

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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.7 毒性試験概要表

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

2.6.6	毒性試験の概要文.....	1
2.6.6.1	まとめ.....	1
2.6.6.2	単回投与毒性試験.....	4
2.6.6.3	反復投与毒性試験.....	5
2.6.6.4	遺伝毒性試験.....	7
2.6.6.5	がん原性試験.....	8
2.6.6.6	生殖発生毒性試験.....	8
2.6.6.7	局所刺激性試験.....	9
2.6.6.8	その他の毒性試験.....	9
2.6.6.9	考察及び結論.....	13
2.6.6.10	参考文献.....	16
2.6.7	毒性試験概要表.....	18
2.6.7.1	毒性試験：一覧表.....	18
2.6.7.2	トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表.....	20
2.6.7.3	トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧.....	21
2.6.7.4	毒性試験：被験物質一覧.....	22
2.6.7.5	単回投与毒性試験.....	23
2.6.7.6	反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験.....	24
2.6.7.7	反復投与毒性試験：重要な試験.....	25
2.6.7.8	<i>In Vitro</i> 遺伝毒性試験.....	32
2.6.7.9	<i>In Vivo</i> 遺伝毒性試験.....	36
2.6.7.10	がん原性試験.....	37
2.6.7.11	生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験.....	37
2.6.7.12	生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....	37
2.6.7.13	生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験.....	37
2.6.7.14	生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....	37
2.6.7.15	新生児を用いた試験.....	37
2.6.7.16	局所刺激性試験.....	37
2.6.7.17	その他の毒性試験.....	38

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ラベプラゾールナトリウム(RPZ),アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)はいずれも、既承認医療用医薬品として広く用いられており、いずれも単剤としての安全性は確認されているが、今回、新たに3剤併用時の非臨床安全性評価として、3剤併用投与での単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

単回投与毒性試験は、げっ歯類としてラットを用い、非げっ歯類ではイヌの1週間用量設定試験を単回投与毒性試験として代替した。反復投与毒性試験としては、本申請における臨床使用期間が7日間であることから、ラット及びイヌを用いた4週間反復投与毒性試験を実施した。遺伝毒性評価としてCHO細胞を用いるHGPRT前進遺伝子突然変異試験及びマウスにおける3剤併用投与による小核試験を実施した。更に、ラットの3剤併用単回投与毒性試験で認められた散腫発現に対する薬剤の組合せを解明するためにRPZ/AMPCあるいはRPZ/CAMの2剤併用による単回投与毒性試験を実施した。投与経路は、臨床適用経路に準じていずれの薬剤も経口投与とした。なお、RPZは胃酸で分解されやすいため、胃酸による影響を少なくし、生物学的利用率を高めるため、ラット及びマウスの試験では投与検体の媒体として重曹緩衝液を使用し、イヌの試験では臨床製剤である腸溶被膜錠を投与した。また、ラットのRPZ/AMPCあるいはRPZ/CAMの2剤併用による単回投与毒性試験及びイヌの1週間用量設定試験以外の試験はGLPを遵守して実施した。

実施した毒性試験は以下の通りである(表2.6.6-1)。

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性 単回投与毒性試験 1週間用量設定試験	経口 経口	ラット イヌ
反復投与毒性 4週間反復投与毒性試験	経口	ラット及びイヌ
遺伝毒性 HGPRT 前進遺伝子突然変異試験 小核試験	<i>In Vitro</i> 経口	CHO細胞 マウス

単回投与毒性：

ラットにRPZ/AMPC/CAMの0/2000/1000 mg/kg, 250/2000/1000 mg/kg及び500/2000/1000 mg/kgを単回経口投与した。

その結果、いずれの群においても死亡例は認められず、3剤併用単回投与した場合の概略の致死量は、500/2000/1000 mg/kgより大であった。3剤併用群では雌雄で茶褐色尿、雌で散腫、尿道口周囲の汚れが認められ、500/2000/1000 mg/kgでは雌雄で活動性の低下及び流涎も認められた。また、いずれの投与群においても体重増加抑制及び摂餌量の減少、剖検時に盲腸肥大が散見された。以上、3剤併用投与時においては、遅発性の散腫が雌において投与2~6日に認められたが、回復性のある変化であった。

イヌにRPZ/AMPC/CAMの20/500/25 mg/kgを1週間反復経口投与した。本試験は、イヌの3剤併用単回投与試験の代替として、また、4週間反復投与毒性試験の用量設定並びにイヌに3剤を併用投与する際のCAMの投与タイミングと嘔吐発現との関連を検討するために実施した。CAMはRPZとAMPCの投与後、1時間(1群)あるいは2時間(2群)の間隔を置いてイヌに投与した。その結果、全ての投与群で死亡は認められなかったが、嘔吐及び便の変化(軟便、粘液便、水様便)が認められた。嘔吐に対する影響は1群に比べ2群でより明確であった。嘔吐及び便の変化以外に認められた体重と摂餌量に対する影響は1群でより明確であったが、両群間で毒性に本質的な違いは認められなかった。

反復投与毒性：

ラットにRPZ/AMPC/CAMの0/1000/50 mg/kg (AMPC+CAM群), 1/1000/50 mg/kg (RPZ(L :

低用量)+AMPC+CAM群) 5/1000/50 mg/kg (RPZ(M:中間用量)+AMPC+CAM群)及び25/1000/50 mg/kg (RPZ(H:高用量)+AMPC+CAM群)を4週間反復経口投与した。

その結果、投与2週頃より、AMPC+CAM群で流涎及び抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に起因すると考えられる軟便、肛門周囲あるいは下腹部の汚れが散見され、摂餌量の増加及び剖検時に盲腸の肥大が認められた。一方、RPZ(H)+AMPC+CAM群の雌において、体重及び摂餌量の減少などの栄養状態の悪化、更にそれに伴う活動性の低下、下肢の不全麻痺、歩行失調といった一般状態の変化が認められた。そのため、状態が悪化した個体を切迫屠殺するとともに、同群の雌のみ投与24日以降投与を中止し、その後の経過を観察した。その結果、これらの所見は投与中止後全て速やかに消失した。切迫屠殺例では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の軽度増加、網赤血球数の低下、AST、ALT、グルコースの軽度増加、血中クレアチニン、 T_3 、 T_4 の低下、盲腸の肥大、胸腺の萎縮、大腿筋筋線維の萎縮及び壊死が認められたが、中枢及び末梢神経系組織には病理組織学的変化は認められなかった。投与を中止し、その後の経過を観察したRPZ(H)+AMPC+CAM群の雌では網赤血球数の増加、血中及び尿中クレアチニンの減少、大腿筋筋線維の再生像が認められた。RPZ(H)+AMPC+CAM群の雄では、胸腺重量の減少、腺胃部粘膜の過形成がみられたが、RPZ(L/M)+AMPC+CAM群では毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

以上、RPZ(H)+AMPC+CAM群の雌で、活動性の低下、下肢の不全麻痺、歩行失調、大腿筋の萎縮等が認められた。これらの変化は、栄養状態の悪化に伴う二次的なもので、薬物投与に直接起因したものではないと考えられた。RPZの1あるいは5 mg/kgを併用した群においては、毒性学的に意義のある変化は認められず、3剤併用投与により毒性の増強はみられなかった。

上記試験においてRPZ/AMPC/CAMの25/1000/50 mg/kg投与群の雌で一般状態の悪化とともに大腿筋の変化が認められた。そこで、AMPC及びCAMの投与量を変えることによって、これらの所見が変わるかどうかを検討するために、更に3剤のラットにおける4週間反復投与毒性試験(その2)を実施した。すなわち、ラットにRPZの5、25 mg/kg、RPZ/AMPC/CAMの0/400/125 mg/kg (AMPC+CAM群)、5/400/125 mg/kg (RPZ(L)+AMPC+CAM群)及び25/400/125 mg/kg (RPZ(H)+AMPC+CAM群)を4週間反復経口投与した。

その結果、いずれの群においても死亡動物は認められなかった。RPZの25 mg/kg投与により、AMPC及びCAMの併用投与如何にかかわらず、薬理作用に起因する腺胃部粘膜の過形成が認められた。AMPC+CAM群では、流涎、軟便及び体重減少が認められるとともに、著しい盲腸の肥大が認められた。これらの変化は、大量の抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化による二次的な変化であり、血中脂質の低下、尿中のケトン体・タンパク陽性例数の増加、脂肪細胞(腸間膜、乳腺)の萎縮、肝、心、脾などの臓器重量の減少を伴っていたが、脂肪細胞の萎縮は雄に比べ雌で明らかであった。3剤併用投与群においても、抗菌薬投与群と同様の変化が認められたが、RPZ(H)+AMPC+CAM群の雌では栄養状態の悪化がやや強く、大腿筋筋線維の軽度の萎縮が少数例に認められた。しかし、先の試験に比べAMPCの用量を減量することにより、歩行失調や下肢の不全麻痺などの臨床症状は認められず、筋症の程度も減弱した。

以上、ラットにRPZの5、25 mg/kgをAMPCの400 mg/kg及びCAMの125 mg/kgと併用して4週間反復投与した結果、RPZの高用量の併用投与により栄養状態の悪化とそれに起因すると考えられる筋症が雌においてのみ認められた。しかし、その程度は、AMPCを減量することにより先の4週間反復投与毒性試験に比較して軽度になった。RPZの5 mg/kgを併用した群においては、3剤併用投与により毒性が増強することはなかった。

イ次にRPZの5、20 mg/kg、RPZ/AMPC/CAMの0/500/25 mg/kg (AMPC+CAM群)、5/500/25 mg/kg (RPZ(L)+AMPC+CAM群)及び20/500/25 mg/kg (RPZ(H)+AMPC+CAM群)を4週間反復経口投与した。

その結果、RPZを投与した群では、抗菌薬の有無にかかわらず、RPZ 5 mg/kg以上で便の変化(軟便、粘液便、水様便)が、RPZ 20 mg/kgでは更に薬理作用に基づく胃粘膜の肥厚及び壁細胞の変性が認められ、RPZ(H)+AMPC+CAM群においては嘔吐の頻度の増加も観察された。

以上、本試験において認められた変化はRPZのイヌにおける毒性試験で既に報告されている変化(「ラベプラゾールナトリウム及びパリエット[®]錠 10mg, 20mg」承認時資料概要 113及び124~128頁参照)と同様であり、嘔吐の頻度の増加を除いて抗菌薬の併用によって増強されることはなかった。

遺伝毒性：

CHO細胞を用いたHGPRT前進遺伝子突然変異試験を、RPZはS9 mix存在下では8～50 µg/mL及び非存在下では25～400 µg/mL、AMPC及びCAMはそれぞれ800及び400 µg/mLの用量で検討した。

その結果、S9 mix存在下及び非存在下において、RPZ単剤、AMPC及びCAMの2剤併用、及びRPZ、AMPC及びCAMの3剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。

以上から、本試験条件下において、AMPC及びCAMによるRPZの遺伝子突然変異誘発作用の増強は認められなかった。

雄マウスにRPZ/AMPC/CAMの125/500/500 mg/kg、250/1000/1000 mg/kg、500/2000/2000 mg/kg、750/2000/2000 mg/kgを2日間反復経口投与し、骨髓における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。

その結果、小核を有する幼若赤血球出現頻度は、陰性対照群に比べ、いずれの群においても有意差が認められなかった。RPZ/AMPC/CAMの3剤併用は、骨髓における染色体異常誘発作用を示さなかった。

その他の毒性：

ラットにおけるRPZ/AMPC/CAMの3剤併用投与による単回投与毒性試験において、3剤併用投与群の雌でのみ投与2～6日に散瞳が認められた。この遅発性の散瞳の発現原因となる薬剤の組み合わせを確認するため、雌ラットにRPZ/AMPCの250/2000 mg/kgあるいはRPZ/CAMの250/1000 mg/kgのそれぞれ2剤を単回経口投与し検討した。その結果、RPZとAMPCを併用投与した群において、投与2～4日に散瞳が認められたが、RPZとCAMを併用投与した群において散瞳は認められなかった。以上より、RPZ/AMPC/CAMの3剤併用投与による単回投与毒性試験で認められた散瞳はRPZとAMPCの併用に起因したものと考えられた。

まとめ：

ラットにおけるRPZ、AMPC及びCAMの3剤併用による単回投与毒性試験において、投与2日以降に遅発性の散瞳が認められた。この所見は、3剤各々の単独投与時にみられなかったものであるが、RPZとAMPCの併用に起因したものと考えられ、高用量群の雌のみにみられる可逆的な変化であった。3剤を併用単回投与した場合の概略の致死量は、RPZ/AMPC/CAMの500/2000/1000 mg/kgより大であった。

ラットにおける3剤併用による4週間反復投与毒性試験（その1）において、RPZの併用如何にかかわらず、抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に起因すると考えられる軟便、肛門周囲あるいは下腹部の汚れ、摂餌量の増加、盲腸の肥大及び重量の増加などが認められた。しかし、3剤併用の高用量群の雌では、体重及び摂餌量の減少などの栄養状態の悪化、更に活動性の低下、下肢の不全麻痺、歩行失調といった一般状態の変化が筋症に伴って認められた。これらの動物では病理組織学的に中枢及び末梢神経系に影響は認められず、また、筋症は投与を中止することにより回復性が認められた。4週間反復投与毒性試験（その2）では、RPZの併用如何にかかわらず、抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に伴う二次的な変化として、軟便、体重減少、盲腸の肥大が認められるとともに、血中脂質の低下、尿中のケトン体・タンパク陽性例数の増加、脂肪細胞（腸間膜、乳腺）の萎縮、肝、心、脾などの臓器重量の減少を伴っていたが、3剤併用の高用量群の雌では、脂肪細胞の萎縮の程度を含め栄養状態の悪化の程度は雄に比べ強く認められた。しかし、AMPCを減量することにより、試験（その1）でみられた歩行失調や下肢の不全麻痺などの臨床症状は認められず、また、筋症の程度は軽度であった。この3剤併用投与の高用量群における筋症は、特に栄養状態が悪化した雌でのみ認められたことから、腸内細菌叢の変化に伴う栄養状態の悪化に加えRPZとAMPCの併用による栄養代謝異常が関連した二次的な変化（nutritional myopathy）と判断された。なお、RPZの5 mg/kgを併用した群において、3剤併用投与により毒性が増強することはなかった。

イヌでは、3剤併用による4週間反復投与でもRPZ高用量との併用による嘔吐発現頻度の増加以外、新たな毒性の発現や毒性の増強は認められなかった。したがって、ラットの3剤併用で認められた栄養状態の悪化は抗生物質投与による影響を受けやすいラット特有の変化と考えられた。

2.6.6 毒性試験の概要文

CHO 細胞を用いる HGPRT 前進遺伝子突然変異試験において、S9 mix 存在下及び非存在下のいずれにも 3 剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。更に、マウスにおける小核試験においても、3 剤併用の最高用量でも骨髄における染色体異常誘発作用はみられなかった。

以上より、ラットの 3 剤併用による単回及び反復投与毒性試験の高用量群の雌でのみ認められた変化及びイヌの反復投与試験における高用量群の嘔吐の頻度増加はいずれも臨床上一問題となる可能性は低く、それら以外に認められた変化はそれぞれの薬剤に起因するものでいずれも軽度な変化であった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットにおける RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用投与による単回投与毒性試験（資料：4.2.3.1-1、試験番号：S98618）

RPZ, AMPC, CAM の 3 剤を SD ラット（雌雄各群 5 匹）に単回経口投与した際の急性毒性を検討した。投与量は、RPZ/AMPC/CAM の 0/2000/1000 mg/kg (AMPC+CAM 群)、250/2000/1000 mg/kg 及び 500/2000/1000 mg/kg (3 剤併用群) とし、一般症状及び死亡の有無の観察、体重及び摂餌量の測定、剖検及び病理組織学的検査を行った。

RPZ の投与量については、RPZ のラット単回投与毒性試験（2.6.6.8.2.1.1 及びラベプラゾールナトリウム及びパリエット[®]錠 10mg, 20mg の承認時添付資料二 - 1：第 4 部 4.3.2.6.6-1 参照）において、655 mg/kg 経口投与群（雌のみ）で流涎、819 mg/kg 以上の投与群の雌雄で活動性の低下及び流涎、雌で腹臥位及び流涙、1024 mg/kg 以上の投与群の雌で呼吸抑制、側臥位、正向反射の消失及び散瞳が認められたことから、軽度の毒性症状が発現すると予想される 500 mg/kg 及びその 1/2 量である 250 mg/kg を設定した。また、AMPC 及び CAM の投与量は、臨床での 3 剤併用時の AMPC 及び CAM の最大用量がそれぞれ 1500 mg/man/日、800 mg/man/日であることから、ともに臨床用量の 50 倍以上に相当する 2000 mg/kg、1000 mg/kg に設定した。なお、AMPC 及び CAM の 2 剤併用投与時に発現する毒性症状が明らかでないことから、AMPC 及び CAM の 2 剤併用投与群を設けた。対照群には媒体（0.01 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液及び 0.1 mol/L 重曹緩衝液（pH10）と 0.5% メチルセルロース水溶液の等量混合液）を投与した。

その結果、いずれの群においても死亡動物は認められなかった。

一般状態において、AMPC+CAM 群では変化は認められなかった。3 剤併用群の 500/2000/1000 mg/kg では、雌雄ともに投与後 15 分から 1 時間に活動性の低下及び流涎が認められた。また、3 剤併用群（250/2000/1000 mg/kg 及び 500/2000/1000 mg/kg）の雌では、投与 2～6 日に散瞳及び尿道口周囲の汚れが認められた。更に、3 剤併用群の雌雄で投与後 1 及び 3 時間に茶褐色尿が散見された。

各投与群で投与 2 日に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。3 剤併用群の雌では、投与 4 日まで摂餌量の減少が持続し、体重の減少も認められた。

剖検では、抗菌薬を投与した群において一般的に認められる盲腸肥大が散見された。

以上、遅発性の散瞳が 3 剤併用群の雌にのみ認められたが、回復性の変化であった。3 剤併用投与したいずれの群においても死亡例は認められず、概略の致死量は、RPZ/AMPC/CAM の 500/2000/1000 mg/kg より大であった。

2.6.6.2.2 イヌにおける RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用投与による 1 週間投与毒性試験（資料：4.2.3.2-3、試験番号：C-B118）

イヌにおける RPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用単回投与試験の代替として、また、4 週間反復投与毒性試験の用量設定並びにイヌに 3 剤を併用投与する際の CAM の投与タイミングと嘔吐発現との関連を検討するために、RPZ/AMPC/CAM の 20/500/25 mg/kg をビーグル犬（雌雄各群 3 匹）に 7 日間反復経口投与した。一般状態及び死亡の有無の確認、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査及び血液生化学的検査を行った。

RPZ の投与量は、RPZ の劣化品及び非劣化品製剤のビーグル犬を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験において、20 mg/kg で頻回の泥状/水様便、軽度の総コレステロール及びリン脂質上昇などが認められたことから 20 mg/kg とした。AMPC の投与量は、AMPC の臨床最高用量（1500 mg/man/日）に対して 16.7 倍と十分に高い 500 mg/kg とした。CAM の投与量は、CAM のイヌ

における4週間反復経口投与毒性試験(2.6.6.8.3.3.2, 投与量: 6.25, 25, 100, 400 mg/kg)において, 25 mg/kg以上で嘔吐, 流涙, 結膜充血が認められたことから, 本試験では25 mg/kgを設定した。なお, 選択した用量(RPZ/AMPC/CAM: 20/500/25 mg/kg)は臨床最高用量のそれぞれ25, 16.7, 1.6倍に相当する。投与に際しては, イヌに3剤を併用投与する際のCAM投与による嘔吐の影響を検討し, CAMの投与タイミングを決定するためにRPZとAMPCの投与後, 1時間(1群)あるいは2時間(2群)の間隔を置いてCAMを投与した。

その結果, 一般状態では, 嘔吐, 便の変化(軟便, 粘液便, 水様便)が全ての動物で観察されたが, 死亡は認められなかった。CAM投与後1時間の嘔吐の頻度は1群のほうが2群に比べて少なかった。体重減少と摂餌量減少に関しては, 1群では全例で認められたが, 2群では6例中2例で認められなかった。その他には両群に認められたALTの軽度上昇を除いて明らかな変化は認められなかった。

以上, ビーグル犬にRPZ/AMPC/CAMの20/500/25 mg/kgを7日間反復経口投与した結果, 嘔吐, 便の異常が認められた。嘔吐に対する影響は1群に比べ2群でより明確であり, 体重と摂餌量に対する影響は1群でより明確であったが, 両群間で毒性に本質的な差はなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラットにおけるRPZ/AMPC/CAMの3剤併用投与による4週間反復投与毒性試験(その1)(資料: 4.2.3.2-1, 試験番号: S98012)

RPZ, AMPC, CAMの3剤をSDラット(雌雄各群10匹)に4週間反復経口投与し, 一般状態及び死亡の有無の確認, 体重及び摂餌量の測定, 眼科学的検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 肝機能検査, 剖検, 臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。群構成はRPZ/AMPC/CAMの0/1000/50 mg/kg(AMPC+CAM群), 1/1000/50 mg/kg(RPZ(L)+AMPC+CAM群), 5/1000/50 mg/kg(RPZ(M)+AMPC+CAM群)及び25/1000/50 mg/kg(RPZ(H)+AMPC+CAM群)とした。対照群には媒体(0.01 mol/L水酸化ナトリウム水溶液及び0.1 mol/L重曹緩衝液(pH10)と0.5%メチルセルロース水溶液の等量混合液)を投与した。

投与量は, RPZ, AMPC, CAMの単独投与による反復投与毒性試験(RPZ: 経口投与による13週間反復投与試験(2.6.6.8.3.1.1, 投与量: 1, 5, 25, 100 mg/kg), AMPC: 経口投与による4週間反復投与毒性試験(2.6.6.8.3.2.1, 投与量: 400, 900, 1900, 4000 mg/kg), CAM: 経口投与による4週間反復投与毒性試験(2.6.6.8.3.3.1, 投与量: 12.5, 50, 200, 800 mg/kg))の成績を参考に, それぞれの無毒性量と判断される5, 1000, 50 mg/kgを設定した。更にRPZは高用量として25 mg/kg, 低用量として1 mg/kgを設定した。

その結果, 投与2週間より, AMPC+CAM群で流涎及び抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に起因すると考えられる軟便, 肛門周囲あるいは下腹部の汚れが散見され, 摂餌量の増加及び剖検時に盲腸の肥大が認められた。一方, RPZ(H)+AMPC+CAM群の雌において, 体重及び摂餌量の減少などの栄養状態の悪化, 更にそれに伴う活動性の低下, 下肢の不全麻痺, 歩行失調といった一般状態の変化が認められた。そのため, 投与17日, 24日に計3例を切迫屠殺し, 同群の雌のみ投与24日以降投与を中止し, その後の経過を観察した。その結果, これらの所見は投与28日(休薬5日目)までに全て速やかに消失した。切迫屠殺例では, 赤血球数, ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の軽度増加, 網赤血球数の低下, AST, ALT, グルコースの軽度増加, 血中クレアチニン, T_3 , T_4 の低下, 盲腸の肥大, 胸腺の萎縮, 大腿筋筋線維の萎縮及び壊死が認められたが, 中枢及び末梢神経系組織には病理組織学的変化は認められなかった。投与を中止し, その後の経過を観察したRPZ(H)+AMPC+CAM群の雌では網赤血球数の増加, 血中及び尿中クレアチニンの減少及び大腿筋筋線維の再生像が認められた。RPZ(H)+AMPC+CAM群の雄では, 胸腺重量の減少, 腺胃部粘膜の過形成がみられたが, RPZ(L/M)+AMPC+CAM群では毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

表2.6.6-2にラット4週間投与試験(その1)における雌ラットの群毎の体重及び摂餌量の推移を示した。媒体のみを投与した対照群に比べ, RPZ, AMPC及びCAMの25/1000/50 mg/kg投与群を除く抗菌薬を投与した群では, 体重及び摂餌量の増加が認められた。これらの変化は抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に伴うものと判断された。すなわち, 体重の増加は主に盲腸重量の増加によるものであり, 摂餌量の増加は腸内細菌叢の変化に伴い, エネルギー効率の悪化を改善するため生体がより多くの餌を摂取する必要が生じたことによるものと考えられた。

2.6.6 毒性試験の概要文

しかし、RPZ、AMPC 及び CAM の 25/1000/50 mg/kg 投与群の雌では、何らかの理由で摂餌量が減少したため栄養状態が急激に悪化し、体重の減少、臨床症状の発現へと進展したものと考えられた。

表 2.6.6-2 ラット 4 週間反復投与試験 (その 1) における雌ラットの群毎の体重及び摂餌量推移

投与量 (mg/kg) RPZ/AMPC/CAM	投与日数					
	11	15	18	22	25	28
対照群 (0/0/0)	210.2±12.5	215.2±13.6	218.4±15.2	226.8±16.4	230.1±16.0	232.6±15.6
	16.2	14.2	14.0	14.4	14.6	14.0
0/1000/50	221.1±17.7	229.2±19.3	237.8±20.2	248.6±21.4	248.5±22.7	251.3±21.7
	15.6	15.4	16.2	17.2	16.4	16.6
1/1000/50	217.8±12.0	228.9±14.3	235.5±15.0	242.8±15.1	244.4±16.7	251.3±16.7
	15.2	16.0	17.0	17.4	17.8	17.8
5/1000/50	218.7±19.3	227.5±19.5	235.1±18.1	242.4±18.6	246.1±19.5	252.7±18.2
	14.4	15.0	16.8	17.8	17.8	17.2
25/1000/50	213.1±18.2	206.8±26.9	206.7±23.6	196.3±28.8	205.9±16.9	204.7±16.6
	12.6	11.4	10.3	13.6	14.3	15.9

(資料：4.2.3.2-1 の Table2-3, 2-4, 3-2 より抜粋)

上段：平均体重±標準偏差(g)

下段：平均摂餌量 (g/日)

RPZ/AMPC/CAM の 25/1000/50 mg/kg 群の雌は投与 24 日より投与を中止した。

以上、RPZ、AMPC、CAM の 3 剤を SD ラットに 4 週間反復経口投与した結果、RPZ(H)+AMPC+CAM 群の雌で、活動性の低下、下肢の不全麻痺、歩行失調、大腿筋の萎縮及び壊死等が認められた。これらの変化は、考察及び結論 (2.6.6.9) に記載するように、栄養状態の悪化に伴う二次的なもの (nutritional myopathy) で、薬物投与に直接起因したものではないと考えられた。RPZ の 1 あるいは 5 mg/kg を併用した群において、毒性学的に意義のある変化は認められず、3 剤併用投与による毒性の増強はみられなかった。

2.6.6.3.2 ラットにおける RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用投与による 4 週間反復投与毒性試験 (その 2) (資料：4.2.3.2-2, 試験番号：S03010)

先に実施したラットにおける 3 剤併用投与による 4 週間反復投与毒性試験 (2.6.6.3.1) で RPZ/AMPC/CAM の 25/1000/50 mg/kg の雌で栄養状態の悪化に伴うと考えられる活動性の低下、下肢の不全麻痺及び歩行失調、大腿筋の萎縮及び壊死等が認められた。そこで、AMPC 及び CAM の投与量を変えることによってこれらの所見が変わるかどうかを検討するために、3 剤を SD ラット (雌雄各群 10 匹) に 4 週間反復経口投与し、一般状態及び死亡の有無の確認、体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、トキシコキネティクス検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。群構成は、RPZ/AMPC/CAM の 5/0/0 mg/kg (RPZ(L)群)、25/0/0 mg/kg (RPZ(H)群)、0/400/125 mg/kg (AMPC+CAM 群)、5/400/125 mg/kg (RPZ(L)+AMPC+CAM 群) 及び 25/400/125 mg/kg (RPZ(H)+AMPC+CAM 群) とした。対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液及び 0.05 mol/L 重曹緩衝液 (pH10)) を投与した。

投与量は 3 剤各々の毒性試験成績及び臨床用量を考慮し、RPZ は先に実施した試験 (2.6.6.3.1) における高用量及び中間用量である 25 mg/kg と 5 mg/kg を設定した。また、AMPC のラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (2.6.6.8.3.2.1) において、400 mg/kg 以上で盲腸の肥大、1900 mg/kg 以上で軟便が認められ、CAM の 28 日間反復経口投与毒性試験 (2.6.6.8.3.3.1) では、50 mg/kg 以上で盲腸重量の増加、200 mg/kg 以上で肝毒性が認められている。したがって、AMPC 及び CAM の投与量は、ラットにおける毒性がみられる用量かつ臨床における用量比も考慮し、400 mg/kg 及び 125 mg/kg を設定した。なお、選択した高用量 (RPZ/AMPC/CAM：25/400/125 mg/kg) は臨床最高用量のそれぞれ 31.3、13.3、7.8 倍に相当する。

その結果、いずれの群においても死亡動物は認められなかった。AMPC+CAM 群では、流涎、

軟便及び体重減少が認められるとともに、著しい盲腸の肥大が認められた。これらの変化は、大量の抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化による二次的な変化であり、血中脂質の低下、尿中のケトン体・タンパク陽性例数の増加、脂肪細胞（腸間膜、乳腺）の萎縮、肝、心、脾などの臓器重量の減少を伴っていたが、脂肪細胞の萎縮は雄に比べ雌で明らかであった。3 剤併用投与群においても、抗菌薬投与群と同様の変化が認められたが、RPZ(H)+AMPC+CAM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が少数例に認められたが、先の試験に比べAMPCの用量を減量することにより、歩行失調や下肢の不全麻痺などの臨床症状はみられず、筋症の程度も減弱した。トキシコキネティクス検査においては、投与 28 日の C_{max} 及びAUCで、AMPC及びCAMではRPZとの併用による影響はなかったが、RPZでは併用時は単独投与に比べ低い傾向があった。なお、RPZの 25 mg/kg投与により、AMPC及びCAMの併用投与如何にかかわらず、薬理作用に起因する腺胃部粘膜の過形成が認められた。

以上、ラットに RPZ の 5, 25 mg/kg を AMPC の 400 mg/kg 及び CAM の 125 mg/kg と併用して 4 週間反復投与した結果、RPZ の高用量の併用投与により栄養状態の悪化とそれに起因すると考えられる筋症が雌においてのみ認められた。しかし、その程度は、AMPC を減量することにより先の 4 週間反復投与毒性試験でみられた筋症に比較して軽度になった。RPZ の 5 mg/kg を併用した群においては、3 剤併用投与により毒性が増強することはなかった。

2.6.6.3.3 イヌにおける RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用投与による 4 週間反復投与毒性試験（資料：4.2.3.2-4、試験番号：B-5089）

RPZ, AMPC, CAM の 3 剤をビーグル犬（雌雄各群 3 匹）に 4 週間反復経口投与し、一般状態及び死亡の有無の確認、体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、トキシコキネティクス検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。群構成は、RPZ/AMPC/CAM の 5/0/0 mg/kg (RPZ(L)群)、20/0/0 mg/kg (RPZ(H)群)、0/500/25 mg/kg (AMPC+CAM 群)、5/500/25 mg/kg (RPZ(L)+AMPC+CAM 群)及び 20/500/25 mg/kg (RPZ(H)+AMPC+CAM 群)とした。対照群にはゼラチンカプセルを投与した。

投与量は先に実施したイヌにおける 1 週間用量設定試験（2.6.6.2.2）を参考にして RPZ の 20 mg/kg、AMPC の 500 mg/kg、CAM の 25 mg/kg を設定した。RPZ については低用量として 5 mg/kg も設定した。なお、選択した用量 RPZ/AMPC/CAM : 20/500/25 mg/kg は臨床最高用量のそれぞれ 25, 16.7, 1.6 倍に相当する。投与に際しては、先に実施した 3 剤併用による 1 週間用量設定試験の成績より、RPZ と AMPC の投与後 1 時間に CAM を投与した。

その結果、RPZを投与した群では、抗菌薬の有無にかかわらずRPZの 5 mg/kg以上で便の変化（軟便、粘液便、水様便）が認められ、RPZ(H)+AMPC+CAM群においては、投与期間中嘔吐の頻度の増加も観察された。また、胃粘膜の肥厚及び壁細胞の変性がRPZ(H)群及びRPZ(H)+AMPC+CAM群で認められた。その他、ALPの軽度な上昇が抗菌薬投与群で認められた。トキシコキネティクス検査では、投与 28 日の C_{max} 及びAUCにおいて、薬剤併用投与による血漿中濃度への影響はみられなかった。

以上、本試験において認められた変化はRPZのイヌにおける毒性試験で既に報告されている変化（「ラベプラゾールナトリウム及びパリエット®錠 10mg, 20mg」承認時資料概要 113 及び 124～128 頁参照）と同様であり、嘔吐の頻度増加を除いて抗菌薬の併用によって増強されることはなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 ラベプラゾールナトリウム (RPZ), Amoxicillin (AMPC), Clarithromycin (CAM) の 3 剤併用による CHO 細胞を用いる HGPRT 前進遺伝子突然変異試験（資料：4.2.3.3.1-1、試験番号：6824-133）

3 被験物質を S9 mix 存在下あるいは非存在下で同時に Chinese hamster ovary (CHO) の CHO-K1-BH₄細胞に 4 時間処理し、Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) 遺伝子座の前進突然変異誘発作用を検討（AMPC及びCAMによるRPZの遺伝子突然変異誘発作用の増強）した。

突然変異試験の用量を設定するため、細胞毒性試験を実施した。細胞毒性は、RPZ では S9 mix 存在下の 16 µg/mL 以上、非存在下の 250 µg/mL 以上で認められたが、AMPC 及び CAM には認

2.6.6 毒性試験の概要文

められなかった。突然変異試験には、RPZ は S9 mix 存在下では 8 ~ 50 µg/mL 及び非存在下では 25 ~ 400 µg/mL、AMPC 及び CAM は媒体に対し最大に溶解し、かつ安定な用量としてそれぞれ 800 及び 400 µg/mL を設定した。

その結果、S9 mix 存在下及び非存在下において、RPZ 単剤、AMPC 及び CAM の 2 剤併用、及び RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。

以上のように、本試験条件下において、AMPC 及び CAM による RPZ の遺伝子突然変異誘発作用の増強は認められなかった。

2.6.6.4.2 マウスにおける RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用経口投与による小核試験（資料：4.2.3.3.2-1、試験番号：S04053）

RPZ、AMPC、CAM を 3 剤併用で雄 ICR マウス（各群 5 匹）に 1 日 1 回 2 日間経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。投与量は、RPZ、AMPC 及び CAM のマウスを用いた単回投与と毒性試験（2.6.6.8.2.1.1、2.6.6.8.2.2.1、2.6.6.8.2.3.1）における LD₅₀ 値がそれぞれ 1206、>25000、2740 mg/kg であることから、RPZ の 500 もしくは 750 mg/kg 及び、AMPC と CAM のそれぞれ 2000 mg/kg の併用投与の 2 回投与が最大耐量と考えられたことから、RPZ/AMPC/CAM の 500/2000/2000 mg/kg、750/2000/2000 mg/kg をそれぞれ高用量、付加高用量とし、125/500/500 mg/kg 及び 250/1000/1000 mg/kg をそれぞれ、低、中間用量として設定した。陰性対照群には RPZ 投与と検体の媒体（0.05 mol/L 重曹緩衝液、pH 10）、AMPC 及び CAM 投与と検体の媒体（0.5% メチルセルロース水溶液）を 1 日 1 回 2 日間経口投与した。陽性対照群には Cyclophosphamide の 50 mg/kg を単回経口投与した。実験期間中、一般状態及び死亡の有無の確認、体重及び摂餌量の測定を行い、最終投与終了の 24 時間後に骨髄塗抹標本を作製した。標本は、ブラインド化した後、アクリジンオレンジ蛍光染色し、観察した。

その結果、投与後、活動性の低下、腹臥位、側臥位、赤色尿、腹部膨満など一般状態の悪化が高用量群あるいは付加高用量群で認められたが、死亡はいずれの群においても認められなかった。体重及び摂餌量には影響は認められなかった。したがって、RPZ/AMPC/CAM の 750/2000/2000 mg/kg 投与は本試験における最大耐量と考えられた。幼若赤血球出現頻度及び小核を有する幼若赤血球出現頻度には、陰性対照群に比べ、いずれの群においても有意差は認められなかった。

以上、本試験条件下において RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用により骨髄における染色体異常誘発作用は認められなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

平成 11 年 11 月 1 日 医薬審第 1607 号「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」では、臨床での使用が少なくとも 6 ヶ月以上継続されるような医薬品においてはがん原性試験の実施が求められているが、本申請では RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用による *H.pylori* 除菌のための臨床使用期間は 7 日間である。したがって、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用によるがん原性試験は実施しなかった。なお、RPZ のラットにおけるがん原性試験では、5 mg/kg 以上で RPZ の主薬効に起因する高ガストリン血症に伴う胃のカルチノイド腫瘍の発生が認められたが（「パリエット®錠 10mg」承認事項一部変更承認時資料概要 25 及び 34 頁参照）、マウスにおけるがん原性試験ではがん原性を示唆する結果は得られなかった（「ラベプラゾールナトリウム及びパリエット®錠 10mg、20mg」承認時資料概要 116 頁、153-158 頁参照）。また、AMPC 及び CAM のがん原性試験成績はないが、遺伝毒性試験ではがん原性を示唆する結果は得られなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

RPZ、AMPC、CAM はいずれも既承認医療用医薬品として広く用いられており、3 剤併用投与による生殖発生毒性試験の成績を提出することは不要と考えた。

なお、国外で実施された CAM 単剤でのラットにおける催奇形性試験（2.6.6.8.5.3.4 参照）において母動物に毒性が認められる高用量（150 mg/kg）において胎児の発育抑制及び催奇形性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、本 3 剤併用療法においても CAM の使用上の注意を確認する様、RPZ の添付文書における「使用上の注意」

の「2.重要な基本的注意」の項にその旨を記載し、注意喚起を行う。また、RPZ、AMPC 及び CAM 併用投与によるラット 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-1、4.2.3.2-2 参照）で雌でのみ認められた栄養状態の悪化に基づくと考えられる筋症や一般状態の変化については、3 剤併用投与による胚・胎児発生試験を実施した場合、母動物に対する非特異的な影響が胎児の発育にも影響を与え、毒性が増強される可能性が考えられるため、RPZ、AMPC、CAM の添付文書における「使用上の注意」の「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にその旨を記載し、注意喚起を行う。更に、ランソプラゾール、CAM 及び AMPC の 3 剤併用投与による生殖発生毒性試験では、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が報告されていることから、RPZ の添付文書における「使用上の注意」の「9.その他の注意」の項にその旨を記載し、注意喚起を行う。

2.6.6.7 局所刺激性試験

臨床適用経路が経口投与であることから、局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

その他の毒性試験としてラットにおける RPZ/AMPC あるいは RPZ/CAM の 2 剤併用投与による単回投与毒性試験を実施した。

その他、RPZ、AMPC 及び CAM の各単剤単回投与時の単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性試験結果を参考までに記載した。

2.6.6.8.1 ラットにおける RPZ/AMPC あるいは RPZ/CAM の 2 剤併用投与による単回投与毒性試験（資料：4.2.3.7.7-1、試験番号：S98624）

ラットにおける RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用投与による単回投与毒性試験において、3 剤併用投与群の雌でのみ投与 2～6 日に散瞳が認められた。本試験では、この所見の発現原因となる薬剤の組み合わせを確認するため、雌 SD ラット（各群 5 匹）に RPZ と AMPC あるいは RPZ と CAM の 2 剤を単回経口投与した際の一般状態、特に散瞳の発現の有無について検討した。投与量としては、ラットにおける 3 剤併用経口投与による単回投与毒性試験（2.6.6.2.1）において、RPZ/AMPC/CAM の 250/2000/1000 mg/kg で散瞳が雌の全例で確認されたことから、RPZ/AMPC の 250/2000 mg/kg 及び RPZ/CAM の 250/1000 mg/kg を設定した。

その結果、RPZ と AMPC を併用投与した群において、投与 2～4 日に散瞳が認められたが、投与 5 日には消失した。RPZ と CAM を併用投与した群において、観察期間を通じて散瞳は認められなかった。

以上、RPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用投与による単回投与毒性試験で認められた遅発性の散瞳は RPZ と AMPC の併用に起因したものと考えられた。

2.6.6.8.2 RPZ、AMPC 及び CAM の各単剤単回投与時の単回投与毒性試験

2.6.6.8.2.1 RPZ単回投与毒性試験(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 113 及び 118～120 頁参照)

2.6.6.8.2.1.1 マウス及びラット単回投与毒性試験

RPZをICRマウス及びSDラットに単回経口及び静脈内投与し、その急性毒性を検討した。

RPZの経口投与によるLD₅₀値は、マウスの雄で 1206 mg/kg、雌で 1012 mg/kg、ラットの雄で 1447 mg/kg、雌で 1322 mg/kgであり、いずれにおいても性差はみられなかった。静脈内投与によるLD₅₀値は、マウスの雄で 220 mg/kg、雌で 237 mg/kg、ラットの雄で 157 mg/kg、雌で 152 mg/kgであり、いずれにおいても性差はみられなかった。

2.6.6.8.2.1.2 イヌ単回投与毒性試験

RPZをイヌに単回経口投与し、その急性毒性を検討した。RPZの2000 mg/kgでも死亡例は認められず、致死量は2000 mg/kgより大と考えられた。

2.6.6.8.2.2 AMPC 単回投与毒性試験（アモキシシリンの承認時資料概要 15～16 頁参照）

2.6.6.8.2.2.1 マウス及びラット単回投与毒性試験

AMPCをddマウス及びWistarラットの1群雌雄各5匹に経口、腹腔内及び皮下投与し、一般

状態及び死亡状況を2週間観察した。経口及び皮下投与ではマウス及びラットで一過性の鎮静がみられたが、マウス、ラットとも投与可能最大量（経口投与ではマウスで25 g/kg、ラットで15 g/kg、皮下投与ではマウスで20 g/kg、ラットで8 g/kg）でも死亡例はなかった。一方、腹腔内投与では、鎮静及び横臥がみられ、死亡例では投与2～3日後に衰弱と被毛の粗剛が観察され、LD₅₀値は、マウスの雄で6.41 g/kg、雌で3.59 g/kg、ラットの雄で3.75 g/kg、雌で2.87 g/kgであった。マウス及びラットの経口投与群のうち最大量投与群の14日間生存例（雌雄各2匹）及び腹腔内投与群のうちLD₅₀値に近い量の投与群の死亡例（雌雄各2匹）について病理組織学的検査を行ったが、AMPCに特異的と考えられる変化はみられなかった。

2.6.6.8.2.2.2 イヌの単回経口投与毒性試験 公表データなし。

2.6.6.8.2.3 CAM単回投与毒性試験(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90～93頁参照)

2.6.6.8.2.3.1 マウス及びラット単回投与毒性試験

CAMをICRマウス及びWistarラットに単回経口、皮下及び腹腔内投与し、その急性毒性を検討した。

CAMの経口投与によるLD₅₀値はマウスの雄で2740 mg/kg、雌で2700 mg/kg、ラットの雄で3470 mg/kg、雌で2700 mg/kgであり、種差及び性差はなく、投与経路別のLD₅₀値は、皮下>経口>腹腔内の順であった。マウス及びラットでは、主として、鎮静、呼吸数の減少、体温下降、眼瞼下垂等の抑制様症状が観察され、死亡例の解剖検査では胃腸管及び肺の出血等が観察され、組織学的検査ではそれらに対応した変化のほか、肝臓に単細胞壊死等の変化がみられた。

2.6.6.8.2.3.2 イヌ単回経口投与毒性試験

CAMをイヌに単回経口投与し、その急性毒性を検討した。嘔吐による被験物質吐出のため、致死量を推定できなかったが、投与限界量の5000 mg/kgにおいても嘔吐及び胃粘膜の軽度充血が認められたのみで、死亡例はみられなかった。

2.6.6.8.3 RPZ、AMPC及びCAMの各単剤単回投与時の反復投与毒性試験

2.6.6.8.3.1 RPZ反復投与毒性試験(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113及び121～128頁参照)

2.6.6.8.3.1.1 ラット13週間経口投与試験

SDラットにRPZの1、5、25及び100 mg/kgを制限給餌飼育下、空腹時に13週間強制経口投与し、その毒性を検討した。同時に5週間の休薬期間を設定し、回復性を検討した。

1 mg/kg群では異常は認められず、5 mg/kg群では、胃粘膜の肥厚が雄に認められたのみであった。25 mg/kg群では、血中の総コレステロール及びリン脂質の増加、肝の重量増加、胃の重量増加・粘膜肥厚、胸腺の重量減少・皮質の萎縮等が認められた。100 mg/kg群では、25 mg/kg群の変化に加え、血中サイロキシンの増加、肝細胞の肥大、胃の主細胞顆粒の好酸性化、甲状腺の濾胞上皮の肥大等が認められた。胃の重量増加・粘膜肥厚等の変化は、いずれもRPZの胃酸分泌抑制による血中ガストリンの増加に基づく二次的な変化と考えられ、無毒性量は5 mg/kgと判断された。なお、回復性試験ではサイロキシンの増加は回復しなかったが、胸腺の重量減少・皮質萎縮、甲状腺の濾胞上皮・コロイド減少、胃の重量増加・主細胞顆粒好酸性化・粘膜の肥厚には回復する傾向が認められた。その他の変化については回復が確認された。

2.6.6.8.3.1.2 イヌ13週間経口投与試験

ビーグル犬にRPZの0.1、0.3、1、3、10及び30 mg/kg（腸溶錠）を空腹時に13週間経口投与した。同時に5週間あるいは13週間の休薬期間を設定し、回復性を検討した。

0.1 mg/kg群では異常は認められなかった。0.3 mg/kg以上の群では血中ガストリンの増加、胃の重量増加・壁細胞の変性・主細胞の萎縮・細胞残屑が認められた。1 mg/kg以上の群では胃の粘膜上皮の空胞化・粘膜固有層の水腫・粘膜下の水腫・腺腔の拡張等が認められた。30 mg/kg群では下痢及び胸腺重量の減少が認められた。胃の重量増加・壁細胞の変性等の変化は、いずれもRPZの胃酸分泌抑制に基づくもの、あるいは胃酸分泌抑制による血中ガスト

2.6.6 毒性試験の概要文

リンの増加に基づく二次的な変化と考えられ、無毒性量は 10 mg/kg と判断された。なお、5 週間及び 13 週間の回復性試験では、胃の主細胞萎縮に回復する傾向が認められた。その他の変化には回復が確認された。

2.6.6.8.3.2 AMPC 反復投与毒性試験（アモキシシリンの承認時資料概要 17～18 頁参照）

2.6.6.8.3.2.1 ラット 1 ヶ月間経口投与試験

AMPC の 400, 900, 1900 及び 4000 mg/kg/日を Wistar ラットの 1 群雌雄各 10 匹に 1 ヶ月間経口投与し、一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理学的検査を行った。その結果、大量投与群（1900 及び 4000 mg/kg）で軟便と飲水量及び尿量の増加傾向がみられ、また投与量に相関して盲腸の肥大が認められたが、組織学的検査では盲腸壁の菲薄化を認める程度であった。その他の組織学的検査では脾臓の細網細胞増生、肝臓の小葉周辺性の脂肪沈着、腎臓の限局性の尿細管上皮硝子滴変性・空胞化、蛋白変性及び胃のカタルなどが認められたが、これらの変化は対照群においてもほぼ同程度認められ、AMPC 投与によると考えられる所見はなかった。したがって本実験での最大安全量は 4000 mg/kg と推定された。

2.6.6.8.3.2.2 イヌ 1 ヶ月間経口投与試験

公表データなし。

2.6.6.8.3.3 CAM 反復投与毒性試験（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 97～105 頁参照）

2.6.6.8.3.3.1 ラット 28 日間経口投与試験

CAM の 12.5, 50, 200 及び 800 mg/kg/日を Wistar ラットに 28 日間経口投与し、その毒性を検討した。また、28 日間の休薬期間を設定し、回復性を検討した。50 mg/kg 以上の群に盲腸重量の増加、200 mg/kg 以上の群に GOT 及び GPT の上昇、肝臓重量の増加、肝臓の組織学的変化等が認められた。800 mg/kg 群では体重増加抑制、軽度な貧血性変化、脾ランゲルハンス氏島細胞の変性等が認められ、更に、生存例では腎臓重量の増加、尿量の増加、尿潜血、腎尿細管上皮の組織変化、同群の死亡例では皮質尿細管に広範な壊死像が観察された。その他、200 mg/kg 以下の群では軽度な尿 pH の低下、50, 200 mg/kg 群では尿量の増加がみられたが、腎臓の形態的变化は認められず、無影響量は 50 mg/kg と推定した。CAM 投与による変化はおおむね休薬により消失又は減弱し、可逆的であった。

2.6.6.8.3.3.2 イヌ 28 日間経口投与

CAM の 6.25, 25, 100 及び 400 mg/kg/日をビーグル犬に 28 日間経口投与し、その毒性を検討した。同時に 28 日間の休薬期間を設定し、回復性を検討した。25 mg/kg 群に嘔吐、流涙、結膜充血等の症状、100 mg/kg 群ではこれらの症状のほか、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、胃等に組織変化がみられた。更に、400 mg/kg 群では 3/10 が死亡し、摂餌量の減少を伴う体重減少、自発運動抑制、貧血所見、GOT、GPT、ALP の上昇、総ビリルビンの増加等肝・胆道系障害を示唆する所見、一部の動物で削瘦、角膜縁白濁及び全身状態の悪化等がみられ、無影響量は 6.25 mg/kg と考えられた。CAM 投与による変化は休薬により消失又は減弱し、可逆的であった。

2.6.6.8.4 RPZ, AMPC 及び CAM の各単剤の遺伝毒性試験

2.6.6.8.4.1 RPZ 遺伝毒性試験（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 115 及び 148～152 頁参照）

微生物（サルモネラ菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験をプレインキュベーション法（非代謝活性化法：62.5～1000 µg/プレート、代謝活性化法：62.5～4000 µg/プレート）で行った。その結果、非代謝活性化法あるいは代謝活性化法で RPZ に弱い遺伝子突然変異誘発作用が認められた。哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（直接法：7.5～50 µg/mL、代謝活性化法：12.5～70 µg/mL）及び雄 ICR マウスを用いた小核試験（単回腹腔内投与：50, 100, 200 mg/kg、4 日反復腹腔内投与：50, 100 mg/kg）では RPZ に遺伝毒性は認められなかった。

以上、RPZ には *in vitro* の試験系のひとつで弱い遺伝子突然変異誘発作用が認められたが、*in vivo* の試験系では陰性であったことから、RPZ が生体で遺伝毒性を示す可能性は少ないと

考えられた。

2.6.6.8.4.2 AMPC 遺伝毒性試験 公表データなし。

2.6.6.8.4.3 CAM遺伝毒性試験（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 121～123 頁参照）

サルモネラ菌 4 株及び大腸菌 2 株を用いた復帰突然変異試験（0.4～100 µg/プレート）、及びサルモネラ菌 2 株を用いた突然変異誘発頻度試験（200～5000 µg/mL）では、いずれも陰性であった。哺乳類の培養細胞（CHL株細胞）を用いた染色体異常試験（0.04～0.20 mg/mL）において、直接法ではgap異常を含めた染色体の構造異常細胞出現率が最大 4.5%、倍数性異常細胞出現率が最大 11.5%であり、代謝活性化法における構造異常、倍数性異常の最大値はそれぞれ 5.5%、8.0%であったことから、CAMは構造異常に関して疑陽性、倍数性異常に関して軽度の陽性と判定された。雌雄のICRマウスを用いた小核試験では、1/2 LD₅₀相当量を最大とする 3 用量を腹腔内に単回投与、もしくは、1/8 LD₅₀量を 4 回反復投与し、24 時間後屠殺して大腿骨髄の塗抹染色標本を観察した結果、雌雄動物とも、小核を有する多染色赤血球の出現率に関してCAM群と溶媒対照群との間に有意差は認められなかった。

2.6.6.8.5 RPZ、AMPC 及び CAM の各単剤の生殖発生毒性試験

2.6.6.8.5.1 RPZ生殖発生毒性試験(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 114、115 及び 141～143 頁参照)

2.6.6.8.5.1.1 ラット器官形成期投与試験

SDラットの妊娠 7～17 日までの 11 日間、RPZの 25、100 及び 400 mg/kgを、制限給餌飼育下空腹時に強制経口投与した。その結果、100 mg/kg以下ではRPZの影響は認められなかった。400 mg/kg群では母動物で自発運動の低下、摂餌量の減少が認められ、F₁胎児では軽度の化骨遅延が認められた。また、出生児では体重の軽度の増加抑制とオープンフィールドテストにおいて立ち上がり回数及び区画移行数の減少が認められた。しかし、胚致死作用あるいは催奇形性は認められなかった。以上から、無毒性量は母動物に対しては 100 mg/kg、生殖に対しては 400 mg/kg、次世代の発生に対しては 100 mg/kgと考えられた。

2.6.6.8.5.1.2 ウサギ器官形成期投与試験

JW-NIBS ウサギの妊娠 6～18 日までの 13 日間、RPZの 1、6 及び 30 mg/kgを静脈内投与した。その結果、6 mg/kg以下ではRPZの影響は認められなかった。30 mg/kg群では母動物で投与部位（耳介）の痂皮、体重及び摂餌量の減少が認められた。胎児では胎児体重の低下及び化骨遅延がみられ、発育抑制が認められた。しかし、胚致死作用あるいは催奇形性は認められなかった。以上から、無毒性量は母動物に対しては 6 mg/kg、生殖に対しては 30 mg/kg、次世代の発生に対しては 6 mg/kgと考えられた。

2.6.6.8.5.2 AMPC の催奇性試験（アモキシシリンの承認時資料概要 19～21 頁参照）

2.6.6.8.5.2.1 マウス催奇性試験

AMPCの 400、1300 及び 4000 mg/kg/日を ICR マウスの妊娠 7～13 日までの 7 日間経口投与し、母体、胎児及び新生児に及ぼす影響を調べた。その結果、妊娠母体に対しては薬物投与によると思われる影響はみられなかった。胎児では胎児（胚）の死亡増加、頸椎骨の形成異常及び平均尾椎骨数の減少が認められたが、投与量との相関性が認められないことなどより、薬物投与による影響とは考えられず、催奇性作用は認められなかった。また、新生児に異常は認められなかった。

2.6.6.8.5.2.2 ラット催奇性試験

AMPCの 400、1300 及び 4000 mg/kg/日を Wistar 今道ラットの妊娠 7～13 日までの 7 日間経口投与し、母体、胎児及び新生児に及ぼす影響を調べた。その結果、妊娠母体に対しては薬物投与によると思われる影響はみられなかった。胎児では平均尾椎骨数の増加が認められたが、投与量との相関性が認められないことなどより、薬物投与による影響とは考えられず、催奇性作用は認められなかった。また、新生児に異常は認められなかった。

2.6.6.8.5.3 CAM生殖発生毒性試験(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 112~115 頁参照)

2.6.6.8.5.3.1 ラット器官形成期投与試験

CAMの10, 40及び160 mg/kg/日をWistarラットの妊娠7~17日までの11日間経口投与し、母動物並びに胎児・産児に及ぼす影響を検討した。その結果、40 mg/kg以下ではCAMの影響は認められなかった。160 mg/kg群で母動物に体重の増加抑制並びに摂餌量の減少、胎児体重の減少傾向、胎児死亡率の増加傾向及び骨化遅延がみられた。更に、産児の体重の増加抑制がみられたが、産児の行動、感覚機能、情動性、学習能及び生殖能等に影響は認められなかった。以上から、CAMはラット器官形成期投与において、催奇形作用を示さず、母動物、胎児並びに産児に対する無影響量はいずれも40 mg/kgであると考えられた。

2.6.6.8.5.3.2 ウサギ器官形成期投与試験

CAMの10, 35及び125 mg/kg/日をNZWウサギの妊娠6~18日までの13日間、経口投与し、母動物並びに胎児に及ぼす影響を調べた。その結果、35 mg/kg以下ではCAMの影響は認められなかった。125 mg/kg群では母動物で摂餌量の減少並びに体重の増加抑制傾向がみられた。胎児では外表並びに内部器官の異常はみられず、骨格異常並びに骨格変異の増加も認められなかった。以上から、CAMはウサギ器官形成期投与において、催奇形作用を示さず、無影響量は母動物に対しては35 mg/kg、胎児に対しては125 mg/kgと考えられた。

2.6.6.8.5.3.3 国外で実施されたマウスにおける催奇形性試験(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) 131 頁参照)

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

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

以上から、無毒性量は母動物並びに胎児に対していずれも250 mg/kgと考えられた。

2.6.6.8.5.3.4 国外で実施されたラットにおける催奇形性試験(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) 130 頁参照)

SDラットの妊娠6~15日にCAMの15, 50及び150 mg/kg/日を経口投与した。

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

以上から、無毒性量は母動物に対しては15 mg/kg、胎児に対しては50 mg/kgと考えられた。

2.6.6.8.5.3.5 国外で実施されたサルにおける催奇形性試験(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) 132 頁参照)

カニクイザルの妊娠20~50日にCAMの35及び70 mg/kg/日を経口投与した。

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

2.6.6.9 考察及び結論

3 剤併用による非臨床安全性を評価するため、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、マウスにおける小核試験を実施した。

2.6.6 毒性試験の概要文

3 剤併用時の臨床での最大用量 (RPZ/AMPC/CAM : 20/750/400 mg/man/回, 40/1500/800 mg/man/day) 時のPM群における曝露量とラット及びイヌにおける4週間反復投与毒性試験(投与28日)における最高投与量での曝露量を幾何平均値で比較すると(表 2.6.6-3), ラットにおいては, RPZ, AMPC, CAMの C_{max} は, 0.03, 3.41~3.98, 2.46~2.49倍, AUCは0.003~0.004, 2.97~3.37, 1.56~1.64倍であり, イヌでは, RPZ, AMPC, CAMの C_{max} は, それぞれ, 2.20~2.27, 5.73~6.31, 1.47~1.53倍, AUCは, 0.53~0.98, 3.25~5.33, 0.90~1.50倍であり, AMPC及びCAMの曝露量はラット, イヌともに臨床最大用量における曝露量を上回っているか同程度であったものの, RPZについては, 高用量である25 mg/kgにおいてもラットでは臨床最大用量における曝露量を下回った。しかしながら, ラットの曝露量でも, RPZの薬理作用に基づく胃の病理組織学的変化や毒性が発現すること, また, イヌにおいてもRPZの曝露量は, C_{max} で2倍以上, AUCでは約1/2から1倍であり, この曝露量で胃の病理組織学的変化が認められていることから, 3剤併用投与における安全性は評価し得るものと判断された。

表 2.6.6-3 臨床試験及び毒性試験における3剤の用量と曝露量(AUC^a)比較

RPZ

動物種	投与量 (mg/kg)	性	C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC (ng·hr/mL)	AUC比
ラット ¹	25	雄	32.46 ± 31.53	0.034/0.056	22.13 ± 20.29	0.004/0.012
		雌	29.77 ± 13.94	0.031/0.052	16.69 ± 6.79	0.003/0.009
イヌ ²	20	雄	2154 ± 1107	2.272/3.727	5073 ± 2392	0.975/2.716
		雌	2085 ± 1399	2.199/3.607	2763 ± 843	0.531/1.480
ヒト ³	0.4*	男性	948.050/578.020	1/1	5200.796/1867.486	1/1

AMPC

動物種	投与量 (mg/kg)	性	C_{max} (µg/mL)	C_{max} 比	AUC (µg·hr/mL)	AUC比
ラット ¹	400	雄	27.28 ± 4.82	3.41/2.63	147.3 ± 18.4	2.97/2.83
		雌	31.83 ± 4.27	3.98/3.07	167.4 ± 17.7	3.37/3.21
イヌ ²	500	雄	45.90 ± 15.50	5.73/4.43	264.5 ± 78.6	5.33/5.08
		雌	50.55 ± 12.10	6.31/4.88	161.2 ± 52.6	3.25/3.09
ヒト ³	15*	男性	8.005/10.355	1/1	49.610/52.110	1/1

CAM

動物種	投与量 (mg/kg)	性	C_{max} (µg/mL)	C_{max} 比	AUC (µg·hr/mL)	AUC比
ラット ¹	125	雄	4.902 ± 1.093	2.46/2.11	43.68 ± 6.23	1.56/1.25
		雌	4.950 ± 1.593	2.49/2.13	45.93 ± 15.40	1.64/1.31
イヌ ²	25	雄	3.040 ± 2.083	1.53/1.31	42.15 ± 34.45	1.50/1.20
		雌	2.921 ± 0.980	1.47/1.26	25.17 ± 14.60	0.90/0.72
ヒト ³	8*	男性	1.990/2.327	1/1	28.050/35.004	1/1

- 1 ラット4週間反復投与試験(試験番号:S03010)におけるRPZ/AMPC/CAMの25/400/125mg/kg群の投与28日のデータ(n=4群/性)
 2 イヌ4週間反復投与試験(試験番号:B-5089)におけるRPZ/AMPC/CAMの20/500/25mg/kg群の投与28日のデータ(n=3群/性)
 3 ヒト3剤併用体内重負試験(試験番号:E3810-J081-201)におけるRPZ/AMPC/CAMの20/750/400mg/man/回のデータ(PM群(n=4)/EM群(n=15)), ヒトは1日2回投与のため, この表ではAUC_{0-12h}を2倍した値をヒトのAUCとして示し, ラット, イヌのデータと比較した。

^a RPZのAUC: ヒト 0-12時間, イヌ 0-8時間, ラット 0-2時間

^a AMPCのAUC: ヒト 0-12時間, イヌ 0-24時間, ラット 0-24時間

^a CAMのAUC: ヒト 0-12時間, イヌ 0-23時間, ラット 0-24時間

*: mg/kg/回

C_{max} 及びAUCの値は, 平均値(±標準偏差)を示す。

C_{max} 比, AUC比: 動物/ヒト(対PM群/対EM群)

RPZのラットにおける経口投与による単回投与毒性試験（ラベプラゾールナトリウム及びパリエット®錠 10mg, 20mgの承認時添付資料ニ - 1：第4部 4.3.2.6.6-1 参照）において、致死量（雄：1431 mg/kg, 雌：1024 mg/kg）以上の高用量で、散瞳が雌雄で投与後 15 分から 3 時間まで認められたが、ラットの 3 剤併用による単回投与毒性試験において、RPZの 250 あるいは 500 mg/kg, AMPCの 2000 mg/kg, CAMの 1000 mg/kgを併用投与した雌で遅発性の散瞳が認められた。また、RPZ/AMPCの 250/2000 mg/kgで散瞳は発現したものの、RPZ/CAMの 250/1000 mg/kgでは発現しなかったことから、遅発性の散瞳はRPZとAMPCの併用によるものであることが示唆された。このラットでみられた散瞳は、明らかな回復性がみられ、3 剤併用による 4 週間反復投与毒性試験のRPZの毒性発現用量（25 mg/kg）に比べて 10 倍と高い用量において認められた所見であり、低い曝露量から毒性が発現するラットの特長、更にラットに比べ高い曝露量のイヌでもRPZ/AMPC/CAMの 20/500/25 mg/kgの投与量で散瞳は認められなかったことを考慮すると、臨床で散瞳が発現する可能性は極めて低いものと考えられる。なお、これまでに実施された 3 剤併用による臨床試験において、散瞳の発生は報告されていない（2.7.4.2 参照）。

ラットの 4 週間反復投与毒性試験において、3 剤併用の高用量群（その 1：RPZ/AMPC/CAM の 25/1000/50 mg/kg, その 2：25/400/125 mg/kg）の雌で、大腿筋の筋線維の萎縮あるいは壊死（筋症）が認められた。この筋症は病理組織学的に中枢及び末梢神経系への影響を伴っておらず、また、投与を中止することにより速やかな回復性が認められた。4 週間反復投与毒性試験（その 1）では、RPZ の併用如何にかかわらず、抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に起因すると考えられる軟便、肛門周囲あるいは下腹部の汚れ、摂餌量の増加、盲腸の肥大及び重量の増加などが認められたが、3 剤併用の高用量群の雌では、体重及び摂餌量の減少などの栄養状態の悪化、更に活動性の低下、下肢の不全麻痺、歩行失調といった一般状態の変化が筋症に伴って認められた。4 週間反復投与毒性試験（その 2）では、RPZ の併用如何にかかわらず、抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に伴う二次的な変化として、軟便、体重減少、盲腸の肥大が認められるとともに、血中脂質の低下、尿中のケトン体・タンパク陽性例数の増加、脂肪細胞（腸間膜、乳腺）の萎縮、肝、心、脾などの臓器重量の減少を伴っていたが、3 剤併用の高用量群の雌では、脂肪細胞の萎縮の程度を含め栄養状態の悪化の程度は雄に比べ強く認められた。しかし、試験（その 1）でみられた歩行失調や下肢の不全麻痺などの臨床症状は認められず、また、筋症も軽度であった。

一般的に神経切断、神経筋接合ブロック、廃用、栄養不良等が骨格筋に影響を及ぼすことはよく知られている。栄養不良による筋症（nutritional myopathy）は、ラットやウサギなどの動物においてタンパク¹⁾、ビタミンE^{2,3)}、コリン⁴⁾、メチオニン⁵⁾、ヨード⁶⁾、カリウム⁷⁾、マグネシウム⁸⁾などが欠乏した餌を与えることによって実験的に発生することが報告されている。特にラットは骨格筋障害を引き起こす種々の実験的な栄養の不均衡に感受性が高く、タンパク欠乏食で飼育したラットでは後肢の脱力、筋硬直、筋線維の壊死を引き起こすこと、また、タンパク欠乏食を通常の餌に戻すと回復性が認められることが報告されている^{5, 9)}。

したがって、今回実施した 4 週間反復投与毒性試験（その 1 及びその 2）の 3 剤併用の高用量群の雌で認められた筋症は、上述した特定の成分の欠乏症を含め、栄養不良による筋肉の変化と極めて類似した病態と考えられた。

ラットの 4 週間反復投与毒性試験（その 1 及びその 2）における大腿筋の筋症の程度及び臨床症状の違いについては、両試験とも RPZ の高用量は 25 mg/kg と同様であることから、併用した抗菌薬、特に AMPC の用量の違いによるものと考えられた。すなわち、4 週間反復投与毒性試験（その 1）における AMPC, CAM の用量が 1000 mg/kg, 50 mg/kg であるのに対して、試験（その 2）では、それぞれ 400 mg/kg, 125 mg/kg であった。CAM の用量を増量した試験（その 2）では、大腿筋の筋症の程度は軽減し、また随伴する臨床症状がみられなかったことから、AMPC の併用用量の低下が、これらの所見の減弱に関連していることが明らかとなった。

したがって、4 週間反復投与試験における 3 剤併用の高用量群の雌ラットで認められた歩行失調や下肢の不全麻痺などの臨床症状及び骨格筋の筋症については、特に栄養状態が悪化した雌で認められたことから、腸内細菌叢の変化に伴う栄養状態の悪化に加え RPZ と AMPC の併用による栄養代謝異常が関連した二次的な変化（nutritional myopathy）と判断された。これらの所見は、高用量群の雌のラットにおいてのみ認められ、雄ラット及び RPZ 曝露量の高いイヌではみられていないこと、薬物投与の中止により速やかに回復したこと、中枢及び末梢神経系に

2.6.6 毒性試験の概要文

は病理組織学的に何ら変化は認められないことから、臨床において発現する可能性は極めて低いものと判断された。なお、これまでに実施された3剤併用による臨床試験において、同様の所見は報告されていない(2.7.4.2 参照)。また、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* の代謝試験においてCAM並びにAMPCの存在下及び非存在下で生成するRPZの代謝物は同一であった(5.3.2.2-1 参照)ことから、ラットの単回投与毒性試験及び4週間反復投与毒性試験の3剤併用群で認められた遅発性の散瞳あるいは一般状態の悪化や筋症がCAMあるいはAMPCとRPZの相互作用で生成するRPZの新規代謝物に起因する可能性は低いと考えられた。

イヌの反復投与毒性試験では、3剤併用の高用量群(投与用量:RPZ/AMPC/CAMの20/500/25 mg/kg)で嘔吐の頻度増加が認められた。表2.6.6-4に4週間反復投与毒性試験における嘔吐の発生頻度を1週間単位でまとめた。嘔吐の発生頻度・例数は、雌雄とも投与1週間が最も多い傾向であったが、3剤併用の高用量群の雌では明らかに増加していた。しかし、3剤併用の高用量群の雌を含め、全ての投与群で投与2週以降減少する傾向がみられた。したがって、3剤併用の高用量群でみられた嘔吐の頻度の増加は投与期間が長くなるに従って減弱するもので、投与期間の延長に伴って増強することはなかった。この所見を除いて、RPZの毒性が抗菌薬の併用によって増強されることはなかった。

表 2.6.6-4 イヌの4週間反復投与毒性試験における嘔吐の発現頻度

群	性	1~7日	8~14日	15~21日	22~28*日	合計	
対照群	雄	0	3(1)	0	0	3	5
	雌	1(1)	0	0	1(1)	2	
RPZ(L)群	雄	7(2)	2(1)	1(1)	0	10	15
	雌	0	1(1)	1(1)	3(2)	5	
RPZ(H)群	雄	4(2)	0	0	0	4	14
	雌	9(3)	0	0	1(1)	10	
AMPC+CAM群	雄	1(1)	0	0	0	1	5
	雌	3(2)	1(1)	0	0	4	
RPZ(L)+AMPC+CAM群	雄	8(2)	2(1)	2(1)	0	12	14
	雌	1(1)	0	1(1)	0	2	
RPZ(H)+AMPC+CAM群	雄	7(3)	2(2)	1(1)	0	10	42
	雌	16(3)	7(2)	7(3)	2(2)	32	

(資料:4.2.3.2-4のTable1~4より抜粋し改変)

観察期間における累積の発現例数,カッコ内は3例中の発現例数

*雌は22~29日

なお、これまでに実施された3剤併用による臨床試験において、有害事象としての嘔吐や嘔気の発現は高頻度にはみられていない(2.7.4.2 参照)。

また、CHO細胞を用いるHGPRT前進遺伝子突然変異試験において、S9 mix存在下及び非存在下のいずれにも3剤併用による遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。更に、マウスにおける3剤併用投与による小核試験においても、染色体異常誘発作用は認められなかった。

以上より、ラットの3剤併用による単回及び反復投与毒性試験の高用量群の雌でのみ認められた散瞳や筋症などの変化及びイヌの反復投与試験における高用量群の嘔吐の頻度増加はいずれも臨床上問題となる可能性は低く、それら以外に認められた変化はそれぞれの薬剤に起因する軽度な変化であった。

2.6.6.10 参考文献

- 1) Oldfors A, Mair WGP, Sourander P. Muscle changes in protein-deprived young rats. A morphometrical, histochemical and ultrastructural study. J Neurol Sci 1983; 59: 291-302. (4.3.2.4-4)
- 2) Olcott HS. The paralysis in the young of vitamin E deficient female rats. J Nutr 1938; 15: 221-5. (4.3.2.4-5)
- 3) Chen LH, Lin C-T. Some enzymatic changes associated with pathological changes in rats with

2.6.6 毒性試験の概要文

- long-term vitamin E deficiency. *Nutr Rep Int* 1980; 21: 387-95. (4.3.2.4-6)
- 4) Hove EL, Copeland DH. Progressive muscular dystrophy in rabbits as a result of chronic choline deficiency. *J Nutr* 1954; 53: 391-405. (4.3.2.4-7)
 - 5) Cummins AG, Duncombe VM, Bolin TD, Davis AE. Reversible nutritional myopathy with myotonia in the protein-deficient rat given methionine. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1985; 63(pt.2): 127-37. (4.3.2.4-8)
 - 6) Rosman NP, Schapiro MB, Haddow JE. Muscle weakness caused by an iodine-deficient diet: Investigation of a nutritional myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978; 37: 192-211. (4.3.2.4-9)
 - 7) Corbett AJ, Pollock M. Experimental potassium depletion myopathy. *J Neurol Sci* 1981; 49: 193-206. (4.3.2.4-10)
 - 8) Heggveit HA. Myopathy in experimental magnesium deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 162: 758-65. (4.3.2.4-11)
 - 9) McDonald MM, Hamilton BF. 13. Skeletal Muscle. In: Boorman GA, editors. *Pathology of Fischer Rat*. New York: Academic Press; 1990. p. 193-207. (4.3.2.4-12)

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

一覧表

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

試験の種類	動物種 / 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Vol. Section
単回投与毒性試験	SD ラット	強制経口	単回	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 0/2000/1000, 250/2000/1000, 500/2000/1000 RPZ/AMPC/CAM: 20/500/25	適	エーザイ(株)	S98618	3-1 4.2.3.1-1
反復投与毒性試験	ビーグル犬	経口 (カプセル)	7 日間	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 0/1000/50, 1/1000/50, 5/1000/50, 25/1000/50 RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 5/0/0, 25/0/0, 0/400/125, 5/400/125, 25/400/125	非適	██████████	C-B118	3-1 4.2.3.2-3
反復投与毒性試験	SD ラット	強制経口	4 週間	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 0/1000/50, 1/1000/50, 5/1000/50, 25/1000/50 RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 5/0/0, 25/0/0, 0/400/125, 5/400/125, 25/400/125	適	エーザイ(株)	S98012	3-1 4.2.3.2-1
反復投与毒性試験	SD ラット	強制経口	4 週間	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 5/0/0, 20/0/0, 0/500/25, 5/500/25, 20/500/25	適	エーザイ(株)	S03010	3-1 4.2.3.2-2
反復投与毒性試験	ビーグル犬	経口 (カプセル)	4 週間	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 5/0/0, 20/0/0, 0/500/25, 5/500/25, 20/500/25	適	██████████	B-5089	3-1 4.2.3.2-4
遺伝毒性試験	CHO-K1-BH ₄ 細胞	<i>In vitro</i>	S9 mix 添 加または 非添加で 4 時間	代謝活性化なし RPZ: 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 (µg/mL) RPZ/AMPC/CAM: 0/800/400, 25/800/400, 50/800/400, 75/800/400, 100/800/400, 150/800/400, 200/800/400, (µg/mL) 代謝活性化あり RPZ: 8, 10, 12, 14, 16, 20, 30, 40, 50 (µg/mL) RPZ/AMPC/CAM: 0/800/400, 12/800/400, 14/800/400, 16/800/400, 20/800/400,	適	██████████	6824 - 133	3-2 4.2.3.1-1

試験の種類	動物種 / 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Vol. Section
	CD-1 マウス	強制経口	2日間	25/800/400, 30/800/400, (µg/mL) RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 125/500/500, 250/1000/1000, 500/2000/2000, 750/2000/2000	適	エーザイ(株)	S04053	3-2 4.2.3.3.2-1
その他の毒性試験	SD ラット	強制経口	単回	RPZ/AMPC: 250/2000, RPZ/CAM: 250/1000	非適	エーザイ(株)	S98624	3-2 4.2.3.7.7-1

2.6.7.2 トキシコキネテイクス：トキシコキネテイクス試験の一覧表

トキシコキネテイクス試験の一覧表 被験物質: RPZ/AMPC/CAM

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所 Vol. Section
4週間反復投与試験	SDラット	強制経口	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 5/0/0, 25/0/0, 0/400/125, 5/400/125, 25/400/125	適	S03010	3-1 4.2.3.2-2
4週間反復投与試験	ビーグル犬	経口(カプセル)	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 5/0/0, 20/0/0, 0/500/25, 5/500/25, 20/500/25	適	B-5089	3-1 4.2.3.2-4

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

トキシコキネティクス試験成績の一覧

定常状態での AUC

化合物	1日投与量 (mg/kg)	ラット ^a		イス ^b		ヒト ^c
		雄	雌	雄	雌	
RPZ ^d	0.4*	-	-	-	-	1454.692/1867.486 ^g 3827.590/5200.796 ^g
	5	3.168/1.487 ^f	31.47/4.977 ^f	1548/597.7 ^f	1363/690.6 ^f	-
	20	-	-	5931/5073 ^f	4635/2763 ^f	-
	25	40.05/22.13 ^f	666.3/16.69 ^f	-	-	-
AMPC ^e	15*	-	-	-	-	52.818/52.110 ^g 55.432/49.610 ^g
	400 500	132.0/147.3 ^f	180.4/167.4 ^f	248.1/264.5 ^f	357.9/161.2 ^f	-
CAM ^e	8*	-	-	-	-	29.542/35.004 ^g 23.338/28.050 ^g
	25 125	- 42.80/43.68 ^f	- 45.94/45.93 ^f	48.90/42.15 ^f	35.10/25.17 ^f	- -

- : 該当せず

AUC: RPZ: ヒト 0 12時間, イス 0 8時間, ラット 0 2時間

AMPC: ヒト 0 12時間, イス 0 24時間, ラット 0 24時間

CAM: ヒト 0 12時間, イス 0 23時間, ラット 0 24時間

a: 強制経口, ラットにおける3剤併用投与による4週間反復投与毒性試験(その2)(試験番号: S03010)(n=4群/性)

b: カプセル, イスにおける3剤併用投与による4週間反復投与毒性試験(試験番号: B-5089)(n=3群/性)

c: ヒト薬物相互作用試験(試験番号: E3810-J081-201) 上段: EM群(n=15), 下段: PM群(n=4)

d: 単位=ng・hr/mL

e: 単位=μg・hr/mL

f: RPZ単独投与時又はAMPC+CAM投与時/RPZ+AMPC+CAM併用時(投与28日)のAUC

g: RPZ, AMPC, CAMそれぞれの薬剤の単独投与時/3剤併用時(投与7日)のAUC(ヒトは1日2回投与のため, この表ではAUC_{0-24h}を2

倍した値をヒトのAUCとして示し, ラット, イスのデータと比較した)

* : mg/kg/回

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

RPZ は、純度及び類縁物質等，原薬あるいは製剤の製造承認規格に合致したものを使用した。
AMPC 及び CAM についても，製造承認規格に合致した原薬を使用した。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
SDラット	強制経口 (RPZ: 0.01 mol/L NaOH水溶液に溶 解, AMPC+CAM; 0.5%MC水溶液と 0.1 mol/L 重曹緩衝 液(pH10) との等 量混合液に懸濁)	RPZ/AMPC/CAM: 0/0/0, 0/2000/1000, 250/2000/1000, 500/2000/1000	M:5, F:5	>500/2000/1000	>500/2000/1000	≥0/2000/1000: 一過性の体重抑制/減少, 摂餌量の減少, 盲腸の肥大 ≥250/2000/1000: 茶褐色尿(雌雄); 尿道 口周囲の汚れ(雌のみ); 散腫(雌 のみ, 投与 2-6 日) 500/2000/1000: 活動性の低下(雌雄); 流 涎(雌雄)	S98618
ビーグル 犬	カプセル (RPZ: 10mg 腸 溶被膜錠, AMPC, CAM: 原薬)	RPZ/AMPC/CAM: 20/500/25 (7日間投与) RPZ/AMPC投与後 1時間にCAMを投 与(1群) RPZ/AMPC投与後 2時間にCAMを投 与(2群)	M:3, F:3	>20/500/25	>20/500/25	1,2群: 体重・摂餌量減少, 嘔吐, 便の異 常(軟便, 粘液便, 水様便), ALT の軽 度上昇 嘔吐の頻度: 1群<2群 体重・摂餌量減少: 1群>2群	C-B118

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

ビーグル犬を用いた E3810 , Amoxicillin , Amoxicillin 及び Clarithromycin の 3 剤併用 1 週間反復経口投与による用量設定試験（試験番号：C-B118）

2.6.7.5 参照

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A 反復投与毒性試験

報告書の題名: E3810, Amoxicillin, Clarithromycin のラットにおける

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

3 剤併用経口投与による 4 週間反復投与毒性試験

動物種/系統: SD ラット

投与期間: 4 週間

試験開始週齢: 8 週齢

休薬期間: なし

初回投与年月日: 19■■年■■月■■日

投与方法: 強制経口

試験番号: S98012

CTD における記載箇所: 3-1, 4.2.3.2-1

GLP 適用: 適

溶媒/投与形態: RPZ; 0.01 mol/L NaOH 水溶液に溶解, AMPC+CAM; 0.1 mol/L 重曹緩衝液(pH10) と 0.5%MC

水溶液との等量混合液に懸濁

特記事項: RPZ(H)+AMPC+CAM 群の雌に一般状態の悪化(体重及び摂餌量の減少, 活動性低下, 下肢不全麻痺, 歩行失調など)が認められたため, 投与期間中計 3 例を切迫屠殺し, 同群の雌のみ投与 24 日以降投与を中止した。

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日)	0/0/0 (対照)		0/1000/50		1/1000/50		5/1000/50		25/1000/50	
	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
動物数										
特記すべき所見										
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 ^b
体重 (% ^a)										
投与 18 日	371.2g	218.4g	+1	+9	+3	+8	+1	+8	+2	-5
投与 28 日	404.3g	232.6g	-1	+8	+2	+8	-1	+9	0	-12
摂餌量 (% ^a)										
投与 18 日	23.4g	14.0g	+11	+16	+17	+21	+9	+20	+9	-26
投与 28 日	23.6g	14.0g	+15	+19	+22	+27	+13	+23	+9	+14
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
活動性の低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
歩行失調	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
下肢の不全麻痺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
歯の過伸長	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
軟便	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
汚れ (下腹部/肛門周囲)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
流涎	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
網赤血球数 (10 ⁴ /μL)	18.652	16.087	15.579	14.697	16.958	15.049	15.769	14.092	16.695	22.989

- : 特記すべき所見なし, + : 所見あり

a : 対照群の値は平均値, 投与群の値は対照群との差を%で示す。

b : 切迫屠殺

RPZ/AMPC/CAM の 25/1000/50 mg/kg の雌の群は投与 24 日以降投与を中止したため, 統計解析から除外した。

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験

試験番号:S98012 (続き)

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日)	0/0 (対照)		0/1000/50		1/1000/50		5/1000/50		25/1000/50	
	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
動物数										
血液生化学的検査 クレアチニン (mg/dL)	0.297	0.386	0.277	0.382	0.300	0.364	0.324	0.405	0.304	0.230
尿検査 クレアチニン濃度 (mg/dL)	59.5	52.2	80.3	33.3	54.3	44.9	50.3	40.9	69.3	23.0
クレアチニン排泄量 (mg/時)	0.532	0.287	0.441*	0.280	0.465	0.284	0.476	0.298	0.463	0.156
肝機能検査 (肝薬物代謝酵素活性性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量										
胸腺 絶対重量 (mg) (% ^a)	424.4	356.6	-3	-3	+4	+3	-10	-5	-24**	-12
相対重量 (mg/100g BW) (% ^a)	113.9	164.1	-1	-8	+4	-3	-8	-9	-23**	+4
盲腸 絶対重量 (g) (% ^a)	3.8578	2.7503	+518 ^{##}	+767 ^{##}	+497 ^{##}	+753 ^{##}	+445 ^{##}	+630 ^{##}	+464 ^{##}	+399
相対重量 (g/100g BW) (% ^a)	1.0293	1.2542	+534 ^{##}	+724 ^{##}	+494 ^{##}	+707 ^{##}	+459 ^{##}	+606 ^{##}	+477 ^{##}	+493
剖検所見										
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
盲腸肥大	0	0	9	10	10	10	10	10	9	10
胸腺萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2@
病理組織学的検査										
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃：腺胃粘膜の過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
胸腺：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2@
大腿筋：筋線維の萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3@
筋線維の壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1@
筋線維の再生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
骨髓 (胸骨/大腿骨)：低形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2@

- : 特記すべき所見なし, + : 所見あり Tukey-Kramer test : * p<0.05, ** p<0.01 Log-Tukey-Kramer test : # p<0.05, ## p<0.01

a : 対照群の値は平均値, 投与群の値は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

RPZ/AMPC/CAM の 25/1000/50 mg/kg の雌の群は投与 24 日以降投与を中止したため, 統計解析から除外した。

@ : 切迫屠殺例のみ

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

動物種/系統:SD ラット
 試験開始週齢:8 週齢
 初回投与年月日:20■■年■■月■■日

特記事項: なし

報告書の題名: E3810 : ラットにおける E3810 , Amoxicillin , Clarithromycin の
 3 剤併用経口投与による 4 週間反復投与毒性試験 (その 2)

投与期間: 4 週
 休薬期間: 該当せず
 投与方法: 強制経口投与
 溶媒投与形態: RPZ ; 0.05mol/L 重曹緩衝液(pH10)に溶解 , AMPC, CAM ; 0.5% MC 水溶液に懸濁

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

試験番号: S03010
 CTD における記載箇所: 3-1 , 4.2.3.2-2
 GLP 適用: 適

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日) 動物数 ^a	0/0/0 (対照)		5/0/0		25/0/0		0/400/125		5/400/125		25/400/125	
	M: 10	F: 10	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(8)	F: 10(8)	M: 10(8)	F: 10(8)
トキシコキネティクス: RPZ												
AUC (ng・hr/mL):												
投与 1 日	-	-	1.563	6.971	20.59	337.4	-	-	1.756	3.912	14.45	18.73
投与 28 日	-	-	3.168	31.47	40.05	666.3	-	-	1.487	4.977	22.13	16.69
C _{max} (ng/mL):												
投与 1 日	-	-	6.073	19.72	64.71	988.6	-	-	7.493	16.93	40.25	59.06
投与 28 日	-	-	9.651	116.6	125.0	1960	-	-	3.609	15.72	32.46	29.77
トキシコキネティクス: AMPC												
AUC (µg・hr/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	71.38	70.97	68.47	84.88	74.92	88.15
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	132.0	180.4	132.7	150.3	147.3	167.4
C _{max} (µg/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	8.195	11.49	7.816	12.25	7.486	13.26
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	21.91	32.62	21.75	33.98	27.28	31.83
トキシコキネティクス: CAM												
AUC (µg・hr/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	42.60	24.07	32.12	18.21	29.11	20.29
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	42.80	45.94	41.55	45.98	43.68	45.93
C _{max} (µg/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	3.747	2.912	2.916	2.286	2.315	2.317
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	3.463	4.478	3.451	5.346	4.902	4.950

a : カッコ内はトキシコキネティクス群動物を示す。

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

試験番号:S03010 (続き)

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日)	0/0/0 (対照)		5/0/0		25/0/0		0/400/125		5/400/125		25/400/125	
	M: 10	F: 10	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(8)	F: 10(8)	M: 10(8)	F: 10(8)
動物数 ^a												
特記すべき所見												
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%)	410.7 g	230.9 g	-2	+1	-5	+8	-6	+8	-1	+7	+1	-8
剖検時の盲腸重量を引いた値	406.0 g	228.2 g	-2	+1	-5	-1	-11	-1	-6	-1	-5	-17
摂餌量 (%) ^b	26 g	18 g	0	0	-8	+11	0	+11	0	+6	0	-6
一般状態												
流涎	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
軟便	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査												
トリグリセリド (mg/dL)	63	15	49	13	59	18	19##	9#	21##	13	21##	11
リン脂質 (mg/dL)	97	121	89	115	94	122	80**	92**	86*	102*	83**	102**
尿検査												
蛋白:												
陰性	7	10	3	10	4	10	2	8	1	4	1	4
10 mg/dL	2	0	4	0	4	0	6	2	4	4	6	5
30 mg/dL	1	0	3	0	2	0	2	0	5	2	3	1
ケトン体:												
陰性	10	10	10	10	10	10	8	10	5	10	6	10
5mg/dL	0	0	0	0	0	0	2	0	5	0	4	0

- : 特記すべき所見なし, + : 所見あり Dunnett's test : * : p<0.05, ** : p<0.01 Dunnett's rank test : # : p<0.05, ## : p<0.01

a : カッコ内はトキシコキネティクス群動物を示す。

b : 対照群の値は平均値, 投与群の値は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

試験番号:S03010 (続き)

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日)	0/0/0 (対照)		5/0/0		25/0/0		0/400/125		5/400/125		25/400/125	
	M: 10	F: 10	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(4)	F: 10(4)	M: 10(8)	F: 10(8)	M: 10(8)	F: 10(8)
動物数 ^a												
器官重量												
盲腸	4.712	2.721	-15	-2	-21	0	+418 #	+776 ##	+454 #	+708 ##	+490 ##	+717 ##
絶対重量 (g) (% ^b)	1.222	1.294	-11	-2	-16	-2	+470 #	+740 ##	+480 #	+674 #	+509 ##	+815 ##
相対重量 (g/100g BW) (% ^b)	1.16	0.80	0	-4	0	-1	-17 **	-20 **	-11 **	-19 **	-13 **	-21 **
心臓	0.30	0.38	+3	-5	+7	-3	-10 *	-24 ##	-7	-24 ##	-10 **	-11
絶対重量 (g) (% ^b)	10.84	5.82	-4	-2	-4	+6	-13 **	+2	-5	+3	0	+3
相対重量 (g/100g BW) (% ^b)	2.82	2.75	-1	-1	+1	+4	-5	-2	-1	-1	+3	+16 #
脾臓	743	476	+1	-1	-6	+2	-19 **	-2	-14 *	-9	-15 *	-12
絶対重量 (mg) (% ^b)	193	225	+3	0	-1	+1	-11	-6	-10	-12	-13 *	0
相対重量 (mg/100g BW) (% ^b)	482	442	-6	-9	-11	-19 *	-14	-12	-16	-20 **	-21 **	-26 **
胸腺	125	209	-4	-9	-6	-20 **	-6	-16 *	-12	-23 **	-19 *	-17 *
相対重量 (mg/100g BW) (% ^b)												
剖検所見												
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
盲腸肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病理組織学的検査												
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃：腺胃部粘膜の過形成	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	2	0
腸間膜：脂肪細胞の萎縮	0	0	0	0	0	0	4	9	5	7	3	7
乳腺：脂肪細胞の萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
大腿筋：筋線維の萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
胸腺：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髓（大腿骨・胸骨）：細胞数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

- : 特記すべき所見なし, + : 所見あり Dunnett's test : * : p<0.05, ** : p<0.01 Dunnett's rank test : # : p<0.05, ## : p<0.01

a : カッコ内はトキシコキネクス群動物を示す。

b : 対照群の値は平均値, 投与群の値は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

報告書の題名: E3810 : ビーグル犬を用いた E3810 , Amoxicillin , Clarithromycin

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

動物種系統: ビーグル犬

投与期間: 4 週間

試験番号: B-5089

試験開始週齢: 12 カ月齢

休薬期間: 該当せず

CTD における記載箇所: 3-1, 4.2.3.2-4

初回投与年月日: 20■■年■■月■■日

投与方法: 強制経口投与

GLP 適用: 適

特記事項: なし

溶媒投与形態: セラチンカプセル (RPZ は腸溶被膜錠, AMPC, CAM は原薬)

無毒性量: 該当せず

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日)	0/0/0 (対照)		5/0/0		20/0/0		0/500/25		5/500/25		20/500/25	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
動物数												
トキシコキネティクス: RPZ												
AUC (ng·hr/mL):												
投与 1 日	-	-	692.2	487.3	2601	569.7	-	-	1556	940.9	7823	4520
投与 28 日	-	-	1548	1363	5931	4635	-	-	597.7	690.6	5073	2763
C _{max} (ng/mL):												
投与 1 日	-	-	257.4	253.5	791.9	274.8	-	-	782.7	757.7	4260	2474
投与 28 日	-	-	860.7	932.7	3240	3282	-	-	367.3	465.3	2154	2085
トキシコキネティクス: AMPC												
AUC (µg·hr/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	290.0	357.9	223.0	323.3	279.8	316.6
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	248.1	357.9	249.0	286.1	264.5	161.2
C _{max} (µg/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	52.85	49.00	48.94	56.75	47.05	68.37
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	49.19	59.13	47.38	53.02	45.90	50.55
トキシコキネティクス: CAM												
AUC (µg·hr/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	52.95	35.89	44.05	44.40	29.95	38.21
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	48.90	35.10	33.73	32.68	42.15	25.17
C _{max} (µg/mL):												
投与 1 日	-	-	-	-	-	-	4.782	3.105	3.602	3.462	2.993	3.752
投与 28 日	-	-	-	-	-	-	4.122	3.428	3.391	3.588	3.040	2.921

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号: B-5089 (続き)

投与量 (RPZ/AMPC/CAM:mg/kg/日)	0/0/0 (対照)		5/0/0		20/0/0		0/500/25		5/500/25		20/500/25	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
動物数												
特記すべき所見												
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (% ^a)	9.8 kg	8.2 kg	+1	+4	+6	0	+6	+2	+2	-5	+2	-4
摂餌量 (% ^a)	283 g	210 g	-7	+11	0	+11	0	+1	0	-19	+1	-11
一般状態												
便性状の変化 (軟便, 粘液便, 水様便)	-	-	+	+	++	++	-	-	+	+	++	++
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査												
ALP (IU/L):	108	113	135	142	150	158	167	161	130	96	104	206
	134	129	140	158	157	149	291	283	170	126	172	237
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見												
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
胃粘膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
病理組織学的検査												
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
胃: 壁細胞の変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0

- : 特記すべき所見なし, + : 所見あり (たまたに散見された), ++ : 所見あり (各動物で数日おきに認められた)

a : 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8 A In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: RPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用による CHO

細胞を用いる HGPRT 前進遺伝子突然変異試験

独立して実施した試験数: 2

培養数: 2

分析細胞数/培養: -

試験の種類: 遺伝子突然変異試験

系統: CHO-K1-BH₄細胞

代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9

溶媒: 水 (RPZ), DMSO (AMPC, CAM)

処理: S9 mix 添加または非添加で 4 時間

細胞毒性: 相対生存率及び相対増殖率の用量依存的な減少

遺伝毒性: なし

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

試験番号: 6824-133

CTDにおける記載箇所: 4.2.3.3.1-1

GLP 適用: 適

処理年月: 20██年██月

RPZ 単剤の突然変異試験 1 回目 代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	細胞毒性 (対照の平均に対する%)		突然変異頻度 (x 10 ⁻⁶ cells)
			相対生存率	相対増殖率	
代謝活性化 なし	水	-	100.0	99.8	2.4
	RPZ	100	62.1	45.5	4.4
		150	52.3	38.5	6.9
		200	67.4	37.3	3.2
		250	47.8	51.3	7.2
		300	44.7	38.2	9.5
BrdU	50	50.3	14.6	2.0	
代謝活性化 あり	水	-	100.0	100.0	36.0*
	RPZ	8	90.4	96.0	3.9
		10	103.3	82.5	5.9
		12	89.1	86.5	3.6
		14	102.1	91.5	8.4
		16	100.4	73.6	6.0
20	106.9	89.6	6.3		
3MC	5	102.0	49.6	4.8	
					293.1**

BrdU = 5-bromo-2'-deoxyuridine, 3MC = 3-methylcholanthrene

* = P ≤ 0.05 及び $\geq 15 \times 10^{-6}$ cells, ** = P ≤ 0.01 及び $\geq 15 \times 10^{-6}$ cells

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号: 6824-133 (続き)

RPZ 単剤の突然変異試験 2 回目 代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	細胞毒性 (対照の平均に対する%)		突然変異頻度 (x 10 ⁻⁶ cells)
			相対生存率	相対増殖率	
代謝活性化 なし	水	-	100.0	99.9	5.7
	RPZ	100	58.5	100.9	3.1
		200	70.6	49.7	10.0
		250	98.7	48.7	2.5
		300	41.2	37.9	8.7
		350	7.5	2.6	3.0
	400	0.4	0.5	0.4	
	BrdU	50	37.5	33.2	42.5 [#]
代謝活性化 あり	水	-	100.0	100.8	7.0
	RPZ	12	45.3	143.6	3.2
		16	48.8	129.5	4.0
		20	17.8	85.1	4.1
		30	9.7	46.6	2.6
		40	9.9	6.1	0.3
	50	14.9	4.7	2.2	
	3MC	5	119.6	59.9	233.4 ^{**}

BrdU = 5-bromo-2'-deoxyuridine, 3MC = 3-methylcholanthrene

[#] = $\geq 15 \times 10^6$ cells, ^{**} = $P \leq 0.01$ 及び $\geq 15 \times 10^6$ cells

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号: 6824-133 (続き)

RPZ/AMPC/CAM3 剤併用の突然変異試験 1 回目 代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	細胞毒性 (対照の平均に対する%)		突然変異頻度 (x 10 ⁻⁶ cells)
			相対生存率	相対増殖率	
代謝活性化 なし	水/DMSO/DMSO RPZ/AMPC/CAM	-	100.0	100.0	2.6
		0/800/400	47.5	46.4	5.1
		25/800/400	88.9	48.3	8.7
		50/800/400	71.0	38.0	5.1
		75/800/400	87.1	43.7	4.4
		100/800/400	44.6	50.8	7.8
		150/800/400	34.0	44.4	4.3
200/800/400	9.4	8.6	1.8		
	BrdU	50	79.0	56.1	28.4**
代謝活性化 あり	水/DMSO/DMSO RPZ/AMPC/CAM	-	100.0	99.4	4.7
		0/800/400	106.5	104.7	3.3
		12/800/400	115.6	75.3	9.4
		14/800/400	80.6	32.5	5.9
		16/800/400	92.0	39.8	7.2
		20/800/400	75.4	40.4	4.5
		25/800/400	61.9	29.8	1.9
30/800/400	33.4	6.4	7.8		
	3MC	5	91.2	7.7	319.0**

BrdU = 5-bromo-2'-deoxyuridine, 3MC = 3-methylcholanthrene

** = P ≤ 0.01 及び $\geq 15 \times 10^{-6}$ cells

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号: 6824-133 (続き)

RPZ/AMPC/CAM3 剤併用の突然変異試験 2 回目 代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/mL)	細胞毒性 (対照の平均に対する%)		突然変異頻度 (x 10 ⁻⁶ cells)
			相対生存率	相対増殖率	
代謝活性化 なし	水/DMSO/DMSO RPZ/AMPC/CAM	-	100.0	99.3	2.9
		0/800/400	49.4	89.6	2.0
		25/800/400	49.4	70.4	4.8
		50/800/400	83.3	53.9	4.5
		75/800/400	59.6	53.1	2.7
		100/800/400	76.9	62.9	1.8
	150/800/400	55.8	57.0	1.3	
代謝活性化 あり	水/DMSO/DMSO RPZ/AMPC/CAM	50	43.2	38.1	52.5 [#]
		-	100.0	99.7	2.8
		0/800/400	57.5	71.1	3.3
		12/800/400	92.7	63.3	7.0
		14/800/400	115.8	78.1	4.3
		16/800/400	96.8	71.2	3.4
		20/800/400	66.6	38.9	4.9
		25/800/400	56.1	14.8	7.1
		30/800/400	10.4	1.9	6.8
		5	82.4	52.9	146.6**
		3MC			

BrdU = 5-bromo-2'-deoxyuridine, 3MC = 3-methylcholanthrene

= ≥15 x 10⁻⁶ cells, ** = P ≤ 0.01 及び ≥15 x 10⁻⁶ cells

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.A *In Vivo* 遺伝毒性試験

試験の種類: 骨髄細胞の小核試験

動物種系統: ICR マウス

週齢: 8 週齢

評価した細胞: 幼若赤血球

分析細胞数/動物: 2000

特記事項: なし。

毒性/細胞毒性: RPZ/AMPC/CAM:500/2000/2000 mg/kg 及び 750/2000/2000 mg/kg で一般症状 (活動性の低下, 腹臥・横臥位)

遺伝毒性: なし

曝露証明: RPZ/AMPC/CAM:500/2000/2000 mg/kg 及び 750/2000/2000 mg/kg で一般症状 (活動性の低下, 腹臥・横臥位)

報告書の題名: E3810: マウスにおける E3810, Amoxicillin, Clarithromycin の

3 剤併用経口投与による小核試験

処理計画: 2 日間反復投与

計測時間: 最終投与より 24 時間後

投与方法: 強制経口

溶媒投与形態: RPZ: 0.05 mol/L 重曹緩衝液(pH10)に溶解

AMPC 及び CAM: 0.5% MC 水溶液に懸濁

被験物質: RPZ/AMPC/CAM

試験番号: S04053

CTD における記載箇所: 3-2, 4.2.3.3.2-1

GLP 適用: 適

投与年月: 20 年 月

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	PCEs の平均 % (±SD)	MN-PCEs の平均 %
溶媒	0/0/0	5M	62.8 ± 9.2	0.18
RPZ/AMPC/CAM	125/500/500	5M	55.4 ± 8.5	0.11
	250/1000/1000	5M	62.3 ± 4.3	0.10
	500/2000/2000	5M	56.7 ± 7.1	0.08
	750/2000/2000	5M	51.0 ± 10.5	0.12
Cyclophosphamide	50	5M	61.2 ± 6.3	1.72

2.6.7.10 がん原性試験

実施せず

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

実施せず

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

実施せず

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

実施せず

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

実施せず

2.6.7.15 新生児を用いた試験

実施せず

2.6.7.16 局所刺激性試験

実施せず

2.6.7.17 その他の毒性試験

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一 群の動物数	特記すべき所見	試験番号
SD ラット	強制経口 (RPZ; 0.01 mol/L NaOH 水溶 液に溶解, AMPC あるいは CAM; 0.5%MC 水溶液と 0.1 mol/L 重曹緩 衝液 (pH10) との 等量混合液に懸 濁)	単回	RPZ+AMPC: 250/2000 RPZ+CAM: 250/1000	5F	RPZ+AMPC: 散腫 (投与 2-4 日), 体重減少 (投与 3, 4 日), 摂 餌量減少 (投与 4 日まで) RPZ+CAM: 体重減少 (投与 2-4 日), 摂餌量減少 (投与 4 日ま で)	S98624