

衛研発 第 2906 号

平成 13 年 6 月 25 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下記のとおり報告する。

記

販売名 ピロニック（原薬）、ピロニック錠 100mg（製剤）

一般名 尿素（<sup>13</sup>C）

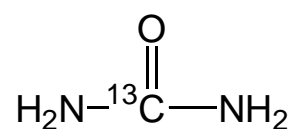
有効成分名 尿素（<sup>13</sup>C）

申請者名 大日本製薬株式会社

申請年月日 平成 10 年 11 月 27 日

剤型・含量 内用素錠・1 錠中、尿素（<sup>13</sup>C）100mg 含有

化学構造



化学名 日本名 <sup>13</sup>C-尿素  
英名 <sup>13</sup>C-urea

分子式 <sup>13</sup>CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O

分子量 61.05

特記事項 なし

審査担当部 審査第三部

## 審査結果

平成 13 年 6 月 25 日作成

販売名           ピロニック（原薬）、ピロニック錠 100mg（製剤）  
一般名           尿素（<sup>13</sup>C）  
有効成分名       尿素（<sup>13</sup>C）  
申請者名         大日本製薬株式会社  
申請年月日       平成 10 年 11 月 27 日

### 審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告されることが妥当と判断した。

### 効能・効果

ヘリコバクター・ピロリの感染診断

### 用法・用量

通常、成人には尿素（<sup>13</sup>C）として 100mg（1 錠）を空腹時に 1 回経口投与する。

### [標準的な <sup>13</sup>C-尿素呼気試験法]

- 1) ピロニック服用前に呼気を採取する。
- 2) ピロニック錠 100mg（1 錠）を、水約 50mL とともに空腹時に服用する。ただし、錠剤をつぶしたり、口腔内で噛み砕いたり、水に溶解したりせず、そのまま速やかに服用する。
- 3) 服用後直ちに口腔内を水で 2～3 回うがいをして吐き出し、口腔内に残存する尿素（<sup>13</sup>C）を排除する。
- 4) 水でうがいの後は左側臥位の姿勢を 5 分間保ち、その後は座位の姿勢を保つ。
- 5) ピロニック服用後所定の時間に呼気を採取する。
- 6) 服用前と服用後の呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>（<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> 比）を測定し、その変化量（<sup>13</sup>CO<sub>2</sub><sup>0/00</sup>）を算出し、判定する。

# 審査報告(1)

平成 13 年 5 月 7 日作成

## 1. 品目の概要

販売名 ピロニック（原薬）、ピロニック錠 100mg（製剤）  
一般名 尿素(<sup>13</sup>C)  
有効成分名 尿素(<sup>13</sup>C)  
申請者名 大日本製薬株式会社  
申請年月日 平成 10 年 11 月 27 日（原薬：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）  
剤形・含量 内用素錠・1 錠中、尿素(<sup>13</sup>C) 100mg を含有する。  
申請時効能又は効果  
胃内ヘリコバクター・ピロリ感染の診断  
申請時用法及び用量  
通常、成人には尿素(<sup>13</sup>C)として 100mg を空腹時に 1 回経口投与する。  
特記事項 なし

## 2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

### 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

近年、胃内 *Helicobacter pylori*（以下、*H. pylori*）と慢性胃炎や消化性潰瘍との関連性が示唆されており、また、平成 6 年には、米国 NIH の Consensus Development Conference において、「*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍は、初発再発を問わず、胃酸分泌抑制剤に加え抗菌剤治療を導入する」よう勧告が出されている。*H. pylori* 感染の診断法には、胃内視鏡検査時に得られる生検組織を用いる方法として、培養法、組織学的検査（鏡検法）、迅速ウレアーゼ試験などの方法が、並びに生検組織を必要としない方法として、抗 *H. pylori* 抗体測定法、及び天然に存在する非放射性の安定同位体である <sup>13</sup>C で標識された尿素（以下、尿素(<sup>13</sup>C)）を用いる尿素呼気試験がある。このうち、尿素呼気試験は、*H. pylori* のもつ強力なウレアーゼ活性を利用した以下の原理に基づいている。すなわち、尿素(<sup>13</sup>C)を内服した際、胃内に *H. pylori* が存在する場合には、その尿素(<sup>13</sup>C)は *H. pylori* の有するウレアーゼにより二酸化炭素 (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>) とアンモニアに分解され、この発生した <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> が血液を介して速やかに呼気中に排泄されることから、呼気中の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 濃度を測定することによって、胃内 *H. pylori* の存在を検出するというものである。他の診断法と比べた時の尿素呼気試験のメリットとして、内視鏡を必要としない非侵襲性の診断法であるので患者の負担が少ないこと、操作が簡便であること、生検組織を用いた診断法では検査部位が胃の局所に限定されるのに対して、本法では胃全体における *H. pylori* の診断が可能であること、及び *H. pylori* は発育が比較的遅いため培養法では診断に時間を要するが、本法では短時間での診断が可

能であることが挙げられる。一方、デメリットとしては、培養法とは異なり、*H. pylori* 存在の直接的な証明法ではないこと、及びプロトンポンプインヒビター、抗生物質等、一部の薬剤の服用中又は服用中止直後には偽陰性となる場合が少なくないことが挙げられる。

大日本製薬株式会社では、尿素( $^{13}\text{C}$ )に関して、原薬及び製剤の品質、規格及び安定性に関する検討、並びに動物での毒性試験、一般薬理試験、薬物動態試験及び国内臨床試験が実施され、これらの成績をもって、今般、原薬「ピロニック」の輸入承認申請及び製剤「ピロニック錠 100mg」の製造承認申請がなされたものである。

なお、*H. pylori* の感染診断のための尿素呼気試験に用いる尿素( $^{13}\text{C}$ )製剤は、平成 8 年以降、米国及び欧州諸国で承認されており、本邦においても、大塚製薬株式会社の「ユービット」が平成 11 年 6 月に承認されている。

#### ロ. 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

原薬「ピロニック」(尿素( $^{13}\text{C}$ ))は、天然の一酸化炭素( $^{13}\text{C}$ 含有率 1.1%)を濃縮して得た高純度の $^{13}\text{CO}$ を原料として合成される。赤外吸収スペクトル(臭化カリウム錠剤法)において、 $\text{CO}$ 伸縮振動及び $\text{CN}$ 伸縮振動は、尿素ではそれぞれ $1605\text{cm}^{-1}$ 及び $1465\text{cm}^{-1}$ に観測されるが、本薬ではそれぞれ $1573\text{cm}^{-1}$ 及び $1434\text{cm}^{-1}$ に観測される。また、質量スペクトル(EI法)において、本薬の分子イオンピークは $m/z$  61に観測され、元素分析値、核磁気共鳴スペクトル等とともに、本薬の構造を支持する結果であった。本薬は水に極めて溶けやすく、また、25℃では75%RH以上で吸湿し、85%RH以上では潮解する。本薬 11ロットについて、粉末X線回折の測定を行った結果、結晶多形は認められなかった。

製剤「ピロニック錠 100mg」は、1錠中に「ピロニック」100mgを含む素錠であり、口腔内常在細菌のウレアーゼによる誤診断を避けるために口腔内では崩壊せず、かつ胃内では速やかに溶解するよう設計したとされている。

原薬の規格試験項目として、性状( )、確認試験( )、融点、純度試験( )、乾燥減量、強熱残分及び含量( )が設定され、また、製剤の規格試験項目として、性状( )、確認試験( )、重量偏差試験、崩壊試験及び含量( )が設定されている。

医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)は、申請者に対して、質量分析装置及び赤外分光分析装置を用いた呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 分析法について詳細に説明した上で、各装置のバリデーションデータを示すよう求めた。それに対して、申請者から以下の回答が提出された。すなわち、尿素呼気試験とは、本剤服用前後での呼気中の $\text{CO}_2$ について $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比( $^{12}\text{CO}_2$ 濃度に対する $^{13}\text{CO}_2$ 濃度の比率から、PDB炭酸カルシウム国際標準

物質における  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  比を減じた値として示される)を測定し、 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比の差(以下、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ )から *H. pylori* 感染の診断を行うものであるが、この  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比を測定する際に、質量分析装置又は赤外分光分析装置が用いられる。EI 法による質量分析装置を用いる場合には、 $m/z$  45 ( $^{13}\text{CO}_2$ )及び44 ( $^{12}\text{CO}_2$ )の分子イオンピークの強度の比から、また、赤外分光分析装置を用いる場合には、波数  $2280\text{cm}^{-1}$  ( $^{13}\text{CO}_2$  由来 CO 伸縮振動)及び  $2380\text{cm}^{-1}$  ( $^{12}\text{CO}_2$  由来 CO 伸縮振動)の吸収強度の比から、それぞれ  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比を算出する。5% $\text{CO}_2$  ガス ( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比-25.81 ~ 12.89‰)を組み合わせ用いて、第 III 相臨床試験及び追加第 III 相臨床試験に用いられた質量分析装置及び赤外分光分析装置のバリデーションを行った結果、質量分析法(以下、MS)での検出限界及び赤外分光法(以下、IR)での検出限界はそれぞれ 0.95‰及び 1.1‰、日内再現性の精度はそれぞれ相対標準偏差 0.46 ~ 1.58%及び 0.34 ~ 1.00%、日内再現性の真度はそれぞれ相対誤差 0.57 ~ 7.87%及び 1.2 ~ 7.9%、日差再現性の精度はそれぞれ相対標準偏差 0.38 ~ 1.58%及び 0.34 ~ 1.11%、並びに日差再現性の真度はそれぞれ相対誤差-0.39 ~ 7.87%及び-1.2 ~ 9.2%であった。また、MSにより2%及び3% $\text{CO}_2$  ガスを用いて  $\text{CO}_2$  濃度の精度に対する影響についての検討を行ったところ、 $\text{CO}_2$  濃度が2%以上の場合では測定値の精度に  $\text{CO}_2$  濃度の影響はみられなかった。一方、IRにより1.5 ~ 5% $\text{CO}_2$  ガスを用いて検討を行った結果では、 $\text{CO}_2$  濃度が1.8%以上あれば、測定値の精度に顕著な差はみられなかった。以上の回答を得て、審査センターはこれを了承した。

原薬における乾燥減量は、申請時には規格として設定されていなかったが、本薬が吸湿性を示すことから、審査センターは乾燥減量を原薬の規格として設定するよう申請者に求めたところ、適切に規格化されたことから、これを了承した。また、製剤における  $^{13}\text{C}$  純度が、申請時には規格設定されていなかったことから、審査センターは製剤での  $^{13}\text{C}$  純度を規格に設定しない妥当性を申請者に尋ねたところ、申請者から、 $^{13}\text{C}$  純度は原薬で規格化していることから製剤においては規格化する必要はないと考えるものの、製剤中の尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の確認のために、新たに質量分析法による確認試験を製剤の規格に追加設定するとの回答が得られたことから、これを了承した。

更に、審査センターは、本薬の原料となる  $^{13}\text{CO}$  を製造する際に、放射性同位体である  $^{14}\text{C}$  が  $^{13}\text{C}$  とともに濃縮される可能性はないか申請者に尋ねた。これに対して、申請者から、 $^{13}\text{CO}$  製造中に分子量の同じ分子は同じ濃縮率で濃縮されると仮定した場合、原薬の質量スペクトル (APCI 法) における  $m/z$  61、62、63 及び 64 (プロトン化分子イオン) の各ピーク強度の実測値(順に  $0:1:3.3 \times 10^{-2}:1.6 \times 10^{-1}$ )、並びに各元素の天然での同位体存在比 ( $^{12}\text{C}:^{13}\text{C}:^{14}\text{C} = 1:1.1 \times 10^{-2}:1.4 \times 10^{-12}$ 、 $^{16}\text{O}:^{17}\text{O}:^{18}\text{O} = 1:3.8 \times 10^{-4}:2.0 \times 10^{-3}$ 、 $^{14}\text{N}:^{15}\text{N} = 1:3.7 \times 10^{-3}$ 、 $^1\text{H}:^2\text{H} = 1:1.5 \times 10^{-4}$ ) から計算すると、本薬の製造原料である  $^{13}\text{CO}$  中の  $^{14}\text{C}$  の存在度は  $^{13}\text{C}$  の  $2.1 \times 10^{-11}$  に過ぎないことから、事実上問題にならないレベルと考えるとの回答が得られたことから、審査センターはこれを了承した。

その他、審査センターは、実測値に基づいた原薬の規格値の見直しの必要性、本薬の強

制分解生成物の検索方法及び強制分解条件の妥当性等について、申請者に説明を求めたところ、いずれの点についても、規格値の変更を含めて適切な説明及び対応がなされたことから、これらを了承した。

以上の審査の結果、審査センターは、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

## 八. 安定性に関する資料

原薬に関して、密栓した褐色ガラス瓶中、25℃、60%RHでの長期保存試験（36カ月）が実施され、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。この結果から、原薬を気密容器中で室温保存する時、原薬は長期間安定であると判断された。

製剤に関して、最終包装形態（アルミ分包）で25℃、60%RHにおける長期保存試験（36カ月）が実施され、硬度の僅かな低下傾向が認められた他は、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。以上の結果から、最終包装形態の製剤は、通常の流通条件下で長期間安定であると判断された。

## 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

本薬は<sup>13</sup>Cで標識された尿素であるが、<sup>13</sup>Cは天然に存在する非放射性の安定同位体であり、人体内に投与されても放射性同位元素<sup>14</sup>Cのような放射線障害の危険はないものとされている。

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与で実施されている。概略の致死量はラットで2,000mg/kg以上、イヌで1,000mg/kg以上とされている。ラットにおいて本薬に起因すると考えられる変化は認められていない。イヌでは一過性の嘔吐、一過性の白血球数の増加、並びに一過性の好中球比率の上昇及びリンパ球比率の低下が認められている。

反復投与毒性試験は、尿素（<sup>12</sup>C）を対照にラット及びイヌを用いて4週間の経口投与で実施されている。ラット（本薬62.5～1,000mg/kg/日投与又は尿素（<sup>12</sup>C）1,000mg/kg/日）では、尿検査において本薬群及び尿素（<sup>12</sup>C）群で尿沈渣中の白血球数増加、並びに尿素（<sup>12</sup>C）群でカリウム及びクロール総排泄量の低値、更に血液生化学的検査において本薬群及び尿素（<sup>12</sup>C）群でLDHの高値、並びに本薬群で総蛋白の低値が認められている。しかし、これらの変化はごく少数例で認められたものであり、用量相関性もみられず、また、関連する臓器に病理組織学的変化も認められないことから、毒性学的に問題となる変化ではないと考察されている。また、ラット4週間反復経口投与後の2週間回復性試験（本薬1,000mg/kg/日投与又は尿素（<sup>12</sup>C）1,000mg/kg/日投与）では、尿検査において本薬群で潜血陽性及び尿沈渣中の赤血球数増加、血液学的検査において尿素（<sup>12</sup>C）群で血小板数の低値、血液生化学的検査において本薬群及び尿素（<sup>12</sup>C）群でカリウムの低値、更に器官重量に関して本薬群で甲状腺の重量低値及び尿素（<sup>12</sup>C）群で腎臓の重量低値がみられているが、

いずれの変化も、投与期間中に認められないこと、軽度な変化であること、及び関連する臓器に病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的に問題となる変化ではないと考察されている。イヌ（本薬 20～500mg/kg/日投与又は尿素（<sup>12</sup>C）500mg/kg/日投与）では、一般状態に関して本薬群及び尿素（<sup>12</sup>C）群で軟便及び嘔吐の発現頻度の増加、尿検査において本薬群及び尿素（<sup>12</sup>C）群で潜血反応、並びに本薬群で尿量の高値、血液学的検査において本薬群でヘモグロビン値の高値、及び尿素（<sup>12</sup>C）群でヘマトクリット値の高値、血液生化学的検査において本薬群で尿酸の低値、βグロブリン比の高値及び総蛋白の高値、更に器官重量に関して本薬群及び尿素（<sup>12</sup>C）群で副腎の重量低値、本薬群で子宮及び腎臓の重量高値、並びに尿素（<sup>12</sup>C）群で脳の重量低値がみられている。溶媒対照群以外のすべての投与群で軟便が、並びに溶媒対照群及び本薬 100mg/kg/日群以外のすべての投与群で嘔吐の発現が観察され、本薬の消化器系に対する影響が示唆されている。しかしながら、本薬 100mg/kg/日以下の投与群の少数例に認められた軟便及び嘔吐については、いずれも一過性の変化であり、溶媒投与群でもしばしばみられる程度の発現頻度であったことから、毒性所見とは判断されていない。また、軟便及び嘔吐以外の変化については、いずれも偶発的变化と考察されている。ラット及びイヌにおける血漿中ピロニック濃度は、雌雄ともに投与量の増加に伴い上昇し、本薬 500mg/kg/日群の血漿中ピロニック濃度は、尿素（<sup>12</sup>C）500mg/kg/日群の血漿中尿素濃度（内因性尿素濃度を除外）と同程度の値を示している。また、本薬及び尿素（<sup>12</sup>C）のいずれの投与群においても、血漿中濃度に性差は認められていない。以上、ラット及びイヌの反復投与毒性試験においては、本薬と尿素（<sup>12</sup>C）の毒性に差が認められず、また、本薬の無毒性量はラットで 1,000mg/kg/日以上、イヌで 100mg/kg/日とされている。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて実施されている。ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験のいずれにおいても、最高用量の 1,000mg/kg/日の投与で雌雄親動物の生殖能、胎児の発生及び発育、出生児の発育及び生殖能等に影響は認められていない。また、ウサギの胚・胎児発生に関する試験においても、最高用量の 1,000mg/kg/日の投与で胎児の発生及び発育に影響は認められていない。これらのことから、無毒性量はいずれの試験においても 1,000mg/kg/日とされている。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス及びラットを用いた小核試験において、本薬はいずれも陰性の結果が得られている。

依存性試験及び抗原性試験は、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び一般薬理試験において中枢神経系及び免疫系器官に影響がみられなかったことから、実施されていない。また、本剤は臨床では単回投与されること及び変異原性試験で変異原性が認められなかったことから、がん原性試験は実施されていない。

審査センターは、ラット 4 週間反復投与毒性試験で認められた尿中カリウムの低値とラ



ット回復性試験において認められた血漿中カリウムの低値との関連性について、申請者に説明を求めた。申請者からは以下の回答を得た。すなわち、尿中カリウム排泄量の低下は、カリウムの摂取不足、下痢及び嘔吐による尿以外の経路でのカリウムの喪失、糸球体又は尿細管機能の低下、アルドステロンの分泌低下、被験物質の抗アルドステロン作用等により起こると考えられるが、ラット 4 週間反復投与毒性試験において、については摂餌量に変化がなかったことから、については下痢及び嘔吐がみられなかったことから、については病理組織学的検査において腎臓に異常はみられなかったこと及び血漿中の BUN、クレアチニン等に異常がみられなかったことから、それぞれ関連性が否定される。更に、尿素がアルドステロンの分泌低下を引き起こすことや尿素自身が抗アルドステロン作用を有することは知られていないことから、及びについても関連性が否定される。更に、回復性試験でみられた血漿中カリウムの低値は、毒性学的に意味のある変化とは考えられないことを踏まえると、ラット 4 週間反復投与毒性試験で認められた尿中カリウムの低値と回復性試験において認められた血漿中カリウムの低値の間には関連性はなく、いずれも偶発的に生じたものとする。以上の回答を審査センターは了承した。

審査センターは、イヌ単回投与毒性試験において認められた一過性の 1 回の嘔吐を本薬の消化管に対する影響としているにもかかわらず、イヌ 4 週間反復投与毒性試験の 100mg/kg/日群以下でみられた嘔吐を毒性所見と判断しなかったことの妥当性について、申請者に説明を求めた。それに対して、申請者は以下のとおり回答した。すなわち、イヌ 4 週間反復投与毒性試験では、本薬 20mg/kg/日群の 6 例中 1 例で 3 日間嘔吐がみられたが、100mg/kg/日群 6 例ではみられていないこと、また、イヌにおいては偶発的に生じ得る範囲内の発現頻度であることから、20mg/kg/日群でみられた嘔吐を毒性所見とは判断しなかった。しかしながら、本薬又は尿素 ( $^{12}\text{C}$ ) 500mg/kg/日群では嘔吐発現頻度に明らかな増加が認められたことから、これは毒性所見と判断し、更に単回投与毒性試験でみられた本薬 500mg/kg 群及び 1,000mg/kg 群の全例(各群雌雄 1 例ずつ)での嘔吐も、投与量からみて、本薬によるものとするのが妥当であると判断した。以上の回答を得て、審査センターはこれを了承した。

更に、審査センターは、イヌ 4 週間反復投与毒性試験において、20mg/kg/日群及び 100mg/kg/日群でそれぞれ 6 例中 1 例及び 4 例に 1 回ずつ軟便がみられているが、これらを「イヌで偶発的にみられるもの」と判断しているにもかかわらず、500mg/kg/日群で認められた軟便を本薬によるものとする判断していることから、この判断の違いについての根拠を説明するよう申請者に求めたところ、申請者から以下の回答を得た。すなわち、軟便は一般状態の変化として観察されることから、施設間でその判断基準に著しい差はないと考えて、イヌにおける軟便の発現頻度について、本試験の実施施設、申請者の研究所等の 3 施設における背景データ(反復投与毒性試験での対照群の軟便発現状況)を検討したところ、軟便の発現頻度は施設間や動物のロット間によってかなりの違いがみられたが(例えば、軟便がみられた試験の発生頻度は施設によって 30% から 71% まで開きがある)そのうち、

背景データ数が最も豊富で、かつ軟便のみられた試験発生頻度が最も高い施設での軟便発現状況を対照データとして、本薬のイヌ 4 週間反復投与毒性試験における軟便発現状況について改めて考察した。対照とした機関において、対照群の 10～25%に軟便が発現した試験の割合は全試験の 37%、30～50%に発現した試験は全試験の 26%、及び 60～75%に発現した試験は全試験の 8%であり、また、軟便がみられた各試験において、軟便を示した動物での最大発現日数が 1～2 日であった試験は 45%、3～5 日であった試験は 32%、6～10 日であった試験は 11%、及び 11 日以上であった試験は 11%であるが、それに対して、本薬のイヌ 4 週間反復投与毒性試験での軟便発現率は、溶媒対照群で 10 例中 0 例 (0%)、本薬 20mg/kg/日群で 6 例中 1 例 (16.7%)、100mg/kg/日群で 6 例中 4 例 (66.7%) 及び 500mg/kg/日群で 10 例中 7 例 (70.0%)、並びに尿素 ( $^{12}\text{C}$ ) 500mg/kg/日群で 10 例中 9 例 (90.0%) であり、また、軟便を示した動物での最大発現日数は、本薬 20mg/kg/日群で 1 日、100mg/kg/日群で 1 日及び 500mg/kg/日群で 18 日、並びに尿素 ( $^{12}\text{C}$ ) 500mg/kg/日群で 10 日であったことから、軟便発現率及び最大発現日数からみて、本試験における本薬 20mg/kg/日群及び 100mg/kg/日群でみられた軟便は偶発的なもの、並びに本薬 500mg/kg/日群及び尿素 ( $^{12}\text{C}$ ) 500mg/kg/日群でみられた軟便は本薬投与に起因するものとの判断は妥当であると考え。以上の回答を得たことから、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、生殖発生毒性に関して、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、全児死亡母動物 (溶媒対照群 20 例中 1 例、並びに本薬 62.5mg/kg/日群 16 例中 3 例) に胸腺の萎縮がみられていることから、胸腺萎縮が妊娠に及ぼす影響について毒性学的考察を申請者に求めた。それに対して、申請者は以下のとおり回答した。すなわち、ラットにおいては母動物の胸腺萎縮が妊娠、分娩及び哺育に及ぼす影響は知られていないが、一般に胸腺の萎縮はストレスにより発現することが知られていること (Greaves P, "Histopathology of Preclinical Toxicity Studies", Elsevier (Amsterdam), p.111, 1990) 及び本試験において胸腺萎縮がみられた母動物に分娩又は哺育異常がみられていることを考慮すると、全児死亡母動物ではストレスが他の母動物より強く作用した結果、胸腺の萎縮が惹起されたものであり、また、児の死亡は分娩又は哺育の異常に起因した変化と推定される。以上の回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ラット及びイヌの 4 週間反復投与毒性試験での曝露量 (無毒性量) とヒトの曝露量 (最大臨床用量。本薬の場合、100mg) とを比較して、ヒトでの安全性について考察するよう申請者に求めたところ、申請者は、以下のとおり回答した。すなわち、ラットに無毒性量下限値 (1,000mg/kg/日) の本薬を投与した際の血漿中濃度 (投与 1 時間後又は 2 時間後の高い方) は投与初日で 391.6～562.8 $\mu\text{g/mL}$  及び投与 28 日で 696.4～802.0 $\mu\text{g/mL}$  であるが、ヒトでの 100mg 経口投与時の曝露量は、最高血清中濃度として 3.2～3.7 $\mu\text{g/mL}$  であり (へ項参照)、ラットでのこの血漿中濃度はヒト曝露量に比較して 110～250 倍と十分に高いレベルにあることから、本薬の臨床使用において毒性学的に特に問題はないと考える。また、イヌにおいても、無毒性量 (100mg/kg/日) での血漿中濃度は投与

初日で 111.3 ~ 129.0 $\mu$ g/mL 及び投与 28 日で 100.0 ~ 130.0 $\mu$ g/mL であり、ヒト曝露量に比較して 27 ~ 41 倍であること、並びに毒性量の 500mg/kg/日投与では軟便及び嘔吐が認められたのみであったことから、本薬の臨床使用において特に問題はないと考える。以上の回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

以上の結果より、審査センターでは本薬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と判断した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本申請においては、一般薬理試験成績のみが添付資料として提出されている。効力を裏付ける薬理試験としては、尿素呼気試験の原理及び動物試験成績に関する公表論文 10 報が参考として引用された。*H. pylori* はヒトの胃内に棲息し、強力なウレアーゼ活性をもつという特徴を有している。本薬を経口投与した時、胃内に *H. pylori* が存在する場合は、そのウレアーゼ活性により本薬が  $^{13}\text{CO}_2$  と  $\text{NH}_3$  に分解され、発生した  $^{13}\text{CO}_2$  が血液を介して速やかに呼気中に排泄される。尿素呼気試験は、この  $^{13}\text{CO}_2$  濃度を測定することにより *H. pylori* 感染を診断する方法である。ヒトから分離された *H. pylori* をシロイタチ及びブタに感染させ、標識化尿素を投与して呼気の分析を行った結果、それぞれ感染動物と非感染動物とで呼気中に排泄された標識化  $\text{CO}_2$  濃度に差が認められることが報告されている (McColm AA, et al., *Rev. Esp. Enf. Dig.* **78** (Suppl. 1): 97, 1990、Meyer-Roosberg K, et al., *Gut* **34**: 594, 1993 )。

一般薬理試験としては、一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、血液系及び腎機能に対する作用が検討されている。呼吸・循環器系に関しては、麻酔イヌに対する本薬 300mg/kg の静脈内投与で、呼吸数の一過性増加、平均血圧の一過性下降後上昇、心拍数の一過性増加傾向、総頸動脈血流量の一過性増加後一過性減少及び中心静脈圧の上昇を示した。また、左心室収縮期圧の一過性下降後上昇、左心室拡張終期圧の上昇、左心室+dP/dt<sub>max</sub>の一過性の増加及び左心室 -dP/dt<sub>max</sub>の一過性の減少が認められた。更に、心電図に対しては、この投与量で、RR 間隔の一過性短縮後延長、PR 間隔の延長、QTc 間隔の一過性延長及び R 波の一過性減高後増高が認められた。モルモット摘出心房を用いた *in vitro* 試験において、本薬は  $10^{-2}\text{M}$  で心房収縮力を軽度ではあるが有意に増大させた。しかしながら、この濃度は、ヒトにおける本薬 100mg (臨床用量) 服用時の最高血清中濃度 (3.5 $\mu$ g/mL、すなわち  $5.7 \times 10^{-5}\text{M}$ 、へ項参照) の 175 倍である。また、消化器系に対しては、本薬 1,000mg/kg の経口又は十二指腸内投与により、マウス及びラットで小腸炭末輸送の促進、並びにラットで胃液・胃酸分泌抑制作用が認められた。しかしながら、ラットでこれらの作用が認められた際の最高血清中濃度は、ラットに 1,000mg/kg を経口投与した時の最高血漿中濃度が  $8 \times 10^{-3}\text{M}$  であったとの報告 (檜原兼人ら、*薬理と治療* **26**: 1345, 1998) に基づくと、ヒトにおける本薬 100mg 服用時の最高血清中濃度 (へ項参照) の 140 倍と見積られる。一方、これら以外の試験項目においては、1,000mg/kg 又は  $10^{-2}\text{M}$

までの本薬により特記すべき作用は認められていない。

以上より、本薬の呼吸・循環器系及び消化器系に対する作用は高用量・高濃度でしか認められなかったことから、ヒトに投与する際、臨床用量において問題となる副作用が発現する可能性は低いと判断された。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の吸収に関して、ラット (n=3) における検討では、尿素 ( $^{14}\text{C}$ ) 2mg/kg を静脈内投与した後の血漿中放射能濃度は 2 相性で減少し、半減期 (以下、 $t_{1/2}$ ) は  $\alpha$  相 2.0 時間 (算出時間範囲 5 分 ~ 10 時間) 及び  $\beta$  相 3.5 時間 (同 10 ~ 24 時間) であった。また、同用量を経口投与した場合、血漿中放射能濃度は、投与後 30 分に最高濃度 (以下、 $C_{\max}$ )  $1.96 \pm 0.10 \mu\text{g eq./mL}$  に達した後、 $\alpha$  相  $t_{1/2}$  2.1 時間 (算出時間範囲 30 分 ~ 10 時間) 及び  $\beta$  相  $t_{1/2}$  3.4 時間 (同 10 ~ 24 時間) で 2 相性に減少し、静脈内投与時におけるそれとほぼ同様に推移した。

本薬の分布に関して、ラット (n=3) に尿素 ( $^{14}\text{C}$ ) を 2mg/kg 経口投与した場合、脳及び眼球中放射能濃度は投与後 4 時間で最高濃度に達したが、それ以外の組織中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の最高濃度到達時間 (以下、 $T_{\max}$ ) である投与後 30 分において最も高かった。各組織での最高濃度は、薬物投与部位である消化管を除くと、腎臓及び膀胱で血漿中濃度 ( $1.68 \pm 0.54 \mu\text{g eq./mL}$ ) の 3.5 倍及び 2.9 倍であり、その他の組織では血漿中濃度以下であった。また、消化管、膀胱及び脳以外の組織では、組織中濃度はそれぞれ最高値に達した後、血漿中濃度とほぼ平行して減少したが、膀胱での濃度は投与後 8 時間まで血漿中濃度より 2 ~ 10 倍高い濃度で推移し、脳での濃度は投与後 30 分から投与後 8 時間までに  $0.14 \pm 0.03$  倍から  $1.36 \pm 0.03$  倍に増大した。しかしながら、投与後 24 時間では、大腸及びハーダー腺に低濃度の放射能が認められた以外は、すべての組織で測定信頼限界未満に低下し、72 時間では大腸及びハーダー腺でも組織中濃度が測定信頼限界未満に低下した。組織中放射能回収率で比較すると、投与後 30 分では、消化管を除くと、筋肉が投与量の  $29.2 \pm 10.8\%$  と最も大きく、次いで皮膚 ( $9.2 \pm 3.2\%$ )、血液 ( $5.0 \pm 1.6\%$ )、腎臓 ( $2.9 \pm 1.1\%$ )、肝臓 ( $2.4 \pm 0.6\%$ ) の順であり、その他の組織中回収率は 1.0% 以下であった。組織中放射能回収率は経時的に減少し、投与後 24 時間では  $0.02 \pm 0.01\%$  であった。妊娠 19 日目の雌性ラット (n=3) に尿素 ( $^{14}\text{C}$ ) を 2mg/kg 経口投与した場合の胎児及び胎盤中濃度は、投与後 30 分で、いずれも母体血漿中濃度 ( $2.41 \pm 0.14 \mu\text{g eq./mL}$ ) の 1/2 前後であった。また、投与後 24 時間では、胎児及び胎盤中濃度は母体血漿中濃度とほぼ等しく、いずれも 30 分値の 5% 前後に低下した。全身オートラジオグラフィーにより胎児体内での分布を検討した結果、投与後 30 分において、胎児中には脳を除いてほぼ均一に母体血液中濃度より低い放射能が認められた。胎児の脳中濃度は更に低く、母体の脳中濃度とほぼ同程度であった。

本薬の代謝に関して、ラット (n=3) に尿素 ( $^{14}\text{C}$ ) 2mg/kg を経口投与した場合、投与後 30 分及び 8 時間の血漿中並びに投与後 24 時間までの尿中には未変化体のみが認められ

たことから、本薬はほとんど代謝されないことが示唆された。

本薬の排泄に関して、ラットに尿素 ( $^{14}\text{C}$ ) 2mg/kg を静脈内又は経口投与した場合 (いずれも  $n = 3$ ) の投与後 96 時間までの放射能排泄率は、静脈内投与では尿中に投与量の  $91.1 \pm 2.1\%$ 、糞中に  $0.3 \pm 0.1\%$  及び呼気中に  $4.7 \pm 1.6\%$  であり、一方、経口投与ではそれぞれ  $95.1 \pm 3.5\%$ 、 $1.2 \pm 0.6\%$  及び  $3.5 \pm 0.5\%$  であった。授乳期ラット (分娩後 10~11 日目、 $n = 3$ ) に尿素 ( $^{14}\text{C}$ ) 2mg/kg を経口投与した時の乳汁中放射能濃度は、投与後 30 分で  $1.31 \pm 0.13 \mu\text{g eq./mL}$  と測定時点中で最も高い値を示した後、投与後 8 時間では 30 分値の 20% 以下、24 時間では 30 分値の 5% 以下、及び 48 時間では測定信頼限界未満まで低下した。乳汁中濃度は、投与後 30 分では血漿中濃度の  $0.80 \pm 0.02$  倍であったが、投与後 4~24 時間では血漿中濃度を上回り、投与後 4 時間では  $1.38 \pm 0.20$  倍、及び 24 時間では  $3.50 \pm 0.55$  倍であった。

ヒトでの検討として、健常成人男子に、朝の空腹時に本剤 50mg、100mg 及び 200mg を単回経口投与した後 (各群 *H. pylori* 抗体価陽性又は陰性各 6 例)、経時的に血清中未変化体濃度を測定したところ、抗体価陽性 50mg 投与群及び抗体価陰性 50mg 投与群、抗体価陽性 100mg 投与群及び抗体価陰性 100mg 投与群、並びに抗体価陽性 200mg 投与群及び抗体価陰性 200mg 投与群において、 $C_{\max}$  はそれぞれ  $1.7 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$  ( $T_{\max} 83 \pm 35$  分) 及び  $2.7 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  ( $T_{\max} 40 \pm 7$  分)  $3.2 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$  ( $T_{\max} 45 \pm 5$  分) 及び  $3.7 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$  ( $T_{\max} 35 \pm 7$  分) 並びに  $5.9 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$  ( $T_{\max} 50 \pm 16$  分) 及び  $6.7 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  ( $T_{\max} 38 \pm 8$  分) であり、いずれの群もその後  $t_{1/2}$  12~16 時間で減少した。また、 $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  は投与量の増加に伴って上昇した。50mg 群では抗体価陽性群が陰性群に比較して  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  が有意に低かったが、100mg 群及び 200mg 群では陽性群と陰性群との間で薬動学的パラメータに有意差は認められなかった。また、いずれの群においても、投与後 24 時間までに本剤投与量の 56~86% が未変化体として尿中に排泄された。この時、各投与量群内では、抗体価陽性群と陰性群の排泄率に有意な差は認められなかった。

審査センターは、健常成人に本剤 50mg を経口投与した際、*H. pylori* 抗体価陽性群の  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  が陰性群に比較して有意に低かったことについて、申請者に説明を求めた。申請者より、抗体価陽性群における 50mg 経口投与時の血清中未変化体濃度が、コンパートメントモデルを用いた母集団薬物速度論的解析の結果から推定された血清中未変化体濃度の統計学的な誤差 (一定誤差、 $0.512 \mu\text{g/mL}$ ) に近い値であったことから、陽性群の濃度が陰性群より見かけ上低くなったものと推察されるとの回答が示された。また、被験者ごとのデータでは個人差が大きく、陽性群と陰性群の比較において一定の傾向は認められなかったことから、審査センターはこの回答を了承した。また、審査センターは、健常成人における 24 時間後の尿中排泄率がラットに比較し低いことに関し、説明を求めた。これに対し、申請者より以下の回答が得られた。すなわち、ヒトでの尿中排泄はラットより遅いことが知られているが、当該試験においては投与後 24 時間までの尿中薬物排泄量しか測定しなかつ

ったことから、ラットと異なり、ヒトでは投与後 24 時間までに本薬が十分に排泄されていないと考えられる。そこで、母集団薬物速度論的解析によりヒトでの無限大時間での排泄率の推定値を求めたところ 77.8~98.0%と推定された。以上の回答を得て、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

### (1) 提出された資料の概略

以下の臨床試験においては、*H. pylori* 感染の診断に際して、本剤服用前後での呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度（すなわち、 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比）の差（以下、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ ）を指標として検討が行われた。

#### 1) 第 I 相臨床試験

健常成人男子志願者を対象として、本剤 50mg、100mg 及び 200mg の 1 回投与による安全性、薬物動態及び呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度の検討が行われた（薬物動態に関してはへ項参照）。各用量ともに、*H. pylori* 血清抗体価から陽性（血清抗 *H. pylori* 抗体価が 50U/mL を超える）と判定された症例（以下、抗体価陽性例）及び陰性（血清抗 *H. pylori* 抗体価が 30U/mL 未満）と判定された症例（以下、抗体価陰性例）各 6 例が対象とされた。用量については、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を用いた尿素呼気試験における海外での使用量が 75~125mg であることから、100mg が中心用量として、朝空腹時に水 100mL とともに服用することと設定された。また、呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度は MS により測定されている。

安全性に関しては、生理学的検査（血圧・脈拍数、体温、呼吸数）、自覚症状・他覚所見及び安静時 12 誘導心電図のいずれにおいても、異常は認められなかった。臨床検査値に関しては、本剤服用後 24 時間では、本剤に起因すると考えられる異常変動は全例で認められなかった。また、服用後 7 日目の事後検査において、200mg 投与群の 1 例で AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇が認められた。本症例は、本剤服用前の検査時より AST、ALT とともに基準値上限付近の軽微な異常値を認めており、また、服用後 13 日目及び 29 日目に実施された追跡調査では AST、ALT とともに服用前の値に戻っていることから、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

また、本剤服用後 4 時間までの  $^{13}\text{CO}_2$  の呼気中排泄率が検討され、抗体価陰性例ではいずれの用量群においても投与量の 2.0% 以下であったのに対し、陽性例では 50mg、100mg 及び 200mg の各投与群で、それぞれ投与量の  $23.3 \pm 5.1\%$  (呼気中総排泄量  $11.7 \pm 2.6\text{mg}$ )、 $17.2 \pm 1.6\%$  (同  $17.2 \pm 1.6\text{mg}$ ) 及び  $10.2 \pm 3.7\%$  (同  $20.5 \pm 7.3\text{mg}$ ) であった（平均値  $\pm$  標準誤差、以下同じ）。抗体価陽性例において、本剤 100mg 服用時の  $^{13}\text{CO}_2$  総排泄量は 50mg 服用時の 1.5 倍であるのに対して、本剤 100mg 投与群及び 200mg 投与群ではほぼ同程度であったこと、並びに抗体価陽性例であっても本剤 50mg 投与では  $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$  が低値（服用後 30 分で最高値 6.8%）を示した症例が存在し、50mg 投与では陽性例と陰性例との鑑別

が困難となる可能性が考えられたことから、本剤 100mg 以上の投与量が必要であるとされた。一方、本剤服用後 10 分以降における抗体価陰性例の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ をみると、200mg 投与群において 6.9% (服用 10 分後) と高値を示した症例が 1 例認められたことから、200mg の投与量では口腔内細菌による影響を受けやすくなる可能性が示唆された。

以上の成績より、本剤の 1 回量 200mg までの用量で安全性において問題となる所見は認められず、また、投与量については、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ が抗体価陽性例で高く、抗体価陰性例では低く推移し、明らかな違いが認められた 100mg が妥当であるとされた。

## 2) 第 II 相臨床試験 (臨床薬理試験)

健常成人男子志願者のうち、抗体価陽性例 8 例を対象として尿素呼気試験の実施条件(飲水量、うがい、体位)について、また、抗体価陰性例 6 例を対象として尿素呼気試験への本剤服用直後のうがいの有無による影響について、それぞれクロスオーバー法(ウォッシュアウト期間 1 週間)による本剤 100mg 服用前後での $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ に基づき検討が行われた。前者では、服用時の飲水量については 50mL 又は 100mL、服用直後のうがいについては「うがいあり」又は「うがいなし」、服用後の体位については「座位」又は「1 回転」(服用後直ちに左側臥位の姿勢をとり、1 分後に、伏臥位、右側臥位及び仰臥位を経て座位の姿勢に戻る)を組み合わせた 4 条件で実施され、一方、後者では、飲水量を 100mL 及び体位を 1 回転に固定した上で、服用直後のうがいの有無について検討が行われた。また、呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度は MS により測定されている。

抗体価陽性例における尿素呼気試験の実施条件に関して、飲水量の検討では 50mL 群の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ が服用後早期に高値を示し、また、うがいの有無では「うがいあり」群で、及び体位別では「1 回転」群で、共に全経過を通じて $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ がやや高値を示したが、分散分析による飲水量、うがい及び体位の各種効果については、いずれの呼気採取時間(本剤服用 5 分後から 240 分後まで)においても測定時間ごとに有意差は認められなかった。一方、抗体価陰性例における尿素呼気試験でのうがいの有無の影響については、「うがいあり」群及び「うがいなし」群のいずれにおいても服用 5 分後の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ が一過性に上昇したが、その後低下し、服用後 20 分以降はいずれの群においても 2%未満の低値を示した。分散分析によるうがいの有無別比較では、いずれの呼気採取時間(本剤服用 5 分後から 240 分後まで)においても測定時間ごとに有意差は認められなかった。

自覚症状及び他覚所見に関して、全例で異常所見は認められなかった。臨床検査値に関しては、抗体価陰性例 2 例で異常変動が認められた。そのうち 1 例は、検査前夜の就寝前に飲食していたことに起因する食事性の中性脂肪上昇、他の 1 例は、服用後 8 日の事後検査時に白血球数増加が認められたが、追跡検査で服用前値まで復しており、かつ臨床的には大きな問題を認めなかったことから、偶発的な変動と考えられた例であり、いずれも本剤との因果関係は「関連なし」とされている。その他の症例においては、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

以上の成績より、本剤 100mg の 1 回投与による尿素呼気試験においては、本剤服用時の飲水量、服用後のうがいの有無及び体位が呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度に及ぼす影響は少なく、いずれの条件下においても *H. pylori* 感染の診断が可能であることが示唆された。

### 3) 第 III 相臨床試験

*H. pylori* 感染に関連があると疑われる消化器疾患を有する患者 123 例 (12 施設) を対象として、生検組織を用いた *H. pylori* 感染の有無の判定に基づき、本剤 100mg を空腹時に 1 回投与した際の尿素呼気試験における MS と IR による最良の呼気採取時間及びその時のカットオフ値の検討が行われた。なお、第 II 相臨床試験の結果から、本剤服用時の飲水量は 50mL、服用直後のうがいは実施せず、服用後の体位は座位とする条件で行われた。生検組織を用いた *H. pylori* 感染の有無の判定については、日本消化器病学会の「*H. pylori* 治験ガイドライン ( *Helicobacter pylori* 治験検討委員会, “*Helicobacter pylori* 治験ガイドライン”, 日本消化器病学会, 1995 ) に基づき、尿素呼気試験実施後の生検により採取した胃粘膜組織に対して、培養法、組織学的検査 (鏡検法) 及び迅速ウレアーゼ試験のうち、培養法を含む 2 法以上が実施され、(i) 培養法を含む 2 法以上で陽性であった症例を陽性例、(ii) 培養法を含むすべての診断法で陰性であった症例を陰性例とする取扱いとされた。登録された全 123 例から、治験開始前 1 カ月以内に併用禁止薬剤を使用した 6 例、治験薬非投与例 2 例等の不採用例 12 例を除いた「診断用薬としての評価対象例」111 例 (但し、呼気中  $\text{CO}_2$  濃度が 1.8% 未満の検体に対して IR では測定値の信頼性が保証されていないことから、本剤服用前の呼気中  $\text{CO}_2$  濃度が 1.8% 未満であった 17 例については、IR での評価においては更に除外されている) について、上の基準に従って *H. pylori* 感染の有無を判定した結果、*H. pylori* 感染陽性例は 77 例 (このうち、IR 測定例は 63 例) *H. pylori* 感染陰性例は 34 例 (同 31 例) であった。

MS による測定では、「診断用薬としての評価対象例」111 例のうち、陽性例 77 例の  $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$  は、服用 10 分後、15 分、20 分及び 30 分の測定で、順に  $19.2 \pm 1.8\text{‰}$  (範囲 1.5 ~ 94.5%)、 $23.5 \pm 2.3\text{‰}$  (同 1.7 ~ 118.8%)、 $25.2 \pm 2.4\text{‰}$  (同 1.5 ~ 111.5%) 及び  $22.8 \pm 2.0\text{‰}$  (同 1.7 ~ 79.5%) である一方、陰性例 34 例では、順に  $1.1 \pm 0.3\text{‰}$  (範囲 -2.1 ~ 6.5%)、 $0.7 \pm 0.2\text{‰}$  (同 -2.5 ~ 3.8%)、 $0.6 \pm 0.2\text{‰}$  (同 -2.8 ~ 2.9%) 及び  $0.6 \pm 0.1\text{‰}$  (同 -2.6 ~ 2.2%) であった。また、IR による測定では、「診断用薬としての評価対象例」94 例のうち、陽性例 63 例の  $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$  は、順に  $19.5 \pm 2.0\text{‰}$  (範囲 -2.3 ~ 92.8%)、 $23.9 \pm 2.4\text{‰}$  (同 0.1 ~ 110.9%)、 $25.2 \pm 2.4\text{‰}$  (同 3.1 ~ 102.9%) 及び  $22.8 \pm 2.1\text{‰}$  (同 3.1 ~ 82.3%) である一方、陰性例 31 例では、順に  $0.7 \pm 0.3\text{‰}$  (範囲 -2.4 ~ 6.6%)、 $0.2 \pm 0.4\text{‰}$  (同 -4.8 ~ 4.8%)、 $0.2 \pm 0.3\text{‰}$  (同 -2.6 ~ 4.3%) 及び  $0.9 \pm 0.4\text{‰}$  (同 -2.8 ~ 7.4%) であった。MS、IR いずれの測定法においても、陽性例と陰性例を各呼気採取時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$  の平均値で比較すると明確な違いが認められ、陽性例では高値、陰性例では低値を示した。

申請時では、本剤におけるカットオフ値を求めるに当たり、感度及び特異度ともに重視



する視点から指標として精度を選択することとされ、また、MS 及び IR のカットオフ値は共通の値とすることとし、医療現場における実施上の簡便性及び呼気採取時間の僅かなずれが測定結果に大きな影響を与えないよう考慮して、呼気採取時間には幅を持たせるとされた。MS 及び IR による測定の結果、呼気中 CO<sub>2</sub> 濃度が 1.8% 未満である症例を除いた 94 例に関して、測定法ごとに、各呼気採取時間（本剤服用後 10 分、15 分、20 分、30 分）における  $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$  について 0.5% 刻みでカットオフ値を設定し、その時の感度、特異度及び精度を求めたところ、各測定時間ごとに MS 及び IR とともに最も高い精度を示すカットオフ値は 3.0～4.5% の範囲内にあり、更に、4.0% では、MS 及び IR のいずれの測定法でも感度、特異度及び精度が総合的にみて高い値（93% 以上）を示したことから、本剤のカットオフ値は 4.0%、呼気採取時間は 10～30 分に設定された。カットオフ値を 4.0% とした場合の呼気採取時間 10～30 分における精度は、MS では 94.7～98.9%、IR では 93.6～96.8% であり、MS では本剤服用 30 分後に、IR では本剤服用 20 分後に、それぞれ精度が最大となった。

安全性に関しては、安全性評価採用例数 103 例のうち、胃内視鏡検査で胃炎が認められた 1 例（1.0%）において、服用終了後 2 週目の臨床検査で、軽度の白血球増多（7,100～11,100/mm<sup>3</sup>）、軽度の ALP 上昇（154～362IU/L）及び軽度の  $\gamma$ -GTP 上昇（65～212U）が認められた。その後の追跡調査ではいずれも回復したが、本剤との関連性は「関連を否定できない」と判定され、副作用とされた。臨床検査値の異常変動に関しては、この症例の他に白血球増多（4,000～9,000/mm<sup>3</sup>）が 1 例で認められたが、上気道炎によるものと判定され、本剤との関連性については「関連なし」とされた。概括安全度については、上述の副作用発現例 1 例が「ほぼ安全である」と評価された以外は、すべて「安全である」と評価された。

## (2) 審査センターにおける審査内容（その 1）

審査センターは、主として以下の検討を行った。

### [ 血清抗体価法で *H. pylori* 感染判定を行っていることについて ]

健常人を対象とした第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験において、*H. pylori* 感染の判定に用いられた血清抗体価法は、初回感染後、菌が存在するにもかかわらず陽性と判定されるまでに時間を要し、また、菌が消失してもすぐには陰性化しないことが知られていることから、審査センターは、本検査法により *H. pylori* 感染の判定を行った妥当性について、申請者に見解を求めた。それに対して、申請者から以下の回答を得た。すなわち、両臨床試験の対象となった被験者（健常人）は、全例とも消化器疾患の既往がなく、本剤服用前 2 週間以内に抗菌剤等の *H. pylori* の生育に及ぼすと考えられる薬剤を服用していないことが確認されていることから、ここでの抗体価陽性例は、いずれも除菌治療後の菌陰性化過程で抗体価が低下状態にある症例ではなく、*H. pylori* 感染例であると考えられる。また、健

常人に対して侵襲的に内視鏡検査を実施して胃粘膜を採取することは、倫理的に問題がある。これらのことから、血清抗体価法による *H. pylori* 感染の判定は妥当なものであったと考える。更に、当該臨床試験の結果では、抗体価陽性と判定された症例と抗体価陰性と判定された症例では、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ にも明らかな差がみられたことから、血清抗体価法による判定の妥当性が示唆される。以上の回答を得て、審査センターはこれを了承した。

[ 尿素呼気試験実施条件を含めた用法・用量を健常人にて設定した一方で、呼気採取時間及びカットオフ値は消化器疾患を有する患者で設定した妥当性について ]

尿素呼気試験における用量設定及び試験実施条件の設定は、健常人を対象とした第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験成績から行われたにもかかわらず、呼気採取時間及びカットオフ値は消化器疾患を有する患者を対象とした第 III 相臨床試験から設定されたことに関して、審査センターは、*H. pylori* に感染している健常人（無症状者）と消化器疾患を有する患者との間で、*H. pylori* のウレアーゼ活性等の相違の有無を含めて、このような臨床試験の系を立案した妥当性について、申請者に見解を求めた。

それに対して、申請者より、健常人と消化器疾患を有する患者の間での *H. pylori*、ウレアーゼ活性、及び抗体発現状況の異同について検討された報告はないものの、試験実施条件を含めた本剤の用法・用量の設定については、以下の理由より妥当と考えるとの回答を得た。すなわち、*H. pylori* は自身の持つウレアーゼによって胃内に存在する尿素を分解してアンモニアを産生し、そのアンモニアの中和作用により強酸性の環境である胃内での定着・生息を可能にしていると考えられており、実際に、ウレアーゼ活性を失活させた *H. pylori* 株は胃内に定着できないことが報告されている (Tsuda M, et al., *Infect. Immun.* **62**: 3586, 1994)。したがって、健常人と消化器疾患を有する患者の胃内から分離された *H. pylori* は、いずれも胃内で生息するのに必要なウレアーゼ活性を有していると考えられる。本剤は、この *H. pylori* のウレアーゼ活性を利用して、胃内の *H. pylori* の存在の有無を確認する診断薬であることから、健常人と患者とで *H. pylori* の有無の判定結果が異なる可能性は少ないと考えられる。事実、健常人を対象とした第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験、並びに *H. pylori* 感染に関連があると思われる消化器疾患を有する患者を対象とした第 III 相臨床試験のいずれにおいても、*H. pylori* 感染陽性例と陰性例で本剤服用前後での  $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ には明らかな相違があり、かつ各呼気採取時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ の時間的推移は健常人と患者で同様のパターンを示した。以上の回答を得、審査センターはこれを了承した。

[ MS と IR によるカットオフ値を共通としたことの妥当性について ]

申請時の資料においては、本剤の臨床試験に用いられた質量分析装置及び赤外分光分析装置のバリデーション結果の詳細が示されておらず、また、MS による測定と IR による測定において共通のカットオフ値を設定する必要性が不明確であったことから、審査センタ

ーは、MS 及び IR でのカットオフ値を個別に設定した方が本剤の診断能が向上する可能性があるのではないかと考え、申請者に対して、MS、IR それぞれでの ROC 曲線を示すよう求めると共に、MS 及び IR ごとにカットオフ値を設定する方が適切である可能性はないか説明を求めた。それに対して、申請者からは以下の回答を得た。すなわち、MS 及び IR それぞれでの「診断用薬としての評価対象例」(MS による測定例 111 例、IR による測定例 94 例)について、呼気採取時間ごとに、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ について 0.5%刻みでカットオフ値を設定し、その時の感度、特異度及び精度を求め、精度が最も高い時点(精度が同じ場合には、感度と特異度の合計値がより高い時点)を最良点として選択することにより、測定法ごとに至適の呼気採取時間及びカットオフ値を求めたところ、MS でのカットオフ値は、本剤服用 20 分後及び 30 分後で共通して最良であった 3.0%と設定され、更に至適呼気採取時間については、呼気採取までの時間は短い方が望ましいと考えられたことから、本剤服用 20 分後と設定された。この時の感度、特異度及び精度は、それぞれ 98.7%、100%及び 99.1%であった。また、IR では、本剤服用 20 分後におけるカットオフ値 3.0%の場合が最良点であったことから、カットオフ値は 3.0%、至適呼気採取時間は本剤服用 20 分後と設定された。この時の感度、特異度及び精度は、それぞれ 100%、96.8%及び 98.9%であった。この再検討の結果、MS、IR いずれの測定法でも、至適の呼気採取時間は 20 分、また、その際のカットオフ値は 3.0%と判断されたことから、本剤を用いた尿素呼気試験における至適呼気採取時間及びカットオフ値を、申請時の「本剤投与後 10~30 分、4.0%」から、「本剤投与後 20 分、3.0%」に変更する。以上の回答を得て、審査センターは、この第 III 相臨床試験における MS 及び IR それぞれに関して、感度、特異度及び精度から至適の呼気採取時間及びカットオフ値を設定する本手法については、適切であると判断した。

[ 服薬時の飲水量、服用後のうがいの有無及び体位が $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ 測定に影響を及ぼす可能性が少ないと判断した第 II 相臨床試験成績の妥当性について ]

健常人を対象としたクロスオーバー法による第 II 相臨床試験(臨床薬理試験)の成績から、本剤服薬時の飲水量(50mL、100mL)、服用後のうがいの有無及び体位(座位、1 回転)のいずれの条件も尿素呼気試験に及ぼす影響は少ないとした申請者の主張に対して、審査センターは、本剤服用後のうがいの実施により、口腔内常在細菌のウレアーゼの影響を少しでも抑えることができ、診断能の向上が期待されること、*H. pylori* 感染の検査法の中で、尿素呼気試験は胃粘膜全体の *H. pylori* の存在を判定し得ることを特徴としていることを踏まえると、本試験の特徴を活かすために、本剤服用時の飲水量及び服用後の体位は尿素( $^{13}\text{C}$ )が胃全体に遍く行き渡る量及び姿勢が適切であると考えられること、当該臨床試験での症例数が、抗体価陽性例 8 例及び抗体価陰性例 6 例と少ないこと、並びに当該臨床試験において、抗体価陰性例 6 例のうち 1 例で、「うがいなし」での服用の際に、申請時に設定されていた判定基準(呼気採取時間は本剤投与後 10~30 分、カットオフ値は 4.0%。但し、この基準は、服薬時の飲水量を 50mL、服用後の体位を座位とした時のもの

であり、当該臨床試験では、飲水量は 100mL 及び体位は 1 回転であることから条件が異なる)を準用した場合、陽性と診断される事例が認められている(本剤服用 10 分後及び 15 分後の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ が、それぞれ 13.61 及び 4.47%)こと、特に上記 及び に関連する本剤服用後のうがいの必要性については、本来陰性であるべきところ陽性と誤診される可能性が少なからずあると懸念されたこと理由から、審査センターは、当該臨床試験成績を基に、本剤服薬時の飲水量、服用後のうがいの有無及び体位のいずれの条件も尿素呼気試験に及ぼす影響は少ないとした申請者の主張の妥当性を詳細に説明するよう申請者に求めた。

それに対して、申請者からは、以下の回答を得た。上記 の症例については、本剤服用 20 分後以降の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ は 1.38%以下の低値を示していること、逆に、抗体価陰性例の 1 例では「うがいあり」での服用の際に、服用 5 分後値では 9.03%の高値を示したものの、10 分以降では 2.36%以下の低値を示したこと、及び残りの抗体価陰性例においては服用後 10 分以降の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ は、うがいの有無にかかわらず、いずれも 2%未満と低値で推移していることから、本剤服用後 10 分以降はうがいの影響は少ないと考える。加えて、審査センターからの指摘を受けての再検討の結果、判定基準を「呼気採取時間は本剤投与後 20 分、カットオフ値は 3.0%」に変更することから、うがいの影響は考慮する必要がないものと考え

る。

以上の回答に対して、審査センターは、第 II 相臨床試験の結果からは、服用後のうがいを含めて尿素呼気試験の試験実施条件について、綿密に検討された上で設定されたとは言いがたいと判断した。*H. pylori* の感染診断のために尿素呼気試験に用いる診断薬はできるだけ高い性能を発揮し得る条件で使用されるべきであるとの観点から、審査センターは、追加臨床試験を実施した上で、より適切な試験実施条件を設定し、その成績に基づいて改めて至適呼気採取時間及びカットオフ値を求めよう申請者に指示した。

### (3) 追加提出された資料の概略

#### 1) 第 III 相臨床試験

胃粘膜組織を用いた *H. pylori* 感染の検査を受ける者 262 例(8 施設)を対象として、尿素呼気試験について、生検組織を用いた *H. pylori* 感染の有無の判定に基づき、うがいの有無の影響が検討され、また、「うがいあり」群及び「うがいなし」群各々の MS と IR における最良の呼気採取時間及びそのカットオフ値の検討が併せて行われた。なお、本剤服用時の飲水量及び服用後の体位については、本剤で実施された臨床試験及び本剤と同一の有効成分を含み、かつ同一の用量で投与される既承認の *H. pylori* 感染診断用医薬品「ユービット」(大塚製薬株式会社)の用法から、服用時の飲水量は 50mL、服用後の体位は投与後 5 分間左側臥位の姿勢を保つこととされた。また、*H. pylori* 感染が陽性であると思われる症例は「うがいあり」群と「うがいなし」群の 2 群に分けて、本剤 1 回服用後呼気を採取したが、*H. pylori* 感染が陰性であると思われる症例については、クロスオーバー法により、「うがいあり」で呼気を採取した後「うがいなし」で呼気を採取する群とその逆の順序で

呼気を採取する群に分けて、本剤を 2 度服用し呼気を採取する手法がとられた。なお、本条件下での 2 回の服用間隔は 1 時間とされた。生検組織を用いた *H. pylori* 感染の有無の判定については、日本消化器病学会の 1999 年版「*H. pylori* 治験ガイドライン」(*Helicobacter pylori* 治験検討委員会, 日本消化器病学会雑誌 96: 199, 1999) に基づき、尿素呼気試験実施後の生検により採取した胃粘膜組織に対して、培養法、組織学的検査(鏡検法)、迅速ウレアーゼ試験を実施し、(i)培養法で陽性あるいは組織診断法と迅速ウレアーゼ試験の両者が陽性であった症例を *H. pylori* 感染陽性例、(ii)培養法を含むすべての診断法の結果が陰性であった症例を *H. pylori* 感染陰性例、(iii)これら以外の場合は判定不能例とする取扱いとされた。「診断用薬としての評価採用例」247 例の内訳は、陽性例が 143 例、陰性例が 104 例であった。クロスオーバー法によりうがいの有無の影響が検討された症例のうち、*H. pylori* 感染陰性例について、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ の順序効果を検討したところ、本剤服用 30 分後における MS による $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ で有意差が認められたことから、呼気採取時間及びカットオフ値の検討については、クロスオーバー法で実施された症例は 1 回目の測定条件の結果のみを採用することとされた。なお、呼気中  $\text{CO}_2$  濃度が、MS では 1.0%未満(1 例)、IR では 1.8%未満(16 例)の検体は、呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度の測定値の信頼性が低いため、検討の対象から除外されている。

#### [ 服用直後のうがいの有無の影響について ]

クロスオーバー法で尿素呼気試験を 2 回実施した *H. pylori* 感染陰性例 71 例(「うがいあり うがいなし」群 35 例、「うがいなし うがいあり」群 36 例、ただし、服用 20 分後については、1 回目の尿素呼気試験における MS の測定が不可能であった症例 1 例「うがいなし うがいあり」を除く 70 例で検討。)において、MS での測定結果を用いて本剤服用直後のうがいの有無の影響が検討された。なお、本剤服用 10 分後、15 分後及び 20 分後の測定値は、順序効果及び時期効果ともに有意差が認められていないことから、これらの範囲ではクロスオーバー法によるうがいの有無の影響の検討が可能とされた。第 II 相臨床試験の抗体価陰性例において行われたクロスオーバー法によるうがいの影響の検討では、被験者内変動(20 分値)が 0.604 であり、うがいの影響がないと判断する許容値は、同じ試験で同じ被験者で行った時の被験者内変動より小さく設定する必要があることから、その 2/3 の 0.4%が許容値として設定された。

本剤服用 20 分後の $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ は、うがいを実施しなかった場合には平均 0.65%、うがいを実施した場合には平均 0.21%であり、両者の平均値の差は 0.44%であった。この平均値の差については、信頼係数 97.5%の片側信頼区間の上限値が 0.98%であり、うがいの影響がないと判断する許容値 0.4%を上回っていたことから、本剤服用 20 分後の尿素( $^{13}\text{C}$ )を用いた尿素呼気試験において、服用直後のうがいの有無の影響があることは否定できなかった。

更に、*H. pylori* 感染陰性例 103 例でも検討が行われ、本剤服用直後にうがいを実施した

場合(47例)、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ は服用後10分から既にほとんど検出されないのに対して、うがいを実施しなかった場合(56例)は、本剤服用10分後の $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ は1.4‰と高く、その後も15分から30分後まで0.8‰と高値を維持しており、うがいの影響があることは明らかであった。

#### [ 呼気採取時間及びカットオフ値の検討について ]

##### 服用直後にうがいを実施した場合

本剤服用直後にうがいを実施した場合について、MSにより $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ が測定された119例(*H. pylori*感染陽性例72例、陰性例47例)及びIRにより $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ が測定された113例(*H. pylori*感染陽性例66例、陰性例47例)の測定結果が検討された。平均 $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ については、MS及びIRのいずれの測定法においても、陽性例は本剤服用10分後(MS: 27.1‰、IR: 29.3‰)、15分後(MS: 32.6‰、IR: 35.3‰)、20分後(MS: 33.3‰、IR: 36.0‰)、30分後(MS: 29.2‰、IR: 31.7‰)まで高値を示し、服用20分後で最高値に達した。陰性例では本剤服用後いずれの時間においても低値(MS: 0.0~0.2‰、IR: 0.1~1.0‰)を示し、その推移は陽性例と明らかに異なっていた。

更に、 $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ の0.5‰刻みでカットオフ値を設定し、その時の感度、特異度及び精度を求め、精度が最も高い時点(精度が同じ場合には感度と特異度の合計値がより高い時点)を採用し、カットオフ値及び呼気採取時間が求められた。

MSでは、呼気採取時間が10分から30分のいずれの時間であっても、感度、特異度及び精度がすべて100%を示すカットオフ値が存在した。前述のとおり呼気採取時間は10~30分のいずれにおいても問題なく、また、呼気採取までの時間はできるだけ短い方がよいと考え、呼気採取時間を本剤服用10分後と規定された。この場合、最良のカットオフ値は2.0~4.5‰のいずれに設定しても問題はないが、下限の2.0‰では偽陽性と判定される可能性が高くなり、逆に、上限の4.5‰では偽陰性と判定される可能性が高くなることから、カットオフ値はほぼ中央値である3.0‰と設定された。

IRに関しては、呼気採取時間は本剤服用15分後、カットオフ値は4.5~7.5‰であり、その時の感度、特異度及び精度はそれぞれ98.5%、97.9%及び98.2%であった。MSと同様の考えから、最適のカットオフ値は6.0‰と設定された。

##### 服用後にうがいを実施しない場合

本剤服用後にうがいを実施しない場合について、MSにより $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ が測定された127例(*H. pylori*感染陽性例71例、陰性例56例)及びIRにより $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ が測定された117例(*H. pylori*感染陽性例67例、陰性例50例)の結果が検討された。平均 $\Delta^{13}\text{CO}_2\text{‰}$ については、MS及びIRのいずれの測定法においても、陽性例は本剤服用10分後(MS: 24.0‰、IR: 24.7‰)、15分後(MS: 29.1‰、IR: 30.8‰)、20分後(MS: 31.2‰、IR: 33.0‰)、30分後(MS: 29.7‰、IR: 31.9‰)まで高値を示したのに対し、陰性例では本剤服用後いずれの時間においても低値(MS: 0.8~1.4‰、IR: 0.9~1.4‰)を示し、その推移は陽性例と明

らかに異なっていた。

更に、本剤服用直後とうがいを実施した場合と同様に、カットオフ値及び呼気採取時間が検討された。MS では、呼気採取時間 20 分で、カットオフ値が 3.5‰、呼気採取時間 30 分でカットオフ値 2.5 ~ 4.0‰が適当とされ、その時の感度、特異度及び精度はそれぞれ 98.6%、100% 及び 99.2% であった。同様に IR では、呼気採取時間 15 分又は 20 分でいずれもカットオフ値 5.5‰が適当とされ、その時の感度、特異度及び精度はそれぞれ 95.5%、98.0% 及び 96.6% であった。これらの結果から、MS については、呼気採取時間は本剤服用 20 分後、カットオフ値は 3.5‰、IR については、呼気採取時間が本剤服用 15 分後、カットオフ値は 5.5‰と設定された。

#### [ 安全性について ]

安全性評価採用例 257 例のうち 5 例 (1.9%) に、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) 9 件が認められた。そのうち 1 例では、本剤服用終了後 4 日目の臨床検査において、AST (37 385U)、ALT (24 424U)、ALP (146 389 IU/L) 及び  $\gamma$ -GTP (20 169U) の高度又は中等度の上昇が認められたが、その後の追跡調査で  $\gamma$ -GTP は軽快し、その他はいずれも正常値に回復した。他 4 例については、軽度の総コレステロール上昇が 2 件 (199 232mg/dL、207 232 mg/dL)、尿蛋白陽性が 1 件、尿潜血陽性が 1 件、血尿が 1 件が認められた。概括安全度については、この 1 例が「安全性に問題がある」と評価され、残る副作用発現症例 4 例が「ほぼ安全である」と評価された以外は、すべて「安全である」と評価された。

#### 2) まとめ

追加実施された第 III 相臨床試験成績及び既に提出された臨床試験成績から、申請者は以下のとおり、尿素呼気試験の実施条件及び判定基準を設定した。

#### [ $^{13}\text{C}$ - 尿素呼気試験法 ]

呼気採取時間は、検査実施方法 (標準法と簡便法) によって異なる。

##### (標準法)

- 1) ピロニック服用前に呼気を採取する。
- 2) ピロニック錠 100mg を、水約 50mL とともに空腹時に服用する。ただし、錠剤をつぶしたり、口腔内で噛み砕いたり、水に溶解したりせず、そのまま速やかに服用する。
- 3) 服用後直ちに口腔内を水で 2~3 回うがいをして吐き出し、口腔内に残存する尿素( $^{13}\text{C}$ )を排除する。
- 4) 水でうがいの後は左側臥位の姿勢を 5 分間保ち、その後は座位の姿勢を保つ。

- 5) ピロニック服用 10 分後に呼気を採取する。
- 6) 服用前と服用後の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  ( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比) を測定し、その変化量 ( $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$ ) を算出し、判定する。

(簡便法)

上記の標準法の 3) ~ 4) を「服用直後にうがいを実施せず、服用後の姿勢を座位」とする。この場合、5) の服用後の呼気採取は 20 分後に行う。

[ 判定基準 ]

判定基準： $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$  が 3.0% 以上 (質量分析法) の場合は *H. pylori* 感染陽性と判定する (カットオフ値は 3.0% である)。

なお、簡便法による第三相試験で、0.9% (1/111) の割合で偽陽性あるいは偽陰性が生じたので、測定値がカットオフ値近辺であった場合は別の検査法も参考にすることが望ましい。

これに加え、申請者は、「使用上の注意 (案)」の診断上の注意において、以下のとおり、IR による尿素呼気試験の実施条件及び判定基準も記載した。

$^{13}\text{C}$  - 尿素呼気試験における呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度の測定は、質量分析法に準ずる方法として赤外分光法によっても実施可能である。

検査方法は、質量分析法の場合と同様であるが、呼気採取時間およびカットオフ値は、検査実施方法によって異なる。

- a. 服用直後にうがいを実施し、その後 5 分間左側臥位：  
呼気採取時間は服用後 15 分、カットオフ値は 6.0%。
- b. 服用直後にうがいを実施せず、その後は座位：  
呼気採取時間は服用後 20 分、カットオフ値は 3.0%。

(4) 審査センターにおける審査内容 (その 2)

申請者は、上述のとおり尿素呼気試験の実施条件及び判定基準を設定したが、審査センターは、追加実施された臨床試験において、本剤服用直後のうがいの有無が  $\Delta^{13}\text{CO}_2\%$  の測定値に影響を及ぼす可能性が否定できないとの成績が得られたこと、第 II 相臨床試験 (臨床薬理試験) において、抗体価陰性例 6 例のうち 1 例で、「うがいなし」での服用の際に、最終的に設定された判定基準 (呼気採取時間は本剤投与後 10 分、カットオフ値は 3.0%)。但し、この基準は、服薬時の飲水量を 50mL、服用後の体位を左側臥位とした時のものであり、当該臨床試験では、飲水量は 100mL 及び体位は 1 回転であることから条件が異なる) を準用した場合、陽性と診断される事例が認められていること、体位によりカットオフ値が変動すること、*H. pylori* の感染診断のために尿素呼気試験に用いる診断薬については性能を向上させるために、より適切な実施条件及び判断基準が設定されるべきであると



考えられることの 4 点から、本剤服用直後のうがいを実施せずに測定する「簡便法」を本剤の用法に含めることは不適切であると考え。

### 3. 医薬品機構及び審査センターによる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、一部に不適合（治験実施計画書の選択基準に違反する症例など）があったが、提出された承認申請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

提出された承認申請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. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、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、「標準法」のみを本剤の用法・用量とし、かつ呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度を MS（又はそれと同等の性能を有する分析法）により測定するよう添付文書で情報提供するのであれば、本剤の承認は可能であると判断している。但し、この場合であっても、「標準法」として現在設定されている本剤服用時の飲水量（約 50mL）及び服用後の体位（左側臥位 5 分間）の妥当性については、専門協議において専門委員の意見の確認が必要と考えている。

また、提出された資料から、呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度の測定に際して、IR を MS と同等の性能を有する分析法であると見なすことができるか否かについて、添付文書の記載も含め、審査センターは、専門協議において専門委員の意見を聴取した上で、最終的に判断することとしたい。

## 審査報告(2)

平成 13 年 6 月 25 日作成

販売名 ピロニック(原薬)、ピロニック錠 100mg(製剤)  
一般名 尿素(<sup>13</sup>C)  
申請者名 大日本製薬株式会社  
申請年月日 平成 10 年 11 月 27 日(原薬:輸入承認申請、製剤:製造承認申請)

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) <sup>13</sup>C - 尿素呼気試験法について

申請者が設定して申請された「標準法」と「簡便法」については、追加第 相臨床試験の結果より、本剤服用直後のうがいの有無及び服用後の体位が本試験に影響を及ぼすことが否定できないこと、また、尿素呼気試験法による *H. pylori* の感染診断においては、より高性能の検査法が望ましいことから、本剤を用いた <sup>13</sup>C - 尿素呼気試験法は飲水量も含め「簡便法」ではなく、「標準法」(飲水量約 50mL、うがい有り、服用後の体位は左側臥位 5 分間、その後は座位)が適切であるとの一致した見解が専門委員より出された。

#### 2) <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 濃度測定法について

呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 濃度の測定について、提出された資料から赤外分光法(IR)は質量分析法(MS)に準ずる性能を有する分析法であると判断され、IR で測定する場合の呼気採取時間や判断基準等についても添付文書上に記載して情報提供すべきとの一致した見解が専門委員より出された。

#### 3) 呼気採取時間及びカットオフ値について

申請者が設定した MS 及び IR での呼気採取時間(それぞれ 10 分後、15 分後)及びカットオフ値(それぞれ 3.0‰、6.0‰)は、追加第 相臨床試験(標準法)の結果より、感度、特異度及び精度が至適な呼気採取時間であること、カットオフ値は至適範囲のほぼ中央値であることから、これらは適切であるとの一致した見解が専門委員より出された。

#### 4) 専門協議終了後、審査センターは申請者に対し、本剤は呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 濃度測定法によって、呼気採取時間及びカットオフ値が異なることを踏まえ、添付文書(案)の記載を見直すよう照会したところ、申請者から改訂された添付文書(案)が提出され、審査センターは記載内容が適切であると判断し、専門委員もこれを了承した。

## 2. 総合評価

審査センターは、提出された資料について、専門委員の意見を踏まえ検討を行った結果、申請された「標準法」のみを本剤の用法・用量とするのであれば、本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は既承認薬「ユービット」(大塚製薬株式会社)と同じ有効成分であり、効能・効果、用法・用量も本質的に同じであることから、再審査期間は「ユービット」の残期間(平成17年6月15日まで)とし、医薬品第一部会に報告することが適当であると判断した。

## 3. 審査報告(1)の訂正

- ・ 8頁8行目、「子宮及び腎臓」を「子宮、腎臓及び下垂体」と訂正する。
- ・ 8頁16行目、「本薬500mg/kg/日群の血漿中ピロニック濃度は、尿素( $^{12}\text{C}$ )500mg/kg/日群の血漿中尿素濃度(内因性尿素濃度を除外)と同程度の値を示している」を「本薬群の血漿中ピロニック濃度は、同投与量の尿素( $^{12}\text{C}$ )群の血漿中尿素濃度(内因性尿素濃度を除外)と同程度の値を示している」と訂正する。
- ・ 10頁18行目、「全児死亡母動物(溶媒対照群20例中1例、並びに本薬62.5mg/kg/日群16例中3例)に胸腺の萎縮がみられていることから」を「全児死亡母動物(溶媒対照群20例中1例、並びに本薬62.5mg/kg/日群16例中4例)のうち対照群1例、本薬群3例に胸腺の萎縮がみられていることから」と訂正する。
- ・ 12頁19行目、「膀胱での濃度は投与後8時間まで血漿中濃度より2~10倍高い濃度で推移し、脳での濃度は投与後30分から投与後8時間までに $0.14 \pm 0.03$ 倍から $1.36 \pm 0.03$ 倍に増大した」を「膀胱での濃度は投与後8時間まで血漿中濃度より2~11倍高い濃度で推移し、脳での濃度は投与後30分から投与後8時間までに、血漿中濃度の0.16倍から1.35倍に増大した」と訂正する。
- ・ 12頁27行目、「投与後24時間では $0.02 \pm 0.01\%$ であった」を「投与後24時間では $0.02\%$ 以下であった」と訂正する。
- ・ 20頁22行目、「服用時の飲水量は50mL、服用後の体位は投与後5分間左側臥位の姿勢を保つこととされた」を「服用時の飲水量は50mL、服用後の体位は5分間左側臥位、その後は座位の姿勢を保つこととされた」と訂正する。
- ・ 24頁22行目、「服用後の体位を左側臥位とした時のものであり」を「服用後の体位を左側臥位5分間、その後は座位とした時のものであり」と訂正する。
- ・ 25頁18行目、「服用後の体位(左側臥位5分間)の妥当性については」を「服用後の体位(左側臥位5分間、その後座位)の妥当性については」と訂正する。