

衛研発 第 2701 号  
平成 12 年 7 月 19 日

厚生省医薬安全局長 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等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  
下記の通り報告する。

記

販売名 タケプロンカプセル15、同30  
アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠250、  
同カプセル、サワシリソ錠250、同カプセル、アモキシシリソカプセル  
「トーワ」、ワイドシリソ細粒200、アモビシリソカプセル2.50  
クラリス錠200、クラリシッド錠200mg

一般名 ランソプラゾール、アモキシシリソ、クラリスロマイシン

申請者 武田薬品工業株式会社、大正製薬株式会社、ダイナボット株式会社、協和発酵工業株式会社、昭和薬品化工株式会社、東和薬品株式会社、明治製菓株式会社、大洋薬品工業株式会社

申請年月日 平成11年2月16日、平成12年7月7日

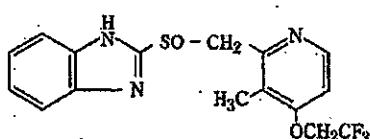
申請区分 1-(4)、(6) 新効能、新用量

化学構造式

ランソプラゾール

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

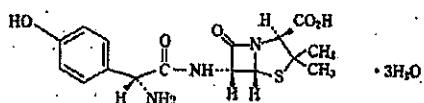
構造式:



アモキシシリソ

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 3H<sub>2</sub>O

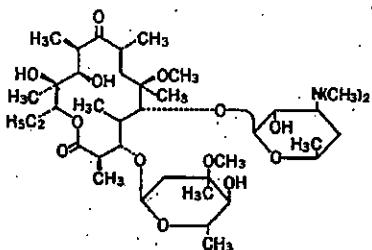
構造式:



クラリスロマイシン

分子式 : C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>N<sub>1</sub>O<sub>13</sub>

構造式 :



化学名

ランソプラゾール

日本名(JAN)

(±)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]

スルフィニル]ベンズイミダゾール

英名(JAN)

(±)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]

benzimidazole

アモキシシリン

日本名(JAN)

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-アセタミド]-3,3-ジメチル-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ-[3.2.0]ヘプタン-2-カルボキシル酸3水和物

英名(JAN)

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-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

日本名(JAN)

(-)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*-メチル-*α*-L-リボ-ヘキソピラノシリル)オキジ]-14-エチル-12,13-ジヒドロキシ-7-メトキシ-3,5,7,9,11,13-ヘキサメチル-6-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-*β*-D-キシロ-ヘキソピラノシリル]オキシ]オキサシクロテトラデカン-2,10-ジオン

英名(JAN)

(-)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-*α*-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexa-

methyl-6-[ [3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]  
oxacyclotetradecane-2,10-dione

特記事項 優先審査

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 12 年 7 月 17 日作成

販売名	タケプロンカプセル 15、同 30 アモリンカプセル 125、同 250、アモリン細粒、パセトシン錠 250、 同カプセル、サワシリソル錠 250、同カプセル、アモキシシリソルカプセル 「トーワ」、ワイドシリソル細粒 200、アモビシリソルカプセル 250 クラリス錠 200、クラリソル錠 200mg
一般名	ランソプラゾール、アモキシシリソル、クラリソロマイシン
申請者	武田薬品工業株式会社、大正製薬株式会社、ダイナボット株式会社、協和発酵工業株式会社、昭和薬品化工株式会社、東和薬品株式会社、明治製薬株式会社、大洋薬品工業株式会社
申請年月日	平成 11 年 2 月 16 日、平成 12 年 7 月 7 日
審査結果	(1) 国内第Ⅲ相 3 剤併用比較試験において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌効果が検証されたこと。 (2) ランソプラゾール、アモキシシリソル、クラリソロマイシンのそれぞれの用法・用量が設定されたこと (3) 下痢・軟便等の自他覚随伴症状の発現率は多く認められたが、重篤なものではなく、ヘリコバクター・ピロリの除菌療法を受ける患者において、ペネフィットがリスクを上回ると考えられること。 以上、本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第四調査会の審議の結果、以下の条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。
承認条件	<ul style="list-style-type: none"><li>○ タケプロンカプセル 15、同 30</li><li>1. 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。</li><li>○ アモリンカプセル 125、同 250、アモリン細粒、パセトシン錠 250、同カプセル、サワシリソル錠 250、同カプセル、アモキシシリソルカプセル「トーワ」、アモビシリソルカプセル 250、</li></ul>

ワイドシリソ細粒200

1. 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並びにアモキシシリソに対するヘリコバクター・ピロリ耐性菌の出現についてのデータを集積すること。

○クラリス錠200、クラリシッド錠200mg

1. 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並びにクラリスロマイシンに対するヘリコバクター・ピロリ耐性菌の出現についてのデータを集積すること。また、最近クラリスロマイシンに対するヘリコバクター・ピロリ菌耐性化が報告されていることから、クラリスロマイシンに対する耐性菌の出現については、中間解析の結果を速やかに規制当局に報告すること。

効能・効果

(下線部今回追加)

・タケプロンカプセル15、同30：

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

アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠250、同カプセル、サワシリソ錠250、同カプセル、アモキシシリソカプセル「トーワ」、ワイドシリソ細粒200、アモビシリソカプセル250：

アモキシシリソ感性の大腸菌、变形菌（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、ブドウ球菌及び梅毒トレボネーマ<sup>†</sup>による下記感染症

○敗血症、細菌性心内膜炎

○気管支炎、肺炎、咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、耳癆、鼻竇

○乳腺炎、リンパ節炎、骨髓炎、骨膜炎

○胆管炎、胆のう炎、急性膵炎

○腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋疾、梅毒<sup>†</sup>

○子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎

○眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫

○毛のう炎、膿皮症、膿瘍、癌、よう、座瘡、膿瘍、蜂窓織炎、感染粉瘤、瘰疬、褐瘡

○創傷及び手術後の二次感染

○歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎

### 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

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

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

- 毛囊炎、癰、癌腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、瘭疽、化膿性爪団炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性痤瘡、感染性粉瘤、慢性臍皮症、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）

タケプロンカプセル15、同30：

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

### 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の場合

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

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。

アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠250、同カプセル、サワシリソ錠250、同カプセル、アモキシシリソカプセル「トーワ」、ワイドシリソ細粒200、アモピシリソカプセル250：

アモキシシリソとして、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

通常、成人にはアモキシシリソとして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。

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

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）、アモキシシリソとして1日1500mg（力価）及びランソプラゾールとして1日60mgを2回に分けて、3剤同時に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。

平成12年5月30日

審査報告（1）

1. 品目の概要

【販売名】： タケプロンカプセル15、同30

アモリンカプセル125、同250及び細粒

クラリス錠200

クラリシッド錠200mg

【一般名】： ランソプラゾール、アモキシシリソ、クラリスロマイシン

【申請年月日】： 平成11年2月16日

（製造承認事項一部変更承認申請）

【申請者】： 武田薬品工業株式会社、大正製薬株式会社、ダイナボット株式会社

【剤型・含量】：

タケプロンカプセル15、同30：1カプセル中、ランソプラゾールとして15mg又は30mgを含有する腸溶カプセル剤

アモリンカプセル125、同250及びアモリン細粒：1カプセル中、アモキシシリソとして125mg(力価)又は250mg(力価)を含有するカプセル剤。1g中、アモキシシリソとして100mg(力価)を含有する細粒剤

クラリス錠200、クラリシッド錠200mg：1錠中、クラリスロマイシンとして200mg(力価)を含有する錠剤

【効能・効果】及び【用法・用量】：（下線部は今回追加及び審査の過程で変更された箇所）  
タケプロンカプセル15、同30：

【効能・効果】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

【用法・用量】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。  
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の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリソとして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。なお、クラリスロマイシンは、忍容性に応じて適宜1回200mg(力価)1日2回まで減量することができる。

アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒：

【効能・効果】アモキシシリソ感性の大腸菌、变形菌（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、ブドウ球菌及びヘリコバクター・ピロリによる下記感染症

- 敗血症、細菌性心内膜炎
- 気管支炎、肺炎、咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、耳癆、鼻竇
- 乳腺炎、リンパ節炎、骨髓炎、骨膜炎
- 胆管炎、胆のう炎、急性膵炎
- 腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋疾
- 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎

- 眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫
- 毛のう炎、膿皮症、膿瘍疹、瘻、よう、痤瘡、膿瘍、蜂窓織炎、感染粉瘤、瘭疽、褥瘡
- 創傷及び手術後の二次感染
- 歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎
- 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]**

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**

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、忍容性に応じて適宜1回200mg（力価）1日2回まで減量することができる。

**クラリス錠200、クラリシッド錠200mg：**

**[效能・効果]**

**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

- 毛囊炎、瘻、瘻腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、瘭疽、化膿性爪周炎、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]**

**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**

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）、アモキシシリンとして1日1500mg（力価）及びランソプラゾールとして1日60mgを2回に分けて、3剤同時に7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、忍容性に応じて適宜1日400mg（力価）まで減量することができる。

[特記事項] : 優先審査

2. 品目の概要、並びに審査センター及び新医薬品第四調査会における審査の概要

本品目は、旧新医薬品第四調査会において審議されている。

調査会審議： 平成11年4月19日

平成11年5月28日（継続）

平成11年6月7日（継続）

本申請品目は国内における3剤併用の第Ⅲ相試験を実施することなく、国内でのランソプラゾールとアモキシシリソ2剤併用の第Ⅱ相用量設定試験までの結果と国内でのランソプラゾール、アモキシシリソ及びクラリスロマイシン3剤併用第Ⅰ相試験の結果を、海外での2剤併用第Ⅱ相用量設定試験とブリッジングし、海外での3剤併用臨床試験成績を評価可能として、申請がなされた。本剤はランソプラゾール、アモキシシリソ及びクラリスロマイシンの併用投与による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌を目的とした薬剤であることから、審議には消化器科の専門家及び細菌学者を参考委員として招き、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法の現状と問題点についての見解を確認した上で、審議が行われた。

申請資料中にクラリスロマイシンを含む3剤併用の国内臨床データがないこと、クラリスロマイシンの臨床推奨用量が設定されていないことが問題とされ、単剤に対する用量を明記し、それぞれに効能を追加することは、臨床現場で混乱が生じる可能性が懸念されるとの意見が出された。よって単剤の組合せへの効能追加は、国内3剤併用第Ⅲ相比較試験の成績が提出されてから、継続審議とすることとされた。

以下に、平成11年7月時点での審査センター及び旧新医薬品第四調査会での審査結果を報告する。

イ. 起原又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* (以下、*Hp*) 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薬 (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) に変化することが示されている。

近年、胃内の*Hp*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(1994)、欧州The Maastricht Consensus Report(1996)、米国消化器学会AGAのWashington Statement(1997)及び日本消化器病学会の*Helicobacter pylori*治療ガイドライン(1995、改訂1999)等により、臨床的事実として広く認識された説となり、現在では「*Hp*陽性の全ての胃潰瘍及び十二指腸潰瘍はPPIと2種類の抗菌薬を併用して除菌すること」が勧告されている。このような国際的な勧告をもとに、国内の臨床現場において、胃・十二指腸潰瘍に対する除菌療法としてPPI及び抗菌薬が承認された効能・効果以外で使用(適応外使用)されているという実態があり、国際的水準に比較して不十分な用法・用量が適用されていることから、除菌の失敗による耐性菌の出現等の問題点が指摘されている。

*Hp*除菌療法における標準療法の検討は、国際的には当初PPIと抗菌剤1剤の2剤療法で開始されたが、The Maastricht Consensus Report(1996)では従来のPPIと抗菌薬の2剤併用に代わって、PPIと抗菌薬2剤の3剤併用療法の勧告がなされた。最近では、この3剤併用療法が標準的な療法とされ、かつPPIの1日当たりの投与量は、国内における通常承認用量の2倍量投与が推奨されている。

本邦においては、武田薬品工業株式会社が、*Hp*除菌の臨床試験として、PPIであるランソプラゾールと抗菌薬アモキシシリソの2剤併用療法による第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験を実施し、第Ⅲ相試験を準備中であった。

厚生省は、平成10年4月に中間報告の出された「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適用外使用のエビデンスに関する調査研究」を受け、臨床現場における適応外使用の是正を行

うため、関係企業に対して承認申請の打診を行っていたところ、武田薬品工業株式会社、大正製薬株式会社及びダイナボット株式会社より、第Ⅲ相試験データは海外データをもって、平成11年2月16日に、ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤併用による「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるHp除菌」の承認申請がなされた。なお、第Ⅲ相試験データを海外データとしたのは、以下の理由によった。

- ① 医薬品の承認審査に当り、海外データの受け入れが可能となったこと。
- ② Hp除菌療法における標準的な療法は国際的にも3剤併用療法であり、ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤併用の国内第Ⅰ相、及び同じ薬剤の組合せを用いた海外での26試験中、3剤併用での比較評価が可能な第Ⅲ相試験4試験（米国3、英国1）の成績を承認申請に際して使用できること。
- ③ 国内データと海外データのブリッジングが可能と考えられたこと。

審査センターは、今回の申請の臨床的意義を明確にするために、胃・十二指腸潰瘍におけるHp除菌の臨床的意義として、Hp感染と胃・十二指腸潰瘍の再発率に関する歴史的経過と主なコンセンサス・ミーティングやレポート等についての現在の国際的な見解を詳細に報告させた。また、海外と国内での胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の罹患率、Hp感染率等の相違に関する疫学的データを提示させ、胃・十二指腸潰瘍における除菌療法の必要性をより明確にさせた。

また、2剤併用の国内第Ⅱ相臨床試験成績と3剤併用の海外臨床試験成績をもとに、本申請がなされた妥当性についての説明を求め、Hp除菌に関する国際的な認識はいまだ流動的な段階にあるが、現在ではほとんど2剤併用は勧められていないこと、及び海外データのブリッジングが可能であると考えるとの回答を得たことを踏まえて、本資料による審査は可能であると判断した。

ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの併用は、Hpに対する抗菌活性に対する効能での申請であるため、Hpの細菌学的特徴、ヒト体内での局在部位、感染経路、並びに「除菌」、「除菌の成功」及び「除菌の失敗」の用語の定義を明記させた。さらに、菌消長の判定の妥当性について、各Hp検出法のメリット・デメリット、及び偽陰性と判定される危険性について回答を求めた。申請者は、除菌判定は日本消化器学会のヘリコバクター・ピロリ治療ガイドラインに拠っており、菌培養法はGold Standardであるが、検体採取場所以外に存在する菌は検出できず、<sup>13</sup>C-尿素呼気検査法は非侵襲的方法であり患者に対する負担は低いが、偽陰性と判定される可能性がゼロではないと回答した。臨床試験における「菌陰性率」は、2種以上の検出方法が組合わされて判定されたとしても、各検出方法の持つ不確かさを含めて判断されるべきものと審査センターは考えた。さらに、Hpのコッコイドフォームへの変化が、菌陰性化と判定される危険性についての説明を求め、コッコイドフォームのHpは、菌培養法及び<sup>13</sup>C-尿素呼気検査法では（偽）陰性と判定されるため、除菌終了直後の効果判定は「クリアランス（制菌）」と表現し、「除菌」とは区別し、一定期間をおいての再測定により、確定的な除菌判定を行ったとの回答を了承した。

ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシン投与後の菌陰性化判定の妥当性については、調査会においても検討され、細菌学的には、培養法がヘリコバクター・ピロリ感染判定のGold Standardであることを踏まえた上で、海外及び国内臨床試験における培養用検体及び臨床分離株の取扱い法、並びに具体的な培養法について尋ねた。申請者は、日本、米国ともに培養検査の検体は胃前庭部及び胃体部の2カ所から採取し、保存用培地に入れ冷蔵した上で、検査センターに輸送し、寒天培地による静置培養により分離培養を行った。分離株とMIC測定は、日本では寒天培地希釈法、米国ではE-テストを用いて行った。日本と米国では培養に用いた培地の種類、培養条件及び薬剤感受性試験の方法が若干異なっていたが、検査成績に及ぼす影響は少なく、評価は可能と考えられる、と回答した。審査センター及び調査会はこの回答を了承した。

## 四. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

## 八. 安定性に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

## 二. 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

併用での毒性を確認するため、ラット及びイヌを用いた動物試験が実施されている。3剤（ランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン）併用での単回経口投与毒性試験において、ラットの致死量は、投与可能な最大量とされる $2,000/2,000/2,000\text{mg/kg}$ 以上と算定されている。イヌでは、 $2,000/500/500\text{mg/kg}$ （ランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン）の投与で死亡はみられず、嘔吐及び下痢が観察されている。併用に伴う新たな症状は認められていない。ラットを用いた3剤（ランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン）併用での4週間反復経口投与毒性試験は、単剤での毒性の発現と臨床での血中濃度比を勘案し、 $50/500/200\text{mg/kg/日}$ が投与された。併用でのみ認められた変化は、脾の重量低下を伴う髓外造血の消失、及び胃粘膜のうっ血であり、その他特記すべき所見は認められていない。イヌを用いた3剤（ランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン）併用での4週間反復経口投与毒性試験では、 $100/500/25\text{mg/kg/日}$ が投与された。単剤投与時と同様、嘔吐、下痢、胃の壁細胞に空胞化・壊死等が認められたが、併用に伴う毒性の増悪はないと判断されている。体重及び摂餌量への影響は認められていない。

胃に対する影響については、単剤での成績も含めて、ランソプラゾールでは、 $100\text{mg/kg/日}$ 以上の投与から壁細胞の空胞化・壊死が確認されている。アモキシシリン及びクラリスロマイシンによる影響は認められていない。

ラット及びイヌの試験で認められた結晶尿は、排尿後にアモキシシリンが結晶化することに伴うものと判断されており、腎機能検査値等の異常は認められていない。出現頻度等に鑑み、臨床用量との間には、ラットでは12.5倍以上の用量域があるものと推察されている。腎毒性への配慮に関しては、使用上の注意で、腎障害者に対する注意が払われている。

これら併用毒性試験において、臨床投与（曝露）量を下回る用量で、毒性の発現は認められていない。毒性発現量での比較において、ヒトとの安全域は1.6倍以上と判断されており、認められた症状には、休薬後の回復性が確認されている。

3剤（ランソプラゾール／アモキシシリン／クラリスロマイシン）併用での生殖毒性については、ラットを用いた器官形成期投与試験による検討が行われている。体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められる $50/500/160\text{mg/kg/日}$ の投与で、単剤投与時に比較して、母動物に盲腸重量の増加及び胸腺重量の低下が強く、胎児に体重の低下、骨化（仙尾椎）の遅延及び内臓変異（左臍帶動脈）の増加がみられたことから、妊娠期での影響は、併用によって増悪されることが示唆されている。催奇形性は認められていない。審査センターでは、3剤併用での胎児発育への影響を使用上の注意に反映するよう求め、適切な情報提供がなされたため、これを了承した。

なお、単剤投与で得られている生殖毒性の知見において、母体の毒性発現量を下回る用量では、胎児に対して影響が及ぶ可能性は低いものと推察されている。

マウスを用いた2剤及び3剤併用での小核試験の結果は、陰性と判断されている。臨床適用が7~10日間とされることから、がん原性試験は実施されていない。

ラットにおけるトキシコキネティクス（TK）試験の結果から、併用での曝露量は、単剤投与時の血中濃度にほぼ等しいか、やや下回る結果が示されており、ADMEの成績からも、薬物相互作用が体内動態に及ぼす影響は少ないと判断されている。

審査センターは、各单剤の毒性試験結果等を踏まえ、臨床適用に当たってのこれらの情報が、審査時点の使用上の注意に適切に反映されていると判断した。

## ホ. 薬理作用に関する資料

*Hp*はグラム陰性で微好気性の細菌で、微好気の条件は各研究室により異なる。国内における各薬剤のMIC測定は、日本化学療法学会の標準法に従い、数種類の培養法により行われている。ト項にも示された通り、国内と米国での*Hp*臨床分離株に対する感受性は合成ペニシリソルであるアモキシシリンでほぼ同程度であった。マクロライド系抗生物質クラリスロマイシンの米国でのMIC<sub>90</sub>は0.25~0.38μg/mLであったが、国内では≤0.025μg/mLであり、MICに差は認められたものの、米国と国内での臨床におけるクラリスロマイシンの抗菌力を比較する上では問題とはならない程度であると考えた。

pHが抗菌力に及ぼす影響を検討したところ、酸性条件下ではクラリスロマイシンの*Hp*に対する抗菌活性が減少したが、アモキシシリンの抗菌活性は、クラリスロマイシンに比べてpHの影響を受けにくかった。また、併用によって、抗菌活性には相加・相乗作用が認められたが、拮抗作用は認められなかった。

一般薬理試験結果には、特段の問題は認められなかった。

審査センターは、MIC測定に際しての、個々の*Hp*培養条件を明らかにさせ、異なる培養条件下でのMICを比較する妥当性及び各薬剤の*Hp*に対するMIC<sub>80</sub>を追記させた。

また、ランソプラゾールは弱い*Hp*抗菌作用を持つが、*Hp*除菌における3剤併用のメリットは、*Hp*に対して抗菌力を示す3剤による相加作用ではなく、抗菌薬アモキシシリン及びクラリスロマイシン2剤の抗菌力を高め、胃酸によるこれら2剤の分解を抑制するために、ランソプラゾールが組み合わされ、相乗作用が期待されていることを確認した。

さらに、各薬剤に対する*Hp*耐性化についてのコメントを求め、アモキシシリンでの耐性化はほとんど認められないが、除菌失敗例から採取した菌ではクラリスロマイシンへの耐性化が急速に進んでおり、クラリスロマイシンに対する耐性化には十分留意するべきであるとの回答を了承した。

なお、各薬剤の承認時における一般薬理試験成績のまとめの提出を求め、特に、胃内容物排出能に関するデータの見直しを求めた。一般薬理試験ではイヌで認められたQT間隔の変化について、より詳細な記載を求め、これらの回答を審査センターは了承した。

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

各薬剤単剤での承認申請時に、動物及びヒトにおける薬物動態パラメーターがそれぞれ求められていたことから、本申請では、2剤併用及び3剤併用がアモキシシリン及びクラリスロマイシンの血漿中濃度に与える影響について、ラット及びイヌを用いて検討されて、その結果、両薬物ともに併用による大きな変化は認められなかった。

さらに、ラットを用いて、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの標的臓器への移行性、及び胃組織への浸透に対するpHの影響が検討され、その結果、3剤併用により大きな変化は認められなかった。

ヒトにおいては、ランソプラゾール及びアモキシシリンの2剤併用時、並びにランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤併用時の第I相臨床試験が、国内において単回投与と反復投与で実施されたが、認められた変化は、臨床上問題になるものではないと考えられた。

審査センターは、本申請が3剤併用療法であることから、抗菌薬については*Hp*存在部位での推定薬物濃度を、消化管管腔からの浸透と血流からの分布の両面から、時間のファクターも含めて説明するように求め、推定薬物濃度が*Hp*に対するMIC以上であり、*Hp*の殺菌に十分な時間、胃粘膜及び胃粘液中の薬物濃度が維持されると推測されるとの回答を得たので、これを了承した。

また、各薬剤の血中移行により、全身性の副作用が懸念されるため、安全性の観点からの考査を求め、ランソプラゾールとアモキシシリンの薬物動態パラメーターは海外と国内とで同程度であり、クラリスロマイシンの海外での500mgの薬物動態パラメーターは国内での

400mgに相当することから、海外での3剤併用時の副作用は国内に外挿可能であると考えるとの回答を了承した。

各薬剤により消化管内移動速度が短縮される可能性は低いが、アモキシシリンとクラリスロマイシンの一部は、胃内から胃壁へと直接浸透するとの回答を踏まえて、食事が薬物動態に与える影響について説明を求めたところ、各薬剤について食前服用の場合と食後服用の場合とで薬物動態パラメーターに大きな差がみられなかったことから、服用時間を特に定めないとする回答を了承した。

薬物動態の検討に用いた測定方法、検出限界及び測定法のバリデーションについては、問題は認められなかった。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

##### [2剤併用国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験について]

本申請の臨床試験は、まず、ランソプラゾールとアモキシシリンの2剤併用療法について検討を行い、健常成人男性における単回・反復投与の第Ⅰ相試験により、両剤2倍量投与の安全性を確認した。

第Ⅱ相用量検討試験は、ランソプラゾールとアモキシシリンの用量組合せ4種類（ランソプラゾール30mg×1、又は2回、アモキシシリン500mg又は750mg×2回）で14日間の無作為割付試験をオープン試験（試験1）として行い、2剤の投与量とHp除菌率の用量相関性を確認した。この試験では、除菌後の潰瘍再発率（12カ月）が検討され、除菌成功例では失敗例に比較して胃・十二指腸潰瘍とも明らかに再発率が低下した（除菌成功例における再発率／除菌失敗例における再発率：胃潰瘍19.0%/79.8%、十二指腸潰瘍11.4%/76.2%）。

試験2、3では、試験1の結果から、ランソプラゾールの用量を30mg×2に固定して、2剤併用時のアモキシシリンの用量設定（750mg又は1,000mg×2）を行い、750mg×2回を最終的に選択した。しかしながら、この時点で、海外での臨床報告等、3剤療法が2剤療法より優れるという報告が多くなされたため、2剤での国内第Ⅲ相試験は実施せずに開発方針を変更し、海外での状況を参考にして、3剤併用療法に絞って国内の開発が進められた。

##### [3剤併用国内第Ⅰ相及び海外第Ⅲ相臨床試験について]

3剤併用国内第Ⅰ相試験では、ランソプラゾール30mg×2回／アモキシシリン1,000mg×2回／クラリスロマイシン400mg×2回での、7日間までの忍容性が確認されているが、副作用として下痢、軟便等の消化器症状が多く認められた。この結果と、海外での3剤療法の高いHp除菌率の結果を参考として、国内での第Ⅱ相試験は実施せず、クラリスロマイシンの用量設定も含めた3剤併用療法の除菌における有効性を検討する臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（①ランソプラゾール単独30mg×2回、②ランソプラゾール30mg×2回／アモキシシリン750mg×2回／クラリスロマイシン200mg×2回、及び③ランソプラゾール30mg×2回／アモキシシリン750mg×2回／クラリスロマイシン400mg×2回の3群、投与期間は7日間）が開始された。

申請者は、平成10年8月に出された「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（医薬発第739号）の通知を受けて、国内2剤併用第Ⅱ相試験及び3剤併用での海外臨床試験（比較試験）成績に基づき、3剤による除菌療法を申請したが、海外データの外挿が、国内と海外での第Ⅱ相ランソプラゾールとアモキシシリンの2剤併用療法の試験結果、臨床分離株の感受性及び薬物動態で可能と考えている。なお、3剤併用時のヒトでの薬物動態に関して、米国及び英国では検討されていないが、申請者はドイツでのデータを利用して外挿可能との判断をしている。

審査センターは、以下について申請者の回答を求めた。

1. 国内治験において採用したエントリー時におけるHp陽性の診断方法、Hp除菌成功の判定基準の詳細、及び国内治験での判定基準と海外治験で使用した診断・除菌判定の基準との整合性

2. 除菌成功と潰瘍再発率抑制の相関性
3. 除菌療法期間の設定根拠
4. 除菌後のPPI継続投与の必要性の有無
5. 胃潰瘍の除菌率が十二指腸潰瘍より高率である理由
6. 除菌後に増加するとされている逆流性食道炎及び食道癌（腺癌）に関する見解
7. 除菌耐性例におけるMICの変化
8. 海外データ26試験のうち4試験を、今回、申請資料に選択した根拠
9. 海外データの除菌対象疾患は十二指腸潰瘍が大半であり、国内の対象と異なることから、胃潰瘍に対するHp除菌を申請の効能・効果に含めることの妥当性
10. 3剤療法における有害事象の増加傾向、及び偽膜性大腸炎等、重篤な副作用の発現状況
11. 海外臨床データと国内臨床データのブリッジングについて

上記に対する申請者から回答と、審査センターの対応・判断は以下の通りである。

1. Hpの診断方法に関しては、既にいくつかのガイドラインが報告されており、国内治験がどの基準に基づいて実施されたかについて説明を求めた。臨床の場での迅速性を考慮し、迅速ウレアーゼテストであるCL0テストによって症例のスクリーニングを実施し、その後、培養法・組織診断法でHpの存在を確認したことであった。また、除菌判定については、除菌終了後、活動性潰瘍の治療が引き続き行われており、潰瘍治療終了後4週間以上の除菌判定時期を経過して、培養法・組織診断法のいずれもが陰性である場合に除菌成功と判定したとのことであり、国内での消化器学会のガイドラインに準じており了承した。  
また、海外治験での診断・除菌判定基準について、その内容を確認した。米国では、迅速ウレアーゼ検査により対象を選択し、培養法・組織診断法でHpの存在を確認し、除菌判定に関しては、培養法及び組織診断法で除菌終了後4週間以上の除菌判定時期を経過して判定していた。また英国では、迅速ウレアーゼ検査により対象を選択し、<sup>13</sup>C-尿素呼気検査でHp存在を確認し、除菌判定に関しては<sup>13</sup>C-尿素呼気検査で除菌終了後4週間以上経過して判定を実施していた。これら異なる判定方法での結果の解釈について見解を求めたが、同時に実施された他の判定法から、感染診断及び除菌診断の判断は妥当なものであるとの回答を了承した。
2. 本除菌療法の臨床的意義は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発率を減少させることである。このため、除菌成功と潰瘍再発抑制の相関性について治験で確認した。実際の治験においてこの関係が検討されたのは、国内2剤併用第Ⅱ相試験の試験1（ト-①）及び米国2～3剤併用6治療法第Ⅲ相比較試験（ト-④）のみである。2試験とも除菌成功例において潰瘍再発率が有意に低下していることが示され、除菌成功が潰瘍再発の危険性を減少させることが示された。
3. 国内治験は14日間投与で検討を行っており、また、現在、国内で実施中の3剤併用第Ⅲ相試験では7日間投与としている。これは、欧州では7日間投与が、米国では当初14日間投与が承認の用法・用量とされたことによる。その後、米国において10日間投与と14日間投与の比較試験（ト-⑥）が実施され、その結果、10日間投与での臨床効果は14日間と同等であることが示唆されたことから、除菌効果、副作用、耐性菌発現の可能性等を考慮して、本申請の用法・用量を7～10日間としたとの回答を了承した。
4. 国内治験のプロトコールにおいて、除菌療法終了後にPPIを継続投与することとした理由としては、崎田・三輪分類の活動期（A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>）の患者を対象としたため、及び現時点での潰瘍治療効果の最も強いと考えられる薬剤を使用したためであるとの回答を得た。PPIの継続投与の意義は、海外の比較試験では検証されていない。このため、添付文書には記載しないとの回答を了承した。
5. 胃酸分泌は、胃潰瘍患者において一般に十二指腸潰瘍患者に比して低く、PPIによって十分な胃酸分泌抑制が実現できるため、除菌率が高くなる可能性が考えられるとの回答を了承した。

6. Hp除菌成功後に逆流性食道炎の発生頻度が上昇するとの報告や、さらにBarrett上皮から食道癌（腺癌）が発生するとの報告があることから、国内治験症例における発生頻度について確認したところ、治験症例では逆流性食道炎の報告はないが、引き続き追跡調査を行うとの回答を了承した。また、逆流性食道炎によって食道癌（腺癌）が発症する可能性については、ランソプラゾール、アモキシシリソル及びクラリスロマイシンの併用による危険性でもあることから、臨床現場に適切に情報提供するよう指導した。
7. 除菌療法においては、最近特にクラリスロマイシンに対する耐性菌の出現が問題となっていることから、国内外での除菌失敗例での臨床分離株のMICについて尋ねたところ、国内例ではMICの測定は行われていないが、海外での除菌失敗例14例から分離された菌株についてMICが検討され、アモキシシリソルには耐性は認められなかつたが、12例においてクラリスロマイシン耐性が確認されたとの回答を了承した。
8. 海外4試験の選択根拠としては、すべて海外での申請においてpivotal studyとして用いられた3剤併用療法を含む試験であり、また、比較試験であるので申請資料とした。海外のすべての治験一覧を踏まえて検討した結果、当該4試験を選択したことは妥当と判断したとの回答を了承した。
9. 海外での治験対象が主に十二指腸潰瘍であった理由として、そもそも海外（欧米）においては、胃潰瘍に比べて十二指腸潰瘍の罹患率が明らかに大きいためであり、その原因は不明とされた。また、この十二指腸潰瘍中心の臨床データをもって、胃潰瘍に対する除菌効果を検討する妥当性を尋ねたが、除菌におけるランソプラゾール、アモキシシリソル及びクラリスロマイシン併用の作用機序等から問題はないと考えるとの回答があり、これを了解した。
10. 国内治験では、患者に対して、現在、2剤併用療法までの有害事象のデータしかないと、海外データにおいて、国内3剤併用第I相試験で認められたように、下痢・軟便等の頻度の増加が認められる。また、大量の抗菌剤投与による腸管内細菌叢の変化による偽膜性大腸炎の発生が報告されていることから、「重大な副作用」として偽膜性大腸炎があることを臨床現場に情報提供するよう指導した。また、ランソプラゾール、アモキシシリソル及びクラリスロマイシン併用の副作用として、下痢の発現率が高いが、下痢はアモキシシリソル及びクラリスロマイシンの抗菌作用と関連のある副作用であるため、患者に十分な情報提供をする必要があると審査センターは考え、その方策を尋ねたところ、患者への説明文書を作成するとの回答が提出されたので、これを了承した。さらに、高齢者の安全性は、65歳未満と65歳以上の2群間で行われていたため、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に合わせて年齢別の解析結果の提出を求め、特に高齢者で発現しやすい副作用や、特に副作用が発現しやすくなる年齢群は認められないとの回答を了承した。
11. 十二指腸潰瘍におけるランソプラゾールとアモキシシリソルの2剤併用療法における除菌率及び菌陰性化後の潰瘍の再発率は、ほぼ同程度であり、ブリッジングが可能と考えるとの回答を了承した。

さらに、臨床試験における医療統計的妥当性を裏付けるために、各試験において、目標症例数の設定根拠及び解析方法の記載が不十分なものについては、その旨を明確に記載させた。また、背景因子に偏りがみられ調整解析を行っている場合にはその詳細について説明させ、調整前と結果が大きく異なることを確認した。

国内第II相試験については、各試験ごとに治験実施計画書違反例一覧を表の形にまとめ、違反例の解析での取扱い及び採用理由を記載するとともに、中止・脱落例の解析での取扱いについても明確にさせた。また、有効性の評価において、有効性採用例（症例検討会で採用とされた症例）に対する解析及びITT解析（評価された全例）の2種類の解析結果を示していたことから、解析対象集団に関する説明を求めたところ、治験実施計画書では明確に規定していなかつたが、開封前に決定した解析計画の中で、有効性採用例に対する解析を主要な解析とし、主要評価項目についてはITT解析も行うこととした旨の回答を得た。ITT解析結果は主要な解析結果と異ならず、これらの回答を了承した。

国内第Ⅱ相試験（試験2及び3）では選択問題の観点から目標症例数を設定している点も踏まえて、2剤併用療法における臨床用量を胃・十二指腸潰瘍とともにランソプラゾール30mg×2回／アモキシシリソル750mg×2回と判断した根拠を説明させた。その結果、胃潰瘍については試験1でランソプラゾール及びアモキシシリソルに用量相関性が認められ、かつ試験2ではアモキシシリソル750mg群と1,000mg群とでほぼ同等のHp除菌率（それぞれ76.9%、74.0%）が得られたことから適切であると判断したとの回答を得た。一方、十二指腸潰瘍については、解析計画で臨床用量を選択問題として扱っている点を考慮すればランソプラゾール30mg×2回／アモキシシリソル1,000mg×2回が第一候補となるが、試験1及び3を通しての最低用量（ランソプラゾール30mg×1回／アモキシシリソル500mg×2回）と最高用量（ランソプラゾール30mg×2回／アモキシシリソル1,000mg×2回）の関係、並びに試験3において750mg群と1,000mg群とでほぼ同等のHp除菌率（それぞれ59.3%、60.7%）が得られた点が胃潰瘍の場合と類似しており、かつHp除菌のメカニズムが胃潰瘍との間で大差ないと考えられること等から適切であると判断したとの回答を得て、これらを了承した。

調査会においては、「ブリッジングが可能で、申請資料は評価可能であると判断する妥当性」、「ヘリコバクター・ピロリの菌陰性化判定根拠の妥当性」、「申請された用法・用量の妥当性」及び「日本人に対する3剤併用療法の安全性の問題」等の観点から審議が行われた。その結果、提出された資料からは、本剤の承認の可否を判断する根拠に乏しいため、主として以下のような点について申請者の見解を求めた。

- 1) 3剤併用の国内第Ⅲ相比較試験が進行中であるにもかかわらず、その結果を待たずして、海外データをもとに本申請を行った妥当性と根拠。
- 2) 進行中の3剤併用による国内第Ⅲ相比較試験のプロトコールを踏まえた上での、申請された投与期間、及び国内での至適用量が確認されていないクラリスロマイシンの投与量の妥当性。
- 3) 本併用療法の安全性に関して、①～③のデータの提出。
  - ①3剤併用の際の海外における高齢者及び低体重の患者における安全性データ。
  - ②海外及び国内における消化器系副作用の種類及び重篤度の再解析。
  - ③進行中の国内における3剤併用第Ⅲ相比較試験においてこれまでに報告されている有害事象。

以上の点について、申請者から以下のようないい回答がなされた。

- 1) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍に対してプロトンポンプインヒビター、アモキシシリソル及びクラリスロマイシンの3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌療法を適用することについては世界的コンセンサスが得られており、臨床現場における治療実態からみても、国内における適応外使用の早期是正に向けて、一刻も早く3剤の本療法に対する適応が認められることが必要とされている。また、1998年8月に外国臨床データの受け入れに関する通知が出され、海外データを加えた臨床データパッケージによる国内申請が可能となつた。そこで、米国及び英国の臨床試験成績を用いて、これまでに得られた国内の臨床試験成績のうち、ランソプラゾール、及びアモキシシリソルの2剤併用による第Ⅱ相用量設定試験成績とブリッジングすることにより、日本におけるランソプラゾール、アモキシシリソル及びクラリスロマイシンの3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌療法について科学的に評価することが可能と判断し、国内での3剤併用の第Ⅲ相比較試験が進行中ではあるが、その結果を待たずして申請を行つた。
- 2) 今回申請した投与期間である「7日～10日」は、米国及び英国における3剤併用療法の成績を科学的根拠としており妥当なものである。現在国内で進行中の第Ⅲ相比較試験は7日間投与で実施されているが、至適投与期間が7日あるいは10日のいずれであるのかの判断は、7日間投与と10日間投与を直接比較した臨床試験成績がなく、国内3剤併用の試験

成績もないことから困難である。

クラリスロマイシンの用法・用量については人種間による肝代謝機能の差異及び体格差を考慮し、米国及び英国における承認用量である1日1000mgは、日本人では1日800mgに相当すると考え設定した。ヘリコバクター・ピロリ除菌療法におけるクラリスロマイシンの国内での至適用量については現在進行中の第Ⅲ相比較試験の中で検討中である。

- 3) 米国における3剤併用の安全性データの検討では、自他覚的副作用発現頻度は体重49.9kg未満の患者で50%(5/10)、49.9kg以上の患者で30.6%(126/412)、体重68.0kg未満の患者で35.2%(37/105)、68.0kg以上の患者で29.7%(94/317)、年齢65歳以上の患者で41.2%(28/68)、65歳未満の患者で29.1%(103/354)であったが、これらのうち下痢の発現頻度に関しては、体重別及び年齢別の解析で大きな差は認められなかった。  
海外及び国内における消化器系の副作用（「関連なし」以外のすべて）の解析では、下痢の発現頻度は、ランソプラゾール、アモキシシリソルの2剤併用療法では、国内3.4%(20/572)、米国6.9%(9/131)、米国及び英国での3剤併用療法で13.7%(75/548)であった。

進行中の国内での3剤併用第Ⅲ相比較試験における中間報告では、下痢は発現頻度が6.7%(31/462)及び軟便発現頻度が8.7%(40/462)であり、これまでに報告された有害事象の中に、重篤なものはなく、また、これまでに報告されていない新たな有害事象はない。

これらの回答を検討した結果、

- ・クラリスロマイシンの至適用量が設定されていないことを含めて、単剤に対する用量を明記し、それぞれに効能を追加することは、臨床現場で混乱が生じる可能性が懸念される。
  - ・低体重患者及び繰返し投与患者に対する安全性、耐性菌の出現及び長期投与された症例における有効性・安全性を含めた至適投与期間等についての検討を市販後調査の中で実施する必要がある。
- とされた。

また、調査会は、申請者に、①3剤併用療法の副作用及び投与期間について適切な情報伝達を行い、患者に対しては適切な情報伝達及び十分な服薬指導を行うこと、②3剤併用の「効能・効果」は「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌」であり、各薬剤は「ヘリコバクター・ピロリの除菌」又は「除菌の補助（胃内pHの調節）」を行っているにすぎない。したがって、「潰瘍の治療」あるいは「潰瘍の再発防止」については、国内において検証されていないことを、臨床現場及び患者に十分に情報提供すること、等を指導した。

### 3. 医薬品特別部会及びその後の審査センターにおける審査の概要

前述の通り、本申請品目は、新医薬品第四調査会において審議が行われ、申請資料中にクラリスロマイシンを含む3剤併用の国内臨床データがないこと、クラリスロマイシンの臨床推奨用量が設定されていないことが問題とされた。

しかしながら、本申請の場合、2剤併用療法における国内及び海外での用量設定試験でのブリッジングがなされ、国内でのランソプラゾール及びアモキシシリソルの至適用量は検証されており、クラリスロマイシンの追加により臨床有効性に関しては2剤併用よりも3剤併用の方が除菌率の上昇が期待されることを海外臨床試験成績から科学的に推測可能であることから、単剤の効能追加と同時に申請されたパック製剤（組合せ製剤）のみに「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」の効能を認め、承認しても差し支えないとの結論に達し、平成11年8月9日の医薬品特別部会へ下記の承認条件を付した上で、上程された。なお、単剤の組合せへの効能追加は、国内3剤併用第Ⅲ相比較試験の成績が提出されてから、継続審議とすることとされた。

### [承認条件]

- 現在進行中の国内第Ⅲ相比較試験成績の結果を、速やかに規制当局に報告するとともに、同試験成績をふまえ、適切に用法・用量の見直しを行い、必要であれば、用法・用量の変更のための承認申請を行うこと。
- ランソプラゾール、アモキシリン及びクラリスロマイシンの3剤併用に対する有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要をふまえて、十分な市販後調査を実施すること。

平成11年8月9日、医薬品特別部会では、クラリスロマイシンの臨床推奨用量が設定されていないこと、及び、クラリスロマイシンを固定用量としたパック製剤（組合せ製剤）の有効性と安全性が審議された。医薬品特別部会は、クラリスロマイシンの国内第Ⅲ相比較試験が実施されていたことから、試験終了後にヘリコバクター・ピロリ除菌率からランソプラゾール、アモキシリン及びクラリスロマイシン3剤併用除菌療法におけるクラリスロマイシンの臨床推奨用量を設定するように指示した。ランソプラゾール、アモキシリン及びクラリスロマイシン各剤の用法・用量が設定された後、これら各剤の承認事項一部変更承認申請をも含めて、再度審議することとされた。

平成12年4月20日に申請者より国内3剤併用第Ⅲ相比較試験結果が審査センターに提出された。

平成11年11月に新医薬品第四調査会は廃止されたことから、提出された国内3剤併用第Ⅲ相比較試験の成績については、審査センターにおいて審査を行った。また、今回の審査では各単剤の効能追加の審査のみを行うことで、審査センターと申請者は合意した。

### [3剤併用国内臨床試験について]

3剤併用国内第Ⅰ相試験では、ランソプラゾール30mg×2回／アモキシリン1,000mg×2回／クラリスロマイシン400mg×2回での、7日間までの忍容性が確認されているが、副作用として下痢、軟便等の消化器症状が多く認められた。この結果と、海外での3剤療法の高いHp除菌率の結果を参考として、国内での第Ⅱ相試験は実施せず、クラリスロマイシンの臨床用量の検討も含め、3剤併用療法の除菌における有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（①A群：ランソプラゾール単独30mg×2回、②B群：ランソプラゾール30mg×2回／アモキシリン750mg×2回／クラリスロマイシン200mg×2回、及び③C群：ランソプラゾール30mg×2回／アモキシリン750mg×2回／クラリスロマイシン400mg×2回の3群、投与期間は7日間）が開始された。本試験は平成11年8月時点では継続中であり、Hp除菌率については平成12年6月頃、除菌後の潰瘍再発率については平成13年4月頃に成績が報告される予定であった。今回国内での3剤併用 Hp除菌率が求められたので、その結果をもとに、クラリスロマイシンの用量を設定することとなった。

3剤併用での臨床試験成績は以下の通りである。

胃潰瘍280例（A群：55例、B群：116例、C群：109例）、十二指腸潰瘍256例（A群：51例、B群：98例、C群：107例）の計536例が治験に組み入れられた。基本解析対象集団による解析では、胃潰瘍97.5%（273/280）、十二指腸潰瘍97.3%（249/256）、治験実施計画書適合例による解析では胃潰瘍78.9%（221/280）、十二指腸潰瘍84.4%（216/256）が対象として採用された。また安全性の解析対象集団は全例が採用された。

治験薬の服薬状況は胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれの薬剤群においても良好であった。

胃潰瘍におけるHp除菌率は基本解析対象集団ではA群：0%（0/48）、B群：87.5%（84/96）、C群：89.2%（83/93）であり、3剤併用群が有意にHp除菌率が高かった（いずれも  $p \leq 0.0001$ ）。

また、クラリスロマイシンの用量検討のために重視した治験実施計画書適合例では、B群：87.4%（76/87）、C群：88.6%（78/88）であり、有意な差は認められなかった（ $p=0.9777$ ）。

十二指腸潰瘍におけるHp除菌率は基本解析対象集団ではA群：4.4%（2/45）、B群：91.1%

(82/90)、C群：83.7% (82/98) であり、3剤併用群が有意にHp除菌率が高かった（いずれも  $p \leq 0.0001$ ）。また、治験実施計画書適合例では、B群：90.7% (78/86)、C群：82.0% (73/89) であり、B群の除菌率がわずかに高かったが、有意な差は認められなかった ( $p=0.1476$ )。

安全性に関して、胃潰瘍では副作用のうち、自他覚的随伴症状は、A群：29.1% (16/55)、B群：30.2% (35/116)、C群：36.7% (40/109)、臨床検査値異常変動の頻度は、A群：20.0% (11/55)、B群：27.6% (32/116)、C群：28.4% (31/109) であった。一方、十二指腸潰瘍では副作用のうち、自他覚的随伴症状は、A群：31.4% (16/51)、B群：31.6% (31/98)、C群：36.4% (39/107)、臨床検査値異常変動の頻度は、A群：23.5% (12/51)、B群：21.4% (21/98)、C群：26.2% (28/107) であった。胃潰瘍、十二指腸潰瘍とともに、自他覚的随伴症状は、下痢及び軟便などの消化器症状であり、軽度又は中等度であった。胃潰瘍のC群、十二指腸潰瘍のB群で各1例重度が認められた。臨床検査値異常変動は、肝機能 (GOT, GPT等) の上昇であったが、いずれも軽度又は中等度であった。

本治験で認められた重篤な有害事象は、胃潰瘍では、治験薬投与期間中に胃癌4例、冠動脈疾患1例、大腿骨骨折1例、大腸癌1例の計7例、治験薬投与終了後に胃癌2例、出血性胃潰瘍2例、大腸癌1例、胃潰瘍1例の計6例に認められた。十二指腸潰瘍では、治験薬投与期間中には重篤な有害事象はみられず、治験薬投与終了後に大腸癌（脾癌を合併）1例、悪性リンパ腫1例が認められた。これらの有害事象と治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」であった。また、治験期間中に死亡例はみられなかった。

以上の結果より、Hp除菌効果の評価において重視した基本解析対象集団において、3剤療法 (B群、C群) のHp除菌率は、A群に比較して有意に ( $p \leq 0.0001$ ) 高いことが検証された。また、クラリスロマイシンの用量検討で重視した治験計画書適合例におけるHp除菌率は、胃潰瘍では400mg 2回が88.6% (78/88) と200mg 2回の87.4% (76/87) であり、十二指腸潰瘍では、200mg 2回が90.7% (78/86) と400mg 2回の82.0% (73/89) であった。また、安全性においては両群間に大きな相違はみられなかった。

#### 【クラリスロマイシンの臨床推奨用量について】

申請者は国内第Ⅲ相試験の結果と、海外での臨床試験及びメタアナリシスの結果をもとにクラリスロマイシンの臨床推奨用量について検討し、「通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）、アモキシシリソルとして1日1500mg（力価）及びランソプラゾールとして1日60mgを2回に分けて、3剤同時に7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、忍容性に応じて適宜1日400mg（力価）まで減量することができる」と設定した。これに対し、審査センターは、クラリスロマイシンの用量設定に関しては、提出された資料より①通常1日800mg、年齢、症状に応じて1日400mgまで減量可能、②通常1日400～800mg、③通常1日400mg、年齢、症状に応じて1日800mgまで增量可能、の設定が可能と考え、検討するよう申請者に求めた。申請者は、「通常1日800mg、1日400mgまで減量可能」とするのが、妥当であると回答し、設定根拠としては、国内第Ⅲ相比較試験において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍とともに400mg、800mgで除菌効果を有することが検証できたこと、及び、①海外データの日本への外挿、②海外でのメタアナリシスの成績からは、Hp除菌療法は全体的には1000mg/日が妥当であること、③抗菌剤の用量設定の考え方では、より確実に除菌するためには安全性に問題がなければ高用量を選択することが可能であること、④文献的には不完全なHp除菌は菌耐性化を招くと報告されている通り、今回の国内第Ⅲ相試験においても除菌失敗例から採取されたHpでは、クラリスロマイシンに対する耐性化が急速に進行していたこと、非感受性化したHpにはクラリスロマイシンの高用量投与が確実な除菌につながることなどである。

審査センターは、安全性が400mgと800mgでほぼ同じであり、最近クラリスロマイシンに対する菌耐性化が臨床上問題になっていることなどから、Hp除菌を確実に実施するために、クラリスロマイシンの臨床推奨用量は、1日800mgが妥当であると判断している。下痢などの消化器障害による忍容性が懸念される場合には除菌効果が確認されている400mgまで減量できるとするのは妥当と判断するが、減量に関しては、用法・用量に関する使用上の注意の項に、高齢者やクラリスロマイシンの投与歴のある患者で副作用が強かった症例では、1日

400mgの低用量も可能という記載が妥当ではないかと判断している。

#### [国内臨床試験でのピロリ菌感染の判定基準及び除菌判定基準について]

本治験における治験開始時のHp存在診断及び除菌判定時（治験薬投与終了1ヶ月後）のHp検出方法は、国内第Ⅱ相試験と同様に、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（1995）」を参考に規定している。すなわち、治験開始時には迅速ウレアーゼ試験で陽性であった症例を対象としたが、同時に実施した培養法及び組織診断法の結果がいずれもHp陰性であった場合には有効性評価から除外した。また、除菌判定は、治験薬投与終了4週後以降に行った培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性であった場合に、Hp除菌成功と判定している。

日本、米国及び英国とも迅速ウレアーゼ試験により対象を選択し、感染の診断は培養法、組織診断法又は<sup>13</sup>C尿素呼気試験における陽性の確認により行われている。除菌の判定は、日本、米国及び英国とも除菌治療終了4週間以上経過した時点で実施し、日本と米国は培養法及び組織診断法であり、英国は<sup>13</sup>C尿素呼気試験で行われている。これらはいずれも各国のガイドライン等を参考に規定したものであり、若干の相違はあるものの、おおむね類似していると考えられる。したがって、本試験で採用したHp検出方法は、海外の臨床試験成績を使用する上で科学的に妥当であると考えられる。

#### [3剤併用除菌療法の国内での安全性について]

本試験での自他覚的随伴症状及び臨床検査値異常変動の発現頻度を国内でのランソプラゾール／アモキシシリソの2剤併用療法の臨床試験（安全性評価対象例数：512例）と比較した。3剤療法と2剤療法の臨床試験での副作用頻度の比較において、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍とともに臨床検査値異常変動の発現頻度はほぼ同程度であったのに対し、下痢及び軟便等の自他覚的随伴症状の発現率は3剤療法に多く認められた。最も多く認められた症状である軟便の発現頻度は、3剤療法では胃潰瘍12.4%（28/225）、十二指腸潰瘍15.1%（31/205）に対し、2剤療法では胃潰瘍1.4%（4/228）、十二指腸潰瘍3.2%（9/284）であった。

海外での3剤療法の3試験と比較すると、副作用発現率は、国内3剤療法C群：胃潰瘍36.7%（40/109）、十二指腸潰瘍36.4%（39/107）、米国3剤療法：31.0%（131/422）であり、下痢、味覚異常の頻度もほぼ同程度であり、国内3剤療法のクラリスロマイシン高用量群の自他覚的副作用の発現頻度は、海外の3剤療法の臨床試験と比較して高いものではないと考えられた。

#### [プロトンポンプインヒビターのExtensive MetabolizerにおけるHp除菌率について]

PPIの代謝に関する酵素CYP2C19に関して、Extensive Metabolizer(EM)の患者でPPIの血中濃度が低く除菌率が低下するとの報告がある。このため、Hp除菌失敗例においてその原因として抗菌剤に対する耐性化のほかに、EMであるか否かの検討も必要と考える。今回の治験でEMの検討がなされたのか申請者に尋ねたところ、検討していないとの回答が提出された。そこで、EMにおける用量については、市販後に除菌失敗例を対象に検討する必要があると審査センターは考えている。

#### 効能・効果・用法・用量、「使用上の注意」の案とその設定理由

本剤の投与期間は申請時は7～14日間としていたが、国内第Ⅲ相比較試験が7日間で実施され、そのHp除菌率は約90%であり、米国の10日間投与の除菌率、及び英国の7日間投与の除菌率と同様であったことから、日本における3剤併用による投与期間は7日間としても、米国及び英国と同様のHp除菌効果が得られると申請者は判断した。

審査センターは、国内第Ⅲ相比較試験の結果などから、変更後の効能・効果、用法・用量は妥当であると判断している。

使用上の注意（案）、及び添付文書（案）については、申請者が現在検討中であり、後日報告する。

1) 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1-1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

国内第Ⅱ相までの臨床試験について

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、一部に不適合

(注)があったほかは、薬事法施行規則第18条の4の3に規定する基準（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考える。

(注)治験実施計画書からの逸脱、申請資料中の数値の転記ミス等。

医薬品機構より報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、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。

国内第Ⅲ相臨床試験について

後日報告。

1-2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

国内第Ⅱ相までの臨床試験及び海外臨床試験について

GCP評価会議の結果、国内及び海外で実施された臨床試験は「適合」とされた。

国内第Ⅲ相臨床試験について

後日報告。

3. 審査センターとしての総合評価

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査の結果、以下の条件を付し、本剤を承認して差し支えないと判断している。

[承認条件（案）]

○タケプロンカプセル15、同30

1. 市販後調査によって、安全性に関するデータを集積すること。（案）。

○アモリンカプセル125、同250及び細粒

1. 市販後調査によって、安全性に関するデータ並びにアモキシシリソルペニシリンに対する耐性菌の出現についてのデータを集積すること。（案）。

○クラリス錠200、クラリシッド錠200mg

1. 市販後調査によって、安全性に関するデータ並びにクラリスロマイシンに対する耐性菌の出現についてのデータを集積すること。また、最近クラリスロマイシンに対する菌耐性化が報告されていることから、クラリスロマイシンに対する耐性菌の出現については、中間解析の結果を速やかに規制当局に報告すること（案）。

平成12年7月17日

審査報告（2）

【販売名】： タケプロンカプセル15、同30  
アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠250、同カ  
ブセル、サワシリン錠250、同カブセル、アモキシシリソル「ト  
ーワ」、アモビシリンカプセル250、ワイドシリン細粒200  
クラリス錠200、クラリシッド錠200mg

【一般名】： ランソプラゾール、アモキシシリソル、クラリスロマイシン

【申請年月日】： 平成11年2月16日、平成12年7月7日  
(製造(輸入)承認事項一部変更承認申請)

【申請者】： ランソプラゾール 武田薬品工業株式会社  
アモキシシリソル 武田薬品工業株式会社、協和発酵工業株式会社、  
昭和薬品化工株式会社、東和薬品株式会社、  
大洋薬品工業株式会社、明治製菓株式会社  
クラリスロマイシン 大正製薬株式会社、ダイナボット株式会社

【効能・効果】及び【用法・用量】：

タケプロンカプセル15、同30：（下線部は審査報告(1)より変更された箇所）

【効能・効果】 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

【用法・用量】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃  
潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。  
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の場合

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

アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒：（下線部は審査報告(1)より変更された箇所）

【効能・効果】 アモキシシリソル感性の大腸菌、变形菌（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、肺炎球菌及びブドウ球菌による下記感染症

- 敗血症、細菌性心内膜炎
- 気管支炎、肺炎、咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、耳癆、鼻竇
- 乳腺炎、リンパ節炎、骨髓炎、骨膜炎
- 胆管炎、胆のう炎、急性膵炎
- 腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋病
- 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎
- 眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫
- 毛のう炎、膿皮症、膿瘍、癌、よう、痤瘡、膿瘍、蜂窓織炎、感染粉瘤、瘰疬、梅毒
- 創傷及び手術後の二次感染
- 歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎

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】

アモキシシリソルとして、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

通常、成人にはアモキシシリソとして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。

パセトシン錠250、同カプセル、サワシン錠250、同カプセル、アモキシシリソカプセル「トーワ」、ワイドシン錠細粒200、アモビシンカプセル250：(下線部今回追加)

【効能・効果】

アモキシシリソ感性の大腸菌、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、ブドウ球菌及び梅毒トレボネーマによる下記感染症

- 敗血症、細菌性心内膜炎
- 気管支炎、肺炎、咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、耳癆、鼻竇
- 乳腺炎、リンパ節炎、骨髄炎、骨膜炎
- 胆管炎、胆のう炎、急性膵炎
- 腎孟腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋疾、梅毒
- 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎
- 眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫
- 毛のう炎、膿皮症、膿瘍、瘻、よう、痤瘡、膿瘍、蜂窓織炎、感染粉瘤、瘭疽、褥瘡
- 創傷及び手術後の二次感染
- 歯根膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智歯周囲炎、歯槽骨炎

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

(の効能・効果は、パセトシンカプセル、サワシン錠250、同カプセル、アモキシシリソカプセル「トーワ」のみ)

【用法・用量】

アモキシシリソとして、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

通常、成人にはアモキシシリソとして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。

クラリス錠200、クラリシッド錠200mg：(下線部は審査報告(1)より変更された箇所)

【効能・効果】

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

- 毛囊炎、瘻、瘻腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、瘭疽、化膿性爪廻炎、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]

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

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）、アモキシシリンとして1日1500mg（力価）及びランソプラゾールとして1日60mgを2回に分けて、3剤同時に7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。

[特記事項] : 優先審査

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門協議を行った。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、アモキシシリン製剤に関しては、協和発酵工業株式会社、昭和薬品化工株式会社、東和薬品株式会社、大洋薬品工業株式会社、明治製菓株式会社の各社と大正製薬、ダイナボット及び武田薬品との間に共同開発契約が締結されたことから、平成12年7月7日にこれら各社からヘリコバクター・ピロリ(Hp)感染の効能・効果及び用法・用量の承認事項一部変更申請がなされた。

[クラリスロマイシンの臨床推奨用量について]

審査センターはクラリスロマイシンの用量として、「通常1日800mg、1日400mgまで減量可能」とするのが妥当ではないかと考えていた。しかし、専門委員より、提出されたデータからは、400mgと800mgで有効性・安全性ともに有意差はないものの、安全性の面から800mgを臨床推奨中心用量とする根拠に乏しく、400mgを臨床推奨中心用量とするのが望ましいのではないかとの意見が出された。

さらに、クラリスロマイシンの用量は「通常1日400mg」とし、必要に応じて除菌効果が確認されている用量まで「適宜増量」できるような記載が望ましいとの意見が専門委員より出された。また、「1日800mgまで適宜増量できる」と記載するためには、クラリスロマイシン400mgよりも800mgの方が、菌の耐性化が少ない、又は、耐性菌に対しても除菌効果が認められるとの根拠が必要ではないかとの意見が出された。申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験成績では、クラリスロマイシン400mgよりも800mgの方が、菌の耐性化が少ないとはいせず、また耐性菌に対しても除菌効果が認められることは明らかとはならなかったと回答した。したがって、これらの臨床試験成績からは、非感受性化したHpにはクラリスロマイシンの高用量投与が確実な除菌につながるとの結論は得られなかつたものの、*in vitro*においては、アモキシシリンの用量が一定の場合、クラリスロマイシンの用量に依存してHpへの抗菌活性が高くなることが交差力価測定法により示されるとのデータ (*in vitro*試験で得られた成績の再整理) が提出された。よって、クラリスロマイシンの投与量を増すことによりHpを殺菌する確率が高くなることは推定できると申請者は考察した。

以上を踏まえて、申請者は、クラリスロマイシンの用法・用量は、「通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）、アモキシシリンとして1日1500mg（力価）及びランソプラゾールとして1日60mgを2回に分けて、3剤同時に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。」と変更すると回答した。審査

センターは、クラリスロマイシンに対するHpの耐性化が臨床上の問題となっていること、ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンでのHp除菌に失敗した場合には、臨床現場では、本3剤併用での除菌を再度試みることはほとんどないことから、Hp除菌を確実に実施するためにクラリスロマイシンの用法・用量を1日400mgとし、「適宜增量」を記載することは適切であると判断し、回答を了承した。

#### [国内臨床試験でのピロリ菌感染の判定基準及び除菌判定基準について]

国内第Ⅲ相臨床試験で使用されたピロリ菌感染の判定基準及び除菌判定基準は、日本消化器病学会「*Helicobacter pylori*治療ガイドライン(1995)」、日本ヘリコバクター学会での「*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン(2000.6月)」、日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会（ヘリコバクター・ピロリ委員会）からの「*Helicobacter pylori*除菌療法におけるclarithromycin(CAM)及びamoxicillin(AMPC)のブレイクポイント制定に関する報告書(2000.6月)」のいずれの観点から見ても妥当との審査センターの判断に同意したが、MIC測定法における接種菌量の違いが当該試験成績に影響を及ぼす可能性がないことを確認する必要があるとの助言が専門委員より出された。申請者は、一般的に接種菌量が多いほど抗菌薬のMIC値が大きくなることは想定されるが、国内第Ⅲ相試験と同じ接種菌量でHp標準株のMICを測定した場合のCAMのMIC値は、日本化学療法学会の報告書と同じ接種菌量を採用している米国臨床検査ガイドラインにおけるHp標準株のQuality Controlの範囲内であることから、接種菌量の違いがMIC測定値に及ぼす影響はほとんどないと回答し、審査センターはこれを了承した。

#### [3剤併用除菌療法の国内での安全性について]

3剤併用での国内での安全性は海外の3剤療法の臨床試験と比較してほぼ同様であると審査センターは判断した。これに対して、抗菌薬の1剤、1剤ごとの安全性は副作用発現頻度で10%程度であるが、2剤併用の本除菌療法にあっては、30%以上の副作用発現頻度が現れることは理解でき、また、これらの副作用には重篤なものは認められないとし、審査センターの判断に専門委員は同意した。なお、3剤併用除菌療法の安全性、薬剤感受性については市販後に調査することを承認条件とするとの審査センターの判断は、専門委員から支持された。

#### [プロトンポンプインヒビターのExtensive MetabolizerにおけるHp除菌率について]

PPIの代謝に関連した酵素CYP2C19に関して、Extensive Metabolizer(EM)の患者でPPIの血中濃度が低く除菌率が低下するとの報告があることから、本剤の市販後調査において、除菌失敗例でのEM(特にhomoかheteroか)、PMを検討するよう申請者を指導するとの審査センターの判断に、専門委員は同意した。申請者より適切な市販後調査計画の骨子が提出されたことから、審査センターはこれを了承した。

#### [除菌前に内視鏡検査を必須とし、悪性疾患の除外を義務づける必要性について]

国内第Ⅲ相臨床試験では治験開始後6例に胃癌が認められており、うち3例については治験開始前に実施した胃生検の結果が治験開始後に判明して悪性所見が確認され、他の3例は治験薬投与後の観察期間における内視鏡検査により胃癌が確認されている。よって、添付文書上で適切な情報提供することが望ましいとの審査センターの判断に、専門委員は同意した。申請者は、使用上の注意の「その他の注意」に「本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること」と記載し、治験中に胃癌が確認されたことは、Hp除菌療法を実施する際の主治医への注意喚起が必要と考えられるので、本情報については、医療従事者向けの情報提供材料に記載し、伝達すると回答し、審査センターはこれを了承した。

## 効能・効果・用法・用量とその設定理由

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者で、*Hp*感染が明らかな患者に対して、ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン各単剤それぞれでは、*Hp*除菌を行うことは不十分であることが明らかである。しかしながら、これらの3剤を組み合わせることによって、ランソプラゾールによる胃内pHの上昇は、アモキシシリンの胃内での分解を抑制し、クラリスロマイシンの抗菌作用を高め、アモキシシリンとクラリスロマイシンの*Hp*に対する相加・相乗的除菌効果の上昇をもたらす。国内第Ⅲ相比較試験の結果からも、3剤併用による*Hp*に対する除菌効果が明らかとなった。これらの成績は併用療法による除菌効果を裏付けるものであり、各単剤のみでの除菌効果を裏付けるものではない。そのため、用法・用量の記載は「成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる」と、併用する薬剤の用量も明記させた。

また、3剤併用による*Hp*に対する除菌効果は、アモキシシリン単独、クラリスロマイシン単独で検証されたものではない。そのため、感染症に対する単独療法とは明らかに区別する必要があることから、アモキシシリン、クラリスロマイシンの効能・効果は、既承認の一般感染症に対する単独療法の記載（例えば、本剤感性の○○菌、○○菌及び○○菌による下記感染症）とは分け、別に項を設けて記載させた。

## 2. 資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### 1) 国内第Ⅲ相臨床試験についての適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

審査センターにおいて薬事法第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、一部に不適合（治験実施計画書からの逸脱等）があったほかは、薬事法施行規則第18条の4の3に規定する基準（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、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) 国内第Ⅲ相臨床試験についての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、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。

## 3. 総合評価

医薬品医療機器審査センターは、3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌療法に関する安全性のデータは、ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンを供給するメーカーが協力して、市販後に集積することが望ましいと考え、以下の承認条件を付し、承認して差し支えないと判断している。

### 【承認条件】

○タケプロンカプセル15、同30

1. 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。

○アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠250、同カプセル、サワシリソ錠250、同カプセル、アモキシシリンカプセル「トーワ」、アモビシリンカプセル250、ワイドシリソ細粒200

1. 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並びにアモキシシリンに対するヘリコバクター・ピロリ耐性菌の出現についてのデータを集積すること。

○クラリス錠200、クラリシッド錠200mg

1. 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並びにクラリスロマイシンに対するヘリコバクター・ピロリ耐性菌の出現についてのデータを集積すること。また、最近クラリスロマイシンに対するヘリコバクター・ピロリ菌耐性化が報告されていることから、クラリスロマイシンに対する耐性菌の出現については、中間解析の結果を速やかに規制当局に報告すること。

4. 再審査期間

本剤は、既承認の薬剤へ新効能、新用量を追加する承認事項一部変更承認申請であるので、今回申請された効能・効果、用法・用量について、再審査期間は4年が適当と考える。

平成12年8月7日  
医薬安全局審査管理課

審査報告書（2）

【審査品目】 販売名：タケプロンカプセル15、同30  
アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠  
250、同カプセル、サワシリン錠250、同カプセル、アモキシ  
シリンカプセル「トーワ」、ワイドシリン細粒200、アモピシリ  
ンカプセル250  
クラリス錠200、クラリシッド錠200mg  
一般名：ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン  
【申請年月日】 平成11年2月16日、平成12年7月7日  
【申請者】 武田薬品工業株式会社、大正製薬株式会社、ダイナボット株式会社、協和  
発酵工業株式会社、昭和薬品化工株式会社、東和薬品株式会社、明治製薬  
株式会社、大洋薬品工業株式会社

【審査結果】

今回追加の用法・用量を以下の通り改めた上、承認して差し支えない。

タケプロンカプセル15、同30：

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の場合

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

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

アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒、パセトシン錠250、同カプセル、サワシリン錠  
250、同カプセル、アモキシシリンドカプセル「トーワ」、ワイドシリン細粒200、アモピシリ  
ンカプセル250：

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

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。

クラリス錠200、クラリシッド錠200mg：

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

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。

2. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について〔通知（平成5年8月25日薬務第725号）〕の第1の2（1）イ（ア）に該当する医薬品（平成12年9月22日承認）

版 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等（注3）	再審査期間 (注1)	備 考
アモリンカプセル125 アモリンカプセル250 アモリン細粒 ペセトシンカプセル ペセトシン錠250 サワシリソンカプセル サンワシリソン錠250 ワイドシリソン細粒200 アモキシシリソンカプセル「トーワ」 アモピシリソンカプセル250	武田薬品工業(株) 協和发酵工業(株) 昭和薬品化工(株) 明治製菓(株) 東和薬品(株) 大洋薬品工業(株)	アモリカプセル125:1カプセル中、アモキシリソンを125mg(力価)含有するカプセル剤 アモリカプセル250、アモキシリソンカプセル「トーワ」、アモリカプセル250:1カプセル中、アモキシリソンを250mg(力価)含有するカプセル剤 ペセトシンカプセル、サリソルカプセル:1カプセル中、アモキシリソンを250mg(力価)又は250mg(力価)含有するカプセル剤 ペセトシン錠250、サリソル錠250:1錠中、アモキシリソンを250mg(力価)含有する錠剤 アモリソル錠:1g中、アモキシリソンを100mg(力価)含有する細粒剤 ワイドシリソン細粒200:1g中、アモキシリソンを200mg(力価)含有する細粒剤 新列能医薬品 （「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」の効能・効果及びその用法・用量の追加である。従来の効能・効果は別紙2） (グラム陽性・陰性菌に作用する抗菌剤：613)	4 年	再審査の対象は、「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染」の効能・効果及びその用法・用量である。 規制区分 指定医薬品 要指示医薬品 承認条件は「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並びにアモキシリソンに対するヘリコバクター・ピロリ耐性菌の出現についてのデータを集積すること。」

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示（又は指定）する期間。

(注2) 薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第14条第1項第3号イ（1）ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の11第1号の（ ）内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

2. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2 (1)イ(ア)  
に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
グラリス錠200 グラリシット錠200mg	大正製薬(株) ダイナボット(株)	1錠中、クリスマシンを200mg(力値)含有する錠剤  新効能医薬品 (「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」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「一般感染症：クリスマシンのアレルギー性のアドリコン酸属、レサ球菌属(腸球菌を除く)、ペプストレプトコッカス属、ブランハイ・ガラリス、インクエイザ・菌、カンピロバクター属、マイコプラズマ属、クラジニア属による下記感染症 ○毛嚢炎、・、・腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、・疽、化膿性爪甲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性・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症 ○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プラズマ感染症 (主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの：614)	4年	再審査の対象は「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「一般感染症：クリスマシンのアレルギー性のアドリコン酸属、レサ球菌属(腸球菌を除く)、ペプストレプトコッカス属、ブランハイ・ガラリス、インクエイザ・菌、カンピロバクター属、マイコプラズマ属、クラジニア属による下記感染症 ○毛嚢炎、・、・腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、・疽、化膿性爪甲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性・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症 ○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プラズマ感染症 (主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの：614)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

2. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について〔通知（平成5年8月25日薬発第725号）〕の第1の2 (1) イ (ア) に該当する医薬品（平成12年9月22日承認）

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3) (注1)	再審査期間 (注1)	備考
タケプロンカプセル1.5 タケプロンカプセル3.0	武田薬品工業(株)	<p>新効能医薬品 (「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」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「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」である。)</p> <p>(消化性潰瘍：232)</p>	<p>4年</p> <p>規制区分</p>	<p>再審査の対象は「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果及びその用法・用量である。</p> <p>承認条件は「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。」</p>

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示（又は指定）する期間。

(注2) 薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の11第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

アモリンカプセル125  
アモリンカプセル250  
アモリン細粒  
ペセトシンカプセル  
ペセトシン錠250  
サワシリンカプセル  
サワシリン錠250  
ワイドシン細粒200  
アモキシシンカプセル「トーウ」  
アモピシンカプセル250

<武田薬品工業(株)>  
<協和発酵工業(株)>  
<昭和薬品化工(株)>  
<明治製菓(株)>  
<東和薬品(株)>  
<大洋薬品工業(株)>

<従来の効能・効果>

「アモキシシン感性の大腸菌、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、ブドウ球菌及び梅毒トレポネーマ<sup>\*</sup>による下記感染症

- 敗血症、細菌性心内膜炎
- 気管支炎、肺炎、咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、中耳炎、耳<sup>†</sup>、鼻<sup>‡</sup>、
- 乳腺炎、リンパ節炎、骨髓炎、骨膜炎
- 胆管炎、胆のう炎、急性胰炎
- 腎孟腎炎、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋病、骨盤膜炎
- 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮旁結合織炎、
- 眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫
- 毛のう炎、膿皮症、膿痂疹、よう、瘡、膿瘍、蜂織炎、感染粉瘤、疽、褐瘍
- 創傷及び手術後の二次感染
- 歯齦膿瘍、急性顎炎、顎骨周囲炎、智齒周囲炎、歯槽骨炎

(\*:ペセトシンカプセル、サワシリンカプセル、サワシリン錠250、アモキシシンカプセル「トーウ」)

別紙 3

クラリス錠200  
クラリシッド錠200mg

<大正製薬(株)>  
<ダイナボット(株)>

承認条件は

「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並びにクラリスロマイシンに対するヘリコバクター・ピロリ耐性菌の出現についてのデータを集積すること。また最近クラリスロマイシンに対するヘリコバクター・ピロリ菌耐性化が報告されていることから、クラリスロマイシンに対する耐性菌の出現については、中間解析の結果を、速やかに規制当局に報告すること。」