を増強させると考えられる。

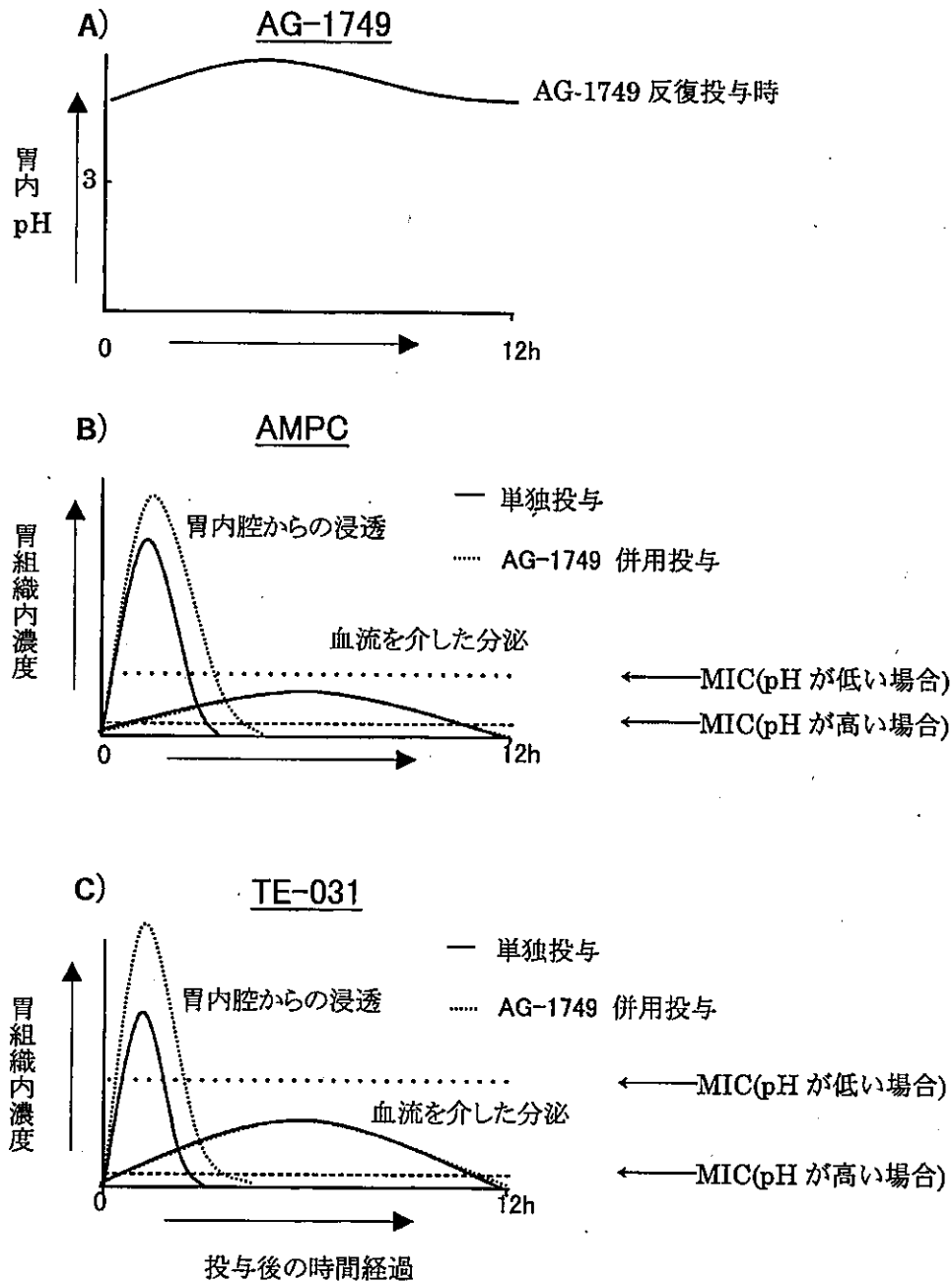
したがって、3剤併用時のHp除菌効果には、AG-1749投与後の胃内pHの変化と抗菌薬の胃内濃度との関連が極めて重要と考えられる。図へー34にAMPC及びTE-031の胃組織への移行経路とその経時変化、並びにAG-1749投与後の胃内pH及びMICの変化の概念を示す。

AG-1749は胃酸分泌を強く持続的に抑制するため、反復投与期間中の胃内のpHは昼夜を通じて高い状態が保たれているものと考えられる（図へー34-A）。抗菌薬の胃組織への移行は投与後の初期には浸透の割合が大きく、時間の経過とともに分泌の割合が増加するものと考えられる（図へー34-B、C）。浸透により移行した濃度はAMPC及びTE-031共に著しく高く、pHが低い場合のMICを超える値を示すが、その保持時間は投与後数時間に限定される。それに対して、分泌により移行した濃度は、浸透の場合に比べて低いもののpHが高い場合のMICを持続的に超えるものと考えられる。したがって、両経路から移行した抗菌薬が時間差を持って、Hpの除菌効果に寄与するものと考えられる。AG-1749を併用投与した場合、AMPC及びTE-031いずれも分泌には影響は認められないものの、浸透については単独投与に比べて増加した。このことから、AG-1749の併用の意義として、胃内pH上昇に伴って、抗菌薬の抗菌活性を増強する作用に加え、標的部位への移行性を増加させる作用があることが明らかとなった。なお、類薬オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）のヒトにおける検討として、TE-031との2剤併用時の胃粘膜組織の薬物濃度に関して報告されている<sup>2)</sup>。この報告では、投与2時間後のTE-031濃度は胃前庭部組織中ではTE-

#### 引用文献

- 2) Linda E. Gustavson et al : Effect of Omeprazole on Concentrations of Clarithromycin in Plasma and Gastric Tissue at Steady State. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 2078-2083 (1995)

031 単独投与が  $10.5 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$  であったのに対して、オメプラゾールと TE-031 との併用投与時では  $20.0 \pm 4.7 \mu\text{g/g}$  であった。また、胃粘液中では、TE-031 単独投与時では  $4.2 \pm 7.7 \mu\text{g/g}$  であったのに対して、オメプラゾールと TE-031 との併用投与時では  $39.3 \pm 32.8 \mu\text{g/g}$  であった。なお、血漿中では TE-031 単独投与時で  $3.8 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 、オメプラゾールと TE-031 との併用投与時で  $3.9 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$  であった。このように、オメプラゾールを併用投与した場合、TE-031 の分泌には影響は認められないものの、浸透については単独投与に比べて明らかに増加した。このことから、プロトンポンプ阻害薬併用による胃内 pH 上昇が抗菌薬の標的部位への移行性を増加させる作用が推定される。



図へー34 AG-1749 投与後の胃内 pH 変化、並びに AMPC 及び TE-031 の胃組織への移行経路とその経時変化の概念図

なお、AMPCとTE-031との間には体内動態の相互作用は認められなかったが、抗菌薬を2剤併用することの意義は抗菌活性の相加・相乗作用（□□□□ホ 1. 効力を裏付ける試験）から明らかとされている。

安全性との関連については、ラットに [<sup>14</sup>C] AMPC又は [<sup>14</sup>C] TE-031を投与した場合、主要臓器（肝、腎、心、肺）への分布に併用の影響は認められなかった。また、ラット、イヌ及びヒトにおいて、AG-1749、AMPC、TE-031のいずれを投与した場合の血漿（清）中濃度も3剤併用投与によって有意な変化は認められなかった。以上、各薬剤の体循環血及び臓器分布に薬物相互作用が認められなかったことは、安全性試験（□□□□ニ）及び第I相試験において各薬剤の毒性及び副作用所見が併用投与によって増強することはなかったことを裏付ける結果であった。

以上の結果から、本申請の3剤併用療法は、安全性に関わる体循環血及び臓器分布には影響はなく薬効に関わる標的部位でのみ影響するという理想的な併用療法と考えられる。

## (2) 抗菌作用のまとめ

Hpは各種の経口抗菌薬の中で、β-ラクタム系のAMPC、マクロライド系のTE-031に高い感受性を示し、臨床分離株28株に対するAMPC及びTE-031のMIC<sub>50</sub>は、それぞれ0.025及び0.05 μg/mL、MIC<sub>80</sub>は共に0.1 μg/mLと小さかった。

また、AMPC及びTE-031単剤の殺菌作用をpH 6.5、3 μg/mLの条件でHp 2597（臨床分離株）を用いて検討した結果、TE-031は培養4時間の短時間で殺菌作用（1/1000以下に生菌数減少）を示したが、AMPCでは培養4時間の殺菌作用は弱く（1/10に減少）、菌数を1/1000に減少させるのに24時間を要したと報告されている。

さらに、AMPC、TE-031及びAG-1749の各2剤併用時における殺菌作用を標準菌株（2株）と臨床分離株（8株）を用いて、2×MIC、1×MIC及び1/2×MIC（AMPCのMIC：0.39 μg/mL、TE-031のMIC：0.2 μg/mL、AG-1749のMIC：1.56 μg/mL）で検討した結果、相乗作用が2×MICの薬剤濃度では、AMPC/TE-031の5/10株、AG-1749/TE-031の1/10株で、1×MIC及び1/2×MICの薬剤濃度ではAMPC/TE-031のそれぞれ4/10株、3/10株で認められたと報告されている。また、これらの薬剤濃度ではいずれの2薬剤併用においても拮抗作用は認められなかったと報告されている。

一般に、マクロライド系抗菌薬は塩基性物質のため、その抗菌作用はpHの影響を受けると考えられている。TE-031の抗菌作用に対するpHの影響を検討した結果、他のマクロライド系抗菌薬と同様、抗菌作用はpHの影響を大きく受けた。Hp ATCC43526を用いて、pH 5.5、6.5、7.3及び8の条件で抗菌作用を検討した試験報告では、pH 6.5、7.3及び8におけるMICはそれぞれ0.03、≤0.015、0.03 μg/mLであったが、pH 5.5ではMICが0.25 μg/mLとなり、活性が約1/20低下していた。酸性条件下におけるTE-031のMICは他のマクロライド系抗菌薬と比較して小さかった（Hp ATCC43526）。一方、AMPCの抗菌作用に対するpHの影響は、pH 7.2と5.5で検討、TE-031のpH 7.2及び5.5のMIC分布域がそれぞれ、0.004～0.06、0.06～1.0 μg/mL（25株）と大きく影響を受けたが、AMPCのpH 7.2及び5.5のMIC分布域はそれぞれ、0.004～0.12、0.015～0.25 μg/mL（18株）を示し、TE-031に比べて抗菌力に対するpHの影響は少ないと報告されている。しかし、これらの*in vitro*試験の酸性条件は、培地pHが5.5であり、したがって、胃の通常のpH（1～2）

の状態では両薬剤の抗菌力はさらに影響を受け、活性が低下することが考えられた。

以上のように、中性領域におけるAMPC及びTE-031単剤のHpに対するMIC<sub>50</sub>は、それぞれ0.025及び0.05 µg/mL、MIC<sub>80</sub>は共に0.1 µg/mLと小さく、活性が高いものの、pH 5.5ではTE-031の抗菌力は大きく減弱し、さらに正常な胃液のように低いpH（1～2）の条件では、AMPC及びTE-031共に抗菌活性が減弱すると考えられた。したがって、強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを高く維持する効果を有するAG-1749を併用することで、AMPC及びTE-031は胃内で強い抗菌力を示すことが期待された。さらに、Hpに対する抗菌活性が高く、かつ抗菌作用機序の異なるAMPC及びTE-031を併用することで効力を上げることが期待された。

### (3) 3剤併用の意義

Hpの除菌は抗菌薬単独では困難であり、その要因としては以下の5つの原因が考えられている。

- ① 胃粘液層に薬剤が浸透しない。
- ② 薬剤が血流を介してHpの存在する微小環境に到達できない。
- ③ 胃の内容物排出能により薬剤とHpとの接触時間が短い。
- ④ 薬剤が胃の低いpHで不活性化される。
- ⑤ Hpの増殖周期が長いため薬剤が作用しにくい。

3剤併用することにより、これらの要因を改善することが可能と考えられる。以下にその機序についてまとめる。

- ① AMPC及びTE-031は胃内腔から粘液層への浸透が高い薬物であるが、AG-1749併用によりその浸透は更に増加する。この要因としてはAG-1749の薬理作用である胃内pHの上昇によるものと考えられる。
- ② TE-031は血流を介しての分泌が多く、この大部分はHpの生息する胃粘膜及び粘液に存在するものと考えられる。AMPCの場合はTE-031に比べて、分泌は少ないもののHpに対するMIC<sub>80</sub>（0.1 µg/mL；pH 7.0）を超えるものと考えられる。また、特定部位への選択性は認められず、胃組織全域に同等の濃度が存在すると考えられる。これら抗菌薬の分泌量には併用の影響はほとんどないものと考えられる。
- ③ 3剤いずれの場合も胃の内容物排出能に影響はないことが明らかとなっている。しかし、①で述べたようにAG-1749併用により抗菌薬の浸透は増加するが、組織に浸透したTE-031は胃の内容物排出速度に比べて、持続的に滞留するものと考えられる。
- ④ 塩基性物質のTE-031の抗菌作用はpHの影響を大きく受け、pH 6.5、7.3及び8のMICはそれぞれ0.03、 $\leq 0.015$ 、0.03 µg/mLであったが、pH 5.5の酸性条件ではMICが0.25 µg/mLとなり、活性が約1/20低下していた。また、両性物質のAMPCの抗菌作用に対するpHの影響がTE-031に比べて小さく、TE-031のpH 7.2及び5.5のMIC分布域はそれぞれ、0.004～0.06、0.06～1.0 µg/mL（25株）と大きく影響を受けたが、AMPCのpH 7.2及び5.5のMIC分布域はそれぞれ、0.004～0.12、0.015～0.25 µg/mL（18株）であった。

ここで、これらの試験は、酸性条件でも培地pHが5.5であり、胃の通常のpH（1～2）の状態の場合、両薬剤はさらに影響を受け、抗菌活性が減弱すると考えられた。したがって、強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを高く維持する効果を有するAG-1749を併用することで、AMPC及びTE-031は胃内で強い抗菌力を示すことが期待される。

- ⑤ Hpは、一般の細菌が一夜培養で寒天平板上に集落を形成するのに比べ、発育が遅く3～4日間を必要とする。抗菌薬のAMPCは細胞壁合成阻害作用により活性を示すため、発育速度の遅い菌はAMPCに対する感受性が低いと考えられる。これに対して、TE-031は発育が遅いHpに対し優れた短時間内殺菌能を発揮して胃内感染菌を致死させて除菌に導く。したがって、作用機序の異なるAMPC（細胞壁合成阻害作用）及びTE-031（蛋白合成阻害作用）の併用により、増殖周期の長いHpに対しても相乗ないし相加的な抗菌作用が発現され、胃内感染菌の致死効果が高まると考えられる。