

(2) 3 剤療法

OPZ と AMPC の 2 剤併用による除菌療法では十分な *H. pylori* 除菌率が得られず、報告により除菌率にばらつきが見られたため、さらに抗菌剤 1 剤を追加すれば、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られた。Lamouliatte ら¹⁾ は OPZ+AMPC+CAM の投与により 91 %, Bazzoli ら²⁾ 及び Moayyedi ら³⁾ は OPZ+チニダゾール+CAM で 100 %又は 94 %の *H. pylori* 除菌率であったと報告したことから、AMPC, CAM, MNZ のうち 2 剤と OPZ を組み合わせた 3 剤併用による除菌療法について試験を実施することとした。これら抗菌剤の作用機序は AMPC は細胞壁合成阻害、CAM は蛋白合成阻害、MNZ は核酸合成阻害とそれぞれ異なるため、併用効果が期待できると考えた。

① 十二指腸潰瘍に対する OPZ-CAM-AMPC 又は MNZ の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌の検討 (MACH 1 試験)

i) 試験方法

H. pylori 陽性の十二指腸潰瘍患者を対象に、OPZ と AMPC に加えて、CAM 又は MNZ との併用、又は OPZ と MNZ 及び CAM との 3 剤併用による *H. pylori* の除菌療法が検討された。試験方法の概要を表ト-6-1 に示す。

表ト-6-1 試験方法の概要

項 目	内 容
試験の目的	十二指腸潰瘍が過去又は現時点で確認できた患者において、OPZ と AMPC 及び CAM 併用群、OPZ と MNZ 及び CAM 併用群、OPZ と AMPC 及び MNZ 併用群、OPZ 単独群の <i>H. pylori</i> 除菌率を比較する。
試験の種類	二重盲検、無作為化、国際多施設共同、並行群間比較試験
対 象	<i>H. pylori</i> 陽性の再発性十二指腸潰瘍患者 選択基準 - 次のいずれかに該当する再発性の十二指腸潰瘍。活動期であるかどうかは問わない。 - 過去に 2 回内視鏡検査又は X 線検査で十二指腸潰瘍と診断された患者 - 過去に 1 回内視鏡検査又は X 線検査で十二指腸潰瘍と診断され、同時に <i>H. pylori</i> 陽性と診断された患者

- 1) Lamouliatte HC, et al., Amoxicillin – clarithromycin - omeprazole: The best therapy for *Helicobacter pylori* infection?, *Acta Gastroenterol Belg*, 1993, 56 (suppl), 140
- 2) Bazzoli F, et al., Efficacy and tolerability of a short term low dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology*, 1993, 104, A40
- 3) Moayyedi P, Axon ATR, Efficacy of a new one week therapy regimen in eradicating *Helicobacter pylori*, *Gut*, 1994, 35 (suppl 2), S62

表ト-6-1 試験方法の概要（つづき-1）

項 目	内 容
対 象 (つづき)	2. 次のいずれかの検査で <i>H. pylori</i> 陽性と判断された患者 ・迅速ウレアーゼ試験 ・組織学的検査 ・培養法 ・血清抗体法 ・尿素呼気試験 3. 同意が得られた患者 除外基準 1. <i>H. pylori</i> 陰性の十二指腸潰瘍患者 2. 18 歳未満の患者 3. 胃幽門部潰瘍, PPI による治療を必要とする重症の胃十二指腸逆流症, 胃切除術又は迷走神経切離術の既往のある患者又は胃出血のある患者 4. 妊婦又は授乳中の女性。妊娠の可能性のある女性は治験薬投与期間中は有効な避妊をすること。 5. 治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる合併症を有する患者（重篤な肝, 腎, 心, 肺疾患患者, 悪性疾患が疑われる又は確認された患者など） 6. 非ステロイド系抗炎症剤やアスピリンを 100 mg/日を超えて投与されている患者 7. 慢性アルコール中毒, 薬物依存又はコンプライアンスが悪くなると考えられる患者 8. 除菌療法期間中, 酸関連症状や消化性潰瘍の治療のため薬剤投与が必要な患者。このような薬剤は治験薬投与開始の前日までに中止すること。 9. 組み入れ前 1 カ月以内に抗菌剤やビスマスを含む薬剤を投与された患者 10. 組み入れ前 1 カ月以内に他の治験薬を投与されていた患者 11. 治験薬にアレルギーのある患者 12. 過去に <i>H. pylori</i> 除菌療法を受けたことのある患者 13. 本治験に一度組み入れられた患者 カナダでは 11 を次のように変更し, 14 として以下の項目を追加した。 11. ペニシリン, MNZ あるいは他のニトロイミダゾール誘導体, OPZ, CAM, エリスロマイシン及び他のマクロライド系抗生物質にアレルギーの既往のある患者 14. 神経機能障害, 血液障害, 甲状腺機能低下症又は交感神経機能低下症の既往のある患者

表ト-6-1 試験方法の概要（つづき-2）

項 目	内 容
試験デザイン	除菌療法期 追跡期間 0 1 週 5 週 組み入れ OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg bid+CAM 250 mg bid OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg bid+CAM 500 mg bid OPZ 20 mg bid +MNZ 400 mg bid+CAM 250 mg bid OPZ 20 mg bid +MNZ 400 mg bid+CAM 500 mg bid OPZ 20 mg bid+AMPC 1000 mg bid+MNZ 400 mg bid OPZ 20 mg bid 投薬なし
症例数	組み入れ例数 787 例（目標症例数：600 例，解析対象必要例数：558 例）
使用薬剤	OPZ 20 mg カプセル AMPC 1000 mg 錠及び AMPC プラセボ錠 MNZ 400 mg 錠 CAM 250 mg 錠
用法・用量	OAC250 群： OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル AMPC 1000 mg 錠 1 錠 CAM 250 mg 錠 1 錠 OAC500 群： OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル AMPC 1000 mg 錠 1 錠 CAM 250 mg 錠 2 錠 OMC250 群： OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル MNZ 400 mg 錠 1 錠 CAM 250 mg 錠 1 錠 OMC500 群： OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル MNZ 400 mg 錠 1 錠 CAM 250 mg 錠 2 錠 OAM 群： OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル AMPC 1000 mg 錠 1 錠 MNZ 400 mg 錠 1 錠 O 群： OPZ 20mg カプセル 1 カプセル AMPC プラセボ錠 2 錠 1 日 2 回 1 日 2 回 1 日 2 回 1 日 2 回 1 日 2 回 1 日 2 回

表ト-6-1 試験方法の概要（つづき-3）

項 目	内 容																																			
併用薬 及び 併用療法	併用禁止薬 ・ 酸関連疾患や消化性潰瘍の治療のための薬剤（除菌療法期） ・ 抗菌剤，ビスマスを含む薬剤，プロトンポンプインヒビター（以下，PPI と略す）， 制酸剤（投与終了後尿素呼気試験を行うまでの期間（28 日間）） 併用可能薬 ・ 治験薬投与終了後に酸分泌抑制剤が必要な場合は，H ₂ RA を投与する 併用注意薬（カナダのみ） ・ 治験薬と相互作用が考えられる薬剤（アステミゾール，テルフェナジン，アミノピリン，アンチピリン，ジアゼパム，フェニトイン，ワルファリン，テオフィリン，プロプラノロール，リチウム，ジスルフィラム，アルコール，フェノバルビタール，ベクロニウム）																																			
観察及び 検査方法	<table><tr><th rowspan="2">項 目</th><th colspan="2">除菌療法期</th><th>追跡期間</th></tr><tr><th>投与開始前</th><th>1 週後</th><th>5 週後</th></tr><tr><td>尿素呼気試験</td><td>x</td><td></td><td>x</td></tr><tr><td>自覚症状</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>患者背景</td><td>x</td><td></td><td></td></tr><tr><td>生理学的検査</td><td>x</td><td></td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>x</td><td>x</td><td></td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr><tr><td>服薬状況</td><td></td><td>x</td><td></td></tr></table>	項 目	除菌療法期		追跡期間	投与開始前	1 週後	5 週後	尿素呼気試験	x		x	自覚症状	x	x	x	患者背景	x			生理学的検査	x			臨床検査	x	x		有害事象		x	x	服薬状況		x	
項 目	除菌療法期		追跡期間																																	
	投与開始前	1 週後	5 週後																																	
尿素呼気試験	x		x																																	
自覚症状	x	x	x																																	
患者背景	x																																			
生理学的検査	x																																			
臨床検査	x	x																																		
有害事象		x	x																																	
服薬状況		x																																		
主要評価項目の 評価方法及び 評価基準	H. pylori 除菌率 H. pylori 存在診断は尿素呼気試験を用い， ¹³ C-尿素服用後の呼気中の ¹³ CO ₂ が服用前に比し 5 %を超えて増加したときに H. pylori 陽性と判定した。																																			
検定方法	H. pylori 除菌率 それぞれの 3 剤療法群と O 群の除菌率の差を調整された真の除菌率と考え，除菌率の差が 80 %を超えることを，差の信頼区間（片側 95 %）方式により検証する。 患者背景 頻度分布の群間の均一性の検定にはχ ² 検定又は Kruskal-Wallis 検定を用いる。 臨床検査値 群間比較にはχ ² 検定を用いる。 解析対象集団 APT（All patients treated）解析を主解析とし，PP（Per protocol）解析も行った。																																			

表ト-6-1 試験方法の概要（つづき-4）

項 目	内 容
検定方法 (つづき)	有意水準 特に規定していない場合は、両側 5 %とした。
代表研究者名	
代表施設名 及び施設数	スウェーデン、カナダ、ドイツ、英国及び アイルランドの合計 43 施設
治験期間	

《目標症例数の設定根拠》

本治験から得られる 3 剤療法群の *H. pylori* 除菌率を 90 %と予想したとき、OPZ 単独群の除菌率（ほぼ 0 %と予想した）との差である真の除菌率が 80 %以上であることを検証するためには、1 群 93 例、合計 558 例の *H. pylori* 陽性患者が必要となる。計算には 2 項検定（片側 5 %）を用い、検出力は 80 %とした。解析除外を勘案して 1 群 100 例を目標症例数と設定した。

《用法・用量の設定根拠》

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¹⁾ 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 %であった。Bazzoli ら²⁾ 及び Moayyedi ら³⁾ 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。

これらのことより、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 1 週間投与とした。

薬剤の組み合わせは OPZ と抗菌剤 2 剤との併用投与群として OAC、OMC、OAM 群、さらに CAM を併用する群を用量別に 500 mg/日及び 1000 mg/日の 2 群の計 5 群設定した。またプラセボ群として O 群を設定した。O 群の OPZ の用量は 3 剤療法群と同じ用量とした。

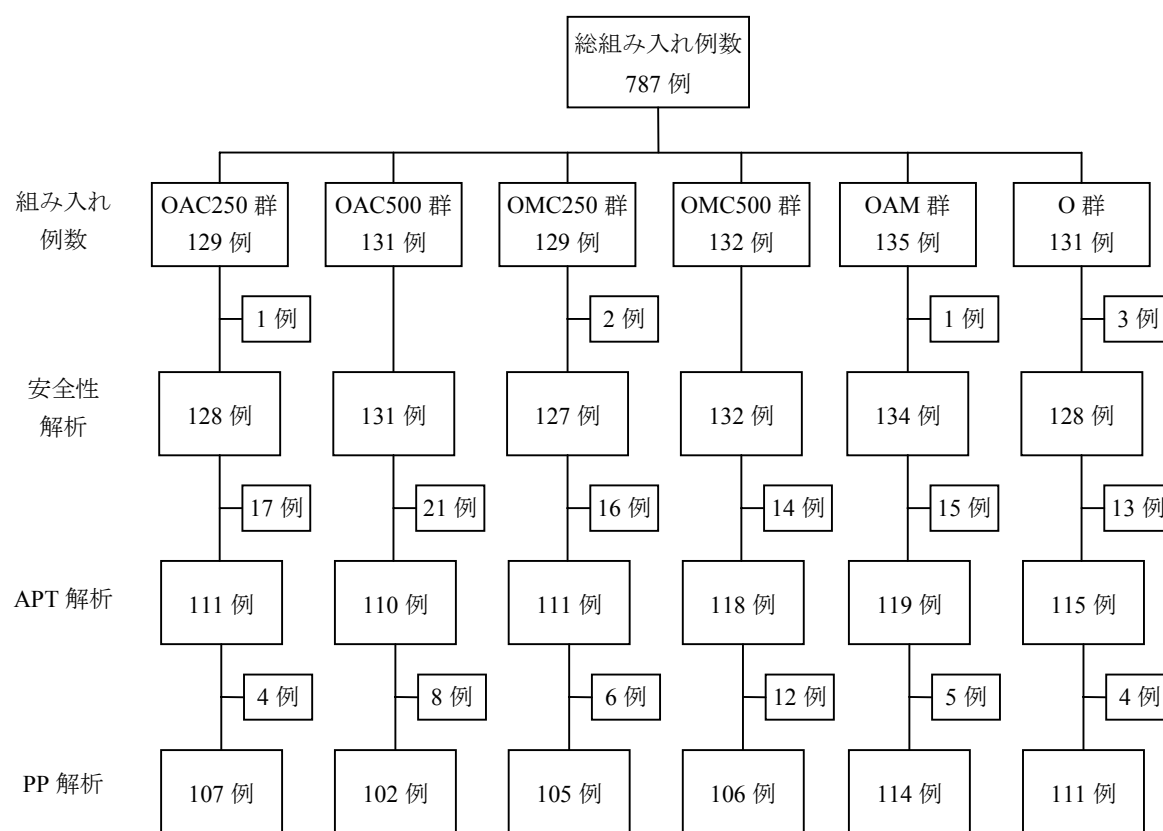
1) Lamouliatte HC, et al., Amoxicillin – clarithromycin – omeprazole: The best therapy for *Helicobacter pylori* infection?, *Acta Gastroenterol Belg*, 1993, 56 (suppl), 140

2) Bazzoli F, et al., Efficacy and tolerability of a short term, low dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology*, 1993, 104, A40

3) Moayyedi P, Axon ATR, Efficacy of a new one week triple therapy regimen in eradicating *Helicobacter pylori*, *Gut*, 1994, 35 (suppl 2), S62

ii) 症例の内訳

合計 787 例が試験に組み入れられた。このうち、治験薬が投与されなかった 3 例、安全性のデータが全くない 4 例を除外した 780 例を安全性解析対象とした。組み入れ時に十二指腸潰瘍が確認できなかった 2 例，組み入れ時に *H. pylori* が陰性であった 48 例，組み入れ時に *H. pylori* 感染の有無が不明であった 16 例，治験期間中，有害事象により治験を中止した 16 例，他の理由で中止した 14 例の合計 96 例を除く 684 例を有効性解析（APT 解析）対象とした。さらに，服薬不足，併用薬違反等のプロトコール違反 39 例を除く 645 例を有効性解析（PP 解析）対象とした。各群における症例の内訳を図ト-6-1 に，解析からの除外理由を表ト-6-2 に示す。



図ト-6-1 症例の内訳

表ト-6-2 解析からの除外理由

	OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群	合 計
組み入れ	129 例	131 例	129 例	132 例	135 例	131 例	787 例
治験薬投与されず	0	0	1	0	0	2	3
安全性に関するデータなし	1	0	1	0	1	1	4
安全性解析対象	128 例	131 例	127 例	132 例	134 例	128 例	780 例
対象外疾患	0	1	1	0	0	0	2
組み入れ時に <i>H. pylori</i> 陰性	9	10	7	6	8	8	48
組み入れ時に <i>H. pylori</i> 感染の有無不明	3	3	3	2	3	2	16
有害事象発現により終了後の <i>H. pylori</i> 除菌の有無不明	3	5	3	4	1	0	16
他の理由により終了後の <i>H. pylori</i> 除菌の有無不明	2	2	2	2	3	3	14
有効性解析対象 (APT)	111 例	110 例	111 例	118 例	119 例	115 例	684 例
服薬不足 (12/14 回未満)	1	3	1	1	1	1	8
併用薬違反	0	4	4	8	2	3	21
終了後の <i>H. pylori</i> 除菌判定日が投与終了後 26 日未満	3	1	1	3	2	0	10
有効性解析対象 (PP)	107 例	102 例	105 例	106 例	114 例	111 例	645 例

iii) 患者背景

APT 解析対象症例 684 例における患者背景を表ト-6-3 に示す。各群の患者背景に有意な差は認められなかった。

表ト-6-3 患者背景 (APT 解析)

			OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群	検定結果
合 計			111	110	111	118	119	115	
性別	男		72	74	75	80	82	81	p=0.97 ¹⁾
	女		39	36	36	38	37	34	
人種	白人		106	106	107	113	117	111	p=0.62 ¹⁾
	黒人		1	1	1	1	2	1	
	東洋人		4	1	1	1	0	2	
	その他		0	2	2	3	0	1	
年齢	～49 歳		61	46	52	48	47	57	p=0.24 ²⁾
	50～64 歳		29	43	40	43	44	36	
	65 歳以上		21	21	19	27	28	22	
	平均		50 歳	52 歳	50 歳	54 歳	53 歳	51 歳	
体重 (kg)	男	平均	80	80	79	79	81	79	
		範囲	49～111	52～110	58～103	45～120	54～125	49～108	
	女	平均	67	66	68	72	70	65	
		範囲	48～103	50～90	48～135	50～105	46～100	44～90	
身長 (cm)	男	平均	175	176	177	174	176	176	
		範囲	160～195	158～194	153～195	155～193	163～189	152～191	
	女	平均	162	163	163	163	163	161	
		範囲	147～174	154～175	149～178	149～175	142～186	146～174	
喫煙	喫煙しない		39	39	44	41	45	25	p=0.10 ¹⁾
	喫煙していた		19	25	19	30	18	25	
	喫煙する		53	46	48	47	56	65	
無煙 煙草	喫煙しない		106	103	103	109	117	108	p=0.72 ¹⁾
	喫煙していた		1	3	2	3	1	1	
	喫煙する		4	4	6	6	1	5	
	不明		0	0	0	0	0	1	
十二指腸 潰瘍歴	1 回		67	65	56	69	72	60	p=0.49 ¹⁾
	2 回以上		44	45	55	49	47	55	

1) χ^2 検定 2) Kruskal-Wallis 検定

表ト-6-3 患者背景（APT 解析）（つづき-1）

		OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群	検定結果
合 計		111	110	111	118	119	115	
診断 方法	内視鏡検査	83	81	83	91	92	82	p=0.93 ¹⁾
	X 線検査	28	29	27	27	27	32	
	不明	0	0	1	0	0	1	
活動期 潰瘍	なし	38	32	36	43	38	38	p=1.00 ¹⁾
	あり	36	41	41	39	42	39	
	不明	37	37	34	36	39	38	
潰瘍合併症 の既往	なし	87	87	88	89	96	88	p=0.94 ¹⁾
	あり	24	23	23	29	23	27	
胃・食道 手術歴	なし	106	105	106	115	114	108	p=0.88 ¹⁾
	あり	5	5	5	3	5	7	

1) χ^2 検定iv) *H. pylori* 除菌率

各投与群の *H. pylori* 除菌率を表ト-6-4（APT 解析）及び表ト-6-5（PP 解析）に示す。

APT 解析における 3 剤併用群の除菌率は, OAC250 群 83.8 % (93/111 例), OAC500 群 96.4 % (106/110 例), OMC250 群 94.6 % (105/111 例), OMC500 群 89.8 % (106/118 例), OAM 群 79.0 % (94/119 例) と OAC500 群の除菌率が最も高かった。また, OPZ と AMPC 併用時の CAM の用量は 1000 mg/日の方が 500 mg/日と比較して高い除菌率が得られた。

PP 解析でも同様の成績であった。

表ト-6-4 *H. pylori* 除菌率（APT 解析）

	OAC250 群	OAC500 群	OMC250 群	OMC500 群	OAM 群	O 群
除菌率	83.8 % (93/111 例)	96.4 % (106/110 例)	94.6 % (105/111 例)	89.8 % (106/118 例)	79.0 % (94/119 例)	0.9 % (1/115 例)
95 %信頼区間	77～91 %	93～100 %	90～99 %	84～95 %	72～86 %	0～3 %
O 群との差	82.9 %	95.5 %	93.7 %	89.0 %	78.1 %	—
片側 95 % 信頼区間	77 %～	92 %～	90 %～	84 %～	72 %～	—

表ト-6-5 *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

	OAC250 群	OAC500 群	OMC250 群	OMC500 群	OAM 群	O 群
除菌率	85.0 % (91/107 例)	98.0 % (100/102 例)	94.3 % (99/105 例)	92.5 % (98/106 例)	81.6 % (93/114 例)	0.9 % (1/111 例)
95 %信頼区間	78～92 %	95～100 %	90～99 %	87～98 %	75～89 %	0～3 %
O 群との差	84.2 %	97.1 %	93.4 %	91.6 %	80.7 %	—
片側 95 % 信頼区間	78 %～	95 %～	89 %～	87 %～	75 %～	—

v) 有害事象

治験薬投与期間中における有害事象発現状況を表ト-6-6 に示す。

重篤な有害事象は、OMC250 群の 1 例（精神病）、O 群の 1 例（喘息悪化）であった。OMC250 群の精神病は、投与 5 日目に発現し投与中止 4 日後に症状の改善が認められた。治験薬との因果関係は可能性ありと判定された。また、O 群の喘息悪化は入院に至ったが治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による投与中止例は、OAC250 群の 2 例（熱感及び頭痛 1 例、嘔吐 1 例）、OAC500 群の 8 例（下痢 2 例、背（部）痛 1 例、下痢、心窩部痛、悪心、鼓腸放屁、嘔吐及び味覚倒錯 1 例、口内潰瘍形成及び舌炎（Glossitis）1 例、頭痛 1 例、下痢及び鼓腸放屁 1 例、そう痒性発疹、胃痙攣、胃食道逆流及び下痢 1 例）、OMC250 群の 3 例（下痢 2 例、精神病 1 例）、OMC500 群の 4 例（腹部膨満（Abdominal distension）、ゲップ及び心窩部異和感 1 例、悪心、下痢及び心窩部痛 1 例、めまい及び悪心 1 例、悪心、心窩部灼熱感及び食欲減退 1 例）、OAM 群の 1 例（蕁麻疹）及び O 群の 1 例（嘔吐及びめまい）であった。

表ト-6-6 有害事象発現状況

	OAC250 群 128 例	OAC500 群 131 例	OMC250 群 127 例	OMC500 群 132 例	OAM 群 134 例	O 群 128 例
有害事象発現例数	56 (43.8 %)	80 (61.1 %)	59 (46.5 %)	73 (55.3 %)	59 (44.0 %)	32 (25.0 %)
有害事象発現件数	95	148	118	153	105	53
重篤な有害事象 発現例数	0	0	1 (0.8 %)	0	0	1 (0.8 %)
有害事象による 投与中止例数	2 (1.6 %)	8 (6.1 %)	3 (2.4 %)	4 (3.0 %)	1 (0.7 %)	1 (0.8 %)

治験薬投与期間中に発現した有害事象を表ト-6-7 に示す。多くみられた有害事象は下痢、味覚異常であった。下痢は AMPC を投与した OAC250 群、OAC500 群及び OAM 群で多くみられた。味覚異常は CAM を投与した群で多くみられ、CAM の投与量の高い群が低い群に比し発現頻度は高くなった。味覚異常は MNZ でも知られている副作用であるが、CAM と MNZ を併用した群で味覚異常の発現頻度が増加することはなかった。

表ト-6-7 有害事象

投与群	OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群
症例数	128 例	131 例	127 例	132 例	134 例	128 例
皮膚・皮膚付属器障害	4 (3.1)	9 (6.9)	3 (2.4)	2 (1.5)	3 (2.2)	2 (1.6)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0
局所性紅斑	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
発疹 (Exanthema)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
局所性そう痒	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	0
そう痒性発疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肛囲そう痒	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
多汗 (Perspiration)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肛囲そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
発疹 (Rash)	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
腕発疹	0	0	0	0	0	1 (0.8)
局所性発疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
蕁麻疹 (Urticaria)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
膺そう痒	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0
筋・骨格系障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)
頸部こわばり感	0	0	0	0	0	1 (0.8)
中枢・末梢神経系障害	6 (4.7)	12 (9.2)	11 (8.7)	19 (14.4)	10 (7.5)	6 (4.7)
めまい	1 (0.8)	0	2 (1.6)	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)
頭痛	4 (3.1)	11 (8.4)	10 (7.9)	14 (10.6)	6 (4.5)	5 (3.9)
ふらつき (感)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0
偏頭痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋痙性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腕刺痛感	0	0	0	0	1 (0.7)	0
肩刺痛感	0	0	0	0	1 (0.7)	0
舌肥厚	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
眩暈	0	0	0	1 (0.8)	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳鳴	0	0	0	1 (0.8)	0	0

(%)

表ト-6-7 有害事象（つづき-1）

投与群	OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群
症例数	128 例	131 例	127 例	132 例	134 例	128 例
その他の特殊感覚障害	15 (11.7)	32 (24.4)	16 (12.6)	35 (26.5)	11 (8.2)	7 (5.5)
味覚変化	0	1 (0.8)	0	0	0	0
悪味	0	0	0	3 (2.3)	0	0
味覚苦味	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0
金属味	2 (1.6)	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.6)
異味感	0	0	0	1 (0.8)	0	0
味覚倒錯	13 (10.2)	21 (16.0)	15 (11.8)	28 (21.2)	9 (6.7)	5 (3.9)
精神障害	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.8)
食欲減退	0	0	0	1 (0.8)	0	0
食欲過多	0	1 (0.8)	0	0	0	0
精神抑うつ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
嗜眠状態	1 (0.8)	0	0	0	0	0
緊張感	0	0	0	0	0	1 (0.8)
空腹感	0	0	0	0	0	1 (0.8)
不眠（症）	0	0	0	0	1 (0.7)	0
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.8)
悪夢	0	1 (0.8)	0	0	0	0
精神病	0	0	1 (0.8)	0	0	0
強烈夢	1 (0.8)	0	0	0	0	0

（%）

表ト-6-7 有害事象 (つづき-2)

投与群	OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群
症例数	128 例	131 例	127 例	132 例	134 例	128 例
消化管障害	47 (36.7)	55 (42.0)	34 (26.8)	49 (37.1)	42 (31.3)	18 (14.1)
腹痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
ゲップ	0	3 (2.3)	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	0
腹部膨満 (Bloating)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
便秘	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	2 (1.6)
腹部痙直	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
下痢	30 (23.4)	38 (29.0)	16 (12.6)	13 (9.8)	22 (16.4)	2 (1.6)
心窩部灼熱感	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心窩部異和感	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.3)	0	0
心窩部痛	3 (2.3)	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.7)	0
鼓腸放屁	3 (2.3)	10 (7.6)	9 (7.1)	6 (4.5)	13 (9.7)	9 (7.0)
胃運動減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胃痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
舌炎 (Glossitis)	0	3 (2.3)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	2 (1.5)	0	0
痔核	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
胸やけ	0	0	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
吸収不良	0	0	1 (0.8)	0	0	0
口内乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.8)	1 (0.7)	3 (2.3)
口内潰瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
口内痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口内潰瘍形成	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
悪心	2 (1.6)	4 (3.1)	5 (3.9)	12 (9.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
肛囲灼熱感	2 (1.6)	0	0	3 (2.3)	0	0
直腸障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃食道逆流	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.7)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
黒色便	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
タール便	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頻回排便	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0
軟便	6 (4.7)	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)
嚥下痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
咽頭刺激感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
咽頭腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
舌灼熱感	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
舌苔	1 (0.8)	0	0	0	0	0
舌変色	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	0
舌疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)
舌痛	2 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
白舌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.8)

(%)

表ト-6-7 有害事象 (つづき-3)

投与群	OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群
症例数	128 例	131 例	127 例	132 例	134 例	128 例
肝臓・胆管系障害	3 (2.3)	1 (0.8)	7 (5.5)	4 (3.0)	4 (3.0)	0
血清 GPT 上昇	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (4.7)	4 (3.0)	4 (3.0)	0
血清 GOT 上昇	0	0	6 (4.7)	3 (2.3)	2 (1.5)	0
代謝・栄養障害	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)
血清クレアチニン上昇	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
口渇亢進	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心拍数・心リズム障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (0.8)	0	0	0	0
呼吸器系障害	1 (0.8)	3 (2.3)	6 (4.7)	3 (2.3)	3 (2.2)	4 (3.1)
喘息悪化	0	0	0	0	0	1 (0.8)
風邪	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0	1 (0.7)	1 (0.8)
乾性咳	0	0	1 (0.8)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻うっ血	0	0	1 (0.8)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
洞うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.8)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭痛	0	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
赤血球障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0
高ヘモグロビン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
赤血球減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0
白血球・網内系障害	0	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)
白血球増多 (Leukocytosis)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
白血球減少 (WBC decreased)	0	0	2 (1.6)	0	0	0
白血球増多 (WBC increased)	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
血小板・出血疑血障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
血小板減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0
泌尿器系障害	0	0	2 (1.6)	0	0	0
クレアチンクリアランス低下	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0
男性生殖 (器) 障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
陰茎障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
女性生殖 (器) 障害	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
女性乳房緊張	0	0	1 (0.8)	0	0	0
膣炎 (Vaginitis)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0
陰門刺激	0	1 (0.8)	0	0	0	0

(%)

表ト-6-7 有害事象 (つづき-4)

投与群	OAC 250 群	OAC 500 群	OMC 250 群	OMC 500 群	OAM 群	O 群
症例数	128 例	131 例	127 例	132 例	134 例	128 例
一般的全身障害	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (3.7)	3 (2.3)
腹部膨満 (Abdominal distension)	0	0	0	2 (1.5)	0	0
背(部)痛 (Back pain)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
背(部)痛 (Back pain (Lumbago))	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)
口臭	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0
さむけ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
疲労 (Fatigue)	0	0	0	0	2 (1.5)	0
熱感	2 (1.6)	0	0	0	0	0
顔面熱感	0	0	0	0	0	1 (0.8)
発熱 (Fever)	0	0	0	2 (1.5)	0	0
体温上昇感	0	0	1 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ症状	0	0	0	0	1 (0.7)	0
ほてり	0	0	0	1 (0.8)	0	0
過量投与	0	1 (0.8)	0	0	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
疲労 (Tiredness)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
抵抗機構障害	0	3 (2.3)	0	1 (0.8)	3 (2.2)	0
カンジダ膣炎 (Candida vaginitis)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
カンジダ症	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0
真菌感染	0	2 (1.5)	0	0	0	0
モニリア症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
生殖器モニリア症	0	0	0	1 (0.8)	0	0

(%)

vi) 臨床検査

臨床検査については、治験薬投与前後に白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、ビリルビン、GOT、GPT、ALP 及びクレアチニンを測定した。治験薬投与前からの変動状況を表ト-6-8 に示す。有害事象と判定された個々の変動は表ト-6-7 に含めた。

GOT、GPT については全ての 3 剤併用群で O 群と比較して有意な上昇がみられた。その他、O 群と有意な差がみられたのは OAC250 群の白血球数減少、OMC250 群のビリルビン低下、ALP 低下、OMC500 群のビリルビン低下、ALP 低下、OAM 群の白血球数減少、ビリルビン低下、ALP 低下であった。

表ト-6-8 臨床検査値変動

項目	投与群	症例数	投与前からの変動（症例数）			検定結果 ¹⁾ (vs O 群) p 値
			減少・低下	不変	増加・上昇	
白血球数	OAC250 群	108	65	4	39	0.010
	OAC500 群	105	56	3	46	0.143
	OMC250 群	109	56	8	45	0.123
	OMC500 群	113	60	1	52	0.192
	OAM 群	113	69	1	43	0.013
	O 群	109	46	6	57	—
赤血球数	OAC250 群	102	52	0	50	0.475
	OAC500 群	98	48	14	36	0.876
	OMC250 群	102	50	2	50	0.395
	OMC500 群	103	49	7	47	0.487
	OAM 群	106	60	11	35	0.309
	O 群	105	56	5	44	—
ヘモグロビン	OAC250 群	108	51	6	51	0.121
	OAC500 群	105	49	9	47	0.167
	OMC250 群	109	50	8	51	0.106
	OMC500 群	113	55	5	53	0.151
	OAM 群	114	64	9	41	0.980
	O 群	110	62	8	40	—
血小板数	OAC250 群	108	50	2	56	0.942
	OAC500 群	105	46	3	56	0.710
	OMC250 群	108	50	1	57	0.891
	OMC500 群	113	44	2	67	0.232
	OAM 群	112	54	1	57	0.884
	O 群	109	51	2	56	—
ビリルビン	OAC250 群	107	50	18	39	0.488
	OAC500 群	105	51	13	41	0.550
	OMC250 群	106	64	9	33	0.036
	OMC500 群	112	71	16	25	0.001
	OAM 群	113	66	18	29	0.010
	O 群	107	48	13	46	—

1) χ^2 検定

表ト-6-8 臨床検査値変動（つづき-1）

項目	投与群	症例数	投与前からの変動（症例数）			検定結果 ¹⁾ (vs O 群) p 値
			減少・低下	不変	増加・上昇	
GOT	OAC250 群	107	27	8	72	0.000
	OAC500 群	105	29	8	68	0.000
	OMC250 群	108	15	6	87	0.000
	OMC500 群	112	18	10	84	0.000
	OAM 群	113	19	4	90	0.000
	O 群	108	49	21	38	—
GPT	OAC250 群	105	32	4	69	0.011
	OAC500 群	100	30	8	62	0.019
	OMC250 群	104	18	6	80	0.000
	OMC500 群	111	14	4	93	0.000
	OAM 群	112	14	3	95	0.000
	O 群	108	48	11	49	—
ALP	OAC250 群	106	49	9	48	0.832
	OAC500 群	105	39	4	62	0.138
	OMC250 群	106	66	8	32	0.009
	OMC500 群	113	72	8	33	0.004
	OAM 群	112	83	8	21	0.000
	O 群	108	49	8	51	—
クレアチニン	OAC250 群	106	46	7	53	0.846
	OAC500 群	104	39	11	54	0.656
	OMC250 群	107	48	12	47	0.446
	OMC500 群	111	43	5	63	0.509
	OAM 群	112	56	10	46	0.161
	O 群	109	46	7	56	—

1) χ^2 検定

vii) まとめ

十二指腸潰瘍患者を対象として OPZ に AMPC, CAM もしくは MNZ のうち 2 種の抗菌剤を組み合わせた 3 剤併用において, *H. pylori* 除菌率は OPZ+AMPC+CAM (500 mg/日) 群 83.8 %, OPZ+AMPC+CAM (1000 mg/日) 群 96.4 %, OPZ+MNZ+CAM (500 mg/日) 群 94.6 %, OPZ+MNZ+CAM (1000 mg/日) 群 89.8 %, OPZ+AMPC+MNZ 群 79.0 %と, いずれの 3 剤併用群も OPZ 単独投与群 (0.9 %) に比し有意に高く, 特に OPZ+AMPC+CAM (1000 mg/日) 群と OPZ+MNZ+CAM (500 mg/日) 群が 90 %以上の除菌率を示した。OPZ, AMPC, CAM の 3 剤併用では, CAM の用量の高い群が低い群に比し除菌率が高かった。安全性については, 3 剤併用群の有害事象発現頻度は OPZ 単独群と比較し高くなったが, 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, 因果関係を否定しえなかった重篤な有害事象は OPZ+MNZ+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。

以上の結果より, *H. pylori* 除菌に対する OPZ と 2 種の抗菌剤を 1 週間併用した 3 剤併用療法の有効性が確認され, 忍容性にも問題ないと考えられた。