

## ホ. 薬理作用

### 総 括

表ホ-1 及び表ホ-2 に効力を裏付ける薬理作用の一覧表を示す。

表ホ-1 効力を裏付ける *in vitro* 薬理作用一覧表

項目	試験方法	菌 種	成 績
1) CAM 及び AMPC の <i>H. pylori</i> に対する <i>in vitro</i> 抗菌活性に及ぼす pH の影響			
	寒天平板 希釈法	臨床分離株 16~25 株	<i>H. pylori</i> に対する CAM 及び AMPC の抗菌活性は弱酸性条件よりも中性条件で高かった。OPZ も抗菌作用を示したが、その活性は CAM 及び AMPC に比べて弱かった。
2) <i>H. pylori</i> に対する <i>in vitro</i> 併用効果			
	寒天平板 希釈法	臨床分離株 17~18 株	2 剤併用 CAM+AMPC 又は CAM+OPZ により抗菌活性の増強 (相乗作用又は相加作用) が一部の臨床分離株で認められた。また、CAM+OPZ により CAM 感受性菌ばかりでなく、CAM 耐性菌に対する抗菌活性の増強が認められた。

表ホ-2 効力を裏付ける *in vivo* 薬理作用一覧表

項目	動物種 (n)	被験薬, 投与量 (mg/kg)	投与方法	成 績
3) スナネズミ <i>H. pylori</i> 感染モデルにおける除菌効果				
	スナネズミ (4~5)	OPZ (10), AMPC (1), CAM (10), OPZ (10)+AMPC (1), OPZ (10)+CAM (10)	経口, 1 日 2 回 5 日間	単独処置群(OPZ, AMPC, CAM)では除菌効果は認められなかったが、2 剤併用群 (OPZ+AMPC, OPZ+CAM) では胃あたりの <i>H. pylori</i> 数は $10^2$ cfu 以下となり (無処置対照群では約 $10^5$ cfu), 明らかな除菌効果が認められた。
4) マウス <i>H. pylori</i> 感染モデルにおける除菌効果				
	マウス (10~18)	AMPC (50), OPZ (138)+AMPC (50) AMPC (10)+CAM (5), OPZ (69)+AMPC (10) +CAM (5)	経口, 1 日 1 回 2 週間 経口, 1 日 2 回 1 週間	AMPC 単独及び AMPC+CAM の 2 剤併用群では除菌率が共に低かった (6%)。OPZ を添加すると、除菌率は明らかに上昇し、AMPC+OPZ 及び OPZ+AMPC+CAM 併用では、各々 53 及び 78% を示した。

#### 1. 効力を裏付ける薬理作用

1) *H. pylori* 臨床分離株に対するクラリスロマイシン (以下, CAM と略す) 及びアモキシシリン (以下, AMPC と略す) の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.05 µg/mL, 0.025 µg/mL と小さく、高い *in vitro* 抗菌活性が報告されている。

2) *H. pylori* 臨床分離株に対する CAM 及び AMPC の *in vitro* 抗菌活性は中性条件で高かったが、弱酸性条件では特に CAM の抗菌活性が約 1/16 に減弱した。オメプラゾール (以

下, OPZ と略す) も *H. pylori* に対する抗菌作用を示したが, CAM 及び AMPC に比べて活性は非常に低かった。

3) *H. pylori* 臨床分離株に対する *in vitro* 併用試験において, 2 剤併用 CAM+AMPC 又は CAM+OPZ により抗菌活性の増強 (相乗作用又は相加作用) が一部の臨床分離株で認められた。また, 2 剤併用 CAM+OPZ により *H. pylori* の CAM 感受性菌ばかりでなく CAM 耐性菌に対する抗菌活性の増強が認められた。

4) スナネズミ *H. pylori* 感染モデルにおいて, OPZ, AMPC 又は CAM の単独処置群では除菌効果は認められなかった。しかし, OPZ+AMPC, 又は OPZ+CAM の 2 剤併用群では明らかな除菌効果が認められた。

5) マウス *H. pylori* 感染モデルにおいて, AMPC 単独, 又は AMPC+CAM の 2 剤併用群では除菌率が共に低かった (6%)。しかし, OPZ の併用によって除菌率は明らかに上昇し, AMPC+OPZ の 2 剤併用群では 53% ( $P<0.005$ ), AMPC+CAM+OPZ の 3 剤併用群では 78% ( $P<0.0001$ ) であった。

## 2. 作用機序及び耐性獲得機序

1) OPZ は胃酸分泌の最終段階である  $H^+/K^+$  ATPase (プロトンポンプ) の選択的阻害剤であり, 胃壁細胞の胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。なお, 臨床用量の OPZ 20 mg 1 日 2 回の経口投与により, 24 時間の胃内 pH は約 20.5 時間 (85%) にわたり pH 4 以上, 約 10 時間 (42%) にわたり pH 6 以上に維持され, *H. pylori* 除菌に必要な pH 4 以上を十分保持できると考えられた。

2) CAM はマクロライド系抗菌剤に属し, 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で抗菌作用を発揮する。*H. pylori* の CAM に対する耐性機序は *H. pylori* の 23S リボソーム RNA の点突然変異であると考えられている。

3) AMPC はペニシリン系抗菌剤に属し, 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抗菌作用を発揮する。*H. pylori* の AMPC に対する耐性機序は薬剤の膜透過の減少又はペニシリン結合蛋白の変異が考えられている。

## 3. 3 剤併用除菌療法における胃酸分泌抑制剤 OPZ, 抗菌剤 AMPC 及び CAM の役割

AMPC は細菌の細胞壁合成を阻害するため, 増殖期の *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示す。CAM は細菌の蛋白合成を阻害するため, 増殖期及び定常期の *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示す。OPZ は胃壁細胞の  $H^+/K^+$  ATPase を阻害し, 胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。その結果, 胃粘液層に生息する *H. pylori* は, 定常期から増殖期に移行し, AMPC に対して高感受性となる。また, 胃内での CAM の非解離型 (活性分子型) の比率が高まり, 抗菌活性が増強する。さらに, 胃液中での CAM

非解離型比率の増加により、胃粘液層における CAM 濃度が上昇する。これら一連の結果により、2 抗菌剤の抗菌活性が増強するものと考えられる。

以上、作用機序の異なる 2 種類の抗菌剤 CAM 及び AMPC の抗菌活性が OPZ の胃酸分泌抑制作用による胃内 pH 上昇により増強されるため、3 剤併用除菌療法において *H. pylori* に対して高い除菌効果が得られるものと推察される。

#### 4. 一般薬理作用

OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用時の安全性薬理に関して、次のような成績が毒性試験で得られている。ラット（単回投与、4 週間反復投与）及びイヌ（4 週間反復投与）への高用量投与の 3 剤併用毒性試験において、認められた主な薬理作用は自発運動低下（ラット単回投与）等であり、いずれも OPZ, CAM 又は AMPC 単独投与でも認められる変化であり、3 剤併用による増強も認められなかった。その他、単回及び反復投与毒性試験期間中、一般症状及び行動、肝及び腎機能、血液系、心電図（イヌ）への影響は認められず、新たな薬理作用の発現も認められなかった。

#### 5. 3 剤併用除菌療法に関する細菌学的考察

日本人に OPZ 20 mg+CAM 400 mg+AMPC 750 mg 及び OPZ 20 mg+CAM 500 mg+AMPC 1000 mg の低用量（国内予測用量）群と高用量（海外承認用量）群を 1 日 2 回投与したとき、胃粘液層での AMPC 濃度は、それぞれ投与 2 時間後で 924  $\mu\text{g/mL}$  及び 840  $\mu\text{g/mL}$ 、投与 6 時間後で 1.8  $\mu\text{g/mL}$  及び 7.5  $\mu\text{g/mL}$  であった。国内第Ⅲ相試験での臨床分離株に対する AMPC の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$ 、0.03  $\mu\text{g/mL}$  及び 0.06  $\mu\text{g/mL}$  と AMPC は強い抗菌力を示した。従って、胃粘液層での AMPC 濃度は低用量群と高用量群共に投与 6 時間後においても *H. pylori* 除菌に十分な濃度と考えられる。

一方、胃粘液層での CAM 濃度は、上記の低用量群と高用量群でそれぞれ投与 2 時間後で 298  $\mu\text{g/mL}$  及び 551  $\mu\text{g/mL}$ 、投与 6 時間後で 13  $\mu\text{g/mL}$  及び 43  $\mu\text{g/mL}$  であった。国内第Ⅲ相試験での臨床分離株に対する CAM の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.12、0.25 及び 32  $\mu\text{g/mL}$  であった。本試験では CAM 耐性（MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ）を示した症例が 15.1%（34/225 例）であったため CAM の MIC<sub>90</sub> は大きかったが、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>80</sub> は小さく、CAM は強い抗菌力を示した。CAM の抗菌力が pH の影響を受け、MIC が pH 5.5 では中性付近の約 16 倍となることを考慮しても、胃粘液層の CAM 濃度は低用量群と高用量群共に CAM 感受性 *H. pylori* 菌（MIC < 1  $\mu\text{g/mL}$ ）の除菌に十分な濃度と考えられる。

以上、日本人の 3 剤併用除菌療法において、低用量（国内予測用量）群 OPZ 20 mg+CAM 400 mg+AMPC 750 mg 及び高用量（海外承認用量）群 OPZ 20 mg+CAM 500 mg+AMPC 1000 mg（1 日 2 回、7 日間）いずれも、胃粘液層での AMPC 及び CAM 濃度は共に *H. pylori* の除菌に有効な濃度と考えられる。

## 1. 効力を裏付ける薬理作用

### 1) *H. pylori*に対する *in vitro* 抗菌活性

*H. pylori* 臨床分離株に対する AMPC の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は共に 0.025 µg/mL で、AMPC と同じペニシリン系の Ampicillin に比べて小さく、*H. pylori* に対して高い抗菌活性を示した（表ホ-3）<sup>1)</sup>。CAM の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は共に 0.05 µg/mL であり、CAM と同じマクロライド系である Erythromycin 及び Azithromycin に比べて小さく、*H. pylori* に対して高い抗菌活性を示した（表ホ-3）。また、AMPC 及び CAM 共に、他の系統の各種抗菌剤と比べても、*H. pylori* に対して高い抗菌活性を有する抗菌剤と考えられる（表ホ-3）。

表ホ-3 各種抗菌剤の *H. pylori* 臨床分離株に対する抗菌活性<sup>1)</sup>

抗菌剤	臨床分離菌 株数	抗菌活性 <sup>(1)</sup> (µg/mL)			
		MIC 分布域	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
ペニシリン系	Ampicillin	97	0.05~1.56	0.05	0.10
	AMPC	46	0.025~0.10	0.025	0.025
第一世代セフェム系	Cefaclor	37	0.05~50	0.10	0.78
	Cefteram	43	0.10~12.5	0.78	1.56
ペネム系	Faropenem	56	≤0.025~12.5	≤0.025	≤0.025
第三世代セフェム系	Ceftizoxime	24	0.05~0.78	0.05	0.05
	Ceftazidime	42	0.05~3.13	0.78	3.13
カルバペネム系	Imipenem	43	0.05	0.05	0.05
マクロライド系	Erythromycin	18	0.05~0.78	0.20	0.39
	CAM	77	0.05~12.5	0.05	0.05
	Azithromycin	56	0.025~100	0.20	100
テトラサイクリン系	Minocycline	32	0.05~0.78	0.20	0.39
ニトロイミダゾール系	Metronidazole	40	0.39~50	3.13	6.25
キノロン系	Ciprofloxacin	60	0.10~25	0.39	12.5

(1) ; 大分医科大学第二内科にて寒天平板希釈法を用いて測定された。

### 2) CAM 及び AMPC の *H. pylori* に対する *in vitro* 抗菌活性に及ぼす pH の影響

胃炎及び十二指腸潰瘍患者(欧米人)からの *H. pylori* 臨床分離株を用いて、CAM 及び AMPC の *in vitro* 抗菌活性に及ぼす pH の影響を検討した。

**方法** : 寒天平板希釈法を用い MIC を測定した。培地は GAB-camp (pH 7.2 又は pH 5.5) を

1) 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*, 1999, 57, 81-86

用い、接種菌量は約  $10^5$  cfu/spot とした。微好気条件 (Campy-Pak™) で 37°C, 48 時間培養後、MIC を判定した。MIC は肉眼的に菌の発育が完全に阻止された最低濃度と定義した。

結果 : CAM は pH 7.2 での MIC 分布域が 0.004~0.06 µg/mL で高い抗菌活性を示したが、pH 5.5 では 0.06~1.0 µg/mL と抗菌活性は約 1/16 に減弱した (表ホ-4)。また、CAM と同じマクロライド系の Erythromycin も pH 7.2 での MIC 分布域が 0.008~0.12 µg/mL で高い抗菌活性を示したが、pH 5.5 では 0.25~2.0 µg/mL と抗菌活性は約 1/16~1/32 に減弱した (表ホ-4)。これに対して AMPC は pH 7.2 での MIC 分布域が 0.004~0.12 µg/mL で高い抗菌活性を示し、pH 5.5 においても 0.015~0.25 µg/mL と抗菌活性は若干減弱したにすぎなかった。Metronidazole 及び OPZ の抗菌活性は共に pH 5.5 と pH 7.2 ではほとんど変わらないものの、CAM 及び AMPC に比べて弱いものであった。

表ホ-4 *H. pylori* に対する *in vitro* 抗菌活性に及ぼす pH の影響

薬物	臨床分離 菌株数	MIC 分布域 (µg/mL) <sup>a</sup>	
		pH 7.2	pH 5.5
CAM	25	0.004~0.06	0.06~1.0
Erythromycin	25	0.008~0.12	0.25~2.0
AMPC	18	0.004~0.12	0.015~0.25
Metronidazole	16	0.25~2.0	1.0~2.0
OPZ	18	16~64	16~64

a : MIC は GAB-camp 培地を用いて寒天平板希釈法により微好気条件で測定した。

### 3) *H. pylori* に対する *in vitro* 併用効果

#### (1) *H. pylori* に対する CAM と AMPC 又は OPZ の併用効果

胃炎及び十二指腸潰瘍患者 (欧米人) からの *H. pylori* 臨床分離株を用いて、CAM+AMPC 及び CAM+OPZ の併用効果は交差力価測定法 (Checkerboard Titration Method) を用いて検討した。

方法 : 寒天平板希釈法を用い MIC を測定した。培地は GAB-camp (pH 7.2 又は pH 5.5) を用い、接種菌量は約  $10^5$  cfu/spot とした。微好気条件 (Campy-Pak™) で 37°C, 48 時間培養後、MIC を判定した。MIC は肉眼的に菌の発育が完全に阻止された最低濃度と定義した。また、FIC 指数は次の式により求めた : FIC 指数 = (併用時の薬剤 A の MIC / 薬剤 A 単独の MIC) + (併用時の薬剤 B の MIC / 薬剤 B 単独の MIC)。併用効果は FIC < 0.5 ; 相乗作用, 0.5 ≤ FIC ≤ 1.0 ; 相加作用, FIC ≥ 2.0 ; 拮抗作用と定義した。

結果 : CAM+AMPC の併用時の FIC 指数は pH 変化に関係なく 0.50~1.50 の範囲で、その併用効果は相加作用又は無関係と考えられた (表ホ-5)。また、CAM+OPZ の併用時の FIC 指

数も pH 7.2 では 0.50~1.50 の範囲で、相加作用又は無関係と考えられたが、pH 5.5 では 0.24~1.24 の範囲で、一部の *H. pylori* 菌株 (2/18 株) に相乗作用が認められた。一方、併用により拮抗作用は認められなかった。

表ホ-5 *H. pylori* に対する *in vitro* 抗菌作用における CAM と AMPC 又は OPZ との併用効果

薬物	臨床分離 菌株数	CAM との併用効果 (FIC 指数) <sup>a,b</sup>	
		pH 7.2	pH 5.5
AMPC	18	0.52~1.50	0.50~1.50
OPZ	18	0.50~1.50	0.24 <sup>c</sup> ~1.24

a : FIC 指数 = (併用時の薬剤 A の MIC / 薬剤 A 単独の MIC) + (併用時の薬剤 B の MIC / 薬剤 B 単独の MIC)

b : FIC < 0.5 ; 相乗作用, 0.5 ≤ FIC ≤ 1.0 ; 相加作用, FIC ≥ 2.0 ; 拮抗作用とした。

c : 2 株が FIC 指数 < 0.5 で相乗作用を示した。

## (2) *H. pylori* の CAM 感受性菌及び耐性菌に対する CAM と OPZ の併用効果

*H. pylori* の CAM 感受性及び耐性菌に対する CAM 単独, OPZ 単独, 及び CAM+OPZ の併用時の *in vitro* 抗菌作用を検討した<sup>1)</sup>。

**方法 :** 寒天平板希釈法 (NCCLS) を用い MIC を測定した。培地は 5 %馬血液加 Wilkins-Chalgren 寒天培地を用いた。微好気条件 (CampyGen) で 37°C, 4 日間培養後, MIC を判定した。生理的 pH での MIC が ≤ 2 µg/mL の菌を *H. pylori* の CAM 感受性, > 2 µg/mL の菌を CAM 耐性と定義した。試験に使用した菌株は, CAM 感受性菌が 11 株, CAM 耐性菌が 6 株であった。

**結果 :** pH 7.2 の条件では, *H. pylori* の CAM 感受性菌及び CAM 耐性菌に対する CAM 単独の MIC 分布域は, 各々 ≤ 0.03~0.125 µg/mL 及び 4~128 µg/mL であった (表ホ-6)。一方, OPZ 単独の MIC 分布域は pH 7.2 の条件で CAM 感受性菌及び CAM 耐性菌共に 16~32 µg/mL であった。これに対して CAM+OPZ 併用 (1 : 1 の濃度比) 時の MIC 分布域は CAM 感受性菌及び CAM 耐性菌で, 各々 < 0.03 µg/mL 及び 1~16 µg/mL であった。

また, pH 5.5 の条件では, CAM 感受性菌及び CAM 耐性菌に対する CAM 単独の MIC 分布域は各々 0.06~0.5 µg/mL 及び 32~≥ 128 µg/mL と pH 7.2 に比較して抗菌活性は減弱した。OPZ 単独の MIC 分布域は CAM 耐性菌では pH 7.2 より大きくなったが, CAM+OPZ の併用時の MIC 分布域は CAM 耐性菌において, CAM 及び OPZ 単独よりも小さかった (表ホ-6)。

これらの結果, CAM+OPZ の 2 剤併用により, *H. pylori* の CAM 感受性菌及び CAM 耐性菌に対する抗菌活性の増強が pH 7.2 (中性条件) 又は pH 5.5 (弱酸性条件) において認められた。

1) Hyde DK *et al.*, Addition of proton pump inhibitors (PPIs) may overcome clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori in vitro*, *Gut*, 1997, 41 (Suppl 1), A32

表ホ-6 *H. pylori* の CAM 感受性菌及び耐性菌に対する CAM と OPZ の併用効果

薬物	MIC 分布域 (µg/mL)			
	CAM 感受性菌 (11 株)		CAM 耐性菌 (6 株)	
	pH 7.2	pH 5.5	pH 7.2	pH 5.5
CAM	≤0.03~0.125	0.06~0.5	4~128	32~≥128
OPZ	16~32	8~32	16~32	32~≥128
CAM+OPZ <sup>a</sup>	<0.03	0.06~1	1~16	8~16

a : CAM 及び OPZ を 1:1 の濃度比で培地に添加した。

なお, *H. pylori* の薬剤感受性試験の標準法及び CAM 感受性 (感性) ・耐性の規定は, 2000 年に米国臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards : NCCLS) から報告<sup>1)</sup> されるまでなかった。従って, 本試験が実施された 1997 年頃における海外の抗菌薬感受性測定方法は, NCCLS M7-A2 の寒天平板希釈法に準拠したものが多い (日本では日本化学療法学会標準法に準拠した寒天平板希釈法<sup>2)</sup> 又は NCCLS M7-A2)。本試験も試験方法に関して NCCLS の寒天平板希釈法に準拠したものである。

2000 年までは CAM 感受性 (感性) ・耐性に関する公式の基準値 (規定) はなく, 各研究者が様々に基準値を設定していた。例えば, CAM 耐性菌の MIC 値として, >2<sup>3, 4)</sup>, >3.13<sup>5)</sup>, ≥6.25<sup>6)</sup>, >8<sup>7)</sup>, ≥12.5<sup>8)</sup> µg/mL 等の基準値が見られる。このような状況の下, 本試験報告者 (Hyde DK ら) は生理的 pH での CAM の MIC が ≤2 µg/mL を CAM 感受性 (感性), また, CAM の MIC が >2 µg/mL を CAM 耐性としている。現在の NCCLS 及び日本化学療法学会<sup>9)</sup> における CAM 感受性 (感性) ・耐性の規定を以下に示した。

- ・ 感性 (Susceptible) : MIC ≤ 0.25 µg/mL
- ・ 中間 (Intermediate) : MIC = 0.5 µg/mL
- ・ 耐性 (Resistant) : MIC ≥ 1 µg/mL

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria grow aerobically, Approved standard, 5th ed., 2000, M7-A5
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について, *Chemotherapy*, 1981, 29, 76-79
- 3) Loo V.G. et al., *In-vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to ampicillin, clarithromycin, metronidazole and omeprazole, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, 40, 881-883
- 4) Mentis A.F. et al., Susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains isolated from children with gastritis to selected antibiotics, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, 44, 720-722
- 5) 中栄 正隆ほか, 臨床から分離した *Helicobacter pylori* の薬剤感受性に関する検討, *J.J. Antibiotics*, 1998, 51, 281-285
- 6) 常岡 英弘ほか, *Helicobacter pylori* の除菌治療に伴う amoxicillin, clarithromycin の感受性変化, *感染症学雑誌*, 1997, 72, 335-341
- 7) Hartzen S.H. et al., Antimicrobial susceptibility testing of 230 *Helicobacter pylori* Strains : Importance of medium, inoculum, and incubation time, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 2634-2639
- 8) Gotoh A. et al., Interaction of drugs for eradication therapy against antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori*, *Microbiol. Immunol.*, 1997, 41, 865-869
- 9) 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

### (3) CAM 感性菌についての AMPC+CAM 併用

#### ① 交差力価測定法（チェッカーボード法）

*H. pylori* の ATCC（American Type Culture Collection）株（4 株）及び臨床分離株（20 株）の CAM 感性株（計 24 株）を用いて AMPC+CAM 併用効果を交差力価測定法で検討した結果、AMPC+CAM 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。また、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<sup>1)</sup>（表ホ-7）。なお、併用効果は FIC 指数から判定した。

表ホ-7 AMPC+CAM の MIC に対する併用効果

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
pH7.4	24	5	13	6	0
pH5.3	24	8	12	4	0

相乗作用： $\Sigma FIC \leq 0.5$ ，相加作用： $0.5 < \Sigma FIC \leq 1$ ，無関係： $1 < \Sigma FIC \leq 2$ ，拮抗作用： $\Sigma FIC > 2$

$\Sigma FIC$  指数 = 併用時の AMPC の MIC ÷ MPC 単独の MIC + 併用時の CAM の MIC ÷ AM 単独の MIC

#### ② 殺菌曲線法

*H. pylori* の標準株（2 株）と臨床分離株（4 株）の CAM 感性菌（MIC < 12.5  $\mu\text{g/mL}$ ）を用いて AMPC+CAM の併用による殺菌作用を検討した結果、2MIC 濃度では 5/6 株，MIC 濃度では 4/6 株，1/2MIC 濃度では 3/6 株に相乗作用が認められた（表ホ-8）<sup>2)</sup>。なお、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。

表ホ-8 AMPC+CAM の殺菌作用に対する併用効果：CAM 感性菌（MIC < 12.5  $\mu\text{g/mL}$ ）

薬剤濃度	菌株数	併用効果（菌株数）		
		相乗作用	無関係	拮抗作用
2MIC	6	5	1	0
MIC	6	4	2	0
1/2MIC	6	3	3	0

（引用論文の表を改変）

1) タケプロンカプセル，アモリンカプセル及び細粒，パセトシンカプセル及び錠，サワシリンカプセル及び錠，アモピシリンカプセル，ワイドシリン細粒，アモキシシリンカプセル「トーワ」，クラリス錠及びクラリシッド錠，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：新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 （財）日本薬剤師研修センター

2) Gotoh A. et al., Interaction of Drugs for Eradication Therapy against Antibiotic-Resistant Strain of *Helicobacter pylori*. *Microbiol. Immunol.*, 1997, 41, 865-869

#### (4) CAM 耐性菌についての殺菌曲線法を用いた AMPC+CAM 併用

4 株の CAM 耐性菌 (MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/mL) を用いて AMPC+CAM の併用による殺菌作用を検討した結果, CAM 耐性菌に対する殺菌作用は, 2MIC, MIC 及び 1/2MIC のいずれの濃度においても, AMPC+CAM の併用が無関係と報告されている (表ホ-9)<sup>1)</sup>。

表ホ-9 AMPC+CAM の殺菌作用に対する併用効果 : CAM 耐性菌 (MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/mL)

薬剤濃度	菌株数	併用効果 (菌株数)		
		相乗作用	無関係	拮抗作用
2MIC	4	0	4	0
MIC	4	0	4	0
1/2MIC	4	0	4	0

(引用論文の表を改変)

#### (5) CAM 感受性菌及び耐性菌についての OPZ+AMPC+CAM 併用

OPZ+AMPC+CAM 併用による MIC 値に関する検討された報告は見出すことができなかった。しかし, OPZ+CAM 併用では, CAM 感(受)性菌及び CAM 耐性菌に対して抗菌活性の増強が示されている (p.108 : 「1. 3) (2) *H. pylori* の CAM 感受性菌及び耐性菌に対する CAM と OPZ の併用効果」の項参照)。また, 上述の報告で, AMPC+CAM 併用においては相乗又は相加作用を示す菌株があることが示されている。従って, OPZ+AMPC+CAM 併用による MIC 値の報告はないものの, OPZ+AMPC+CAM 併用における MIC 値は菌株によっては単剤使用時よりも MIC 値が小さくなる可能性が示唆された。

#### 4) スナネズミ *H. pylori* 感染モデルにおける除菌効果

方法 : MGS/Sea 系雄性スナネズミ (体重 50~55 g, n=4~5/群) に *H. pylori* ATCC 43504 (4 $\times$ 10<sup>8</sup> cfu/mL) を経口接種し, *H. pylori* を胃粘膜に感染させた。本試験系では, *H. pylori* 感染によりスナネズミに胃炎及び胃潰瘍を引き起こすことが示されている<sup>2)</sup>。経口接種 4 週間後, OPZ (10 mg/kg), AMPC (1 mg/kg) 又は CAM (10 mg/kg) を各々単独で 1 日 2 回 5 日間経口投与した。また, OPZ (10 mg/kg) +AMPC (1 mg/kg), 又は OPZ (10 mg/kg) +CAM (10 mg/kg) の 2 剤を用いて同様に処置した。最終薬物処置 3 日後, 動物を屠殺して胃を摘出し, 各胃を 10 mL のリン酸緩衝液中でホモジナイズした。ホモジネートを希釈した後, その 100  $\mu$ L を寒天平板培地に塗布, 37°C, 8%炭酸ガス濃度で 6 日間培養して *H. pylori* 生菌数を測定した。

1) Gotoh A. et al., Interaction of Drugs for Eradication Therapy against Antibiotic-Resistant Strain of *Helicobacter pylori*. *Microbiol. Immunol.*, 1997, 41, 865-869

2) Hirayama F et al., Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*, *J. Gastroenterol.*, 1996, 31, 755-757

**結果：**無処置対照群では，スナネズミの胃あたり約  $10^5$  cfu の *H. pylori* が見出された。これに対して，OPZ，AMPC 又は CAM の単独処置群では，除菌効果は認められなかった（表ホ-10）。一方，OPZ+AMPC，及び OPZ+CAM の 2 剤併用群では，胃あたりの *H. pylori* は  $10^2$  cfu 未満となり，明らかな除菌効果が認められた。

**表ホ-10** スナネズミ *H. pylori* 感染モデルにおける *H. pylori* 除菌に対する OPZ と抗菌剤との併用効果

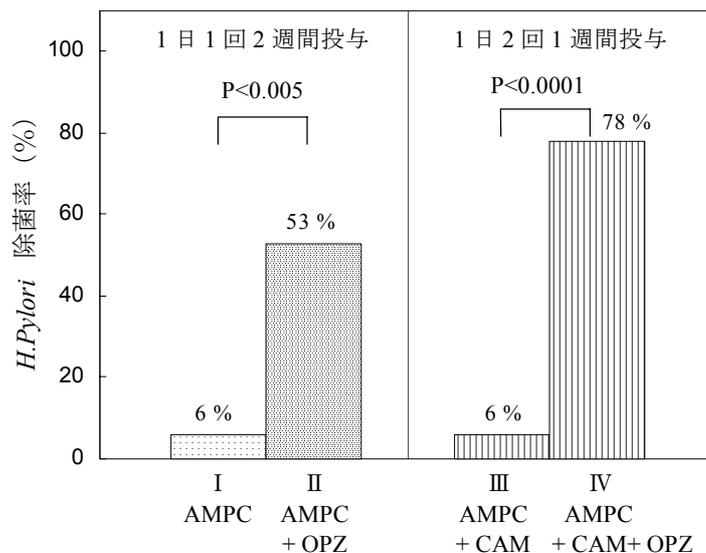
薬物（用量, mg/kg）	動物数	生菌数 [ $\log_{10}$ cfu/胃] <sup>a</sup>
対照群	5	$5.4 \pm 0.2$
OPZ (10)	5	$5.0 \pm 0.2$
AMPC (1)	5	$4.9 \pm 0.2$
CAM (10)	5	$5.3 \pm 0.2$
OPZ (10)+AMPC (1)	4	$< 2.0$ <sup>b</sup>
OPZ (10)+CAM (10)	4	$< 2.0$ <sup>b</sup>

a : スナネズミ胃あたりの *H. pylori* コロニー形成単位 (cfu) の対数，平均±標準誤差  
b :  $< 2.0$  は検出限界以下を表す。

### 5) マウス *H. pylori* 感染モデルにおける除菌効果

**方法：**Balb/c 系雌性マウス (SPF, 体重 15~20g, n=10~18/群) に *H. pylori* 臨床分離株 (AH69) を動物あたり  $10^9$  cfu 経口接種し，*H. pylori* を胃粘膜に感染させた。経口接種 1 カ月後，AMPC (50 mg/kg) を単独で 1 日 1 回 2 週間，又は AMPC (10 mg/kg) +CAM (5 mg/kg) の 2 剤を 1 日 2 回 1 週間，経口投与した。また，これら 2 群に OPZ (69 mg/kg 又は 138 mg/kg) を加えて，同様に経口投与した。薬物処置 1 カ月後，マウスを屠殺，直ちに胃を摘出，外科小刃 (Surgical blade) を用いてマウスの幽門部及び胃体部胃粘膜をそれぞれ 25 mm<sup>2</sup> 採取した。これをブルセラ液体培地で希釈した後，Skillow 血液寒天培地に塗布し，37°C，微好気条件で 3~7 日間培養した。*H. pylori* は，形態，ウレアーゼ試験及びグラム染色で同定した。*H. pylori* 除菌は幽門部及び胃体部が共に *H. pylori* 陰性の場合と定義した。

**結果：**無処置対照群 (n=10) では，全例で *H. pylori* の感染が幽門部及び胃体部の胃粘膜に確認された。AMPC 単独群，及び AMPC+CAM の 2 剤併用群では除菌率が 6 %であった。一方，これらの群に OPZ を併用することにより，除菌率は明らかに上昇し，AMPC+OPZ の 2 剤併用群では 53 % (P<0.005)，AMPC+CAM+OPZ の 3 剤併用群では 78 % (P<0.0001) であった (図ホ-1)。



図ホ-1 マウス *H. pylori* 感染モデルにおける抗菌剤の除菌効果に対する OPZ の併用効果

- I : AMPC (50 mg/kg), 1日1回2週間投与 (n=18),
  - II : AMPC (50 mg/kg)+OPZ (138 mg/kg), 1日1回2週間投与 (n=17),
  - III : AMPC (10 mg/kg)+CAM (5 mg/kg), 1日2回1週間投与 (n=18),
  - IV : AMPC (10 mg/kg)+CAM (5 mg/kg)+OPZ (69 mg/kg), 1日2回1週間投与 (n=18)。
- 統計処理 : Fisher's Exact test

なお, マウス *H. pylori* 感染モデルを用いた本試験において OPZ の1日用量は 138 mg/kg で, 3剤併用除菌療法における臨床用量 0.8 mg/kg (1日用量 40 mg を体重 50 kg として換算) に比べて著しく高かった。胃酸分泌を抑制する OPZ の用量はマウスやラットではヒトに比べてかなり高く<sup>1)</sup>, 本試験においても1日用量 138 mg/kg はマウスで胃酸分泌をほぼ完全に抑制する用量として用いられた。マウスのバイオアベイラビリティは知られていないが, ラットのバイオアベイラビリティ (3.8~4.7%) がヒト (40~58%) に比べて低いことから, バイオアベイラビリティの違いが一因と考えられる。

1) Regårdh C.G. et al., Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man-an overview, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1985, 20 (Suppl. 108), 79-94

## 2. 作用機序及び耐性獲得機序

### 1) OPZ の胃酸分泌抑制作用と胃内 pH 上昇

OPZ は胃酸分泌の最終段階である  $H^+/K^+$  ATPase(プロトンポンプ)の選択的阻害剤であり、胃壁細胞の胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。

治癒状態にある十二指腸潰瘍患者(欧米人, 各群 33 例)を対象に OPZ 10 mg, 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回経口投与時(反復投与 5 日目)の 24 時間胃内 pH が検討され, 24 時間の平均胃内 pH (平均±標準偏差)はそれぞれ  $4.0 \pm 1.9$ ,  $5.1 \pm 1.5$ ,  $5.7 \pm 0.9$  で, 1 日 1 回経口投与の場合, この用量範囲で, 用量に依存した胃内 pH 上昇が認められた<sup>1)</sup>。

また, 治癒状態にある十二指腸潰瘍患者(欧米人, 各群 12 例)を対象に OPZ 20 mg 又は 40 mg を 1 日 2 回経口投与(反復投与 5 日目)した試験において, 24 時間の胃内 pH が検討された。その結果, OPZ 20 mg 1 日 2 回では約 20.5 時間にわたり pH 4 以上, また約 10 時間にわたり pH 6 以上に維持された(表ホ-11, 図ホ-2)。OPZ 40 mg 1 日 2 回でも同様な 24 時間胃内 pH 保持時間が認められた。

以上, 臨床用量の OPZ 20 mg 1 日 2 回の経口投与により, 24 時間の胃内 pH は約 20.5 時間(85%)にわたり pH 4 以上, 約 10 時間(42%)にわたり pH 6 以上に維持された。Sjöstedt ら<sup>1)</sup>は OPZ と抗菌剤との併用療法において除菌率へ影響する因子として性別, 年齢, 喫煙の有無, 人種, さらに酸抑制の程度について多変量解析により検討した結果, 24 時間胃内 pH モニタリングの pH 4 以上の保持時間が 84%以上であること, 及び pH 6 以上の時間が 156 分以上であることの 2 因子のみが除菌率に有意に影響したと報告している。従って, OPZ 20 mg 1 日 2 回投与により, 除菌に必要な胃内 pH 4 以上を十分に保持できるものと考えられる。

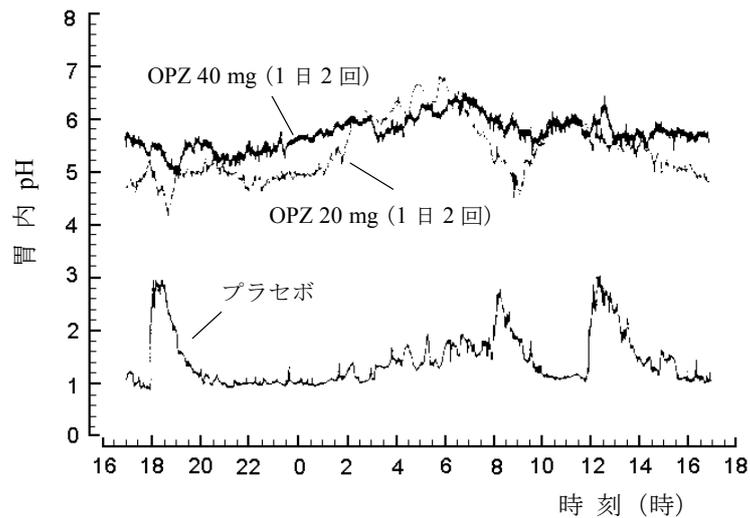
表ホ-11 欧米人における OPZ 20 mg 又は 40 mg の 1 日 2 回経口投与時の 24 時間胃内 pH の各種 pH 保持時間(分)

pH 閾値	プラセボ	OPZ 20 mg (1 日 2 回)	OPZ 40 mg (1 日 2 回)
pH ≥ 3.0	96 ± 39	1290 ± 234*	1425 ± 23*
pH ≥ 4.0	49 ± 34	1228 ± 309*	1348 ± 120*
pH ≥ 5.0	23 ± 23	961 ± 404*	1078 ± 322*
pH ≥ 6.0	7 ± 16	586 ± 332*	625 ± 352*
pH ≥ 7.0	2 ± 6	182 ± 178*	186 ± 171*

結果は平均±標準偏差(分)を示す。

\* P<0.001, プラセボ投与群に対する有意差(ANOVA)

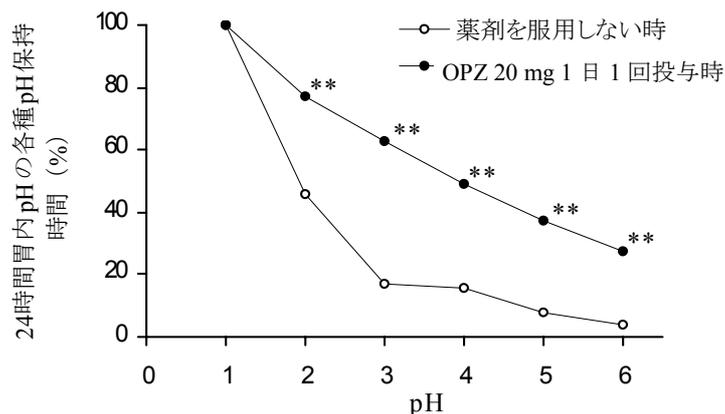
1) Savarino V. et al., Variability in individual response to various doses of omeprazole, *Digestive Diseases and Sciences*, 1994, 39 (1), 161-168



図ホ-2 欧米人における OPZ 20 mg 又は 40 mg 1 日 2 回経口投与時の 24 時間の胃内 pH 変化

治癒状態にある十二指腸潰瘍患者 12 例に無作為クロスオーバーの単盲検法でプラセボ及び OPZ を経口投与し（反復投与 5 日目），胃内 pH を 24 時間モニターした。OPZ は 1 日 2 回（朝食直前；08:00 及び夕食 2 時間後；20:00）20 mg 又は 40 mg 投与された。

一方，日本人健康成人（10 例）において，OPZ 20 mg を 1 日 1 回経口投与した試験で反復投与 4 日目に 24 時間の胃内 pH が検討されている（図ホ-3）<sup>1)</sup>。その結果，pH 4 以上の胃内 pH 保持時間は 24 時間モニターのうちの  $49.9 \pm 8.9\%$ （平均 $\pm$ 標準誤差）で約 12 時間であった。従って，日本人においても胃内 pH を 4 以上に長時間保持し，抗菌活性を維持するためには，OPZ 20 mg の 1 日 2 回の経口投与が必要と考えられる。



図ホ-3 日本人における OPZ 20 mg 1 日 1 回経口投与時 24 時間胃内 pH の各種 pH 保持時間 (%)

結果は反復投与 4 日目のデータであり，平均値 (n=10) を示す。

\*\* P<0.01, 薬剤非服用時に対する有意差 (Student t-test)

1) 大原 秀一ほか, 24 時間胃内 pH モニターによるファモチジン及びオメプラゾールの胃内 pH に対する影響, 日消誌, 1988, 85 (7), 1353-1359

OPZ は胃内 pH を上昇させるだけでなく、表ホ-4 (p.107) に記したように、OPZ は *in vitro* 試験において *H. pylori* に対して弱い抗菌作用を示した (MIC 分布域 : 16~64 µg/mL)。OPZ は、*H. pylori* 菌の Urease 活性を 10 µg/mL で阻害し<sup>1)</sup>、*H. pylori* 菌の P 型 ATPase 活性 (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase に類似) を 64 µg/mL で阻害すること<sup>2)</sup> が報告されている。従って、*in vitro* 試験で認められた OPZ の抗菌作用は *H. pylori* 菌 Urease 活性及び P 型 ATPase に対する OPZ の阻害作用が関与しているものと推察される。

なお、OPZ の抗菌作用は AMPC や CAM に比べて極めて弱いことから、「3. 3 剤併用除菌療法における胃酸分泌抑制剤 OPZ、抗菌剤 AMPC 及び CAM の役割」の項 (p.118) に記したように、AMPC 及び CAM との 3 剤併用除菌療法における OPZ の役割はその強力な胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させ、抗菌剤の活性を高めることにあると考えられる。

## 2) CAM の抗菌剤としての特性と耐性獲得機序

CAM はマクロライド系抗菌剤に属し、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合、細菌の蛋白合成を阻害するため、増殖期及び定常期の菌に対して抗菌活性を発揮する。また、CAM が *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示すのは、リボソームへの結合が強く、解離が遅いこと、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。

マクロライド系抗菌剤の一般的な耐性獲得機序には、①標的部位である 50S リボソーム (特に亜単位 23S rRNA) の変異 (特定領域のメチル化、又は点突然変異) による耐性、②薬剤排出機構による耐性の 2 つに大別される。*H. pylori* の CAM 耐性機序については、23S rRNA の遺伝子の点突然変異と報告されている<sup>3)</sup>。1996 年に 23S rRNA をコードした遺伝子の A から G への点突然変異が CAM 耐性に関与していると報告<sup>3, 4)</sup> 以来、いくつかの種類の点突然変異が見出されている。これまでに、大腸菌の 23S rRNA の番号に相当させた場合、2032 番目の塩基 A が G、2058 番目の塩基 A が C、G 又は U、2059 番目の塩基 A が C 又は G に変異した耐性菌などが報告されている<sup>5)</sup> (A : アデニン、G : グアニン、C : シトシン、U : ウラシル)。ここで、*H. pylori* の 23S rRNA の遺伝子における変異部位 (ナンバー) の記述として、2142 及び 2143<sup>6)</sup>、又は 2143 及び 2144 の報告も見られるが、これらはそれぞれ大腸菌の 2058 及び

- 
- 1) 横田 好子ほか、*Helicobacter pylori* に対する Cefdinir および Omeprazole の抗菌力とウレアーゼ阻害作用の相関、*感染症学雑誌*, 1993, 67 (9), 808-815
  - 2) Mauch F. et al., Identification and characterization of an ATPase system of *Helicobacter pylori* and the effect of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.*, 1993, 88, 1801-1802
  - 3) Versalovic J. et al., Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40, 477-480
  - 4) Debets-Ossenkopp Y.J. et al., Mechanism of clarithromycin resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori*, *FEMS Microbiol. Lett.*, 1996, 142, 37-42
  - 5) Vester B. and Douthwaite S., Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 1-12
  - 6) Taylor D.E. et al., Cloning and Sequence Analysis of Two Copies of a 23S rRNA Gene from *Helicobacter pylori* and Association of Clarithromycin Resistance with 23S rRNA Mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 2621-2628

2059 に相当すると報告されている<sup>1)</sup>。なお、*H. pylori* の耐性機序として、点突然変異以外の報告は見られていない。また、伝達因子や AMPC との交差耐性に関する報告も見られていない。

*H. pylori* に対する CAM の *in vitro* 抗菌活性は弱酸性条件 (pH 5.5) では低かったが、中性条件 (pH 7.2) では活性が上昇した (p.107: 表ホ-4 参照)。これは CAM が塩基性物質 (pKa = 8.5, 溶解度法) のため、他の塩基性薬剤と同様、中性条件では酸性条件に比べて非解離型 (活性分子型) の比率が高まったためと考えられた<sup>2)</sup>。また、胃液中における CAM の非解離型の比率が高まると、*H. pylori* の生息する胃粘液層への CAM の移行が高まることも考えられる<sup>2)</sup>。従って、OPZ との併用により胃内 pH が上昇し、CAM の *H. pylori* に対する抗菌活性が増強されるものと考えられる。

### 3) AMPC の抗菌剤としての特性と耐性獲得機序

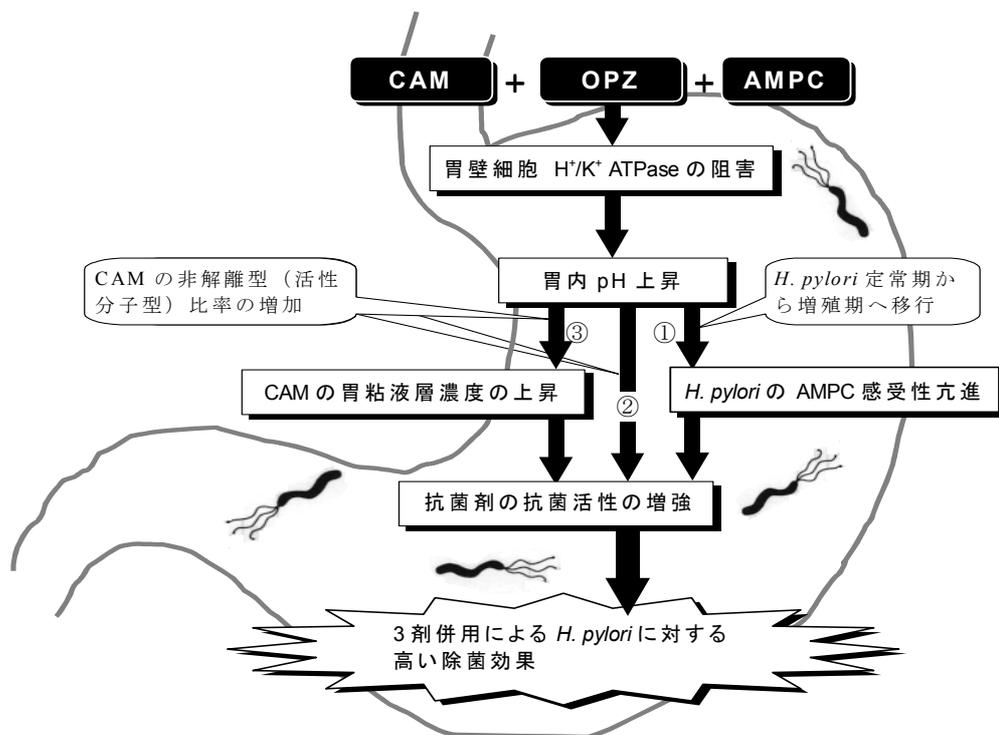
AMPC はペニシリン系抗菌剤に属し、細菌の細胞壁合成酵素活性中心への結合により細胞壁合成を阻害、増殖期の細菌に対して高い抗菌活性を示す。AMPC の 1 次耐性菌率は、これまで、欧米先進国及び本邦においても極めて低く、除菌失敗による 2 次耐性も起こりにくいと報告されてきたが、最近 AMPC の耐性菌の存在が報告されている<sup>3)</sup>。AMPC 耐性は薬剤の膜透過性減少あるいはペニシリン結合蛋白の変異が考えられている<sup>4, 5)</sup>。

*H. pylori* の倍加時間 (doubling time) は約 8 時間で、酸性条件ではその多くが定常期にあり、pH 5 以上にすることで増殖期に誘導される<sup>6)</sup>。一方、表ホ-11 (p.114) に示したように、臨床用量の OPZ 20 mg の 1 日 2 回経口投与により、24 時間の胃内 pH が約 16 時間にわたり、pH 5 以上に維持される。従って、OPZ との併用により胃内 pH が上昇し、胃粘液層や胃粘膜上皮細胞表面に生息する *H. pylori* は定常期から増殖期に移行し、増殖期に高い抗菌作用を有する AMPC に対して高感受性となると考えられる。

- 
- 1) Versalovic J. et al., Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1997, 40, 283-286
  - 2) Hardman J.G. ed., Goodman & Gilman's The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 9th ed., 1996, 3-27
  - 3) Zwet AAV. et al., Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*, *Lancet*, 1998, 352, 1595
  - 4) Mégraud F., Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics, *Aliment. Pharmacol Ther.* 1997, 11 (supple 1), 43-53
  - 5) 笹津 備規, 抗 *Helicobacter pylori* 薬の薬剤耐性機構, *Helicobacter Research*, 1998, 2, 449-455
  - 6) Sachs G. et al., Acid, Protons and *Helicobacter pylori*, *Yale J Biol Med*, 1996, 69, 301-316

### 3. 3 剤併用除菌療法における胃酸分泌抑制剤 OPZ, 抗菌剤 AMPC 及び CAM の役割

上記の効力を裏付ける薬理作用の成績, OPZ の胃酸分泌抑制作用, 並びに AMPC 及び CAM の抗菌剤としての特性を総括すると, 3 剤併用除菌療法における OPZ, AMPC 及び CAM の役割は次のように考えられる (図ホ-4)。



図ホ-4 *H. pylori* に対する 3 剤併用除菌療法における OPZ 及び抗菌剤 CAM 及び AMPC の役割

OPZ は胃壁細胞の  $H^+/K^+$  ATPase を阻害し, 胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。その結果, ①胃粘液層に生息する *H. pylori* は, 定常期から増殖期に移行し, AMPC に高感受性となる。②CAM の非解離型 (活性分子型) の比率が高まり, 抗菌活性が増強する。また, ③胃液中での CAM 非解離型比率の増加により, 胃粘液層における CAM 濃度が上昇する。これら一連の結果により, 2 抗菌剤の抗菌活性が増強するものと考えられる。

AMPC は細菌の細胞壁合成を阻害するため, 増殖期の *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示す。CAM は細菌の蛋白合成を阻害するため, 増殖期及び定常期の *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示す。OPZ は胃壁細胞の  $H^+/K^+$  ATPase を阻害し, 胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。臨床用量の OPZ 20 mg の 1 日 2 回経口投与により, 24 時間の胃内 pH は約 20.5 時間にわたり pH 4 以上に, 約 10 時間にわたり pH 6 以上に維持される。その結果, 胃粘液層に生息する *H. pylori* は, 定常期から増殖期に移行し, AMPC に対して高感受性となる。また, 胃内での CAM の非解離型 (活性分子型) の比率が高まり, 抗菌活性が増強する。さらに, 胃液中での CAM 非解離型比率の増加により, 胃粘液層にお

る CAM 濃度が上昇する。これら一連の結果により、2 抗菌剤の抗菌活性が増強するものと考えられる。

以上、作用機序の異なる 2 種類の抗菌剤 CAM 及び AMPC の抗菌活性が OPZ の胃酸分泌抑制作用による胃内 pH 上昇により増強されるため、3 剤併用除菌療法において *H. pylori* に対して高い除菌効果が得られるものと推察される。

## 4. 一般薬理作用

### 1) OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用投与時

OPZ, CAM 及び AMPC はいずれも既に臨床で広く使用されている薬剤であり, 各薬剤の一般薬理作用については非臨床的及び臨床的にこれまで多くの検討が行われ, 確認されている。また, 薬剤併用での一般薬理試験の主要な目的は, 併用投与することで, 薬理的相互作用に基づき, 単剤では認められなかった急性の薬理作用が発現するか, 又は単剤で危惧すべき急性の薬理作用の発現が増強するかどうかを検討することにあると考えられる。

OPZ+CAM+AMPC の 3 剤併用での一般薬理試験の目的は, 以下に詳述するように, OPZ+CAM+AMPC の 3 剤併用のラット単回投与毒性試験 及びイヌ反復投与毒性試験 において認められた薬理的所見, 並びに日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験における 2 剤 又は 3 剤 併用での単回及び反復投与時の臨床薬理的検討結果から, 3 剤併用時の薬理的相互作用について考察でき, OPZ+CAM+AMPC の 3 剤併用での一般薬理試験の必要性はないものと考えられた。

なお, 癒痕期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者 (225 例) を対象とした OPZ, CAM 及び AMPC の 3 剤併用投与の国内第 III 相試験において, 認められた主な副作用は下痢, 軟便, 味覚異常等のいずれも抗菌剤 (CAM 又は AMPC) の単独投与で知られているものであり, 新たな危惧すべき急性の薬理作用は認められていない。QT 波の延長については, 高用量群 (OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg) で 1 例みられたが, 投与前 (スクリーニング時) 426 msec から投与後 (除菌療法終了時) 464 msec と軽度の変化であり, 自覚症状もなく処置なしで回復している。また, 海外の臨床試験では, OPZ+AMPC+CAM の組み合わせで欧州 493 例及び米国 274 例の合計 767 例で QT 波の延長は 1 例も認められておらず, QT 波の延長に関連すると思われる有害事象もみられていない。海外の市販後の有害事象報告では, OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用で QT 波の延長及びそれに関連すると思われる有害事象は, シサプリドを併用した 1 例のみであった。さらに, OPZ の同種同効薬であるランソプラゾール, CAM 及び AMPC の 3 剤併用投与では一般薬理作用及び臨床的に検討され, この 3 剤併用は生命機能に直結する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結論付けられている<sup>1)</sup>。

以下に, 毒性試験及び国内第 I 相試験からの考察を示した。

ラット単回投与毒性試験における投与量 (OPZ 500 mg/kg, CAM 1000 mg/kg, AMPC 2000 mg/kg) は推定臨床用量の約 60~600 倍で, 認められた所見は一時的な体重増加抑制であり,

---

1) タケプロンカプセル, アモリンカプセル及び細粒, パセトシンカプセル及び錠, サワシリンカプセル及び錠, アモピシリンカプセル, ワイドシリン細粒, アモキシシリンカプセル「トーワ」, クラリス錠及びクラリスッド錠, 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: 新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財)日本薬剤師センター

CAM 単独投与でも認められる変化で、3 剤併用による増強も認められなかった。また、事前照会事項 3 の回答に記したように、イヌ反復投与毒性試験における投与量(OPZ 5 mg/kg, CAM 25 mg/kg, AMPC 500 mg/kg) は推定臨床用量に比して高く、暴露量についても臨床用量での暴露量と同等もしくはそれ以上であり、認められた所見は OPZ 反復投与によって発現することが知られている胃重量の増加、胃の膨大等の変化のみであり、3 剤併用によりこれらの所見が増強されることもなかった。

イヌ反復投与毒性試験での心電図検査は 3 剤併用投与開始後 4 週（投与前）に無麻酔下で行われ、心拍数と P-R, Q-T, QRS 及び QTC が測定されたが、薬剤に起因する変化は認められず、反復投与による持続的な影響は認められなかった。また、胃内容物の貯留時間に関連して、イヌ反復投与毒性試験では 3 剤併用群で軟便、水様便及び粘性便等が雌雄各 1 例で認められたが、OPZ+CAM, OPZ+AMPC の 2 剤併用群でも雌 1 例に認められており、3 剤併用により便性状の変化が顕著に増強されるとは考えられなかった。その他、ラット単回及びイヌ反復投与毒性試験の期間中、一般症状及び行動、肝及び腎機能、血液系への影響は認められず、新たな薬理作用の発現は認められなかった。

国内第 I 相試験において、3 剤併用では 1 日最高 OPZ 40 mg, AMPC 2000 mg 及び CAM 1000 mg までの用量が健康成人男子（延べ被験者数 48 例）に単回又は 7 日間経口反復投与された。その結果、下痢等の消化器症状、臨床検査値異常変動がみられたがいずれも一過性であり、ほとんどの症例で処置を必要とせずに消失した。また、血圧、脈拍数、体温等の生理学的検査及び心電図検査では、QT 波の延長を含む心電図異常は 1 例もみられておらず、循環器障害に関連した有害事象も認められていなかったことから、その忍容性に特に問題はなないと判断されている。自他覚症状で最も多く認められた症状は下痢で、2 剤併用及び 3 剤併用において延べ被験者数 134 例中 36 例にみられた。下痢の種類としては軟便 13 件、泥状便 20 件、水様便 9 件で、その程度は OPZ と AMPC の 2 剤反復併用時にみられた中等度の水様便 1 件を除き、すべて軽度で、投与中止に至るものはなく、3 剤併用により特に増強されることもなかった。

なお、OPZ の同種同効薬であるランソプラゾール、CAM, AMPC の 3 剤併用投与では一般薬理作用が検討されているが<sup>1)</sup>、マウス一般症状及び行動観察では、3 剤併用経口投与（ランソプラゾール 50 mg/kg, CAM 200 mg/kg, AMPC 500 mg/kg）で嘔みつき反応の軽度な抑制以外に明らかな作用は認められていない。麻酔イヌでは、3 剤併用十二指腸内投与（ランソプラゾール 100 mg/kg, CAM 25 mg/kg, AMPC 500 mg/kg）で、心拍数や血圧の増加、心電図 QT 間隔の短縮等がみられたが、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。QT 間

---

1) タケプロンカプセル、アモリンカプセル及び細粒、パセトシンカプセル及び錠、サワシリンカプセル及び錠、アモピシリンカプセル、ワイドシリン細粒、アモキシシリンカプセル「トーワ」、クラリス錠及びクラリシッド錠、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：新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財)日本薬剤師センター

隔の短縮は心拍数の増加に伴う変化と考察され、QT 間隔の延長は認められていない。また、ランソプラゾール+CAM+AMPC の 3 剤併用の国内第 I 相試験において、1 日ランソプラゾール 60 mg、AMPC 2000 mg 及び CAM 800 mg が健康成人男子を対象に 7 日間経口反復投与されたが、下痢、軟便等の消化器症状、臨床検査値異常変動がみられたがいずれも軽度であり、特に処置を必要とせず消失した。また、生理学的検査及び心電図検査でも異常は認められておらず、その忍容性は良好であると判断されている<sup>1)</sup>。

以上の考察から、OPZ+CAM+AMPC の 3 剤併用投与により薬理的相互作用に基づく危惧すべき急性の薬理作用は発現しないと考えられる。

なお、OPZ、AMPC 及び CAM 単独投与時の一般薬理作用について、これまでに次のような知見が得られている。

## 2) OPZ 単独投与時

OPZ 単独投与時の一般薬理作用はマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて検討された。OPZ は *in vivo* では 100 mg/kg p.o. 又は 10 mg/kg i.v. までの投与量において、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、血液系等に対し、ほとんど作用を示さなかった。一方、自律神経系では、ネコのアドレナリン投与による昇圧反応に対し昇圧の増強傾向及び降圧の抑制傾向 (10 mg/kg i.v.) が、泌尿器系ではラットの尿量並びに Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> 排泄の軽度増加 (10 mg/kg 以上 p.o.) が認められた。

## 3) AMPC 単独投与時

AMPC は、一般薬理試験において<sup>2)</sup>、マウス及びラットに 4000 mg/kg、イヌに 1000 mg/kg までの経口投与時、中枢神経系、循環器系、消化器系、並びに、尿量及び電解質排泄量に対してほとんど影響を与えなかった。ウサギへの 4 %懸濁液点眼時、局所麻酔作用はなく、局所刺激作用もほとんどみられなかった。*In vitro* では、最高濃度 (5.0×10<sup>-4</sup> g/mL) でモルモット摘出心房の収縮張力及び拍動数、ラット横隔膜神経-筋標本の神経-筋伝達、ウサギ摘出回腸及びラット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摘出回腸の攣縮、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。

---

1) タケプロンカプセル、アモリンカプセル及び細粒、パセトシンカプセル及び錠、サワシリンカプセル及び錠、アモピシリンカプセル、ワイドシリン細粒、アモキシシリンカプセル「トローワ」、クラリス錠及びクラリシッド錠、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：新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財)日本薬剤師センター

2) 内田 精一ほか、Amoxycillin の一般薬理作用, *Chemotherapy*, 1973, 21 (8), 1392-1398

#### 4) CAM 単独投与時

CAM は、一般薬理試験において<sup>1-3)</sup>、中枢神経系については、300 mg/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、10 mg/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、10 mg/kg 以上の静脈内投与及び 100mg/kg 以上の経口投与で、呼吸数増加、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、1 mg/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、0.3 mg/kg 以上の静脈内投与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、100 mg/kg 以上の経口投与でラット唾液分泌、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、30 mg/kg 以上の十二指腸内投与で胆汁分泌促進作用、100 mg/kg 以上の経口投与で尿量増加作用、1000 mg/kg の経口投与でプロトロンビン時間の延長が認められた。

- 
- 1) 稲尾 直樹ほか、新規マクロライド系抗生物質 TE-031 の一般薬理作用, *Chemotherapy*, 1988, 36 (S-3), 394-425
  - 2) 村松 信ほか、新規マクロライド系抗生物質 TE-031 の消化管運動および呼吸、心・循環器系に対する作用 —エリスロマイシンとの比較, *Chemotherapy*, 1988, 36 (S-3), 426-435
  - 3) 伊藤 漸ほか、新規マクロライド系抗生物質 TE-031 のイヌ消化管収縮運動に対する作用 —副作用発現の可能性の検討—, *Chemotherapy*, 1988, 36 (S-3), 437-451

## 5. 3 剤併用除菌療法に関する細菌学的考察

胃粘膜の表層粘液細胞の表面はゲル状の粘液層で覆われており、酸やペプシンを含む胃液から胃粘膜を保護する役目を果たしているが、胃粘膜における *H. pylori* は大部分胃粘液層（胃粘液）内に存在し、一部が表層粘液細胞の表面に結合していると報告されている<sup>1)</sup>。従って、3 剤併用除菌療法において抗菌剤が *H. pylori* に対して抗菌活性を発揮するためには、抗菌活性を発揮するに十分な濃度の AMPC 及び CAM が胃粘液層へ移行し長く留まる必要がある。

本項では、まず、海外と国内における菌培養の条件を比較し、抗菌薬の *H. pylori* 感受性について考察し、日本及び海外の *H. pylori* 臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の抗菌活性を比較し、次いで、3 剤併用除菌療法における CAM 及び AMPC の胃粘液層への移行性及び濃度推移について検討した。併せて、3 剤併用除菌療法における *H. pylori* 除菌効果について化学療法論的に考察した。

### 1) 海外と国内における菌培養の条件

#### (1) 海外と国内における菌培養条件の変遷

標準化以前の菌培養の条件（薬剤感受性試験）に関しては、国際的な NCCLS の MIC 試験方法<sup>2)</sup>、日本での日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>（1981 年再改訂）に準拠した培養方法が用いられていた。これらは一般の好気性菌や嫌気性菌を対象としたものであり、*H. pylori* の菌培養の条件（薬剤感受性試験）は各研究施設・研究者により、基礎培地の種類、添加物の種類と分量、接種菌量、培養条件及び培養時間等が異なっていた。以下に海外<sup>4)</sup> 及び日本の培養法<sup>5)</sup> の一般的な例を論文から引用、比較した（表ホ-12）。

その後、国際的に標準化された *H. pylori* の菌培養条件（薬剤感受性試験）として、1999 年 1 月に NCCLS（米国臨床検査標準委員会）から *H. pylori* の培養方法が示された<sup>6)</sup>。次に、2000 年 6 月、日本においても日本化学療法学会から NCCLS に準じた *H. pylori* の菌培養法が示され<sup>7)</sup>、現在の *H. pylori* 培養の条件は海外（米国）と国内共に同じとなった（表ホ-13）。

- 
- 1) 後藤 暁 ほか、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の実際—私の除菌方法 (3)（ヘリコバクター・ピロリ除菌療法ハンドブック、藤岡利生、榊 廣）1997, 69-71, 医学書院
  - 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Fourth Edition; Approved Standard, M7-A4, 1997
  - 3) 最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について、*Chemotherapy*, 1981, 29,76-79
  - 4) Alarcon T. et al., Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*, *International Journal of Antimicrobial Agents.*, 1999, 12, 19-26
  - 5) 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*, 1996, 51, 1055-1089
  - 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement M100-S9, 1999
  - 7) 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

表ホ-12 標準化以前の海外と日本の一般的な培養方法（寒天平板）

	基礎培地	添加物	接種菌量 <sup>注1)</sup>	培養条件	培養時間 <sup>注2)</sup>
海外	Mueller Hinton agar Wilkins Chalgren agar Columbia agar Iso Sensitest agar Brucella agar 等, 様々	5~10%馬血液添加が一般, 羊血液, ヒト血液, 馬血清, 牛胎児血清	10 <sup>4</sup> ~10 <sup>8</sup> cfu/mL	CO <sub>2</sub> ガス培養 又は 微好気培養	培養後 2, 3 又は 5 日 間
国内	Brucella agar Brain Hart Infusion agar Columbia agar	7%馬血液添加, 5~10%馬脱繊維素血 又は馬血清	10 <sup>6</sup> cfu/mL	CO <sub>2</sub> ガス培養 又は 微好気培養	3 日間

注1) 一般的に, NCCLS が日本化学療法学会よりも 10 倍多い。

注2) 施設・研究者により 3~5 日間等, 様々。

表ホ-13 NCCLS 法（1999 年）と日本化学療法学会標準法（2000 年）

試験法	培地の組成	接種菌量	培養条件及び時間
寒天平板希釈法	5%羊血液（2 週齢以上）加 Mueller-Hinton Agar	10 <sup>7</sup> ~10 <sup>8</sup> cfu/mL (MacFarland No.2), 1~3 µL	微好気培養 35°C, 3 日

(2) 資料概要で比較した欧州での MACH2 試験と国内第Ⅲ相試験の菌培養条件

2000 年に日本で実施された 3 剤併用除菌療法の国内第Ⅲ相試験（OPZ+AMPC+CAM）と、1995~1996 年に欧州で実施された MACH2 試験における *H. pylori* 臨床分離株の菌培養条件を以下に詳述し、その主要な条件を表ホ-14 にまとめた。

表ホ-14 MACH2 と国内第Ⅲ相試験における菌培養方法（寒天平板）

臨床試験	基礎培地	添加物	接種菌量	培養条件	培養時間
MACH2	Wilkins Chalgren agar	10%羊血液	9 × 10 <sup>8</sup> cfu/mL (McFarland No.3) <sup>1)</sup>	微好気培養 (GasPaks), 37°C	48 時間
国内第Ⅲ相 試験	Mueller-Hinton agar	5%羊血液 (2 週齢以上)	10 <sup>7</sup> ~10 <sup>8</sup> cfu/mL (McFarland No.2)	微好気培養 35°C	72 時間

国内第Ⅲ相試験は 1999 年の NCCLS ガイドライン（M100-S9）に準拠した菌培養法で実施されたが、MACH2 試験は NCCLS ガイドラインが定められる以前の 1995~1996 年に実施されているために、両試験の菌培養法には違いが認められる。しかし、MACH2 試験で用いられた基礎培地、添加物、培養条件及び培養時間は、表ホ-12 で示したように、国内第Ⅲ相試験で用いられた菌培養法と同様に標準化以前の一般的な寒天平板による菌培養方法に含まれ

1) Isenberg H.D., *Clinical Microbiology Procedures Handbook* Vol.1, American Society for Microbiology, 1992, 5.19.1-5.19.6

る。また、接種菌量は、MACH2 試験で  $9 \times 10^8$  cfu/mL (McFarland No.3) , 国内第Ⅲ相試験では  $10^7 \sim 10^8$  cfu/mL (McFarland No.2) であり、両試験の接種菌数は近似していると考えられた。従って、MACH2 試験と国内第Ⅲ相試験の菌培養法には相違が認められるものの、両試験の培養法は *H. pylori* の培養に適した類似の培養法が選択されていること、また接種菌数が近似していることから、ほぼ同様と考えられる。

## 2) 抗菌薬の *H. pylori* 菌感受性

表ホ-3 (p.106) の各種抗菌薬の抗菌活性は、faropenem, azithromycin, metronidazole の 3 薬剤を除いて、1993 年に大分医科大学から報告<sup>1)</sup> されたものと同一である。従って、本申請の AMPC 及び CAM を含む多くの抗菌薬の検討は 1993 年以前に行われたものと推測される。表ホ-4 (p.107) の抗菌活性に及ぼす pH の影響はスウェーデンとアメリカ (一部の株) の菌株を用いて検討されたもので、本論文が 1994 年に投稿されていることから菌感受性の検討は 1994 年以前に行われたものと推察される。なお、論文中には菌の分離年の記載はみられなかった。

近年、マクロライド系抗菌薬に関しては、耐性菌の分離頻度が大きくなったという報告があり、その結果、MIC 分布域が広く、また MIC<sub>90</sub> の値が大きくなっている可能性は否定できないが、これが普遍的な *H. pylori* の感受性の低下と見なしてよいかは今後の検討が必要と思われる。

CAM については、1996~1998 年に実施された 3 剤除菌療法のスウェーデン・日本国際多施設共同試験 (SJHP : OPZ+AMPC+CAM) の MIC の成績では、CAM の MIC 分布域は  $\leq 0.025 \sim 6.25$   $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.025$   $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> は  $0.1$   $\mu\text{g/mL}$  と、MIC 値は表ホ-3 の村上らの値とほとんど変わらなかった (表ホ-15)。また、1998~2000 年に実施された 3 剤除菌療法の国内第Ⅲ相試験 (ランソプラゾール+AMPC+CAM : 67 施設)<sup>2)</sup> の MIC の結果では、CAM の MIC 分布域は  $\leq 0.025 \sim 50$   $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.025$   $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> は  $0.05 \sim 0.1$   $\mu\text{g/mL}$  と (表ホ-15), MIC 値は表ホ-3 に近似した小さいものであり、CAM 耐性菌は 5.9~7.8 % (分離部位・疾患別の数値) であった。一方、2000 年に実施された他の 3 剤除菌療法の国内第Ⅲ相試験 (OPZ+AMPC+CAM : 12 施設) における CAM の MIC 分布域は  $\leq 0.015 \sim 128$   $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>50</sub> は  $0.12$   $\mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> は  $32$   $\mu\text{g/mL}$  であった (表ホ-15)。表ホ-3 の村上らの成績と比較して、MIC<sub>50</sub> は近似していたものの、CAM 耐性を示した症例が 15.1 % (34/225 例) と多かったために、MIC<sub>90</sub> は明らかに大きかった。また、図ホ-5 に示したように、村上ら<sup>3)</sup> の CAM

- 
- 1) 藤岡 利生ほか, *Helicobacter pylori* に対する各種薬剤の抗菌力と除菌率, *日本臨床*, 1993, 51, 185-190
  - 2) タケプロンカプセル, アモリンカプセル及び細粒, パセトシンカプセル及び錠, サワシリンカプセル及び錠, アモピシリンカプセル, ワイドシリン細粒, アモキシシリンカプセル「トーワ」, クラリス錠及びクラリシッド錠, 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 : 新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財)日本薬剤師センター
  - 3) 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*, 1999, 57, 81-86

耐性菌率の年次推移を調査した報告においては、CAM 耐性菌率は 1996 年以前では 10 %以下であったが、1997～1998 年では約 15 %と高かった。しかし、1996～1998 年に実施された 3 剤除菌療法の SJHP、及び 1998～2000 年に実施された他の PPI (ランソプラゾール) の 3 剤併用除菌療法試験においては、CAM 耐性菌率は 10 %以下で、必ずしも耐性菌の増加傾向を示してはなかった (図ホ-5)<sup>1)</sup>。

以上、1996～2000 年に実施された上記の国内での 3 剤除菌療法試験における成績を合わせて考えると (図ホ-5)、国内外で指摘されているように、CAM 耐性菌の検出率の増加傾向は完全には否定できないものの<sup>2)</sup>、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> は現在でも感性の範囲にあるため、*H. pylori* の感受性が臨床での除菌療法に大きな影響を与えるほど著明に変化しているとは思われなかった<sup>1)</sup>。

AMPC については、表ホ-15 に示したように、1996～1998 年に実施された 3 剤除菌療法の SJHP、及び 1998～2000 年に実施された 3 剤除菌療法の国内第Ⅲ相試験 (ランソプラゾール+AMPC+CAM)<sup>3)</sup>における AMPC の MIC 値はいずれも小さく、表ホ-3 の村上ら<sup>4)</sup>の AMPC 感受性に近似していた。また、2000 年に実施された 3 剤除菌療法の国内第Ⅲ相試験 (OPZ+AMPC+CAM) における AMPC の MIC 分布域は、MIC 値が大きい (1 µg/mL) 株が 1 株分離されたために ≤0.015～1 µg/mL と表ホ-3 の村上ら<sup>4)</sup>の成績よりもやや広がっていたが、MIC<sub>50</sub>は ≤0.015 µg/mL、MIC<sub>90</sub>は 0.06 µg/mL であり、表ホ-3 の MIC 値に近似していた。さらに、図ホ-5 に示したように、村上らの AMPC 耐性菌率の年次推移を調査した報告でも耐性菌は 10 年間で 336 例中わずか 1 例であった。このように、ごく少数の AMPC 耐性菌が報告されているだけであり、表ホ-3 の成績が得られた 1990 年前後と比較して、AMPC の場合には MIC 分布が変化するものの、現在の分離頻度では MIC 値 (MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub>) の変化は小さいと考えられる。

---

1) Glupczynski Y., Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* : a global overview, *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, July-September 1998, vol.LXI

2) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 9th informational supplement. 1999, M100-S9

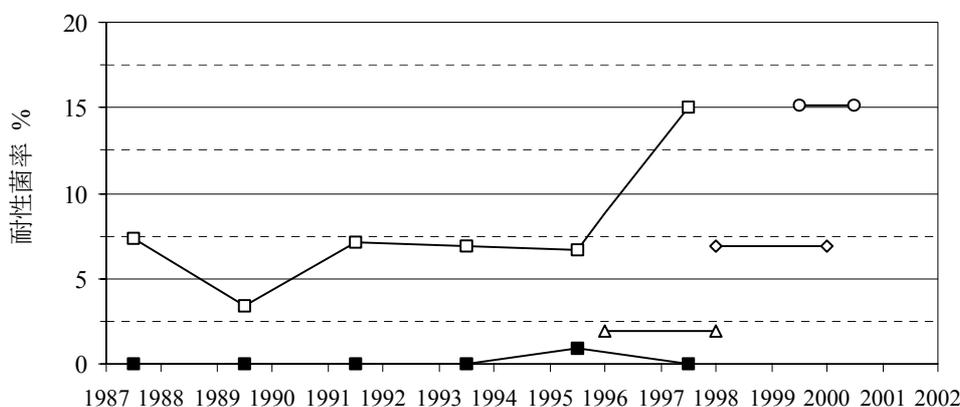
3) タケプロンカプセル、アモリンカプセル及び細粒、パセトシンカプセル及び錠、サワシリンカプセル及び錠、アモピシリンカプセル、ワイドシリン細粒、アモキシシリンカプセル「トーワ」、クラリス錠及びクラリシッド錠、ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更申請：新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財)日本薬剤師センター

4) 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*, 1999, 57, 81-86

表ホ-15 国内における *H. pylori* 臨床分離株の CAM 及び AMPC の MIC 値

試験種別 (資料番号)	村上らの試験 (引用文献 1)	SJHP	LAC 第Ⅲ相試験 (引用文献 2)	国内第Ⅲ相試験	
実施時期 (年)	～1993	1996～1998	1998～2000	2000	
CAM ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC 分布域	0.05～12.5	$\leq 0.025\sim 6.25$	$\leq 0.025\sim 50$	$\leq 0.015\sim 128$
	MIC <sub>50</sub>	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.12
	MIC <sub>80</sub>	—	0.05	$\leq 0.025$	0.25
	MIC <sub>90</sub>	0.05	0.1	0.05～0.1	32
AMPC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC 分布域	0.025～0.10	$\leq 0.025\sim 0.1$	$\leq 0.025\sim 0.2$	$\leq 0.015\sim 1$
	MIC <sub>50</sub>	0.025	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.015$
	MIC <sub>80</sub>	—	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.03
	MIC <sub>90</sub>	0.025	0.05	$\leq 0.025\sim 0.05$	0.06

\* : LPZ+AMPC+CAM の第Ⅲ相試験 (437 例の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者の胃前庭部及び胃体部からそれぞれ採取した)



図ホ-5 国内における *H. pylori* 臨床分離株の CAM 及び AMPC の耐性菌率の年次推移 (村上ら<sup>1)</sup>, 一部改変)

CAM (□) 及び AMPC (■) ; 村上ら<sup>1)</sup> の成績, CAM (○) ; 国内第Ⅲ相試験, CAM (◇) ; LAC 第Ⅲ相試験<sup>2)</sup>, CAM (△) ; SJHP。CAM 及び AMPC 耐性菌は, 各々 MIC が  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  及び  $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$  と設定し, 耐性菌率を% (耐性菌数/検査菌数) で表した。

### 3) 日本及び海外の *H. pylori* 臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の抗菌活性の比較

2000 年に日本で実施された 3 剤併用除菌療法の国内第Ⅲ相臨床試験 (OPZ+AMPC+CAM) と, 1995～1996 年に欧州で実施された 3 剤併用除菌試験 MACH2 で得られた *H. pylori* 臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の MIC 値を比較検討した。

1) 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*, 1999, 57, 81-86  
 2) タケプロンカプセル, アモリンカプセル及び細粒, パセトシンカプセル及び錠, サワシリンカプセル及び錠, アモピシリンカプセル, ワイドシリン細粒, アモキシシリンカプセル「トーワ」, クラリス錠及びクラリスッド錠, 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 : 新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財)日本薬剤師センター

### (1) 国内第Ⅲ相臨床試験（日本の臨床分離株）

*H. pylori* 臨床分離株は、除菌治療2週間前に胃生検によって胃前庭部及び胃体部から採取、分離された225株を用いた。胃生検組織より分離された *H. pylori* は深冷凍庫にて-80℃で保存後、集中測定施設に送付され、菌種の同定の再確認が行われた<sup>1)</sup>。-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に接種し、35℃、微好気条件下で72時間培養を行った。*H. pylori* に対するCAM及び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、AMPC及びCAMのMIC値を判定した<sup>2)</sup>。

### (2) 3剤併用除菌試験MACH2（欧州の臨床分離株）

欧州の *H. pylori* 臨床分離株は、十二指腸潰瘍患者を対象としたMACH2試験において、除菌治療前1週間以内に胃生検によって胃幽門部及び胃体部から採取され、深冷凍庫で-70℃にて保存され、集中測定施設に送付された。-70℃にて保存された各菌液は、溶解後、微好気条件、37℃、12日間培養して、菌種の同定を行った。寒天培地にて前培養した各試験菌を掻き取り、McFarland No.3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、培養ジャーを用いて、微好気（GasPak）、35℃、48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、AMPC及びCAMのMIC値を判定した<sup>3)</sup>。

**結果：**日本及び欧州の *H. pylori* 臨床分離株に対するAMPC及びCAMのMICを表ホ-16に示した。日本の *H. pylori* 臨床分離株に対するCAMのMIC分布を図ホ-6、欧州の *H. pylori* 臨床分離株に対するCAMのMIC分布を図ホ-7に示した。

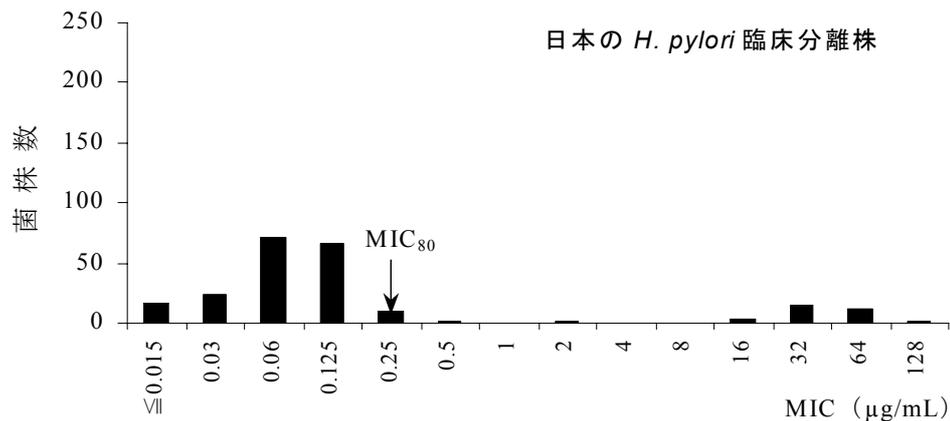
なお、表ホ-16には、1996～1998年に実施された3剤除菌療法のSJHP で得られた日本の *H. pylori* 臨床分離株に対するAMPC及びCAMのMIC、並びに1998～2000年に実施された他のPPI（ランソプラゾール）の3剤除菌療法の国内第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>の日本の *H. pylori* 臨床分離株に対するAMPC及びCAMのMICも示した。

- 
- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 9th informational supplement. 1999, M100-S9
  - 2) 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CAM及びAMPCのブレイクポイント制定に関する報告書, 2000
  - 3) Megraud F. et al., Antimicrobial Susceptibility Testing of *Helicobacter pylori* in large Multicenter Trial : the MACH 2 Study, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43, 2747-2752
  - 4) タケプロンカプセル, アモリンカプセル及び細粒, パセトシンカプセル及び錠, サワシリンカプセル及び錠, アモピシリンカプセル, ワイドシリン細粒, アモキシシリンカプセル「トーワ」, クラリス錠及びクラリシッド錠, 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：新薬承認情報集 平成12年No.41 (財)日本薬剤師センター

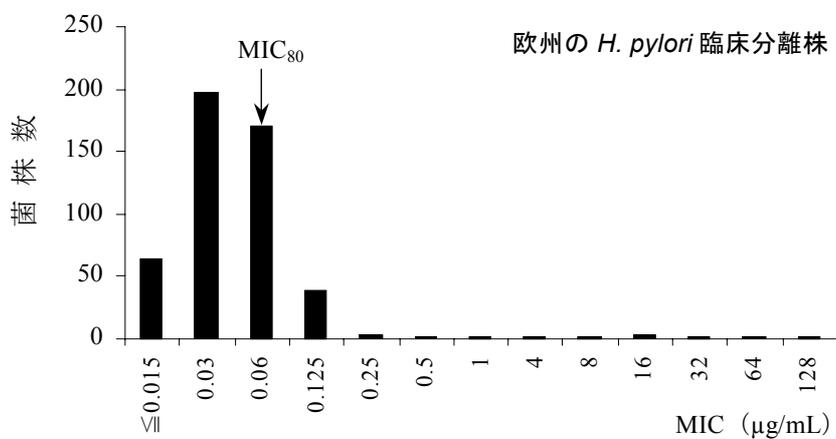
表ホ-16 日本及び海外の *H. pylori* 臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の抗菌活性 ( $\mu\text{g/mL}$ )

薬剤	試験番号	国	株数	分布域	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
AMPC	MACH2	欧州	486	0.0035~0.5	0.03	0.06	0.125
	SJHP	日本	105	$\leq 0.025 \sim 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.05
	LAC 第Ⅲ相試験*	日本	706	$\leq 0.025 \sim 0.2$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025 \sim 0.05$
	国内第Ⅲ相試験	日本	225	$\leq 0.015 \sim 1$	$\leq 0.015$	0.03	0.06
CAM	MACH2	欧州	486	0.0015~128	0.03	0.06	0.125
	SJHP	日本	105	$\leq 0.025 \sim 6.25$	$\leq 0.025$	0.05	0.1
	LAC 第Ⅲ相試験*	日本	706	$\leq 0.025 \sim 50$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.05~0.1
	国内第Ⅲ相試験	日本	225	$\leq 0.015 \sim 128$	0.12	0.25	32

\* : LPZ+AMPC+CAM の第Ⅲ相試験 (437 例の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者の胃前庭部及び胃体部からそれぞれ採取した)



図ホ-6 国内第Ⅲ相試験での日本の *H. pylori* 臨床分離株に対する CAM の MIC 分布



図ホ-7 MACH2 試験での欧州の *H. pylori* 臨床分離株に対する CAM の MIC 分布

### (3) AMPC に対する感受性

国内第Ⅲ相試験 での日本の臨床分離株の AMPC の MIC 分布域は $\leq 0.015 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ であり、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ $\leq 0.015$ 、0.03、0.06  $\mu\text{g/mL}$ と小さく、SJHP 試験 及びランソプラゾールの国内第Ⅲ相試験<sup>1)</sup>における日本の臨床分離株の MIC 分布域、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>、並びに欧州で実施された MACH2 試験 での臨床分離株の MIC 分布域、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>ともほぼ一致していた(表ホ-16)。最近、海外で耐性菌の報告が少数例あるものの<sup>2)</sup>、日本と海外で *H. pylori* 臨床分離株に対する AMPC の感受性はほぼ同程度と考えられた。

### (4) CAM に対する感受性

国内第Ⅲ相試験 における日本の臨床分離株(2000年収集)に対する CAM の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及び MIC<sub>90</sub>は、それぞれ 0.12、0.25 及び 32  $\mu\text{g/mL}$ で、MIC<sub>50</sub>と MIC<sub>80</sub>は小さかったが、MIC<sub>90</sub>は大きく、CAM 感受性の低下傾向が示された(表ホ-16)。CAM の MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ の株を CAM 耐性と定義すると<sup>3)</sup>、CAM 耐性を示した症例は 15.1% (34/225 例)であった。図ホ-6に示したように大きい MIC<sub>90</sub>値は高い頻度の CAM 耐性菌の存在によるものと考えられた。また、1996~1998年に実施された3剤除菌療法の SHJP 及び1998~2000年に実施された他の国内3剤除菌療法試験(LAC 第Ⅲ相試験)の MIC の結果では、CAM の MIC は小さく、CAM 耐性菌の出現率も低かった(表ホ-16、図ホ-5)。

一方、欧州の *H. pylori* 臨床分離株(MACH2: 1995~1996年収集)では、CAM の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及び MIC<sub>90</sub>は、それぞれ 0.03、0.06 及び 0.125  $\mu\text{g/mL}$ といずれも小さく、CAM 耐性を示した症例は 1.9% (9/486 株)であった(表ホ-16、図ホ-7)。しかしながら、欧米においても過去10年間における CAM 耐性菌出現の年次推移が調査されており、CAM 耐性菌検出率は1994年以前では10%以下であったが、1995~1997年では米国、フランス、スペイン等の国で10%以上と報告されており、近年 CAM 耐性菌の検出率の増加傾向が認められている<sup>4)</sup>。従って、MIC<sub>90</sub>値については欧米においても日本同様、近年大きくなってきており、これは CAM 耐性菌の増加傾向を反映したものと推察される。これらのことから、欧米においても日本同様、CAM の MIC<sub>50</sub>と MIC<sub>80</sub>は小さく、欧米と日本の CAM に対する感受性に大きな違いはないと考えられた。

- 
- 1) タケプロンカプセル、アモリンカプセル及び細粒、パセトシンカプセル及び錠、サワシリンカプセル及び錠、アモピシリンカプセル、ワイドシリン細粒、アモキシシリンカプセル「トーワ」、クラリス錠及びクラリスッド錠、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：新薬承認情報集 平成12年 No.41 (財)日本薬剤師センター
  - 2) Zwet AAV. et al., Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*, *Lancet*, 1998, 352, 1595
  - 3) 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 CAM 及び AMPC のブレイクポイント制定に関する報告書, 2000
  - 4) Glupczynski Y., Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview, *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, July-September 1998, vol.LXI

国内第Ⅲ相試験における医療機関別CAM耐性率及びそれらの症例の除菌状況を表ホ-17に示す。本試験においてCAM耐性症例の割合が高かった理由として、一部の施設においてCAMの一次耐性率が極端に高かったことが考えられる。CAM耐性率が高い医療機関では組入れ症例の40.0%（6/15例）がCAM耐性症例であった。今回の治験では、PPIとAMPC及びCAMの組み合わせによる3剤併用除菌療法の既往のある症例は除菌効果が期待できないため被験者への倫理的配慮より除外したが、それ以外の組み合わせによる除菌療法の既往は除外しなかったことから過去にCAMを含む除菌療法で除菌に失敗した症例が本試験に組入れられている可能性が考えられた。そこでCAM耐性症例34例について過去の除菌経験及びCAM使用経験について調査した結果、過去に除菌経験のあった症例は 〃 の1例（〃 OPZ+CAM+次硝酸ビスマスによる除菌経験あり）のみで、CAM使用経験については明らかに使用されたもの1例（以前婦人科でCAM使用）、マクロライド系抗菌剤使用の可能性が3例（「喘息あり。このためCAM内服?」、「肺気腫に対しておそらくマクロライド」、「7年前に耳鼻科で副鼻腔炎に対してマクロライド使用」：以上カルテに記載）であった。他の症例についてはCAM耐性獲得原因について明確にできなかったが、一般感染症に対してCAMを使用された可能性が考えられる。

表ホ-17 医療機関別CAM耐性率

医療機関名	組入れ症例数	CAM耐性率		CAM耐性症例の除菌率
		例数	%	
	22	2	9.1	0/2 (0.0)
	23	2	8.7	1/2 (50.0)
	20	3	15.0	2/3 (66.7)
	40	8	20.0	3/8 (37.5)
	14	1	7.1	0/1 (0.0)
	33	3	9.1	2/3 (66.7)
	13	1	7.7	0/1 (0.0)
	20	1	5.0	0/1 (0.0)
	2	0	0.0	—
	15	6	40.0	4/6 (66.7)
	7	1	14.3	0/1 (0.0)
	16	6	37.5	1/6 (16.7)
合計	225	34	15.1	13/34 (38.2)

#### 4) 3 剤併用除菌療法における CAM 及び AMPC の胃粘液層への移行性

##### (1) CAM の胃粘液層への移行性

欧米健康成人に CAM (500 mg を 1 日 3 回) を単独又は OPZ (40 mg を 1 日 1 回) との併用で 6 日間反復経口投与した試験において、5 日目の単独又は OPZ との併用投与後の血漿中濃度、胃幽門部、胃底部及び胃粘液中の CAM 濃度が検討された (値は  $\mu\text{g/g} = \mu\text{g/mL}$  として示した) (p.177: 「へ. 3. 3) (2) ②CAM」の項参照)。CAM 単独投与群における胃幽門部、胃底部での CAM 濃度は、血漿中濃度に比して約 2~5 倍高かった。胃粘液中での CAM 濃度は血漿中濃度とほぼ同様であった。一方、OPZ との併用投与下では、胃幽門部、胃底部での CAM 濃度は、CAM 単独投与時に比してわずかに高い程度であった。胃粘液中での CAM 濃度は顕著に上昇し、CAM 単独投与時に比して約 20 倍の高い濃度を示し、投与後 2 時間で  $39 \pm 33 \mu\text{g/mL}$  (平均 $\pm$ 標準偏差)、投与後 6 時間でも  $25 \pm 20 \mu\text{g/mL}$  (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。また、欧米健康成人に CAM 500 mg を静脈内に 1 時間持続注入したときの胃液、血漿中の CAM 濃度が検討され、胃液中 CAM の  $C_{\text{max}}$  は血漿中濃度に比して約 2 倍、 $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$  は約 4 倍高く、血流から胃粘液層への高い移行性が示唆された。なお、本試験において、OPZ 40 mg の併用投与により、血漿中及び胃液中 CAM の  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$  共に変化しないことが報告されている。

以上、経口投与後の CAM の胃粘液層 (胃粘液) への移行経路は、血流を介した移行と胃内腔からの直接移行の 2 経路があると考えられる。OPZ との併用によって、CAM の血流を介した移行は影響されないが、胃内腔から胃粘液層への直接移行が著しく増加し、胃粘液層での CAM 濃度は約 20 倍上昇する。

##### (2) AMPC の胃粘液層への移行性

欧米人患者に AMPC を静脈内又は経口投与した試験において、静脈内投与では AMPC は胃粘膜 (胃粘液層を含む) 及び胃液中に検出されたが、その濃度は血清中濃度に比べてわずかであった<sup>1)</sup>。一方、AMPC は 1000 mg 経口投与後 30 分で胃幽門部及び胃底部の胃粘膜 (胃粘液層を含む) にそれぞれ  $550 \pm 220 \mu\text{g/mL}$  (平均 $\pm$ 標準誤差) 及び  $330 \pm 80 \mu\text{g/mL}$  検出された (値は  $\mu\text{g/g} = \mu\text{g/mL}$  として示した)<sup>1)</sup>。また、欧米人患者に AMPC 500 mg を経口投与した別の試験において、胃粘膜 (胃粘液層を含む) の AMPC 濃度は患者間のバラツキが大きい、投与後 47~120 分では  $15 \sim 322 \mu\text{g/mL}$  以上の範囲と報告されている (p.175: 「へ. 3. 3) (2) ①AMPC」の項参照)。

以上、静脈内投与後、AMPC は血流を介して胃粘液層に移行するが、その濃度は血清中濃

1) Lamouliatte H. et. al : Pharmacokinetics of oral and intravenous amoxycillin in human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1992, 102, A107

度に比べてわずかであると考えられる。一方、経口投与後の AMPC は主として胃内腔から胃粘液層へ直接移行するものと考えられる。

なお、最近マイクロオートラジオグラム法を用いて、ラットにおける  $^{14}\text{C}$  標識 CAM 及び  $^{14}\text{C}$  標識 AMPC の胃組織内分布様式が検討され<sup>1)・2)</sup>、上記の臨床試験結果からの考察を裏付ける結果が得られている。すなわち、経口投与された  $^{14}\text{C}$  標識 CAM は、胃内腔からの直接移行“浸透”と血流を介した移行“分泌”の両方の経路により、 $^{14}\text{C}$  標識 AMPC は主に胃内腔からの直接移行“浸透”により、*H. pylori* の生息部位である胃粘液層及び胃粘膜細胞内に分布することが示唆された<sup>1)</sup>。また、 $^{14}\text{C}$  標識 CAM と  $^{14}\text{C}$  標識 AMPC は共に、PPI との 3 剤併用により、主として胃内腔からの直接移行“浸透”を介して、胃粘液層及び胃粘膜組織への分布が増加することが示唆された<sup>2)</sup>。

以上の(1)及び(2)における考察により、AMPC 及び CAM の胃粘膜及び胃粘液層への移行経路には胃内腔からの直接移行“浸透”と血流を介した移行“分泌”の 2 経路が存在するが、OPZ との 3 剤併用除菌療法においては、主として胃内腔からの直接移行“浸透”により、AMPC 及び CAM の胃粘液層及び胃粘膜細胞内への分布が増加するものと考えられる。

### 5) 3 剤併用除菌療法における AMPC 及び CAM の胃粘液層での濃度推移

日本人健康成人男子を対象にして、OPZ 20 mg, AMPC 750 mg 及び CAM 400 mg (低用量群; 国内予測用量)、並びに OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 500 mg (高用量群; 海外承認用量) を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与し、6 日目朝の投与 2 時間及び 6 時間後の血液、胃組織及び胃粘液中の抗菌剤濃度が検討された (p.170: 「へ. 3. 3) 標的部位近傍への抗菌剤の分布」の項参照)。投与 2 時間後における AMPC 及び CAM 濃度は低用量群と高用量群共に、血液及び胃組織に比べて、胃粘液中で高く、それぞれ低用量群  $924 \pm 900 \mu\text{g/mL}$ 、高用量群  $840 \pm 802 \mu\text{g/mL}$ 、及び低用量群  $298 \pm 364 \mu\text{g/mL}$ 、高用量群  $551 \pm 851 \mu\text{g/mL}$  であり、両群で顕著な違いは認められなかった (平均 $\pm$ 標準偏差)。また、投与 6 時間後においても、胃粘液中に AMPC は低用量群  $1.8 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ 、高用量群  $7.5 \pm 7.7 \mu\text{g/mL}$ 、CAM は低用量群  $13.1 \pm 6.9 \mu\text{g/mL}$ 、高用量群  $43.4 \pm 23.9 \mu\text{g/mL}$  検出された (表ホ-18)。

一方、(1)の結果より、欧米人健康男子を対象にして、OPZ 40mg (1 日 1 回) 及び CAM 1500 mg (500 mg を 1 日 3 回) を 6 日間反復経口投与後における胃粘液層の CAM 濃度は投与後 2 時間で  $39 \mu\text{g/mL}$  であり、投与後 6 時間では  $25 \mu\text{g/mL}$  であった。また、(2)の結果より欧米人患者に AMPC 1000 mg を 1 日 1 回経口投与後における胃粘膜 (胃粘液層を含む) の AMPC 濃度は投与後 30 分で  $330 \sim 550 \mu\text{g/mL}$  であった。

以上、3 剤併用除菌療法における抗菌剤 AMPC と CAM の胃粘液層 (胃粘液) への移行に

1) 遠藤 裕美 ほか, 第 6 回日本ヘリコバクター学会年会抄録集 2000, P.151

2) 遠藤 裕美 ほか, 第 5 回日本ヘリコバクター学会年会抄録集 1999, P.163

については、日本人の低用量（国内予測用量）群と高用量（海外承認用量）群の間で顕著な違いはなかった。

表ホ-18 日本人の3剤併用除菌療法における胃粘液層でのAMPC及びCAM濃度

投与薬物及び投与量 (1日2回, 7日間, 経口投与, 6日目朝投与後採取)		胃粘液層濃度 (µg/mL)			
		AMPC		CAM	
		投与2時間後	投与6時間後	投与2時間後	投与6時間後
低用量群 (国内予測用量)	OPZ 20 mg+ CAM 400 mg+ AMPC 750 mg	924 ± 900	1.8 ± 1.7	298 ± 364	13.1 ± 6.9
高用量群 (海外承認用量)	OPZ 20 mg+ CAM 500 mg+ AMPC 1000 mg	840 ± 802	7.5 ± 7.7	551 ± 851	43.4 ± 23.9

結果は平均±標準偏差を示す。

### 6) 3剤併用除菌療法における *H. pylori* 除菌効果に対する細菌学的考察

1) 及び2) で考察したように、日本人の3剤併用除菌療法において、AMPC及びCAMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub> (表ホ-16), 並びに胃粘液層 (胃粘液) でのAMPC及びCAMの濃度を検討した (表ホ-18)。

日本人にOPZ 20 mg+CAM 400 mg+AMPC 750 mg又はOPZ 20 mg+CAM 500 mg+AMPC 1000 mgの低用量 (国内予測用量) 群と高用量 (海外承認用量) 群を1日2回経口投与したとき、胃粘液層でのAMPC濃度は、それぞれ投与2時間後で924 µg/mL及び840 µg/mL, 投与6時間後で1.8 µg/mL及び7.5 µg/mLであった。国内第Ⅲ相試験での臨床分離株に対するAMPCのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、それぞれ≤0.015 µg/mL, 0.03 µg/mL及び0.06 µg/mLとAMPCは強い抗菌力を示した。OPZ 20 mg 1日2回投与中の胃内平均pHが5.4であり、MICがpH 5.5では中性付近の値の約2~4倍となることを考慮しても (p.107: 表ホ-4 参照), 胃粘液層でのAMPC濃度は低用量群と高用量群共に投与6時間後においても *H. pylori* 除菌に十分な濃度と考えられる。

一方、胃粘液層でのCAM濃度は、上記の低用量群と高用量群でそれぞれ投与2時間後で298 µg/mL及び551 µg/mL, 投与6時間後で13 µg/mL及び43 µg/mLであった。国内第Ⅲ相試験での臨床分離株に対するCAMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.12, 0.25及び32 µg/mLであった。本試験ではCAM耐性 (MIC≥1 µg/mL) を示す症例は15.1% (34/225例) であったため、CAMのMIC<sub>90</sub>は大きかったが、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>80</sub>は小さく、CAMは強い抗菌力を示した。CAMの抗菌力がpHの影響を受け、MICがpH 5.5では中性付近の約16倍となることを考慮しても (p.107: 表ホ-4 参照), 胃粘液層のCAM濃度は低用量群と高用量群共にCAM感受性菌 (MIC < 1 µg/mL) の除菌に十分な濃度と考えられる。

以上、日本人の3剤併用除菌療法において、低用量（国内予測用量）群 OPZ 20 mg+CAM 400 mg+AMPC 750 mg 及び高用量（海外承認用量）群 OPZ 20 mg+CAM 500 mg+AMPC 1000 mg（1日2回、7日間）のいずれにおいても、胃粘液層（胃粘液）での AMPC 及び CAM 濃度は共に *H. pylori* の除菌に有効な濃度と考えられる。