

2) 国内における臨床試験

(1) 第 I 相臨床試験

本邦において第 I 相臨床試験を 実施した。

なお、薬物動態については「へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄」の項に記載した。

① 2 剤療法における第 I 相試験

i) OPZ-AMPC 併用単回投与試験(Hp-OA1)

海外での成績から日本での臨床用量は OPZ 40 mg と AMPC 2000 mg/日以内と推定されたため、本治験では OPZ は 40 mg まで、AMPC は 1000 mg までの用量を投与した。

健康成人男子志願者 10 例を対象に 1 週間以上の休薬期間において、OPZ 20 mg+AMPC 500 mg (Step1) , OPZ 40 mg+AMPC 750 mg (Step2) , OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg (Step3) の順に、絶食下に経口投与した。

単回投与試験の方法及び成績を表ト-11-1 に、試験スケジュールを表ト-11-2 に示す。

その結果、治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として最低用量群 1 例に泥状便・倦怠 (感) , 最高用量群 1 例に下腹部痛・軟便が認められたが、特に臨床上問題となる症例はみられず、OPZ 40 mg 及び AMPC 1000 mg までの 2 剤併用単回投与において忍容性に問題はないと考えられた (表ト-11-3) 。

表ト-11-1 OPZ 及び AMPC 併用による単回投与試験の方法及び成績

| 項目 | 内容 |
|-------|--|
| 試験の目的 | 健康成人男子志願者を対象に OPZ, AMPC 単回併用投与による安全性及び薬物動態を検討する |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対象 | 健康成人男子志願者 10 例 (20~24 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, AMPC 250 mg カプセル |
| 投与方法 | Step1 : OPZ 20 mg+AMPC 500 mg Step2 : OPZ 40 mg+AMPC 750 mg Step3 : OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg 絶食下で単回経口投与 同一被験者に 1 週間以上の休薬期間において Step1-3 の順に投与 |

表ト-11-1 OPZ 及び AMPC 併用による単回投与試験の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | |
|--------------|---|--|
| 観察及び 検査項目 | <p>診察</p> <p>生理学的検査：体重，血圧，脈拍数，体温</p> <p>心電図（12誘導）</p> <p>眼科検査（視力検査及び眼底所見）</p> <p>聴力検査</p> <p>自他覚症状</p> <p>臨床検査：血液学的検査（白血球数，白血球分類，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット，血小板数）</p> <p>血液生化学的検査（血糖，総コレステロール，中性脂肪，総蛋白，アルブミン，A/G，BUN，尿酸，クレアチニン，総ビリルビン，GOT，GPT，γ-GTP，LDH，ALP，LAP，CPK，Amy，Na，K，Cl）</p> <p>尿検査（比重，pH，糖，蛋白，潜血，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン，沈渣）</p> <p>OPZ 未変化体及び代謝物，AMPC 未変化体の血中濃度</p> <p>OPZ 未変化体及び代謝物，AMPC 未変化体の尿中排泄率</p> | |
| 治験総括医師 | | |
| 実施施設名 | | |
| 試験期間 | | |
| 試験結果 | 生理学的検査 | 異常変動なし |
| | 心電図 | 異常なし |
| | 眼科検査 | 異常変動なし |
| | 聴力検査 | 異常変動なし |
| | 自他覚症状 | 表ト-11-3 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象は最低用量群で泥状便・倦怠（感）が1例に，最高用量群で下腹部痛・軟便が1例に認められたが，いずれも軽度で特に処置を必要とするものではなかった。 |
| | 臨床検査 | 本剤に起因すると考えられる異常変動なし（表ト-11-4） |

表ト-11-4 臨床検査値異常変動

| Step | 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|------|--------|----|--------------------------------|---------|-----------|-----------|-------|----|--------------------|
| | | | | 投与前 | 投与後 | 1 週後 | | | |
| 1 | 2□ | | 総蛋白の低下 (g/dL) | 7.3 | 6.5 | 6.3 (L) | 6.9 | なし | 関連なし |
| | | | 尿比重の上昇 | 1.030 | 1.026 | 1.032 (H) | 1.030 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | CPKの上昇 (IU/L/37°C) | 100 | 99 | 200 (H) | 123 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | 白血球数の減少 (/μL) | 4100 | 6800 | 3800 (L) | 5200 | なし | 関連なし |
| | | | 総蛋白の低下 (g/dL) | 7.0 | 7.0 | 6.0 (L) | 7.7 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | 中性脂肪の上昇 (mg/dL) | 198 (H) | 270 (H) | 67 | — | なし | 関連なし |
| | | | CPKの低下 (IU/L/37°C) | 60 | 56 (L) | 100 | — | なし | 関連なし |
| | | | 尿比重の上昇 | 1.024 | 1.020 | 1.033 (H) | 1.030 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | 赤血球数の増加 (×10 ⁴ /μL) | 584 | 581 | 604 (H) | 581 | なし | 関連なし |
| | | | 総蛋白の低下 (g/dL) | 6.7 | 6.9 | 6.3 (L) | 7.1 | なし | 関連なし |
| | | | CPKの低下 (IU/L/37°C) | 58 | 52 (L) | 55 (L) | 61 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | 白血球数の増加 (/μL) | 6300 | 5900 | 8600 (H) | 7400 | なし | 関連なし |
| | | | 尿比重の上昇 | 1.030 | 1.020 | 1.034 (H) | 1.030 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | CPKの低下 (IU/L/37°C) | 57 | 54 (L) | 71 | — | なし | 関連なし |
| 2 | 2□ | | 尿比重の上昇 | 1.026 | 1.032 (H) | — | 1.030 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | 中性脂肪の上昇 (mg/dL) | 213 (H) | 220 (H) | — | 140 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | CPKの低下 (IU/L/37°C) | 53 (L) | 44 (L) | — | 61 | なし | 関連なし |
| | 2□ | | CPKの低下 (IU/L/37°C) | 124 | 55 (L) | — | 168 | なし | 関連なし |

Step1 : OPZ 20 mg+AMPC 500 mg, Step2 : OPZ 40 mg+AMPC 750 mg, Step3 : OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg

— : 未実施, (L) : 基準外低値, (H) : 基準外高値

1) 因果関係 : 関連なし, 関連不明, 関連ないともいえない, 多分関連あり, 明らかに関連あり

表ト-11-4 臨床検査値異常変動 (つづき-1)

| Step | 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|------|--------|-----------------------|------------------------|--------|----------|-----------|------|------|--------------------|
| | | | | 投与前 | 投与後 | 1 週後 | | | |
| 3 | | 2□ | 尿比重の上昇 | 1.026 | 1.028 | 1.034 (H) | — | なし | 関連なし |
| | | 2□ | 総蛋白の低下 (g/dL) | 6.8 | 6.3 (L) | 6.8 | — | なし | 関連なし |
| | | | 尿比重の上昇 | 1.030 | 1.020 | 1.038 (H) | — | なし | 関連なし |
| | | 2□ | 白血球数の減少 (/μL) | 4500 | 6400 | 3600 (L) | 4000 | なし | 関連なし |
| | | | BUNの低下 (mg/dL) | 8 | 7 (L) | 12 | — | なし | 関連なし |
| | | | 総コレステロールの低下 (mg/dL) | 120 | 115 (L) | 126 | — | なし | 関連なし |
| | | 2□ | 総蛋白の低下 (g/dL) | 7.0 | 6.3 (L) | 7.0 | — | なし | 関連なし |
| | | | A/Gの上昇 | 2.04 | 2.32 (H) | 2.04 | — | なし | 関連なし |
| | | | BUNの上昇 (mg/dL) | 19 | 15 | 24 (H) | 10 | なし | 関連なし |
| | | | 尿酸の上昇 (mg/dL) | 6.8 | 6.6 | 7.8 (H) | 6.6 | なし | 関連なし |
| | | | 中性脂肪の低下 (mg/dL) | 49 | 53 | 37 (L) | — | なし | 関連なし |
| | | 2□ | EOSの上昇 (%) | 6 | 8 (H) | 5 | — | なし | 関連なし |
| | | 2□ | BUNの低下 (mg/dL) | 8 | 11 | 6 (L) | — | なし | 関連なし |
| | | | 尿pHの上昇 | 5.0 | 8.0 (H) | 6.0 | — | なし | 関連なし |
| | | 2□ | CPKの上昇 (IU/L/37°C) | 53 (L) | 168 | 269 (H) | — | なし | 関連なし |
| | 尿pHの上昇 | | 6.5 | 6.0 | 8.0 (H) | — | なし | 関連なし | |
| | 2□ | CPKの低下 (IU/L/37°C) | 209 (H) | 46 (L) | 191 | — | なし | 関連なし | |

Step1 : OPZ 20 mg+AMPC 500 mg, Step2 : OPZ 40 mg+AMPC 750 mg, Step3 : OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg

— : 未実施, (L) : 基準外低値, (H) : 基準外高値

1) 因果関係 : 関連なし, 関連不明, 関連ないともいえない, 多分関連あり, 明らかに関連あり

ii) OPZ-AMPC 併用反復投与試験 (Hp-OA2)

海外での用法・用量及び先に実施された第 I 相単回投与試験で忍容性が確認された用量 OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日を反復投与した。

健康成人男子志願者 20 例を 2 群に分け、第 I 期には OPZ 20 mg あるいは AMPC 750 mg を 1 日 2 回、7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 反復経口投与し、2 週間の休薬後、第 II 期 (2 剤併用期) には両群に OPZ 20 mg+AMPC 750 mg を 1 日 2 回、7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 反復経口投与した。

試験の方法及び成績を表ト-11-5 に、試験スケジュールを表ト-11-6 に示す。

その結果、2 剤併用期で軽度の副作用、臨床検査異常変動がみられたが、いずれも一過性で、OPZ 40 mg/日及び AMPC 1500 mg/日の 2 剤併用 7 日間反復投与において忍容性に問題はないと考えられた (表ト-11-7、表ト-11-8)。

表ト-11-5 OPZ 及び AMPC 併用による反復投与試験の方法及び成績

| 項 目 | 内 容 |
|-------|--|
| 試験目的 | 健康成人男子志願者を対象に、OPZ、AMPC 反復併用投与による安全性及び薬物動態を検討する |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対 象 | 健康成人男子志願者 20 例 (A 群 10 例, B 群 10 例) (20~29 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, AMPC 250 mg カプセル |
| 投与方法 | 第 I 期 : OPZ 20 mg/回 (A 群) 又は AMPC 750 mg/回 (B 群) を 1 日 2 回, 7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ), 食後経口投与 第 II 期 : 両群とも OPZ 20 mg+AMPC 750 mg/回を 1 日 2 回, 7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ), 食後経口投与 I 期と II 期間の休薬期間は 2 週間 なお, 2 群への割り付けに際して無作為化は行わなかった。 |

表ト-11-5 OPZ 及び AMPC 併用による反復投与試験の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | |
|--------------|--|--|
| 観察及び 検査項目 | <p>診察 生理学的検査：体重，血圧，脈拍数，体温 心電図（12誘導） 眼科検査（視力検査及び眼底所見） 聴力検査 自他覚症状 臨床検査：血液学的検査（白血球数，白血球分類，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット，血小板数，MCV，MCH，MCHC） 血液生化学的検査（血糖，総コレステロール，中性脂肪，総蛋白，アルブミン，A/G，BUN，尿酸，クレアチニン，総ビリルビン，GOT，GPT，γ-GTP，LDH，ALP，LAP，CPK，Amy，Na，K，Cl） 尿検査（比重，pH，糖，蛋白，潜血，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン，沈渣） OPZ 未変化体及び代謝物，AMPC 未変化体の血中濃度 OPZ 未変化体及び代謝物，AMPC 未変化体の尿中排泄率 遺伝子多型（CYP2C19）</p> | |
| 試験結果 | 生理学的検査 | 異常なし |
| | 心電図 | 異常なし |
| | 眼科検査 | 異常変動なし |
| | 聴力検査 | 異常変動なし |
| | 自他覚症状 | 表ト-11-7 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象は，OPZ 単独投与で頭がくらくらする1例，AMPC 単独投与で頭痛1例，併用投与で頭がくらくらする1例，胃重感及びゲップ1例であったが，いずれも軽度であった。併用投与の最終投与3日後にみられた中等度の水様便は前日からのアルコールの多飲によるもので，治験薬との因果関係は否定された。 |
| 臨床検査 | 表ト-11-8 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない臨床検査値異常変動は，肝機能検査値異常がOPZ 単独投与で10例中1例，AMPC 単独投与で10例中2例，併用投与で20例中7例にみられ，また白血球数減少が併用投与で20例中2例，白血球数増加が併用投与で20例中1例にみられたが，いずれも軽度で一過性の変動であった。 | |
| 治験総括医師 | | |
| 実施施設名 | | |
| 試験期間 | | |

表ト-11-7 自他覚症状一覧

| 投与薬剤 | 症例No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|------------------|-------|----|-------------|-------------|------------------|-------------------|-------------|-----------------|--------------------|
| OPZ 単独 | | 2□ | 頭がくらくらする | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1時間 13分後消失 | 関連不明 |
| | | | 頭がくらくらする | 投与2日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1時間 35分後消失 | 関連不明 |
| AMPC 単独 | | 2□ | 頭痛 | 投与2日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現6時間 30分後消失 | 関連不明 |
| OPZ + AMPC | | 2□ | 水様便 | 最終投与 3日後 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現2日後 消失 | 関連なし |
| | | | 咽頭痛 | 最終投与 3日後 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現2日後 消失 | 関連なし |
| | | 鼻汁 | 最終投与 4日後 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現4日後 消失 | 関連なし | |
| | | 2□ | 咳 | Ⅱ期入院前 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現12日後 消失 | 関連なし |
| | | | 頭がくらくらする | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2時間 40分後消失 | 関連ないとも いえない |
| | | 2□ | 胃重感 | 投与3日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2時間 30分後消失 | 関連不明 |
| ゲップ | 投与3日目 | | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2時間 30分後消失 | 関連不明 | | |

1) 程度：軽度，中等度，高度

2) 重篤度：重篤である，重篤でない

3) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

表ト-11-8 臨床検査値異常変動

| 投与 薬剤 | 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|------------------|-----------|------------------|----------------------|------|----------|-------|---------|------|--------|--------------------|
| | | | | 投与前 | 4日目 | 8日目 | 事後 | | | |
| OPZ 単独 | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 34 | 45(H) | 70(H) | — | 31 | なし | 多分関連あり |
| AMPC 単独 | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 23 | 25 | 61(H) | — | 27 | なし | 多分関連あり |
| | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 17 | 35 | 58(H) | — | 29 | なし | 多分関連あり |
| OPZ + AMPC | | 2□ | 白血球数の増加 (/μL) | 5900 | 5800 | 6700 | 9500(H) | 7100 | なし | 関連なし |
| | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 24 | 27 | 50(H) | 36 | — | なし | 多分関連あり |
| | | 2□ | GOTの上昇 (IU/L) | 25 | 27 | 48(H) | 25 | — | なし | 多分関連あり |
| | | | GPTの上昇 (IU/L) | 31 | 42(H) | 79(H) | 42(H) | 30 | なし | 多分関連あり |
| | | 2□ | GOTの上昇 (IU/L) | 23 | 26 | 45(H) | 25 | — | なし | 多分関連あり |
| | | | GPTの上昇 (IU/L) | 28 | 32 | 70(H) | 48(H) | 20 | なし | 多分関連あり |
| | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 28 | 20 | 34 | 38* | 11 | なし | 関連ないとも いえない |
| | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 26 | 28 | 35 | 42(H) | 37 | なし | 多分関連あり |
| | | 2□ | 白血球数の減少 (/μL) | 4000 | 4700 | 4000 | 3300(L) | 5200 | なし | 関連不明 |
| | | 2□ | 白血球数の減少 (/μL) | 4200 | 5000 | 4000 | 3100(L) | 4100 | なし | 関連不明 |
| | | 2□ | 白血球数の増加 (/μL) | 6500 | 11100(H) | 6300 | 8100 | — | なし | 関連不明 |
| | | | GPTの上昇 (IU/L) | 27 | 29 | 48(H) | 27 | — | なし | 多分関連あり |
| | | 2□ | CPKの上昇 (IU/L/37℃) | 141 | 106 | 124 | 393(H) | 167 | なし | 関連なし |
| | | 2□ | CPKの上昇 (IU/L/37℃) | 100 | 81 | 104 | 282(H) | 122 | なし | 関連なし |
| | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 12 | 12 | 38* | 16 | — | なし | 多分関連あり | |

—：未実施，(L)：基準外低値，(H)：基準外高値

*：基準範囲内であるが，異常変動と判定した。

1) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

iii) OPZ-CAM 併用単回投与試験 (Hp-OC1)

海外での成績から日本での臨床用量は OPZ 40 mg/日と CAM 1000 mg/日以内と推定され、海外の CAM は 250 mg 錠、国内の CAM は 200 mg 錠であることから、本治験では、OPZ は 40 mg まで、CAM は 800 mg までの用量とした。

健康成人男子志願者 6 例を対象に 1 週間以上の休薬期間をおいて、OPZ 20 mg+CAM 400 mg (Step1) , OPZ 40 mg+CAM 400 mg (Step2) , OPZ 40 mg+CAM 800 mg (Step3) の順に絶食下に経口投与した。試験の方法及び成績を表ト-11-9 に、試験スケジュールを表ト-11-10 に示す。

その結果、最高用量群で 6 例中 5 例に下痢がみられたが、いずれも一過性で特に処置を必要とすることなく消失し、OPZ 40 mg 及び CAM 800 mg までの 2 剤併用単回投与において忍容性に問題はないと考えられた (表ト-11-11, 表ト-11-12) 。

表ト-11-9 OPZ 及び CAM 併用による単回投与試験の方法及び成績

| 項 目 | 内 容 |
|-------|--|
| 試験目的 | 健康成人男子志願者を対象として、OPZ 及び CAM 単回併用投与による安全性及び薬物動態について検討する |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対 象 | 健康成人男子志願者 6 例 (21~26 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, CAM 200 mg 錠 |
| 投与方法 | Step1 : OPZ 20 mg+CAM 400 mg Step2 : OPZ 40 mg+CAM 400 mg Step3 : OPZ 40 mg+CAM 800 mg 絶食下で単回経口投与 同一被験者に 1 週間の休薬期間をおいて Step1~3 の順に投与 |

表ト-11-9 OPZ 及び CAM 併用による単回投与試験の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|--------|-------------------|-----|------|------|--------|------|--------|-------|---|------|---|
| 観察及び 検査項目 | <p>診察</p> <p>生理学的検査：体重，血圧，脈拍数，体温</p> <p>心電図（12誘導）</p> <p>眼科検査（視力検査及び眼底所見）</p> <p>聴力検査</p> <p>自他覚症状</p> <p>臨床検査：血液学的検査（白血球数，白血球分類，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット，血小板数）</p> <p>血液生化学的検査（血糖，総コレステロール，中性脂肪，総蛋白，アルブミン，A/G，BUN，尿酸，クレアチニン，総ビリルビン，GOT，GPT，γ-GTP，LDH，ALP，LAP，CPK，Amy，Na，K，Cl）</p> <p>尿検査（比重，pH，糖，蛋白，潜血，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン，沈渣）</p> <p>OPZ，CAM 未変化体及び代謝物の血中濃度</p> <p>OPZ，CAM 未変化体及び代謝物の尿中排泄率</p> <p>遺伝子多型（CYP2C19）</p> | | | | | | | | | | | | |
| 試験結果 | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="434 1061 625 1111">生理学的検査</td> <td data-bbox="625 1061 1398 1111">本剤に起因すると考えられる異常なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1111 625 1160">心電図</td> <td data-bbox="625 1111 1398 1160">異常なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1160 625 1209">眼科検査</td> <td data-bbox="625 1160 1398 1209">異常変動なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1209 625 1258">聴力検査</td> <td data-bbox="625 1209 1398 1258">異常変動なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1258 625 1433">自他覚症状</td> <td data-bbox="625 1258 1398 1433">表ト-11-11 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として延べ 18 例中 7 例に下痢が認められ，特に最高用量では，下痢が 6 例中 5 例にみられたが，いずれも一過性で特に処置を必要とすることなく消失した。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1433 625 1617">臨床検査</td> <td data-bbox="625 1433 1398 1617">表ト-11-12 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない異常変動として，総ビリルビンの上昇，Amy の上昇，白血球数及び白血球分類の異常変動がそれぞれ 1 例にみられた。</td> </tr> </table> | 生理学的検査 | 本剤に起因すると考えられる異常なし | 心電図 | 異常なし | 眼科検査 | 異常変動なし | 聴力検査 | 異常変動なし | 自他覚症状 | 表ト-11-11 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として延べ 18 例中 7 例に下痢が認められ，特に最高用量では，下痢が 6 例中 5 例にみられたが，いずれも一過性で特に処置を必要とすることなく消失した。 | 臨床検査 | 表ト-11-12 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない異常変動として，総ビリルビンの上昇，Amy の上昇，白血球数及び白血球分類の異常変動がそれぞれ 1 例にみられた。 |
| 生理学的検査 | 本剤に起因すると考えられる異常なし | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 | 異常なし | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | 異常変動なし | | | | | | | | | | | | |
| 聴力検査 | 異常変動なし | | | | | | | | | | | | |
| 自他覚症状 | 表ト-11-11 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として延べ 18 例中 7 例に下痢が認められ，特に最高用量では，下痢が 6 例中 5 例にみられたが，いずれも一過性で特に処置を必要とすることなく消失した。 | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 表ト-11-12 に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない異常変動として，総ビリルビンの上昇，Amy の上昇，白血球数及び白血球分類の異常変動がそれぞれ 1 例にみられた。 | | | | | | | | | | | | |
| 治験総括医師 | | | | | | | | | | | | | |
| 実施施設名 | | | | | | | | | | | | | |
| 試験期間 | | | | | | | | | | | | | |

表ト-11-11 自他覚症状一覧

| Step | 症例 No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|------|--------|------|---------------|---------------|------------------|-------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| 1 | | 2□ | 水様便 | 投与4時間 15分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回のみ 発現 | 多分関連あり |
| 2 | | 2□ | 腹痛 | 投与4時間 22分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現30分後 消失 | 多分関連あり |
| | | | 泥状便 | 投与6時間 22分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ 発現 | 多分関連あり |
| 3 | | 2□ | 泥状便 | 投与5時間 8分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ 発現 | 明らかに 関連あり |
| | | 2□ | 泥状便 | 投与4時間 56分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ 発現 | 明らかに 関連あり |
| | 2□ | 下腹部痛 | 投与3時間 14分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 排便後消失 | 明らかに 関連あり | |
| | | 水様便 | 投与3時間 14分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ 発現 | 明らかに 関連あり | |
| | 2□ | 腹痛 | 投与4時間 12分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1時間20 分後消失 | 明らかに 関連あり | |
| | | 水様便 | 投与4時間 12分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回発現後 消失 | 明らかに 関連あり | |
| | 2□ | 水様便 | 投与4時間 20分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回のみ 発現 | 明らかに 関連あり | |
| | | 咳 | 最終投与 4日後 | — | 重篤でない | あり (市販風邪薬) | 発現2日後 軽減 | 関連なし | |
| | | 頭痛 | 最終投与 4日後 | — | 重篤でない | あり (市販風邪薬) | 発現2日後 軽減 | 関連なし | |

Step1 : OPZ 20 mg+CAM 400 mg, Step2 : OPZ 40 mg+CAM 400 mg, Step3 : OPZ 40 mg+CAM 800 mg

1) 程度 : 軽度, 中等度, 高度, — は判定されず

2) 重篤度 : 重篤である, 重篤でない

3) 因果関係 : 関連なし, 関連不明, 関連ないともいえない, 多分関連あり, 明らかに関連あり

表ト-11-12 臨床検査値異常変動

| Step | 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|------|-----------|----|-----------------------|-------|----------|-------|----|--------------------|
| | | | | 投与前 | 投与後 | 1 週後 | | |
| 2 | | 2□ | 総ビリルビンの上昇 (mg/dL) | 1.0 | 1.5(H) | 0.9 | なし | 関連不明 |
| | | 2□ | Amy の上昇 (somogyiU) | 188 | 235(H) | 175 | なし | 関連不明 |
| 3 | | 2□ | 白血球数の増加 (μ L) | 7200 | 12500(H) | 6800 | なし | 関連不明 |
| | | | 好中球の上昇 (%) | 36(L) | 76(H) | 39(L) | なし | 関連不明 |
| | | | リンパ球の低下 (%) | 58(H) | 19 | 55(H) | なし | 関連不明 |

Step1 : OPZ 20 mg+CAM 400 mg, Step2 : OPZ 40 mg+CAM 400 mg, Step3 : OPZ 40 mg+CAM 800 mg

(L) : 基準外低値, (H) : 基準外高値

1) 因果関係 : 関連なし, 関連不明, 関連ないともいえない, 多分関連あり, 明らかに関連あり

iv) OPZ-CAM 併用反復投与試験 (Hp-OC2)

海外の承認状況と単回投与の安全性を考慮し、健康成人男子志願者 12 例を 2 群に分け、第 I 期には 1 回 OPZ 20 mg あるいは CAM 400 mg を 1 日 2 回、7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 反復経口投与し、1 週間の休薬後、第 II 期 (併用投与期) には両群に OPZ 20 mg+CAM 400 mg を 1 日 2 回、7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 反復経口投与した。

試験の方法及び成績を表ト-11-13 に、試験スケジュールを表ト-11-14 に示す。

その結果、併用投与期では治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として軽度の水様便が 1 例みられたのみで、OPZ 40 mg/日及び CAM 800 mg/日の 2 剤併用 7 日間反復投与において忍容性に問題はないと考えられた (表ト-11-15, 表ト-11-16)。

表ト-11-13 OPZ 及び CAM 併用による反復投与試験の方法及び成績

| 項目 | 内容 |
|----------|--|
| 試験の目的 | 健康成人男子志願者を対象に OPZ, CAM 反復投与による安全性及び薬物動態を検討する |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対象 | 健康成人男子志願者 12 例 (A 群 6 例, B 群 6 例) (20~26 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, CAM 200 mg 錠 |
| 投与方法 | 第 I 期 : OPZ 20 mg/回 (A 群) あるいは CAM 400 mg/回 (B 群) を 1 日 2 回, 7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ), 食後経口投与 第 II 期 : 両群とも OPZ 20 mg+CAM 400 mg/回を 1 日 2 回, 7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ), 食後併用経口投与 I 期と II 期間の休薬期間は 1 週間 なお, 2 群への割り付けに際して無作為化は行わなかった。 |
| 観察及び検査項目 | 診察 生理学的検査 : 体重, 血圧, 脈拍数, 体温 心電図 (12 誘導) 眼科検査 (視力検査及び眼底所見) 聴力検査 自他覚症状 臨床検査 : 血液学的検査 (白血球数, 白血球分類, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット, 血小板数) 血液生化学的検査 (血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 総蛋白, アルブミン, A/G, BUN, 尿酸, クレアチニン, 総ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, ALP, LAP, CPK, Amy, Na, K, Cl) 尿検査 (比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 沈渣) 血清ガストリン |

表ト-11-13 OPZ 及び CAM 併用による反復投与試験の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | |
|-----------------------|---|---|
| 観察及び 検査項目 (つづき) | OPZ, CAM 未変化体及び代謝物の血中濃度 OPZ, CAM 未変化体及び代謝物の尿中排泄率 遺伝子多型 (CYP2C19) | |
| 試験結果 | B 群で 1 例が第 I 期 4 日目に自己都合のため治験参加を辞退したため、第 II 期は 11 例で実施した。 | |
| | 生理学的検査 | 本剤に起因すると考えられる異常なし |
| | 心電図 | 異常なし |
| | 眼科検査 | 異常変動なし |
| | 聴力検査 | 異常変動なし |
| | 自他覚症状 | 表ト-11-15 に示すとおり、治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として、下痢が CAM 単独投与で 2 例、併用投与で 1 例みられたが、いずれも一過性で投与を中止することなく消失した。 |
| 臨床検査 | 表ト-11-16 に示すとおり、治験薬との因果関係が否定しえない異常変動として CAM 単独投与で GPT の上昇が、併用投与で白血球数及び白血球分類の異常変動が各 1 例にみられたが、これらはいずれも一過性であった。 | |
| 治験総括医師 | | |
| 実施施設名 | | |
| 試験期間 | | |

表ト-11-16 臨床検査値異常変動

| 投与 薬剤 | 症例 No. | 年 齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|-----------------|-----------|--------|-----------------------|----------|-----|------|----------|------|----|----|--------------------|
| | | | | 投与前 | 2日目 | 4日目 | 8日目 | 事後 | | | |
| CAM 単独 | | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 8 | 11 | 17 | 43 | — | 11 | なし | 関連不明 |
| OPZ + CAM | | 2□ | 白血球数の増加 (μ L) | 10100(H) | — | 8900 | 13500(H) | 8100 | — | なし | 関連不明 |
| | | | 好中球の上昇 (%) | 53 | — | 49 | 81(H) | 43 | — | なし | 関連不明 |
| | | | リンパ球の低下 (%) | 40 | — | 42 | 12(L) | 47 | — | なし | 関連不明 |

— : 未実施, (L) : 基準外低値, (H) : 基準外高値

1) 因果関係 : 関連なし, 関連不明, 関連ないともいえない, 多分関連あり, 明らかに関連あり

v) OPZ-CAM 併用腸内細菌叢に及ぼす影響 (Hp-OC3)

CAM の腸内細菌叢への影響はよく知られており、*H. pylori* 除菌療法での用法用量が通常承認用法用量を超えていることを考慮し、OPZ と CAM 併用投与による腸内細菌叢への影響を検討するため 1 回 OPZ 20 mg と CAM 400 mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与し、投与前及び投与終了後 49 日まで腸内細菌叢を検査した。

試験の方法及び成績を表ト-11-17 に、試験スケジュールを表ト-11-18 に示す。

その結果、OPZ 40 mg/日及び CAM 800 mg/日の 2 剤併用 7 日間反復投与では治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として下痢、腹痛等の消化器症状が 6 例中 5 例にみられたが、いずれも一過性のものであり、また臨床的に問題となるような腸内細菌叢への影響は認められなかった (表ト-11-19, 表ト-11-20)。

表ト-11-17 OPZ 及び CAM 併用による第 I 相試験 (細菌叢に及ぼす影響) の方法及び成績

| 項 目 | 内 容 |
|----------|--|
| 試験目的 | 健康成人男子志願者を対象として、OPZ 及び CAM 反復併用投与による腸内細菌叢に及ぼす影響について検討する |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対 象 | 健康成人男子志願者 6 例 (20~26 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, CAM 200 mg 錠 |
| 投与方法 | OPZ 20 mg+CAM 400 mg/回を 1 日 2 回、7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 食後経口投与 |
| 観察及び検査項目 | 診察 生理学的検査：体重、血圧、脈拍数、体温 心電図 (12 誘導) 眼科検査 (視力検査及び眼底所見) 聴力検査 自他覚症状 臨床検査：血液学的検査 (白血球数、白血球分類、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、血小板数) 血液生化学的検査 (血糖、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、A/G、BUN、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、ALP、LAP、CPK、Amy、Na、K、Cl) 尿検査 (比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣)、血清ガストリン 腸内細菌叢検査 遺伝子多型 (CYP2C19) |

表ト-11-17 OPZ 及びCAM 併用による第 I 相試験 (細菌叢に及ぼす影響) の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | |
|--------|--------|--|
| 試験結果 | 生理学的検査 | 本剤に起因すると考えられる異常なし |
| | 心電図 | 異常なし |
| | 眼科検査 | 異常変動なし |
| | 聴力検査 | 異常変動なし |
| | 自他覚症状 | 表ト-11-19 に示すとおり, 治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として下痢, 腹痛等の消化器症状が 6 例中 5 例にみられたが, いずれも一過性のものであった。鼻閉・鼻汁・咽頭痛は風邪のためと考えられ治験薬との因果関係は否定された。 |
| | 臨床検査 | 表ト-11-20 に示すとおり, 治験薬との因果関係が否定しえない異常変動として白血球数の増加が 2 例にみられたが, いずれも一過性であった。 |
| | 腸内細菌叢 | 臨床的に特に問題となるような腸内細菌叢への影響は認められなかった。 |
| 治験総括医師 | | |
| 実施施設名 | | |
| 試験期間 | | |

表ト-11-18 試験スケジュール

| 日 | 1 日目 | | | | | | 2~6 日目 | | | | 7 日目 | | | | | | 事後 | | | | | | |
|------------|-----------------|---|---|---|---|---|--------|-----------------|---|---|------|----|---|---|---|---|----|---|---|----|----|----|---|
| | 投与前 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 前 | 0 | 1 | 2 | 12 | 前 | 0 | 1 | 2 | | 4 | 8 | 10 | 12 | 24 | |
| 投薬 | | ↑ | | | | | ↑ | | ↑ | | | | | ↑ | | | | | | | | | |
| 診察 | x | | x | x | x | x | | x | | | | | x | | x | x | x | x | | | x | x | |
| 体重 | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | x |
| 血压/脈拍数/体温 | x | | x | x | x | x | x | x | | x | x | | x | | x | x | x | x | | | x | x | x |
| 自他覚症状 | ← 1) → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図(12 誘導) | x | | x | | | | | x ²⁾ | | | | | x | | x | | | | | | x | x | |
| 眼科検査 | x ³⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |
| 聴力検査 | x ³⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |
| 臨床検査 | x ⁴⁾ | | | | | | | x ⁵⁾ | | | | | | | | | | | | | | x | x |

1) 自覚症状については, 最終投与後 48 時間まで記録

2) 4 日目のみ実施

3) 治験薬投与前日に実施

4) 遺伝子多型検討用採血を含む

5) 2, 4 日目に実施 (2 日目は血液生化学的検査のみ, 血清ガストリン検査は 2, 4 日目は実施しない)
腸内細菌叢検査用の便採取は, 投与前日, 投与後 4, 6, 9, 21, 35, 49 日目に行った。

表ト-11-19 自覚症状一覧

| 症例 No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|--------|----|-------|----------------------|------------------|-------------------|----|-------------|--------------------|
| | 2□ | 泥状便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回発現後消失 | 多分関連あり |
| | | 泥状便 | 投与4日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 多分関連あり |
| | 2□ | 腹痛 | 投与3日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1時間後消失 | 関連ないともいえない |
| | | 腹部不快感 | 投与4日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 診察時にのみ報告 | 関連ないともいえない |
| | 2□ | 下腹部痛 | 投与5日目 (投与5時間16分後) | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現15分後消失 | 多分関連あり |
| | | 下腹部痛 | 投与5日目 (投与6時間31分後) | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現15分後消失 | 多分関連あり |
| | | 泥状便 | 投与5日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 多分関連あり |
| | | 下腹部痛 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現4時間10分後消失 | 多分関連あり |
| | 2□ | 泥状便 | 投与5日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 関連ないともいえない |
| | 2□ | 鼻閉 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現6日後消失 | 関連なし |
| | | 鼻汁 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現3日後消失 | 関連なし |
| | | 咽頭痛 | 投与3日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 診察時にのみ報告 | 関連なし |
| | | 泥状便 | 投与7日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 関連ないともいえない |

1) 程度：軽度，中等度，高度

2) 重篤度：重篤である，重篤でない

3) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

表ト-11-20 臨床検査値異常変動

| 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値異常変動 | 検査結果 | | | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|--------|----|------------------|------|----------|------|------|------|----|----|--------------------|
| | | | 投与前 | 4日目 | 5日目 | 8日目 | 事後 | | | |
| | 2□ | 白血球数の増加 (/μL) | 5600 | 11000(H) | 5900 | 6400 | 5200 | — | なし | 関連不明 |
| | 2□ | 白血球数の増加 (/μL) | 7000 | 10100(H) | 7400 | 6800 | 6900 | — | なし | 関連不明 |

—：未実施，(H)：基準外高値

1) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

② 3 剤療法における第 I 相試験

i) OPZ-AMPC-CAM 併用単回投与試験 (Hp-OAC1)

海外での承認用量は 1 回 OPZ 20 mg と AMPC 1000 mg, CAM 500 mg, 1 日 2 回であることから本治験での用量を OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg, CAM 400 mg と設定した。

OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 400 mg を健康成人男子志願者 12 例に単回経口投与した。試験の方法及び成績を表ト-11-21 に、試験スケジュールを表ト-11-22 示す。

その結果、治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として 12 例中 3 例に下痢等の消化器症状がみられたがいずれも一過性であり、OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg の 3 剤併用単回投与において忍容性に問題はないと考えられた (表ト-11-23, 表ト-11-24)。

表ト-11-21 OPZ, AMPC 及び CAM 併用による単回投与試験の方法及び成績

| 項 目 | 内 容 |
|--------------|--|
| 試験目的 | 健康成人男子志願者を対象として、OPZ, AMPC 及び CAM 単回併用投与による安全性及び薬物動態について検討する |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対 象 | 健康成人男子志願者 12 例 (20~23 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, AMPC 250 mg カプセル, CAM 200 mg 錠 |
| 投与方法 | OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg 絶食下で単回経口投与 |
| 観察及び 検査項目 | 診察 生理学的検査：体重, 血圧, 脈拍数, 体温 心電図 (12 誘導) 眼科検査 (視力検査及び眼底所見) 聴力検査 自他覚症状 臨床検査：血液学的検査 (白血球数, 白血球分類, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット, 血小板数) 血液生化学的検査 (血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 総蛋白, アルブミン, A/G, BUN, 尿酸, クレアチニン, 総ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, ALP, LAP, CPK, Amy, Na, K, Cl) 尿検査 (比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 沈渣), 血清ガストリン OPZ, CAM 未変化体及び代謝物, AMPC 未変化体の血中濃度 OPZ, CAM 未変化体及び代謝物, AMPC 未変化体の尿中排泄率 遺伝子多型 (CYP2C19) |

表ト-11-23 自他覚症状一覧

| 症例 No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|--------|----|-------|---------------|------------------|-------------------|-------------|--------------|--------------------|
| | 2□ | 泥状便 | 投与7時間 30分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 多分関連あり |
| | 2□ | かぜ症候群 | 投与3日後 | — | 重篤でない | あり (咳止め) | 発現5日後 消失 | 関連なし |
| | | 鼻汁 | 投与3日後 | — | 重篤でない | なし | 発現5日後 消失 | 関連なし |
| | 2□ | 下腹部痛 | 投与5時間 42分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2時間後 消失 | 多分関連あり |
| | | 泥状便 | 投与7時間 42分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 多分関連あり |
| | 2□ | 腹痛 | 投与6時間 40分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現30分後 消失 | 多分関連あり |
| | | 軟便 | 投与7時間 10分後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 多分関連あり |

1) 程度：軽度，中等度，高度，— は判定されず

2) 重篤度：重篤である，重篤でない

3) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

表ト-11-24 臨床検査値異常変動

| 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|--------|----|----------------------|------|--------|--------|-----|----|--------------------|
| | | | 投与前 | 投与後 | 1週後 | | | |
| | 2□ | CPKの上昇 (IU/L) | 111 | 97 | 354(H) | — | なし | 関連なし |
| | 2□ | CPKの上昇 (IU/L) | 102 | 90 | 458(H) | — | なし | 関連なし |
| | 2□ | 総ビリルビンの上昇 (mg/dL) | 1.1 | 1.7(H) | 1.5(H) | 1.4 | なし | 関連不明 |

—：未実施，(H)：基準外高値

1) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

ii) OPZ-AMPC-CAM 併用反復投与試験 (Hp-OAC2)

海外での承認用量が 1 回 OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg, CAM 500 mg, 1 日 2 回であることから、本治験の用法・用量を設定した。

健康成人男子志願者 12 例に 1 回 OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 400 mg を 1 日 2 回, 7 日間 (1 日目, 7 日目は朝 1 回のみ) 反復経口投与した。本試験では腸内細菌叢に及ぼす影響についても検討した。

試験の概要を表ト-11-25 に、試験スケジュールを表ト-11-26 に示す。

その結果、治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として、投与前の臨床検査値異常のため投与を中止した 1 例を除く 11 例中 5 例に下痢, 1 例に熱感が認められたがいずれも一過性で、OPZ 40 mg/日, AMPC 2000 mg/日, CAM 800 mg/日の 3 剤併用 7 日間反復投与において忍容性に問題はないと考えられた。また、臨床的に問題となるような腸内細菌叢への影響は認められなかった (表ト-11-27, 表ト-11-28)。

表ト-11-25 OPZ, AMPC 及び CAM 併用による反復投与試験の方法及び成績

| 項 目 | 内 容 |
|-------|--|
| 試験の目的 | 健康成人男子志願者を対象として、OPZ, AMPC 及び CAM 反復併用投与による安全性、薬物動態及び腸内細菌叢に及ぼす影響について検討する。 |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対 象 | 健康成人男子志願者 12 例 (21~31 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, AMPC 250 mg カプセル, CAM 200 mg 錠 |
| 投与方法 | OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を 1 日 2 回, 7 日間投与 (1 日目, 7 日目は朝 1 回のみ), 食後経口投与 |

表ト-11-25 OPZ, AMPC 及び CAM 併用による反復投与試験の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|--------|-------------------|-----|------|------|--------|------|--------|-------|---|------|---|-------|--------------------------------|
| 観察及び 検査項目 | <p>診察 生理学的検査：体重，血圧，脈拍数，体温 心電図（12誘導） 眼科検査（視力検査及び眼底所見） 聴力検査 自他覚症状 臨床検査：血液学的検査（白血球数，白血球分類，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット，血小板数） 血液生化学的検査（血糖，総コレステロール，中性脂肪，総蛋白，アルブミン，A/G，BUN，尿酸，クレアチニン，総ビリルビン，GOT，GPT，γ-GTP，LDH，ALP，LAP，CPK，Amy，Na，K，Cl） 尿検査（比重，pH，糖，蛋白，潜血，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン，沈渣） 血清ガストリン 腸内細菌叢検査 OPZ，CAM 未変化体及び代謝物，AMPC 未変化体の血中濃度 OPZ，CAM 未変化体及び代謝物，AMPC 未変化体の尿中排泄率 遺伝子多型（CYP2C19）</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験結果 | <p>1例が投与直前のGPT高値のため2日目以降の投与は行わなかった。</p> <table border="1" data-bbox="432 1155 1402 1798"> <tr> <td data-bbox="432 1155 624 1200">生理学的検査</td> <td data-bbox="628 1155 1402 1200">本剤に起因すると考えられる異常なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1207 624 1252">心電図</td> <td data-bbox="628 1207 1402 1252">異常なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1258 624 1303">眼科検査</td> <td data-bbox="628 1258 1402 1303">異常変動なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1310 624 1355">聴力検査</td> <td data-bbox="628 1310 1402 1355">異常変動なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1361 624 1615">自他覚症状</td> <td data-bbox="628 1361 1402 1615">表ト-11-27に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として11例中5例に下痢が認められたがいずれも一過性であった。投与6日目に熱感がみられた1例は，発現3時間30分後には消失し，因果関係は不明と判定された。その他くしゃみ発作・鼻汁，咳・鼻水・発熱，頭痛は因果関係が否定された。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1621 624 1711">臨床検査</td> <td data-bbox="628 1621 1402 1711">表ト-11-28に示すとおり，因果関係が否定しえない異常変動が散見されたが，ほとんどは基準範囲内に復した。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1718 624 1798">腸内細菌叢</td> <td data-bbox="628 1718 1402 1798">臨床的に特に問題となる腸内細菌叢への影響は認められなかった。</td> </tr> </table> | 生理学的検査 | 本剤に起因すると考えられる異常なし | 心電図 | 異常なし | 眼科検査 | 異常変動なし | 聴力検査 | 異常変動なし | 自他覚症状 | 表ト-11-27に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として11例中5例に下痢が認められたがいずれも一過性であった。投与6日目に熱感がみられた1例は，発現3時間30分後には消失し，因果関係は不明と判定された。その他くしゃみ発作・鼻汁，咳・鼻水・発熱，頭痛は因果関係が否定された。 | 臨床検査 | 表ト-11-28に示すとおり，因果関係が否定しえない異常変動が散見されたが，ほとんどは基準範囲内に復した。 | 腸内細菌叢 | 臨床的に特に問題となる腸内細菌叢への影響は認められなかった。 |
| 生理学的検査 | 本剤に起因すると考えられる異常なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 | 異常なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | 異常変動なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 聴力検査 | 異常変動なし | | | | | | | | | | | | | | |
| 自他覚症状 | 表ト-11-27に示すとおり，治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として11例中5例に下痢が認められたがいずれも一過性であった。投与6日目に熱感がみられた1例は，発現3時間30分後には消失し，因果関係は不明と判定された。その他くしゃみ発作・鼻汁，咳・鼻水・発熱，頭痛は因果関係が否定された。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 表ト-11-28に示すとおり，因果関係が否定しえない異常変動が散見されたが，ほとんどは基準範囲内に復した。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 腸内細菌叢 | 臨床的に特に問題となる腸内細菌叢への影響は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験責任医師 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実施施設名 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験期間 | | | | | | | | | | | | | | | |

表ト-11-26 試験スケジュール

| 日 | 1, 4, 7 日目 | | | | | | | | | | | 2, 3, 5, 6 日目 | | | | | 事後 | |
|-----------|-------------------|------------------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|---|-----------------|----|-----------------|-------------------|-----------------|---|---|---|---|----|----|
| | 前 | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 24 | 前 | 0 | 1 | 2 | 8 | | 12 |
| 投薬 | | ↑ | | | | | | | | | ↑ ¹⁾ | | ↑ | | | | ↑ | |
| 診察 | x | | | x ²⁾ | x ²⁾ | x ²⁾ | | x | | | x ³⁾ | x | | | x | | | x |
| 体重 | x ²⁾ | | | | | | | | | | x ⁴⁾ | | | | | | | x |
| 血圧/脈拍数/体温 | x | | | x | x | x ⁵⁾ | | x ⁵⁾ | | x ⁵⁾ | x ³⁾ | x | | x | x | | | x |
| 自他覚症状 | ← | | | | | | | | | | | → ⁶⁾ | | | | | | |
| 心電図(12誘導) | x | | | x ⁵⁾ | | | | | | | x ³⁾ | | | | | | | x |
| 眼科検査 | x ⁷⁾ | | | | | | | | | x ³⁾ | | | | | | | | |
| 聴力検査 | x ⁷⁾ | | | | | | | | | x ³⁾ | | | | | | | | |
| 臨床検査 | x ²⁾⁸⁾ | | | | | | | | | | x ⁴⁾⁸⁾ | x ⁹⁾ | | | | | | x |
| 薬物動態用採血 | x ¹⁰⁾ | x ¹¹⁾ | x | x | x | x | x | x | | x | x ³⁾ | | x | | | | | |
| 薬物動態用蓄尿 | x | ← | | | | | | | | | | | → | | | | | |

1) 1, 7 日目は投薬なし

2) 1 日目のみ実施

3) 7 日目のみ実施

4) 7 日目の 23 時間後に実施

5) 1 日目及び 7 日目に実施

6) 自覚症状については最終投与後 48 時間まで記録

7) 眼科検査及び聴力検査は治験薬投与前日に実施

8) ガストリン検査は 1 日目及び 7 日目に実施

9) 3 日目及び 5 日目に実施

10) 1 日目のみ実施, また遺伝子多型検討用採血を含む

11) 4 日目及び 7 日目に実施

腸内細菌叢検査用の便採取は, 投与前日, 投与後 4, 6, 9, 21, 35, 63 日目に行った。

表ト-11-27 自他覚症状一覧

| 症例 No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|--------|----|--------|---------|------------------|-------------------|----|------------|--------------------|
| | 2□ | 熱感 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現3.5時間後消失 | 関連不明 |
| | | 泥状便 | 投与7日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 関連ないともいえない |
| | 2□ | 軟便 | 投与5日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 関連ないともいえない |
| | | 咳 | 最終投与3日後 | — | 重篤でない | なし | 発現6日目継続中 | 関連なし |
| | | 鼻水 | 最終投与3日後 | — | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 関連なし |
| | | 発熱 | 最終投与3日後 | — | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 関連なし |
| | 2□ | くしゃみ発作 | 投与4日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1日後消失 | 関連なし |
| | | 鼻汁 | 投与4日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 関連なし |
| | | 泥状便 | 投与7日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 関連ないともいえない |
| | 2□ | 泥状便 | 投与2日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回発現後消失 | 関連ないともいえない |
| | | 頭痛 | 最終投与6日後 | — | 重篤でない | なし | 発現1日後消失 | 関連なし |
| | 2□ | 軟便 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 関連ないともいえない |

1) 程度：軽度，中等度，高度，— は判定されず

2) 重篤度：重篤である，重篤でない

3) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

表ト-11-28 臨床検査値異常変動

| 症例 No. | 年齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|--------|----|----------------------|------|-------|--------|---------|-------|-----|----|--------------------|
| | | | 投与前 | 3日目 | 5日目 | 8日目 | 事後 | | | |
| | 2□ | 尿沈渣 | (-) | (-) | (-) | (+) | (-) | — | なし | 関連不明 |
| | 2□ | GPTの上昇 (IU/L) | 19 | 35 | 43 | 52 | 21 | — | なし | 関連不明 |
| | | γ-GTPの上昇 (IU/L) | 31 | 39(H) | 37(H) | 35(H) | 28 | — | なし | 関連不明 |
| | 2□ | 好中球の上昇 (%) | 49 | 56 | 55 | 76(H) | 57 | — | なし | 関連不明 |
| | | リンパ球の低下 (%) | 44 | 36 | 40 | 18(L) | 39 | — | なし | 関連不明 |
| | | Amyの上昇 (somogyiU) | 176 | 206 | 262(H) | 204 | 141 | — | なし | 関連不明 |
| | 2□ | 好中球の低下 (%) | 58 | 45 | 39(L) | 42 | 41(L) | 59 | なし | 関連不明 |
| | | 好酸球の上昇 (%) | 7 | 10(H) | 10(H) | 7 | 9(H) | 3 | なし | 関連不明 |
| | | ガストリンの上昇 (pg/mL) | 90 | — | — | 231(H) | — | — | なし | 関連ないとも いえない |
| | 2□ | 尿蛋白 | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (-) | なし | 関連不明 |
| | 2□ | BUNの上昇 (mg/dL) | 15.1 | 16.9 | 19.7 | 21.7(H) | 15.4 | — | なし | 関連不明 |
| | | GPTの上昇 (IU/L) | 19 | 27 | 32 | 45 | 24 | — | なし | 関連不明 |
| | 2□ | 好酸球の上昇 (%) | 8 | 7 | 10(H) | 8 | 4 | 6 | なし | 関連不明 |
| | | リンパ球の上昇 (%) | 46 | 39 | 38 | 38 | 56(H) | 48 | なし | 関連不明 |
| * | 2□ | 尿沈渣 | (-) | (-) | (-) | — | (+) | — | なし | 関連なし |
| | 3□ | 好中球の上昇 (%) | 61 | 68 | 65 | 78(H) | 70 | — | なし | 関連不明 |
| | | リンパ球の低下 (%) | 32 | 26 | 28 | 17(L) | 26 | — | なし | 関連不明 |

—：未実施，(L)：基準外低値，(H)：基準外高値

*：投与中止例 測定は投与前，2日目，3日目に行い，事後検査は約1.5カ月後となった。

1) 因果関係：関連なし，関連不明，関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり

iii) OPZ-AMPC-CAM 併用における臨床薬理試験

海外においては、OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 500 mg の 1 日 2 回、1 週間投与が承認用量となっている。また、本邦とスウェーデンで実施されたスウェーデン・日本国際共同試験の結果から、日本人において十分な除菌率が得られると考えられる用量は 1 回 OPZ 20 mg, AMPC 750 mg, CAM 400 mg と考えられる。そこで今回は OPZ 20 mg, AMPC 750 mg, CAM 400 mg, 1 日 2 回及び OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg, CAM 500 mg, 1 日 2 回を用法・用量として設定した。

健康成人男子志願者 12 例を朝投与 2 時間後胃粘液及び胃組織中の抗菌剤濃度測定群と 6 時間後の抗菌剤濃度測定群の 2 群に分け、OPZ 20 mg, AMPC 750 mg, CAM 400 mg (低用量) 及び OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg, CAM 500 mg (高用量) を 1 日 2 回、7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) クロスオーバー法により反復経口投与した。また、血中薬物動態についても検討した。これらの組織及び血中薬物動態については「へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄」の項に記載した。

試験の概要を表ト-11-29 に、試験スケジュールを表ト-11-30 に示す。

その結果、有害事象が低用量投与時に 12 例中 6 例に 22 件、高用量投与時に 12 例中 10 例に 22 件発現した (表ト-11-31 及び表ト-11-32)。これらのうち治験薬との因果関係を否定できないと判定された副作用は、低用量投与時に 6 例 17 件、高用量投与時に 8 例 16 件であった。また、高用量投与時に 1 例が肝機能障害のため 5 日目に投与を中止した。両投与群ともに重篤な有害事象はみられなかった。

発現頻度の高かった有害事象は下痢、軟便等の消化器症状及び味覚異常で、下痢、軟便等は低用量投与時 6 例 8 件、高用量投与時 5 例 7 件、味覚異常はそれぞれ 3 例 3 件、4 例 4 件であった。いずれも高度ではなく、投与終了後に回復した。これらは OPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用による海外及び国内の臨床試験においても同様に発現頻度の高い有害事象であった。

低用量投与時にみられたヘモグロビン尿は 4 日目から尿潜血が陽性となったもので、処置を行うことなく投与終了 13 日後に回復した (表ト-11-33)。

高用量投与時にみられた顕微鏡的血尿は最終投与 8 日後に尿沈査において赤血球 (85) を認めたもので、処置を行うことなく投与終了 22 日後に回復した。肝機能障害は投与 4 日目に GOT 61, GPT 50, LDH 567 を示し、臨床症状は認めなかったが投与を中止し、処置を行うことなく中止 10 日後に回復した (表ト-11-33)。

またバイタルサイン (血圧, 脈拍数及び体温), 体重及び心電図において有害事象と考えられる所見はみられなかった。

以上のように認められた有害事象には重篤なものはなかったこと及び OPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌療法は長期間にわたるものではないことを考慮し、これらの有害事象は臨床的に許容できる範囲であると考えた。

表ト-11-29 OPZ, AMPC 及び CAM 併用による臨床薬理試験の方法及び成績

| 項 目 | 内 容 |
|--------------|--|
| 試験の目的 | <i>H. pylori</i> 陰性の日本人健康成人男子を対象に, OPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用下における各抗菌剤の胃粘膜中濃度及び胃組織中濃度を検討し, 抗菌剤の至適用量についての基礎的データを得る。 |
| 試験の種類 | 非盲検試験 (クロスオーバー法) |
| 対 象 | 健康成人男子志願者 12 例 (22~35 歳) |
| 使用薬剤 | OPZ 20 mg 錠, AMPC 250 mg カプセル, CAM 50 mg 錠, CAM 200 mg 錠 |
| 投与方法 | 低用量: OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg/回 高用量: OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg/回 各 6 例の被験者に低用量あるいは高用量を 1 日 2 回, 7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 食後経口投与 (6 日目朝投与は絶食下)。さらに 1 週間の休薬後, 同一被験者に薬剤を変更し同様に投与。 |
| 観察及び 検査項目 | 診察 生理学的検査: 身長, 体重, 肥満度, 血圧, 脈拍数, 体温 心電図 (12 誘導) 有害事象 臨床検査: 血液学的検査 (白血球数, 白血球分類, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット, 血小板数) 血液生化学的検査 (総コレステロール, 総蛋白, アルブミン, BUN, 尿酸, クレアチニン, 総ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, LDH, ALP, Na, K, Cl) 尿検査 (比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 沈渣) 血液凝固能検査 (プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間, 出血時間) ウイルス・梅毒検査 (HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗体, 梅毒血清反応) 内視鏡検査 (薬物濃度測定のための胃粘液及び胃組織の採取) 胃粘液中薬物濃度 (AMPC, CAM 及び CAM 代謝物) 胃組織中薬物濃度 (AMPC, CAM 及び CAM 代謝物) 薬物血中濃度 (OPZ, AMPC, CAM 及び CAM 代謝物) <i>H. pylori</i> 検査 (IgG 抗体法) 遺伝子多型検査 (CYP2C19) |

表ト-11-29 OPZ, AMPC 及び CAM 併用による臨床薬理試験の方法及び成績 (つづき-1)

| 項 目 | 内 容 | |
|--------|--------|--|
| 試験結果 | 生理学的検査 | 異常変動なし |
| | 心電図 | 異常なし |
| | 有害事象 | <p>表ト-11-31 及び表ト-11-32 に示すとおり、治験薬との因果関係が否定し得ない有害事象として低用量投与時には 6 例に下痢、腹痛などの消化器症状、3 例に苦味などの味覚異常、2 例に頭痛が発現した。腹鳴では胃薬が投与されたが、その他の有害事象は特に治療することなく消失した。また、ヘモグロビン尿が 1 例に認められた。その他筋肉痛、圧痛（打撲、捻挫（左足第 4 指））、胃痛、咽頭痛、さむけは因果関係が否定された。</p> <p>高用量投与時には治験薬との因果関係が否定し得ない有害事象として 6 例に下痢、腹痛などの消化器症状が、4 例に苦味などの味覚異常が発現したが、いずれも特に治療することなく消失した。また、1 例が肝機能障害により 5 日目で投与を中止したが、臨床的に問題になる程度ではなかった。さらに顕微鏡的血尿が 1 例に認められた。その他胃痛、筋肉痛、胃不快感、ヒリヒリ感（両下肢（日焼けの痛み））、腹痛、皮膚疼痛（擦り傷の痛み）は因果関係が否定された。</p> |
| | 臨床検査 | 表ト-11-33 に示すとおり、低用量投与時に尿潜血陽性（ヘモグロビン尿）が 1 例に、高用量投与時には GOT・GPT・LDH 上昇（肝機能障害）が 1 例に、尿沈渣赤血球数上昇（顕微鏡的血尿）が 1 例にみられたが、いずれも基準範囲内に復した。 |
| 治験責任医師 | | |
| 実施施設名 | | |
| 試験期間 | | |

表ト-11-31 有害事象一覧（低用量投与時）

| 症例 No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|--------|----|----------------------|---------|------------------|-------------------|--------|--------------|--------------------|
| | 2□ | 泥状便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | | 金属味 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現14時間後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 軟便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 可能性あり |
| | | 腹痛 | 投与1日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現1時間50分後消失 | 可能性あり |
| | | 苦味 | 投与2日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現3日後消失 | 可能性あり |
| | | 軟便 | 投与5日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回発現後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 苦味 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 可能性あり |
| | | 水様便 | 投与7日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回発現後消失 | 可能性あり |
| | | 頭痛 | 投与7日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現12時間45分後消失 | 可能性あり |
| | | 筋肉痛 | 最終投与4日後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現3時間後消失 | 関連なし |
| | | 圧痛 (打撲、捻挫(左足第4指)) | 最終投与7日後 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 関連なし |
| | 2□ | 泥状便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現3日後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 腹痛 | 投与4日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現40分後消失 | 可能性あり |
| | | 泥状便 | 投与4日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | | 頭痛 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現6時間後消失 | 可能性あり |
| | | 胃痛 | 投与6日目 | 中等度 | 重篤でない | あり(胃薬) | 発現4日後消失 | 関連なし |
| | | 咽頭痛 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 関連なし |
| | | さむけ | 投与7日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2時間後消失 | 関連なし |
| | | 水様便 | 投与7日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 3回発現後消失 | 可能性あり |
| | | 腹鳴 | 最終投与1日後 | 軽度 | 重篤でない | あり(胃薬) | 発現7日後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 軟便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | 2□ | ヘモグロビン尿 | 最終投与8日後 | — | 重篤でない | なし | 発現6日後消失 | 可能性あり |

1) 程度：軽度，中等度，高度，— は判定されず

2) 重篤度：重篤である，重篤でない

3) 因果関係：関連なし，可能性あり，确实，評価できない

表ト-11-32 有害事象一覧（高用量投与時）

| 症例 No. | 年齢 | 症状 | 発現時期 | 程度 ¹⁾ | 重篤度 ²⁾ | 処置 | 経過 | 因果関係 ³⁾ |
|--------|----|--------------------------------|---------|------------------|-------------------|------------|--------------|--------------------|
| | 2□ | 腹痛 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現15分後消失 | 可能性あり |
| | | 泥状便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1日後消失 | 可能性あり |
| | | 苦味 | 投与1日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現6日後消失 | 可能性あり |
| | | 軟便 | 投与3日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | | 軟便 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | | 胃痛 | 投与6日目 | 中等度 | 重篤でない | あり (胃薬) | 発現1日後消失 | 関連なし |
| | | 筋肉痛 | 最終投与4日後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現日に消失 | 関連なし |
| | 2□ | 苦味 | 投与2日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現7時間20分後消失 | 可能性あり |
| | | 胃痛 | 投与6日目 | 中等度 | 重篤でない | なし | 発現20時間30分後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 軟便 | 投与2日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現2日後消失 | 可能性あり |
| | | 胃不快感 | 投与6日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現7時間40分後消失 | 関連なし |
| | 2□ | ヒリヒリ感 (両下肢 (日焼けの 痛み)) | 最終投与5日後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1日後消失 | 関連なし |
| | 3□ | 金属味 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現3日後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 肝機能障害 | 投与4日目 | — | 重篤でない | 投与中止 | 発現11日後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 腹痛 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現5分後消失 | 関連なし |
| | 2□ | 軟便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | | 腹痛 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現1時間30分後消失 | 可能性あり |
| | | 苦味 | 投与2日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現6時間後消失 | 可能性あり |
| | | 皮膚疼痛 (擦り傷の 痛み) | 最終投与2日後 | 軽度 | 重篤でない | なし | 発現15分後消失 | 関連なし |
| | | 顕微鏡的 血尿 | 最終投与8日後 | — | 重篤でない | なし | 発現2週間後消失 | 可能性あり |
| | 2□ | 軟便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 1回のみ発現 | 可能性あり |
| | 2□ | 軟便 | 投与1日目 | 軽度 | 重篤でない | なし | 2回発現後消失 | 可能性あり |

1) 程度：軽度，中等度，高度，— は判定されず

2) 重篤度：重篤である，重篤でない

3) 因果関係：関連なし，可能性あり，確実，評価できない

表ト-11-33 臨床検査値異常変動

| 投与 薬剤 | 症例 No. | 年 齢 | 臨床検査値 異常変動 | 検査結果 | | | | 転帰 | 処置 | 因果関係 ¹⁾ |
|------------|-----------|--------|------------------------|------|---------|----------|-----------------|---------------------------|----------|--------------------|
| | | | | 投与前 | 4日目 | 8日目 | 投与 終了 8日後 | | | |
| 低用量 投与時 | | 2□ | 尿潜血 | (±) | (+) (H) | (+) (H) | (2+) (H) | (-) (投与 終了13 日後) | なし | 可能性 あり |
| 高用量 投与時 | | 2□ | GOTの上昇 (IU/L) | 18 | 61 (H) | 62 (H)* | 24** | — | 投与 中止 | 可能性 あり |
| | | | GPTの上昇 (IU/L) | 36 | 50 | 66 (H)* | 43** | — | | |
| | | | LDHの上昇 (IU/L) | 269 | 567 (H) | 389 (H)* | 308** | — | | |
| | | 2□ | 尿沈渣 赤血球数 (/10視野) | 8 | 15 | 25 (H) | 85 (H) | 15 (投与 終了22 日後) | なし | 可能性 あり |

— : 未実施, (L) : 基準外低値, (H) : 基準外高値

1) 因果関係 : 関連なし, 可能性あり, 確実, 評価できない

* : 投与中止1日後(6日目)

** : 投与中止10日後

③ 第 I 相試験のまとめ

OPZ と AMPC 又は CAM を併用した 2 剤併用では、臨床検査値異常変動として、OPZ と AMPC の 2 剤反復併用で白血球数の減少又は増加、GOT, GPT の上昇がみられ、OPZ と CAM の 2 剤反復併用では白血球数の増加がみられた。また、自他覚症状として、OPZ と AMPC の 2 剤単回併用時、OPZ と CAM の単回及び反復併用時にそれぞれ下痢が認められた。これらはいずれも一過性の所見で処置なく回復しており、OPZ と AMPC 又は CAM の 2 剤併用の忍容性に特に問題はないと判断された。

OPZ と AMPC 及び CAM を併用した 3 剤併用では、OPZ 20 mg と AMPC 1000 mg 及び CAM 400 mg を健常成人男子志願者 12 例に単回又は 1 日 2 回、7 日間経口反復投与した。また、OPZ 20 mg と AMPC 750 mg 及び CAM 400 mg 又は OPZ 20 mg と AMPC 1000 mg 及び CAM 500 mg を健常成人男子志願者 12 例に 1 日 2 回、7 日間経口反復投与した。その結果、OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日投与時に 1 例が肝機能検査値異常のため、投与を中止した。また、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なく消失しており、これらの用量範囲でその忍容性に特に問題はないと判断された。

また、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かった。