

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

本申請は、オメプラゾール（以下、OPZと略す）、アモキシシリン（以下、AMPCと略す）及びクラリスロマイシン（以下、CAMと略す）の3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ（以下、*H. pylori*と略す）の除菌療法に関する承認事項一部変更承認申請である。

申請会社、申請品目及び申請効能・効果、用法・用量については下表のとおりであり、今回変更に係る箇所を網掛けで示した。

申請会社	有効成分	申請品目	効能・効果	用法・用量
アストラゼネカ株式会社*1	OPZ	オメプラール錠 (1991年1月18日付承認) オメプラール錠 20*3 (2001年1月19日付承認, 「オメプラール錠」の販売名変更に係る代替新規申請) オメプラール錠 10 (2000年12月12日付承認)	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 OPZ として 1 回 20 mg, AMPC として 1 回 750 mg (力価) 及び CAM として 1 回 400 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口投与する。
三菱ウェルファーマ株式会社*2		オメプラゾン錠 20mg (2001年1月19日付承認) オメプラゾン錠 10mg (2000年12月12日付承認)		
協和醸酵工業株式会社	AMPC	パセトシンカプセル (1974年9月6日付承認) パセトシン錠 250 (1979年6月7日付承認)	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*4	通常, 成人には AMPC として 1 回 750 mg (力価), CAM として 1 回 400 mg (力価) 及び OPZ として 1 回 20 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口投与する。
昭和薬品化工株式会社		サワシリンカプセル (1974年9月6日付承認) サワシリン錠 250 (1979年5月8日付承認)		
東和薬品株式会社		アモキシシリンカプセル「トローワ」 (1979年3月4日付承認)		
大正製薬株式会社	CAM	クラリス錠 200 (1991年3月29日付承認)	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*4	通常, 成人には CAM として 1 回 400 mg (力価), AMPC として 1 回 750 mg (力価) 及び OPZ として 1 回 20 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回, 7 日間経口投与する。
ダッポット株式会社		クラリシッド錠 200 mg (1991年3月29日付承認)		

*1 : 2000年1月1日付のゼネカ株式会社との合併により, 社名をアストラゼネカ株式会社に変更した(旧社名: アストラジャパン株式会社)。

*2 : 2001年10月1日付の三菱東京製薬株式会社との合併により, 社名を三菱ウェルファーマ株式会社に変更した(旧社名: ウェルファイド株式会社)。

*3 : 本品目「オメプラール錠 20」は, 平成12年9月19日付医薬発第935号に基づき, 旧販売名品目「オメプラール錠」の名称を変更したものである。「オメプラール錠 20」の販売名変更に係る承認が「オメプラール錠」に *H. pylori* 除菌療法を追加する一部変更承認申請の審査中であったため, 「オメプラール錠 20」に対しても同様の申請を行うものである。

*4 : 2000年9月22日承認

1) 消化性潰瘍について

(1) 発症頻度

1996年度の厚生労働省（旧厚生省）による患者調査¹⁾では、消化性潰瘍患者は1,164,000人（うち胃潰瘍916,000人、十二指腸潰瘍208,000人、部位不明の消化性潰瘍40,000人）と報告されている。かつては欧米では十二指腸潰瘍患者が多く、日本では胃潰瘍患者が多かったが、日本においては時代とともに胃潰瘍患者が減り十二指腸潰瘍患者が増加傾向にあるといわれている。

(2) 内視鏡的所見²⁾

潰瘍の程度は、内視鏡検査による組織欠損、白苔、ひだ集中、周辺の変化（浮腫、発赤）、弧の変形などの所見に基づいて診断される。潰瘍治療は潰瘍の程度により異なるため、我が国では崎田・三輪分類表（表イ-1）が潰瘍ステージ分類としてよく用いられている。この分類は、はじめは胃潰瘍のステージ分類のために用いられていたが、現在では十二指腸潰瘍にも適用されている。

崎田・三輪分類は、内視鏡的に潰瘍を大きく活動期、治癒期、癒痕期の3期に分類し、それぞれをさらに2つの期に分類している。一方、欧米ではこのようなステージ分類は用いられていないが、治癒の判定は日本と同様に内視鏡所見により行われ、組織欠損が再生上皮で覆われた状態を治癒としており、治癒の判定において日本と欧米において大きな差はないと考えられる。

表イ-1 崎田・三輪分類

活動期 (active stage)
A ₁ 期：白苔は厚く、周辺粘膜の腫脹がみられ、再生上皮が全くみられない時期。
A ₂ 期：周辺粘膜の腫脹は軽減し、潰瘍縁の明瞭化する時期。潰瘍縁には再生上皮がわずかにみられる。
治癒期 (healing stage)
H ₁ 期：白苔は薄くなり、再生上皮による紅暈が辺縁にみられる時期。
H ₂ 期：さらに再生が進行し、白苔がかすかにみられる時期。
癒痕期 (scar stage)
S ₁ 期：白苔は消失し、再生粘膜により潰瘍が修復され、発赤のみ認められる時期。
S ₂ 期：発赤は消失し、再生粘膜と同色あるいは白色調を呈する時期。

(3) 潰瘍の薬物療法³⁾

胃潰瘍と十二指腸潰瘍は同じ消化性潰瘍として分類されているが、病態生理や消化管運動機能には異なる面が多い。例えば、胃液酸度は十二指腸潰瘍患者で高く、胃潰瘍患者で低酸

1) 厚生統計協会，厚生省大臣官房統計情報部編，患者調査，1996年

2) 寺野 彰ほか，プロトンポンプインヒビター<21世紀への展開>，メディカルビュー社，1998，91

3) 寺野 彰ほか，プロトンポンプインヒビター<21世紀への展開>，メディカルビュー社，1998，102-104

傾向を示すこと、胃排出能は十二指腸潰瘍で亢進、胃潰瘍で低下していることなどが挙げられる。

また、胃潰瘍の発症には胃酸の影響よりも胃壁の脆弱性、胃粘膜血流、胃粘液やプロスタグランジンなどの低下が関与していると考えられ、十二指腸潰瘍では壁側の問題よりも胃酸の関与が重要視されている。このように病態に違いはあるものの、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれも薬物療法において酸分泌が強く抑制されるほど治癒率は上昇し、特に十二指腸潰瘍では酸分泌の抑制の強さと治癒期間の短縮との間には強い相関があることが報告されている¹⁾。

消化性潰瘍における第一選択薬として、内視鏡的治癒率に優れた PPI や H₂ 受容体拮抗薬（以下、H₂RA と略す）が使用されている。プロトンポンプインヒビター（以下、PPI と略す）としては OPZ、ランソプラゾール（以下、LPZ と略す）、ラベプラゾールが、H₂RA としてはシメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセタートが臨床使用されている。まれではあるが PPI 又は H₂RA が無効な胃潰瘍症例も存在する。

消化性潰瘍は薬物療法により治癒するが、投薬を中止すると再発する疾患であると認識されている。このため、消化性潰瘍は内視鏡的治癒が得られるまでの初期治療と、内視鏡的治癒が得られてから再発を防ぐための維持療法に分けて治療が行われている。

① 初期治療

我が国で主に用いられる消化性潰瘍の初期治療薬は、PPI や H₂RA が主流である。十二指腸潰瘍治療では原則として PPI 又は H₂RA を投与するが、胃潰瘍治療においては、PPI や H₂RA とプロスタグランジンなどの防御因子増強剤が併用されることもある。一方、欧米では胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに PPI や H₂RA などの胃酸分泌抑制剤が主流である。

② 維持療法

消化性潰瘍は再発性の疾患であることから、我が国では多くの症例で初期治療に引き続いて維持療法が行われる。胃潰瘍患者に対する維持療法においても、防御因子増強剤が併用されることが多い。維持療法の終了時点についての一致した意見はないが、崎田・三輪分類の潰瘍の内視鏡ステージで白色癒痕（S₂期）に至った潰瘍は、赤色癒痕（S₁期）の潰瘍に比べてその後の再発は少ないことから、S₂期に移行した時点で投薬を終了するのが妥当とされる。一方、欧米では前述のごとく内視鏡ステージ分類は行われていないが、潰瘍治癒が確認された時点で治療が終了する。従って、維持療法としては易再発性や難治性の潰瘍患者に対して PPI を含む胃酸分泌抑制剤の継続投与が行われる。

以上のように消化性潰瘍の治療においては、これまで維持療法を前提として治療が行われてきているが、近年 *H. pylori* 除菌により消化性潰瘍の再発が顕著に抑制されることが明ら

1) Burget DW, *et al.*, Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers?: A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression, *Gastroenterology*, 1990, 99, 345-351

かとなり、潰瘍治療のあり方が見直されている。

2) *H. pylori* 感染

(1) *H. pylori* 感染率

我が国を含む世界 13 カ国 17 センターにおける無症候者を対象とした抗 *H. pylori* 抗体価陽性率の調査結果が the EUROGAST Study Group により報告¹⁾されている。この調査では、抗体価の測定が統一された条件、方法で実施されており、各国間の抗 *H. pylori* 抗体価陽性率を比較する上で信頼し得るデータが提供されていると思われる。この報告によると、各国ともに高齢者（55～64 歳）の抗 *H. pylori* 抗体価陽性率が、若年者（25～34 歳）に比し高い傾向がみられている。我が国の抗 *H. pylori* 抗体価陽性率は若年者が 54～70%，高齢者が 80～90%で、ポーランド、ギリシャなどとともに比較的高い抗 *H. pylori* 抗体価陽性率を示した。

次に Asaka ら²⁾は、日本人無症候者における抗 *H. pylori* 抗体価陽性率の調査結果を報告している。我が国の抗 *H. pylori* 抗体価陽性率は若年者で低く、年齢ごとに感染率が上昇し、40 歳代以降では 85%前後でプラトーに達している。この報告から、下山ら³⁾は、若年者の抗 *H. pylori* 抗体価陽性率は欧米先進国型と同様のパターンであるのに対し、高齢者では発展途上国型を示し、我が国には抗 *H. pylori* 抗体価陽性率の異なる 2 つの集団が存在すると指摘している。また、小児期における *H. pylori* 感染率は年間 2.7%，成人においては年間 1.1%低下していると予測され、21 世紀には我が国の抗 *H. pylori* 抗体価陽性率は欧米先進国型になると予想している。

(2) *H. pylori* の感染経路及び除菌後の再感染

ピロリ菌の感染経路及び除菌後の再感染については完全に解明されてはいないが、次のことが報告されている。

- ① ヒト以外の動物では、ブタ、ミニブタ、スナネズミ⁴⁾等へのピロリ菌の感染が報告されているが、いずれも実験的に作製したものであり、これらの動物がヒトへのピロリ菌の感染源とは考えられない。ピロリ菌は微好気性条件でなければ生育できないので、特定の食物についても感染源とは考えにくいとされている。

1) The Eurogast Study Group, An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer, *Lancet*, 1993, 341, 1359-1362

2) Asaka M, et al., Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population, *Gastroenterology*, 1992, 102, 760-766

3) 下山 孝ほか, *H. pylori*感染症の本邦疫学統計—米, 欧, アジア太平洋地域との比較—, *日本臨床*, 1999, 57, 11-16

4) Watanabe T. et al., *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils, *Gastroenterology*, 1998, 115, 642-648

- ② 胃に存在しているピロリ菌が胃液の逆流を介して一時的に食道や口腔内に移動し、歯垢中から検出されたり¹⁾、家族内感染率が高くなることが報告されている²⁾。
- ③ ピロリ菌は増殖に不利な条件に置かれると、らせん形から球形のコッコイドへ形態変化するが、現時点では、コッコイドはらせん形のピロリ菌と同じ培養法では培養できない。ヒトに感染したピロリ菌が、*in vitro* で増殖可能な状態（培養法）で検出されるのは主に胃からであり、他の臓器からは PCR 法により検出された報告がみられるのみである。
- ④ ヒトに感染したピロリ菌は胃、十二指腸、小腸、大腸を経て糞便と共に排出されるとされている。これまでのところ、胃以外の消化管では、*in vitro* で増殖可能な状態（培養法）で検出されていないことから、胃以外の消化管ではコッコイドの状態となり、糞便中に排出されると考えられる。
- ⑤ コッコイドは変性状態又は休眠状態と考えられていること、また、らせん形であっても微好気性条件でなければ増殖しないことから、土壌や水中のような自然環境中で増殖しているとは考えにくいとされている。
- ⑥ 成人においては、ピロリ菌除菌後の再感染率は1年間の観察中に0～1%程度と極めて低いと報告されている^{3, 4)}。しかしながら、小児期にはピロリ菌感染が起こりやすく、除菌後の再感染率も成人に比較して高く、報告者による相違はあるが1年間の観察中に18%あったとする報告もあり⁵⁾、再感染率は所得水準、教育環境、家庭環境、衛生状態に影響されるものと推定されている。小児についてはピロリ菌除菌に成功しても同居家族（特に、母親）がピロリ菌に感染している場合は再感染の危険性が高くなると考えられる。
- ⑦ ピロリ菌の感染率は一般に発展途上国で高く、先進国では低い^{6, 7)} ことから、ピロリ菌の感染は衛生状態の悪い国々で高頻度に起こることが示唆されている。また、わが国でのピロリ菌の感染率は40歳以上の成人では70%以上と発展途上国並みに高いが、10歳代では20%と先進国並みに低く、2相性を示している⁸⁾。これは昭和25年までの衛生状態の悪い時代に出生した人がピロリ菌に感染したことが示唆される。
- ⑧ ピロリ菌陽性の両親の場合は子供のピロリ菌感染率が40%であるのに対し、ピロリ菌陰

1) Banatvala N. et al., *Helicobacter pylori* in dental plaque, *Lancet*, 1993, 341, 380

2) Drumm B. et al., Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection, *N Eng J Med.*, 1990, 322, 359-363

3) Marshall B.J. et al., Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*, *Lancet*, 1988, 1437-1442

4) Parsonnet J. et al., Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists, *Gastroenterology*, 1992, 102, 41-46

5) Oderda G. et al., Eighteen month follow up of *Helicobacter pylori* positive children treated with amoxicillin and tinidazole, *Gut*, 1992, 33, 1328-1330

6) Taylor D.N. and Blaser M.J., Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection, *Epidemiol Rev*, 1991, 13, 42-59

7) 徳永健吾ほか, *Helicobacter pylori*の疫学・感染経路, *Mebio*, 1996, 13, 51-56

8) Asaka M et al., Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population, *Gastroenterology*, 1992, 102, 760-766

性の両親の場合は子供の感染率が3%と報告されている¹⁾ことから、ピロリ菌は家族間で感染を起こすことが示唆される。

以上のことより、感染経路は概ね家族内又は幼児期の経口と考えられ、また、再感染率は成人では低い、小児では高く、これは主として同居家族よりの再感染と考えられる。

(3) ヒト体内での*H. pylori*の局在

ヒト体内でピロリ菌の存在が確認されている組織は、胃、Barrett食道、十二指腸、Meckel憩室、直腸の胃上皮化生であるが、ピロリ菌は、異所性胃粘膜、胃上皮化生を含めて胃粘膜組織のみで生育し得ると考えられている^{2, 3)}。胃粘膜組織の表層粘液細胞の表面はゲル状の粘液層で覆われており、酸やペプシンを含む胃液から胃粘膜を保護する役目を果たしているが、胃粘膜組織におけるピロリ菌の局在については次の特徴が知られている^{4, 5)}。なお、これまでに血液中にピロリ菌が存在するとの報告はなかった。

- ① ピロリ菌は大部分胃粘膜の表層粘液ゲル層内に存在する。
- ② 一部が胃粘膜の表層粘液細胞の管腔面や側面に特異的に接着している。腺窩の深部では、菌数は次第に減少して増殖細胞帯を超えると菌はほとんど存在しないが、壁細胞の細胞内小器官にまれにみられることがある。
- ③ 表層粘液細胞の細胞内や粘膜固有層中のマクロファージにも稀に菌体が証明される。
- ④ 腸上皮化生がない場合、胃体部粘膜より幽門部粘膜に多く分布する。
- ⑤ 腸上皮化生を示す上皮には接着しない。
- ⑥ 過形成性ポリープの上皮や再生上皮には原則として接着しない。
- ⑦ 増殖に不利な条件になるとコッコイド (coccoïd form) を形成する。
- ⑧ 十二指腸粘膜でピロリ菌が観察される場合には、表層粘液ゲル層内か胃上皮化生部の表層粘液細胞に限られていることが報告されている⁶⁾。

(4) 消化性潰瘍における*H. pylori*の検出率、胃内分布と潰瘍発症

H. pylori 検出率は検出法、生検個数、背景胃粘膜の萎縮の程度などの相違により一定しないが、欧米の報告では十二指腸潰瘍では78~100%、胃潰瘍で58~94%と報告されている⁷⁾。

-
- 1) Malaty H.M. et al., *Helicobacter pylori* in Hispanics : Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class, *Gastroenterology*, 1992, 103, 813-816
 - 2) 浅香 正博, *Helicobacter pylori*感染の疫学, *Helicobacter pylori*の最新知見, 中山書店, 東京, 1995, 54-63
 - 3) 下山 孝, *Helicobacter pylori*感染症の本邦疫学統計, 日本臨床, 1999, 57, 11-16
 - 4) 小熊 恵二ほか, 病原細菌の分離・同定と病原因子の検索, 日本細菌学会雑誌, 1996, 51, 1055-1089
 - 5) 後藤 暁ほか, ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の実際—私の除菌方法 (3), (ヘリコバクター・ピロリ除菌療法ハンドブック, 藤岡利生, 榊 廣), 1997, 69-71, 医学書院
 - 6) 木村 健, *Helicobacter pylori*と胃炎・胃がん, 医学書院, 東京, 1996, 53-68
 - 7) Lambert JR, et al., Prevalence/ disease correlates of *H. pylori*, *Helicobacter pylori*. Eds. By. Hunt RH, and Tytgat GNJ, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1993, 95-112

欧米の報告の中には、非ステロイド系抗炎症剤 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) や抗菌剤の投与例を除外した実際の *H. pylori* 感染率は十二指腸潰瘍ではほぼ 100 % 近いとする報告もある¹⁾。

我が国での *H. pylori* の検出率は十二指腸潰瘍で 90 % 前後、胃潰瘍で 80 % 前後という報告がある²⁾。部位別に検討した柴田らの研究³⁾ では、十二指腸潰瘍患者における胃の前庭部と体部では *H. pylori* 検出率に差がみられなかったが、胃潰瘍患者では胃の体部で有意に検出率が高かった (60.0 % vs. 78.2 %, $P < 0.05$)。

井本⁴⁾ が潰瘍患者での *H. pylori* の胃内分布を検討したところ、前庭部と胃角部の潰瘍例では潰瘍の周辺部で有意に菌数が多く、かつ内視鏡的健常者に比べ *H. pylori* が細胞間隙にまで深く侵入している症例が多かった。このことから、潰瘍発症の局所では *H. pylori* が集まり、胃粘膜傷害因子の濃度が他部位に比べて高く、潰瘍発症の一因になっていることが *H. pylori* の胃内分布の面からも推測された。

(5) *H. pylori* の潰瘍への関わり、潰瘍発症機構⁵⁾

H. pylori 感染と各種胃・十二指腸疾患との強い関連性は、多くの抗 *H. pylori* 抗体価の測定を用いた疫学的研究で説明されてきた。

臨床的な観点からは、*H. pylori* 感染の自然史は図イ-1のごとく理解されている。すなわち、*H. pylori* の感染により慢性表層性胃炎が惹起されることはヒト及び実験動物モデルでの数多くの研究により確立している。また、*H. pylori* の持続的感染により 1~10 年程度の経過で萎縮性胃炎への進展及びリンパ増殖性疾患 (MALT リンパ腫) の発症が想定されている。さらには、萎縮性胃炎を母地として、腸上皮化生を経て胃癌の発症へと至る一連の連鎖が仮説として提案されている。

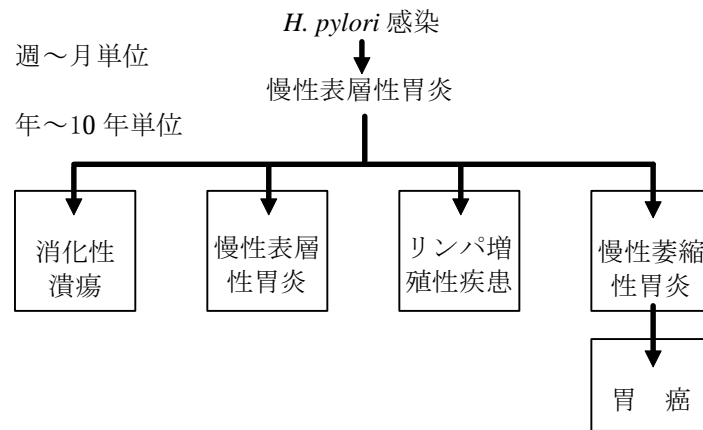
1) Tytgat G, *et al.*, Role in peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori* infection. eds. by Northfield TC, Mendall M, and Goggin PM, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1993, 75-87

2) 浅香 正博, *Helicobacter pylori* と胃粘膜病変, 1995, 69-75

3) 柴田 知行ほか, 上部消化管内視鏡施行例の生検部位別 *Helicobacter pylori* 検出率, *日本臨床*, 1993, 51, 3205-3209

4) 井本 一郎ほか, 胃炎, 消化性潰瘍, 胃癌の発生病理に関する新たな展開—*Helicobacter pylori* 感染との関連において—, *日内会誌*, 1993, 82, 1447-1451

5) 藤岡 利生ほか, ヘリコバクター・ピロリ除菌治療ハンドブック, 医学書院, 1997, 1-5



図イ-1 *H. pylori* の感染の自然史¹⁾

一方、消化性潰瘍発生と *H. pylori* との因果関係については、*H. pylori* 感染者のごく一部の患者にしか潰瘍が発生しないこと、適切な実験動物モデルがないことから、胃炎ほど明確な関連性を示す成績は得られていない。しかしながら、潰瘍患者で *H. pylori* の感染率が高いこと、*H. pylori* 陽性の胃炎患者から潰瘍が発生するとの報告があること、*H. pylori* 除菌により胃炎が改善し、消化性潰瘍の早期治癒及び再発抑制効果が得られることが報告されている。従って、*H. pylori* の感染により慢性表層性胃炎から消化性潰瘍への進展が起こること、この過程の詳細なメカニズムは未だ明らかではないが、*H. pylori* の持続的感染が最も重要な因子であることはほぼ合意に達していると考えられる。

(6) *H. pylori* に対し有効な抗菌剤の特性と胃内pH^{2, 3)}

H. pylori 除菌に用いられる薬剤として、ビスマス製剤、抗原虫薬(ニトロイミダゾール系)、抗菌剤が挙げられる。表イ-2に代表的な抗菌剤の抗菌活性を最小発育阻止濃度(以下、MICと略す)で示した。*H. pylori* に対する抗菌剤の中でペニシリン系薬剤であるAMPCはMIC₉₀が0.025 µg/mLと極めて良好な抗菌活性を有する。CAMはマクロライド系の抗菌剤の中ではそのMIC₉₀が0.05 µg/mLと最も小さく、優れた抗菌活性が報告されている。

1) 藤岡 利生ほか、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療ハンドブック、医学書院、1997、1-5

2) 村上 和成ほか、過去10年間における抗菌剤耐性*H. pylori*出現の年次推移、日本臨床、1999、57、81-86

3) 青山 伸郎ほか、*H. pylori*除菌治療における抗菌剤の種類と必要条件、日本臨床、1999、57、43-52

表イ-2 各種抗菌剤の *H. pylori* 臨床分離株に対する抗菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)¹⁾

抗菌剤		臨床分離菌株数	MIC 範囲 ⁽¹⁾	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ペニシリン系	Ampicillin	97	0.05~1.56	0.05	0.10
	AMPC	46	0.025~0.10	0.025	0.025
第一世代セフェム系	Cefaclor	37	0.05~50	0.10	0.78
	Cefteram	43	0.10~12.5	0.78	1.56
ペネム系	Faropenem	56	$\leq 0.025 \sim 12.5$	≤ 0.025	≤ 0.025
第三世代セフェム系	Ceftizoxime	24	0.05~0.78	0.05	0.05
	Ceftazidime	42	0.05~3.13	0.78	3.13
カルバペネム系	Imipenem	43	0.05	0.05	0.05
マクロライド系	Erythromycin	18	0.05~0.78	0.20	0.39
	CAM	77	0.05~12.5	0.05	0.05
	Azithromycin	56	0.025~100	0.20	100
テトラサイクリン系	Minocycline	32	0.05~0.78	0.20	0.39
ニトロイミダゾール系	Metronidazole	40	0.39~50	3.13	6.25
キノロン系	Ciprofloxacin	60	0.10~25	0.39	12.5

(1); 大分医科大学第二内科にて寒天平板希釈法を用いて測定された。

AMPC は細菌の細胞壁合成を阻害するため、増殖期の細菌に対して高い抗菌活性を示す。*H. pylori* の倍加時間 (doubling time) は約 8 時間で酸性条件ではその多くが定常期にあり、pH 5 以上にすることで増殖期に誘導される²⁾。従って、胃内 pH が 5 以上に維持されると、*H. pylori* は定常期から増殖期に移行し、増殖期に高い抗菌作用を有する AMPC に対して高感受性となると考えられる。CAM は細菌の蛋白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 の MIC は pH 7.2 では 0.004~0.06 $\mu\text{g/mL}$ であるが、pH 5.5 では 0.06~1.0 $\mu\text{g/mL}$ と抗菌活性は約 1/16 となる (p.107: 表ホ-4 参照)。これは CAM の非解離型が *H. pylori* に対する抗菌活性の活性分子型であり、中性 pH 条件では非解離型の比率が高まるためと考えられている。また、胃液中での CAM 非解離型比率の増加により、胃粘液層における CAM 濃度が上昇する。これらの結果、胃内 pH の上昇により 2 抗菌剤の抗菌活性が増強するものと考えられる。

従って、胃の中で AMPC 及び CAM などの抗菌剤の *H. pylori* に対する抗菌活性を高く維持するためには、胃内 pH をできるだけ中性付近に長く保持することが重要と考えられている。Sjostedt ら³⁾ は OPZ と抗菌剤との併用療法において除菌率へ影響する因子として性別、年齢、喫煙の有無、人種、さらに酸抑制の程度について多変量解析により検討した結果、24 時間胃内 pH モニタリングの pH 4 以上の保持時間が 84 % 以上であること、及び pH 6 以上の時間が 156 分以上であることの 2 因子のみが除菌率に有意に影響したと報告している。すなわち、OPZ により胃酸分泌を持続的に強く抑制し、胃内 pH を高く長く保持することが良

1) 村上 和成ほか、過去10年間における抗菌剤耐性*H. pylori*出現の年次推移、日本臨床、1999、57、81-86

2) Savarino V, *et al.*, The effects of omeprazole 20 and 40mg twice daily on intragastric acidity in duodenal ulcer patients, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 367-372

3) Sjostedt S, *et al.*, Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with Amoxicillin, *Scand J Gastroenterol.*, 1998, 33, 39-43

好な除菌成績につながると考えられている。実際、治癒状態にある十二指腸潰瘍患者を対象に、臨床用量の OPZ 20 mg 1 日 2 回経口投与し 24 時間の胃内 pH を検討した結果、胃内 pH は約 20.5 時間（85 %）にわたり pH 4 以上、約 10 時間（42 %）にわたり pH 6 以上に維持された。

以上のことから、抗菌剤 AMPC 及び CAM と OPZ を併用する意義は OPZ の胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を高く長く保持し、AMPC 及び CAM の *H. pylori* に対する抗菌活性を維持し、ひいては高い除菌率をもたらすことにあると考えられる。

3) *H. pylori* 除菌療法

(1) *H. pylori* 除菌療法の発展¹⁾

初期の *H. pylori* 感染の治療研究では、ビスマスや AMPC の単剤投与、ビスマスと抗菌剤の併用投与が検討され、ビスマスと 2 種の抗菌剤の併用で良好な除菌率が得られた²⁾（表イ-3）。この 3 剤併用療法は副作用の発現頻度が高いことなどから、現在では古典的 3 剤併用療法とされている。ついで PPI と AMPC の 2 剤併用療法が大きな注目を集めたが、その除菌率は必ずしも十分なものではなかった³⁾（表イ-4）。現在もっとも有効と考えられているのが、PPI と 2 種類の抗菌剤を 1 週間併用する新しい 3 剤併用療法である。その効果については、これまでに多くの成績が集積されている。

1994 年には米国 NIH が「*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍症例は、潰瘍が初発か再発に関わらず、酸分泌抑制剤に加えて抗菌剤による治療を必要とする」との統一見解を発表した⁴⁾。1996 年には欧州 *H. pylori* 研究グループが *H. pylori* 除菌の科学的有用性を確認する統一見解（The Maastricht Consensus Report）⁵⁾ を発表し、その中で *H. pylori* 除菌療法の対象として消化性潰瘍が強く推奨された。1996 年に FDA が行った *H. pylori* 除菌と潰瘍再発についての meta-analysis⁶⁾ でも、*H. pylori* 除菌により潰瘍再発が抑制されることが報告された。さらに、米国においても除菌治療ガイドライン⁷⁾ が発表された。

1) 岸 清一郎ほか、ヘリコバクター・ピロリとその除菌、医薬ジャーナル社、1997、14-21

2) Chiba N, et al., Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*, *Am. J. Gastroenterol*, 1992, 87, 1716-1727

3) Unge P, et al., Pooled analysis of anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens, *Scand. J. Gastroenterol*, 1996, 31 (Suppl 220), 27-40

4) NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease, *JAMA*, 1994, 272, 65-69

5) Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report, *Gut*, 1997, 41, 8-13

6) Hopkins RJ, et al., Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A Review, *Gastroenterol.*, 1996, 110, 1244-1252

7) Soll AH, Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guideline, *JAMA*, 1996, 275, 622-629

表イ-3 Chiba のメタアナリシス¹⁾

Regimen	投与量	投与期間	除菌率 (%)
AMPC 単剤			
	375mg tid	4 週間	23 (5/22 例)
	750mg bid	2 週間	14 (1/7 例)
	375mg tid	4 週間	24 (11/45 例)
合計			23.0 (17/74 例)
BIS 単剤			
	120mg qid	4 週間	37 (10/27 例)
	120mg qid	4 週間	7.7 (2/26 例)
	120mg qid	4 週間	18 (12/67 例)
	120mg qid	4 週間	33 (14/43 例)
	480mg qid	8 週間	27 (6/22 例)
	120mg qid	4 週間	25 (5/20 例)
	120mg qid	4 週間	14 (14/101 例)
	120mg qid	8 週間	30 (6/20 例)
	240mg bid	8 週間	15 (3/20 例)
	900mg tid	4 週間	5.9 (1/17 例)
	600mg tid	6 週間	12 (3/24 例)
合計			19.6 (76/387 例)
BIS+AMPC			
BIS	120mg qid	4 週間	40 (8/20 例)
AMPC	375mg tid	4 週間	
BIS	120mg qid	4 週間	50 (9/18 例)
AMPC	500mg tid	1 週間	
BIS	120mg qid	4 週間	60 (12/20 例)
AMPC	500mg tid	2 週間	
BIS	120mg qid	2 週間	50 (10/20 例)
AMPC	500mg tid	1 週間	
BIS	120mg qid	4 週間	35 (8/23 例)
AMPC	375mg tid	4 週間	
BIS	600mg tid	6 週間	49 (11/23 例)
AMPC	1g bid	2 週間	
BIS	520mg qid	2~3 週間	28 (7/25 例)
AMPC	500mg qid	1~2 週間	
BIS	240mg bid	6 週間	44 (21/48 例)
AMPC	500mg tid	3 週間	
合計			43.7 (86/197 例) *
BIS+MNZ			
BIS	120mg qid	4 週間	57 (13/23 例)
MNZ	200mg tid	開始後 1 週間	
BIS	120mg qid	4 週間	73 (19/26 例)
MNZ	400mg tid	開始後 1 週間	
BIS	120mg qid	1 週間	38 (10/26 例)
MNZ	500mg tid	1 週間	
BIS	120mg tid	1 週間	32 (6/19 例)
MNZ	500mg tid	1 週間	
BIS	520mg qid	2~3 週間	79 (15/19 例)
MNZ	1~1.5g od	1~2 週間	
BIS	524mg qid	3 週間	40 (2/5 例)
MNZ	250mg qid	2 週間	
合計			55.1 (65/118 例)

BIS: ビスマス, MNZ: メトロニダゾール, *: p<0.05

1) Unge P, et al., Pooled analysis of anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens, *Scand. J. Gastroenterol*, 1996, 31(Suppl 220), 27-40

表イ-3 Chiba のメタアナリシス (つづき)

Regimen	投与量	投与期間	除菌率 (%)
BIS+MNZ+TC			
BIS	108mg qid	4 週間	94 (94/100 例)
MNZ	200mg qid	開始後 10 日間	
TC ¹⁾	500mg qid	4 週間	
BIS	108mg qid	4 週間	96 (75/78 例)
MNZ	200mg qid	開始後 10 日間	
TC	500mg qid	4 週間	
BIS	2 tabs qid	3 週間	88 (22/25 例)
MNZ	250mg tid	2 週間	
TC	500mg qid	2 週間	
合計			94.1 (191/203 例) **
BIS+MNZ+AMPC			
BIS	120mg qid	1 ヶ月	55 (16/29 例)
MNZ	400mg tid	1 週間	
AMPC	500mg tid	1 週間	
BIS	120mg qid	1 ヶ月	79 (22/28 ³⁾ 例)
MNZ	500mg tid	終了前 10 日間	
AMPC ²⁾	375mg tid	1 ヶ月	
BIS	120mg qid	1 ヶ月	74 (23/31 例)
MNZ	400mg tid	開始後 1 週間	
AMPC	500mg tid	開始後 1 週間	
BIS	120mg qid	1 週間	71 (12/17 例)
MNZ	500mg tid	1 週間	
AMPC	375mg tid	1 週間	
BIS	120mg qid	2 週間	87 (13/15 例)
MNZ	400mg tid	1 週間	
AMPC	500mg tid	1 週間	
BIS	600mg tid	2 週間	90 (9/10 例)
MNZ	500mg tid	2 週間	
AMPC	500mg tid	2 週間	
合計			73.1 (95/130 例)

BIS:ビスマス, MNZ:メトロニダゾール, TC:テトラサイクリン, **: p<0.0005

1) 8 例は TC ではなく AMPC 500mg qid を 4 週投与

2) 4 週目から 8 週目にラニチジン 150mg/日投与

3) 15/19 例は本治療で除菌, 7/9 例は BIS 単独で奏効せず本治療で除菌, 計 22/28 例

表イ-4 *H. pylori* 除菌治療のメタアナリシス¹⁾

Regimen	症例数	除菌率 (%)	95 % 信頼区間
BIS/NIZ/TC	2876	82	80~84 %
BIS/NIZ/AMPC	1131	75	71~79 %
OPZ/AMPC	1176	54	51~57 %
OPZ/CAM	138	66	62~70 %
OPZ/MNZ/NIZ	824	87	83~90 %
OPZ/AMPC/MNZ	902	85	82~89 %
OPZ/AMPC/NIZ	1726	84	81~87 %

BIS:ビスマス, NIZ:ニトロイミダゾール, TC:テトラサイクリン, MNZ:メトロニダゾール

1) Soll AH, Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guideline, *JAMA*, 1996, 275, 622-629

このような海外の動向に対し、我が国においては日本消化器病学会に設置された *H. pylori* 治験検討委員会により、1995年に「*H. pylori* 治験ガイドライン」¹⁾が発表された。1999年2月に改訂された同ガイドライン²⁾で、*H. pylori*の除菌を速やかに行うべき疾患として、胃・十二指腸潰瘍と低悪性度胃 MALT リンパ腫があげられている。

(2) *H. pylori* 存在診断と除菌判定の治験ガイドライン

1995年5月に日本消化器病学会の *H. pylori* 治験検討委員会により公表された *H. pylori* 治験ガイドライン¹⁾では、治験開始前の存在診断法として培養法、迅速ウレアーゼ試験及び組織診断法が、治験薬投与終了後の除菌判定法として培養法、組織診断法及び¹³C-尿素呼気試験が記載されている。

本ガイドラインでの治験開始前の存在診断法及び治験薬投与終了後の除菌判定法を以下に示した。

治験開始前の存在診断：

少なくとも2種類の検査法を用い、培養法を含む2種類の検査法が陽性であれば *H. pylori* 陽性と判定する。

除菌判定：

除菌判定は治療薬剤の終了後4週以降の時点で行う。培養法を含む少なくとも2種類の検査法を用い、すべての検査法が陰性であれば *H. pylori* 陰性とし、その症例を除菌症例とする。さらに、治療中止後3～6カ月以降の時点で¹³C-尿素呼気試験を行うことが望ましい。治療中止後6～12カ月の時点で抗 *H. pylori* 抗体価を測定し、抗体価の低下を証明することは除菌療法の成功を支持する可能性がある。

なお、上記ガイドラインは1999年2月に改訂され、現在のガイドライン²⁾における存在診断法及び除菌判定法は次のとおりである。

治験開始前の存在診断：

少なくとも3種類の検査法を用い、培養法が陽性あるいは迅速ウレアーゼ試験と組織診断法の両者が陽性の場合、*H. pylori* 陽性と判定する。

除菌判定：

除菌判定は治療薬剤の内服終了後6～8週の時点で行う。少なくとも培養法、組織診断法、¹³C-尿素呼気試験の3種類の検査法を用い、すべての検査法が陰性であれば *H.*

1) 日本消化器病学会 *Helicobacter pylori*治験検討委員会 *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン, 1995
2) 日本消化器病学会 *Helicobacter pylori*治験検討委員会 *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン, 日消誌, 1999, 96(2), 199-207

pylori 陰性とし、その症例を除菌成功例とする。診断精度を上げるため、治療中止後 6 カ月、12 カ月の時点で除菌判定を追加して行うことが望ましい。

(3) *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン

これまでのガイドラインは臨床試験実施のためのガイドラインであったが、その後、2000 年 3 月に LPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用による *H. pylori* の除菌に関する臨床試験成績が厚生労働省（旧厚生省）に提出される等、我が国においても *H. pylori* の診断、治療が保険適用可能となることを受けて、2000 年 7 月に、日本ヘリコバクター学会に設置されたガイドライン作成委員会により、実地医療に即した「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン」¹⁾ が発表された。本治療ガイドラインにおける感染診断法及び除菌判定法は次のとおりである。

除菌前の *H. pylori* 感染診断：

検査法)

内視鏡による生検組織を必要とする検査法（迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法）

内視鏡による生検組織を必要としない検査法（抗体測定、尿素呼気試験）

除菌治療後の *H. pylori* 感染診断（除菌判定）：

除菌判定は治療薬中止後 4 週以降に行う。尿素呼気試験を実施することが望ましい。

検査法)

内視鏡による生検組織を必要とする検査法（迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法）

内視鏡による生検組織を必要としない検査法（抗体測定、尿素呼気試験）

(4) 臨床試験で用いられる *H. pylori* 診断法の感度、特異度

通常、臨床試験で用いられる *H. pylori* 診断法の感度及び特異度を表イ-5に示した。迅速ウレアーゼ試験は簡便性の点で他の診断法より優れ、培養法は感度でやや劣るが特異度に優れる。組織診断法及び尿素呼気試験は感度、特異度ともに高く、組織診断法は再検査が可能であること、尿素呼気試験は非侵襲的であるという特徴を有している。また、尿素呼気試験は胃内全体のウレアーゼ活性を検出するので、除菌判定には最も有用であると考えられている。*H. pylori* 存在診断及び除菌判定にはこれらの試験が組み合わせて用いられる。

1) 日本ヘリコバクター学会 ガイドライン作成委員会 *Helicobacter pylori*感染の診断と治療のガイドライン, 日本ヘリコバクター学会誌, 2000, 2, 2-12

表イ-5 *H. pylori* 診断法の感度, 特異度¹⁾

診断法	感度 (%)	特異度 (%)
迅速ウレアーゼ試験	86~97	86~98
組織診断法	93~99	95~99
培養法	77~94	100
¹³ C-尿素呼気試験	90~100	80~99

(5) *H. pylori* 感染の診断法^{2, 3)}

H. pylori 感染の診断は、内視鏡的に採取した胃粘膜組織を用いる方法と、*H. pylori* の生化学的性状を利用する方法に大別されるが、この他に血清中の抗 *H. pylori* 抗体を測定する方法や抗 *H. pylori* の遺伝子の一部を増幅して診断する方法などがある。以下に各診断法の概略を記載した。

① 培養法

生検組織をスキロー培地、デント培地などの選択分離培地に塗布して、37°Cの好気条件下 (5% O₂, 15% CO₂, 80% N₂) に5~7日間培養し、形態やウレアーゼやカタラーゼ活性などの生化学的性状から *H. pylori* の同定を行う。培養法は胃内の限られた場所から採取された生検組織を用いて診断するので、*H. pylori* が胃内に不均一に分布している場合に偽陰性を生じうる。この偽陰性発生を防ぐために、胃幽門前庭部大彎と胃体上部大彎の2カ所から組織を採取することが必須とされている。本検査は特異性に優れ、抗菌剤に対する感受性試験が可能である。

② 組織診断法

生検組織を固定染色し、*H. pylori* の菌体を確認する。Updated Sydney System⁴⁾ では生検部位を5カ所に規定し、菌の検出にはGiemsa染色、Warthin-Starry染色などの特殊染色の使用が推奨されている。粘膜液の観察にはカルノア固定が用いられる。100倍以上の拡大で検鏡すべきで、菌量の少ない場合や球状変形の場合には判別に困難なことがある。本検査はすべての施設で可能であり、同時に通常組織診断で炎症の程度が評価でき、後日再検討も行える。しかし、菌種のタイピングや抗菌剤に対する感受性試験には適していない。

③ 迅速ウレアーゼ試験 (rapid urease test)

H. pylori は強力なウレアーゼ活性を有しているため、それを利用すると間接的に *H. pylori* の存在を推測することができる。

pH指示薬であるフェノールレッドと2~5%の尿素を含有した寒天培地中に、*H. pylori* が存在する生検組織を直接入れ、培地内の尿素が分解されて産生するアンモニアにより指示薬

1) 青山 伸郎, *Helicobacter pylori*除菌法とその効果判定, 日本内科学会雑誌, 1998, 87, 868-880
 2) 木村 健ほか, *Helicobacter pylori*と胃炎・胃癌, 医学書院, 1996, 7-11
 3) 藤岡 利生ほか, ヘリコバクター・ピロリ除菌ハンドブック, 医学書院, 1997, 9-20
 4) Dixon MF, et al., Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1996, 20, 1161-1181

の色が変化するのを肉眼的に観察する（CLOテスト）¹⁾。本検査は安価なうえ手技が簡単であり、除菌療法開始前の感染診断に有用性が高い。しかし、*H. pylori* の菌数が減少している場合には偽陰性を呈することもあり、菌数が極端に減少する除菌療法後の判定には使用できない²⁾。

④ ¹³C-尿素呼気試験

安定同位元素である ¹³C で標識された尿素を経口投与すると、胃内で菌のウレアーゼにより標識 CO₂ となり呼気中に放出されることから、呼気中の標識 CO₂ 量の増加によって *H. pylori* の感染を診断する。本検査は非侵襲的で簡便性に富み、感度も特異度も高く反復して行い得る。胃内のウレアーゼ活性を相対的に検出することができる。しかし、試薬や質量分析計による測定のコストが高く、また抗菌剤に対する感受性試験はできない。

なお、1999年6月17日、¹³C-尿素呼気試験に用いる診断薬「ユービット」（大塚製薬株式会社）が製造承認され、2000年11月に保険適用されている。

⑤ PCR法

ポリメラーゼ連鎖反応（Polymerase Chain Reaction: 以下、PCR と略す）法は、*H. pylori* の遺伝子の一部を増幅して診断する。PCR のターゲットとしてウレアーゼ遺伝子、16SrRNA 遺伝子が用いられる。理論的には 100 万倍にも増幅できるので、菌量が少なくても検出可能である。感度がよい分、逆にコンタミネーションに注意する必要がある、また生菌か死菌かの鑑別はできない。胃粘膜、胃液、唾液、歯垢、便などの種々の検体で検査できることも特徴である。また、菌の遺伝的多様性を検討でき、治療前後の菌が同一の菌であるかどうかを調べることにより、除菌成功後における菌の陽性化が、再出現か再感染かの鑑別を行うことができる。

⑥ 胃内指示薬散布法

内視鏡検査時に尿素と pH 指示薬（フェノールレッド液、赤キャベツ液）を胃内に散布し、*H. pylori* によって発生するアンモニアによる pH 指示薬の色調の変化を観察する。この方法では内視鏡検査前夜に PPI の服用又は検査直前に H₂RA の静脈内注射を行い、胃内の pH が一定（pH 5）に調節されていることが必須の条件となるため、結果判定はこの検査法に習熟しているか否かで大きく異なる。

⑦ 血清抗 *H. pylori* 抗体

H. pylori 感染により血清中に抗 *H. pylori*-IgG 抗体（以下、抗 *H. pylori* 抗体と略す）が認められ、その抗 *H. pylori* 抗体を主に ELISA 法で判定することができる。*H. pylori* が除菌された直後では血清抗 *H. pylori* 抗体価（以下、抗 *H. pylori* 抗体価と略す）の低下がなく、陽性と判定されることや、感染の極めて初期には偽陰性を呈することがあることに注意しなければならない。すなわち、除菌治療後の判定に用いるためには、治療後 6 カ月から 12 カ月を経た時点の血清を、治療前に採取した血清と同時に測定し、抗体価の変動を比較検討しなけ

1) Marshall BJ, et al., Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis, *Am. J. Gastroenterol.*, 1987, 82, 200-210
2) 日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治験検討委員会 *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン, 1995

ればならない。

本検査はスクリーニングや疫学研究に適當であるが、過去の感染も認識するので除菌後も一定期間陽性が持続し、現在の感染状況を必ずしも反映しない。類似菌との交叉反応の可能性は完全に否定はできない。

⑧ ペプシノーゲン

ペプシノーゲンは免疫学的に、胃底腺領域に分布するペプシノーゲンⅠと胃底腺、幽門腺、噴門腺、ブルネル腺に分布するペプシノーゲンⅡに分けられる。ペプシノーゲンⅠ活性とペプシノーゲンⅠ/Ⅱ活性比は胃粘膜萎縮のマーカーとして用いられている。ところが、*H. pylori* 感染者において特にペプシノーゲンⅡ活性の上昇、ペプシノーゲンⅠ/Ⅱ活性比の低下が明らかとなり、これらは萎縮のみならず炎症のマーカーとして注目されるようになった。

H. pylori の除菌に成功した場合には、除菌直後から特にペプシノーゲンⅡ活性の明らかな低下が起こるため、除菌成功群ではペプシノーゲンⅠ/Ⅱ活性比が上昇し、変化が認められない除菌失敗群と鑑別可能となる。除菌前値と比べてペプシノーゲンⅠ/Ⅱ活性比に30%以上の上昇が認められる場合には、除菌成功と判断できるとされている。同じ非侵襲的な血清検査でも血清抗 *H. pylori* 抗体と違い、除菌直後から変化を認める点が除菌判定において有利となる。

4) *H. pylori* 除菌療法における問題点

(1) 活動期の消化性潰瘍の治療について

活動期の消化性潰瘍の治療にあたっては、潰瘍が出血を伴っている場合や穿孔など高度の潰瘍の場合に OPZ 等の胃酸分泌抑制剤を除菌療法前に投与し、潰瘍治療を優先させるという方法と潰瘍のステージに関係なく *H. pylori* 陽性の潰瘍であることが診断された時点で、直ちに除菌療法を行うという方法の二つの選択肢が考えられる。

いずれの方法を取った場合でも、除菌療法前後の OPZ 投与が除菌に及ぼす影響はないとする報告がある。Koelz ら¹⁾ は 223 例の消化性潰瘍患者を対象に AMPC の 2 週間投与による除菌療法を行い、OPZ 単独の 2 週間投与を除菌療法前に行った群、除菌療法後に行った群及び除菌療法前後で OPZ 単独投与による治療を行わなかった群の 3 群について除菌率を検討した。その結果除菌率は除菌療法後 OPZ 投与群 57%、除菌療法前 OPZ 投与群 63%、除菌療法前後で OPZ 投与を行わなかった群 62% であった。また Annibale ら²⁾ は 78 例の症状を有する消化性潰瘍患者を対象に OPZ と AMPC 及びメトロニダゾール（以下、MNZ と略す）の 2 週間投与による除菌療法前後で OPZ を 2 週間投与し除菌率を比較した。除菌率は除菌療法後 OPZ 投与群 97.4%、除菌療法前 OPZ 投与群 89% で、両群間に有意な差はみられなかった。

1) Koelz, et al., Double-blind comparison of three different amoxicillin plus omeprazole regimens for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer, *Gastroenterol*, 1995, 108 (Suppl), A133

2) Annibale B, et al, Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients?, *Am J Gastroenterol*, 1997, 92, 790-794

したがって、活動期の潰瘍患者の治療にあたっては潰瘍の程度に応じて治療方針が選ばれべきであり、出血を伴う場合や穿孔などの潰瘍である場合は除菌療法前に止血処置や潰瘍に対する治療を優先させ、それ以外では除菌療法を行った上で引き続き PPI による潰瘍治療を行うべきであると考えられる。

(2) 除菌後の潰瘍の再発について

H. pylori を除菌することで潰瘍の再発が有意に低下することから除菌治療の有用性が示されている。十二指腸潰瘍を対象としたメタアナリシスでは除菌後 6~18 カ月間の追跡による潰瘍再発率は *H. pylori* 陽性で 54 % (499/918 例) に対し *H. pylori* 陰性で 6 % (33/569 例) であった¹⁾。このように、除菌による潰瘍再発抑制効果は明確と思われるが、除菌に成功してもなお潰瘍を再発する症例は存在する。欧州で実施された十二指腸潰瘍患者を対象とした試験で除菌後 6 カ月間の潰瘍再発を検討した結果、除菌成功群において 80 例中 2 例 (2.5 %) が、同様に胃潰瘍患者を対象とした試験でも除菌後 6 カ月間の潰瘍再発を検討した結果、除菌成功群において 82 例中 5 例 (6.1 %) が潰瘍を再発した。いずれも除菌失敗群と比較して有意に少ないものの、このように除菌されても潰瘍が再発する症例がみられている。

Nishikawa ら²⁾ は、除菌治療を受けていない潰瘍症例について、*H. pylori* の関与しない潰瘍の頻度を検討したところ、非 *H. pylori* 潰瘍の頻度は胃潰瘍で 4.9 % (12/246 例)、十二指腸潰瘍で 1.3 % (2/152 例) で、*H. pylori* 陰性の 14 例のうち 9 例で NSAIDs の使用が認められ、非 *H. pylori* 非 NSAIDs 潰瘍は胃潰瘍で 1.6 %、十二指腸潰瘍で 0.7 %であったと報告している。このことから、西川ら³⁾ は、除菌治療後に *H. pylori* 陰性の状態で再発する潰瘍や *H. pylori* 陰性潰瘍の頻度は低く、現時点で考えられる除菌後の潰瘍再発の原因を以下のように報告している。

① *H. pylori* 感染の再燃（除菌判定時の偽陰性）

早期の再陽性化は一般的に、除菌判定時の偽陰性の可能性が高い。除菌判定は除菌治療終了後 4 週以降に実施することになっているが、除菌判定検査の実施が PPI 投与終了から 4 週間以内に実施されたために偽陰性であった場合や、培養検査、組織学的検査など生検による診断ではサンプリングエラーに伴う偽陰性の可能性も否定できない。胃全体のウレアーゼ活性を反映する尿素呼気試験の実施や複数の検査の組み合わせ等により正確な除菌判定が重要である。

1) Neil GA, et al., *Helicobacter pylori* eradication as a surrogate marker for the reduction of duodenal ulcer recurrence, *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12, 619-633

2) Nishikawa K, et al., Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12, 635-640

3) 西川恵子ほか, *Helicobacter pylori* 除菌後に再発する消化性潰瘍の現状とその対策, *Helicobacter Research*, 2001, 5(1), 37-41

② *H. pylori* の再感染

再感染の原因としては *H. pylori* 感染者からの内視鏡や胃内 pH モニター等の器具からの感染が考えられる^{1, 2)} が、成人における再感染率は年間約 1~3 % と非常に少なく^{2, 3)}、一般に除菌後 2 年目以降の再陽性化は再感染と考えられている。

③ NSAIDs, アスピリンの服用

H. pylori 陰性胃潰瘍例においては NSAIDs の服用が最も頻度の高い要因と考えられる。長期服用だけでなく、ごく短期間や頓用であっても潰瘍発症のきっかけとなりうる。

④ その他

上記以外の原因としては、Zollinger-Ellison 症候群などの過酸状態を示す病態、クローン病、膠原病、糖尿病などによる二次的潰瘍が推測されている。

また、村上⁴⁾ の報告では除菌後最長 8.8 年、平均 1.3 年の経過観察において、胃潰瘍では 5.3 % (6/114 例)、十二指腸潰瘍では 2.5 % (3/118 例) の再発率であった。再発した 9 例では、NSAIDs は使用されておらず、全て除菌陰性を維持していた。胃潰瘍再発例では 6 例中喫煙症例が 5 例であった。また、再発例 9 例すべてにおいて潰瘍再発の既往歴があり、うち 8 例は除菌後 1 年以内の再発であった。このことから NSAIDs 以外の因子では、①喫煙習慣（特に胃潰瘍再発）、②除菌後の胃酸分泌増加、③潰瘍再発歴のある症例、④除菌後 1 年以内の状態を挙げており、村上は完全に炎症のおさまっていない胃粘膜に、胃酸分泌の上昇や、喫煙、ストレスなどによる胃粘膜血流低下をきたす外的要因が加わり、*H. pylori* 陰性にもかかわらず潰瘍再発をみるという経路が考えられるとしている。

(3) 耐性について

① 耐性菌⁵⁾

現在、AMPC、CAM 及び PPI の 3 剤併用除菌療法で高率の *H. pylori* の除菌が可能となっている。しかし、一方で抗菌剤に対し耐性を示す *H. pylori* の出現が問題となってきており、除菌治療を行う上で *H. pylori* の薬剤耐性や除菌不成功例の耐性獲得を細菌学的に検査することは重要である。

H. pylori 陽性胃炎患者に、1 日 OPZ 20 mg、CAM 400 mg 及び MNZ 500 mg の 3 剤を 1 週間投与した時の *H. pylori* 除菌率は、CAM に感受性を有する場合は 83 % であったのに対し、

1) Mitchell HM, et al., A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China), *Gastroenterol*, 1998, 114, 256-261

2) van der Hulst RWM, et al., *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication, *J Infectious Diseases*, 1997, 176, 196-200

3) Schütze K, et al., *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses, *Gut*, 1995, 36, 831-833

4) 村上和成, *Helicobacter pylori* 除菌後の潰瘍再発の実際, *Helicobacter Research*, 2001, 5 (1), 8-11

5) 村上 和成ほか, 過去10年間における抗菌剤耐性 *H. pylori* 出現の年次推移, *日本臨床*, 1999, 57, 81-86

CAM に耐性の場合には 30 % であった。また、1 日 OPZ 20 mg, AMPC 1000~1500 mg, CAM 400 mg の 3 剤併用の場合の薬剤の感受性と除菌率の関係では、CAM 感受性の場合には約 80 % の除菌率が得られるのに対して、CAM 耐性の場合には 8 例中 1 例のみの除菌しかできなかった。従って、*H. pylori* 除菌治療では、使用する薬剤に対して耐性株の場合には、併用薬剤の組み合わせ及び用量によっては、除菌率は低下するものと考えられる。

3 剤併用療法に用いられる薬剤の中では MNZ と CAM に対する耐性が得られやすいことが知られている。村上は 1987 年 12 月から 1998 年 5 月までの約 10 年間に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎患者から分離培養された *H. pylori* 臨床株 336 株の薬剤耐性率（一次耐性率）及び除菌治療が不成功であった菌株での感受性試験における薬剤耐性率（二次耐性率）を調べた。一次耐性率は CAM では 9.5 %、AMPC は 0.3 %、MNZ では 26.8 % であった。一次耐性率の年間推移をみると MNZ は年間に 20~30 % の割合で耐性菌が検出されており、CAM は耐性菌検出率が 1996 年までは 10 % 以下で推移していたが、1997~1998 年では 10 % 以上となり、増加傾向が認められている。AMPC については弱耐性の菌が 1 例のみ検出された。二次耐性率では、AMPC では新たな耐性獲得は認められなかったが、CAM では 42.1 %、MNZ では 31.6 % と、一次耐性率に比べて高率であった。従って、今後不完全な除菌治療による CAM、MNZ 耐性菌の増加が懸念される。

これらのことは、1 回の治療で十分な薬剤投与を行い、*H. pylori* の除菌に成功することが重要であることを示しているといえる。

MNZ は、海外において繁用されているが日本では限定的にしか使用されていないため、日本においては、耐性率は非常に低いと考えられる。CAM は国内外ともに一般感染症に繁用されている。

海外における CAM 耐性菌の発現頻度は、一般にはペルーの 50 % という報告を除いて、10 % に達していない¹⁾かあるいは 0~15 %²⁾と報告されている。国別の耐性率は、スペインで 3.5 %、ドイツで 2.3 %、フランスで 10 %、またアメリカでは 2~13 % と報告されている¹⁾ (表イ-6)。また、ヨーロッパの耐性率には南北差がみられ、フランス、イタリア及びスペインなど地中海側の国々では 10~15 % の耐性率であり、スカンジナビアの国々及びオランダは 3 % 以下、イギリスとドイツはそれらの中間であるとの報告も見られる²⁾。一方、CAM 耐性菌の分離頻度を経年的に検討したスペイン³⁾ 及びイギリス⁴⁾ の報告では、スペインの CAM 耐性菌が 1991

1) Alarcon T, et al., Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*, *International J Antimicrobial Agents*, 1999, 12, 19-26

2) Megraud F, Epidemiology and Mechanism of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*, *Gastroenterol*, 1998, 115, 1278-1282

3) Lopez-Brea M, et al., Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* isolates from Spain, *J Antimicrobial Chemother*, 1997, 40, 279-281

4) Morton D, et al., A six-year assessment of tinidazole, metronidazole, clarithromycin, tetracycline and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates: a rising tide of antibiotic resistance?, *Gastroenterol*, 1998, 114, A235

～92年に0%であったが1995年に4.4%に、イギリスでは1993年に1.3%であったものが1997年には7.7%に増加している（表イ-7）。

日本におけるCAM耐性菌の年次推移に関しては大分医科大学からの報告があり、この報告では1987～88年分離株のCAM耐性菌が7.3%であったが、1997～98年分離株では14%とCAM耐性株の増加が示されている^{1,2)}。そこで、論文及び学会報告からその他の施設におけるCAM耐性菌の分離頻度を検討した結果、近年においても10%以下の施設（報告）が多いものの、大分医科大と同様に10%を超える報告が散見された（表イ-6及び表イ-7）。従って、日本でCAM耐性の分離頻度は増加傾向にあるものの、分離頻度の高低は調査施設により大きく異なっていると考えられた。

これらのことから、発現頻度の内外の差に関しては国毎及び施設毎における調査対象、時期及び抗生剤の使用状況等を考慮する必要があると考えられた。しかし、ペルーの50%は別として、近年一般論としてCAM耐性菌は欧米でも日本でも増加傾向にあるものの、MIC₅₀及びMIC₈₀は小さく、欧米と日本のCAMに対する感受性に大きな違いはないと考えられた。

-
- 1) 木本真美ほか、過去10年間における *Helicobacter pylori* 耐性菌出現率の年次推移、第4回日本ヘリコバクター学会学術会抄録集, 1998, 72
 - 2) 村上和成ほか、過去10年間における抗菌剤耐性*H. pylori*出現の年次推移、日本臨床, 1999, 57, 81-86

表イ-6 海外¹⁾及び国内のCAM耐性率（報告年別）

	1991	1993	1995	1996	1997	1998	1999
ポルトガル	1.5						
スペイン		0			3.5		
ベルギー			10.5				
マレーシア			0				
ペルー				50			
ポーランド					17		
フランス					10		
ドイツ						2	
米国						2~13	
日本			6.0 ²⁾	27.3 ³⁾	10 ⁴⁾	6 ⁵⁾ , 6.5 ⁶⁾ , 6.8 ⁷⁾ , 7.2 ⁸⁾ , 8.7 ⁹⁾ , 9.5 ¹⁰⁾ , 12.8 ¹¹⁾	4.3 ¹²⁾ 14.4 ¹³⁾

(%)

- 1) Alarcon T, et al., Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*, International J Antimicrobial Agents, 1999, 12, 19-26
- 2) Gotoh A, et al., Susceptibility of *Helicobacter pylori* Isolates Against the Agents Commonly Administered for the Eradication Therapy, The First Meeting of the Japanese Research Society for *Helicobacter pylori* Related Gastroduodenal Diseases, 1995, 80
- 3) Itoh T, et al., Susceptibility of Clinical Isolates of *H. pylori* to 4 Antimicrobial Agents by Agar Dilution Method, Disk Diffusion Method and E-test, The Second Meeting of the Japanese Research Society for *Helicobacter pylori* Related Gastroduodenal Diseases, 1996, 74
- 4) Kubota T, et al., Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics before and after new triple therapy, The 3rd Annual Meeting of the Japanese Research Society for *Helicobacter pylori* Related Gastroduodenal Diseases, 1997, 38
- 5) 間部克裕ほか, 山形県における *Helicobacter pylori* 臨床分離株の薬剤感受性と測定法の検討, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 37
- 6) 橋本 洋ほか, 当院における CAM, AMPC 耐性菌の検討, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 71
- 7) 原 久人ほか, *H. pylori* の tinidazole に対する感受性と除菌成績, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 41
- 8) 河合 隆ほか, *H. pylori* の clarithromycin 耐性菌に関する検討, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 39
- 9) 桜井宏一ほか, *Helicobacter pylori* における除菌療法と薬剤耐性, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 40
- 10) Kaneko T, et al., The Susceptibility testing of *Helicobacter pylori* isolates against agents used for the eradication therapy, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 40
- 11) 深澤啓子ほか, *Helicobacter pylori* の抗生剤感受性試験 Epsilometer-test と Disk diffusion test の比較, 第4回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集, 1998, 36
- 12) 高橋盛男ほか, *H. pylori* 除菌におけるメトロニダゾール耐性菌の意義, 第5回日本ヘリコバクター学会抄録集, 1999, 111
- 13) 樋野剛司ほか, *Helicobacter pylori* (Hp) 除菌療法に伴う clarithromycin (CAM) 耐性菌株の検討, 第5回日本ヘリコバクター学会抄録集, 1999, 110

表イ-7 海外及び国内の CAM 耐性率 (菌分離年別)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	文献	
スペイン	0	0	4	3.4	4.4						1)	
英国			1.3	2.4	3.5	6.2	7.7				2)	
オランダ							1.7				3)	
欧州					1.9							
日本	7.1			11.7								4)
				0	1.3	3.4	4.3	6.5	6.6			5)
			8.2									6)
			6.0									7)
						3.8						
						9.1	10.2	18.7				8)
						3.4	3.4	10.3				9)
						14.0						10)
								4				11)
										15.1		

(%)

② CAM 耐性 *H. pylori* に対する治療について

国内外において CAM 耐性 *H. pylori* に対する治療法の検討を目的とした OPZ による臨床試験データはない。

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 37.5 %、高用量群 38.9 % であり (p.386, 表ト-12-10) 40 %弱の症例で除菌に成功しているものの薬剤感受性が除菌の成否に大きく影響することから、あらかじめ CAM 耐性が判明している場合には CAM 以外の抗菌剤による除菌を行った方がよいと思われる。

- 1) Lopez-Brea M, et al., Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* isolates from Spain, *J Antimicrobial Chemother*, 1997, **40**, 279-281
- 2) Morton D, et al., A six-year assessment of tinidazole, metronidazole, clarithromycin, tetracycline and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates: a rising tide of antibiotic resistance?, *Gastroenterol*, 1998, **114**, A235
- 3) Debets-Ossenkopp YJ, et al., Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands, *J Antimicrobial Chemother*, 1999, **43**, 511-515
- 4) 藤岡利生, *Helicobacter pylori* 除菌療法のあゆみ, *診断と治療*, 2000, **88**, 362-367
- 5) 根引浩子ほか, *H. pylori* の薬剤耐性の年次推移に関する検討, *日消誌*, 2000, **97**, A581
- 6) 常岡英弘ほか, *Helicobacter pylori* の除菌治療に伴う amoxicillin, clarithromycin の感受性変化, *感染症学雑誌*, 1998, **72**, 335-341
- 7) 三輪洋人ほか, *H. pylori* 除菌失敗の場合どのように対応するのか?, *Prog Med*, 2000, **20**, 1759-1762
- 8) Kato M, et al., Regional Differences in Metronidazole Resistance and Increasing Clarithromycin Resistance among *Helicobacter pylori* Isolates from Japan, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**, 2214-2216
- 9) 佐藤祐一ほか, 当院における薬剤耐性 *H. pylori* の出現率の変遷, *第5回日本ヘリコバクター学会抄録集*, 1999, 111
- 10) 木本真美ほか, 過去 10 年間における *Helicobacter pylori* 耐性菌出現率の年次推移, *第4回日本ヘリコバクター学会学術会抄録集*, 1998, 72
- 11) 藤村 茂ほか, Rifampicin 服用患者における *Helicobacter pylori* の保菌状況, *日本化学療法学会雑誌*, 2000, **48**, 839-842

CAM 耐性 *H. pylori* に対する再除菌成績の国内の報告では、村上ら¹⁾ が CAM 耐性 MNZ 感受性患者に対して PPI+ミノマイシン+MNZ の 3 剤併用により 9 例中 8 例、河合ら²⁾ が PPI+AMPC+MNZ の 3 剤併用により 21 例中 21 例で除菌に成功している。

また、CAM 耐性 *H. pylori* に限定した治療法ではないが除菌失敗例に対する治療法については他にも国内外で多く報告されている。

2000 年のマーストリヒトコンセンサスレポートでは、PPI+AMPC+CAM で無効の場合は PPI+古典的 3 剤併用療法（ビスマス製剤+MNZ+テトラサイクリン）の 4 剤併用療法を推奨しており、日本消化器病学会の治験ガイドラインでは MNZ を含む PPI based triple therapy や PPI +古典的 3 剤併用療法の 4 剤併用療法を推奨している。また、島田ら³⁾ は PPI+AMPC+CAM で除菌不成功であった場合の二次療法として、CAM 耐性の場合には PPI+AMPC+MNZ を推奨している。表イ-8及び表イ-9にその他、主として PPI+AMPC+CAM による除菌失敗後の再除菌法とその成績を示す。

しかし、現時点ではこれらの再除菌法の効果を裏付ける根拠は不十分であるとされており、再除菌のレジメは確立されていない。今後の研究が待たれるところである。

表イ-8 海外における再除菌成績の概要（文献4を一部改変）

報告者	初回治療	再除菌	
		除菌レジメ	除菌率 (pp)
Gisbert (1999)	OA / 2 週	BTM / 2 週	61 % (14/23)
	OC / 2 週	OAM / 1 週	80 % (8/10)
	OAC / 1 週	OAM / 1 週	53 % (24/45)
	OAC / 1 週	OBTM / 1 週	78 % (7/9)
	OAM / 1 週	OAC / 1 週	85 % (17/20)
	OCM / 1 週	OACB / 1 週	70 % (7/10)
	OCM / 1 週	OBTM / 1 週	80 % (8/10)
Gisbert (1999)	OAC / 1 週	OBTM / 1 週	59 % (17/29)
		RbTM / 1 週	86 % (25/30)
Rinaldi (1999)	OAC or PAC or LAC / 1 週	RbTTi / 2 週	86 % (31/36)
Gómollon (1999)	LAC / 1 週	LBTM / 1 週	95 % (20/21)
Lee (1999)	OAC or OCM / 1 週	OBTM / 1 週	75 % (15/20)
		OAC or OCM / 1 週	33 % (4/12)
		OAC or OCM / 2 週	80 % (16/20)
Chan (2000)	RbAC / 1 週	OAC / 1 週	75 % (3/4)
	RbC / 2 週		44 % (4/9)
	RbMC / 1 週		67 % (4/6)
	RbMT / 1 週		83 % (10/12)

O: オメプラゾール, A: アモキシシリン, C: クラリスロマイシン, M: メトロニダゾール, B: ビスマス製剤, T: テトラサイクリン, Rb: ラニチジン・ビスマス, P: パントプラゾール, L: ランソプラゾール, Ti: チニダゾール, pp: per protocol

- 1) 村上和成ほか, クラリスロマイシン耐性, メトロニダゾール耐性を考慮した *H. pylori* 再除菌法について, 第5回日本ヘリコバクター学会抄録集, 1999, 61
- 2) 河合 隆ほか, 初回除菌方法別の再除菌療法の検討, 第5回日本ヘリコバクター学会抄録集, 1999, 60
- 3) 島田忠人ほか, 除菌失敗後の2次療法, カレントセラピー, 2000, 18(9), 117-121
- 4) 佐藤竜吾ほか, *Helicobacter pylori* 除菌不成功例に対する再除菌法, *Helicobacter Research*, 2000, 4(3), 221-225

表イ-9 国内における再除菌成績の概要¹⁾

報告者	初回治療	再除菌	
		除菌レジメ	除菌率 (pp)
三輪	PPI / AC	PPI+AC	51 % (18/35)
鈴木	OAC / 1 週	PPI+AM	84 % (52/62)
		OAT / 1 週	11 % (1/9)
		OAM / 1 週	91 % (20/22)
大草	OAC or LAC / 1 週	OTM / 1 週 or LTM / 1 週	93 % (14/15)
村上	PPI+C / 2 週 or PPI+AC / 1 週 or PPI+CM / 1 週	C 耐性 M 感性: R MiM / 1 週	89 % (8/9)
河合	PPI+A or PPI+AC	C 耐性 M 耐性: R MiF / 1 週	17 % (1/6)
		C 感性: PPI+AC	75 % (15/20)
		C 耐性: PPI+AM	100 % (21/21)
古田	PPI+AC / 1 週	PPI (120mg)+A / 2 週	100 % (6/6)

R: ラベプラゾール, Mi: ミノサイクリン, F: ファロペネム

(4) *H. pylori* 除菌後の逆流性食道炎, バレット食道及び食道腺ガンについて

① *H. pylori* 除菌と逆流性食道炎

Labenz ら²⁾ は, *H. pylori* 陽性の十二指腸潰瘍患者において除菌後 3 年間経過観察したところ, 逆流性食道炎発現率は除菌群 (n=244) 25.8 %, 非除菌群 (n=216) 12.9 % で, 除菌群で有意に逆流性食道炎の発症率が高かったと報告した。しかし, Malfertheiner らの報告³⁾ では, 活動期の十二指腸潰瘍あるいは胃潰瘍患者を対象とした 2 つの多施設共同試験で, *H. pylori* 除菌成功症例において胸やけの増加は認められていない。また, Ödman ら⁴⁾ も 165 例について検討した結果, 除菌成功群 43 例中 5 例 (12 %), 失敗群 64 例中 6 例 (9 %), OPZ のみ投与群 52 例中 9 例 (17 %) に逆流性食道炎が発症し, *H. pylori* 除菌の成功が必ずしも逆流性食道炎発症のリスクにならないと報告している。

日本においては, 春間ら⁵⁾ が除菌後に平均 16.3 カ月 (1~62 カ月) 追跡した 303 例中 33 例 (11 %) で新たな逆流性食道炎が発症したと報告しているが, 別の報告⁶⁾ では除菌成功群 192 例中 17 例 (8.9 %), 失敗群 44 例中 5 例 (11.4 %) と失敗群の方が高かったというものもある。

このように *H. pylori* 除菌によって逆流性食道炎の発症が増加するかどうかについての結論

- 1) 佐藤竜吾ほか, *Helicobacter pylori* 除菌不成功例に対する再除菌法, *Helicobacter Research*, 2000, 4 (3), 221-225
- 2) Labenz J, et al., Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterol*, 1997, 112, 1442-1447
- 3) Malfertheiner P, et al., Does cure of *Helicobacter pylori* infection induce heartburn?, *Gastroenterol*, 1998, 114, A212
- 4) Ödman B, et al., Gastro-oesophageal reflux in duodenal ulcer patients after treatment for *H. pylori* during a two-year follow-up, *Gut*, 1998, 42 (Suppl 2), A99
- 5) 春間 賢ほか, 除菌後の上部消化器疾患の経過とその変貌—逆流性食道炎は増えるか—, *Helicobacter Research*, 1997, 1 (5), 41-44
- 6) 塩谷昭子ほか, *H. pylori* 除菌後にみられる食道炎, 胃炎, 十二指腸炎の発生, *日本臨床*, 1999, 57 (1), 191-195

は未だ出ていないが、*H. pylori* 除菌後に約 10 % 程度の患者で逆流性食道炎が発現するようである。しかし、発現した逆流性食道炎は Labenz らの試験¹⁾でもほとんどの症例で Stage I (1 つ又は 2 つの線状のびらん) あるいは II (多数又は融合したびらん) の軽症であったと報告されており、狭窄などの合併症を伴う重症例はまれである。従って除菌後の逆流性食道炎発症自体が除菌治療の妨げとなるような重大な問題であるとは考え難い²⁾。

② バレット食道及び食道腺ガン³⁾

バレット食道とは、本来重層偏平上皮が存在すべき食道が、胃側より連続して円柱上皮に覆われている疾患であるが、日本食道疾患研究会の Barrett 食道定義検討委員会は「Barrett 粘膜が全周性で最短長が 3 cm 以上のものを“Barrett 食道”，これ以外の Barrett 粘膜を“Short Barrett’s esophagus (SSBE)” とすることを提案している。酸逆流がバレット食道の発生に関与していることは明らかであるが、逆流性食道炎患者におけるバレット食道の発現頻度は欧米では 10～15 % と報告されており、日本では内視鏡検査施行例の約 6 % にバレット上皮が認められたとの報告がある。また、バレット食道は食道腺ガンのリスクファクターであると言われているが、バレット食道からの食道腺ガン検出率は 0.5～2 % 程度である。*H. pylori* 除菌とバレット食道については関係ないとの報告⁴⁾もあり、明確になっていない。

③ まとめ

H. pylori 除菌が逆流性食道炎を誘発するかどうかについては明確になっていないが、除菌後約 10 % の患者に逆流性食道炎が発現するといわれている。しかし、その程度は低く、除菌によって得られるメリットー潰瘍再発の抑制ーを考えると臨床的に大きな問題とはならないと考えられる。また、逆流性食道炎と食道腺ガンのリスクファクターであるバレット食道との関係が示唆されているが、*H. pylori* 除菌とバレット食道については関係ないとの報告もあり、除菌療法を行うことによって、逆流性食道炎、バレット食道、ひいては食道腺ガンが発現する可能性はあるものの、除菌することによって潰瘍症から脱却できるメリットを考えると、危険性は十分許容できる範囲であると考えられる。

1) Labenz J, et al., Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterol*, 1997, 112, 1442-1447

2) 大原秀一ほか, 10. 除菌治療のメリットとデメリット, *化学療法の領域*, 2001, 17 (3), 81-87

3) 幕内博康, Barrett 食道と Barrett 食道癌, *日消誌*, 2000, 97, 1233-1242

4) Ricaurte O, et al., *Helicobacter pylori* infection in patients with Barrett’s oesophagus : a prospective immunohistochemical study, *J Clin Pathol*, 1996, 49, 176-177

2. 起原又は発見の経緯

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）により開発された抗潰瘍剤で，胃壁細胞内のプロトンポンプ（ H^+/K^+ ATPase）を阻害することにより胃酸分泌を抑制する薬剤である。我が国では，1991年1月18日付で胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群を適応疾患として，1日1回20mgの用法・用量で承認され，現在ではオメプラール錠20，同錠10（アストラゼネカ株式会社），オメプラゾン錠20mg，同錠10mg（三菱ウェルファーマ株式会社）の販売名で発売されている。

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広範囲の抗菌スペクトラムを持つ抗菌剤である。我が国では，1974年9月6日付及び1979年6月7日付で成人1日3～4回，1回量250mgを経口投与する用法・用量で承認され，パセトシンカプセル及び同錠250（協和醸酵工業株式会社），サワシリンカプセル及び同錠250（昭和薬品化工株式会社）他の販売名で発売されている。

CAM は，大正製薬株式会社において開発されたマクロライド系抗菌剤で，細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合することによる蛋白合成阻害により抗菌活性を示す。1991年3月29日付で成人1日400mgを2回に分けて経口投与する用法・用量で承認され，クラリス錠200（大正製薬株式会社）及びクラリシッド錠200mg（ダイナボット株式会社）の販売名で発売されている。

OPZ+AMPC+CAMの3剤併用療法は，欧州では1995年12月に英国で承認されたのをはじめとして，ドイツ，フランスなど欧州各国で承認され，広く臨床使用されている。米国でも，1998年6月にFDAの承認を受け，広く臨床使用されている。日本においては，2000年9月22日にPPIであるLPZとAMPC及びCAMの3剤併用療法が承認された。

LPZの*H. pylori*除菌療法に関する用法・用量（国内）

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。

3. 申請の経緯及び開発の経緯

H. pylori の除菌に関しては、1999年1月の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」の報告書で、OPZ及びCAMの*H. pylori*除菌に関する科学的根拠のレベルがI-aとしてランクされ、1999年2月1日、医薬審研第4号及び医薬審第104号により「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」が通知された。これを受けて、アストラゼネカ株式会社は1999年7月30日付け、協和醸酵工業株式会社及び大正製薬株式会社は1999年8月2日付けで、

承認申請を行った。このうちSJHPについては、消化性潰瘍患者における人種間の*H. pylori*除菌率を比較検討するため、 年 月から 年 月にかけて実施され、現在のGCPに準拠したものではないが、科学的に信頼できる研究であると判断し、本臨床研究成績を評価資料として用いた。

しかしながら、審査当局から日本人における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指摘され、 年 月 日付で申請資料の再整備のため返送となった。

返送指示事項

上記指示に従い、

機構相談を行った。

これらの試験の結果、

これらの試験成績を提出することとした。これに伴い当初提出した資料

これらの試験成績を全面的に改訂し、今回再提出を行った。

開発の経緯図を図イ-2に示す。

図イ-2 開発の経緯図

1) 2 剤及び 3 剤併用における非臨床試験

2 剤又は 3 剤併用投与による非臨床試験として、単回投与毒性試験
性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び薬物動態試験を実施した。

(1) 毒性試験

ラットに OPZ 500 mg/kg, AMPC 2000 mg/kg, CAM 1000 mg/kg を単独あるいは併用 (OPZ+CAM, OPZ+AMPC 及び OPZ+AMPC+CAM) 下で単回経口投与したが、いずれの群にも死亡はみられなかった。OPZ 及び CAM 単独投与群, OPZ+CAM 及び OPZ+AMPC+CAM 併用投与群で自発運動の低下又は体重増加抑制がみられたが、いずれも一過性で、併用による所見の増悪もみられなかった。

ラットに OPZ 2.5 mg/kg, CAM 50, 200 mg/kg を 4 週間単独又は併用 (OPZ+CAM 50 mg/kg 及び OPZ+CAM 200 mg/kg) 経口投与した試験, ラットに OPZ 10 mg/kg, AMPC 375 mg/kg, CAM 200 mg/kg を 4 週間単独又は併用 (OPZ+CAM, OPZ+AMPC 及び OPZ+AMPC+CAM) 経口投与した試験, さらにイヌに OPZ 5 mg/kg, AMPC 500 mg/kg, CAM 25 mg/kg を 4 週間単独又は併用 (OPZ+CAM, OPZ+AMPC 及び OPZ+AMPC+CAM) 経口投与した試験を実施したが、いずれの試験においても、併用により毒性所見が著明に増強されたり、予期し得ない新たな毒性所見が認められることはなかった。

マウスを用いた小核試験で最高用量である各剤 2000 mg/kg までの 3 剤併用投与で骨髄細胞に染色体異常誘発作用は認められなかった。

(2) 薬理試験

① 効力を裏付ける試験

H. pylori 臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の MIC₉₀ はそれぞれ 0.025 µg/mL 及び 0.05 µg/mL と小さく、高い *in vitro* 抗菌活性が認められた。

H. pylori 臨床分離株に対する AMPC 及び CAM の *in vitro* 抗菌活性は中性条件で高かったが、弱酸性条件では特に CAM の抗菌活性が約 1/16 に減弱した。OPZ も *H. pylori* に対する抗菌作用を示したが、AMPC 及び CAM に比べて活性は非常に低かった。*H. pylori* 臨床分離株に対する *in vitro* 併用試験において、2 剤併用 AMPC+CAM 又は OPZ+CAM により抗菌活性の増強 (相乗作用又は相加作用) が一部の臨床分離株で認められた。また、2 剤併用 OPZ+CAM により CAM 感受性菌ばかりでなく CAM 耐性菌に対する抗菌活性の増強が認められた。

スナネズミ *H. pylori* 感染モデルにおいて、OPZ, CAM 又は AMPC の単独処置群では除菌効果が認められなかった。しかし、OPZ+AMPC, 又は OPZ+CAM の 2 剤併用群では明らかな除菌効果が認められた。マウス *H. pylori* 感染モデルにおいて、AMPC 単独, 又は AMPC+CAM の 2 剤併用群では除菌率が共に低かった (両群共に 6%)。しかし、OPZ の併

用によって除菌率は明らかに上昇し、AMPC 単独群の 6 % に比べ OPZ+AMPC の 2 剤併用群では 53 % (P<0.005)、AMPC+CAM の 2 剤併用群の 6 % に比べ OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用群では 78 % (P<0.0001) であった。

② 作用機序及び耐性獲得機序

OPZ は胃酸分泌の最終段階であるプロトンポンプ (H^+/K^+ ATPase) の選択的阻害剤であり、胃壁細胞の胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。

CAM はマクロライド系抗菌剤に属し、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、細菌の蛋白合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。*H. pylori* の CAM に対する耐性機序は *H. pylori* の 23S リボソーム RNA の点突然変異であると考えられている。

AMPC はペニシリン系抗菌剤に属し、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ことで抗菌作用を発揮する。*H. pylori* の AMPC に対する耐性機序は薬剤の膜透過の減少又はペニシリン結合蛋白の変異が考えられている。

③ 3剤併用除菌療法における胃酸分泌抑制剤OPZ、抗菌剤AMPC及びCAMの役割

AMPC は細菌の細胞壁合成を阻害するため、増殖期の *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示す。CAM は細菌の蛋白合成を阻害するため、増殖期及び定常期の *H. pylori* に対して高い抗菌活性を示す。OPZ は胃壁細胞のプロトンポンプ (H^+/K^+ ATPase) を阻害し、胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を強力かつ持続的に上昇させる。その結果、胃粘液層に生息する *H. pylori* は、定常期から増殖期に移行し、AMPC に対して高感受性となる。また、胃内での CAM の非解離型 (活性分子型) の比率が高まり、抗菌活性が増強する。さらに、胃液中での CAM 非解離型比率の増加により、胃粘液層における CAM 濃度が上昇する。これら一連の結果より、2 抗菌剤の抗菌活性が増強するものと考えられる。

作用機序の異なる 2 種類の抗菌剤 CAM 及び AMPC の抗菌活性が OPZ の胃酸分泌抑制作用による胃内 pH 上昇により増強されるため、3 剤併用除菌療法において *H. pylori* に対して高い除菌効果が得られるものと推察される。

④ 3剤併用除菌療法に関する細菌学的考察

日本人に OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg (国内予測用量：低用量) 及び OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg (海外承認用量：高用量) を 1 日 2 回投与したとき、胃粘液層での AMPC 濃度は、それぞれ投与 2 時間後で 924 $\mu\text{g/mL}$ 及び 840 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 6 時間後で 1.8 $\mu\text{g/mL}$ 及び 7.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。国内第Ⅲ相試験での臨床分離株に対する AMPC の MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ ≤ 0.015 $\mu\text{g/mL}$ 、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.06 $\mu\text{g/mL}$ と AMPC は強い抗菌力を示した。従って、胃粘液層での AMPC 濃度は低用量群と高用量群共に投与 6

時間後においても *H. pylori* 除菌に十分な濃度と考えられる。

一方、胃粘液中の CAM 濃度は、低用量群と高用量群でそれぞれ、投与 2 時間後で 298 $\mu\text{g/mL}$ 及び 551 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 6 時間後で 13 $\mu\text{g/mL}$ 及び 43 $\mu\text{g/mL}$ であった。国内第 III 相試験での臨床分離株に対する CAM の MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 0.12、0.25 及び 32 $\mu\text{g/mL}$ であった。本試験では CAM 耐性菌 (MIC \geq 1 $\mu\text{g/mL}$) を示す症例が 15.1 % (34/225 例) であったため、CAM の MIC₉₀ は大きかったが、MIC₅₀ 及び MIC₈₀ は小さく、CAM は強い抗菌力を示した。CAM の抗菌力が pH の影響を受け、MIC が pH 5.5 では中性付近の約 16 倍となることを考慮しても、胃粘液層での CAM 濃度は低用量群と高用量群共に CAM 感受性の *H. pylori* 菌 (MIC $<$ 1 $\mu\text{g/mL}$) の除菌に十分な濃度と考えられる。

以上、日本人の 3 剤併用除菌療法において、低用量 (国内予測用量) 群 OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg 及び高用量 (海外承認用量) 群 OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg (1 日 2 回, 7 日間) のいずれも、胃粘液層での AMPC 及び CAM 濃度は共に *H. pylori* の除菌に有効な濃度と考えられる。

(3) 薬物動態試験

動物・ヒトにおける各薬剤併用投与時の血中動態、相互作用の有無、胃局所への抗菌剤の分布などが検討された。

動物での試験

ラットに OPZ, AMPC, CAM を単独又は併用で反復経口投与したとき、血漿中 AMPC, CAM 濃度に併用及び反復投与の影響はみられなかったが、血漿中 OPZ 濃度は、CAM との併用で顕著に低下した。一方、イヌでは 3 種薬物の血漿中動態に対して併用投与及び反復投与の影響はみられなかった。

ヒトでの試験

① 併用投与時の血中動態

i) OPZ+AMPC 併用

日本人健康成人に OPZ (20 mg, 40 mg) +AMPC (500 mg, 750 mg, 1000 mg) を併用単回経口投与したとき、OPZ 及び AMPC の血漿中濃度及び AUC は用量に応じて増加し、両薬物の血漿中動態に併用の影響はみられず、T_{max} 及び t_{1/2} はほぼ一定であった。日本人健康成人に OPZ 20 mg, AMPC 750 mg を単独又は併用下で 7 日間反復経口投与したときにも、OPZ 及び AMPC の血漿中動態に併用の影響は認められなかった。

欧米健康成人においても、AMPC 750 mg を経口投与後の血漿中動態に対して OPZ 40 mg の併用経口投与は影響しなかった。

ii) OPZ+CAM 併用

日本人健康成人に OPZ (20 mg, 40 mg) +CAM (400 mg, 800 mg) を併用単回経口投与後の OPZ, CAM の C_{max} 及び AUC は、用量に応じて増加し、併用の影響は認められなかった。

日本人健康成人に OPZ 20 mg+CAM 400 mg を 7 日間反復経口投与したとき、CAM との併用により血漿中 OPZ の C_{max} 及び AUC は約 2 倍に増加した。CAM についても、OPZ との併用により C_{max} は約 2.5 倍に上昇し、AUC は約 1.6 倍に増加した。

欧米健康成人に OPZ 40 mg+CAM 250 mg を併用反復経口投与後における CAM の C_{max} 及び AUC は、OPZ との併用により約 2.5 倍に増加した。また、別の試験では、OPZ 40 mg+CAM 500 mg を併用下で、5 日間反復経口投与したとき、CAM との併用投与により、血漿中 OPZ の C_{max} は 1.3 倍、AUC は 1.9 倍、消失半減期は 1.3 倍に増加し、一方、OPZ との併用によって血漿中 CAM の AUC も約 1.2 倍に増加した。

iii) OPZ+AMPC+CAM 併用投与

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したとき、OPZ と CAM の C_{max} 及び AUC は上昇したが、投与 4 日目と 7 日目ではほぼ同様に、4 日目までには定常状態に達した。また AUC についても同様の結果が得られ、3 種の薬物ともに反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

OPZ+AMPC と OPZ+AMPC+CAM 投与時を比較すると、OPZ の C_{max} 及び AUC が CAM 併用により増加し、その増加は OPZ+CAM 併用時と同程度であった。一方、OPZ と CAM の血漿中動態に対する AMPC 併用の影響はほとんど認められなかった。

iv) 国内予測用量と海外承認用量での血中動態の相違

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg 又は OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、OPZ の血漿中動態は両群で差がなく、一方 AMPC 及び CAM の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い上昇した。

v) 体内動態の人種間比較

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血中動態パラメータは、同用量を投与した欧米人の結果と顕著な差は認められなかった。

② 標的部近傍への抗菌剤の分布

i) 日本人での試験

日本人健康成人に 1 日用量として OPZ 40 mg+AMPC 1500 mg+CAM 800 mg (低用量群) と

OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg（高用量群）を、休薬期間においてクロスオーバー法にて1週間反復経口投与し、各抗菌剤の胃粘液及び胃組織中濃度並びに血中動態を測定した。

AMPCの投与2時間後における濃度を血漿中濃度と比較すると、胃粘液中濃度は327～1094倍（低用量群）及び19～520倍（高用量群）、胃組織中濃度は胃前庭部で14～138倍（低用量群）及び0～41倍（高用量群）、胃体部で10～27倍（低用量群）及び3～56倍（高用量群）であった。しかし、6時間後の濃度は胃粘液中では急速に低下し、血漿中濃度とほぼ同程度となった。胃組織中濃度は胃前庭部、胃体部ともに、すべての被験者で定量限界以下であった。

CAMの投与2時間後における濃度は胃粘液>胃組織>血清の順に高かった。血清中濃度と比較すると、胃粘液中濃度は6～633倍（低用量群）及び12～514倍（高用量群）、胃組織中濃度は胃前庭部で8～67倍（低用量群）及び6～43倍（高用量投与時）、胃体部で8～47倍（低用量群）及び10～32倍（高用量群）であった。投与6時間後における濃度は、胃粘液中では急速に低下したが、血清中濃度より高かった。胃組織中濃度は緩やかな消失を示し、血清中濃度より高かった。

以上、投与2時間後における各抗菌剤の濃度は、血液中に比較し胃粘液及び胃組織内で高く、投与6時間後でもCAMの濃度は、血清中に比較して胃粘液及び胃組織内で高かった。

ii) 欧米人での試験

欧米健康成人にCAM 500 mgを単独で1日3回反復経口投与したときの胃幽門部・胃底部のCAM濃度は、血漿中濃度に比して約2～5倍高く、胃粘液中の濃度は血漿とほぼ同程度であった。OPZ 40 mgとの併用投与により胃粘液層のCAM濃度は、CAM単独投与時に比して約20倍に上昇した。一方、胃幽門部・胃底部組織中のCAM濃度の上昇はわずかであった。また、CAM 500 mgを静脈内持続注入したとき、血漿中濃度に比べて胃液中CAMの C_{max} は約2倍、AUCは約4倍高かった。AMPC 750 mgを静脈内持続注入時の胃液中AMPCの C_{max} は、OPZ 40 mg併用投与で約5倍に上昇したが、その濃度は顕著に低く、血漿中濃度の約1/20であった。

AMPCを単独経口投与30分後の胃幽門部・胃底部のAMPC濃度は、血清中濃度の約100倍に相当し、同じ試験で静脈内投与されたときの胃幽門部・胃底部におけるAMPC濃度は、検出限界以下（血清中濃度の約1/2以下）であった。

以上のように、抗菌剤を経口投与後、CAMは吸収前の胃への分布と吸収後の血中からの胃液への移行が寄与しており、OPZとの併用によって胃粘液中のCAM濃度が約20倍に上昇した。一方、AMPCでは血行を介した胃への分布は少ないことが示唆された。

③ 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

OPZ 及び他のプロトンポンプ阻害剤は、遺伝多型を有する肝臓の CYP2C19 を介して水酸化体に代謝される。CYP2C19 を欠落する Poor metabolizer (PM) に OPZ を反復経口投与した時の AUC は、正常な代謝能を有する Extensive metabolizer (EM) に比して 4~6 倍高く、消失半減期は約 3 倍であったが、臨床的な異常所見は認められなかった。

日本人を対象とした第Ⅲ相試験では、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の 3 剤併用投与における *H. pylori* 除菌率は、ホモ EM で 82 %、ヘテロ EM で 74 %、PM で 89 % の値を示し、EM、PM 間に大きな差は認められなかった。また、有害事象発現率に遺伝多型による差はみられなかった。なお、OPZ に関しては、海外において高用量（臨床用量の 4~18 倍）を投与しても重篤な有害事象が認められなかったとの報告^{1,2,3,4)} があり、3 剤併用投与において CYP2C19 の遺伝多型により安全性に違いはないものと考えられる。

2) 臨床試験

(1) 本申請に使用した臨床試験の選択理由

欧州で実施された Study I-1107 及び I-1108 は OPZ の用量を検討した試験であり、Study I-1100 は胃潰瘍における除菌と再発の関係を検討した試験である。これらの試験結果、AMPC 及び CAM の用量について検討した海外でのメタアナリシスの結果及び海外での臨床報告に基づき、MACH1 試験では OPZ+AMPC+CAM の組み合わせによる投与群として OPZ 40 mg/日、AMPC 2000 mg/日と CAM の 500 mg/日又は 1000 mg/日の 2 群を設定し、CAM の用量について検討している。これらの試験成績については、欧州での承認申請時に主要資料として使用されているため今回の申請に使用した。

MACH2 試験、DU-MACH 試験 及び GU-MACH 試験 は、欧州での承認申請後に 3 剤療法について検討した臨床試験であり、MACH2 試験 は抗菌剤に OPZ を併用したときの除菌効果及び耐性菌に対する除菌効果、DU-MACH 試験 及び GU-MACH 試験 はそれぞれ活動期の十二指腸潰瘍及び胃潰瘍を対象として、除菌率と除菌治療後の潰瘍再発について検討した試験である。これら 3 試験の成績では、国内における用量検討の対照とした OPZ 40 mg/日、AMPC 2000 mg/日及び CAM 1000 mg/日の 1 週間投与による除菌率について検討していることから今回の申請に使用した。

なお、米国での臨床試験成績（試験番号：126, 127, M96-446）は、OPZ+AMPC+CAM の

-
- 1) Simon T.J. et al. : Comparative tolerability profile of omeprazole in clinical trials. *Digestive Diseases and Sciences* 1991, 36, 1384-1389
 - 2) Metz, D.C. et al. : Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome : a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993, 7, 597-610
 - 3) Maton, P.N. et al : Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome : A prospective study. *Gastroenterology* 1989, 97, 827-836
 - 4) Vinayek, R. et. al. : Intravenous omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome undergoing surgery. *Gastroenterology* 1990, 99, 10-16

3 剤併用での除菌治療の投与期間が 10 日間であり、日本における申請では除菌治療の投与期間を 1 週間としていることから、米国の臨床試験成績は安全性評価の資料として使用した。欧州及び米国での申請に用いられた試験の一覧については表ト-1-2～5 に示した。

上記の試験成績に基づき海外で承認されている OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌療法日本人における忍容性を確認するために、国内における第 I 相試験を実施した。さらに、日本における至適用量を検討する目的で、国内第 III 相試験及び臨床薬理試験を実施した。

以上の欧州における臨床試験成績及び国内における臨床試験成績を総合し、今回の臨床試験のデータパッケージとした（表イ-10）。

表イ-10 臨床試験のデータパッケージ

	フェーズ			検討事項	
	Phase I	用量反応	Phase III	潰瘍再発	薬剤耐性
海外	3剤療法 SH-OMH-0016	OPZ I-1107 I-1108 AMPC Meta-analysis Caroli et al CAM	MACH 2 DU-MACH GU-MACH MACH1 SJHP	I-1107 I-1100 DU-MACH GU-MACH	MACH 2
国内	2剤療法 OPZ+AMPC OPZ+CAM 3剤療法 OPZ+AMPC+CAM 臨床薬理 OPZ+AMPC+CAM		Phase III	Phase III	Phase III SJHP

(2) 海外における臨床試験

アストラゼネカ社は 年より OPZ と抗菌剤 AMPC を組み合わせた 2 剤療法の臨床試験を開始した。 年及び 年より実施された除菌療法における OPZ の用量を検討した試験 では、OPZ の 1 日用量 20 mg から 80 mg の間で用量に依存して除菌率は上昇し、OPZ の 1 日用量は消化性潰瘍に対する通常用量である 1 日 20 mg より高用量が必要であることが確認された。また、OPZ と AMPC 又は CAM を併用した臨床研究のメタアナリシス¹⁾ から OPZ は 1 回 20 mg 1 日 1 回投与よりも 1 回 20 mg 1 日 2 回投与の方が有意に除菌率が高く、AMPC は 1 日量 2 g 未満、2 g、2 g 超に分けた場合、AMPC の用量に依存して除菌率が有意

1) Treiber G, The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: A cost effectiveness analysis, *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 246-257

に上昇することが示された。また CAM についても 1 日量 1 g 未満, 1 g, 1 g 超に分けた場合, CAM の用量増加に伴い除菌率は上昇することが示唆された。しかしながら, OPZ と AMPC 又は CAM の 2 剤療法では除菌率が 50~70 %程度と低く¹⁾, また報告により除菌率にばらつきがみられた。

一方, Lamouliatte ら²⁾, Bazzoli ら³⁾ 及び Moayyedi ら⁴⁾ の臨床研究から, アストラゼネカ社は前述の 2 剤療法に比べ, 抗菌剤を 1 剤追加した 3 剤療法の方が除菌率にばらつきが少なく, より高い除菌率が得られるのではないかと考え, 年 月より OPZ と AMPC, CAM, MNZ のうち 2 種の抗菌剤を組み合わせた 3 剤療法の大規模な臨床試験 (MACH1 試験) を実施した。

なお, 除菌と潰瘍再発の関係について検討することを目的に 年及び 年から 2 試験 が実施され, 除菌により潰瘍再発が抑制されることが確認されている。

① MACH1 試験

年 月より活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者 787 例を対象に *H. pylori* 除菌率について, OPZ (40 mg/日) に AMPC (2000 mg/日), CAM (500 mg/日又は 1000 mg/日) もしくは MNZ (800 mg/日) のうち 2 種の抗菌剤を組み合わせた 3 剤併用の 1 週間投与群と OPZ 単独群 (40 mg/日) を比較検討した。用量群の設定については以下の臨床研究に基づいている。OPZ と抗菌剤 2 剤による 3 剤併用での除菌療法を報告した臨床研究で, Lamouliatte ら²⁾ は AMPC 2000 mg/日と CAM 1500 mg/日の 10 日間, OPZ 40 mg/日の 2 週間投与で *H. pylori* 除菌率は 91 %と報告している。また, Bazzoli ら³⁾ 及び Moayyedi ら⁴⁾ の試験では CAM 500 mg/日, チニダゾール 1000 mg/日, OPZ 20 mg/日又は 40 mg/日の 1 週間投与で, それぞれ 100 % 及び 94 %の除菌率であったと報告している。これらの臨床研究に基づき, 1 日用量として OPZ 40 mg, AMPC 2000 mg, MNZ 800 mg, CAM は 500 mg 又は 1000 mg のうち 3 剤を組み合わせた群の 1 週間投与を設定した。OPZ+AMPC+CAM の組み合わせによる投与群では CAM の用量別に 500 mg/日及び 1000 mg/日の 2 群を設定した。

本試験の結果, いずれの 3 剤併用群も OPZ 単独群に比し有意に除菌率は高く, 最も除菌率が高かったのは OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日群の 96.4 % (106/110 例) であった。また, OPZ 及び AMPC との併用において CAM の 1000 mg/日投与は 500 mg/日投

-
- 1) Unge P, *et al.*, Pooled analysis of anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens, *Scand. J. Gastroenterol*, 1996, 31(Suppl 220), 27-40
 - 2) Lamouliatte HC, *et al.*, Amoxicillin-clarithromycin-omeprazole: The best therapy for *Helicobacter pylori* infection?, *Acta Gastroenterol Belg*, 1993, 56(suppl), 140
 - 3) Bazzoli F, *et al.*, Efficacy and tolerability of a short term low dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology*, 1993, 104, A40
 - 4) Moayyedi P, Axon ATR, Efficacy of a new one week therapy regimen in eradicating *Helicobacter pylori*, *Gut*, 1994, 35(suppl 2), S62

とより高い除菌率を示した。安全性については、3剤併用群の有害事象発現頻度はOPZ単独群と比較し高かったが、ほとんどの有害事象は治験薬の中止に至るものではなかった。また、3剤併用群で因果関係を否定しえなかった重篤な有害事象はOPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日群の1例のみで、いずれの投与群も忍容性に問題はないと考えられた (p. 255 : 「ト. 1. 1) (2) ① MACH1 試験」の項参照)。本試験の結果から、OPZ 40 mg/日及びAMPC 2000 mg/日との組み合わせにおいては、CAM 1000 mg/日が妥当であることが確認された。

② MACH2 試験

MACH1 試験の結果を受けて 年 月より癒痕期の十二指腸潰瘍患者 539 例を対象に *H. pylori* 除菌率について、MACH1 試験で除菌率の高かった OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日群と OPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日群を OPZ を併用しない抗菌剤群と比較した。その結果、OPZ+AMPC+CAM 群、OPZ+MNZ+CAM 群ともにそれぞれの抗菌剤群と比較して有意に除菌率は高く、OPZ と抗菌剤の併用により *H. pylori* 除菌率は有意に高くなることが示された。また、本試験では耐性菌に対する除菌効果を検討しており、OPZ の併用により抗菌剤耐性 *H. pylori* に対しても除菌効果があることが示された。安全性については、OPZ の追加による有害事象の発現率や種類に変化はみられず、3剤併用群の忍容性に問題はないと考えられた (p. 273 : 「ト. 1. 1) (2) ② MACH2 試験」の項参照)。

③ DU-MACH 試験

MACH1 試験の結果を受けて 年 月より活動期の十二指腸潰瘍患者 149 例を対象に *H. pylori* 除菌率及び除菌と潰瘍再発の関係について、MACH1 試験で除菌率の高かった OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日群と OPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日群を OPZ 単独投与群と比較検討した。その結果、3剤併用群の除菌率はいずれも OPZ 単独投与群に比し有意に高かった。また、治験薬投与終了後 6 カ月において、3剤併用群はいずれも OPZ 単独投与群と比較して有意に潰瘍治癒状態を維持した。*H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群の比較でも除菌成功群は除菌失敗群に比し有意に潰瘍治癒状態を維持し、除菌により潰瘍再発が抑制されることが示された。安全性については、3剤併用群の有害事象の発現頻度は OPZ 単独群より高くなったが、3剤併用時には重篤な有害事象はみられず、投与中止に至った有害事象は OPZ+AMPC+CAM 群の 1 例のみであった (p. 292 : 「ト. 1. 1) (2) ③ DU-MACH 試験」の項参照)。

④ GU-MACH 試験

MACH1 試験の結果を受けて 年 月より活動期の胃潰瘍患者 160 例を対象に *H. pylori*

除菌率及び除菌と潰瘍再発の関係について、MACH1 試験で除菌率の高かった OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群と OPZ 40mg/日+MNZ 800mg/日+CAM 500 mg/日群を OPZ 単独投与群と比較検討した。その結果、3 剤併用群の除菌率はいずれも OPZ 単独投与群に比し有意に高かった。また、治験薬投与終了後 6 カ月において、OPZ 単独群に比し OPZ+AMPC+CAM 群は潰瘍治癒状態に有意差はみられなかったものの累積寛解率(生命保険数理法により算出)は 83%であった。*H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群で比較すると、除菌成功群は除菌失敗群に比し有意に潰瘍治癒状態を維持し、除菌により潰瘍再発が抑制されることが示された。安全性については、重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、3 剤併用時で投与中止に至った有害事象はなかった (p. 313 : 「ト. 1. 1) (2) ④ GU-MACH 試験」の項参照)。

海外では以上の試験成績より、OPZ に AMPC、MNZ 及び CAM のうち 2 種の抗菌剤を併用した 3 剤療法は *H. pylori* 除菌に対して有効であり、忍容性にも問題ないことが示されている。

(3) 国内での臨床試験

海外で承認されている *H. pylori* 除菌療法のうち、前述の臨床試験で除菌率が最も高かったのは OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の組み合わせであり、また当該組み合わせによる除菌療法が、忍容性にも優れており、有用な除菌療法であると考えられることから、国内において OPZ+AMPC+CAM の組み合わせによる 3 剤併用療法の開発を決定した。

① 第 I 相臨床試験

年 月より第 I 相試験が開始され、健康成人男子を対象に OPZ と AMPC 又は CAM を組み合わせた 2 剤併用の単回投与試験及び反復投与試験を実施した。また、海外において OPZ と 2 種の抗菌剤を用いた 3 剤併用による除菌療法が主流となっていくのを受けて、OPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用の単回投与試験及び反復投与試験が実施され、忍容性及び薬物動態が検討された。また、OPZ 及び CAM の 2 剤併用、OPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用における反復投与時の腸内細菌叢に及ぼす影響についても検討した。なお、薬物動態については「へ. 3. ヒトにおける体内動態」の項で記載した。

i) 2 剤併用投与

年 月より OPZ と AMPC もしくは CAM の 2 剤併用について 5 試験が実施された。健康成人男子 10 例を対象に OPZ と AMPC を組み合わせた OPZ 20 mg+AMPC 500 mg、OPZ 40 mg+AMPC 750mg、OPZ 40 mg+AMPC 1000mg の 2 剤併用の単回投与試験、引き続き反

復投与試験 として健康成人男子 20 例を対象に OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日の 7 日間反復投与における忍容性を OPZ 40 mg/日又は AMPC 1500 mg/日の 7 日間単独反復投与時と比較した。その結果、OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg までの単回投与時及び OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日の 7 日間反復投与時における忍容性が確認された。

健康成人男子 6 例を対象に OPZ と CAM を組み合わせた OPZ 20 mg+CAM 400 mg, OPZ 40 mg+CAM 400 mg, OPZ 40 mg+CAM 800 mg の 2 剤併用の単回投与試験 , 引き続き反復投与試験 として健康成人男子 12 例を対象に OPZ 40 mg/日+CAM 800 mg/日の 7 日間反復投与における忍容性を OPZ 40 mg/日又は CAM 800 mg/日の 7 日間単独反復投与時と比較した。その結果、OPZ 40 mg+CAM 800 mg までの単回投与時及び OPZ 40 mg/日+CAM 800 mg/日の 7 日間反復投与時における忍容性が確認された。

ii) 3 剤併用投与

年 月より OPZ と AMPC 及び CAM の 3 剤併用での第 I 相臨床試験が検討された。

健康成人男子 12 例を対象に OPZ 20 mg に CAM 400 mg 及び AMPC 1000 mg を併用した 3 剤併用の単回投与試験 , 引き続き 12 例を対象に同用量で、1 日 2 回 7 日間の反復投与試験 を実施した。その結果、1 回 OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg, CAM 400 mg の 1 日 2 回、1 週間投与における忍容性が確認された。

また、臨床薬理試験 では、低用量群 (OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日投与) 及び高用量群 (OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日) の両群ともに重篤な有害事象はみられず、忍容性に問題はないことが確認された。

iii) 腸内細菌叢に及ぼす影響

年 月より健康成人男子を対象に OPZ 40 mg/日+CAM 800 mg/日の 7 日間反復併用時 , 年 月より OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 800 mg/日の 7 日間反復併用時 の腸内細菌叢に与える影響について検討した。その結果、腸内細菌叢には臨床的に問題となるような影響はみられなかった。

② 第Ⅲ相臨床試験 (追加試験)

年 月より、225 例の癒痕期の胃又は十二指腸潰瘍患者を対象として、国内予測用量 OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日 (低用量群) 及び OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日 (高用量群) の除菌効果及び安全性を確認するため、*H. pylori* 除菌率及び有害事象を主要評価項目として第Ⅲ相臨床試験 が実施された。

なお、投与群の設定については以下のとおりである。

前述のとおり海外で実施された臨床試験(MACH1 試験) で高い除菌率が得られており、主要国における承認用量となっている OPZ 40 mg/日, AMPC 2000 mg/日及び CAM 1000 mg/日の 1 週間投与を高用量群として設定した。一方、本邦とスウェーデンで実施されたスウェーデン・日本国際共同試験 で、スウェーデンにおける承認用量 OPZ 40 mg/日, AMPC 2000 mg/日, CAM 1000 mg/日の 1 週間投与と、日本における用量 OPZ 40 mg/日, AMPC 1500 mg/日及び CAM 800 mg/日の 1 週間投与は、両群ともに 90 %以上の高い除菌率が得られており、日本人においては OPZ 40 mg/日, AMPC 1500 mg/日及び CAM 800 mg/日の 1 週間投与で十分な除菌率が得られると考え、低用量群として設定した。投与回数は海外での用法を考慮して 1 日 2 回投与とした。

その結果、低用量群の除菌率は 78.8 % (89/113 例)、高用量群の除菌率は 83.0 % (93/112 例) で、いずれも用量選択基準と設定した 95 %信頼区間の下限が 70 %を超えており、両群とも臨床的に意味のある除菌療法と考えられた。

治験薬投与期間中の主な有害事象は、低用量群では下痢 22.1 %, 軟便 18.6 %, 苦味 15.9 %, 高用量群では下痢 22.3 %, 軟便 14.3 %, 苦味 15.2 %であった。ほとんどの有害事象が軽度で重篤なものはなく、治験薬投与を中止に至ったのは低用量群で 2 例(めまい・睡眠障害, 発熱)、高用量群で 1 例(下痢)であった。また、高用量群と低用量群との間に有害事象の頻度や内容に差はみられず、両群ともに忍容性に特に問題はないと考えられた(p. 373 : 「ト. 1. 2) (2) OPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌療法の第Ⅲ相二重盲検比較試験」の項参照)。

(4) 国内における臨床研究(参考)

消化性潰瘍のスウェーデン人、日本人患者各 120 例を対象に OPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用療法における人種間の *H. pylori* の除菌率を比較検討するための共同臨床研究 では、日本人患者での除菌率は、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 400mg/日群が 92.9 % (26/28 例)、OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日群が 95.8 % (23/24 例)であった。一方、スウェーデン人患者での除菌率は、OPZ 40mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 500 mg/日群が 86.2 % (25/29 例)、OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日群(海外承認用量)が 92.9 % (26/28 例)であった。CAM の用量でみると用量が高い群の除菌率が高く、日本人患者での OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日群の除菌率は、海外承認用量である OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日群の除菌率とほぼ同程度であった。安全性については、各投与群で 36~56 %の有害事象が発現したが重篤なものはなく、いずれの投与群も忍容性に特に問題はないと考えられた(p. 401 : 「ト. 1. 3) (1) SJHP」の項参照)。

また、癒痕期の胃又は十二指腸潰瘍患者 218 例を対象に、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/

日+CAM 800 mg/日の1週間投与における *H. pylori* 除菌率及び安全性について検討された報告¹⁾では、90%以上の高い *H. pylori* 除菌率が得られ、有害事象に関しては32.8%にみられたが、重篤な有害事象は認められず、忍容性についても問題ないとされている (p. 416:「ト. 1. 3) (2) OPZ-AMPC-CAM の3剤併用における *H. pylori* 除菌の検討」の項参照)。

以上、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績及び国内における臨床報告から、国内における用量として OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の1週間投与は、有効性、安全性からみて妥当な用法・用量であると判断した(「用法・用量及びその設定根拠」の項参照)。

(5) 外国における成績を使用可能であると判断した根拠及びブリッジングのまとめ

本申請の根拠となった臨床試験は主に欧州で実施した試験を中心に、日本で実施した第Ⅲ相試験を加えたものである。従って、以下に日本と欧州との比較を中心に説明した。

① 海外臨床試験の外挿性

i) 対象疾患に対する医療習慣

日本及び欧州のいずれにおいても、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の概念は同様であり、*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍患者に対しては PPI と2種の抗菌剤を組み合わせた3剤療法によって除菌すべきであると考えられており¹⁾ 相違はない。

ii) 臨床試験の方法

a) 対象疾患

消化性潰瘍の成因としては、従来攻撃因子と防御因子のバランスが崩れたためであると考えられていたが、*H. pylori* の発見により、胃潰瘍も十二指腸潰瘍も現在では *H. pylori* の感染と非ステロイド系消炎鎮痛剤が主要なものであると考えられている²⁾。

胃潰瘍では、*H. pylori* の感染により急性胃炎を発症し、酸やペプシンなどの攻撃を受けて潰瘍を発症するという説である。十二指腸潰瘍では胃酸分泌が亢進しており、酸が十二指腸に流入することによって十二指腸粘膜に胃化生がおき、胃粘膜に感染していた *H. pylori* が十二指腸の胃化生の胃粘膜に感染して十二指腸炎を発症し、酸やペプシンなどの攻撃を受けて潰瘍を発症するという説³⁾ である。

このように胃潰瘍と十二指腸潰瘍で *H. pylori* の生息場所は同じ胃粘膜であり、胃潰瘍と十二指腸潰瘍のいずれにおいても *H. pylori* が及ぼす影響に違いはない。

1) Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report, *Gut*, 1997, 41, 8-13

2) Marshall BJ, *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, S116-S128

3) Goodwin CS, Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the “leaking roof” concept. *Lancet*, 1988, ii, 1467-1469

表イ-11に各臨床試験における対象疾患と除菌率の関係を示す。OPZ+AMPC+CAM 投与群 (OAC 群) で胃潰瘍を対象とした GU-MACH 試験 では 79.2 % (38/48 例), 十二指腸潰瘍を対象とした DU-MACH 試験 では 78.0 % (39/50 例) とほぼ同程度であったこと, OPZ+MNZ+CAM 投与群 (OMC 群) についても GU-MACH 試験 85.7 % (42/49 例), DU-MACH 試験 85.4 % (41/48 例) とほぼ同程度であったこと (p.332, 表ト-10-1) から, 胃潰瘍と十二指腸潰瘍で除菌率に大きな差はないと思われる。

国内で実施された LPZ+AMPC+CAM の臨床試験¹⁾ においては, LPZ 60 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 400 mg/日投与群の除菌率は胃潰瘍で 87.5 % (84/96 例), 十二指腸潰瘍で 91.1 % (82/90 例), LPZ 60 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日投与群では胃潰瘍で 89.2 % (83/93 例), 十二指腸潰瘍で 83.7 % (82/98 例) と, 投与群により十二指腸潰瘍の方が若干高い場合, 胃潰瘍が高い場合があり, 一定していない。このことから十二指腸潰瘍と胃潰瘍で除菌率に明確な差があるとは考えにくい。

国内第Ⅲ相試験 においては, OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日投与群 (低用量群) の除菌率は胃潰瘍で 75.9 % (44/58 例), 十二指腸潰瘍で 81.8 % (45/55 例), OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日投与群 (高用量群) では胃潰瘍で 75.4 % (43/57 例), 十二指腸潰瘍で 90.9 % (50/55 例) とやや十二指腸潰瘍の方が高い除菌率を示した (p.385, 表ト-12-7) が, 総合的に判断して十二指腸潰瘍と胃潰瘍で除菌率に明らかな差があるとは考えられない。

表イ-11 対象疾患と *H. pylori* 除菌率

試験番号	1 日投与量	胃潰瘍	十二指腸潰瘍
DU-MACH	OPZ 40 mg + AMPC 2000 mg + CAM 1000 mg	79.2 % (38/48 例)	78.0 % (39/50 例)
GU-MACH	OPZ 40 mg + MNZ 800 mg + CAM 500 mg	85.7 % (42/49 例)	85.4 % (41/48 例)
LAC 第Ⅲ相 試験 ¹⁾	LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 400 mg	87.5 % (84/96 例)	91.1 % (82/90 例)
	LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 800 mg	89.2 % (83/93 例)	83.7 % (82/98 例)
国内第Ⅲ相 試験	OPZ 40 mg + AMPC 1500 mg + CAM 800 mg	75.9 % (44/58 例)	81.8 % (45/55 例)
	OPZ 40 mg + AMPC 2000 mg + CAM 1000 mg	75.4 % (43/57 例)	90.9 % (50/55 例)

消化性潰瘍の患者は日本では胃潰瘍が多く, 欧米では十二指腸潰瘍が多いといわれている。胃潰瘍と十二指腸潰瘍の比率については, 英国, 米国, 香港, 台湾及びシンガポールで約 1 : 4²⁾, オーストラリアで 1 : 2²⁾, 中国の東北部 (Shan Dong) で 1 : 1.6³⁾, ノルウェーで 1 : 1.4⁴⁾,

1) タケプロンカプセル, アモリンカプセル及び細粒, パセトシンカプセル及び錠, サワシリンカプセル及び錠, アモピシリンカプセル, ワイドシリン細粒, アモキシシリンカプセル「トーワ」, クラリス錠及びクラリスッド錠, ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更申請: 新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財) 日本薬剤師研修センター

2) Lam SK, Epidemiology and genetics of peptic ulcer, *Gastroenterol Jpn*, 1993, 28 (Suppl 5), 145-157

3) Zhao XC, et al., Observations on peptic ulcer in Shan Dong, China, *J Gastroenterol and Hepatol*, 1988, 3, 345-348

4) Ostensen H, et al., The incidence of gastric ulcer and duodenal ulcer in north Norway, *Scand J Gastroenterol*, 1985, 20, 189-192

日本で2:1 (1964~68年)¹⁾などの報告があり、国によって異なっているが、この結果から見て人種差よりは環境因子が影響していると考えられる。影響する環境因子としては食事(塩分や果物の摂取)、冷蔵庫の普及度、喫煙率などが考えられるが、その詳細は不明である。しかし、前述のように *H. pylori* の生息場所、*H. pylori* が潰瘍に与える影響は胃潰瘍、十二指腸潰瘍で同じであり、除菌率にも明確な差はないことから、日本と欧州での消化性潰瘍患者の構成比の相違は試験の外挿性には影響しないと考えられる。

b) 菌感受性

国内外で実施された臨床試験及び臨床研究における *H. pylori* 臨床分離株の AMPC 及び CAM に対する薬剤感受性を表イ-12に示す。

AMPC については SJHP 試験 における日本の臨床分離株の MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ はそれぞれ ≤0.025 µg/mL, ≤0.025 µg/mL, 0.05 µg/mL, 欧州(フランス, ドイツ, アイルランド, ノルウェー, スウェーデン, 英国)で実施された MACH2 試験 での 0.03 µg/mL, 0.06 µg/mL, 0.125 µg/mL とほぼ一致しており、日本と海外で AMPC の感受性分布に相違はないと考えられた。

CAM については, SJHP 試験での MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ はそれぞれ ≤0.025 µg/mL, 0.05 µg/mL, 0.1 µg/mL で, MACH2 試験の 0.03 µg/mL, 0.06 µg/mL, 0.125 µg/mL とほぼ同じであり, CAM についても日本と海外で感受性分布に大きな相違はないと考えられた。

表イ-12 臨床分離株の薬剤感受性 (µg/mL)

薬剤	試験番号	国	株数	分布域	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
AMPC	MACH2	欧州	489	0.0035~0.5	0.03	0.06	0.125
	SJHP	日本	105	≤0.025~0.1	≤0.025	≤0.025	0.05
	LAC 第Ⅲ相試験*	日本	706	≤0.025~0.2	≤0.025	≤0.025	≤0.025~0.05
	国内第Ⅲ相試験	日本	225	≤0.015~1	≤0.015	0.03	0.06
CAM	MACH2	欧州	486	0.0015~128	0.03	0.06	0.125
	SJHP	日本	105	≤0.025~6.25	≤0.025	0.05	0.1
	LAC 第Ⅲ相試験*	日本	706	≤0.025~50	≤0.025	≤0.025	0.05~0.1
	国内第Ⅲ相試験	日本	225	≤0.015~128	0.12	0.25	32

* : LPZ+AMPC+CAM の第Ⅲ相試験 (437例の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者の胃前庭部及び胃体部からそれぞれ採取した)²⁾

1) 岩崎政明, 胃集団検診発見疾患の全国集計, 胃と腸, 1971, 6, 745-750

2) タケプロンカプセル, アモリンカプセル及び細粒, パセトシンカプセル及び錠, サワシリンカプセル及び錠, アモキシシリンカプセル, ワイドシリン細粒, アモキシシリンカプセル「トローワ」, クラリス錠及びクラリスッド錠, ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更申請: 新薬承認情報集 平成12年 No.41 (財)日本薬剤師研修センター

以上のように日本と海外で菌感受性について大きな相違はないと考え、国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、国内第Ⅲ相試験での AMPC に対する MIC 分布域は $\leq 0.015 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀、MIC₈₀、MIC₉₀ はそれぞれ $\leq 0.015 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.03 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.06 \mu\text{g/mL}$ と MACH2 試験、SJHP 試験、日本で実施された LPZ+APMC+CAM の第Ⅲ相試験¹⁾ (LAC 第Ⅲ相試験) とほぼ同じであった。

CAM については、国内第Ⅲ相試験の臨床分離株の MIC₅₀ は $0.12 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₈₀ $0.25 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ $32 \mu\text{g/mL}$ で、MIC₅₀ 及び MIC₈₀ は低かったものの MIC₉₀ は高く、CAM 感受性の低下傾向が示された。MIC₉₀ が $32 \mu\text{g/mL}$ と高い値を示したのは、耐性 ($\geq 1 \mu\text{g/mL}$) ²⁾ を示したのが 15.1 % (34/225 株) と高かったことによるものと考えられる。しかし、SJHP 試験及び LAC 第Ⅲ相試験¹⁾ においては MIC 値は小さく、CAM 耐性菌の出現率も低かった。

一方、欧州で実施された MACH2 試験では、CAM の MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.03、0.06 及び $0.125 \mu\text{g/mL}$ といずれも小さく、CAM 耐性を示した症例は 1.9 % (9/486 株) であった。しかし、欧米における過去 10 年間の CAM 耐性菌出現の年次推移が調査³⁾ では、CAM 耐性菌検出率は 1994 年以前では 10 % 以下であったが、1995~1997 年では米国、フランス、スペイン等の国で 10 % 以上と報告されており、近年 CAM 耐性菌の検出率の増加傾向が認められている。従って、MIC₉₀ 値については欧米においても日本同様、近年大きくなってきており、これは CAM 耐性菌の増加傾向を反映したものと推察される。しかしながら、欧米においても日本においても MIC₅₀ 及び MIC₈₀ は小さく、欧米と日本の CAM に対する感受性に大きな違いはないと考えられた。

c) 除菌判定法

3 剤療法の臨床試験において用いられた *H. pylori* 除菌判定方法を表イ-13に示す。

海外臨床試験では全ての試験で除菌判定として尿素呼気試験 (UBT) が用いられた。MACH2 試験、DU-MACH 試験及び GU-MACH 試験では、UBT とともに培養検査や組織学的検査と組み合わせて判定された。培養検査や組織学的検査は *H. pylori* を直接検査するため特異性に優れるが、採取した部位の組織のみを検査するため偽陰性の可能性がある。反対に、UBT は *H. pylori* の特性であるウレアーゼ活性を用いた間接的な方法であるが、胃全体を検査するため感度の点で優れ、UBT のみで判定した MACH1 試験も 含め、いずれの試験においても UBT が取り入れられている。UBT は組織の採取部位によるばらつきを考慮しなくても良いこ

- 1) タケプロンカプセル、アモリンカプセル及び細粒、パセトシンカプセル及び錠、サワシリンカプセル及び錠、アモピシリンカプセル、ワイドシリン細粒、アモキシシリンカプセル「トローワ」、クラリス錠及びクラリスッド錠、ヘリコバクター・ピロリ感染の効能・効果及び用法・用量の一部変更申請：新薬承認情報集 平成 12 年 No.41 (財) 日本薬剤師研修センター
- 2) 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：*Helicobacter pylori* 除菌療法における CAM 及び AMPC のブレイクポイント制定に関する報告書, 2000
- 3) Glupczynski Y, Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* : a global overview, *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, July-September 1998, vol. LXI

とから、最も優れた判定法といえる。

国内第Ⅲ相試験では、消化器病学会 *H. pylori* 治験検討委員会制定の *H. pylori* 治験ガイドラインに基づき、UBT に加え培養検査、組織学的検査を *H. pylori* 除菌判定に用いた。海外臨床試験と除菌判定法に若干の相違はあるものの、UBT を用いていることより比較は可能と考えられる。

表イ-13 各試験における *H. pylori* 除菌判定方法

試験番号	判定時期 ¹⁾	組織学的検査	培養検査	UBT	除菌判定方法
MACH1	4W			○	UBT が陰性
MACH2	4,8W		○ ²⁾	○	4,8W の UBT が陰性
DU-MACH	4W	○		○	全て陰性
GU-MACH	4W	○		○	全て陰性
国内第Ⅲ相試験	6W	○	○	○	全て陰性

UBT：尿素呼気試験 W：週後

1) 投与終了後実施時期

2) UBT が陽性の場合のみ実施

iii) 臨床試験成績

日本で実施した第Ⅲ相試験は、癒痕期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を対象に、海外での承認用量である OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の1週間投与（高用量群）と、日本人の用量と考えられた OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の1週間投与（低用量群）で行った。

その結果、除菌率は低用量群で 78.8 %（89/113 例，95 %信頼区間：70.1～85.9 %），高用量群で 83.0 %（93/112 例，95 %信頼区間：74.8～89.5 %）であった。この結果を海外の OPZ+AMPC+CAM 3 剤療法の除菌率と比較した。比較にあたり、海外の臨床試験においては除菌判定に最も感度の高い UBT を取り入れているが、陽性の判定基準を $\Delta^{13}\text{C} > 5\%$ としており、一方国内で承認されている UBT の検査薬の判定基準は $\Delta^{13}\text{C} \geq 2.5\%$ となっている。そのため、国内での UBT の判定基準を海外の臨床試験の基準である $\Delta^{13}\text{C} > 5\%$ に補正し除菌率を算出した。海外と日本で同一用量である高用量群の除菌率は 89.3 % となり、海外 4 試験での除菌率 78.0～96.4 %（p.419，表ト-14-1）とほぼ同じであった。

一方安全性については、国内第Ⅲ相試験における有害事象発現率は低用量群で 66.4 %（75/113 例），高用量群で 61.6 %（69/112 例），投与中止例が低用量群 1.8 %（2/113 例），高用量群 0.9 %（1/112 例）で、重篤な有害事象は両群ともに見られなかった。高用量群の有害

事象発現率は、海外での同一用量での発現率 51.8 % (189/365 例) よりやや高かったものの、最も多かった有害事象は海外と同じく下痢・軟便等の消化器症状と味覚に関するものであり、発現事象の種類や頻度に国内外で大きな差はなく (p.437, 表ト-15-1), 安全性についてもほぼ同じ成績であると考えられる。

iv) 体内動態

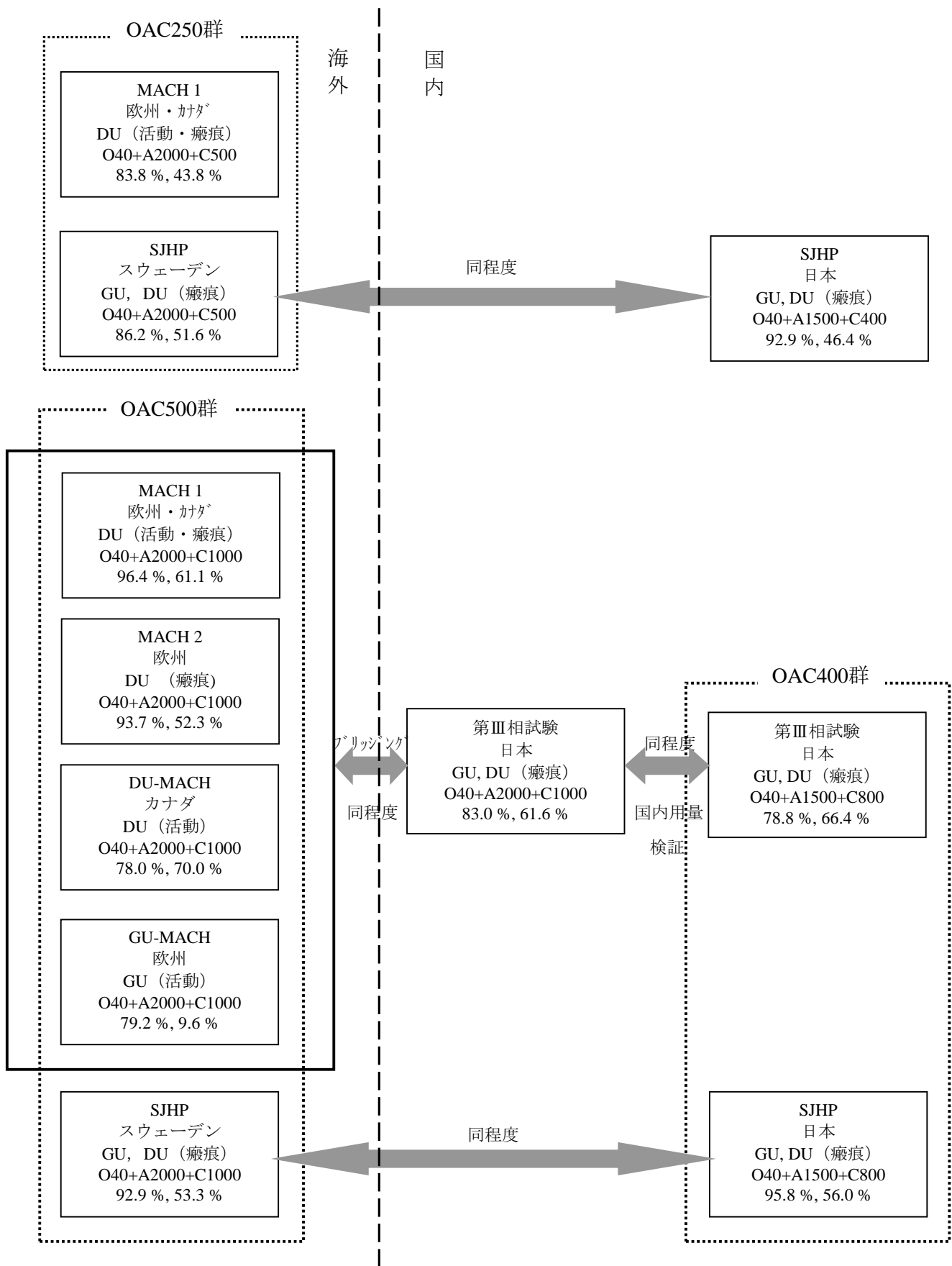
日本人及び欧米人における OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用時の血中動態を比較した結果、OPZ については血中動態パラメータに顕著な差は認められなかった。AMPC については、日本人での T_{max} が欧米人に比して延長したものの、 C_{max} 及び AUC には顕著な差は認められなかった。CAM については、日本人に低用量 (800 mg/日) と欧米人に海外承認用量 (1000 mg/日) を投与した時の動態パラメータに差は認められなかった。(p.169, 表へ-22)。

v) まとめ

今回の申請に使用した海外の臨床試験成績は、日本と海外において医療習慣や臨床試験実施方法等の外因的要因が類似しており、内因的要因も、国内第Ⅲ相試験 での高用量群 (OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日, 1 週間) と主要海外臨床試験 における同用量群の除菌効果及び安全性に大きな差がみられなかったことから、海外の臨床試験成績の日本への外挿が可能であると判断した (図イ-3)。

② 日本と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有する国において当該効能・効果等により、承認され、医療における相当の実績があり、その規制当局に対する承認申請に用いた資料が入手できること

海外で実施された 2 剤併用試験及び 3 剤併用の MACH1 試験 は、欧州 (ノルウェー, ベルギー, 英国, イタリア, スペイン, ドイツ, フランス, フィンランド, オランダ, ポルトガル, スウェーデン, アイルランド), カナダ, オーストラリア, ニュージーランドで、各国の規制当局の承認を得てアストラゼネカ社 (当時アストラ社) が GCP に基づいて実施した試験であり、多くは承認申請に用いられ、これら資料に基づいて各国で承認されている。これら承認申請に用いた資料は入手可能である。MACH2 試験 , DU-MACH 試験 及び GU-MACH 試験 は承認後に実施された試験であるが、同様に GCP を遵守した試験であり、これら 3 試験の資料についても入手可能である。



GU: 胃潰瘍, DU: 十二指腸潰瘍, 最下段左: 除菌率, 最下段右: 有害事象発現率
 O: OPZ, A: AMPC, C: CAM, 投与量は1日用量を示した。

図イ-3 海外データのブリッジング

4. 特徴及び有用性

1) OPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用 1 週間投与により, *H. pylori* に対する高い除菌率が得られる。

海外における胃潰瘍, 十二指腸潰瘍を対象とした臨床試験において, OPZ 単独投与群及び AMPC と CAM の 2 剤併用投与群の除菌率は各々 0~4.2%, 26.0% であったのに対し, OPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用投与群の除菌率は 78.0~96.4% であった (p.419: 表ト-14-1 参照)。

国内における第Ⅲ相試験において, OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の 1 週間投与群の除菌率は 78.8% (89/113 例), OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の 1 週間投与群の除菌率は 83.0% (93/112 例) であった (p.420: 表ト-14-2 参照)。また, OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日と OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日との間に有害事象の頻度や内容に差はみられず, 両群ともに忍容性に特に問題はないと考えられた。

2) OPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用 1 週間投与による *H. pylori* の除菌により, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍治癒後の寛解状態が維持される。

海外における胃潰瘍及び十二指腸潰瘍治癒後 6 カ月間の追跡調査において, 潰瘍の累積寛解率は OPZ 単独投与群で胃潰瘍 70%, 十二指腸潰瘍 44% であったのに対し, OPZ, AMPC, CAM 3 剤併用投与群では胃潰瘍 83%, 十二指腸潰瘍 87% であった (p.424: 表ト-14-7 参照)。

5. 特許状況

6. 外国における使用状況

OPZ は PPI として、海外 106 カ国で承認されており、AMPC は国により効能・効果及び用法・用量等が若干異なるが、各種感染症の治療薬として米国、英国をはじめ、広く世界で使用されている。また、CAM は海外 61 カ国で発売されている。また、OPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌療法については、1995 年 12 月に英国で承認されて以来、米国、スウェーデン、フランス、ドイツ等の計 39 カ国（2000 年 11 月現在）で承認されている（表イ-14）。

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主要国における添付文書の概要をそれぞれ表イ-15、16 及び 17 に示した。

表イ- 14 OPZ の主要国における *H. pylori* 除菌療法承認状況
(AMPC 及び CAM との 3 剤併用療法)

国名	用法・用量
米国	OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg の 1 日 2 回, 10 日間
スウェーデン	OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg の 1 日 2 回, 7 日間
英国	OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg の 1 日 2 回, 7 日間

アルゼンチン, オーストラリア, オーストリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, キプロス, チェコ, デンマーク, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, オランダ, 香港, ハンガリー, アイスランド, アイルランド, イスラエル, イタリア, ルクセンブルグ, マレーシア, メキシコ, ニュージーランド, ノルウェー, フィリピン, ポルトガル, シンガポール, 南アフリカ, 韓国, スペイン, スーダン, スイス, 台湾, タイ, トルコ
合計 39 カ国

7. 一般的名称

JAN

(1) オメプラゾール (Omeprazole)

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

(2) アモキシシリン (Amoxicillin)

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

(3) クラリスロマイシン (Clarithromycin)

化学名 : (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-xylo-hexopyranosyloxy)-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

8. 同種同効薬一覧表

H. pylori 除菌に関する同種同効薬を表イ-18 に示した。