

衛研発第 2129 号

平成 14 年 2 月 1 日

厚生労働省医薬局長 殿

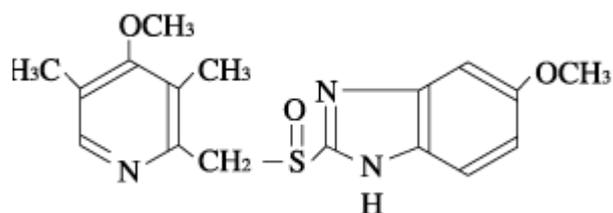
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

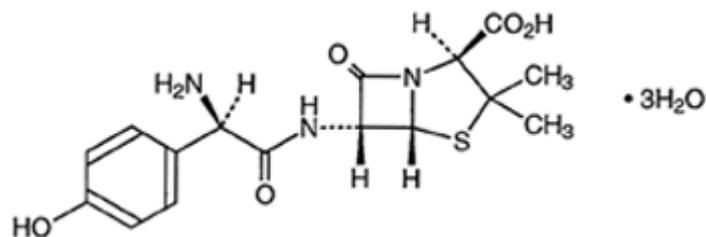
- [販 売 名] ① オメプラール錠  
② オメプラール錠 20  
③ オメプラール錠 10  
④ オメプラゾン錠 20mg、オメプラゾン錠 10mg  
⑤ パセトシンカプセル、パセトシン錠 250  
⑥ サワシリン錠 250、サワシリンカプセル  
⑦ アモキシシリンカプセル「トーワ」  
⑧ クラリス錠 200  
⑨ クラリスッド錠 200mg
- [一 般 名] ①②③④ オメプラゾール  
⑤⑥⑦ アモキシシリン  
⑧⑨ クラリスロマイシン
- [申 請 者] ① アストラジャパン(株) (現：アストラゼネカ(株))  
②③ アストラゼネカ(株)  
④ 三菱ウェルファーマ(株)  
⑤ 協和醸酵工業(株)  
⑥ 昭和薬品化工(株)  
⑦ 東和薬品(株)  
⑧ 大正製薬(株)  
⑨ ダイナボット(株)
- [申請年月日] ① 平成 11 年 7 月 30 日  
②④⑥⑦ 平成 14 年 1 月 21 日  
③ 平成 12 年 12 月 22 日  
⑤⑧ 平成 11 年 8 月 2 日  
⑨ 平成 12 年 12 月 22 日
- [申請区分] ①②③④ 1-(4)(6) 新効能・新用量医薬品  
⑤⑥⑦⑧⑨ 1-(6) 新用量医薬品
- [化学構造式] <オメプラゾール>



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：345.42

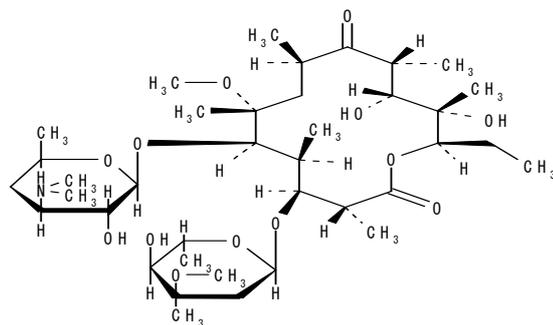
<アモキシシリン>



分子式 :  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

分子量 : 419.45

<クラリスロマイシン>



分子式 :  $C_{38}H_{69}NO_{13}$

分子量 : 747.95

[化学名] <オメプラゾール>

(±)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]benzimidazole

<アモキシシリン>

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

<クラリスロマイシン>

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylohexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-

hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 14 年 2 月 1 日作成

- [販 売 名] ① オメプラール錠  
② オメプラール錠 20  
③ オメプラール錠 10  
④ オメプラゾン錠 20mg、オメプラゾン錠 10mg  
⑤ パセトシンカプセル、パセトシン錠 250  
⑥ サワシリン錠 250、サワシリンカプセル  
⑦ アモキシシリンカプセル「トーワ」  
⑧ クラリス錠 200  
⑨ クラリシッド錠 200mg
- [一 般 名] ①②③④ オメプラゾール  
⑤⑥⑦ アモキシシリン  
⑧⑨ クラリスロマイシン
- [申 請 者] ① アストラジャパン(株) (現：アストラゼネカ(株))  
②③ アストラゼネカ(株)  
④ 三菱ウェルファーマ(株)  
⑤ 協和醸酵工業(株)  
⑥ 昭和薬品化工(株)  
⑦ 東和薬品(株)  
⑧ 大正製薬(株)  
⑨ ダイナボット(株)
- [申請年月日] ① 平成 11 年 7 月 30 日  
②④⑥⑦ 平成 14 年 1 月 21 日  
③ 平成 12 年 12 月 22 日  
⑤⑧ 平成 11 年 8 月 2 日  
⑨ 平成 12 年 12 月 22 日
- [申請区分] ①②③④ 1-(4)(6) 新効能・新用量医薬品  
⑤⑥⑦⑧⑨ 1-(6) 新用量医薬品
- [審査結果] (1) 有効性について、提出された資料より、3 剤併用による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* の除菌効果は示されていると考えられる。  
(2) 安全性について、申請用量による忍容性は、臨床現場において許容される程度のものであると考える。  
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [効能・効果] (下線部：今回追加)

オメプラール錠、同錠 20、同錠 10、オメプラゾン錠 20mg、同錠 10mg：

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリン錠 250、同カプセル、アモキシシリンカプセル「トローワ」：

アモキシシリン感性の大腸菌、変形菌（特にプロテウス・ミラビリス）、インフルエンザ菌、淋菌、溶血連鎖球菌、腸球菌、肺炎球菌、ブドウ球菌および梅毒トレポネーマ\*による下記感染症。

敗血症、細菌性心内膜炎

毛のう炎、膿皮症、膿痂疹、癬、よう、痤瘡、膿瘍、蜂窩織炎、感染粉瘤、癰疽、褥瘡、創傷および手術後の二次感染、咽頭炎、扁桃炎、耳癬、鼻癬、眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫

乳腺炎、リンパ節炎、骨髄炎、骨膜炎

気管支炎、肺炎

胆管炎、胆のう炎

急性膀胱炎

腎盂腎炎

膀胱炎、尿道炎

前立腺炎、副睾丸炎

子宮付属器炎

子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎

淋疾

梅毒\*

猩紅熱

中耳炎

歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎

(\*の効能・効果はパセトシンカプセル、サワシリンカプセル、サワシリン錠 250、アモキシシリンカプセル「トローワ」のみ)

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。

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg：

一般感染症

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

- 毛嚢炎、癬、癰腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、癰疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性痤瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症
- 非淋菌性尿道炎

- カンピロバクター腸炎
- 子宮頸管炎
- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

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  
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

[用法・用量] (下線部：今回追加)

オメプラール錠、同錠 20、同錠 10、オメプラゾン錠 20mg、同錠 10mg：

- 胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

- 逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 日 1 回 10～20mg を経口投与する。

- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20mg、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 400mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリン錠 250、同カプセル、アモキシシリンカプセル「トール」：

- ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合

アモキシシリンとして、通常成人 1 回 250mg (力価) を 1 日 3～4 回経口投与する。小児は 1 日 20～40mg (力価) /kg を 3～4 回に分割経口投与する。なお、年令、症状により適宜増減する。

- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染の場合

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用時

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

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用時

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価) 及びオメプラゾールとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg：

- 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*で *Mycobacterium avium complex* に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

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

（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）

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

（クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合）

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回400mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

## 審査報告（１）

平成 13 年 12 月 20 日

### 1. 申請品目

- [販 売 名] ① オメプラール錠  
② オメプラール錠 10  
③ パセトシンカプセル、パセトシン錠 250  
④ クラリス錠 200  
⑤ クラリシッド錠 200mg
- [一 般 名] ①② オメプラゾール  
③ アモキシシリン  
④⑤ クラリスロマイシン
- [申 請 者] ① アストラジャパン(株) (現：アストラゼネカ(株))  
② アストラゼネカ(株)  
③ 協和醸酵工業(株)  
④ 大正製薬(株)  
⑤ ダイナボット(株)
- [申請年月日] ① 平成 11 年 7 月 30 日  
② 平成 12 年 12 月 22 日  
③④ 平成 11 年 8 月 2 日  
⑤ 平成 12 年 12 月 22 日
- [剤型・含量] オメプラール錠：1 錠中にオメプラゾール 20mg を含有  
オメプラール錠 10：1 錠中にオメプラゾール 10mg を含有  
パセトシンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）または  
250mg（力価）を含有  
パセトシン錠 250：1 錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有  
クラリス錠 200：1 錠中にクラリスロマイシン 200mg（力価）を含有  
クラリシッド錠 200mg：1 錠中にクラリスロマイシン 200mg（力価）を含有
- [資料再提出時効能・効果] (下線部：今回追加)  
オメプラール錠、オメプラール錠 10：  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は  
十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
- パセトシンカプセル、パセトシン錠 250：  
アモキシシリン感性の大腸菌、変形菌（特にプロテウス・ミラビリス）、インフルエンザ菌、  
淋菌、溶血連鎖球菌、腸球菌、肺炎球菌、ブドウ球菌および梅毒トレポネーマ\*による下記感  
染症。

敗血症、細菌性心内膜炎

毛のう炎、膿皮症、膿痂疹、癬、よう、痤瘡、膿瘍、蜂窩織炎、感染粉瘤、瘰癧、褥瘡、  
創傷および手術後の二次感染、咽頭炎、扁桃炎、耳癬、鼻癬、眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫  
乳腺炎、リンパ節炎、骨髓炎、骨膜炎

気管支炎、肺炎

胆管炎、胆のう炎

急性膀胱炎

腎盂腎炎

膀胱炎、尿道炎

前立腺炎、副睾丸炎

子宮付属器炎

子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎

淋疾

梅毒\*

猩紅熱

中耳炎

歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎

(\*の効能・効果はパセトシンカプセルのみ)

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。

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg :

一般感染症

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

- 毛嚢炎、癬、癬腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、瘰癧、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性痤瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症
- 非淋菌性尿道炎
- カンピロバクター腸炎
- 子宮頸管炎
- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

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

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

[資料再提出時用法・用量] (下線部追加)

オメプラール錠、オメプラール錠 10 :

- 胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

#### ○逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

#### ○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、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400mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### パセトシンカプセル、パセトシン錠 250：

##### ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合

アモキシシリンとして、通常成人1回250mg(力価)を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染の場合

##### アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用時

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

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

##### アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用時

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg：

##### 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### 後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリア感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*で *Mycobacterium avium* complex に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

##### 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

##### (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)

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

できる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。

（クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合）

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回 400mg（力価）、アモキシシリンとして1回 750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回 20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は、主に胃粘液及び胃粘膜に生息する微好気性細菌である。形態はらせん状あるいは湾曲した桿菌であるが、アルカリ性培地、抗菌薬共存下、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) 共存下の培養条件等、生育に不利な環境では、球形のコッコイド (球状化) に変化する。

近年、胃内の *H. pylori* を除菌することにより胃・十二指腸潰瘍の再発率が低下することは、米国 NIH Consensus Report (JAMA. 1994;272:65-69)、欧州 The Maastricht Consensus Report (Gut. 1997;41:8-13) 等に報告されており、日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治験検討委員会より *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン (1995、改訂 1999) が発表されている。

*H. pylori* の除菌に関しては、厚生科学研究オーファンドラッグ開発研究事業における「難治性疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」の報告書 (1999年1月) で、オメプラゾール (OPZ) 及びクラリスロマイシン (CAM) の *H. pylori* 除菌に関する科学的根拠のレベルが I-a とされたこと、また、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(1999年2月1日 研第4号 医薬審第104号) が通知されたことから、アストラジャパン (株) (現：アストラゼネカ (株))、協和醗酵 (株) 及び大正製薬 (株) により、海外の非臨床及び臨床試験、国内の毒性試験、薬物動態試験及び第 I 相臨床試験並びにスウェーデン・日本国際多施設共同試験の成績に基づき OPZ、アモキシシリン (AMPC) 及び CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌の効能追加に関する承認申請がなされた。

これに対し審査センターは、日本人における OPZ、AMPC 及び CAM それぞれの至適用量設定の根拠となる成績が不足していると判断し、申請資料の再整備のため申請書の返送を行った。

これをふまえ、国内において第 III 相臨床試験及び臨床薬理試験が実施され、資料が再整備された後、平成 12 年 12 月 22 日に資料が再提出された。

OPZ は、アストラゼネカ社 (スウェーデン、旧：アストラヘスレ社) により開発された PPI であり、国内では 1991 年 1 月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎及び Zollinger-Ellison 症候群の適応について承認されている。

AMPC は、グラクソ・スミスクライン社 (イギリス、旧ビーチャム社) により開発された経口用ペニシリン系抗菌剤であり、国内では 1974 年 9 月に承認されている。

CAM は、大正製薬 (株) により開発されたマクロライド系抗菌剤であり、1991 年 3 月に承認されている。

*H. pylori* 除菌の OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用療法は、欧州では 1995 年 12 月にイギリスで承認され、その後ドイツ、フランス等で承認されており、米国では 1998 年 6 月に承認されている。

また、国内では 2000 年 9 月にランソプラゾール+AMPC+CAM の 3 剤併用療法が承認されている。

## ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回用いられた 3 剤はいずれも既承認薬であり、単剤における安全性については既に確認されている。そこで併用条件下での毒性を確認するための毒性試験が実施されている。

単回投与毒性はラットを用いて検討されており、ラットにおける経口投与の概略の致死量は 500/2000/1000mg/kg (OPZ/AMPC/CAM) を超えるものと判断されている。併用投与による新たな毒性の発現及び増強は認められていない。

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて検討されている。ラットでは 2 剤 (OPZ/CAM) 及び 3 剤併用の 4 週間反復経口投与試験が実施されており、3 剤併用投与 (10/375/200mg/kg ; OPZ/AMPC/CAM) で抗菌剤の作用が加算されたことによると考えられる消化器関連の所見の増強が見られた以外は、併用による著明な毒性所見の増強や新たな毒性所見は認められていない。イヌでは 3 剤併用 (5/500/25mg/kg ; OPZ/AMPC/CAM) の 4 週間反復経口投与試験が実施されており、OPZ 投与に関連すると考えられる胃重量の増加及び胃の膨大が観察された以外は、特に問題となる所見は観察されておらず、併用による毒性所見の増強や新たな毒性所見は認められていない。イヌの投与 28 日目における各被験物質の C<sub>max</sub> はヒトの推定臨床用量における C<sub>max</sub> と比較すると、OPZ で約 3.3~5.2 倍、AMPC で約 5.5~7.7 倍、CAM で約 1.9 倍とされている。

生殖発生毒性試験は 3 剤併用の反復投与毒性試験において併用による毒性の増強や、新たな毒性発現が認められなかったことから実施されていない。しかしながら、CAM では外国で実施された催奇形性試験において高用量投与で催奇形性及び胎児の発育抑制が認められることが知られており、また、他の PPI (ランソプラゾール)、AMPC 及び CAM の 3 剤併用投与による生殖発生毒性試験では母動物における毒性の増強及び胎児の発育抑制の増強が報告されていることから、添付文書に記載し、注意喚起を行うとされている。

遺伝毒性試験は、マウスを用いた 3 剤併用の経口 2 日間投与の小核試験 (最高 2000/2000/2000mg/kg ; OPZ/AMPC/CAM) が実施されており、陰性の結果が得られている。

審査センターは、毒性試験に用いられた 3 剤の混合比が、ラットの反復投与毒性試験を除いて、臨床で用いられる比率と異なることから、これらの混合比の妥当性について申請者に質した。申請者より、今回用いた 3 剤はいずれも既承認薬であり、各単剤での安全性についてはいずれも既に確認されており、3 剤併用投与時の安全性を非臨床的に検討するにあたっては、併用投与することで、各剤で既知の毒性所見が顕著に増強されないかどうか、また新たな毒性所見が発現しないかどうかを検証することを主たる目的として毒性試験を実施すべきと考え、このためには各剤の用量が何らかの毒性所見を発現する用量もしくは臨床予定用量に比して十分高い用量を用い、併用投与における影響を評価することが必要と判断して用量設定を行ったと回答された。また、もし 3 剤の用量を臨床で用いられる混合比に合わせた場合には、OPZ の投与量が低くなりすぎるという問題点や、イヌを用いた場合、CAM による嘔吐の問題上、高用量での検討ができない等の問題点が生じるため、今回用いた用量は妥当であったと考えるとの回答を得た。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、3 剤併用投与のラット 4 週間反復投与試験において、OPZ の曝露量がヒトの曝露量に比して低く、さらに全く毒性徴候が認められていない点について質し、このデータをも

ってヒトにおける安全性が担保できるのかという点について申請者に意見を求めた。申請者より、確かに本試験の成績のみをもってヒトでの安全性を担保することは困難であると考えるが、今回用いた OPZ の投与量 (10mg/kg) は必ずしも極めて低い投与量ではないと考えており (ラットにおける OPZ 単独 13 週間投与試験では、0.4mg/kg 以上の投与で胃の ECL 細胞の肥大・増殖が、2mg/kg 以上の投与で胃重量の増加が認められている)、併用投与の影響の可能性の有無を示唆する一つの情報としては評価が可能であると考えていること、また、3 剤併用投与による検討はイヌでも実施され、こちらではヒトにおける曝露量を超える条件下で実施されており、併用による毒性の増強は認められていないこと、さらに臨床試験におけるデータ等も加味し、総合的に判断した上で、OPZ のヒトにおける安全性は担保できるものと考えたとの回答を得た。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、単回投与毒性試験がラットのみで実施されており、非げっ歯類での検討が行われていない点について、申請者にその妥当性を質した。申請者より、イヌを用いた試験を実施した場合、OPZ 及び CAM では低用量から嘔吐が認められることが既にわかっていること、サルを用いた場合においても CAM における嘔吐が予測されること、ウサギを用いた場合、一般毒性についての背景データが不足していること等からいずれも適切な種ではないと判断したと回答された。また、今回用いた 3 剤の各単剤での安全性については非臨床的にも臨床的にも確認されていること、本 3 剤併用療法は既に海外において広く臨床使用されていること、並びにラットの 3 剤併用単回投与試験及びマウスの 3 剤併用小核試験の一般状態の成績から、3 剤併用投与による顕著な毒性の増強がみられていないこと等から、非げっ歯類の試験成績はないものの、ヒトにおいて 3 剤併用単回投与時に顕著な毒性の増強がみられる可能性は低いと考えたとの回答を得た。審査センターはこの回答を了承した。

以上、審査センターでは本申請の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

## ホ. 薬理作用に関する資料

*H. pylori* は酸性条件では多くが定常期にあるが胃内 pH が 5 以上に維持されると増殖期に移行する。今回の申請は、細菌の細胞壁合成酵素活性中心への結合により細胞壁合成を阻害するため増殖期の細菌に高い抗菌作用を有する AMPC と、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合しタンパク合成を阻害するため増殖期及び定常期の菌に対して抗菌作用を発揮する CAM に、胃壁細胞内のプロトンポンプ (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase) 阻害による胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を高く保持する OPZ を併用することにより *H. pylori* の除菌を行うものである。すなわち、OPZ の作用で胃内 pH が上昇することにより *H. pylori* が増殖期に移行し、AMPC に対して感受性となり、また、胃内での CAM の非解離型 (活性分子型) の増加及び非解離型となったことでの胃粘液層への移行の増加による CAM 濃度上昇により (へ項参照) 抗菌活性が増強されるものと考えられる。

### OPZ の胃酸分泌抑制作用と pH 上昇

OPZ と抗菌剤との併用療法の除菌率へ影響する因子の検討で胃内 pH4 以上の保持時間が一日の 84%以上であること及び pH6 以上の保持時間が 156 分以上であることが有意に影響したとの報告がある (Scand J Gastroenterol 33, pp39-43, 1998)。日本人健康成人において OPZ 20mg

を1日1回経口投与し、4日目の24時間胃内pHを調べた検討で、pH4以上は約12時間、pH6以上は約6.4時間との報告がある（日消誌 85(7)、pp1353-1359、1988）。

### In vitro 抗菌活性

1993年に報告された寒天平板希釈法での *H. pylori* 臨床分離株 46 株に対する AMPC の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は共に 0.025µg/mL、*H. pylori* 臨床分離株 77 株に対する CAM の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は共に 0.05µg/mL であった（日本臨床 51、pp185-190、1993）。2000 年から行われた国内第Ⅲ相臨床試験において分離された 225 株での MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は AMPC では ≤0.015 及び 0.06µg/mL、CAM では 0.12 及び 32µg/mL で CAM 感受性の低下傾向が認められており、MIC ≥ 1µg/mL を耐性と定義すると、15.1%（34/225 例）が耐性であった。

pH7.2 及び pH5.5 での MIC range (µg/mL) は AMPC では *H. pylori* 臨床分離株 18 株でそれぞれ 0.004~0.12 及び 0.015~0.25 とあまり変わらず、CAM では臨床分離株 25 株で 0.004~0.06 及び 0.06~1.0 と pH5.5 で約 1/16 に減弱し、OPZ では臨床分離株 18 株で共に 16~64 であった（J. Antimicrob. Chemother. 34、pp1025-1029、1994）。また、CAM と AMPC または OPZ の pH7.2 及び pH5.5 での *H. pylori* に対する併用効果は、CAM と AMPC の併用では pH に関係なく相加作用または無関係、CAM と OPZ の併用では pH5.5 では一部の菌株で相乗作用も認められているが、大概是相加作用または無関係とされている。

*H. pylori* の CAM 感受性菌（MIC が ≤2µg/mL、11 株）及び耐性菌（>2µg/mL、6 株）に対する CAM と OPZ の併用効果が報告されている（Gut 41(Suppl 1)、A32、1997）。CAM 及び CAM と OPZ 併用（1:1 の濃度比）での pH5.5 での MIC 分布域（µg/mL）は感受性菌では 0.06~0.5 及び 0.06~1、耐性菌では 32~≥128 及び 8~16 で、併用により耐性菌での抗菌活性の増強が認められている。

### In vivo 抗菌活性

MGS/Sea スナネズミに *H. pylori* を経口接種した感染モデルにおいて、OPZ、AMPC、CAM 各々単独では除菌効果は認められないが、OPZ と AMPC、または OPZ と CAM の 2 剤併用では検出限界以下となり、明らかな除菌効果が認められたとの報告がある（J. Gastroenterol 33、pp14-17、1998）。

BALB/c マウスに *H. pylori* を 10<sup>9</sup>cfu 経口接種した感染モデルにおいて、AMPC（50mg/kg、1日1回2週間）、AMPC と OPZ（50mg/kg と 138mg/kg、1日1回2週間）、AMPC と CAM（10mg/kg と 5mg/kg、1日2回1週間）、AMPC と CAM と OPZ（10mg/kg と 5mg/kg と 69mg/kg、1日2回1週間）の投与試験が行われている。除菌率はそれぞれ 6、53、6、78%で OPZ の併用により、除菌率は明らかに上昇している。但し、OPZ の用量はマウスで胃酸分泌をほぼ完全に抑制する 1日用量 138mg/kg を使用している。

### 耐性機構

ペニシリン系抗菌剤である AMPC に対する *H. pylori* の耐性機序はペニシリン結合タンパクの変異による結合親和性の低下及び推定ではあるが薬剤の膜透過の減少であり、マクロライド系抗菌剤である CAM に対する *H. pylori* の耐性機序は 23S リボソーム RNA の点突然変異によると報告されている（Aliment Pharmacol Ther 11(Suppl. 1)、pp43-53、1997、Helicobacter Research

2(5)、pp47-53、1998、Antimicrob. Agents Chemother 40、pp477-480、1996)。

#### 一般薬理作用

OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用における安全性薬理として単回及び反復毒性試験の結果が引用され、高用量投与で認められた主な薬理作用は自発運動低下で、それは各剤単独でも認められ、3 剤併用での増強は無かったとされている。各剤の一般薬理作用に関しては OPZ については、CAM 及び AMPC については論文報告を用いて考察されており、通常の用量においては特段の問題はないものと述べられている。(Chemotherapy 21(8)、pp1392-1398、1973 及び 36(S-3)、pp394-451、1988)。

審査センターは CAM 感受性・耐性の規定に関して回答を求めた。申請者は現在の NCCLS 及び日本化学療法学会における規定は寒天平板希釈法を用い、感性：MIC $\leq$ 0.25 $\mu$ g/mL、中間：MIC=0.5 $\mu$ g/mL、耐性：MIC $\geq$ 1 $\mu$ g/mL であると回答した。

審査センターは菌の感受性の動向について回答を求めた。申請者は *H. pylori* 除菌治療では併用する薬剤に対して耐性株の場合には、除菌率は低下し、3 剤併用療法に用いられる薬剤の中では CAM に対する耐性が得られやすい。日本での 1987 年 12 月～1998 年 5 月における臨床分離 336 株での検討では、薬剤耐性率（一次耐性率）は CAM で 9.5%、AMPC で 0.3%、除菌治療が不成功であった菌株での薬剤耐性率（二次耐性率）は CAM で 42.1%で、AMPC に対する新たな耐性獲得は認められていない（日本臨床、1999、57、pp81-86）。本論文では、1996 年までは CAM 耐性検出率は 10%以下であったが、1997～1998 年では 10%以上と増加傾向が認められたことも報告されている。また、前述したように 2000 年から行われた国内第Ⅲ相臨床試験において分離された 225 株での検討でも CAM 感受性の低下傾向が認められており、MIC $\geq$ 1 $\mu$ g/mL を耐性とする 15.1% (34/225 例) が耐性であった。上述のように AMPC では感受性変化は小さいものの、CAM では耐性菌の増加が認められている。国内外で指摘されているように CAM 耐性菌の検出率の増加傾向は完全には否定できないものの、MIC<sub>80</sub>は 0.25 $\mu$ g/mL と、現在でも感性の範囲にあるため *H. pylori* の感受性が臨床での除菌療法に大きな影響を与えるほど著明に変化しているとは思われないと回答された。

審査センターは CAM 感性菌及び耐性菌に対する AMPC+CAM 併用及び OPZ+AMPC+CAM 併用効果について回答を求めた。申請者は論文検索により、AMPC+CAM 併用で、感性菌に対して相乗または相加作用及び無関係が認められたが拮抗作用は認められず、耐性菌出現に対しては併用による影響はないと報告されている。OPZ+AMPC+CAM 併用に関しては報告を見出すことが出来なかったが、国内第Ⅲ相試験での CAM 耐性菌に対する除菌率は低用量群、高用量群共に 40%弱で、薬剤感受性が除菌の成否に大きく影響することから、CAM 耐性が判明している場合は CAM 以外の除菌を行った方が良いと思われるかと回答した。

以上のことより、審査センターは今回申請された 3 つの薬剤の併用により *H. pylori* に対する有効性は期待できるものの、不完全な除菌治療による二次耐性の発現が懸念されるため、CAM 耐性について十分留意する必要があると考える。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### 動物における体内動態

OPZ、AMPC及びCAMの3剤について、併用投与するに当たりラット及びイヌにOPZ、AMPC、CAMを1日1回4週間単独または併用（OPZ+AMPC、OPZ+CAM、OPZ+AMPC+CAM）により経口投与したときの血漿中動態をもとに各薬物の血漿中動態に対する併用投与及び反復投与の影響が検討された。

ラットにおいては、初回投与後のAMPC及びCAMの濃度については併用投与の影響は認められなかったが、血漿中OPZ濃度はCAMとの併用で顕著に低下し、反復投与ではさらに低下した。このOPZ濃度の低下は、肝薬物代謝酵素活性の検討から、CAM投与により肝臓でのOPZ代謝が亢進したためであると考察されているが、イヌ及びヒトではCAM併用によるOPZ濃度の顕著な低下は認められていない。

イヌにおいては、併用投与及び反復投与による変動は認められなかった。

#### ヒトにおける体内動態

OPZ+AMPCの2剤併用においては、日本人健康成人男性及び欧米健康成人ともに、OPZ及びAMPCそれぞれの血漿中動態に併用の影響は認められなかった。

OPZ+CAMの2剤併用においては、欧米健康成人にCAM 250mgを1日目の朝に単回経口投与し、2日目からOPZ 80mg（1日2回に分けて投与）を経口投与したとき、CAMのCmax及びAUCは、OPZとの併用によりそれぞれ2.9及び2.2倍に増加した。また、海外における別の試験では、OPZ（40mg、1日1回）及びCAM（500mg、1日3回）を単独または併用で6日間反復経口投与したとき、OPZのCmax及びAUCは、CAMとの併用によりそれぞれ約1.3及び1.9倍に増加し、CAMのAUCは約1.2倍に増加した。日本人健康成人男性においては、OPZ 20mg+CAM 400mg、OPZ 40mg+CAM 400mg及びOPZ 40mg+CAM 800mgの単回投与について検討が行われた結果、OPZ及びCAMの血中動態はそれぞれの用量に依存して増加し、併用薬の投与量の影響は受けなかった。また、OPZ 20mg及びCAM 400mgの反復投与について、単独投与時と併用時との比較の結果、OPZのCmax及びAUCはCAMとの併用により約2倍に増加し、CAMについてもOPZとの併用によりCmaxは約2.5倍、AUCは約1.6倍に増加した。

OPZ+AMPC+CAMの3剤併用においては、日本人健康成人男性に対しOPZ 20mg+AMPC 1000mg+CAM 400mgを1日2回、7日間反復経口投与した結果、AMPCの薬物動態には反復投与の影響は認められなかった。OPZとCAMのCmaxは反復投与により上昇し、投与4日目までには定常状態に達していると考えられた。

#### 体内動態の人種間比較

欧米人及び日本人における米国の承認用量（OPZ 20mg+AMPC 1000mg+CAM 500mgを1日2回）投与時並びに日本人における申請用量（OPZ 20mg+AMPC 750mg+CAM 400mgを1日2回）投与時の薬物動態パラメータの比較が行われた。

投与量（/日）	OPZ	40mg	40mg	
	AMPC	1500mg	2000mg	
	CAM	800mg	1000mg	
対象		日本人	日本人	欧米人
症例数		11	11	16

OPZ	Tmax	(h)	2.7±1.6	2.6±1.6	1.7±0.6
	Cmax	(µg/mL)	0.79±0.41	0.93±0.59	0.91±0.38
	t <sub>1/2</sub>	(h)	1.8±0.6	1.8±0.8	1.3±0.5
	AUC <sub>0-∞</sub>	(µg·h/mL)	2.94±1.75	3.38±2.17	2.47±1.73
AMPC	Tmax	(h)	4.2±1.1	4.0±1.3	1.8±0.5
	Cmax	(µg/mL)	5.7±1.8	9.3±2.7	12.7±4.8
	t <sub>1/2</sub>	(h)	1.15±0.14 <sup>#1</sup>	1.29±0.31 <sup>#2</sup>	---
	AUC <sub>0-∞</sub>	(µg·h/mL)	27.1±10.0 <sup>#1</sup>	39.1±8.0 <sup>#2</sup>	33.8±8.5
CAM	Tmax	(h)	3.6±1.2	3.4±1.7	2.7±0.4
	Cmax	(µg/mL)	2.8±0.9	3.5±0.4	2.7±0.8
	t <sub>1/2</sub>	(h)	4.6±0.4	4.5±0.7	4.3±0.7
	AUC <sub>0-∞</sub>	(µg·h/mL)	23.3±7.2	28.5±6.3	20.6±6.4

--- : 半減期の算出できず、平均値±標準偏差、#1 : n=3、#2 : n=6

OPZについては、いずれの群においても顕著な差は認められなかったとされた。

AMPCについては、日本人での Tmax が欧米人に比して延長したものの、Cmax 及び AUC では顕著な差は認められなかったとされた。

CAMについては、日本人 800mg/日群と欧米人 1000mg/日群では差は認められなかったとされた。

#### 標的部近傍での抗菌薬の分布

日本人健康成人男性において、申請用量（OPZ 20mg+AMPC 750mg+CAM 400mg を 1 日 2 回）投与時及び海外承認用量（OPZ 20mg+AMPC 1000mg+CAM 500mg を 1 日 2 回）投与時の標的部近傍での抗菌薬の濃度について検討された。

##### ○ AMPC について

AMPC の投与後 2 時間における濃度は、胃粘液>胃組織>血漿の順に高かった。被験者毎に血漿中濃度と胃粘液及び胃組織中濃度を比較すると、胃粘液中濃度は 327~1094 倍（申請用量投与時）及び 19~520 倍（海外承認用量投与時）、胃前庭部濃度は 14~138 倍（申請用量投与時）及び<1~41 倍（海外承認用量投与時）、胃体部濃度は 10~27 倍（申請用量投与時）及び 3~56 倍（海外承認用量投与時）であった。投与後 6 時間では、胃粘液中では血漿中濃度とほぼ同程度となり、胃組織中濃度はすべて定量限界以下であった。

胃粘液中 AMPC 濃度は、投与後 2 時間では大きなばらつきが認められており、この主な原因は服用後の胃内残留薬物によるものと考えられている。

##### ○ CAM について

CAM の投与後 2 時間における濃度は、胃粘液>胃組織>血清の順に高かった。被験者毎に血清中濃度と胃粘液及び胃組織中濃度を比較すると、胃粘液中濃度は 6~633 倍（申請用量投与時）及び 12~514 倍（海外承認用量投与時）、胃前庭部濃度は 8~67 倍（申請用量投与時）及び 7~43 倍（海外承認用量投与時）、胃体部濃度は 8~47 倍（申請用量投与時）及び 10~32 倍（海外承認用量投与時）であった。投与後 6 時間では、胃粘液中濃度、胃組織中濃度ともに投与後 2 時間に比べ低い濃度となったものの、血清中濃度よりは高い傾向にあった。

胃粘液中 CAM 濃度は、投与後 2 時間では大きなばらつきが認められており、この主な原因は服用後の胃内残留薬物によるものと考えられている。

#### ○ CAM 活性代謝物について

CAM 活性代謝物の投与後 2 時間における濃度は、胃粘液≒胃組織>血清の順に高かった。被験者毎に血清中濃度と胃粘液及び胃組織中濃度を比較すると、胃粘液中濃度は 3~16 倍（申請用量投与時）及び 6~29 倍（海外承認用量投与時）、胃前庭部濃度は 3~71 倍（申請用量投与時）及び 2~6 倍（海外承認用量投与時）、胃体部濃度は 5~37 倍（申請用量投与時）及び 6~9 倍（海外承認用量投与時）であった。投与後 6 時間では、血清、胃粘液、胃組織ともに投与後 2 時間に比べ急激な低下は認められず、胃粘液及び胃組織中濃度は血清中濃度より高い傾向にあった。

なお、各薬物濃度について、OPZ の主たる代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型との関連について検討されているが、ホモ extensive metabolizer (EM) とヘテロ EM とで層別に解析した結果、症例数が少ないためにばらつきが大きく、一定の傾向はみられなかった。なお、poor metabolizer (PM) は含まれていなかった。

また、欧米人患者における検討において、AMPC 静脈内投与時の胃液への分泌は少ないものの、OPZ 経口投与の併用により胃液中の AMPC 濃度が約 5 倍に上昇することが示されている。一方、CAM については、欧米健康成人における検討において、OPZ 経口投与の併用により CAM 経口投与後の胃粘液中 CAM 濃度が顕著に上昇することが示されている。

#### OPZ 代謝の遺伝子多型に関する有効性及び安全性について

OPZ の胃酸分泌抑制効果は、血中薬物濃度とは相関せず、AUC の対数値とほぼ相関すると報告されている。CYP2C19 の EM 及び PM における AUC には 4~6 倍の差があるものの、胃酸分泌抑制率は、EM で 81%、PM では完全な胃酸分泌抑制率が示されており、EM と PM との間に薬効に関する顕著な差は認められないとの報告が提出されている(金丸ら、臨床医薬 1989;5:13-28)。

日本人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、CYP2C19 の遺伝子多型別の *H. pylori* 除菌率は、申請用量 (OPZ 20mg+AMPC 750mg+CAM 400mg を 1 日 2 回) 群で、ホモ EM : 81.8% (27/33 例)、ヘテロ EM : 74.2% (46/62 例)、PM : 88.9% (16/18 例)、海外承認用量 (OPZ 20mg+AMPC 1000mg+CAM 500mg を 1 日 2 回) 群で、ホモ EM : 79.4% (27/34 例)、ヘテロ EM : 86.0% (49/57 例)、PM : 81.0% (17/21 例) であり、遺伝子多型による有効性の差は認められなかった。

安全性については、日本人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、有害事象発現率は、ホモ EM : 65.7% (44/67 例)、ヘテロ EM : 67.2% (80/119 例)、PM : 51.3% (20/39 例) であり、遺伝子多型による差は認められなかった。

OPZ は注射剤も含めて全世界で 3 億人以上に投与されているため、欧米人では PM の頻度は低い (3~4%) もの、症例数は数多く集積されており、PM においても安全性に問題はないと考察されている。

審査センターでは、日本人における申請用量投与時と欧米人における海外承認用量投与時との薬物動態パラメータの比較から、ブリッジングを可能と判断した妥当性について尋ねた。これに対し申請者より、OPZ については同用量であり薬物動態パラメータに差がみられないこと、CAM

については日本人（800mg/日）と欧米人（1000mg/日）とでほぼ同程度であること、AMPC については日本人では Tmax が延長し Cmax がわずかに低下しているものの、AUC ではほとんど差は認められず、また、AMPC については胃腔内における吸収前の AMPC が除菌効果に寄与していると考えられることから、血中動態のわずかな差は除菌効果に影響を与えないと予測されることより、ブリッジングは可能であると考えた、との回答がなされた。

審査センターは、CAM の日本人（800mg/日）と欧米人（1000mg/日）との PK は同程度であり、OPZ については主たる代謝酵素である CYP2C19 の PM の存在比が日本人等のモンゴル系人種（13～20%）と欧米人（3～4%）とでは異なるものの、薬物動態の観点からはブリッジングは可能であると考ええる。

CYP2C19 の遺伝子多型の有効性・安全性に対する影響に関して、安全性については、日本人では血中 OPZ 濃度が上昇する PM の存在比が高いものの、申請者が考察しているとおおり、大きな問題はないと考える。有効性については、EM では PM に比較して胃内 pH の上昇が不十分なために抗菌薬の効力が低下する可能性があるが、EM の存在比が高い欧米においても問題とされていないこと、抗菌薬の申請用量は、薬物動態的には欧米と同程度であると考えられることから、問題ないと考える。

また、国内健康成人に対する 3 剤併用において、平均胃粘液中 CAM 濃度が投与後 2 時間で CAM 800mg/日群：298 $\mu$ g/mL、1000mg/日群：551 $\mu$ g/mL、投与後 6 時間で CAM 800mg/日群：13.1 $\mu$ g/mL、1000mg/日群：43.4 $\mu$ g/mL と差があることについて理由を尋ねた。これに対し申請者より、平均値では大きく異なっているものの、投与後 2 時間では胃粘液中 CAM 濃度の変動係数が 120%以上、投与後 6 時間後で約 50%でありばらつきが大きく、両群間に差はないと考える、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

OPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌の効能追加に関する承認申請は、イ項に示したとおり、当初「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（1999 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号）に則って行われた。これに対し審査センターは、日本人における OPZ、AMPC 及び CAM それぞれの至適用量設定の根拠となる成績が不足していると判断し、申請資料の再整備のため申請書の返送を行った。これをふまえ申請者は、海外承認用量と国内予測用量の除菌効果を比較検討する第Ⅲ相臨床試験及び、海外承認用量と国内予測用量における AMPC 及び CAM の胃粘液中濃度を測定する臨床薬理試験を実施し、その結果に基づき資料の再整備を行い、平成 12 年 12 月 22 日に資料が再提出された。

### <提出された臨床試験成績の概要>

#### 1) 提出された資料の構成

本申請に使用された主要な臨床試験は海外において実施され、国内では第Ⅰ相試験 8 試験、第Ⅲ相試験 1 試験が実施され、申請者はこの国内第Ⅲ相臨床試験をブリッジング試験として位置付けている。提出された資料の構成は以下のとおりである。

#### 第Ⅰ相試験：

#### 国内における 2 剤併用試験

- (1) OPZ と AMPC の 2 剤併用単回投与試験 ( 試験番号 Hp-OA1)
- (2) OPZ と AMPC の 2 剤併用反復投与試験 ( 試験番号 Hp-OA2)
- (3) OPZ と CAM の 2 剤併用単回投与試験 ( 試験番号 Hp-OC1)
- (4) OPZ と CAM の 2 剤併用反復投与試験 ( 試験番号 Hp-OC2)
- (5) OPZ と CAM の 2 剤併用反復投与試験 ( 試験番号 Hp-OC3)

国内における 3 剤併用試験

- (6) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用単回投与試験 ( 試験番号 Hp-OAC1)
- (7) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用反復投与試験 ( 試験番号 Hp-OAC2)
- (8) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用反復投与試験 ( 試験番号 Hp-OAC3)

第Ⅱ相試験：

海外における 2 剤併用試験

- (9) OPZ と AMPC の 2 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 I-1107)
- (10) OPZ と AMPC の 2 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 I-1108)
- (11) OPZ と AMPC の 2 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 I-1100)

第Ⅲ相試験：

海外における 3 剤併用試験

- (12) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 MACH1)
- (13) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 MACH2)
- (14) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 DU-MACH)
- (15) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 GU-MACH)

国内における 3 剤併用試験

- (16) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験

**2) 提出された資料の概略**

**第Ⅰ相試験**

国内における 2 剤併用試験

- (1) OPZ と AMPC の 2 剤併用単回投与試験 ( 試験番号 Hp-OA1)

健康成人男子各群 10 例 (同一被験者) を対象に、OPZ 20mg+AMPC 500mg (最低用量群)、OPZ 40mg+AMPC 750mg (中等用量群)、OPZ 40mg+AMPC 1000mg (最高用量群) の順に、絶食下における単回投与後の安全性及び薬物動態が検討された (薬物動態に関する結果はへ項参照)。

有害事象は、自他覚症状において、最低用量群 1 例 2 件、中等用量群 1 例 2 件、最高用量群 1 例 2 件、臨床検査値異常において、最低用量群 7 例 14 件、中等用量群 4 例 4 件、最高用量群 8 例 17 件であった。そのうち副作用としては、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、忍容性に問題はないと判断された。また、治験薬との関連が否定できない臨床検査値異常は認められなかった。

- (2) OPZ と AMPC の 2 剤併用反復投与試験 ( 試験番号 Hp-OA2)

OPZ と AMPC の各々単剤投与及び両剤併用での、反復投与時における薬物動態が比較検討された。健康成人男子 20 例を各群 10 例にわけ、第Ⅰ期（7 日間）は、OPZ 20mg 単剤投与 1 日 2 回または AMPC 750mg 単剤投与 1 日 2 回、第Ⅱ期（7 日間）は、両群とも OPZ 20mg+AMPC 750mg 1 日 2 回の併用投与が行われた（薬物動態に関する結果はへ項参照）。

有害事象は、自他覚症状において、OPZ 単剤投与群 1 例 2 件、AMPC 単剤投与群 1 例 1 件、併用群 4 例 7 件、臨床検査値異常において、OPZ 単剤投与群 1 例 1 件、AMPC 単剤投与群 2 例 2 件、併用群 12 例 15 件であった。そのうち副作用は、OPZ 単剤投与群 1 例 2 件に頭がくらくらする、AMPC 単剤投与群 1 例 1 件に頭痛、併用投与時の 2 例に、頭がくらくらする及び胃重感・ゲップ（各 1 例 1 件）が認められた。治験薬との関連が否定できない臨床検査異常は、OPZ 単剤投与群の 1 例と AMPC 単剤投与群の 2 例に GPT 上昇が、また、併用投与時の 7 例に GPT 上昇（うち 2 例は GOT も上昇）、1 例に白血球増加、2 例に白血球減少が認められたが、いずれも軽度で一過性であった。

### (3) OPZ と CAM の 2 剤併用単回投与試験（試験番号 Hp-OC1）

健康成人男子各群 6 例（同一被験者）を対象に OPZ 20mg+CAM 400mg（最低用量群）、OPZ 40mg+CAM 400mg（中等用量群）、OPZ 40mg+CAM 800mg（最高用量群）の順に投与を行い、絶食下における単回投与後の薬物動態が検討された（薬物動態に関する結果はへ項参照）。

有害事象は、自他覚症状において、最低用量群 1 例 1 件、中等用量群 1 例 2 件、最高用量群 5 例 9 件、臨床検査値異常において、中等用量群 2 例 2 件、最高用量群 1 例 3 件であった。そのうち副作用としては、最低用量群 1 例に水様便、中等用量群 1 例に腹痛・泥状便、最高用量群 5 例に消化器症状等（泥状便 2 例、下腹部痛・水様便 1 例、腹痛・水様便 1 例、水様便 1 例）が認められたが、忍容性に問題はないと判断された。副作用としての臨床検査値異常は、中等用量群 2 例に総ビリルビン上昇 1 例、アミラーゼ上昇 1 例が、最高用量群 1 例に白血球数上昇・好中球上昇・リンパ球低下が認められたが、いずれも軽度で一過性であった。

### (4) OPZ と CAM の 2 剤併用反復投与試験（試験番号 Hp-OC2）

OPZ と CAM の各々単剤投与及び両剤併用での、反復投与における安全性・薬物動態が比較検討された。健康成人男子 12 例を各群 6 例に分け、第Ⅰ期（7 日間）は、OPZ 20mg 単剤投与 1 日 2 回または CAM 400mg 単剤投与 1 日 2 回、第Ⅱ期（7 日間）は、両群とも OPZ 20mg+CAM 400mg 1 日 2 回の併用が行われた（薬物動態に関する結果はへ項参照）。

有害事象は、自他覚症状において、CAM 単剤投与群 2 例 3 件、併用群 2 例 2 件、臨床検査値異常において、CAM 単剤投与群 1 例 1 件、併用群 1 例 3 件であった。そのうち副作用は、CAM 単剤群 2 例に水様便・泥状便 1 例、泥状便 1 例、併用群 1 例に水様便が認められたが、忍容性に問題はないと判断された。副作用としての臨床検査値異常は、CAM 単剤群 1 例に GPT 上昇、併用群 1 例に白血球数上昇・好中球上昇・リンパ球低下が認められたが、いずれも軽度で一過性であった。

### (5) OPZ と CAM の 2 剤併用反復投与試験（試験番号 Hp-OC3）

健康成人男子 6 例を対象に、OPZ と CAM 併用での、反復投与時における腸内細菌叢に与え

る影響が検討された。

有害事象は、自他覚症状において、5例13件、臨床検査値異常において、2例2件であった。そのうち副作用は、5例に消化器症状（泥状便3例、腹痛・腹部不快感1例、下腹部痛・泥状便1例）がみられたが、忍容性に問題はないと判断された。副作用としての臨床検査値異常は、2例に白血球数増加がみられたが、いずれも軽度で一過性であった。腸内細菌叢には臨床的に問題となるような影響はないとされた。

#### 国内における3剤併用試験

##### (6) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用単回投与試験（試験番号 Hp-OAC1）

健康成人男子 12 例を対象に、OPZ 20mg+CAM 400mg+AMPC 1000mg の 3 剤併用での絶食下における単回投与後の安全性・薬物動態が検討された（薬物動態に関する結果はへ項参照）。

有害事象は、自他覚症状において、4例7件、臨床検査値異常において、3例3件であった。そのうち副作用としては、3例に消化器症状（泥状便1例、下腹部痛・泥状便1例、腹痛・軟便1例）が認められたが、忍容性に問題はないと判断された。臨床検査値異常は、総ビリルビン上昇1例が認められたが、軽度で一過性であった。

##### (7) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用反復投与試験（試験番号 Hp-OAC2）

健康成人男子 12 例を対象に、OPZ 20mg+AMPC 1000mg+CAM 400mg 1 日 2 回の反復投与時における安全性・薬物動態・腸内細菌叢に及ぼす影響が検討された。ただし、1 例が投与前に臨床検査値異常のため対象外とされ、11 例を対象に検討が行われた。

有害事象は、自他覚症状において、5例12件、臨床検査値異常において、9例17件であった。そのうち副作用としては、5例に消化器症状（熱感・泥状便1例、軟便2例、泥状便2例）が認められたが、忍容性に問題はないと判断された。副作用としての臨床検査値異常は、尿沈渣異常1例、GPT 上昇2例、 $\gamma$ -GTP 上昇1例、好中球上昇2例、リンパ球低下2例、アミラーゼ上昇1例、好中球低下1例、好酸球上昇2例、ガストリン上昇1例、尿蛋白陽性1例、BUN 上昇1例、リンパ球上昇1例が認められたが、いずれも軽度で一過性であった。腸内細菌叢への影響については、臨床上問題ないとされた。

##### (8) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用反復投与試験（試験番号 Hp-OAC3）

健康成人男子 12 例（同一被験者）を各群 6 例に分け、OPZ 20mg+AMPC 750mg+CAM 400mg 1 日 2 回（低用量群）または OPZ 20mg+AMPC 1000mg+CAM 500mg 1 日 2 回（高用量群）を反復投与後の胃粘膜中濃度・胃組織中濃度がクロスオーバー法（非盲検）により検討された。

有害事象は、自他覚症状において、低用量群 6 例 22 件、高用量群 10 例 22 件、臨床検査値異常において、低用量群 1 例 1 件、高用量群 2 例 4 件であった。そのうち副作用は、低用量群で 12 例中 6 例に認められ、下痢・腹痛などの消化器症状 6 例、味覚異常 3 例、頭痛 2 例、ヘモグロビン尿 1 例に認められた。一方、高用量群で 12 例中 8 例に認められ、下痢・腹痛などの消化器症状 6 例、味覚異常 4 例、肝機能障害 1 例、顕微鏡的血尿 1 例が認められた。なお、高用量群の 1 例が肝機能障害（GOT 61, GPT 50）のため中止された以外、いずれも軽度で一過性であった。

## 第Ⅱ相試験

### 海外における 2 剤併用試験

#### (9) OPZ と AMPC の 2 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 I-1107 : 十二指腸潰瘍 に対する OPZ、AMPC の 2 剤併用による *H. pylori* 除菌と 6 ヶ月間の潰瘍再発の検討)

欧州、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダにおいて、活動期の十二指腸潰瘍患者 438 例を対象に、*H. pylori* 除菌及び潰瘍再発抑制のために AMPC 併用時の OPZ の至適用量決定を目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。AMPC の投与量は 1500mg (750mg 1 日 2 回) に固定され、OPZ の 1 日量は 20、40、80mg (各 20mg 1 日 1 回、40mg 1 日 1 回、40mg 1 日 2 回) とされた。また OPZ 80mg (40mg 1 日 2 回) 単独投与群 (OPZ 80mg 単独群) も別に設定された。これらの用法・用量による除菌療法期 2 週間の後に、潰瘍治療期が設定されたが、この期間については、最初の 2 週間は OPZ 20mg 1 日 1 回が投与され、この 2 週間の後に潰瘍未治癒の場合にはさらに OPZ 20mg 1 日 1 回がもう 4 週間投与され、潰瘍治療期終了後、潰瘍未治癒の症例についてはその時点で治験終了とし、潰瘍治癒例では投与終了後 6 ヶ月間追跡調査が行われた。

登録された 438 例のうち、主要な選択・除外基準違反例や中止例を除く 406 例 (OPZ 20mg 併用群 100 例、OPZ 40mg 併用群 105 例、OPZ 80mg 併用群 100 例、OPZ 80mg 単独群 101 例) が有効性の All Patient Treated (APT) 解析対象とされ、さらに APT 解析対象から治験実施計画書違反や中止・脱落例を除く 369 例 (OPZ 20mg 併用群 89 例、OPZ 40mg 併用群 94 例、OPZ 80mg 併用群 91 例、OPZ 80mg 単独群 95 例) が Per Protocol (PP) 解析対象とされた。APT 解析対象 406 例における患者背景については、潰瘍の大きさ以外には群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は APT 解析対象では OPZ 20mg 併用群 14.0 % (14/100 例)、40mg 併用群 23.8 % (25/105 例)、80mg 併用群 46.0 % (46/100 例) と用量依存的に上昇し、いずれも OPZ 単独群の 0 % (0/101 例) に比し統計学的に有意に高い除菌率であった ( $\chi^2$  検定、 $p < 0.001$ )。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。除菌治療が終了した後 OPZ 単独投与を 2 週間行った時点での潰瘍治癒率には群間で差はなく、また除菌成功例と失敗例の間で潰瘍治癒率に差はなかった。生命保険数理法により算出された治験薬投与終了 6 ヶ月後の累積潰瘍寛解率は、OPZ 20mg 併用群、OPZ 40mg 併用群、OPZ 80mg 併用群、OPZ 80mg 単独群で、それぞれ 58%、55%、67%、27%であった。また、寛解時間曲線では各併用群は OPZ 単独群と比較して有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定、 $p < 0.001$ )。

登録された 438 例のうち、治験薬が投与されなかった 4 例と治験開始後の安全性データが全くない 2 例を除く 432 例が安全性解析対象とされた。除菌療法期の有害事象は、OPZ 20mg 併用群 105 例中 18 例 22 件、OPZ 40mg 併用群 111 例中 24 例 31 件、OPZ 80mg 併用群 110 例中 15 例 24 件、OPZ 80mg 単独群 106 例 18 例 21 件にみられた。また、潰瘍治療期の有害事象は、OPZ 20mg 併用群 100 例中 12 例 17 件、OPZ 40mg 併用群 108 例中 12 例 13 件、OPZ 80mg 併用群 106 例中 9 例 14 件、OPZ 80mg 単独群 101 例中 6 例 8 件にみられた。このうち重篤な有害事象として、除菌療法期で OPZ 20mg 併用群 1 例 (アレルギー反応)、40mg 併用群 1 例 (うっ血性心不全)、80mg 併用群 1 例 (貧血及び ESR 亢進)、OPZ 単独群 2 例 (動脈塞栓症 1 例、虫垂炎 1 例)、潰瘍治療期で、2 例 (心筋梗塞及び脳虚血 1 例、胃癌 1 例) が認め

られた。このうち副作用は、OPZ 20mg 併用群のアレルギー反応 1 例で、AMPC に対するアレルギーと判断された。除菌療法期、潰瘍治療期の両期間において最も高頻度に報告された有害事象は下痢であった。なお、有害事象による投与中止症例は、除菌療法期で、OPZ 20mg 併用群 1 例（アレルギー反応）、40mg 併用群 1 例（下痢・悪心・嘔吐）、80mg 併用群 1 例（悪心・嘔吐）、OPZ 単独群 2 例（動脈塞栓症 1 例、虫垂炎 1 例）、潰瘍治療期では 3 例（心筋梗塞及び脳虚血 1 例、胃癌 1 例、腹痛 1 例）であった。

投与前後（投与前と投与開始 4 週後）の測定で有意な変動が認められた臨床検査値は、OPZ 20mg 併用群と 40mg 併用群で GOT 上昇、全群で GPT 上昇、80mg 併用群で白血球減少であった。いずれもその変動幅は小さくまた投与群間では変動幅に有意差は認められなかった。

(10) OPZ と AMPC の 2 剤併用二重盲検比較試験（試験番号 I-1108：十二指腸潰瘍に対する OPZ、AMPC の 2 剤併用による *H. pylori* 除菌：OPZ の用量比較の検討）

欧州及びカナダにおいて、活動期の十二指腸潰瘍患者 381 例を対象に、*H. pylori* 除菌のために AMPC と併用する際の OPZ の至適用量決定を目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。AMPC の投与量は 1500mg（750mg 1 日 2 回）に固定され、OPZ の 1 日量が 40 または 80mg（20mg 1 日 2 回または 40mg 1 日 2 回）とされた。これらの用法・用量による除菌療法期 2 週間の後には、潰瘍治療期が設定されたが、この期間の最初の 2 週間は OPZ 20mg 1 日 1 回が投与された。この 2 週間の後には潰瘍未治癒の場合にはさらに OPZ 20mg 1 日 1 回がもう 4 週間投与され、潰瘍未治癒の症例についてはその時点で治験終了とし、潰瘍治癒例では投与終了後 4 週間追跡調査が行われた。

登録された 381 例のうち、主要な選択基準違反例や未投薬例などを除く 345 例（OPZ 80mg 群 170 例、OPZ 40mg 群 175 例）が有効性の APT 解析対象とされ、さらに、APT 解析対象から治験実施計画書違反や中止・脱落例を除く 318 例（OPZ 80mg 群 153 例、OPZ 40mg 群 165 例）が PP 解析対象とされた。APT 解析対象 345 例における患者背景については、群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は、APT 解析対象では、OPZ 80mg 群 59.4 %（101/170 例）、OPZ 40mg 群 37.1 %（65/175 例）と用量依存的に上昇し、OPZ 80mg 群で有意に高い *H. pylori* 除菌率が示された（施設を層とした Mantel-Haenszel 検定、 $p < 0.001$ ）。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。

登録された 381 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例と治験開始後の安全性データが全くない 1 例を除く 378 例が安全性解析対象とされた。除菌療法期の有害事象は、OPZ 40mg 群 191 例中 29 例 40 件、OPZ 80mg 群 187 例中 35 例 37 件であった。また、潰瘍治療期の有害事象は、OPZ 40mg 群 189 例中 13 例 13 件、OPZ 80mg 群 183 例 25 例 25 件であった。このうち重篤な有害事象は、除菌療法期で、40mg 群 2 例（さむけ 1 例、メレナ 1 例）、80mg 群 1 例（伝染性単核球症及びアレルギー反応）がみられたが、いずれも OPZ との因果関係は否定された。除菌療法期で高頻度に報告された有害事象は頭痛及び下痢、潰瘍治療期で比較的高頻度に報告された有害事象は下痢であった。なお、有害事象による投与中止症例は、除菌療法期で、OPZ 40mg 群 2 例（さむけ 1 例、発疹 1 例）、80mg 群 4 例（伝染性単核球症及びアレルギー反応 1 例、腰仙部痛 1 例、そう痒症及び紅斑 1 例、丘疹性皮疹 1 例）で、潰瘍治療期で、2 例（発疹 1 例、鼓腸放屁 1 例）であった。

投与前後（投与前と投与開始 4 週後または 8 週後）の測定で有意な変動が認められた臨床検査値は、OPZ 40mg 群と OPZ 80mg 群で、ヘモグロビン低下、白血球数減少、ビリルビン低下、OPZ 40mg 群のみでクレアチニン低下、OPZ 80mg 群のみで ALP 上昇であったが、いずれも変動幅は小さかった。また、クレアチニンの変動に両群間で統計学的に有意な差を認めたが、その変動は小さく臨床上問題ないと判断された。

(11) OPZ と AMPC の 2 剤併用二重盲検比較試験（試験番号 I-1100：胃潰瘍に対する OPZ、AMPC の 2 剤併用による *H. pylori* 除菌と 12 ヶ月間の潰瘍再発の検討）

欧州において、活動期の胃潰瘍患者 172 例を対象に、*H. pylori* 除菌率及び潰瘍再発抑制のための OPZ と AMPC の併用効果を検討する目的として、無作為化二重盲検比較試験が実施された。OPZ 40mg (40mg 1 日 1 回) +AMPC 1500mg (750mg 1 日 2 回) 群、あるいは OPZ 40mg (40mg 1 日 1 回) 群の 2 群が設定された。これらの用法・用量による除菌療法期 2 週間の前に、潰瘍治療期として 6 週間が設定され、OPZ 40mg が投与され、投与終了後 12 ヶ月間無治療で追跡調査が行われた。

登録された 172 例のうち、選択・除外基準違反例や中止例などを除く 107 例（OPZ 40mg+AMPC1500mg 群 72 例、OPZ 40mg 群 35 例）が有効性の APT 解析対象とされ、さらに、APT 解析対象から治験実施計画書違反例を除外した 99 例が PP 解析対象とされた。APT 解析対象 107 例における患者背景については、群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は、APT 解析対象では OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群 58.3% (42/72 例)、OPZ 40mg 群 5.7% (2/35 例) であり、OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群は OPZ 40mg 群に比し、統計学的に有意に高い *H. pylori* 除菌率であった ( $p<0.001$ 、施設を層とした Mantel-Haenszel 検定)。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。生命保険数理法により算出された治験薬投与終了 12 ヶ月後の累積寛解率は、OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群 74%、OPZ 40mg 群 33%であった。12 ヶ月の再発調査期間における寛解時間曲線では、OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群は OPZ 40mg 群に比して統計学的に有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定、 $p<0.001$ )。

登録された 172 例のうち、症例報告書紛失 1 例と安全性データが全くない 6 例を除く 165 例（OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群 115 例、OPZ 40mg 群 50 例）が安全性解析対象とされた。潰瘍治療期の有害事象は、両群あわせて、22.4% (165 例中 37 例) であった。除菌療法期の有害事象は、OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群 12.8% (12/94 例)、OPZ 40mg 群 7.1% (3/42 例) であり、追跡期間 (0~1 ヶ月) の有害事象は両群あわせて 10.6% (12/113 例)、追跡期間 (1~12 ヶ月) の有害事象は両群あわせて 6.8% (6/88 例) であった。このうち重篤な有害事象として、潰瘍治療期で 1 例 (心筋梗塞：OPZ 5 日間投与後発症)、追跡期間 (0~1 ヶ月) で 2 例 (胃癌 1 例、出血性胃潰瘍 1 例)、追跡期間 (1~12 ヶ月) で 6 例 (胸痛 1 例、前立腺症 1 例、大腸癌 1 例、事故・損傷 1 例、良性新生物 1 例、心筋梗塞 1 例) が認められたが、以上の 9 例についてはいずれも治験薬との関連はないとされた。潰瘍治療期で高頻度にみられた有害事象は、頭痛、下痢であった。一方、除菌療法期、及び追跡期間では特徴的な有害事象は認められなかった。なお、有害事象による投与中止または治験中止症例は、潰瘍治療期で 5 例 (下痢 2 例、インフルエンザ 1 例、頭痛 1 例、後頭痛 1 例)、除菌療法期で、OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群 2 例 (アレルギー反応 1 例、発疹 1 例)、追跡期間で 4 例 (胸痛 1 例、大腸癌 1 例、胃癌 1 例、心筋梗塞 1 例) みられた。

投与前後（投与前と投与開始 8 週後）の測定で有意な変動が認められた臨床検査値は、OPZ 40mg+AMPC 1500mg 群及び OPZ 40mg 群で、白血球数減少、血小板数減少であったが、その変動は大きくなかった。また、両群間でいずれの項目も有意な差はなかった。

### 第Ⅲ相臨床試験

#### 海外における 3 剤併用試験

(12) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験（試験番号 MACH1：  
十二指腸潰瘍に対する OPZ、CAM、AMPC またはメトロニダゾール（MNZ）の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌）

欧州及びカナダにおいて、活動期または癒痕期の再発性十二指腸潰瘍患者 787 例を対象として、OPZ 40mg/日に、AMPC 2000mg/日、CAM（500mg/日または 1000mg/日）または MNZ 800mg/日のうち 2 種類の抗菌剤を加え、3 剤使用した際の *H. pylori* 除菌率の比較を目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。OPZ+AMPC+CAM（500mg/日）群（OAC250 群）、OPZ+AMPC+CAM（1000mg/日）群（OAC500 群）、OPZ+MNZ+CAM（500mg/日）群（OMC250 群）、OPZ+MNZ+CAM（1000mg/日）群（OMC500 群）、OPZ+AMPC+MNZ 群（OAM 群）、OPZ 単独投与群（O 群）の 6 群（いずれも 1 日 2 回投与）が設定された。これらの用法・用量による除菌療法期 1 週間の後に、4 週間投薬なしで追跡調査された。

登録された 787 例のうち、主要な選択基準違反例や中止例を除外した 684 例（OAC250 群 111 例、OAC500 群 110 例、OMC250 群 111 例、OMC500 群 118 例、OAM 群 119 例、O 群 115 例）が有効性の APT 解析対象とされた。さらに、APT 解析対象から治験実施計画書違反を除外した 645 例が PP 解析対象とされた。APT 解析対象 684 例における患者背景については、群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は APT 解析対象では、OAC250 群 83.8%（93/111 例）、OAC500 群 96.4%（106/110 例）、OMC250 群 94.6%（105/111 例）、OMC500 群 89.8%（106/118 例）、OAM 群 79.0%（94/119 例）、O 群 0.9%（1/115 例）であった。それぞれの群と O 群との差及び片側 95%信頼区間は、OAC250 群 82.9%（77%～）、OAC500 群 95.5%（92%～）、OMC250 群 93.7%（90%～）、OMC500 群 89.0%（84%～）、OAM 群 78.1%（72%～）であった。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。

登録された 787 例のうち、治験薬が投与されなかった 3 例や安全性のデータが全くない 4 例を除外した 780 例（OAC250 群 128 例、OAC500 群 131 例、OMC250 群 127 例、OMC500 群 132 例、OAM 群 134 例、O 群 128 例）が安全性解析対象とされた。除菌療法期の有害事象は、OAC250 群 128 例中 56 例 95 件、OAC500 群 131 例中 80 例 148 件、OMC250 群 127 例中 59 例 118 件、OMC500 群 132 例中 73 例 153 件、OAM 群 134 例中 59 例 105 件、O 群 128 例中 32 例 53 件であった。このうち、重篤な有害事象として、OMC250 群に 1 例精神病（投与 5 日目に発現し、中止 4 日後に症状の改善がみられた）がみられ、治験薬との因果関係ありとされ、O 群にみられた喘息悪化で入院した 1 例については治験薬との因果関係はないとされた。高頻度にみられた有害事象は下痢、味覚異常で、各群別の発現率は、下痢は AMPC 投与群に多く、OAC250 群 23.4%（30/128 例）、OAC500 群 29.0%（38/131 例）、OMC250 群 12.6%（16/127 例）、OMC500 群 9.8%（13/132 例）、OAM 群 16.4%（16/127 例）、O 群 1.6%（2/128 例）、味覚異常（その他の特殊感覚障害）は CAM 投与群に多く、OAC250 群 11.7%（15/128

例)、OAC500 群 24.4%(32/131 例)、OMC250 群 12.6%(16/127 例)、OMC500 群 25.6%(35/132 例)、OAM 群 8.2% (11/134 例)、O 群 5.5% (7/128 例)) であった。なお、有害事象による投与中止症例は、OAC250 群 2 例 (熱感及び頭痛 1 例、嘔吐 1 例)、OAC500 群 8 例 (下痢 2 例、背部痛 1 例、下痢・心窩部痛・悪心・鼓腸放屁・嘔吐・味覚倒錯 1 例、口内潰瘍形成及び舌炎 1 例、頭痛 1 例、下痢及び鼓腸放屁 1 例、そう痒性発疹・胃痙直・胃食道逆流・下痢 1 例)、OMC250 群 3 例 (下痢 2 例、精神病 1 例)、OMC500 群 4 例 (腹部膨満・ゲップ及び心窩部違和感 1 例、めまい及び悪心 1 例、悪心・心窩部灼熱感及び食欲減退 1 例、悪心・下痢及び心窩部痛 1 例)、OAM 群 1 例 (蕁麻疹)、O 群 1 例 (嘔吐及びめまい) であった。

投与前後 (投与前と投与開始 1 週後) の測定で O 群に比して有意な変動が認められた臨床検査値は、OAC250 群に白血球数減少、OMC250 群にビリルビン低下、ALP 低下、OMC500 群にビリルビン低下、ALP 低下、OAM 群に白血球数減少、ビリルビン低下、ALP 低下がみられた。また、すべての 3 剤併用群は、O 群と比べ GOT と GPT 上昇の頻度が統計学的に有意に高かった (GOT ; 各群とも  $p<0.001$ 、GPT ; 各群とも  $p<0.02$ 、 $\chi^2$  検定)。いずれの投与群も忍容性に問題ないと判断された。

(13) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号 MACH2 :  
十二指腸潰瘍に対する OPZ、CAM、AMPC または MNZ の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌の検討)

欧州において、癒痕期の十二指腸潰瘍患者 539 例を対象として、*H. pylori* 除菌に対する OPZ 併用の有用性の確認のため、AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日または MNZ 800mg/日+CAM 500mg/日と OPZ 40mg/日の併用投与による無作為化二重盲検比較試験が実施された。OPZ+AMPC+CAM 群 (OAC 群)、OPZ+MNZ+CAM 群 (OMC 群)、AMPC+CAM 群 (AC 群)、MNZ+CAM 群 (MC 群) の 4 群が設定された。これらの投与における除菌療法期 1 週間の後に、8 週間の投薬なしの追跡調査が行われた。また、同時に抗菌剤 (AMPC、MNZ、CAM) の *H.pylori* に対する感受性についても検討された。

登録された 539 例のうち、主要な選択基準違反や未投薬例を除外した 514 例 (OAC 群 127 例、OMC 群 127 例、AC 群 131 例、MC 群 129 例) が有効性の Intention to Treat (ITT) 解析対象とされた。さらに、ITT 解析対象から治験実施計画書違反や中止・脱落例を除外した 449 例が PP 解析対象とされた。ITT 解析対象 514 例における患者背景については、群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は、ITT 解析対象では OAC 群 93.7% (119/127 例)、OMC 群 86.6% (110/127 例)、AC 群 26.0% (34/131 例)、MC 群 69.0% (89/129 例) であった。OPZ 併用群と OPZ 非併用群の群間差及びその両側 97.5%信頼区間は、OAC 群と AC 群とで 68% (58~78%)、OMC 群と MC 群で 18% (6~29%) であり、OPZ 併用群は OPZ 非併用群に比し、統計学的に有意に除菌率は高かった (施設を層とした Mantel-Haenszel 検定、いずれも  $p<0.001$ )。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。

薬剤感受性の検討では、CAM 感受性除菌率は OAC 群 94.1% (111/118 例)、OMC 群 87.5% (98/112 例)、AC 群 27.5% (33/120 例)、MC 群 72.5% (87/120 例)、MNZ 感受性除菌率は OAC 群 93.3% (83/89 例)、OMC 群 90.6% (77/85 例)、AC 群 23.4% (22/94 例)、MC 群 83.7% (72/86 例) であった。CAM 耐性の症例では OAC 群で 2 例中 1 例 (50%) が除菌されたが、

AC 群で 1 例中 0 例 (0%) と除菌されなかった。MNZ 耐性の症例では、OAC 群で 93.8 % (30/32 例) が除菌されたのに対し、AC 群で 37.9 % (11/29 例) と低値であった。除菌失敗例で、12 例に CAM 耐性 (感受性から中間または耐性) が獲得され、内訳は AC 群 3 例、OMC 群 4 例、MC 群 5 例であった。また、21 例に MNZ 耐性 (感受性から耐性) が獲得され、内訳は AC 群 9 例、OMC 群 4 例、MC 群 8 例であった。

登録された 539 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例や安全性のデータが全くない 3 例を除外した 535 例 (OAC 群 132 例、OMC 群 133 例、AC 群 137 例、MC 群 133 例) が安全性解析対象とされた。有害事象は、OAC 群 69 例 101 件 (52.3%)、OMC 群 60 例 98 件 (45.1%)、AC 群 67 例 113 件 (48.9%)、MC 群 65 例 89 件 (48.9%) にみられた。このうち、重篤な有害事象として、AC 群 2 例 (心房細動・心不全・肺炎 1 例、アレルギー反応 1 例)、OMC 群 1 例 (胆嚢炎) が認められ、AC 群のアレルギー反応 1 例は、治験薬との因果関係多分ありとされた。高頻度に報告された有害事象は、下痢、GOT 上昇、GPT 上昇、味覚異常 (その他の特殊感覚障害)、頭痛で、各群別の発現率は、下痢 (OAC 群 28.8% (38/132 例)、AC 群 27.0% (37/137 例)、OMC 群 9.8% (13/133 例)、MC 群 10.5% (14/133 例))、GPT 上昇 (OAC 群 1.5% (2/132 例)、AC 群 2.9% (4/137 例)、OMC 群 12.8% (17/133 例)、MC 群 9.0% (12/133 例))、GOT 上昇 (OAC 群 0.8% (1/132 例)、AC 群 2.2% (3/137 例)、OMC 群 9.0% (12/133 例)、MC 群 6.0% (8/133 例))、味覚異常 (その他の特殊感覚障害) (OAC 群 10.6% (14/132 例)、AC 群 12.4% (17/137 例)、OMC 群 6.8% (9/133 例)、MC 群 3.0% (4/133 例))、頭痛 (OAC 群 3.0% (4/132 例)、AC 群 2.9% (4/137 例)、OMC 群 0.8% (1/133 例)、MC 群 1.5% (2/133 例)) であった。なお、有害事象による投与中止症例は、OAC 群 3 例 (悪心 1 例、金属味及び下腹部痛 1 例、下痢 1 例)、AC 群 5 例 (下痢 2 例、下痢及び悪心 1 例、下痢及び嘔吐 1 例、アレルギー反応 1 例)、OMC 群 2 例 (下痢 1 例、胆嚢炎 1 例)、MC 群 2 例 (下痢 1 例、下痢及び下腹部痛 1 例) であった。

臨床検査値に関しては、すべての群で GOT 上昇症例、GPT 上昇症例が多かった。投与前後 (投与前と投与開始 1 週後) の変動について、OPZ 併用の有無で比較すると、MC 群に対し OMC 群で GOT 上昇の頻度が高く、群間に有意差がみられた ( $p=0.041$ 、Mantel-Haenszel 検定)。いずれの投与群も忍容性に問題ないと判断された。

(14) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号  
DU-MACH : 十二指腸潰瘍に対する OPZ、CAM、AMPC または MNZ の 3 剤併用による  
*H. pylori* 除菌と 6 ヶ月間の潰瘍再発の検討)

カナダにおいて、活動期の十二指腸潰瘍患者 149 例を対象として、*H. pylori* 除菌効果及び再発抑制における 3 剤併用療法の有用性を検討する目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群 (OAC 群)、OPZ 40mg/日+MNZ 800mg/日+CAM 500mg/日群 (OMC 群)、OPZ 20mg/日単独群 (O 群) が設定された。これらの用法・用量における、除菌療法期 1 週間の後に、潰瘍治療期 3 週間は OPZ 20mg 1 日 1 回が投与され、その後投薬なしで 6 ヶ月間追跡調査が行われた。なお潰瘍が再発した症例は、治験終了とされた。

登録された 149 例のうち、主要な選択基準違反例を除外した 146 例 (OAC 群 50 例、OMC 群 48 例、O 群 48 例) が有効性の ITT 解析対象とされた。さらに、ITT 解析対象から、治験実

施計画書違反や中止・脱落例を除外した 114 例が PP 解析対象とされた。ITT 解析対象 146 例における患者背景については、群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は、ITT 解析対象では、OAC 群 78.0 % (39/50 例)、OMC 群 85.4 % (41/48 例) で、O 群 (0 % (0/48 例)) との差 (及び両側 97.5%信頼区間) は、それぞれ 78% (65~91%)、85% (74~97%) であり、いずれも OPZ 単独群に対し統計学的に有意に高い除菌率であった (施設を層とした Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$ )。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。また、生命保険数理法により算出された潰瘍治療終了 6 カ月後の累積寛解率は、OAC 群 87 %、OMC 群 91 %、O 群 44 %であった。6 カ月間の再発調査期間における寛解時間曲線は、3 剤併用群でいずれも OPZ 単独群に比して統計学的に有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定、 $p<0.001$ )。除菌成功群と除菌失敗群での比較については、6 カ月後の累積寛解率は除菌成功群 97 %、失敗群 44 %で、寛解時間曲線を比較したところ除菌成功群が統計学的に有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定、 $p=0.0001$ )。

登録されたすべての症例 149 例 (OAC 群 50 例、OMC 群 49 例、O 群 50 例) が安全性解析対象とされた。有害事象は、除菌療法期に OAC 群 50 例中 35 例 77 件、OMC 群 49 例中 28 例 48 件、O 群 50 例中 22 例 37 件、潰瘍治療期に全群まとめて 147 例中 92 例 194 件、追跡期間に全群まとめて 143 例中 2 例 3 件みられた。このうち、重篤な有害事象として潰瘍治療期で 2 例 (腎石 1 例、事故・損傷 1 例)、追跡期間で 2 例 (事故・損傷 1 例、心筋梗塞及び胆嚢炎 1 例) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないとされた。高頻度に報告された有害事象は、下痢、味覚異常、頭痛であった。この内訳は、除菌療法期 (0~1 週) で、下痢 (OAC 群 26.0% (13/50 例)、OMC 群 14.3% (7/49 例)、O 群 8.0% (4/50 例))、味覚異常 (その他の特殊感覚障害) (OAC 群 20.0% (10/50 例)、OMC 群 10.2% (5/49 例)、O 群 2.0% (1/50 例))、頭痛 (OAC 群 10.0% (5/50 例)、OMC 群 12.2% (6/49 例)、O 群 8.0% (4/50 例))、潰瘍治療期 (1~4 週) で、下痢、味覚異常 (その他の特殊感覚障害)、頭痛がそれぞれ、5.4% (8/147 例)、8.2% (12/147 例)、6.1% (9/147 例) であった。なお、有害事象による投与中止症例は、除菌療法期で OAC 群の 1 例 (赤血球尿・悪心・頭痛・振戦・不安) であった。潰瘍治療期で 2 例 (腹痛 1 例、蕁麻疹 1 例) であった。

臨床検査値に関しては、投与前後 (投与前と投与開始 1 週後) の比較を行うと、O 群に対し OMC 群で統計学的に有意に GOT 上昇及び GPT 上昇の頻度が高かった (各々  $p<0.0001$ 、 $p<0.001$ 、Mantel-Haenszel 検定)。また、投与前と投与開始 4 週後の測定では、血小板数減少、ALP の低下の頻度が O 群に対し OMC 群で高く、さらに、白血球減少及び赤血球減少の頻度が O 群に対し OAC 群で高かった (いずれも  $p<0.05$ 、Mantel-Haenszel 検定)。しかしながら、いずれの投与群も忍容性に問題はないと判断された。

(15) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験 ( 試験番号  
GU-MACH : 胃潰瘍に対する OPZ、CAM、AMPC または MNZ の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌と 6 ヶ月間の潰瘍再発の検討)

欧州において、活動期の胃潰瘍患者 160 例を対象として、*H. pylori* 除菌効果及び再発抑制における 3 剤併用療法の有用性を検討する目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群 (OAC 群)、OPZ 40mg/日+MNZ 800mg/日+CAM 500mg/日群 (OMC 群) と OPZ 20mg/日単独群 (O 群) の 3 群が設定され

た。これらの用法・用量による除菌療法期 1 週間の後に、潰瘍治療期が設定されたが、この期間の最初の 3 週間は、OPZ 20mg 1 日 1 回が投与された。潰瘍治癒期の 3 週後に未治癒の場合、OPZ 20mg 1 日 1 回がさらに 4 週間投与された。潰瘍治療期の 7 週後に未治癒の場合、OPZ 40mg 1 日 1 回がさらに 4 週間投与された。潰瘍治療期の 11 週後に未治癒の場合は治験が終了され、潰瘍が治癒した症例は投薬終了後 6 ヶ月間の追跡調査を投薬なしで行った。

登録された 160 例のうち、選択・除外基準違反例を除外した 145 例（OAC 群 48 例、OMC 群 49 例、O 群 48 例）が有効性の ITT 解析対象とされた。さらに、ITT 解析対象から治験実施計画書違反や中止・脱落例を除外した 121 例を PP 解析対象とした。ITT 解析対象 146 例における患者背景については、群間に有意な差は認められなかった。

除菌率は ITT 解析対象では、OAC 群 79.2 % (38/48 例)、OMC 群 85.7 % (42/49 例) で、いずれも O 群 4.2 % (2/48 例) との差（及びその両側 97.5%信頼区間）は 75% (60~90%)、82% (69~94%) であり、それぞれ O 群に対して統計学的に有意に高い除菌率であった ( $p < 0.001$ 、施設を層とした Mantel-Haenszel 検定)。また、PP 解析でも同様の結果が得られた。生命保険数理法により算出された潰瘍治療終了 6 カ月後の累積寛解率は OAC 群 83 %、OMC 群 91 %、O 群 70 % であった。6 カ月の再発調査期間において、寛解時間曲線は OAC 群と O 群の間で有意な差はなかった。一方、OMC 群では O 群に比して統計学的に有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定、 $p = 0.015$ )。除菌成功群と除菌失敗群の比較については、6 カ月後の累積寛解率は、除菌成功群 94 %、失敗群 65 % であり、寛解時間曲線を比較したところ、除菌成功群が統計学的に有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定、 $p = 0.0001$ )。

登録された 160 例のうち、安全性のデータが全くない 3 例を除外した 157 例（OAC 群 52 例、OMC 群 53 例、O 群 52 例）が安全性解析対象とされた。除菌療法期の有害事象は、OAC 群 52 例中 5 例 7 件、OMC 群 53 例中 8 例 12 件、O 群 52 例中 5 例 11 件であった。潰瘍治療期の有害事象は、各群まとめて 156 例中 25 例 46 件であった。重篤な有害事象は、除菌療法期で、OMC 群で 1 例（腎癌）、O 群で 2 例（膵悪性腫瘍 1 例、子宮癌 1 例）、潰瘍治療期で、2 例（胃癌 1 例、歩行障害・振戦・不安・多発性骨髄腫 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係はないとされた。高頻度に報告された有害事象は、味覚異常、消化管障害であった。その内訳は、除菌療法期では味覚異常（その他の特殊感覚障害）（OAC 群 5.8% (3/52 例)、OMC 群 7.5% (4/53 例)、O 群 1.9% (1/52 例)）、消化管障害（便秘、下痢、軟便、口内炎、口渇）（OAC 群 5.8% (3/52 例)、OMC 群 3.8% (2/53 例)、O 群 3.8% (2/52 例)）、潰瘍治療期では各群あわせて味覚異常 3.2% (5/156 例)、消化管障害（便秘、下痢、軟便、口内炎、口渇）（3.2% (5/156 例)）であった。なお、有害事象による投与中止症例は、除菌療法期で O 群の 1 例（子宮癌）であった。潰瘍治癒期で、1 例（発疹）であった。

臨床検査値に関しては、比較を行うと O 群に対し OAC 群で赤血球数増加の頻度が高かった ( $p < 0.05$ 、Mantel-Haenszel 検定)。

### 国内における 3 剤併用試験

#### (16) OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用二重盲検比較試験（胃潰瘍または十二指腸潰瘍に対する OPZ、CAM 及び AMPC の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌と 6 ヶ月間の潰瘍再発の検討）

本邦において、癒痕期の胃または十二指腸潰瘍患者 225 例を対象に、*H. pylori* 除菌効果及び

再発抑制における3剤併用療法の有用性を検討する目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日群（低用量群）とOPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群（高用量群）2群が設定された。これらの用法・用量による除菌療法期1週間の後、無投薬で観察期6週間、その後潰瘍再発調査期24週間を設定し、追跡調査が行われた。

登録された225例（Full Analysis Set（FAS）対象：低用量群113例、高用量群112例）のうち、除外基準違反などの解析除外理由により、低用量群4例、高用量群6例が除外され、Per Protocol Set（PPS）対象は215例（低用量群109例、高用量群106例）となった。両群で患者背景に年齢以外、有意な差は認められなかった。

除菌率（及びその95%信頼区間）は、FAS対象では低用量群で78.8%（89/113例；70.1～85.9%）、高用量群で83.0%（93/112例；74.8～89.5%）であり、いずれも95%信頼区間の下限があらかじめ想定した70%を超えていた。疾患別の除菌率は、胃潰瘍において低用量群75.9%（44/58例）、高用量群75.4%（43/57例）、十二指腸潰瘍において低用量群81.8%（45/55例）、高用量群90.9%（50/55例）であった。また、PPSでも同様の結果であった。

AMPC及びCAMに対する感受性別除菌率では、低用量群においては、AMPC感受性及びCAM感受性84.7%（72/85例）、AMPC感受性及びCAM感受性以外50.0%（6/12例）、AMPC感受性以外及びCAM感受性90.9%（10/11例）、AMPC感受性以外及びCAM感受性以外20.0%（1/5例）であった。一方、高用量群においては、AMPC感受性及びCAM感受性91.4%（74/81例）、AMPC感受性及びCAM感受性以外50.0%（6/12例）、AMPC感受性以外及びCAM感受性91.7%（11/12例）、AMPC感受性以外及びCAM感受性以外28.6%（2/7例）であった。また、AMPC感受性除菌率は、低用量群80.4%（78/97例）、高用量群86.0%（80/93例）、CAM感受性除菌率は、低用量群85.4%（82/96例）、高用量群91.4%（85/93例）であった。

CAM感受性症例において、疾患別除菌率及び遺伝子多型別除菌率を検討した。疾患別感受性の割合は、胃潰瘍において低用量群86.2%（50/58例）、高用量群82.5%（47/57例）、十二指腸潰瘍において低用量群83.6%（46/55例）、高用量群83.6%（46/55例）であった。この感受性症例の除菌率は、胃潰瘍低用量群82.0%（41/50例）、胃潰瘍高用量群85.1%（40/47例）、十二指腸潰瘍低用量群89.1%（41/46例）、十二指腸潰瘍高用量群97.8%（45/46例）であった。また、遺伝子多型別感受性の割合は、低用量群でホモEM87.9%（29/33例）、ヘテロEM83.9%（52/62例）、PM83.3%（15/18例）、高用量群でホモEM88.2%（30/34例）、ヘテロEM84.2%（48/57例）、PM71.4%（15/21例）、であった。感受性症例の除菌率は、低用量群でホモEM89.7%（26/29例）、ヘテロEM80.8%（42/52例）、PM93.3%（14/15例）で、高用量群でホモEM83.3%（25/30例）、ヘテロEM95.8%（46/48例）、PM93.3%（14/15例）であった。以上から、疾患別の除菌率の差はCAM耐性の偏りによるものではなく、CAM感受性症例においても遺伝子多型別除菌率に偏りが無いものとされた。

登録された225例のうち、有害事象は、除菌療法期の低用量群に113例中75例（66.4%）、高用量群に112例中69例（61.6%）認められた。また、観察期の低用量群に112例中22例（19.6%）、高用量群に111例中21例（18.9%）認められた。このうち、重篤な有害事象は、観察期終了時に低用量群で食道癌症例がみられたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。また、高頻度に報告された有害事象は、除菌療法期において両群で下痢22.1～22.3%、苦味15.2～15.9%、軟便14.3～18.6%、観察期において高用量群で食道炎が5.4%に認められた。なお、有害事象に

よる投与中止症例は、低用量群では 2 例（めまい・睡眠障害、発熱）、高用量群では 1 例（下痢）のみであった。

臨床検査値については、投与前後（投与前と投与開始 1 週後）の測定で低用量群・高用量群ともに、統計学的に有意な好酸球上昇、GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、赤血球数低下、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、白血球数低下、総ビリルビン低下、アルブミン低下、総コレステロール低下が認められた（ $p<0.05$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定）。高用量群では、さらに単球上昇、血小板減少、総蛋白低下、カリウム低下が見られた。低用量群と高用量群との間に有害事象の頻度や内容に差はないとされた。

なお、本試験終了後に実施された除菌後 6 ヶ月（24 週間）の潰瘍再発調査において、除菌療法判定後 24 週時点の生命保険数理法により算出された累積寛解率は、低用量群 91.7%、高用量群 87.5%であり、両群ともに同様の推移を示した。

## <審査センターにおける審査の概略>

### 1) 国内臨床試験における *H. pylori* 感染の判定基準及び除菌判定基準について

国内第Ⅲ相試験において、治験開始時の *H. pylori* 存在診断及び除菌判定時の *H. pylori* 検出方法は、日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治験検討委員会より公表された「*Helicobacter pylori* 治験ガイドライン 2000 年改訂版」を参考に決定された。選択基準は迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で *H. pylori* 陽性と判定された症例とされ、除菌判定は、治験薬投与終了後 6 週間後に、培養検査、組織学的検査、 $^{13}\text{C}$  尿素呼気試験のいずれか一つの陽性で *H. pylori* 陽性と判定された。

国内、海外（欧州、オーストラリア、ニュージーランド及びカナダ）の症例選択基準を比較すると、双方とも迅速ウレアーゼ試験を用いており一致している。一方、除菌判定において、国内では培養検査、組織学的検査、 $^{13}\text{C}$  尿素呼気試験の 3 種類すべてが行われているのに対し、海外では  $^{13}\text{C}$  尿素呼気試験に加え、培養検査または組織学的検査の 2 種類で行われており、一致していない。すなわち、国内第Ⅲ相試験における除菌判定の方がより厳密であると考えられる。除菌判定時期については、国内では除菌治療終了 6 週間以上経過した時点としているのに対し、海外では除菌治療終了 4 週間以上経過した時点としている。審査センターは、これら国内外の *H. pylori* 検出方法の違いについて尋ねたところ、申請者より、各国のガイドラインなどを参考に規定された判定基準であるため判定方法の若干の相違はあるものの、それぞれの測定法の感度、特異度は大きな差がないと回答された。

審査センターは、国内と海外において除菌判定基準等に若干の相違点があるものの、本邦で実施された臨床試験で採用されている *H. pylori* 検出方法は、海外の臨床試験成績との比較をする上で科学的に問題ないと考えている。

### 2) 用法・用量の妥当性について

審査センターより用法・用量の妥当性について申請者に尋ねたところ、申請者は、ブリッジング試験と位置付けている国内第Ⅲ相試験における用量設定の根拠について以下のように回答した。海外には *H. pylori* 除菌に関する豊富な臨床試験結果があり、それらのデータに基づいて OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日 3 剤（投与期間は 1 週間から 10 日）投与が多く国において承認されている。そこで申請者は、この OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日を投与する患者群を高用量群と設定した。また申請者は、参考資料として提

出されている日本とスウェーデンの共同研究である SJHP 試験 において、OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日の 1 週間投与を受けたスウェーデン人における除菌率 (92.9%) と OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日の 1 週間投与を受けた日本人における除菌率 (95.8%) が同程度であったことから、日本人においては AMPC と CAM の量が少ない OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日においても十分な効果が得られるのではないかと考え、この用量を投与する低用量群を設定した。しかしながら、海外第Ⅲ相試験 MACH1 における *H. pylori* 除菌率 (APT 解析) は、OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 500mg/日の投与を受けた OAC250 群で 83.8%、OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日の投与を受けた OAC 500 群では 96.4%と有意に CAM 1000mg/日投与群が除菌率が高いことから、日本人において CAM の投与量をさらに減じた (すなわち 400~500mg/日) 3 剤併用群の設定の必要はないと判断したと回答している。

海外第Ⅲ相試験 MACH1 において OAC 500 群は OAC 250 群に比べて除菌率は高い (96.4% vs 83.8%) もの、有害事象発生頻度もかなり高い (61.1% vs 43.8%)。また、参考資料ではあるものの、SJHP 試験にエントリーされた日本人患者において OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日投与群と OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 400mg/日投与群とを比較すると、*H. pylori* 除菌率では大きな差はない (95.8% vs 92.9%) が、有害事象の発現頻度には差がみられる (56.0% vs 46.4%)。評価資料としては CAM のより低用量 (400mg/日もしくは 500mg/日) を用いた 3 剤併用療法と OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日の *H. pylori* 除菌率及び有害事象発現の状況を比較した国内での臨床試験結果はなく、審査センターは現時点では海外の MACH1 等と国内における用量反応性が類似しているか否かという評価はできないと判断している。

申請者は、用法・用量の設定の方針として、治療の失敗による耐性菌の増加がそれ以降の *H. pylori* の除菌を困難にする可能性があるために、忍容性に問題がない限り高用量を投与し、確実な除菌をするべきであると主張している。審査センターは OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日の用法・用量で承認して差し支えないとするか否かについては、国内第Ⅲ相試験で得られた有害事象のプロフィール (「5) 3 剤併用除菌療法の国内での安全性について」参照) が日本の臨床現場においても受容できる範囲にあるか、また CAM 400mg/日についての有効性と安全性の検討を行わなくて良いか等についての専門委員の意見をふまえて、最終的に判断したい。

### 3) 国内第Ⅲ相試験において癒痕期の潰瘍のみを対象としている点について

海外第Ⅲ相試験では、MACH1、MACH2、DU-MACH、GU-MACH において、対象疾患を活動期胃潰瘍、活動期十二指腸潰瘍、癒痕期十二指腸潰瘍としている。一方、国内第Ⅲ相試験では、対象疾患を癒痕期胃潰瘍、癒痕期十二指腸潰瘍のみとしている。

審査センターは、海外試験と国内試験の共通した対象疾患は、癒痕期十二指腸潰瘍のみであるものの、海外臨床試験において、活動期と癒痕期の十二指腸潰瘍を対象とした第Ⅲ相試験 MACH1 の *H. pylori* 除菌率と、癒痕期の十二指腸潰瘍を対象とした第Ⅲ相試験 MACH2 の除菌率に差はない (96.4% vs 93.7%) こと、また、活動期と癒痕期の違いは潰瘍の治癒率に影響する可能性があるものの、*H. pylori* 除菌率に影響するとは考えにくいことから、本 3 剤療法の適応を癒痕期の潰瘍に限定せず、活動期・癒痕期の胃潰瘍または十二指腸潰瘍における *H. pylori* 除菌として差し支えないと判断している。

#### 4) 国内における有効性、特に *H. pylori* 除菌率が海外より低かった点について

審査センターは、OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日における *H. pylori* 除菌率は、MACH1 で 96.4%、MACH2 で 93.7%、国内第Ⅲ相試験では 83.0%で、国内でやや低い原因について申請者に考察を求めた。

申請者は、CAM 耐性菌の頻度が国内第Ⅲ相試験 15.1%、MACH2 試験 1.6%であり、その差が *H. pylori* 除菌率の差に影響した原因の一つではないかと考察している。MACH1 試験は MACH2 試験とほぼ同じ時期に行われた試験であり、CAM 耐性菌の頻度はほぼ同じであろうと推測している。CAM 感受性症例のみの除菌率は、MACH2 試験 94.1%、国内第Ⅲ相試験 91.4%と大きな差はなく、国内の CAM 耐性症例の割合を MACH2 試験の CAM 耐性割合に揃えて補正した除菌率は 90.6%となり、MACH2 試験 (93.7%) と同程度であったとしている。また、CAM 耐性菌の割合が低かった (CAM 耐性症例 3.8%) SJHP 試験における国内での *H. pylori* 除菌率は OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 400mg/日で 92.9%、OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日で 95.8%と高かった。

MACH2 試験の *H. pylori* 除菌率は癒痕期の十二指腸潰瘍のものであるが、国内第Ⅲ相試験の *H. pylori* 除菌率は癒痕期の胃・十二指腸潰瘍のものであり、単純に比較はできない。国内第Ⅲ相試験の CAM 感受性症例を癒痕期胃潰瘍と癒痕期十二指腸潰瘍に分けると、それぞれ *H. pylori* 除菌率は胃潰瘍 85.1% (40/47 例)、十二指腸潰瘍 97.8% (45/46 例) であり、十二指腸潰瘍に関してはむしろ MACH2 試験 (93.7%) より国内第Ⅲ相試験 (97.8%) の *H. pylori* 除菌率の方が高かった。

さらに、申請者は、国内第Ⅲ相試験の *H. pylori* 除菌率が低かったもう一つの理由として、除菌判定における尿素呼気試験 UBT の  $\Delta^{13}\text{C}$  のカットオフ値を、海外は  $>5\%$ 、国内は  $\geq 2.5\%$  としていたことを挙げている。国内のカットオフ値を  $>5\%$  として、除菌率を算定しなおすと 89.3%であり、海外とほとんど差がないとしている。

審査センターは、CAM 感受性菌についての *H. pylori* 除菌率は海外と同程度であったこと、尿素呼気試験 UBT の  $\Delta^{13}\text{C}$  のカットオフ値を  $>5\%$  として除菌率を算定しなおすと海外での *H. pylori* 除菌率と同程度であったことから、国内と海外での有効性に大きな差はないと考えている。また、国内第Ⅲ相試験の *H. pylori* 除菌率は、申請用量で 78.8%と低めであったものの、日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治験委員会のガイドラインで有効基準とされている 70%は超えていることから、申請用量における有効性は認められると考える。

#### 5) 3 剤併用除菌療法の国内での安全性について

国内第Ⅲ相試験において、除菌療法期の有害事象発現率は低用量群 (OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日) 66.4% (75/113 例)、高用量群 (OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日) 61.6% (69/112 例) と大きな差は認められなかった。重篤であると判断された因果関係が否定できない有害事象は両群ともに認められなかった。また、投与中止例は、低用量群で 1.8% (2/113 例)、高用量群で 0.9% (1/112 例) と両群ともに低かった。最も発現頻度の高い有害事象は、下痢・軟便で、発現頻度は、低用量群 41.6% (47/113 例)、高用量群 37.5% (42/112 例) と差がなかった。味覚異常や臨床検査値異常変動についても、両群でほぼ同程度の発症頻度であった。

以上より審査センターは、国内において OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日投与群と OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日投与群における安全性はほぼ同程度であると判断する。

申請者は海外データについて、4 つの海外臨床試験（MACH1、MACH2、DU-MACH、GU-MACH）を総合的に評価し、OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群（CAM 高用量群）365 例または OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 500mg/日群（CAM 低用量群）128 例の安全性を評価している。これによると、有害事象発現率は CAM 高用量群で 51.8%（189/365 例）、CAM 低用量群で 43.8%（56/128 例）、また有害事象による中止例も CAM 高用量群 3.3%（12/365 例）、CAM 低用量群 1.6%（2/128 例）と、CAM 低用量群の方が低かった。またこの評価法では味覚異常の頻度は両群間でほぼ同程度であったものの、MACH1 試験についてみれば、OAC 500 群は OAC 250 群より味覚異常の頻度は低かった（24.4% vs 11.7%）。一方、重篤であると判断された有害事象は両群ともに認められず、有害事象のうち最も発現頻度の高い下痢・軟便の発現率は、CAM 高用量群 28.8%（105/365 例）、CAM 低用量群 28.1%（36/128 例）と両群でほぼ同程度であった。

審査センターは海外臨床試験の成績では、OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群よりも OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 500mg/日群の方が、安全性の面では優れていると考えている。また、参考資料ではあるが SJHP 試験における日本人においても、OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日群に比べて OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 400mg/日群の有害事象発現率が低く（56.0% vs 46.4%）、また味覚異常の頻度も低い（20.0% vs 3.6%）ことから、日本人においても安全性において CAM 400mg/日投与群が CAM800mg/日投与群より勝っている可能性はあると考えている。

国内の高用量群と海外の高用量群（共に OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日）について安全性の比較を行うと、有害事象発現率は、国内 61.6%に対し海外 51.8%、下痢・軟便の発現率は、国内 37.5%に対し海外 28.8%と、いずれも国内が海外より高い傾向にあった。一方、有害事象による中止例は、国内 0.9%に対し、海外 3.3%と海外でむしろ多かった。審査センターは、同用量でも国内外の安全性プロフィールに差が見られることもあり、国内外における安全性について用量反応性が異なる可能性も否定できないと判断している。

審査センターは申請された用量の安全性について、投与期間は 1 週間と短期間であること、遷延する有害事象が少ないとされていること、下痢・軟便や味覚障害などの有害事象は重篤でないと判断されていること、重篤な有害事象は認められなかったこと、中止例も少なかったことから、許容されるものではあると考えている。

## 6) CAM 耐性菌の出現について

国内第Ⅲ相試験においてみられた CAM 耐性菌の頻度は 15.1%（34/225 株）と海外臨床試験よりも高い値であった。申請者から提出された資料によると、以下のように CAM 耐性菌の発現頻度は上昇傾向にあるようである。村上ら（日本臨床 1999;57:81-86）によると、1987 年 12 月から 1998 年 5 月までに、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎患者から分離培養された *H. pylori* 臨床分離株 336 株の薬剤耐性率は、1996 年までは 10%以下で推移していたが、1997 年～1998 年では 10%以上となり増加傾向が認められたとのことである。また欧米においては、1994 年以前では CAM 耐性菌の検出率は 10%以下であったが、1995 年～1997 年では、米国、フランス、スペイ

ン等の国で 10%以上となっているとの報告もある (Acta Gastro-Enterologica Belgica, July-September 1998, Vol.LXI)。

審査センターは、CAM 耐性菌の発現頻度の増加は、*H. pylori* の除菌失敗率の増加をもたらすと考えられるために、市販後に注意深くその変化をモニターするべきであると考えている。

### 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3 (添付資料の信頼性の基準) に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

申請された用法・用量において、胃潰瘍または十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌に対する有効性は示されていると判断する。

しかし、国内第Ⅲ相臨床試験における申請用法・用量での有害事象発現率は 66.4%であった。米国においても同程度の発現率であり、重篤な有害事象はなく、また投与中止例も少ないものの、国内の臨床現場において許容されうるものかどうか、専門協議での意見をふまえ判断したいと考える。

さらに、安全性の議論をふまえ、より低用量における有効性・安全性について、提出されている資料からどの程度判断できるか、また、検証する必要があるかどうかについても専門協議において意見を伺いたいと考える。

## 審査報告（2）

平成 14 年 1 月 31 日

### 1. 申請品目

- [販 売 名] ① オメプラール錠  
② オメプラール錠 20  
③ オメプラール錠 10  
④ オメプラゾン錠 20mg、オメプラゾン錠 10mg  
⑤ パセトシンカプセル、パセトシン錠 250  
⑥ サワシリン錠 250、サワシリンカプセル  
⑦ アモキシシリンカプセル「トーワ」  
⑧ クラリス錠 200  
⑨ クラリシッド錠 200mg
- [一 般 名] ①②③④ オメプラゾール  
⑤⑥⑦ アモキシシリン  
⑧⑨ クラリスロマイシン
- [申 請 者] ① アストラジャパン(株) (現：アストラゼネカ(株))  
②③ アストラゼネカ(株)  
④ 三菱ウェルファーマ(株)  
⑤ 協和醸酵工業(株)  
⑥ 昭和薬品化工(株)  
⑦ 東和薬品(株)  
⑧ 大正製薬(株)  
⑨ ダイナボット(株)
- [申請年月日] ① 平成 11 年 7 月 30 日  
②④⑥⑦ 平成 14 年 1 月 21 日  
③ 平成 12 年 12 月 22 日  
⑤⑧ 平成 11 年 8 月 2 日  
⑨ 平成 12 年 12 月 22 日

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

なお、オメプラゾールについて三菱ウェルファーマ(株)より、アモキシシリンについて昭和薬品化工(株)及び東和薬品(株)より、平成 14 年 1 月 21 日に承認事項一部変更承認申請がなされた。

#### 1) ブリッジングの妥当性について

海外と国内の臨床試験において対象疾患が異なること（海外：活動期、癒痕期、国内：癒痕期）から、今回の申請におけるブリッジングの妥当性について専門委員に意見を求めたところ、今回申請された効能・効果は、*H.pylori*の除菌であり、*H.pylori*の除菌は消化性潰瘍の治癒を主な目的とするものではないこと、海外における活動期を対象とした臨床試験（MACH1）及び癒痕期を対象とした臨床試験（MACH2）のいずれにおいても高い有効率が認められていること、海外臨床試験・国内臨床試験とも高い有効率が認められていることから、活動期・癒痕期を対象とした海外臨床試験と癒痕期のみを対象とした国内臨床試験とをブリッジングすることは問題ないとの意見が出された。したがって、審査センターが適応を活動期と癒痕期を分けずに胃潰瘍・十二指腸潰瘍とした判断は、専門委員により支持され、申請された効能・効果の記載で差し支えないとされた。

また、海外と国内の臨床試験において CAM 耐性菌の存在比が異なることから、今回の申請におけるブリッジングの妥当性について専門委員に意見を求めたところ、国内と海外では CAM 耐性菌の存在比が異なると言われているが、本臨床試験においては、CAM 感受性菌の除菌率は国内外に差異はないことから、ブリッジングは問題ないとの意見が出された。

## 2) 用法・用量の設定の妥当性について

専門委員より、*H.pylori*の CAM 耐性率はここ数年で上がってきており、その出現防止のためにはできるだけ高用量の方が好ましいと考えられること、また、CAM 800mg/日で世界標準の CAM 1000mg/日と同程度の有効性が示されていることから、有効性の観点からは、CAMの用量を800mg/日とすることは妥当であると判断された。

また、安全性の観点から、国内臨床試験の有害事象発現率（66.4%）は、海外臨床試験の有害事象発現率（MACH1、MACH2、DU-MACH、GU-MACHを合わせ、CAM 1000mg/日で51.8%）より高いものの、その内容は下痢や味覚障害など可逆的で、かつ、重篤でなかったこと、1週間の短期間投与であることから、リスク・ベネフィットを考慮すれば許容範囲であるとの意見が出された。

以上の有効性及び安全性に関する検討の結果、CAMの用量を800mg/日として承認することは差し支えないと判断された。

一方、①参考資料として提出された SJHP 試験において、日本人における CAM 400mg/日と CAM 800mg/日では、*H.pylori*除菌率が同程度（CAM 400mg/日：92.9%、CAM 800mg/日：95.8%）であり、有害事象発現頻度は400mgの方が低い（CAM 400mg/日：46.4%、CAM 800mg/日：56.0%）という結果が得られていること、②既承認のランソプラゾール、AMPC、CAMの3剤併用による*H.pylori*除菌療法において、CAMの用法・用量は、「通常CAM 400mg/日、必要に応じてCAM 800mg/日まで増量可」とされていること、③CAM 400mg/日とCAM 800mg/日の間で耐性菌の発現率や耐性菌に対する有効率に差があるという明確な証拠はないこと、から、CAM 400mg/日の有効性と安全性についても市販後に検討すべきではないか、という意見が出された。

審査センターは、専門委員からの意見をふまえ、申請者に臨床試験の実施を求めた。これに対し申請者より、国内第Ⅲ相臨床試験と同様のプロトコールにて、CAM 800mg/日とCAM 400mg/日との有効性・安全性を検討する臨床試験を市販後に実施すると回答され、審査センターはこれを了承した。

### 3) CAM 耐性菌の出現について

*H.pylori* の CAM 耐性に関連し、CAM 耐性菌については、今後その発現頻度に対する十分な注意が必要であり、また、除菌失敗例や CAM 耐性菌に対する治療法についても検討されるべきである、との意見が専門委員より出された。

### 4) 遺伝子多型と *H.pylori* 除菌率の関係について

専門委員より、今回の申請のうちの 1 剤であるオメプラゾールについては、CYP 遺伝子多型により EM と PM が存在することが示唆されており、EM では *H.pylori* 除菌率が低いことが報告されているが、申請資料中では、EM と PM の *H.pylori* 除菌率については、差がなかったとされており、これまでの報告と異なっていることから、この点についての申請者の考えを確認した上で、必要に応じ、さらに遺伝子多型と *H.pylori* 除菌率の検討を行う必要がある、との意見が出された。

これについて申請者に回答を求めたところ、上述の CAM 800mg/日と CAM 400mg/日における安全性・有効性の検討を行う臨床試験において、遺伝子多型と *H.pylori* 除菌率の関係について副次的評価項目に含めて検討すると回答され、審査センターはこれを了承した。

## 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本申請について承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新効能または新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

平成 14 年 2 月 25 日  
医 薬 局 審 査 管 理 課

## 審査報告書（2）

- [販 売 名] ① オメプラール錠  
② オメプラール錠 20  
③ オメプラール錠 10  
④ オメプラゾン錠 20mg、オメプラゾン錠 10mg  
⑤ パセトシンカプセル、パセトシン錠 250  
⑥ サワシリン錠 250、サワシリンカプセル  
⑦ アモキシシリンカプセル「トーワ」  
⑧ クラリス錠 200  
⑨ クラリシッド錠 200mg
- [一 般 名] ①②③④ オメプラゾール  
⑤⑥⑦ アモキシシリン  
⑧⑨ クラリスロマイシン
- [申 請 者] ① アストラジャパン(株) (現：アストラゼネカ(株))  
②③ アストラゼネカ(株)  
④ 三菱ウェルファーマ(株)  
⑤ 協和醸酵工業(株)  
⑥ 昭和薬品化工(株)  
⑦ 東和薬品(株)  
⑧ 大正製薬(株)  
⑨ ダイナボット(株)
- [申請年月日] ① 平成 11 年 7 月 30 日  
②④⑥⑦ 平成 14 年 1 月 21 日  
③ 平成 12 年 12 月 22 日  
⑤⑧ 平成 11 年 8 月 2 日  
⑨ 平成 12 年 12 月 22 日

### [審査結果]

「オメプラール錠 20」が「オメプラール錠」の代替新規製剤として本申請中に承認されている。今般の効能追加についても「オメプラール錠 20」の追加申請がなされていることから、「オメプラール錠」の申請は取り下げられることとなった。

また、医薬品第二部会での審議の結果、オメプラゾール製剤に対して下記の承認条件を付すこととされた。

<承認条件>

市販後調査によって、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における安全性に関するデータを集積すること。

さらに、アモキシシリン製剤の用法・用量について、下記のように記載の変更が行われた。

<用法・用量> (変更前)

ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合

(略)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染の場合

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用時

(略)

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用時

(略)

<用法・用量> (変更後)

ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症

(略)

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

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

(略)

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

(略)