

オメプラゾール，アモキシシリン及び クラリスロマイシンの ヘリコバクター・ピロリ除菌療法 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
下記の各社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以
外の営利目的に利用することは出来ません。

アストラゼネカ株式会社
三菱ウェルファーマ株式会社
協和醗酵工業株式会社
昭和薬品化工株式会社
東和薬品株式会社
大正製薬株式会社
ダイナボット株式会社

略語一覧表

OPZ	: オメプラゾール
AMPC	: アモキシシリン
CAM	: クラリスロマイシン
LPZ	: ランソプラゾール
MNZ	: メトロニダゾール
<i>H. pylori</i>	: ヘリコバクター・ピロリ
NCCLS	: 米国臨床検査標準委員会
UBT	: 尿素呼気試験
PPI	: プロトンポンプインヒビター
H ₂ RA	: H ₂ 受容体拮抗薬
MIC	: 最小発育阻止濃度
AUC	: 血漿（清）中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	: 最高血漿（清）中濃度
EM	: Extensive metabolizer
PM	: Poor metabolizer
T _{max}	: 最高血漿（清）中濃度到達時間
t _{1/2}	: 消失半減期
APT	: All patients treated
od	: 1日1回投与
bid	: 1日2回投与
tid	: 1日3回投与
GU	: 胃潰瘍
DU	: 十二指腸潰瘍
FAS	: Full analysis set
PP	: Per protocol
PPS	: Per protocol set
ITT	: Intention to treat

目 次

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	
1. はじめに	1
1) 消化性潰瘍について	2
2) <i>H. pylori</i> 感染	4
3) <i>H. pylori</i> 除菌療法	10
4) <i>H. pylori</i> 除菌療法における問題点	17
2. 起原又は発見の経緯	27
3. 申請の経緯及び開発の経緯	28
1) 2剤及び3剤併用における非臨床試験	30
2) 臨床試験	35
4. 特徴及び有用性	49
5. 特許状況	50
6. 外国における使用状況	50
7. 一般的名称	51
8. 同種同効薬一覧表	51
ニ. 毒性試験	
総 括	75
1. 単独投与時の安全性の要約	77
1) オメプラゾール	77
2) クラリスロマイシン	79
3) アモキシシリン	81
2. 併用投与時の安全性	82
1) 単回投与毒性	82
2) 反復投与毒性	85
3) 生殖発生毒性	95
4) 遺伝毒性	95
5) 毒性試験で用いた用量の妥当性に関する考察	96
ホ. 薬理作用	
総 括	103

1. 効力を裏付ける薬理作用	106
1) <i>H. pylori</i> に対する <i>in vitro</i> 抗菌活性	106
2) クラリスロマイシン及びアモキシシリンの <i>H. pylori</i> に対する <i>in vitro</i> 抗菌活性に及ぼすpHの影響	106
3) <i>H. pylori</i> に対する <i>in vitro</i> 併用効果	107
4) スナネズミ <i>H. pylori</i> 感染モデルにおける除菌効果	111
5) マウス <i>H. pylori</i> 感染モデルにおける除菌効果	111
2. 作用機序及び耐性獲得機序	114
1) オメプラゾールの胃酸分泌抑制作用と胃内pH上昇	114
2) クラリスロマイシンの抗菌剤としての特性と耐性獲得機序	116
3) アモキシシリンの抗菌剤としての特性と耐性獲得機序	117
3. 3剤併用除菌療法における胃酸分泌抑制剤オメプラゾール, 抗菌剤アモキシシリン及びクラリスロマイシンの役割	118
4. 一般薬理作用	120
1) オメプラゾール+アモキシシリン+クラリスロマイシンの3剤併用投与時	120
2) オメプラゾール単独投与時	122
3) アモキシシリン単独投与時	122
4) クラリスロマイシン単独投与時	123
5. 3剤併用除菌療法に関する細菌学的考察	124
1) 海外と国内における菌培養の条件について	124
2) 抗菌薬の <i>H. pylori</i> 菌感受性について	126
3) 日本及び海外の <i>H. pylori</i> 臨床分離株に対するアモキシシリン及びクラリスロマイシンの抗菌活性の比較	128
4) 3剤併用除菌療法におけるクラリスロマイシン及びアモキシシリンの胃粘液層への移行性	133
5) 3剤併用除菌療法におけるアモキシシリン及びクラリスロマイシンの胃粘液層での濃度推移	134
6) 3剤併用除菌療法における <i>H. pylori</i> 除菌効果に対する細菌学的考察	135
へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄	
総括	137
1. 被験薬物の定量法	141
2. 動物における体内動態	142
1) 単独投与時の体内動態の要約	142

2) 併用投与時の体内動態	144
3. ヒトにおける体内動態	149
1) 単独投与時の体内動態の要約	149
2) 併用投与時の体内動態	151
3) 標的部位近傍への抗菌剤の分布	170
4) オメプラゾール代謝の遺伝多型に関する薬効及び安全性	170
ト. 臨床試験	
本申請に使用した海外臨床試験の選択理由	185
<i>H. pylori</i> 診断法	194
除菌治療後の潰瘍治療	196
総括	197
1. 臨床試験成績	207
1) 海外における臨床試験	207
2) 国内における臨床試験	335
3) 国内における臨床研究	401
2. 臨床試験成績のまとめ	419
1) 有効性のまとめ	419
2) 安全性のまとめ	435
◎効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠	
1. 効能・効果及びその設定根拠	479
1) 効能・効果	479
2) 設定根拠	480
2. 用法・用量及びその設定根拠	481
1) 用法・用量	481
2) 設定根拠	484
3. 使用上の注意案及びその設定根拠	491
◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	
1. オメプラゾール	509
2. アモキシシリン	512
3. クラリスロマイシン	516