

パリエット[®]錠 10mg
パセトシン[®]カプセル, パセトシン[®]細粒,
パセトシン[®]錠 250
アモペニキシン[®]カプセル 250
クラリス[®]錠 200
クラリシッド[®]錠 200mg
サワシリン[®]カプセル, サワシリン[®]細粒,
サワシリン[®]錠 250

CTD 第2部 資料概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

エーザイ株式会社
協和醗酵工業株式会社
ニプロファーマ株式会社
大正製薬株式会社
アボット ジャパン株式会社
アステラス製薬株式会社

2.6.1 非臨床概要の緒言

目次

2.6	非臨床試験の概要文及び概要表	1
2.6.1	緒言	1

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

ラベプラゾールナトリウムは、エーザイ株式会社において合成・開発された化合物(図 2.6.1-1)であり、胃の壁細胞における胃酸分泌の最終段階に位置する H^+,K^+ -ATPase (プロトンポンプ)を阻害することにより強力な胃酸分泌抑制作用を発揮する抗潰瘍剤である。

本邦では1997年12月から胃潰瘍・十二指腸潰瘍・吻合部潰瘍・Zollinger-Ellison 症候群・逆流性食道炎を適応疾患として発売され、海外でも73カ国で発売されている。

一方、胃内に生息する *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が胃・十二指腸疾患に深く関与しており、その除菌により胃・十二指腸潰瘍の再発が抑制されることがこれまでに明らかとなっている。更に、*H. pylori* 除菌に用いられる抗菌薬の抗菌活性が胃酸の低 pH によって減弱するが、胃酸分泌抑制剤を併用することにより除菌率の低下が抑えられることも分かってきており、中でもアモキシシリン及びクラリスロマイシンとプロトンポンプ阻害剤の3剤併用療法が *H. pylori* 除菌率及び安全性面で優れることが明らかとなってきた。

今回、プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールナトリウム、抗菌薬であるアモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤併用投与により *H. pylori* 除菌に対する有効性及び安全性が非臨床及び臨床的に確認されたことから、これら3剤の併用療法は *H. pylori* 除菌に有益であることが期待される。

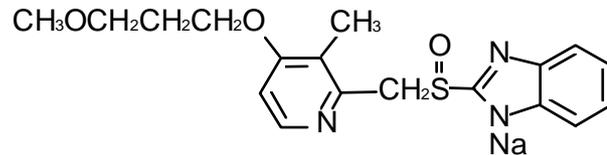


図 2.6.1-1 ラベプラゾールナトリウムの構造式

アモキシシリンは英国グラクソ・スミスクライン株式会社(旧ビーチャム社)で開発されたペニシリン系抗生物質であり、アンピシリンのベンゼン環のパラ位に水酸基を導入したものである(図 2.6.1-2)。経口投与で速やかに吸収され高い血中及び尿中濃度が得られ、感染症治療薬として本邦では1975年に発売が開始された。効能・効果の追加として、1979年に「梅毒」が、2000年には「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症(アモキシシリン、クラリスロマイシン、ランソプラゾール併用の場合)」が、2002年にはプロトンポンプ阻害剤としてオメプラゾールを用いた除菌療法も承認されている。

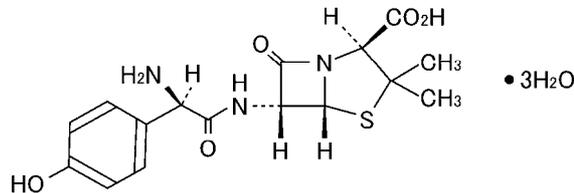


図 2.6.1-2 アモキシシリンの構造式

2.6.1 非臨床概要の緒言

クラリスロマイシンは大正製薬株式会社で開発されたマクロライド系抗生物質であり、エリスロマイシンの6位の水酸基をメチル化したものである(図2.6.1-3)。エリスロマイシンに比べ、経口投与で高い血中濃度とその持続性を示すとともに組織移行性に優れ、感染症治療薬として本邦では1991年に発売が開始された。また、1998年に「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」が新効能として承認され、更に2000年には「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症(クラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合)」が、2002年にはプロトンポンプ阻害剤としてオメプラゾールを用いた除菌療法も承認されている。

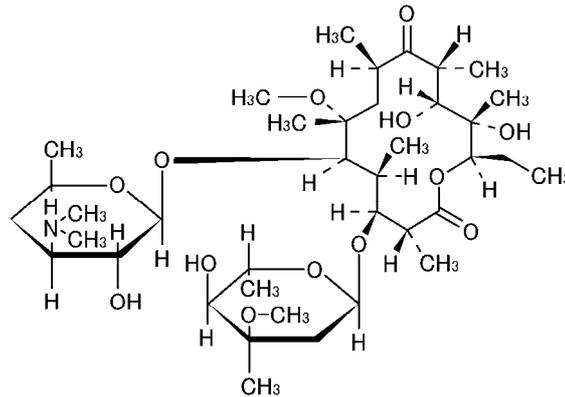


図 2.6.1-3 クラリスロマイシンの構造式

なお、今回申請する効能・効果及び用法・用量は、表2.6.1-1に示した通りである。

表 2.6.1-1 今回申請する効能・効果及び用法・用量

効能・効果	用法・用量
<p><u>RPZの場合</u></p> <p>・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</p> <p><u>AMPC, CAMの場合</u></p> <p>・胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症*</p>	<p>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、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。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。</p>

RPZ： ラベプラゾールナトリウム

AMPC： アモキシシリン

CAM： クラリスロマイシン

*：本効能・効果については既承認

パリエット[®]錠 10mg
パセトシン[®]カプセル, パセトシン[®]細粒,
パセトシン[®]錠 250
アモペニキシン[®]カプセル 250
クラリス[®]錠 200
クラリシッド[®]錠 200mg
サワシリン[®]カプセル, サワシリン[®]細粒,
サワシリン[®]錠 250

CTD 第2部 資料概要

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.3 薬理試験概要表

エーザイ株式会社
協和醗酵工業株式会社
ニプロファーマ株式会社
大正製薬株式会社
アボット ジャパン株式会社
アステラス製薬株式会社

目次

2.6.2	薬理試験の概要文	1
2.6.2.1	まとめ	1
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	1
2.6.2.3	副次的薬理試験	5
2.6.2.4	安全性薬理試験	5
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用	8
2.6.2.6	考察及び結論	8
2.6.2.7	図表	8
2.6.2.8	参考文献	9
2.6.3	薬理試験概要表	10
2.6.3.1	薬理	10
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	11
2.6.3.3	副次的薬理試験	11
2.6.3.4	安全性薬理試験	11
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	11

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

1. *H. pylori* 標準株及び臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力

アモキシシリン (AMPC) 及びクラリスロマイシン (CAM) は、ともに *H. pylori* 標準株及び臨床分離株のいずれに対しても強い抗菌活性を示した。臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の MIC₅₀ 値は、それぞれ、0.05 及び 0.10 µg/mL、MIC₈₀ 値は、0.10 及び 0.20 µg/mL であった。

2. *H. pylori* に対する *in vitro* 抗菌活性に及ぼす培地 pH の影響

H. pylori に対する CAM の抗菌活性は培地 pH の影響を受け、pH5.5 で pH7.17 に比べて減弱した。AMPC の抗菌活性については、pH5.5 で pH7.17 に比べて減弱したものの、培地 pH の影響は CAM に比べて少なかった。

3. *H. pylori* に対する *in vitro* 併用効果

(1) AMPC と CAM の併用

AMPC と CAM の併用における抗菌活性は、培地 pH 5.5 と pH 7.17 いずれにおいても相加作用又は相乗作用が認められた。また、いずれの菌株及び培地 pH においても AMPC と CAM との間に拮抗作用は認められなかった。

(2) AMPC とラベプラゾールナトリウム (RPZ), CAM と RPZ の併用

AMPC と RPZ 及び CAM と RPZ との併用における抗菌活性は、培地 pH 5.5 と pH 7.17 いずれにおいても相加作用又は相乗作用が認められた。いずれの菌株及び培地 pH においても RPZ と併用した抗菌薬との間に拮抗作用は認められなかった。

4. スナネズミ *H. pylori* 胃内感染モデルにおける除菌効果

H. pylori を胃内に感染させたスナネズミ (*Mongolian gerbil*) を用いて、RPZ と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) の計 3 剤を併用投与した時の除菌効果を、胃内生菌数を指標として、RPZ 単剤並びに抗菌薬 2 剤投与時の効果と比較検討した。RPZ (6 mg/kg) と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) の 3 剤併用投与群の胃内生菌数は、対照群並びに抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) 投与群と比較して有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。また、RPZ と抗菌薬 2 剤の併用投与による相乗作用が認められ ($p < 0.05$)、RPZ は抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) による胃内生菌数減少作用を有意に増強させることが示された。

5. 安全性薬理試験

RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用による毒性試験の結果、臨床試験における副作用報告及び各単剤の一般薬理試験の結果を基に 3 剤併用時の薬理的相互作用について考察した。その結果、危惧すべき中枢神経系、心血管系及び呼吸系などへの作用を発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *H. pylori* に対する *in vitro* 抗菌活性 (資料: 4.2.1.1-1, 試験番号: V00005)

【方法】

寒天平板希釈法^{1,2)}を用いて *H. pylori* に対する AMPC, CAM, メトロニダゾール (MNZ), RPZ, ランソプラゾール (LPZ) 及びオメプラゾール (OPZ) の抗菌活性を測定した。測定培地として、7% 馬脱繊維血液添加 Brucella agar 平板培地を用い、接種菌量は約 10^4 CFU/spot とした。*H. pylori* は標準株 4 株と臨床分離株 92 株 (19 年分離株) を使用した。微好気条件下 (アネロパック・キャンピロ®) で 37 °C, 3 日間培養し、肉眼的に菌の発育を完全に阻止する最小濃度 (MIC; µg/mL) を測定した。菌株の 50%, 80% 及び 90% の菌発育を阻止する最小濃度 (µg/mL) をそれぞれ MIC₅₀, MIC₈₀ 及び MIC₉₀ とした。なお、臨床分離株 92 株については、前培養時に発育が認められなかった 14 菌株、雑菌の混入が認められた 1 菌株並びに MIC 判定時に雑菌が混入した 2 菌株の合計 17 菌株を除外した。

【結果】

H. pylori 標準株4株に対するAMPC, CAM及びMNZのMIC値は,それぞれ,0.0125~0.05 µg/mL, 0.10~0.39 µg/mL及び3.13~>100 µg/mLであった(表2.6.2-1)。本試験ではRPZ, LPZ及びOPZのMIC値も測定しており,これらの結果も同様に表2.6.2-1に示した。

H. pylori 臨床分離株75株に対するAMPC及びCAMのMIC値を表2.6.2-2に示した。AMPCのMIC値範囲は0.0125~0.39 µg/mLであり, MIC₅₀値, MIC₈₀値及びMIC₉₀値は,それぞれ0.05 µg/mL, 0.10 µg/mL及び0.20 µg/mLと高い抗菌活性を認めた。CAMのMIC値範囲は0.05~100 µg/mLであり, MIC₅₀値, MIC₈₀値及びMIC₉₀値は,それぞれ,0.10 µg/mL, 0.20 µg/mL及び25 µg/mLであり, AMPCと同様に高い抗菌活性を認めたが, CAM耐性菌も認められた。臨床分離株75株中8株はCAM耐性であったが, AMPCはこれらの耐性菌に対しても抗菌活性を示した。本試験ではMNZ, RPZ, LPZ及びOPZのMIC値も測定しており, 結果を表2.6.2-2に示した。RPZはLPZ及びOPZと同様に*H. pylori* に対する抗菌活性を有した。

表 2.6.2-1 *H. pylori* 標準株に対する各抗菌薬並びに RPZ 及び対照物質の抗菌活性

菌株番号	最小発育阻止濃度(MIC; µg/mL)					
	AMPC	CAM	MNZ	RPZ	LPZ	OPZ
ATCC49503	0.025	0.10	12.5	1.56	12.5	25
ATCC43504	0.05	0.20	>100	1.56	12.5	25
ATCC43629	0.0125	0.39	3.13	1.56	6.25	25
ATCC43526	0.05	0.10	100	1.56	6.25	25

(資料4.2.1.1-1の表1より改変)

表 2.6.2-2 *H. pylori* 臨床分離株(75株)に対する各抗菌薬並びに RPZ 及び対照物質の抗菌活性

被験物質名及び対照物質名	最小発育阻止濃度(MIC; µg/mL)				
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	
AMPC	0.0125 - 0.39	0.05	0.10	0.20	
CAM	0.05 - 100	0.10	0.20	25	
MNZ	1.56 - >100	6.25	12.5	25	
RPZ	0.78 - 3.13	1.56	1.56	1.56	
LPZ	3.13 - 12.5	6.25	6.25	6.25	
OPZ	12.5 - 25	25	25	25	

(資料4.2.1.1-1の表3より改変)

2.6.2.2.2 *H. pylori* に対する AMPC と RPZ, CAM と RPZ 及び AMPC と CAM の *in vitro* における併用効果(資料:4.2.1.1-2, 試験番号:V01002)

【方法】

H. pylori に対する2薬剤による併用効果を交差力価測定法(Checkerboard Titration Method)³⁾を用いて検討した。抗菌活性は培地pHが5.5及び7.17の5%綿羊脱繊維血液添加Mueller Hinton agar培地⁴⁾を用いた寒天平板希釈法で測定した。*H. pylori*は標準株1株(ATCC43504)と臨床分離株26株(19年分離株)の合計27株を用いた。薬剤の組み合わせはAMPC+RPZ, CAM+RPZ及びAMPC+CAMとした。接種菌は, McFarland比濁標準No.1濃度に調製し, 更に2倍希釈した菌液の約5 µLを薬剤含有培地上に接種した⁴⁾。微好気条件下(アネロパック・キャンピロ[®])で35℃, 3日間培養し, 肉眼的に菌の発育を完全に阻止する最小濃度(MIC値)を測定した。得られた薬剤単独時及び薬剤併用時のMIC値から, ΣFIC指数(Fractional Inhibitory Concentration index)を算出した。

ΣFIC 指数は次式により求めた (AMPC と RPZ 併用の場合を例示)

$$\Sigma\text{FIC 指数} = \left(\frac{\text{併用時の MIC 値}}{\text{単独時 AMPC の MIC 値}} \right) + \left(\frac{\text{併用時の MIC 値}}{\text{単独時 RPZ の MIC 値}} \right)$$

ΣFIC 指数による薬剤間の相互作用は以下のように定義した。

相乗作用 (Synergistic effect)	: $\Sigma\text{FIC} \leq 0.5$
相加作用 (Additive effect)	: $0.5 < \Sigma\text{FIC} \leq 1$
無関係 (Indifference)	: $1 < \Sigma\text{FIC} \leq 2$
拮抗作用 (Antagonistic effect)	: $\Sigma\text{FIC} > 2$

【結果】

(1) AMPC 及び CAM 単独

培地 pH を 5.5 と 7.17 に変動させたときの AMPC 及び CAM の MIC 値の変化を表 2.6.2-3 に示した。AMPC の MIC 値範囲は pH5.5 の場合には 0.0156 ~ 0.25 µg/mL、pH7.17 の場合には 0.0078 ~ 0.125 µg/mL であった。これに対し、CAM の MIC 値範囲は pH5.5 の場合には 0.0313 ~ 1.00 µg/mL、pH7.17 の場合には 0.0156 ~ 0.125 µg/mL であった。

表 2.6.2-3 培地 pH 5.5 及び pH 7.17 における AMPC 及び CAM 単独の MIC 値範囲

抗菌薬	菌株数	MIC 値範囲 (µg/mL)	
		pH 5.5	pH 7.17
AMPC	27	0.0156 - 0.25	0.0078 - 0.125
CAM	27	0.0313 - 1.00	0.0156 - 0.125

(資料 4.2.1.1-2 の表 3 より抜粋)

(2) AMPC と CAM の併用

AMPC と CAM の併用効果を表 2.6.2-4 に示した。培地 pH5.5 及び培地 pH7.17 における AMPC と CAM の併用による ΣFIC 指数範囲は、各々、0.31 ~ 1.00 及び 0.50 ~ 1.00 であり、全 27 菌株数のうち、併用による抗菌活性の相乗作用を示した株数は、各々、7 株及び 1 株、相加作用を示した株数は、各々、20 株及び 26 株であった。RPZ との併用物質である AMPC と CAM の併用における抗菌活性には、相乗作用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 2.6.2-4 *H. pylori* に対する AMPC と CAM の併用効果

培地 pH	菌株数	ΣFIC 指数範囲	併用効果 (菌株数)			
			相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
5.5	27	0.31 - 1.00	7	20	0	0
7.17	27	0.50 - 1.00	1	26	0	0

(資料 4.2.1.1-2 の表 2 より改変)

(3) AMPC と RPZ, CAM と RPZ の併用

AMPC と RPZ 及び CAM と RPZ の併用効果を表 2.6.2-5 に示した。培地 pH5.5 における AMPC と RPZ 及び CAM と RPZ の併用による ΣFIC 指数範囲は、各々 0.50 ~ 2.00 及び 0.38 ~ 0.75 であり、全 27 菌株数のうち、併用により抗菌活性の相乗作用を示した株数は、各々、1 株及び 10 株、相加作用を示した株数は、各々、13 株及び 17 株、無関係の株数は、各々、13 株及び 0 株であった。培地 pH7.17 における AMPC と RPZ 及び CAM と RPZ の併用による ΣFIC 指数範囲は、各々、0.50 ~ 2.00 及び 0.37 ~ 1.00 であり、全 27 菌株数のうち、併用により抗菌活性の相乗作用を示した株数は、各々、1 株及び 15 株、相加作用を示した株数は、各々、25 株及び 12 株、無関係の株数は、各々、1 株及び 0 株であった。以上のように AMPC と RPZ 及び CAM と RPZ の併用における抗菌活性に相乗作用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 2.6.2-5 *H. pylori* に対する RPZ と抗菌薬の併用効果

抗菌薬	培地 pH	菌株数	ΣFIC 指数範囲	併用効果(菌株数)			
				相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
AMPC	5.5	27	0.50 – 2.00	1	13	13	0
	7.17	27	0.50 – 2.00	1	25	1	0
CAM	5.5	27	0.38 – 0.75	10	17	0	0
	7.17	27	0.37 – 1.00	15	12	0	0

(資料 4.2.1.1-2 の表 1 より改変)

2.6.2.2.3 *Mongolian gerbil* の *H. pylori* 胃内感染モデルでの RPZ と抗菌薬 (AMPC + CAM) の併用投与による除菌効果 (資料 : 4.2.1.1-3, 試験番号 : V01001)

【方法】

Mongolian gerbil(MON/Jms/Gbs系 ,雄性 ,n = 11 ~ 12)に *H. pylori* ATCC43504(1.1×10^9 CFU/mL) を経口接種し ,感染を惹起させた。*H. pylori*接種 3 週間目から ,生理食塩液に溶解したRPZ 6 mg/kg を 1 日 2 回 ,3 日間皮下投与した。AMPC並びにCAMは ,0.5% MC溶液を用いて懸濁液とし ,AMPC は 3 mg/kgを ,CAMは 0.80 mg/kgをそれぞれ 1 日 2 回 ,3 日間経口投与した。薬剤の最終投与 5 日後 ,麻醉下に胃を摘出して胃内 *H. pylori*生菌数を測定した。胃内生菌数は ,摘出した胃組織に phosphate buffered saline (-)を加え ,ガラスホモジナイザ - を用いて組織をホモジナイズし ,7 %馬脱繊維血液添加Brucella agar平板培地 (Skirrow試薬添加) に塗布し ,37 ,7 日間微好氣的に培養して測定した。

【結果】

図 2.6.2-1 に ,各群の胃内生菌数 (log CFU/g-tissue, 平均値 ± 標準誤差) を示した。対照群の生菌数は 6.16 ± 0.07 であったのに対し ,RPZ 6 mg/kg 単独投与群の生菌数は 6.25 ± 0.04 でほぼ同程度の値を示した。抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) 投与群の生菌数は 4.44 ± 0.34 で ,対照群との間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。RPZ 6 mg/kg と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) の 3 剤を併用投与した群の生菌数は 2.45 ± 0.17 で ,抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) 投与群に比して有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。また ,これらの測定値を二元配置分散分析した結果 ,RPZ 6 mg/kg と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) の併用投与による相乗作用が認められた ($p < 0.05$)。以上から ,RPZ は抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) 投与による胃内生菌数減少作用を有意に増強した。

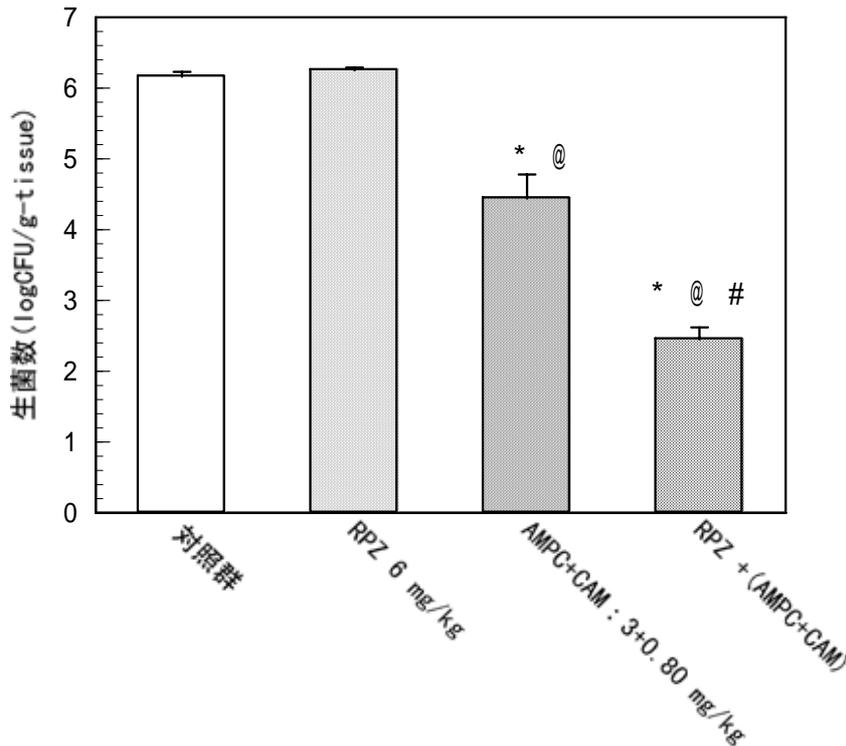


図 2.6.2-1 RPZ と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) を単独投与及び併用投与した 5 日後の胃内生菌数

(平均値 ± 標準誤差, 対照群と AMPC+CAM : 3 + 0.80 mg/kg 投与群は各々 n=11, RPZ 6 mg/kg 投与群及び RPZ と抗菌薬の併用投与群は各々 n=12)

* : $p < 0.05$ vs 対照群 (Tukey 型多重比較法)

@ : $p < 0.05$ vs RPZ 単独投与群 (Tukey 型多重比較法)

: $p < 0.05$ vs AMPC+CAM 投与群 (Tukey 型多重比較法)

(資料 4.2.1.1-3 の図 3)

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 RPZ + AMPC + CAM の 3 剤併用投与時の作用

RPZ, AMPC 及び CAM はいずれも臨床で広く使用されている薬剤である。各薬剤の一般薬理作用については、次項 (2.6.2.4.2 ~ 2.6.2.4.4) に記載したように多くの非臨床試験が実施されており、また、臨床試験での副作用も明らかとなっている。これらの結果からは、各薬剤の一般薬理作用又は臨床での副作用において重篤な作用は認められていない。3 剤併用投与の申請に際して、本項「2.6.2.4 安全性薬理試験」の目的は、臨床において各薬剤の薬理作用の発現が併用投与により増強するか、又は併用投与に伴う薬理的相互作用に基づき、単剤では認められなかった薬理作用が新たに発現するかを明確に示すことである。

RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用による毒性試験として、ラットにおける単回投与毒性試験、イヌにおける 1 週間用量設定試験、ラット及びイヌにおける 4 週間反復投与毒性試験、CHO 細胞を用いる HGPRT 前進遺伝子突然変異試験及びマウス小核試験が実施された。また、臨床試験においては、健康成人男子を対象とした 3 剤併用体内動態試験及び第 III 相試験、並びに海外における処方比較試験、3 剤併用体内動態試験及び二つの第 III 相試験が行われた。毒性試験における結果及び臨床試験における副作用報告から、3 剤併用時の薬理的相互作用について考察が可能であり、RPZ + AMPC + CAM の 3 剤併用による安全性薬理試験の追加の必要性はないと考えた。

以下に、毒性試験及び臨床試験結果に基づいた、RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用時における薬理的相互作用に関する考察について示す。

ラット単回投与毒性試験における3剤の最高投与量 (RPZ/AMPC/CAM : 500/2000/1000 mg/kg, 経口投与) は一日あたりの最大臨床用量の約 600 倍/70 倍/60 倍であった。雌雄における一過性の活動性の低下と雌における回復性のある散瞳が認められたが, 3 剤併用による致死量の低下や症状発現の増強は認められなかった。

ラット 4 週間反復投与毒性試験 (その 1) において 3 剤の最高投与量 (RPZ/AMPC/CAM : 25/1000/50 mg/kg, 経口投与) は一日あたりの最大臨床用量の約 30 倍/30 倍/3 倍であった。併用投与の最高投与群の雌においてのみ栄養状態の悪化に起因すると考えられる活動性の低下, 歩行失調及び下肢の不全麻痺など一般状態の悪化, 並びに大腿筋の萎縮及び壊死が認められたが, 投与中止後これらの所見は全て速やかに消失した。また, 病理組織学的検査では, 中枢神経及び末梢神経系に異常は認められなかった。ラット 4 週間反復投与毒性試験 (その 2) における 3 剤の最高投与量 (RPZ/AMPC/CAM : 25/400/125 mg/kg, 経口投与) は一日あたりの最大臨床用量の約 30 倍/10 倍/8 倍であった。最高投与群の雌では栄養状態の悪化がやや強く, 大腿筋線維の軽度の萎縮も認められたが, 先に行ったラット 4 週間反復投与毒性試験でみられた歩行失調, 後肢の不全麻痺などは認められなかった。

イヌ 4 週間反復投与毒性試験における 3 剤の最高投与量 (RPZ/AMPC/CAM : 20/500/25 mg/kg, 経口投与) は一日あたりの最大臨床用量の約 30 倍/20 倍/2 倍であった。3 剤併用により観察された嘔吐の頻度の増加以外は, 併用投与に伴う新たな毒性所見や各薬剤による既知毒性所見の増強は認められなかった。

以上のように, ラット又はイヌにおける単回及び反復投与毒性試験において, 一過性の活動性の低下, 回復性のある散瞳, 栄養状態の悪化に起因すると考えられる所見及び嘔吐が観察されたが, 中枢神経系, 心血管系, 呼吸系などに対し重篤な作用を示唆する所見は認められなかった。

国内 3 剤併用体内動態試験では, 3 剤併用 (RPZ/AMPC/CAM : 20/750/400 mg/回) 時と各薬剤単剤投与時の薬物動態が検討された (第 1 日と第 7 日は 1 日 1 回投与で第 2~6 日は 1 日 2 回投与, EM 及び PM に関する解析を含む)。AMPC 又は CAM の単剤反復投与時と 3 剤併用反復投与後の AMPC 又は CAM の C_{max} 及び AUC_{0-12} の比較では, 薬物相互作用は認められなかった。しかし, CAM の活性代謝物である M-5 (14-OH CAM) 又は RPZ については薬物相互作用 (C_{max} 及び AUC_{0-12} の上昇) が認められた。M-5 において, C_{max} 及び AUC_{0-12} は CAM の単剤投与時と比較して, それぞれ平均値で 166% 及び 173% * (PM) と高値を示した (* : EM と PM の中でより高い C_{max} を示した群について記載し, 以下の該当部分も同様の記載とした。なお, 計算は 2.7.6.1.4 の表 2.7.6-4 の数値を用いて行った)。RPZ においても, 単剤投与時と比較してそれぞれ平均値で 116% 及び 136% * (PM) と高値を示した。3 剤併用投与時の 19 名の被験者において, 軟便, 水様便, 腹痛, 消化不良及び味覚異常が計 4 例 6 件で認められたが 臨床検査値の異常変動やその他 生命徴候, 瞳孔径測定, 心電図などで臨床的に問題となる副作用は認められなかったことより, 3 剤併用投与の忍容性に問題は無いと判断された。

臨床において, CAM はある種の薬剤 (テルフェナジン⁵⁾, シサプリド^{6,7)} 又はピモジド^{8,9)} との併用により, QT 延長作用や Torsades de pointes を含む心室性不整脈を惹起することが報告されている。これらの作用は, CYP3A4 の阻害作用を有する CAM との併用により, テルフェナジン, シサプリド又はピモジドの代謝が阻害され, 各薬剤の未変化体血中濃度が上昇することによるものと考えられる。また, 国内 3 剤併用体内動態試験において, 3 剤併用による CAM の薬物動態上の変化は認められなかったが, M-5 は C_{max} 及び AUC_{0-12} において約 1.7 倍 (PM) に増加した。3 剤併用時の CAM の C_{max} (EM) は 2.327 $\mu\text{g/mL}$ * (3.1 $\mu\text{mol/L}$) であったことより, CAM の蛋白結合率 42~50%¹⁰⁾ を考慮すると CAM の血清非結合型濃度は 1.164~1.350 $\mu\text{g/mL}$ (1.6~1.8 $\mu\text{mol/L}$) であり, HERG 試験における IC_{50} 値 33 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾ 及びウサギプルキンエ線維標本において活動電位持続時間を延長した最小濃度 3 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾ と各々約 20 倍及び約 2 倍の乖離があった。また, 3 剤併用時の M-5 の C_{max} (PM) は 0.948 $\mu\text{g/mL}$ * (1.2 $\mu\text{mol/L}$) であったが, M-5 は 2.5 $\mu\text{mol/L}$ でウサギランゲンドルフ還流心臓標本の QT 間隔には影響せず⁹⁾, 少なくとも約 2 倍以上の乖離があると推測される。一方, 次項 (2.6.2.4.4) において示すように, イヌにおいて CAM は一日あたりの最大臨床用量 (16 mg/kg/day) の約 20 倍である 300 mg/kg (経口投与) の用量でも, 心電図や心拍数に何等作用を示さなかった。したがって, 3 剤併用時に CAM に由来する QT 延長作用や Torsades de pointes が誘発される可能性は低いと考えられた。

国内第 III 相試験 (RPZ/AMPC/CAM : 10 又は 20/750/200 又は 400 mg/回, 1 日 2 回 7 日間投与)

において、5%以上で認められた有害事象は類薬（LPZ又はOPZ）の*H. pylori*除菌療法でも観察された下痢、軟便及び味覚異常^{**}の他、腹痛、鼻咽頭炎及び尿中ブドウ糖陽性であった。中枢神経系、心血管系及び呼吸系機能などに関して、3剤併用との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。（**：ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更承認時資料概要（ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン：336～345頁、及びオメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン：391～396頁参照））

海外で実施された3剤併用時の処方比較試験、3剤併用体内動態試験及び二つの第III相試験における副作用報告においても生命維持機能に関係した重篤な副作用や臨床検査値の異常変動はみられなかった。4試験計703例において、循環器系副作用として報告されたものは、RPZ/AMPC/CAM（20 mg/1000 mg/500 mg、1日2回投与）の3日間投与時の動悸1例（188例中）のみであった。

更に、次項（2.6.2.4.2～2.6.2.4.4）に示すように、各薬剤の一般薬理試験結果から問題となる作用は認められていない。また、RPZの同種同効薬であるLPZ又はOPZと、AMPC及びCAMの3剤併用投与において、一般薬理作用並びに臨床での副作用が検討され、各々の3剤併用は生命維持機能に関係する中枢神経系や心血管系に対して、薬理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た^{***}。（***：ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更承認時資料概要（ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン：160～162頁、336～345頁、及びオメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン：120～123頁、391～396頁参照））

以上の結果から、臨床において、RPZ + AMPC + CAM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、中枢神経系、心血管系及び呼吸系などへの作用を発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.2.4.2 RPZ単独投与時の一般薬理作用（ラベプラゾールナトリウム及びパリエット[®]錠 10mg、20mgの承認時資料概要 217～219頁参照）

RPZ単独投与における一般薬理試験は、マウス、ラット、モルモット、イヌ及びヒト血液標本を用いて検討された。RPZはマウスに30 mg/kg（静脈内投与）、ラットに10 mg/kg（静脈内投与）又は30 mg/kg（十二指腸内投与）、イヌに3 mg/kg（静脈内投与）までの投与により、中枢神経系、呼吸・循環器系（心電図を含む）、消化器系及び腎/泌尿器系に対して影響を示さなかった。また、ラット又はモルモット摘出回腸標本における静止張力、並びにアセチルコリン、バリウム及びヒスタミン収縮に対し、100 µmol/Lまでの濃度で影響しなかった。ヒト血液凝固線溶系に対し、100 µmol/Lまで影響しなかった。しかし、ヒト血小板凝集において、500 µmol/Lまでコラーゲンによる凝集に影響しなかったものの、PAFによる凝集を500 µmol/Lで抑制した。また、イヌ腎Na⁺、K⁺-ATPaseに対して濃度依存的に阻害作用を示し、そのIC₅₀値は29 µmol/Lであった。

2.6.2.4.3 AMPC単独投与時の一般薬理作用（アモキシシリンの承認時資料概要 43～44頁参照）

AMPC単独投与における一般薬理試験は、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて検討された。AMPCの4000 mg/kgをマウス及びラットに経口投与、又は1000 mg/kgをイヌに経口投与したが、中枢神経系、循環器系（心電図を含む）、消化器系及び腎/泌尿器系に対しては、ほとんど影響を示さなかった。また、500 µg/mLまでの濃度でモルモット摘出心房の収縮力及び心拍数、ラット横隔膜神経標本の神経-筋伝達、ウサギ摘出回腸及びラット摘出子宮の自動運動、モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びバリウム収縮、並びにラット胃切片のセロトニン収縮に影響しなかった。ウサギにおいて4%までの懸濁液点眼時、局所麻酔作用は認められず、局所刺激作用もほとんどなかった。

2.6.2.4.4 CAM単独投与時の一般薬理作用（クラリスロマイシン及びクラリス[®]錠 200の承認時資料概要 157～159頁及び参考文献13）参照）

CAM単独投与における一般薬理試験は、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。中枢神経系に対しては、マウスへの経口投与では1000 mg/kgで鎮痛作用、300 mg/kg以上で自発運動抑制が、またラットへの経口投与では300 mg/kg以上で体温下降作用、10 mg/kg以上で解熱作用が観察された。呼吸・循環器系に対しては、イヌにおける静脈内投与で

2.6.2 薬理試験の概要文

は 10 mg/kg以上で、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観察されたが、経口投与では 100 mg/kg以上で軽度な血圧下降、300 mg/kgで呼吸数増加が観察されたのを除いて、心電図や心拍数に何等作用を示さなかった。ウサギ摘出心臓において、10 mg/mLで心収縮力を軽度に抑制した。

自律神経系に対しては、1 mg/kg 以上の静脈内投与で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た。また、300 mg/kg 以上の経口投与でラット唾液分泌及びマウス消化管輸送能の抑制作用、100 mg/kg 以上の十二指腸内投与でラットの胃液分泌抑制作用が認められた。

摘出平滑筋においては、10 µg/mL 以上でウサギ回腸の自動運動の増強、100 µg/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ロテレノール弛緩の増強、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 (十二指腸内投与) 以上で胆汁分泌促進作用¹³⁾、100 mg/kg (経口投与) 以上で尿量増加作用、1000 mg/kg (経口投与) でプロトンポンプ時間の延長が認められた。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当なし

2.6.2.6 考察及び結論

In vitro 試験において、AMPC 及び CAM は、ともに *H. pylori* 標準株及び臨床分離株のいずれに対しても強い抗菌活性を示した。

AMPC 及び CAM の抗菌活性に及ぼす培地 pH の影響について検討した結果、CAM の抗菌活性は培地 pH の影響を受け、pH5.5 では pH7.17 に比べて減弱した。AMPC の抗菌活性は培地 pH の影響が CAM に比べて少なかった。

AMPC と CAM の併用における抗菌活性に対しては、培地 pH が 5.5 と 7.17 のいずれにおいても相乗作用又は相加作用が認められ、併用による拮抗作用は認められなかった。

AMPC と RPZ 及び CAM と RPZ の併用における抗菌活性に対しては、培地 pH が 5.5 と 7.17 のいずれにおいても相乗作用又は相加作用が認められたが、併用による拮抗作用はいずれの菌株においても認められなかった。

H. pylori が胃内感染したスナネズミ (*Mongolian gerbil*) に RPZ と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) をそれぞれ若しくは合計 3 剤を併用投与した試験において、RPZ は 6 mg/kg の 1 日 2 回、3 日間の皮下単独投与では胃内 *H. pylori* 生菌数に影響を与えなかったが、RPZ と抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) を併用投与すると抗菌薬 2 剤 (AMPC+CAM) による胃内 *H. pylori* 生菌数減少作用を有意に増強した。

以上のことから、RPZ が胃壁細胞の H⁺, K⁺-ATPase を阻害し、胃酸分泌が抑制されたことにより胃内 pH が上昇した結果、胃内での AMPC 及び CAM の抗菌活性が強く発揮されるようになったと推察される。

なお、安全性薬理については追加試験を実施していないが、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用による毒性試験の結果、臨床試験における副作用報告及び各単剤の一般薬理試験の結果を基に 3 剤併用時の薬理学的相互作用について考察した。その結果、危惧すべき中枢神経系、心血管系及び呼吸系などへの作用を発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.2.7 図表

薬理試験の概要文 (2.6.2) に記載

2.6.2.8 参考文献

- 1) 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 1981; 29: 76-9. (4.3.2.4-1)
- 2) 日本細菌学会教育委員会 . 病原細菌の分離・同定と病原因子の検索 , ヘリコバクター・ピロリ菌の検索 . 日本細菌学雑誌 1996; 51: 1070 - 89. (4.3.2.4-2)
- 3) Krogstad DJ, Moellering RC Jr. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, editor. Antibiotics in laboratory medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1986. 537-95. (4.3.2.4-3)
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards (US). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement. Pennsylvania: 1999; M100-S9. (4.3.2.6.2-1)
- 5) Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Cantilena LR. Comparison of the effect of the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin and azithromycin on terfenadine steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic parameters. Drug Invest 1994; 7: 148-56. (4.3.2.6.2-2)
- 6) Sekkarie MA. Torsades de pointes in two chronic renal failure patients treated with cisapride and clarithromycin. Am J Kidney Dis 1997; 30: 437-9. (4.3.2.6.2-3)
- 7) Haarst AD van, van't Klooster GAE, Gerven JMA van, Schoemaker RC, Oene JC van, Burggraaf J, et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 542-6. (4.3.2.6.2-4)
- 8) Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozone in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Clin Pharmacol Ther 1999; 65: 10-20. (4.3.2.6.2-5)
- 9) Flockhart DA, Drici M-D, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Pearle PL, et al. Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozone interaction in a patient with tourette syndrome. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 317-24. (4.3.2.6.2-6)
- 10) 諏訪俊男, 吉田英生, 河野喜郎, 吉富幸代, 太田勝次 : TE-031 の体内動態 (第 3 報), マウス, ラットおよびイヌにおける¹⁴C-TE-031 の吸収・分布・排泄 . Chemotherapy 1988; 36 (S-3): 213-226. (4.3.2.6.2-7)
- 11) Volberg WA, Koci BJ, Su W, Lin J, Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 320-7. (4.3.2.6.2-8)
- 12) Gluais P, Bastide M, Caron J, Adamantidis M. Comparative effects of clarithromycin on action potential and ionic currents from rabbit isolated atrial and ventricular myocytes. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41: 506-17. (4.3.2.6.2-9)
- 13) 妹尾直樹, 成田聡, 垣内美佐子, 若松朋子 : 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. (4.3.2.6.2-10)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理

一覧表

被験物質：RPZ/AMPC/CAM

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験 <i>H. pylori</i> に対する抗菌作用 <i>In vitro</i> 抗菌活性 抗菌剤併用による <i>in vitro</i> 抗菌活性 <i>H. pylori</i> 胃内感染モデルにおける抗菌作用	<i>H. pylori</i> (標準株, 臨床分離株) <i>H. pylori</i> (標準株, 臨床分離株) MON/Jms/Gbs スナネズミ	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i> 皮下 (RPZ), 経口 (AMPC, CAM)	エーザイ エーザイ エーザイ	V00005 V01002 V01001	3-1 3-1 3-1	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2 4.2.1.1-3
副次的薬理試験 該当試験なし						
安全性薬理試験 該当試験なし						
薬力学的薬物相互作用試験 該当試験なし						

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

薬理試験の概要文(2.6.2)中に図表を含めた。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし