

ト. 臨床試験

オメプラゾール（以下、OPZ と略す）と抗菌剤を併用した *H. pylori* 除菌については海外で数多くの臨床試験が実施されている。今回の OPZ, アモキシシリン（以下、AMPC と略す）, クラリスロマイシン（以下、CAM と略す）を用いた 3 剤療法の申請では、これらの海外の臨床試験のうち 7 試験, OPZ と抗菌剤を併用したときの日本人における安全性及び各薬剤の薬物動態を検討した第 I 相臨床試験 8 試験及び国内で実施した第 III 相二重盲検比較試験を主要な試験として選択した。また参考として、GCP には準拠していないが倫理性、科学性、信頼性の高い試験と判断した、日本人の 3 剤療法における各薬剤の用量について検討したスウェーデン・日本国際多施設共同試験（SJHP）, 及び 200 例を超える日本人を対象として OPZ 20 mg, AMPC 750 mg, CAM 400 mg 1 日 2 回投与の除菌療法の有効性、安全性を報告した臨床研究も示した。

今回の申請で使用した海外臨床試験の選択理由及び各試験で用いられた *H. pylori* 診断法について以下に示す。

本申請に使用した海外臨床試験の選択理由

本申請に使用した海外の 7 臨床試験の選択理由を表ト-1-1に示す。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。Study I-1107 及び I-1108 は欧州の 2 剤療法の承認申請時に使用された 12 試験のうちの 2 試験であり、Study I-1100 は 3 剤療法の承認申請時に使用された 4 試験のうちの 2 剤療法による 1 試験である。MACH1 試験, MACH2 試験, DU-MACH 試験 及び GU-MACH 試験 は 3 剤療法について検討した臨床試験であり、このうち MACH1 試験 は欧州での 3 剤療法の承認申請に使用された大規模臨床試験で、CAM の用量について検討している。MACH2 試験, DU-MACH 試験 及び GU-MACH 試験 は、承認申請後に実施された試験で、MACH2 試験 においては抗菌剤に 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を検討した試験であり、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、除菌率と除菌による潰瘍の再発について検討した試験である。MACH2 試験, DU-MACH 試験, GU-MACH 試験の 3 試験ともに GCP を遵守した試験である。

なお、欧州において *H. pylori* 除菌療法の承認申請に使用された臨床試験は、表ト-1-2, 表ト-1-3に示したとおり 12 試験（2 剤療法：8 試験, 3 剤療法：4 試験）で、このうち 2 剤療法の 3 試験, 3 剤療法の 1 試験の計 4 試験を本申請に使用した。一方、米国の OPZ, AMPC, CAM の 3 剤療法の申請には、投与期間が 10 日間の 3 試験が主要な試験として用いられている。10 日間投与の試験は欧州の 7 日間投与と比較し、除菌率はほぼ同程度であり、投与期

間を 10 日間に延長しても除菌率が著しく向上するとは考えられないことから、日本での申請には米国の試験は主要な試験とはせず、有害事象に関する情報を使用した。これら 3 試験の概要を表ト-1-4に示した。その他の米国で承認申請に使用された臨床試験の一覧を表ト-1-5に示した。この中には MACH1 試験 も含まれている。

表ト-1-1 海外臨床試験の選択理由

試験番号	承認申請時の使用国	選択理由
I-1107	欧州	欧州の承認申請時に主要な試験として使用された。2 剤療法試験ではあるが、OPZ の用量検討、十二指腸潰瘍における除菌と潰瘍再発の検討が行われているため選択した。
I-1108	欧州	欧州の承認申請時に主要な試験として使用された。2 剤療法試験ではあるが、OPZ の用量検討が行われているため選択した。
I-1100	欧州	欧州の承認申請時に主要な試験として使用された。2 剤療法試験ではあるが、胃潰瘍における除菌と潰瘍再発の検討が行われているため選択した。
MACH1	欧州 米国	欧州の承認申請では主要な試験、米国の承認申請でも使用され、OPZ、AMPC、CAM の 3 剤療法の大規模臨床試験で、CAM の用量検討も行われているため選択した。
MACH2	なし	承認申請後に実施された試験で、MACH1 試験の成績から <i>H. pylori</i> 除菌率が高かった 3 剤療法群を用いて抗菌剤のみの群と OPZ を併用した 3 剤療法群を比較し、また各抗菌剤に耐性の <i>H. pylori</i> に対する除菌効果についても検討されていることから選択した。
DU-MACH	なし	承認申請後に実施された試験で、MACH1 試験の成績から <i>H. pylori</i> 除菌率が高かった 3 剤療法群を用いて除菌率及び十二指腸潰瘍における除菌と潰瘍再発の関係について検討されているため選択した。
GU-MACH	なし	承認申請後に実施された試験で、MACH1 試験の成績から <i>H. pylori</i> 除菌率が高かった 3 剤療法群を用いて除菌率及び胃潰瘍における除菌と潰瘍再発の関係について検討されているため選択した。

表ト-1-2 欧州で承認申請(2剤療法)の承認申請時(2剤療法)に使用された臨床試験一覽(臨床薬理試験を除く)

試験番号	実施国	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間・追跡期間	H. pylori 診断方法・時期	H. pylori 除菌率	潰瘍寛解率 ²⁾	有害事象発現率(除菌療法期)	施設数	試験期間
I-595	スウェーデン	活動期のDU	二重盲検	248例	潰瘍療法期 いずれの群も OPZ 40 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od	潰瘍治療期：2週間 除菌療法期：2週間 追跡期間：6カ月	培養検査 組織学的検査 投与終了4週間後、 6カ月後、再発時	① 54% (84/157例) ② 4% (3/76例)	① 70% ② 36%	① 28% (46/164例) ② 31% (25/82例)	9施設	
I-1106	スウェーデン	活動期のDU	二重盲検	135例	潰瘍療法期 いずれの群も OPZ 40 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC IR 750 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC MR 750 mg bid	潰瘍治療期：2週間 除菌療法期：2週間	培養検査 組織学的検査 投与終了4週間後	① 59% (39/66例) ② 42% (26/62例)	/	① 50% (34/68例) ② 45% (30/67例)	11施設	
I-1107 ¹⁾	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、カナダ、 オーストラリア、 ニュージーランド	活動期のDU	二重盲検	438例	除菌療法期 ① OPZ 20 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ③ OPZ 40 mg bid+AMPC 750 mg bid ④ OPZ 40 mg bid 潰瘍療法期 いずれの群も OPZ 20 mg od	除菌療法期：2週間 潰瘍療法期：2週間 (未治療の患者は更に 4週間) 追跡期間：6カ月	組織学的検査 投与終了4週間後	① 14% (14/100例) ② 24% (25/105例) ③ 46% (46/100例) ④ 0% (0/101例)	① 58% ② 55% ③ 67% ④ 27%	① 17% (18/105例) ② 22% (24/111例) ③ 14% (15/110例) ④ 17% (18/106例)	43施設	
I-1108 ¹⁾	カナダ、フィンランド、 ドイツ、イタリア、 オランダ、ノルウェー、 ポルトガル、英国	活動期のDU	二重盲検	381例	除菌療法期 ① (OPZ 20 mg+AMPC 750 mg) bid ② (OPZ 40 mg+AMPC 750 mg) bid 潰瘍療法期 いずれの群も OPZ 20 mg od	除菌療法期：2週間 潰瘍療法期：2週間 (未治療の患者は更に 4週間)	組織学的検査 投与終了4週間後	① 37% (65/175例) ② 59% (101/170例)	/	① 15% (29/191例) ② 19% (35/187例)	44施設	
I-1101	オーストラリア	NUD	二重盲検	134例	初期治療期 ① OPZ 20 mg od ② OPZ 40 mg od ③ プラセボ 除菌療法期 ① OPZ 20 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ③ AMPC 750 mg bid	初期治療期：2週間 除菌療法期：2週間	UBT 投与終了4、12週間後 いずれも陰性の場 合を H. pylori 陰性 とする	① 16% (7/43例) ② 31% (14/45例) ③ 3% (1/39例)	/	① 35% (15/43例) ② 27% (12/45例) ③ 30% (12/40例)	2施設	
M92-812B	英国 アイルランド スコットランド	活動期のDU	二重盲検	154例	除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+CAM 500 mg tid ② OPZ 40 mg od 潰瘍療法期 OPZ 40 mg od	除菌療法期：2週間 潰瘍療法期：2週間 追跡期間：6カ月	UBT 培養検査 組織学的検査 投与終了4~6週間後	① 81% (57/70例) ② 1% (1/78例)	① 27% (19/70例) ② 58% (45/78例)	① 38% (28/74例) ② 28% (22/80例)	11施設	
Beil GD	英国	DU GU NUD	オープン	330例	① OPZ 40 mg od+AMPC 500 mg tid+MNZ 400 mg tid ② OPZ 40 mg od+AMPC 500 mg tid	2週間	UBT 培養検査 組織学的検査 投与終了4週間後	① 89% (234/263例) ② 49% (33/67例)	/	① 55% (145/263例) ② 12% (8/67例)	1施設	<書誌事項> Quarterly Journal of Medicine, 1993, 86, 743-750
Bayerdörfler	ドイツ	活動期のDU	オープン	60例	除菌療法期 ① OPZ 40 mg bid+AMPC 1000 mg bid ② OPZ 40 mg bid 潰瘍療法期 OPZ 20 mg od	除菌療法期：10日間 潰瘍療法期：32日間 追跡期間：6、18カ月	培養検査 組織学的検査 投与終了4週間後	① 82% (22/27例) ② 0% (0/25例)	① 85% (23/27例) ② 36% (9/25例)	① 0% (0/30例) ② 3% (1/30例)	4施設	<書誌事項> Scand J Gastroenterol, 1993, 28 (Suppl 196), 19-25

1) 本申請に使用した海外臨床試験 2) Study I-595 及び I-1107 は生命保険数理法により算出した累積寛解率を示した。

DU: 十二指腸潰瘍, GU: 胃潰瘍, NUD: non-ulcer dyspepsia, 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, MNZ: メトロニダゾール, od: 1日1回投与, bid: 1日2回投与, tid: 1日3回投与
IR: Immediate release, MR: Modified release, UBT: 尿素呼吸気試験

表1-1-3 欧州で承認申請（3剤療法承認申請時）に使用された主要な臨床試験一覧

試験番号	実施国	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間・追跡期間	H. pylori 診断方法・時期	H. pylori 除菌率	潰瘍寛解率 ²⁾	有害事象発現率（除菌療法時）	施設数	試験期間
MACHI ¹⁾	スウェーデン ドイツ 英国 アイルランド カナダ	軽症期 又は 活動期 のDU	二重盲検	787例	① OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 250 mg) bid ② OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid ③ OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 250 mg) bid ④ OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 500 mg) bid ⑤ OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+MNZ 400 mg) bid ⑥ OPZ 20 mg bid 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 500 mg tid+MNZ 400 mg tid ② OPZ 40 mg od+AMPC 500 mg tid 潰瘍治療期 OPZ 20 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 1000 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC 1000 mg bid +MNZ 400 mg tid (但し MNZ は1週投与) 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od	1週間 除菌療法期：2週間 潰瘍治療期：2週間	UBT 投与終了4週後 UBT 投与終了4週後、 8週後、6カ月後、 1年後	① 84% (93/111例) ② 96% (106/110例) ③ 95% (105/111例) ④ 90% (106/118例) ⑤ 79% (94/119例) ⑥ 1% (1/115例) ① 82% (47/57例) ② 39% (22/56例) ① 54% (37/69例) ② 95% (77/81例)	① 44% (56/128例) ② 61% (80/131例) ③ 46% (59/127例) ④ 55% (73/132例) ⑤ 44% (59/134例) ⑥ 25% (32/128例)	43施設		
I-1112	英国 アイルランド	活動期 のDU	二重盲検	120例	除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 500 mg tid+MNZ 400 mg tid 潰瘍治療期 OPZ 20 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 1000 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC 1000 mg bid +MNZ 400 mg tid (但し MNZ は1週投与) 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od	除菌療法期：2週間 潰瘍治療期：2週間	UBT 投与終了4週後、 8週後、6カ月後、 1年後	① 82% (47/57例) ② 39% (22/56例)	① 50% (30/60例) ② 59% (35/59例)	31施設		
I-1120	英国 アイルランド	軽症期 又は 活動期 のDU	二重盲検	183例	除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 1000 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC 1000 mg bid +MNZ 400 mg tid (但し MNZ は1週投与) 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od	除菌療法期：2週間 潰瘍治療期：2週間	UBT 投与終了4週後	① 54% (37/69例) ② 95% (77/81例)	① 53% (52/98例) ② 71% (60/85例)	32施設		
I-1100 ¹⁾	英国 アイルランド	活動期 のGU	二重盲検	172例	潰瘍治療期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od	潰瘍治療期：6週間 除菌療法期：2週間 追跡期間：12カ月	培養検査 組織学的検査 投与終了4週後	① 58% (42/72例) ② 6% (2/35例)	① 74% ② 33%	① 13% (12/94例) ② 7% (3/42例)	11施設	

1) 本申請に使用した海外臨床試験 2) Study I-1100 は生命保険数理法により算出した累積寛解率を示した。

DU：十二指腸潰瘍，GU：胃潰瘍，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，MNZ：メトロニダゾール，od：1日1回投与，bid：1日2回投与，tid：1日3回投与，uid：1日3回投与，UBT：尿素呼吸試験

欧州で承認申請（3剤療法承認申請時）に使用された参考となる資料の書誌事項

- Bell GD, et al., *Quarterly Journal of Medicine*, 1993, 86, 743-750
- Bell GD, et al., *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9, 41-46
- Labenz J, et al., *The Am J Gastroent*, 1993, 88 (4), 491-495
- Labenz J, Börsch G., *Gut*, 1994, 35, 19-22 (Eng).
- Hudson N, et al., *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9, 47-50
- Goh, et al., *The American Journal of Gastroenterology*, 1994, 89 (10), 1789-1792
- Chen SP, et al., *J Gastroenterol Hepatol*, 1993, 8 (Suppl 2), S265
- Powell KU, et al., *Gut*, 1994, 35 (Suppl 5), W61
- Powell KU, et al., *Quarterly Journal of Medicine*, 1994, 87, 283-290
- Bazzoli F, et al., *Eur J Gastroent & Hepat*, 1994, 6, 773-777
- Bazzoli F, et al., *Am J Gastroent*, 1994, 89 (8), A316
- Jaup BH, Norrby A., *Am J Gastroent*, 1994, 89 (8), A461
- Moayyedi P, et al., *Eur J Gastroent*, 1995, 70, 835-840
- Mohammed AH, et al., *Gastroenterology*, 1996, 110 (4)
- Rokkas T, et al., *2nd United European Gastroenterology Week, Barcelona*, July 19-24, 1993, A-99
- Labenz J, et al., *Eur J Gastroentol & Hepatol*, 1992, 4 (11), 893-896
- Labenz J, Börsch G., *Digestion*, 1994, 55, 19-23
- Rokkas T, et al., *Gastrointest Endosc*, 1995, 41, 1-4
- Labenz J, Börsch G., *Am J Gastroent*, 1994, 89 (10), 1785-1788

表ト-1-4 米国で承認申請に使用された主要な臨床試験一覧*

試験番号	実施国	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間・追跡期間	H. pylori 診断方法・時期	H. pylori 除菌率	潰瘍寛解率	有害事象発現率 (除菌療法期)	施設数	試験期間
126	米国	活動期のDU	二重盲検	174例	<p>除菌療法期</p> <p>① (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid</p> <p>② (AMPC 1000 mg +CAM 500 mg) bid</p> <p>潰瘍治療期</p> <p>① OPZ 20 mg od</p> <p>② プラセボ</p>	<p>除菌療法期：10日間</p> <p>潰瘍治療期：18日間</p>	<p>組織学的検査</p> <p>培養検査</p> <p>迅速ウレアーゼ試験</p> <p>投与終了4週後</p>	<p>① 68.8% (55/80例)</p> <p>② 36.9% (31/84例)</p>	<p>① 47.0% (39/83例)</p> <p>② 51.7% (46/89例)</p>	30施設		
127	米国	活動期のDU	二重盲検	171例	<p>除菌療法期</p> <p>① (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid</p> <p>② (AMPC 1000 mg +CAM 500 mg) bid</p> <p>潰瘍治療期</p> <p>① OPZ 20 mg od</p> <p>② プラセボ</p>	<p>除菌療法期：10日間</p> <p>潰瘍治療期：18日間</p>	<p>組織学的検査</p> <p>培養検査</p> <p>迅速ウレアーゼ試験</p> <p>投与終了4週後</p>	<p>① 72.7% (56/77例)</p> <p>② 36.1% (30/83例)</p>	<p>① 56.5% (48/85例)</p> <p>② 57.6% (49/85例)</p>	34施設		
M96-446	米国 プエルトリコ	癒痕期のDU	二重盲検	217例	<p>① (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid</p> <p>② (AMPC 1000 mg +CAM 500 mg) bid</p>	10日間	<p>組織学的検査</p> <p>培養検査</p> <p>迅速ウレアーゼ試験</p> <p>投与終了4~6週後</p>	<p>① 83.3% (70/84例)</p> <p>② 32.3% (32/99例)</p>	<p>① 38.7% (41/106例)</p> <p>② 37.3% (41/110例)</p>	53施設		

*：米国での申請時に“pivotal data”として扱われた試験

DU：十二指腸潰瘍, 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, od：1日1回投与, bid：1日2回投与

表ト-1-5 米国で承認申請に使用された他の臨床試験一覧*

試験番号	実施国	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間/ 追跡期間
MACH1	スウェーデン ドイツ 英国 アイルランド カナダ	癒痕期 又は 活動期 のDU	二重盲検	787例	① (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 250 mg) bid ② (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid ③ (OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 250 mg) bid ④ (OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 500 mg) bid ⑤ (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+MNZ 400 mg) bid ⑥ OPZ 20 mg bid	1週間
108	米国	<i>H. pylori</i> 陽性患者	オープン	335例	① OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg tid ② AMPC 1000 mg bid+CAM 500 mg bid ③ CAM 250 mg bid+MNZ 500 mg bid ④ OPZ 20 mg bid+CAM 250 mg bid+MNZ 500 mg bid ⑤ OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg bid+CAM 500 mg bid	① 2週間 ②③④⑤ 1週間
I-1237	フランス	<i>H. pylori</i> 陽 性の消化器 症状のある 患者	オープン	118例	① OPZ 40 mg bid+AMPC 750 mg bid+CAM 250 mg bid ② OPZ 40 mg bid+AMPC 750 mg bid	2週間
M94-183	—	活動期の DU	二重盲検	267例	① OPZ 20 mg od+AMPC 1000 mg bid+CAM 500 mg bid ② OPZ 40 mg od+CAM 500 mg tid	① 10日間 ② 2週間
035	米国	活動期の DU	二重盲検	156例	除菌療法期 ① OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg tid ② OPZ 20 mg bid ③ AMPC 1000 mg tid 潰瘍治療期 ①② OPZ 20 mg od ③ プラセボ	除菌療法期： 2週間 潰瘍治療期： 2週間
036	米国	癒痕期の DU	二重盲検	148例	① OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg tid ② OPZ 20 mg bid ③ AMPC 1000 mg tid	2週間
M93-067	米国	活動期の DU	二重盲検	242例	除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+CAM 500 mg tid ② CAM 500 mg tid ③ OPZ 40 mg od 潰瘍治療期 ①③ OPZ 20 mg od ② プラセボ	除菌療法期： 2週間 潰瘍治療期： 2週間 追跡期間： 5カ月
M93-100	米国 カナダ	活動期の DU	二重盲検	256例	除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+CAM 500 mg tid ② CAM 500 mg tid ③ OPZ 40 mg od 潰瘍治療期 ①③ OPZ 20 mg od ② プラセボ	除菌療法期： 2週間 潰瘍治療期： 2週間 追跡期間： 5カ月

*：米国での申請において“Supportive data”として扱われた試験

DU：十二指腸潰瘍，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，MNZ：メトロニダゾール，od：1日1回投与，bid：1日2回投与，tid：1日3回投与

H. pylori 診断法

臨床試験及び臨床研究に用いられている *H. pylori* 診断法及び判定方法を表ト-1-6に示す。

OPZ 及び AMPC 併用の 2 剤療法における 3 試験 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㏀ ㏁ ㏂ ㏃ ㏄ ㏅ ㏆ ㏇ ㏈ ㏉ ㏊ ㏋ ㏌ ㏍ ㏎ ㏏ ㏐ ㏑ ㏒ ㏓ ㏔ ㏕ ㏖ ㏗ ㏘ ㏙ ㏚ ㏛ ㏜ ㏝ ㏞ ㏟ ㏠ ㏡ ㏢ ㏣ ㏤ ㏥ ㏦ ㏧ ㏨ ㏩ ㏪ ㏫ ㏬ ㏭ ㏮ ㏯ ㏰ ㏱ ㏲ ㏳ ㏴ ㏵ ㏶ ㏷ ㏸ ㏹ ㏺ ㏻ ㏼ ㏽ ㏾ ㏿ 㐀 㐁 㐂 㐃 㐄 㐅 㐆 㐇 㐈 㐉 㐊 㐋 㐌 㐍 㐎 㐏 㐐 㐑 㐒 㐓 㐔 㐕 㐖 㐗 㐘 㐙 㐚 㐛 㐜 㐝 㐞 㐟 㐠 㐡 㐢 㐣 㐤 㐥 㐦 㐧 㐨 㐩 㐪 㐫 㐬 㐭 㐮 㐯 㐰 㐱 㐲 㐳 㐴 㐵 㐶 㐷 㐸 㐹 㐺 㐻 㐼 㐽 㐾 㐿 㑀 㑁 㑂 㑃 㑄 㑅 㑆 㑇 㑈 㑉 㑊 㑋 㑌 㑍 㑎 㑏 㑐 㑑 㑒 㑓 㑔 㑕 㑖 㑗 㑘 㑙 㑚 㑛 㑜 㑝 㑞 㑟 㑠 㑡 㑢 㑣 㑤 㑥 㑦 㑧 㑨 㑩 㑪 㑫 㑬 㑭 㑮 㑯 㑰 㑱 㑲 㑳 㑴 㑵 㑶 㑷 㑸 㑹 㑺 㑻 㑼 㑽 㑾 㑿 㒀 㒁 㒂 㒃 㒄 㒅 㒆 㒇 㒈 㒉 㒊 㒋 㒌 㒍 㒎 㒏 㒐 㒑 㒒 㒓 㒔 㒕 㒖 㒗 㒘 㒙 㒚 㒛 㒜 㒝 㒞 㒟 㒠 㒡 㒢 㒣 㒤 㒥 㒦 㒧 㒨 㒩 㒪 㒫 㒬 㒭 㒮 㒯 㒰 㒱 㒲 㒳 㒴 㒵 㒶 㒷 㒸 㒹 㒺 㒻 㒼 㒽 㒾 㒿 㓀 㓁 㓂 㓃 㓄 㓅 㓆 㓇 㓈 㓉 㓊 㓋 㓌 㓍 㓎 㓏 㓐 㓑 㓒 㓓 㓔 㓕 㓖 㓗 㓘 㓙 㓚 㓛 㓜 㓝 㓞 㓟 㓠 㓡 㓢 㓣 㓤 㓥 㓦 㓧 㓨 㓩 㓪 㓫 㓬 㓭 㓮 㓯 㓰 㓱 㓲 㓳 㓴 㓵 㓶 㓷 㓸 㓹 㓺 㓻 㓼 㓽 㓾 㓿 㔀 㔁 㔂 㔃 㔄 㔅 㔆 㔇 㔈 㔉 㔊 㔋 㔌 㔍 㔎 㔏 㔐 㔑 㔒 㔓 㔔 㔕 㔖 㔗 㔘 㔙 㔚 㔛 㔜 㔝 㔞 㔟 㔠 㔡 㔢 㔣 㔤 㔥 㔦 㔧 㔨 㔩 㔪 㔫 㔬 㔭 㔮 㔯 㔰 㔱 㔲 㔳 㔴 㔵 㔶 㔷 㔸 㔹 㔺 㔻 㔼 㔽 㔾 㔿 㕀 㕁 㕂 㕃 㕄 㕅 㕆 㕇 㕈 㕉 㕊 㕋 㕌 㕍 㕎 㕏 㕐 㕑 㕒 㕓 㕔 㕕 㕖 㕗 㕘 㕙 㕚 㕛 㕜 㕝 㕞 㕟 㕠 㕡 㕢 㕣 㕤 㕥 㕦 㕧 㕨 㕩 㕪 㕫 㕬 㕭 㕮 㕯 㕰 㕱 㕲 㕳 㕴 㕵 㕶 㕷 㕸 㕹 㕺 㕻 㕼 㕽 㕾 㕿 㖀 㖁 㖂 㖃 㖄 㖅 㖆 㖇 㖈 㖉 㖊 㖋 㖌 㖍 㖎 㖏 㖐 㖑 㖒 㖓 㖔 㖕 㖖 㖗 㖘 㖙 㖚 㖛 㖜 㖝 㖞 㖟 㖠 㖡 㖢 㖣 㖤 㖥 㖦 㖧 㖨 㖩 㖪 㖫 㖬 㖭 㖮 㖯 㖰 㖱 㖲 㖳 㖴 㖵 㖶 㖷 㖸 㖹 㖺 㖻 㖼 㖽 㖾 㖿 㗀 㗁 㗂 㗃 㗄 㗅 㗆 㗇 㗈 㗉 㗊 㗋 㗌 㗍 㗎 㗏 㗐 㗑 㗒 㗓 㗔 㗕 㗖 㗗 㗘 㗙 㗚 㗛 㗜 㗝 㗞 㗟 㗠 㗡 㗢 㗣 㗤 㗥 㗦 㗧 㗨 㗩 㗪 㗫 㗬 㗭 㗮 㗯 㗰 㗱 㗲 㗳 㗴 㗵 㗶 㗷 㗸 㗹 㗺 㗻 㗼 㗽 㗾 㗿 㘀 㘁 㘂 㘃 㘄 㘅 㘆 㘇 㘈 㘉 㘊 㘋 㘌 㘍 㘎 㘏 㘐 㘑 㘒 㘓 㘔 㘕 㘖 㘗 㘘 㘙 㘚 㘛 㘜 㘝 㘞 㘟 㘠 㘡 㘢 㘣 㘤 㘥 㘦 㘧 㘨 㘩 㘪 㘫 㘬 㘭 㘮 㘯 㘰 㘱 㘲 㘳 㘴 㘵 㘶 㘷 㘸 㘹 㘺 㘻 㘼 㘽 㘾 㘿 㙀 㙁 㙂 㙃 㙄 㙅 㙆 㙇 㙈 㙉 㙊 㙋 㙌 㙍 㙎 㙏 㙐 㙑 㙒 㙓 㙔 㙕 㙖 㙗 㙘 㙙 㙚 㙛 㙜 㙝 㙞 㙟 㙠 㙡 㙢 㙣 㙤 㙥 㙦 㙧 㙨 㙩 㙪 㙫 㙬 㙭 㙮 㙯 㙰 㙱 㙲 㙳 㙴 㙵 㙶 㙷 㙸 㙹 㙺 㙻 㙼 㙽 㙾 㙿 㚀 㚁 㚂 㚃 㚄 㚅 㚆 㚇 㚈 㚉 㚊 㚋 㚌 㚍 㚎 㚏 㚐 㚑 㚒 㚓 㚔 㚕 㚖 㚗 㚘 㚙 㚚 㚛 㚜 㚝 㚞 㚟 㚠 㚡 㚢 㚣 㚤 㚥 㚦 㚧 㚨 㚩 㚪 㚫 㚬 㚭 㚮 㚯 㚰 㚱 㚲 㚳 㚴 㚵 㚶 㚷 㚸 㚹 㚺 㚻 㚼 㚽 㚾 㚿 㜀 㜁 㜂 㜃 㜄 㜅 㜆 㜇 㜈 㜉 㜊 㜋 㜌 㜍 㜎 㜏 㜐 㜑 㜒 㜓 㜔 㜕 㜖 㜗 㜘 㜙 㜚 㜛 㜜 㜝 㜞 㜟 㜠 㜡 㜢 㜣 㜤 㜥 㜦 㜧 㜨 㜩 㜪 㜫 㜬 㜭 㜮 㜯 㜰 㜱 㜲 㜳 㜴 㜵 㜶 㜷 㜸 㜹 㜺 㜻 㜼 㜽 㜾 㜿 㝀 㝁 㝂 㝃 㝄 㝅 㝆 㝇 㝈 㝉 㝊 㝋 㝌 㝍 㝎 㝏 㝐 㝑 㝒 㝓 㝔 㝕 㝖 㝗 㝘 㝙 㝚 㝛 㝜 㝝 㝞 㝟 㝠 㝡 㝢 㝣 㝤 㝥 㝦 㝧 㝨 㝩 㝪 㝫 㝬 㝭 㝮 㝯 㝰 㝱 㝲 㝳 㝴 㝵 㝶 㝷 㝸 㝹 㝺 㝻 㝼 㝽 㝾 㝿 㞀 㞁 㞂 㞃 㞄 㞅 㞆 㞇 㞈 㞉 㞊 㞋 㞌 㞍 㞎 㞏 㞐 㞑 㞒 㞓 㞔 㞕 㞖 㞗 㞘 㞙 㞚 㞛 㞜 㞝 㞞 㞟 㞠 㞡 㞢 㞣 㞤 㞥 㞦 㞧 㞨 㞩 㞪 㞫 㞬 㞭 㞮 㞯 㞰 㞱 㞲 㞳 㞴 㞵 㞶 㞷 㞸 㞹 㞺 㞻 㞼 㞽 㞾 㞿 㟀 㟁 㟂 㟃 㟄 㟅 㟆 㟇 㟈 㟉 㟊 㟋 㟌 㟍 㟎 㟏 㟐 㟑 㟒 㟓 㟔 㟕 㟖 㟗 㟘 㟙 㟚 㟛 㟜 㟝 㟞 㟟 㟠 㟡 㟢 㟣 㟤 㟥 㟦 㟧 㟨 㟩 㟪 㟫 㟬 㟭 㟮 㟯 㟰 㟱 㟲 㟳 㟴 㟵 㟶 㟷 㟸 㟹 㟺 㟻 㟼 㟽 㟾 㟿 㠀 㠁 㠂 㠃 㠄 㠅 㠆 㠇 㠈 㠉 㠊 㠋 㠌 㠍 㠎 㠏 㠐 㠑 㠒 㠓 㠔 㠕 㠖 㠗 㠘 㠙 㠚 㠛 㠜 㠝 㠞 㠟 㠠 㠡 㠢 㠣 㠤 㠥 㠦 㠧 㠨 㠩 㠪 㠫 㠬 㠭 㠮 㠯 㠰 㠱 㠲 㠳 㠴 㠵 㠶 㠷 㠸 㠹 㠺 㠻 㠼 㠽 㠾 㠿 㡀 㡁 㡂 㡃 㡄 㡅 㡆 㡇 㡈 㡉 㡊 㡋 㡌 㡍 㡎 㡏 㡐 㡑 㡒 㡓 㡔 㡕 㡖 㡗 㡘 㡙 㡚 㡛 㡜 㡝 㡞 㡟 㡠 㡡 㡢 㡣 㡤 㡥 㡦 㡧 㡨 㡩 㡪 㡫 㡬 㡭 㡮 㡯 㡰 㡱 㡲 㡳 㡴 㡵 㡶 㡷 㡸 㡹 㡺 㡻 㡼 㡽 㡾 㡿 㢀 㢁 㢂 㢃 㢄 㢅 㢆 㢇 㢈 㢉 㢊 㢋 㢌 㢍 㢎 㢏 㢐 㢑 㢒 㢓 㢔 㢕 㢖 㢗 㢘 㢙 㢚 㢛 㢜 㢝 㢞 㢟 㢠 㢡 㢢 㢣 㢤 㢥 㢦 㢧 㢨 㢩 㢪 㢫 㢬 㢭 㢮 㢯 㢰 㢱 㢲 㢳 㢴 㢵 㢶 㢷 㢸 㢹 㢺 㢻 㢼 㢽 㢾 㢿 㣀 㣁 㣂 㣃 㣄 㣅 㣆 㣇 㣈 㣉 㣊 㣋 㣌 㣍 㣎 㣏 㣐 㣑 㣒 㣓 㣔 㣕 㣖 㣗 㣘 㣙 㣚 㣛 㣜 㣝 㣞 㣟 㣠 㣡 㣢 㣣 㣤 㣥 㣦 㣧 㣨 㣩 㣪 㣫 㣬 㣭 㣮 㣯 㣰 㣱 㣲 㣳 㣴 㣵 㣶 㣷 㣸 㣹 㣺 㣻 㣼 㣽 㣾 㣿 㤀 㤁 㤂 㤃 㤄 㤅 㤆 㤇 㤈 㤉 㤊 㤋 㤌 㤍 㤎 㤏 㤐 㤑 㤒 㤓 㤔 㤕 㤖 㤗 㤘 㤙 㤚 㤛 㤜 㤝 㤞 㤟 㤠 㤡 㤢 㤣 㤤 㤥 㤦 㤧 㤨 㤩 㤪 㤫 㤬 㤭 㤮 㤯 㤰 㤱 㤲 㤳 㤴 㤵 㤶 㤷 㤸 㤹 㤺 㤻 㤼 㤽 㤾 㤿 㥀 㥁 㥂 㥃 㥄 㥅 㥆 㥇 㥈 㥉 㥊 㥋 㥌 㥍 㥎 㥏 㥐 㥑 㥒 㥓 㥔 㥕 㥖 㥗 㥘 㥙 㥚 㥛 㥜 㥝 㥞 㥟 㥠 㥡 㥢 㥣 㥤 㥥 㥦 㥧 㥨 㥩 㥪 㥫 㥬 㥭 㥮 㥯 㥰 㥱 㥲 㥳 㥴 㥵 㥶 㥷 㥸 㥹 㥺 㥻 㥼 㥽 㥾 㥿 㦀 㦁 㦂 㦃 㦄 㦅 㦆 㦇 㦈 㦉 㦊 㦋 㦌 㦍 㦎 㦏 㦐 㦑 㦒 㦓 㦔 㦕 㦖 㦗 㦘 㦙 㦚 㦛 㦜 㦝 㦞 㦟 㦠 㦡 㦢 㦣 㦤 㦥 㦦 㦧 㦨 㦩 㦪 㦫 㦬 㦭 㦮 㦯 㦰 㦱 㦲 㦳 㦴 㦵 㦶 㦷 㦸 㦹 㦺 㦻 㦼 㦽 㦾 㦿 㧀 㧁 㧂 㧃 㧄 㧅 㧆 㧇 㧈 㧉 㧊 㧋 㧌 㧍 㧎 㧏 㧐 㧑 㧒 㧓 㧔 㧕 㧖 㧗 㧘 㧙 㧚 㧛 㧜 㧝 㧞 㧟 㧠 㧡 㧢 㧣 㧤 㧥 㧦 㧧 㧨 㧩 㧪 㧫 㧬 㧭 㧮 㧯 㧰 㧱 㧲 㧳 㧴 㧵 㧶 㧷 㧸 㧹 㧺 㧻 㧼 㧽 㧾 㧿 㨀 㨁 㨂 㨃 㨄 㨅 㨆 㨇 㨈 㨉 㨊 㨋 㨌 㨍 㨎 㨏 㨐 㨑 㨒 㨓 㨔 㨕 㨖 㨗 㨘 㨙 㨚 㨛 㨜 㨝 㨞 㨟 㨠 㨡 㨢 㨣 㨤 㨥 㨦 㨧 㨨 㨩 㨪 㨫 㨬 㨭 㨮 㨯 㨰 㨱 㨲 㨳 㨴 㨵 㨶 㨷 㨸 㨹 㨺 㨻 㨼 㨽 㨾 㨿 㩀 㩁 㩂 㩃 㩄 㩅 㩆 㩇 㩈 㩉 㩊 㩋 㩌 㩍 㩎 㩏 㩐 㩑 㩒 㩓 㩔 㩕 㩖 㩗 㩘 㩙 㩚 㩛 㩜 㩝 㩞 㩟 㩠 㩡 㩢 㩣 㩤 㩥 㩦 㩧 㩨 㩩 㩪 㩫 㩬 㩭 㩮 㩯 㩰 㩱 㩲 㩳 㩴 㩵 㩶 㩷 㩸 㩹 㩺 㩻 㩼 㩽 㩾 㩿 㪀 㪁 㪂 㪃 㪄 㪅 㪆 㪇 㪈 㪉 㪊 㪋 㪌 㪍 㪎 㪏 㪐 㪑 㪒 㪓 㪔 㪕 㪖 㪗 㪘 㪙 㪚 㪛 㪜 㪝 㪞 㪟 㪠 㪡 㪢 㪣 㪤 㪥 㪦 㪧 㪨 㪩 㪪 㪫 㪬 㪭 㪮 㪯 㪰 㪱 㪲 㪳 㪴 㪵 㪶 㪷 㪸 㪹 㪺 㪻 㪼 㪽 㪾 㪿 㫀 㫁 㫂 㫃 㫄 㫅 㫆 㫇 㫈 㫉 㫊 㫋 㫌 㫍 㫎 㫏 㫐 㫑 㫒 㫓 㫔 㫕 㫖 㫗 㫘 㫙 㫚 㫛 㫜 㫝 㫞 㫟 㫠 㫡 㫢 㫣 㫤 㫥 㫦 㫧 㫨 㫩 㫪 㫫 㫬 㫭 㫮 㫯 㫰 㫱 㫲 㫳 㫴 㫵 㫶 㫷 㫸 㫹 㫺 㫻 㫼 㫽 㫾 㫿 㬀 㬁 㬂 㬃 㬄 㬅 㬆 㬇 㬈 㬉 㬊 㬋 㬌 㬍 㬎 㬏 㬐 㬑 㬒 㬓 㬔 㬕 㬖 㬗 㬘 㬙 㬚 㬛 㬜 㬝 㬞 㬟 㬠 㬡 㬢 㬣 㬤 㬥 㬦 㬧 㬨 㬩 㬪 㬫 㬬 㬭 㬮 㬯 㬰 㬱 㬲 㬳 㬴 㬵 㬶 㬷 㬸 㬹 㬺 㬻 㬼 㬽 㬾 㬿 㭀 㭁 㭂 㭃 㭄 㭅 㭆 㭇 㭈 㭉 㭊 㭋 㭌 㭍 㭎 㭏 㭐 㭑 㭒 㭓 㭔 㭕 㭖 㭗 㭘 㭙 㭚 㭛 㭜 㭝 㭞 㭟 㭠 㭡 㭢 㭣 㭤 㭥 㭦 㭧 㭨 㭩 㭪 㭫 㭬 㭭 㭮 㭯 㭰 㭱 㭲 㭳 㭴 㭵 㭶 㭷 㭸 㭹 㭺 㭻 㭼 㭽 㭾 㭿 㮀 㮁 㮂 㮃 㮄 㮅 㮆 㮇 㮈 㮉 㮊 㮋 㮌 㮍 㮎 㮏 㮐 㮑 㮒 㮓 㮔 㮕 㮖 㮗 㮘 㮙 㮚 㮛 㮜 㮝 㮞 㮟 㮠 㮡 㮢 㮣 㮤 㮥 㮦 㮧 㮨 㮩 㮪 㮫 㮬 㮭 㮮 㮯 㮰 㮱 㮲 㮳 㮴 㮵 㮶 㮷 㮸 㮹 㮺 㮻 㮼 㮽 㮾 㮿 㯀 㯁 㯂 㯃 㯄 㯅 㯆 㯇 㯈 㯉 㯊 㯋 㯌 㯍 㯎 㯏 㯐 㯑 㯒 㯓 㯔 㯕 㯖 㯗 㯘 㯙 㯚 㯛 㯜 㯝 㯞 㯟 㯠 㯡 㯢 㯣 㯤 㯥 㯦 㯧 㯨 㯩 㯪 㯫 㯬 㯭 㯮 㯯 㯰 㯱 㯲 㯳 㯴 㯵 㯶 㯷 㯸 㯹 㯺 㯻 㯼 㯽 㯾 㯿 㰀 㰁 㰂 㰃 㰄 㰅 㰆 㰇 㰈 㰉 㰊 㰋 㰌 㰍 㰎 㰏 㰐 㰑 㰒 㰓 㰔 㰕 㰖 㰗 㰘 㰙 㰚 㰛 㰜 㰝 㰞 㰟 㰠 㰡 㰢 㰣 㰤 㰥 㰦 㰧 㰨 㰩 㰪 㰫 㰬 㰭 㰮 㰯 㰰 㰱 㰲 㰳 㰴 㰵 㰶 㰷 㰸 㰹 㰺 㰻 㰼 㰽 㰾 㰿 㱀 㱁 㱂 㱃 㱄 㱅 㱆 㱇 㱈 㱉 㱊 㱋 㱌 㱍 㱎 㱏 㱐 㱑 㱒 㱓 㱔 㱕 㱖 㱗 㱘 㱙 㱚 㱛 㱜 㱝 㱞 㱟 㱠 㱡 㱢 㱣 㱤 㱥 㱦 㱧 㱨 㱩 㱪 㱫 㱬 㱭 㱮 㱯 㱰 㱱 㱲 㱳 㱴 㱵 㱶 㱷 㱸 㱹 㱺 㱻 㱼 㱽 㱾 㱿 㲀 㲁 㲂 㲃 㲄 㲅 㲆 㲇 㲈 㲉 㲊 㲋 㲌 㲍 㲎 㲏 㲐 㲑 㲒 㲓 㲔 㲕 㲖 㲗 㲘 㲙 㲚 㲛 㲜 㲝 㲞 㲟 㲠 㲡 㲢 㲣 㲤 㲥 㲦 㲧 㲨 㲩 㲪 㲫 㲬 㲭 㲮 㲯 㲰 㲱 㲲 㲳 㲴 㲵 㲶 㲷 㲸 㲹 㲺 㲻 㲼 㲽 㲾 㲿 㳀 㳁 㳂 㳃 㳄 㳅 㳆 㳇 㳈 㳉 㳊 㳋 㳌 㳍 㳎 㳏 㳐 㳑 㳒 㳓 㳔 㳕 㳖 㳗 㳘 㳙 㳚 㳛 㳜 㳝 㳞 㳟 㳠 㳡 㳢 㳣 㳤 㳥 㳦 㳧 㳨 㳩 㳪 㳫 㳬 㳭 㳮 㳯 㳰 㳱 㳲 㳳 㳴 㳵 㳶 㳷 㳸 㳹 㳺 㳻 㳼 㳽 㳾 㳿 㴀 㴁 㴂 㴃 㴄 㴅 㴆 㴇 㴈 㴉 㴊 㴋 㴌 㴍 㴎 㴏 㴐 㴑 㴒 㴓 㴔 㴕 㴖 㴗 㴘 㴙 㴚 㴛 㴜 㴝 㴞 㴟 㴠 㴡 㴢 㴣 㴤 㴥 㴦 㴧 㴨 㴩 㴪 㴫 㴬 㴭 㴮 㴯 㴰 㴱 㴲 㴳 㴴 㴵 㴶 㴷 㴸 㴹 㴺 㴻 㴼 㴽 㴾 㴿 㵀 㵁 㵂 㵃 㵄 㵅 㵆 㵇 㵈 㵉 㵊 㵋 㵌 㵍 㵎 㵏 㵐 㵑 㵒 㵓 㵔 㵕 㵖 㵗 㵘 㵙 㵚 㵛 㵜 㵝 㵞 㵟 㵠 㵡 㵢 㵣 㵤 㵥 㵦 㵧 㵨 㵩 㵪 㵫 㵬 㵭 㵮 㵯 㵰 㵱 㵲 㵳 㵴 㵵 㵶 㵷 㵸 㵹 㵺 㵻 㵼 㵽 㵾 㵿 㶀 㶁 㶂 㶃 㶄 㶅 㶆 㶇 㶈 㶉 㶊 㶋 㶌 㶍 㶎 㶏 㶐 㶑 㶒 㶓 㶔 㶕 㶖 㶗 㶘 㶙 㶚 㶛 㶜 㶝 㶞 㶟 㶠 㶡 㶢 㶣 㶤 㶥 㶦 㶧 㶨 㶩 㶪 㶫 㶬 㶭 㶮 㶯 㶰 㶱 㶲 㶳 㶴 㶵 㶶 㶷 㶸 㶹 㶺 㶻 㶼 㶽 㶾 㶿 㷀 㷁 㷂 㷃 㷄 㷅 㷆 㷇 㷈 㷉 㷊 㷋 㷌 㷍 㷎 㷏 㷐 㷑 㷒 㷓 㷔 㷕 㷖 㷗 㷘 㷙 㷚 㷛 㷜 㷝 㷞 㷟 㷠 㷡 㷢 㷣 㷤 㷥 㷦 㷧 㷨 㷩 㷪 㷫 㷬 㷭 㷮 㷯 㷰 㷱 㷲 㷳 㷴 㷵 㷶 㷷 㷸 㷹 㷺 㷻 㷼 㷽 㷾 㷿 㸀 㸁 㸂 㸃 㸄 㸅 㸆 㸇 㸈 㸉 㸊 㸋 㸌 㸍 㸎 㸏 㸐 㸑 㸒 㸓 㸔 㸕 㸖 㸗 㸘 㸙 㸚 㸛 㸜 㸝 㸞 㸟 㸠 㸡 㸢 㸣 㸤 㸥 㸦 㸧 㸨 㸩 㸪 㸫 㸬 㸭 㸮 㸯 㸰 㸱 㸲 㸳 㸴 㸵 㸶 㸷 㸸 㸹 㸺 㸻 㸼 㸽 㸾 㸿 㹀 㹁 㹂 㹃 㹄 㹅 㹆 㹇 㹈 㹉 㹊 㹋 㹌 㹍 㹎 㹏 㹐 㹑 㹒 㹓 㹔 㹕 㹖 㹗 㹘 㹙 㹚 㹛 㹜 㹝 㹞 㹟 㹠 㹡 㹢 㹣 㹤 㹥 㹦 㹧 㹨 㹩 㹪 㹫 㹬 㹭 㹮 㹯 㹰 㹱 㹲 㹳 㹴 㹵 㹶 㹷 㹸 㹹 㹺 㹻 㹼 㹽 㹾 㹿 㺀 㺁 㺂 㺃 㺄 㺅 㺆 㺇 㺈 㺉 㺊 㺋 㺌 㺍 㺎 㺏 㺐 㺑 㺒 㺓 㺔 㺕 㺖 㺗 㺘 㺙 㺚 㺛 㺜 㺝 㺞 㺟 㺠 㺡 㺢 㺣 㺤 㺥 㺦 㺧 㺨 㺩 㺪 㺫 㺬 㺭 㺮 㺯 㺰 㺱 㺲 㺳 㺴 㺵 㺶 㺷 㺸 㺹 㺺 㺻 㺼 㺽 㺾 㺿 㻀 㻁 㻂 㻃 㻄 㻅 㻆 㻇 㻈 㻉 㻊 㻋 㻌 㻍 㻎 㻏 㻐 㻑 㻒 㻓 㻔 㻕 㻖 㻗 㻘 㻙 㻚 㻛 㻜 㻝 㻞 㻟 㻠 㻡 㻢 㻣 㻤 㻥 㻦 㻧 㻨 㻩 㻪 㻫 㻬 㻭 㻮 㻯 㻰 㻱 㻲 㻳 㻴 㻵 㻶 㻷 㻸 㻹 㻺 㻻 㻼 㻽 㻾 㻿 㼀 㼁 㼂 㼃 㼄 㼅 㼆 㼇 㼈 㼉 㼊 㼋 㼌 㼍 㼎 㼏 㼐 㼑 㼒 㼓 㼔 㼕 㼖 㼗 㼘 㼙 㼚 㼛 㼜 㼝 㼞 㼟 㼠 㼡 㼢 㼣 㼤 㼥 㼦 㼧 㼨 㼩 㼪 㼫 㼬 㼭 㼮 㼯 㼰 㼱 㼲 㼳 㼴 㼵 㼶 㼷 㼸 㼹 㼺 㼻 㼼 㼽 㼾 㼿 㽀 㽁 㽂 㽃 㽄 㽅 㽆 㽇 㽈 㽉 㽊 㽋 㽌 㽍 㽎 㽏 㽐 㽑 㽒 㽓 㽔 㽕 㽖 㽗 㽘 㽙 㽚 㽛 㽜 㽝 㽞 㽟 㽠 㽡 㽢 㽣 㽤 㽥 㽦 㽧 㽨 㽩 㽪 㽫 㽬 㽭 㽮 㽯 㽰 㽱 㽲 㽳 㽴 㽵 㽶 㽷 㽸 㽹 㽺 㽻 㽼 㽽 㽾 㽿 㿀 㿁 㿂 㿃 㿄 㿅 㿆 㿇 㿈 㿉 㿊 㿋 㿌 㿍 㿎 㿏 㿐 㿑 㿒 㿓 㿔 㿕 㿖 㿗 㿘 㿙 㿚 㿛 㿜 㿝 㿞 㿟 㿠 㿡 㿢 㿣 㿤 㿥 㿦 㿧 㿨 㿩 㿪 㿫 㿬 㿭 㿮 㿯 㿰 㿱 㿲 㿳 㿴 㿵 㿶 㿷 㿸 㿹 㿺 㿻 㿼 㿽 㿾 㿿 㠀 㠁

表ト-1-6 各試験における *H. pylori* 診断法及び判定方法

試験 番号	組み入れ時				投与終了後					
	R U T	組織 学的 検査	培養 検査	U B T	陽性判定方法	判定 時期 ¹⁾	組織 学的 検査	培養 検査	U B T	除菌判定方法
I-1107		○			組織学的検査が 陽性	4W	○			組織学的検査 が陰性
I-1108		○		○ ²⁾	組織学的検査が 陽性	4W	○		○ ²⁾	組織学的検査 が陰性
I-1100		○	○		いずれかが陽性	1M	○	○		全て陰性
MACH1*				○	UBT が陽性	4W			○	UBT が陰性
MACH2	(○)		○	○	いずれかが陽性	4,8W		○ ³⁾	○	4,8W の UBT が 陰性
DU- MACH	(○)	○		○	いずれかが陽性	4W	○		○	全て陰性
GU- MACH	(○)	○		○	いずれかが陽性	4W	○		○	全て陰性
国内第Ⅲ 相試験	○	○	○		RUT と培養検査 が陽性	6W	○	○	○	全て陰性
SJHP	(○)	○	○	○	いずれかが陽性	4W ⁴⁾			○	UBT が陰性
—	○	○	○	○	培養検査が陽性、 又は他の 2 つ以 上の検査が陽性	4~6W	○	○	○	全て陰性

RUT：迅速ウレアーゼ試験 UBT：尿素呼吸気試験 W：週後 M：カ月後
(○)：*H. pylori* 存在診断には用いず、組み入れ時の被験者選定にのみ用いた。

1) 投与終了後実施時期

2) *H. pylori* 存在診断には用いず、組織学的検査を対照に感度及び特異度を検討した。

3) UBT が陽性の場合のみ実施

4) 4 週後に実施していない場合は 8 週後に判定

*：RUT、組織学的検査、培養検査、UBT 又は血清抗体法のいずれかで陽性の患者を組み入れた。

一方、除菌判定の時期は欧州 *H. pylori* 研究グループが発表した *H. pylori* 感染における臨床試験ガイドライン¹⁾ では投与終了 4~6 週後に除菌を判定することが推奨されている。本 10 試験の除菌判定は投与後 4 週から 8 週に実施されていることから除菌判定の時期に大きな差はないと考えられる。なお日本消化器病学会のガイドラインは 1999 年に改訂され²⁾、除菌判定は投与終了 6~8 週後に行うことが推奨されたため国内第Ⅲ相試験では除菌判定を投与終了 6 週後に行った。

1) Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection, *Gut*, 1997, 41 (Suppl. 2), S1-S9

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

除菌治療後の潰瘍治療

本申請に使用した臨床試験について、オメプラゾールの継続投与の有無を表ト-1-7にまとめた。

対象患者が活動期の消化性潰瘍の場合は、除菌療法期で PPI を 1~2 週間投与したのみでは潰瘍が十分に治癒しない。そのため、潰瘍治療を目的として OPZ の継続投与（I-1100 については除菌療法期前）を行った。なお、MACH1 試験 では活動期の十二指腸潰瘍患者が組入れられていたが癒痕期の十二指腸潰瘍患者も同様に組入れられていたため試験スケジュールとしては OPZ の継続投与期間を設けていない。活動期の潰瘍患者に対しては必要に応じて除菌療法期終了から除菌判定までの 4 週間については除菌判定に影響を与えない潰瘍治療（H₂ 受容体拮抗薬等）を行った。

表ト-1-7 各試験のオメプラゾール継続投与状況

試験名	OPZ 継続投与	対象患者
I-1107	あり	活動期の DU
I-1108	あり	活動期の DU
I-1100	あり ¹⁾	活動期の GU
MACH1	なし	活動期及び癒痕期の DU
MACH2	なし	癒痕期の DU
DU-MACH	あり	活動期の DU
GU-MACH	あり	活動期の GU
国内第Ⅲ相	なし	癒痕期の GU 及び DU
SJHP	なし	癒痕期の GU 及び DU

1) 除菌療法前に OPZ 投与期あり

総 括

今回申請に使用した除菌療法における OPZ の用量の検討及び潰瘍再発の関係について検討した試験の一覧を表ト-1-8, 海外における 3 剤併用の臨床試験一覧を表ト-1-9, 国内において実施された第 I 相臨床試験の一覧を表ト-1-10, 国内における第 III 相臨床試験の一覧を表ト-1-10, 国内における 3 剤併用の臨床研究の一覧を表ト-1-12 に示す。

1. 海外における臨床試験

1) 除菌療法における OPZ の用量の検討及び除菌と潰瘍再発の関係について検討した試験

H. pylori 除菌療法における OPZ の用量を検討するため 2 試験 が実施された。活動期の十二指腸潰瘍患者 438 例を対象に AMPC の 1 日量を 1500 mg (750 mg bid) に固定し, OPZ の 1 日量を 20, 40, 80 mg (20 mg od, 40 mg od, 40 mg bid) とした試験 での除菌率は, OPZ 20 mg 群 14.0 % (14/100 例), 40 mg 群 23.8 % (25/105 例), 80 mg 群 46.0 % (46/100 例) で, いずれも OPZ 単独群の 0 % (0/101 例) に比し有意に高い除菌率を示し, OPZ の用量に依存して *H. pylori* 除菌率が高くなることが示された。同様に, 活動期の十二指腸潰瘍患者 381 例を対象に AMPC の 1 日量を 1500 mg (750 mg bid) に固定し, OPZ の 1 日量を 40 もしくは 80 mg (20 mg bid, 40 mg bid) とした別の試験 でも OPZ 80 mg 群の除菌率は 59.4 % (101/170 例) で 40 mg 群の 37.1 % (65/175 例) に比し有意に高い *H. pylori* 除菌率を示した。これらの成績から *H. pylori* 除菌率は OPZ の投与量に依存して高くなることが確認された。安全性については, OPZ の用量により有害事象の発現率や種類に変化はみられなかった。

H. pylori 除菌と潰瘍再発については 2 試験 において検討された。活動期の十二指腸潰瘍患者 438 例を対象に潰瘍治療終了 6 カ月後の潰瘍寛解率 (潰瘍治癒状態を維持した症例の割合) を *H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群で比較した試験 では, 6 カ月後の累積潰瘍寛解率 (生命保険数理法により算出) は除菌成功群 86 %, 除菌失敗群 54 % であり, 6 カ月間の寛解時間曲線を検定すると除菌成功群は除菌失敗群と比較して有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定: $P < 0.001$)。また, 活動期の胃潰瘍患者 172 例を対象に潰瘍治療終了 12 カ月後の潰瘍寛解率を *H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群で比較した試験 では, 12 カ月後の累積寛解率は除菌成功群 93 %, 除菌失敗群 36 % であり, 12 カ月間の寛解時間曲線でも除菌成功群は除菌失敗群と比較して有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定: $P < 0.001$)。これら 2 試験の成績から *H. pylori* 除菌により消化性潰瘍の再発が抑制されることが確認された。

2) 3 剤併用療法

OPZ と 2 種の抗菌剤を併用した 3 剤併用における *H. pylori* 除菌効果を検討するため 4 試

験が実施された。うち2試験では *H. pylori* 除菌と潰瘍再発についても検討された。

MACH1 試験では、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者 787 例を対象として OPZ 40 mg/日に、AMPC 2000 mg/日、CAM (500 mg/日もしくは 1000 mg/日) 又は MNZ 800 mg/日のうち2種の抗菌剤を1週間併用した3剤併用時の *H. pylori* 除菌率が検討された。3剤併用群の *H. pylori* 除菌率は OPZ+AMPC+CAM (500 mg/日) 群 83.8 % (93/111 例)、OPZ+AMPC+CAM (1000 mg/日) 群 96.4 % (106/110 例)、OPZ+MNZ+CAM (500 mg/日) 群 94.6 % (105/111 例)、OPZ+MNZ+CAM (1000 mg/日) 群 89.8 % (106/118 例)、OPZ+AMPC+MNZ 群 79.0 % (94/119 例) といずれも OPZ 単独投与群 (0.9 % (1/115 例)) と比べて有意に高い除菌率を示し、特に OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日は最も高い除菌率であった。また、OPZ 及び AMPC との併用において CAM の 1000 mg/日投与は 500 mg/日投与より高い除菌率を示した。安全性については、3剤併用群が OPZ 単独群に比べて有害事象の発現は多かったが、いずれの投与群も投与中止にいたる有害事象は少なく、忍容性に特に問題はないと考えられた。また、重篤な有害事象は OPZ+MNZ+CAM (500 mg/日) 群 1 例 (精神病) 及び OPZ 単独群 1 例 (喘息の悪化) のみであった。

MACH2 試験では、癒痕期の十二指腸潰瘍患者 539 例を対象として OPZ 40 mg/日に、AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日もしくは MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日を1週間投与したときの3剤併用群の *H. pylori* 除菌率と OPZ を併用しない抗菌剤群の除菌率との比較が行われた。その結果、それぞれの投与群の除菌率は OPZ+AMPC+CAM 群 93.7 % (119/127 例)、OPZ+MNZ+CAM 群 86.6 % (110/127 例)、AMPC+CAM 群 26.0 % (34/131 例)、MNZ+CAM 群 69.0 % (89/129 例) で、OPZ 併用により除菌率は有意に高くなり、特に OPZ、AMPC 及び CAM 併用時において著明であった。また、CAM 耐性の症例では、OPZ+AMPC+CAM 群で2例中1例が除菌されたが、AMPC+CAM 群では1例中0例であった。MNZ 耐性の症例では、OPZ+AMPC+CAM 群 93.8 % (30/32 例) に対し AMPC+CAM 群では 37.9 % (11/29 例) であった。安全性については、抗菌剤群と比較し OPZ の併用による有害事象の発現率や種類に変化はみられず、忍容性に特に問題はないと考えられた。

DU-MACH 試験では、活動期の十二指腸潰瘍患者 149 例を対象として OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の1週間3剤併用群又は OPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日の1週間3剤併用群の *H. pylori* 除菌率及び潰瘍治療終了6カ月後の寛解率が OPZ 単独群と比較された。その結果、3剤併用群の除菌率は OPZ+AMPC+CAM 併用群 78.0 % (39/50 例)、OPZ+MNZ+CAM 併用群 85.4 % (41/48 例) で、いずれも OPZ 単独群 (0 % (0/48 例)) に比較して有意に高かった。潰瘍治療終了6カ月後の累積寛解率は OAC 群 87 %、OMC 群 91 %、O 群 44 % であり、6カ月間の寛解時間曲線を検定すると3剤併用群はいずれも OPZ 単独群に比し有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 : P<0.001)。また、*H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群での比較では、6カ月後の累積寛解率は除菌成功群 97 %、失敗群

44 %で、寛解時間曲線でも除菌成功群が有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 : $p=0.0001$)。安全性については、3 剤併用群が OPZ 単独群に比し有害事象の発現頻度は高くなったが、投与中止にいたった有害事象は OPZ+AMPC+ CAM 併用群の 1 例 (赤血球尿, 悪心, 頭痛, 振戦, 不安) のみであり、忍容性に特に問題はないと考えられた。

GU-MACH 試験 では、活動期の胃潰瘍患者 160 例を対象として OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の 1 週間 3 剤併用群又は OPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日の 1 週間 3 剤併用群の *H. pylori* 除菌率及び潰瘍治療終了 6 カ月後の寛解率が OPZ 単独群と比較された。その結果、3 剤併用群の除菌率は OPZ+AMPC+CAM 併用群 79.2 % (38/48 例), OPZ+MNZ+CAM 併用群 85.7 % (42/49 例) で、いずれも OPZ 単独群 (4.2 % (2/48 例)) に比較して有意に高かった。また、潰瘍治療終了 6 カ月後の累積寛解率は OAC 群 83 %, OMC 群 91 %, O 群 70 %で、6 カ月間の寛解時間曲線を検定すると、OPZ+AMPC+CAM 併用群と OPZ 単独群の間に有意差はなかったものの潰瘍再発例数は少なく、OMC 群は OPZ 単独群と比較して有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 : $p=0.015$)。 *H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群の比較では 6 カ月後の累積寛解率は、除菌成功群 94 %, 失敗群 65 %であり、寛解時間曲線でも除菌成功群が有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 : $p=0.0001$)。有害事象の発現頻度も OPZ 単独投与時と差はみられず、忍容性に特に問題はないと考えられた。

以上の成績より、OPZ と 2 種の抗菌剤を併用した 3 剤併用療法は *H. pylori* 除菌に対して高い除菌効果を示しかつ忍容性にも問題はないと考えられた。

2. 国内における臨床試験

1) 第 I 相臨床試験

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 750 mg, OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg の 2 剤併用の単回投与試験 を実施した。その結果、最低用量群 1 例に泥状便・倦怠 (感), 最高用量群 1 例に下腹部痛・軟便が認められた。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安全性を 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、併用投与時で軽度の胃重感等の副作用や肝機能検査値異常等がみられた。また、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 を実施した。その結果、最高用量群で下痢が 5 例みられたが、いずれも一過性であった。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安全性を 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、併用投与で軽度の水様便が 1 例にみられたのみ

であった。また、腸内細菌叢試験として健康成人男子 6 例を対象に OPZ 40 mg/日+CAM 800 mg/日の 7 日間反復併用投与時における腸内細菌叢に与える影響について検討した。その結果、6 例中 5 例に軽度の下痢等の消化器症状がみられたが、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。

その後、海外において OPZ と 2 種の抗菌剤を用いた 3 剤での併用による除菌療法が主流となっていくのを受けて 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を、引き続き 12 例を対象に同用量、1 日 2 回 7 日間の反復投与試験を実施した。その結果、単回投与試験では 3 例に下痢がみられた。反復投与試験では 11 例中 5 例に下痢が認められたが、いずれも軽度で一過性であった。反復投与試験では腸内細菌叢への影響についても検討したが、臨床上問題となるような影響は認められなかった。

健康成人男子 12 例を対象に、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日又は OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日を 7 日間、クロスオーバー法により投与する臨床薬理試験を実施した。その結果、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日投与時には 12 例中 6 例に下痢・腹痛、3 例に味覚異常、2 例に頭痛、1 例にヘモグロビン尿が認められ、OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日投与時には 12 例中 5 例に下痢・腹痛、4 例に味覚異常、1 例に肝機能障害、1 例に顕微鏡的血尿が認められた。いずれも一過性であった。また、OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日投与時に 1 例が肝機能障害のため投与を中止したが、臨床的に問題となるような程度ではなかった。

以上の第 I 相臨床試験成績より、1 回 OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg, CAM 500 mg までの 1 日 2 回、1 週間投与において忍容性に特に問題はないと考えられた。

2) 国内における第Ⅲ相臨床試験

日本人において、OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用における *H. pylori* 除菌効果を検討するため、225 例の癒痕期の胃又は十二指腸潰瘍患者を対象に第Ⅲ相二重盲検比較試験が実施された。

その結果、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, 95%信頼区間: 70.1~85.9%)、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, 95%信頼区間: 74.8~89.5%) で、いずれも 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群と考えられた。治験薬投与期間中の有害事象として下痢が 22%に、苦みが 15~16%にみられたが、重篤なものはなく、治験薬の投与を中止したのは OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日投与群では 2 例(めまい・睡眠障害, 発熱)、OPZ 40 mg/日+AMPC 2000

mg/日+CAM 1000 mg/日投与群では1例（下痢）のみであった。また、欧米での承認用量である OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日と OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 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。

3. 国内における臨床研究

日本人において OPZ と 2 種の抗菌剤を併用した 3 剤併用における *H. pylori* 除菌効果を検討するため癒痕期の胃・十二指腸潰瘍患者を対象として 2 試験 が実施された。

が実施したスウェーデン・日本国際多施設共同試験 では、スウェーデン人 OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の 1 週間 3 剤併用投与に対し、日本人では体重差を考慮して、抗菌剤の投与量の少ない OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の 1 週間 3 剤併用投与とした。その結果、それぞれの *H. pylori* 除菌率は 92.9 % (26/28 例) 及び 95.8 % (23/24 例) と同程度の除菌率が示された。

また、 が実施した同様の試験 においても、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の 1 週間 3 剤併用時の *H. pylori* 除菌率は 91.0 % (193/212 例) と海外で実施された臨床試験 と同程度の除菌率が得られた。安全性については、下痢や味覚異常等の有害事象が報告されたが、特に問題となるものはなく、本療法の忍容性に特に問題はないと考えられた。

以上の臨床試験成績より、OPZ と 2 種の抗菌剤からなる 3 剤併用療法は *H. pylori* 除菌に有効かつ安全であり、日本人においては 1 回 OPZ 20 mg, AMPC 750 mg 及び CAM 400 mg の 1 日 2 回、1 週間投与で十分な除菌率が得られ、かつ忍容性にも問題ないと判断された。

表ト-1-8 海外で実施された OPZ の用量検討及び除菌と潰瘍再発の検討に関する臨床試験一覧

試験の目的	試験番号	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間・追跡期間	代表施設施設数	試験期間
OPZ の用量 検討 ・ 除菌と潰瘍 再発の検討	I-1107	活動期 の DU	二重盲検	438 例	除菌療法期 ① OPZ 20 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ③ OPZ 40 mg bid+AMPC 750 mg bid ④ OPZ 40 mg bid 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 20 mg od	除菌療法期：2 週間 潰瘍治療期：2 週間 (未治癒の患者は更に4週 間) 追跡期間：26 週間	43 施設	
OPZ の用量 検討	I-1108	活動期 の DU	二重盲検	381 例	除菌療法期 ① (OPZ 20 mg+AMPC 750 mg) bid ② (OPZ 40 mg+AMPC 750 mg) bid 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 20 mg od	除菌療法期：2 週間 潰瘍治療期：2 週間 (未治癒の患者は更に4週 間)	44 施設	
除菌と潰瘍 再発の検討	I-1100	活動期 の GU	二重盲検	172 例	潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 40 mg od 除菌療法期 ① OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg bid ② OPZ 40 mg od	潰瘍治療期：6 週間 除菌療法期：2 週間 追跡期間：12 カ月	11 施設	

DU：十二指腸潰瘍，GU：胃潰瘍
od：1日1回投与，bid：1日2回投与

表ト-1-9 海外で実施された3剤併用療法に関する主な臨床試験一覧

試験番号	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間・追跡期間	代表施設施設数	試験期間
MACH1	癒痕期 又は 活動期 のDU	二重盲検	787例	①(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 250 mg) bid ②(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid ③(OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 250 mg) bid ④(OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 500 mg) bid ⑤(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+MNZ 400 mg) bid ⑥OPZ 20 mg bid	1週間	43施設	
MACH2	癒痕期 のDU	二重盲検	539例	①(OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 250 mg) bid ②(MNZ 400 mg+CAM 250 mg) bid ③(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid ④(AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid	1週間	46施設	
DU- MACH	活動期 のDU	二重盲検	149例	除菌療法期 ①(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid ②(OPZ 20 mg+MNZ 400 mg +CAM 250 mg) bid ③OPZ 20 mg od 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 20 mg od	除菌療法期：1週間 潰瘍治療期：3週間 追跡期間：6カ月	20施設	
GU- MACH	活動期 のGU	二重盲検	160例	除菌療法期 ①(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid ②(OPZ 20 mg+MNZ 400 mg+CAM 250 mg) bid ③OPZ 20 mg od 潰瘍治療期 いずれの群も OPZ 20 mg od	除菌療法期：1週間 潰瘍治療期：3週間 (未治癒の患者は OPZ 20 mg od を更に4週間, 8週目でも未治癒の患者はOPZ 40 mg od を更に4週間) 追跡期間：6カ月	18施設	

DU：十二指腸潰瘍，GU：胃潰瘍
od：1日1回投与，bid：1日2回投与

表ト-1-10 国内で実施した第I相臨床試験一覧

試験番号	試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	実施施設	試験期間
Hp-OA1	単回投与	オープン	健康成人男子	10例	① OPZ 20 mg+AMPC 500 mg	単回 [絶食時投与]		
					② OPZ 40 mg+AMPC 750 mg			
Hp-OA2	反復投与	オープン	健康成人男子	20例	I期 A群 OPZ 20 mg bid B群 AMPC 750 mg bid II期 (両群とも) (OPZ 20 mg+AMPC 750 mg) bid	I期 : 7日間 II期 : 7日間 (7日目は朝のみ) [食後投与]		
					① OPZ 20 mg+CAM 400 mg			
Hp-OC1	単回投与	オープン	健康成人男子	6例	② OPZ 40 mg+CAM 400 mg	単回 [絶食時投与]		
					③ OPZ 40 mg+CAM 800 mg			
Hp-OC2	反復投与	オープン	健康成人男子	12例	I期 A群 OPZ 20 mg bid B群 CAM 400 mg bid II期 (両群とも) (OPZ 20 mg+CAM 400 mg) bid	I期 : 7日間 II期 : 7日間 (7日目は朝のみ) [食後投与]		
					(OPZ 20 mg+CAM 400 mg) bid			
Hp-OC3	腸内細菌叢に及ぼす影響	オープン	健康成人男子	6例	(OPZ 20 mg+CAM 400 mg) bid	7日間 (7日目は朝のみ) [食後投与]		
					OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg			
Hp-OAC1	単回投与	オープン	健康成人男子	12例	OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg	単回 [絶食時投与]		
					(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg) bid			
Hp-OAC2	反復投与	オープン	健康成人男子	12例	(OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg) bid	7日間 (7日目は朝のみ) [食後投与]		
					+CAM 400 mg) bid			

2 剤併用療法

3 剤併用療法

bid : 1日2回投与

表ト-1-10 国内で実施した第I相臨床試験一覧 (つづき-1)

試験番号	試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	実施施設	試験期間
3	臨床薬理	オープン、クロスオーバー	健康成人男子	12例	I期 A群 (OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg) bid B群 (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid II期 A群 (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid B群 (OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg) bid	I期：7日間 II期：7日間 (7日目は朝のみ) [食後投与]		

bid：1日2回投与

表ト-1-11 国内で実施した第III相臨床試験一覧

試験番号	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設 施設数	試験期間
3	癒痕期のDU GU	二重盲検	225例	除菌療法期 ① (OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg) bid ② (OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg) bid	除菌療法期：1週間 観察期：6週間 潰瘍再発調査期：6カ月	12施設	

DU：十二指腸潰瘍, GU：胃潰瘍

bid：1日2回投与

表ト-1-12 国内における臨床研究の一覧

試験番号	対象	試験デザイン	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設 施設数	試験期間
3 剤 併 用 療 法	癒痕期の DU GU	オープン	240例	日本 ① (OPZ 20 mg+CAM 400 mg) bid ② (OPZ 20 mg+CAM 200 mg+AMPC 750 mg) bid ③ (OPZ 20 mg+CAM 400 mg+AMPC 750 mg) bid ④ (OPZ 20 mg+CAM 200 mg+MNZ 250 mg) bid スワエーデン ① (OPZ 20 mg+CAM 500 mg) bid ② (OPZ 20 mg+CAM 250 mg+AMPC 1000 mg) bid ③ (OPZ 20 mg+CAM 500 mg+AMPC 1000 mg) bid ④ (OPZ 20 mg+CAM 250 mg+MNZ 400 mg) bid	① 2週間 ②③④ 1週間	6施設 10施設	
—	癒痕期の DU GU	オープン	218例	OPZ 20 mg bid+CAM 400 mg bid+AMPC 500 mg tid	1週間	1施設	

DU：十二指腸潰瘍，GU：胃潰瘍
bid：1日2回投与，tid：1日3回投与