

② 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 2 試験)

i) 試験方法

H. pylori 除菌における OPZ 併用の有用性を確認するために、MACH1 試験 で高い除菌率が得られた OPZ 40 mg/日 (20 mg bid) +AMPC 2000 mg/日 (1000 mg bid) +CAM 1000 mg/日 (500 mg bid) の 3 剤併用療法と、OPZ 40 mg/日 (20 mg bid) +MNZ 800 mg/日 (400 mg bid) +CAM 500 mg/日 (250 mg bid) の 3 剤併用療法について、それぞれの抗菌剤 2 剤のみとの比較試験を実施した。試験方法の概要を表ト-7-1 に示す。

表ト-7-1 試験方法の概要

項 目	内 容
試験の目的	<ul style="list-style-type: none"> ・十二指腸潰瘍患者における <i>H. pylori</i> 除菌に対する OPZ の有用性を確認するために CAM, AMPC, MNZ のうち 2 種の抗菌剤に OPZ を併用した群と OPZ なしの抗菌剤 2 剤のみの群で <i>H. pylori</i> 除菌率を比較する。 ・CAM, AMPC, MNZ の <i>H. pylori</i> に対する感受性を検討する。
試験の種類	二重盲検, 無作為, 国際多施設共同, 並行群間比較
対 象	<p><i>H. pylori</i> 陽性の治癒した十二指腸潰瘍患者</p> <p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過去に内視鏡検査にて 1 回以上十二指腸潰瘍と診断され, 現在治癒している患者 2. 次のいずれかに該当する <i>H. pylori</i> 陽性の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・組み入れ時に迅速ウレアーゼ試験で <i>H. pylori</i> 陽性と診断された患者 ・組み入れ時又はそれ以前に <i>H. pylori</i> 陽性と診断され, その後除菌療法を実施していない患者 3. 同意が得られた患者 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 歳未満 2. 活動期の十二指腸潰瘍, 胃潰瘍, 胃幽門前部潰瘍, 胃幽門部潰瘍の患者 3. 十二指腸潰瘍に合併する症状 (幽門狭窄, 臨床的に重要な出血や穿孔など) が現在継続している患者 4. 酸分泌抑制剤による治療を必要とする胃食道逆流症の患者 5. 胃切除術又は迷走神経切離術の既往のある患者 6. 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。 7. 治験薬の禁忌の患者 (治験薬に対する過敏症やアレルギーの既往又は疑われる患者など)

表ト-7-1 試験方法の概要 (つづき-1)

項 目	内 容
<p>対 象 (つづき)</p>	<p>8. ワルファリン, フェニトイン, アステミゾール, テルフェナジン, メトトレキセート及びジスルフィラムを治験薬投与期間中に併用する患者</p> <p>9. 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。酸分泌抑制剤は治験薬投与開始3日前までに中止すること。</p> <p>10. 組み入れ前1カ月以内に AMPC, MNZ, CAM やビスマスを含む薬剤を投与されていた患者。抗菌剤による全身治療は治験開始前に中止すること。</p> <p>11. 非ステロイド系抗炎症剤を定期的に (アスピリンとして 100 mg/日超える量を, 組み入れ前1カ月間に2週間以上の期間, 週5日以上) 投与されている患者</p> <p>12. 2回以上, <i>H. pylori</i> 除菌治療を受けたことのある患者</p> <p>13. 治験の実施に支障を来たすと担当医師が判断する重篤な合併症を有する患者</p> <p>14. 悪性疾患が疑われる又は確認された患者</p> <p>15. 慢性アルコール中毒, 薬物依存又は治験の実施に支障を来たすと担当医師が判断する患者</p> <p>16. 組み入れ前1カ月以内に未承認の薬剤を投与されていた患者</p> <p>17. 本治験に一度組み入れられた患者</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>除菌療法期</p> <p>追跡期間</p> <p>0 1週 9週</p> <p>組み入れ</p> <p>OPZ 20 mg bid AMPC 1000 mg bid CAM 500 mg bid</p> <p>AMPC 1000 mg bid CAM 500 mg bid</p> <p>OPZ 20 mg bid MNZ 400 mg bid CAM 250 mg bid</p> <p>MNZ 400 mg bid CAM 250 mg bid</p> <p>投薬なし</p>
<p>症例数</p>	<p>組み入れ例数 539 例 (目標症例数 : 500 例, 解析対象必要例数 : 420 例)</p>
<p>使用薬剤</p>	<p>OPZ 20 mg カプセル及び OPZ プラセボカプセル AMPC 1000 mg 錠及び AMPC プラセボ錠 MNZ 400 mg 錠及び MNZ プラセボ錠 CAM 250 mg 錠及び CAM プラセボ錠</p>

表ト-7-1 試験方法の概要 (つづき-2)

項 目	内 容
用法・用量	OAC 群 : OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル AMPC 500 mg 錠 2 錠 (白色錠) CAM 250 mg 錠 2 錠 (黄色錠)
	AC 群 : OPZ プラセボカプセル 1 カプセル AMPC 500 mg 錠 2 錠 (白色錠) CAM 250 mg 錠 2 錠 (黄色錠)
	OMC 群 : OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル MNZ 400 mg 錠 1 錠 (白色錠) MNZ プラセボ錠 1 錠 (白色錠) CAM 250 mg 錠 1 錠 (黄色錠) CAM プラセボ錠 1 錠 (黄色錠)
	MC 群 : OPZ プラセボカプセル 1 カプセル MNZ 400 mg 錠 1 錠 (白色錠) MNZ プラセボ錠 1 錠 (白色錠) CAM 250 mg 錠 1 錠 (黄色錠) CAM プラセボ錠 1 錠 (黄色錠)
併用薬 及び 併用療法	併用禁止薬 ・非ステロイド系抗炎症剤 (アセトアミノフェンを除く) ・消化性潰瘍や酸関連症状の治療に必要な薬剤 ・ワルファリン, フェニトイン, テルフェナジン, アステミゾール, メトトレキセート及びジスルフィラム (除菌療法期のみ) ・飲酒 (除菌療法期のみ)
	併用可能薬 ・H ₂ RA, 制酸剤 (追跡期間のみ頓用で使用可)

表ト-7-1 試験方法の概要 (つづき-3)

項 目	内 容					
観察及び 検査方法	<div style="text-align: center;"> </div>	項目	投与開始前	1 週後	5 週後	9 週後
	迅速ウレアーゼ試験	x				
	内視鏡検査	x				x ¹⁾
	培養検査	x				x ¹⁾
	尿素呼気試験 (UBT)	x			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		x ²⁾	
	有害事象		x		x ²⁾	
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					
	<p>投与開始前の <i>H. pylori</i> 存在診断には培養検査及び尿素呼気試験を用い、いずれか一方でも陽性の場合を <i>H. pylori</i> 陽性とした。投与終了後の <i>H. pylori</i> 存在診断には尿素呼気試験を用い、4 週後及び 8 週後のいずれもが陰性の場合を <i>H. pylori</i> 陰性とした。迅速ウレアーゼ試験は組み入れ時の被験者選定にのみ使用し、<i>H. pylori</i> 存在診断には用いなかった。尿素呼気試験では、¹³C-尿素服用前と服用後の呼気中の ¹³CO₂ (¹³CO₂/¹²CO₂ 比) を測定し、その変化量 (Δ¹³C) が 5 ‰ を超えるときに <i>H. pylori</i> 陽性とした。</p> <p>各種抗菌剤の <i>H. pylori</i> に対する感受性の変化</p> <p>寒天希釈法を用いて各抗菌剤の <i>H. pylori</i> に対する MIC を測定した。</p>					
検定方法	<p>H. pylori 除菌率</p> <p>OAC 群と AC 群間、OMC 群と MC 群間の除菌率の比較には除菌率の差の信頼区間 (両側 97.5 %) 方式を用いる。副次的な Fisher の直接確率計算法及び施設を層とした Mantel-Haenszel 検定における有意水準は両側 2.5 % とした。</p> <p>患者背景</p> <p>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。</p> <p>臨床検査値</p> <p>群間比較には Mantel-Haenszel 検定を用いる。</p> <p>解析対象集団</p> <p>ITT (Intention to treat) 解析を主解析とし、PP (Per protocol) 解析も行った。</p>					

表ト-7-1 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, フランス, ノルウェー, ドイツ, 英国及びアイルランドの合計 46 施設
治験期間	

《目標症例数の設定根拠》

先に実施した MACH1 試験成績 に基づいて、3 剤療法群の *H. pylori* 除菌率を 90 %, Moayyedi ら¹⁾ の報告より抗菌剤のみの群の除菌率を 70 %と仮定した時、OAC 群と AC 群、OMC 群と MC 群の除菌率の差の 97.5 %信頼区間 (両側) を 8~32 % (20±12 %) と推定するためには、解析対象例数として 1 群 105 例、合計 420 例が必要となる。この時、Fisher の直接確率計算法による除菌率 (90 %と 70 %) の差の検出力は 92 %となる。以上により解析除外を勘案して目標症例数 500 例とした。

《用法・用量の設定根拠》

MACH1 試験 で高い除菌率が得られたことから、OAC 群は OPZ 40 mg/日 (20 mg bid) +AMPC 2000 mg/日 (1000 mg bid) +CAM 1000 mg/日 (500 mg bid) , OMC 群は OPZ 40 mg/日 (20 mg bid) +MNZ 800 mg/日 (400 mg bid) +CAM 500 mg/日 (250 mg bid) とした。OPZ 併用の効果を確認するため、それぞれから OPZ を併用しない抗菌剤のみの群として、AC 群は AMPC 2000 mg/日 (1000 mg bid) +CAM 1000 mg/日 (500 mg bid) , MC 群は MNZ 800 mg/日 (400 mg bid) +CAM 500 mg/日 (250 mg bid) とした。

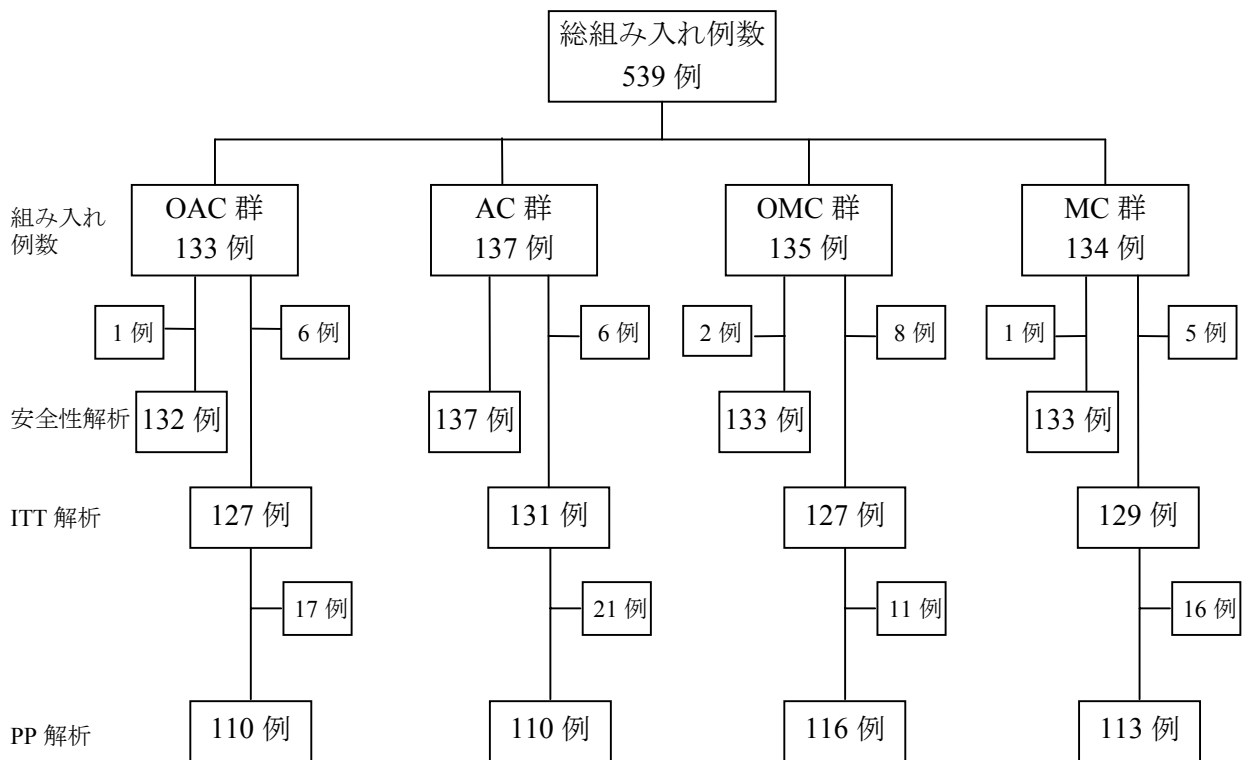
1) Moayyedi P, et al., Determination of the optimum dose of omeprazole in a new triple therapy regimen for eradicating *Helicobacter pylori*. *British Society of Gastroenterology*, 1994, W63

ii) 症例の内訳

合計 539 例が組み入れられた。治験薬が投与されなかった 1 例，治験開始後の安全性に関するデータが全くない 3 例を除外した 535 例を安全性解析対象とした。

治験薬が投与されなかった 1 例，組み入れ時に *H. pylori* が陰性であった 23 例，組み入れ時の *H. pylori* 感染の有無が不明であった 1 例の計 25 例を除く 514 例を有効性解析（ITT 解析）の対象とした。さらに，有害事象により治験を中止した 8 例，来院せず又は同意撤回 6 例，服薬不足 6 例，*H. pylori* 検査の実施時期が早すぎた 2 例，併用薬違反 43 例の計 65 例を除く 449 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-7-1 に，解析からの除外理由を表ト-7-2 及び表ト-7-3 に示す。



図ト-7-1 症例の内訳

表ト-7-2 安全性解析からの除外理由

	OAC 群	AC 群	OMC 群	MC 群	合計
組み入れ	133 例	137 例	135 例	134 例	539 例
治験薬投与されず	0	0	1	0	1
安全性に関するデータなし	1	0	1	1	3
安全性解析対象	132 例	137 例	133 例	133 例	535 例

表ト-7-3 有効性解析からの除外理由

	OAC 群	AC 群	OMC 群	MC 群	合計	
組み入れ	133 例	137 例	135 例	134 例	539 例	
治験薬投与されず	0	0	1	0	1	
組み入れ時の <i>H. pylori</i> 陰性	5	6	7	5	23	
組み入れ時の <i>H. pylori</i> 感染の有無不明	1	0	0	0	1	
有効性解析対象 (ITT)	127 例	131 例	127 例	129 例	514 例	
有害事象発現により中止	1	3	2	2	8	
来院せず又は同意撤回	2	1	2	1	6	
服薬不足 (75 %未満)	2	4	0	0	6	
併用薬違反	合計	11	13	7	12	43
	抗菌剤	7	4	3	5	19
	H ₂ RA	3	6	2	6	17
	PPI	0	3	1	1	5
	制酸剤	2	0	1	0	3
終了後の <i>H. pylori</i> 除菌判定日が 投与終了後 28 日未満	1	0	0	1	2	
有効性解析対象 (PP)	110 例	110 例	116 例	113 例	449 例	

iii) 患者背景

ITT 解析対象 514 例の患者背景を表ト-7-4 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-7-4 患者背景 (ITT 解析)

		OAC 群	AC 群	OMC 群	MC 群	合計	検定結果
合計		127	131	127	129	514	
性別	男	84	82	81	91	338	p=0.55 ¹⁾
	女	43	49	46	38	176	
人種	白人	121	129	127	128	505	p=0.07 ¹⁾
	黒人	3	2	0	0	5	
	東洋人	3	0	0	1	4	
年齢	～49 歳	48	41	48	45	182	p=0.62 ²⁾
	50～64 歳	44	54	52	54	204	
	65 歳以上	35	36	27	30	128	
	平均	54 歳	55 歳	54 歳	54 歳	54 歳	
体重 (kg)	男 (平均)	78	79	80	78	79	
	女 (平均)	68	69	65	64	67	
身長 (cm)	男 (平均)	176	175	176	175	176	
	女 (平均)	162	162	164	165	163	
喫煙	喫煙しない	51	46	43	46	186	p=0.78 ¹⁾
	喫煙していた	22	29	31	30	112	
	時々喫煙する	9	9	4	10	32	
	習慣的に喫煙する	45	47	49	43	184	
十二指腸潰瘍歴	1 回	54	69	66	65	254	p=0.34 ¹⁾
	2 回以上	73	62	61	64	260	
十二指腸潰瘍罹病歴	1 年未満	8	17	19	17	61	p=0.20 ¹⁾
	1～5 年	36	33	23	26	118	
	5 年超	83	81	85	86	335	
十二指腸潰瘍診断時期	1 年未満前	51	48	44	45	188	p=0.86 ¹⁾
	1～5 年前	34	45	42	44	165	
	5 年超前	24	25	28	22	99	
	不明	18	13	13	18	62	
除菌療法の経験	なし	108	113	108	107	436	p=0.90 ¹⁾
	1 回	19	18	19	22	78	

1) χ^2 検定 2) Kruskal-Wallis 検定

iv) *H. pylori* 除菌率

各投与群の *H. pylori* 除菌率を表ト-7-5 (ITT 解析) 及び表ト-7-6 (PP 解析) に示す。

ITT 解析における除菌率は、OAC 群 93.7 % (119/127 例) , AC 群 26.0 % (34/131 例) , OMC 群 86.6 % (110/127 例) , MC 群 69.0 % (89/129 例) と OPZ を併用した群の除菌率はいずれも抗菌剤のみの群に比し有意に高く、特に OAC 群で著明であった。

PP 解析でも同様の成績であった。

表ト-7-5 *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

	OAC 群	AC 群	OMC 群	MC 群
除菌率	93.7 % (119/127 例)	26.0 % (34/131 例)	86.6 % (110/127 例)	69.0 % (89/129 例)
95 %信頼区間	88~97 %	19~34 %	79~92 %	60~77 %
群間の差	68 %		18 %	
97.5 %信頼区間	58~78 %		6~29 %	
Fisher の直接確率計算法	P<0.001		P<0.001	
Mantel-Haenszel 検定 ¹⁾	P<0.001		P<0.001	

1) 施設を層とした。

表ト-7-6 *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

	OAC 群	AC 群	OMC 群	MC 群
除菌率	95.5 % (105/110 例)	25.5 % (28/110 例)	90.5 % (105/116 例)	71.7 % (81/113 例)
95 %信頼区間	90~99 %	18~35 %	84~95 %	62~80 %
群間の差	70 %		19 %	
97.5 %信頼区間	60~80 %		8~30 %	
Fisher の直接確率計算法	P<0.001		P<0.001	
Mantel-Haenszel 検定 ¹⁾	P<0.001		P<0.001	

1) 施設を層とした。

v) 薬剤耐性の検討

AMPC については、除菌療法前及び除菌療法後のいずれにおいても MIC は 0.5 mg/L 以下であり、耐性を示したものはなかった。

除菌失敗例の除菌前後の AMPC に対する MIC 値を表ト-7-7 に示す。これらは除菌療法後の *H. pylori* 存在診断で陽性と判定された OPZ+AMPC+CAM (OAC) 群 5 例, AMPC+CAM (AC) 群 93 例, OPZ+MNZ+CAM (OMC) 群 13 例及び MNZ+CAM (MC) 群 37 例のデータである。

148 例中 13 例で除菌療法後に 2 管以上 MIC 値が大きくなったものの、いずれも 0.5 µg/mL 以下であり、耐性を獲得した症例はなかった。

表ト-7-7 除菌失敗例における除菌前後の MIC 値 (AMPC)

後 前	0.0035	0.007	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	データ なし	合計
0.0035										
0.007		1	4	3	2				3	13
0.015		3	4	8	5				4	24
0.03		3	8	17	5	2		1	9	45
0.06		2	4	13	11	5			5	40
0.125		3		2	1	1			3	10
0.25			1		1				1	3
0.5							1	1	0	2
データ なし			4	1		1			5	11
合計		12	25	44	25	9	1	2	30	148

OAC 群における除菌失敗例 5 例のうち除菌判定時の培養検査が陽性であった 4 例の MIC 値の推移を表ト-7-8 に示す。除菌前後で MIC 値はほとんど変化しなかった。

表ト-7-8 OAC 群の除菌失敗例における除菌前後の MIC 値 (AMPC)

症例番号	前	後
291	0.06 µg/mL	0.03 µg/mL
345	0.125 µg/mL	0.125 µg/mL
371	0.06 µg/mL	0.03 µg/mL
522	0.06 µg/mL	0.125 µg/mL

除菌療法前後における *H. pylori* に対する CAM の感受性の変化を表ト-7-9 に示す。除菌療法前に CAM 耐性（中間又は耐性）であったにもかかわらず除菌ができた症例が OPZ を併用した OAC 群及び OMC 群でみられたのに対し、抗菌剤のみの AC 群や MC 群では 1 例も除菌ができなかった。また、除菌に失敗した症例のうち 12 例で新たに CAM 耐性（感受性→中間又は耐性）が獲得された。その内訳は AC 群 3 例、OMC 群 4 例、MC 群 5 例で、OAC 群ではみられなかった。

表ト-7-9 除菌前後における *H. pylori* に対する CAM の感受性の変化（ITT 解析）

除菌療法前	除菌療法後 <i>H. pylori</i> 陰性	<i>H. pylori</i> 陽性				<i>H. pylori</i> 不明	合計
		感受性	中間	耐性	データ なし		
OAC 群							
感受性	111 (94.1 %)	3	0	0	2	2	118
中間	1	0	0	0	0	0	1
耐性	1	0	0	0	0	1	2
データなし	6	0	0	0	0	0	6
計	119	3	0	0	2	3	127
AC 群							
感受性	33 (27.5 %)	65	0	3	16	3	120
中間	0	0	0	0	0	1	1
耐性	0	0	0	1	0	0	1
データなし	1	5	0	0	3	0	9
計	34	70	0	4	19	4	131
OMC 群							
感受性	98 (87.5 %)	5	1	3	1	4	112
中間	2	0	0	0	0	0	2
耐性	2	0	0	1	1	0	4
データなし	8	0	0	0	1	0	9
計	110	5	1	4	3	4	127
MC 群							
感受性	87 (72.5 %)	20	0	5	5	3	120
中間	0	0	0	1	0	0	1
耐性	0	0	0	2	0	0	2
データなし	2	1	0	0	3	0	6
計	89	21	0	8	8	3	129

感受性：MIC が<0.25 mg/L のもの、中間：MIC が 0.25~1 mg/L のもの、耐性：MIC が>1 mg/L のものとした。

() 内は除菌率

除菌失敗例での CAM に対する MIC 値を表ト-7-10 に示す。除菌療法後に 2 管以上 MIC 値が大きくなった 21 例のうち新たに耐性となったのは 12 例で、これらの症例での除菌療法後の MIC 値はいずれも 4 µg/mL 以上であり、2 極化がみられた。

表ト-7-10 除菌失敗例における除菌前後の MIC 値 (CAM)

後 前	0.0035	0.007	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	データ なし	合計
0.0035																		
0.007					1													1
0.015		1	3	5	2	2		1			1						6	21
0.03		2	3	18	4	3						2				2	10	44
0.06			3	11	20	3					1			2	2	1	9	52
0.125			1	3	5	1											1	11
0.25																		
0.5																		
1																1		1
2																		
4										1								1
8																		
16											1							1
32																		
64																	1	1
128																2		2
データ なし				4	2												7	13
合計		3	10	41	34	9		1		1	3	2		2	3	5	34	148

OAC 群における除菌失敗例 5 例のうち除菌判定時の培養検査が陽性であった 4 例の MIC 値の推移を表ト-7-11 に示す。除菌前後で MIC 値は変化しなかった。

表ト-7-11 OAC 群の除菌失敗例における除菌前後の MIC 値 (CAM)

症例番号	前	後
	0.06 µg/mL	データなし
	0.015 µg/mL	0.015 µg/mL
	0.125 µg/mL	0.125 µg/mL
	0.03 µg/mL	0.03 µg/mL

除菌療法前後における *H. pylori* に対する MNZ の感受性の変化を表ト-7-12 に示す。
 除菌療法前に MNZ 耐性であったにもかかわらず除菌ができた症例は、OMC 群で 75.8 % (25/33 例) であったのに対し MC 群では 41.7 % (15/36 例) であった。感受性菌での除菌率はそれぞれ 90.6 % (77/85 例) 及び 83.7 % (72/86 例) であった。

また、除菌に失敗した症例のうち 21 例で新たに MNZ 耐性 (感受性→耐性) が獲得された。その内訳は抗菌剤のみの MC 群 8 例、AC 群 9 例に対し、OPZ を併用した OMC 群 4 例、OAC 群では 0 例であった。

表ト-7-12 除菌前後における *H. pylori* に対する MNZ の感受性の変化 (ITT 解析)

除菌療法前 \ 除菌療法後	<i>H. pylori</i> 陰性	<i>H. pylori</i> 陽性			<i>H. pylori</i> 不明	合計
		感受性	耐性	データなし		
OAC 群						
感受性	83 (93.3 %)	2	0	1	3	89
耐性	30 (93.8 %)	0	2	0	0	32
データなし	6	0	0	0	0	6
計	119	2	2	1	3	127
AC 群						
感受性	22 (23.4 %)	46	9	13	4	94
耐性	11 (37.9 %)	6	8	4	0	29
データなし	1	4	1	2	0	8
計	34	56	18	19	4	131
OMC 群						
感受性	77 (90.6 %)	0	4	0	4	85
耐性	25 (75.8 %)	1	5	2	0	33
データなし	8	0	0	1	0	9
計	110	1	9	3	4	127
MC 群						
感受性	72 (83.7 %)	1	8	3	2	86
耐性	15 (41.7 %)	0	18	2	1	36
データなし	2	0	3	2	0	7
計	89	1	29	7	3	129

感受性 : MIC が ≤8 mg/L のもの, 耐性 : MIC が >8 mg/L のものとした。

() 内は除菌率

vi) 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-7-13 に示す。

重篤な有害事象は AC 群の 2 例（心房細動，心不全及び肺炎 1 例，アレルギー反応 1 例），OMC 群の 1 例（胆嚢炎）であった。AC 群のアレルギー反応は，治験薬との因果関係が「多分あり」と判定された。

有害事象による投与中止例は，OAC 群の 3 例（悪心 1 例，金属味及び下腹部痛 1 例，下痢 1 例），AC 群の 5 例（下痢 2 例，下痢及び悪心 1 例，下痢及び嘔吐 1 例，アレルギー反応 1 例），OMC 群の 2 例（下痢 1 例，胆嚢炎 1 例）及び MC 群の 2 例（下痢 1 例，下痢及び下腹部痛 1 例）であった。

表ト-7-13 有害事象発現状況

	OAC 群 (132 例)	AC 群 (137 例)	OMC 群 (133 例)	MC 群 (133 例)
有害事象発現例数	69 (52.3 %)	67 (48.9 %)	60 (45.1 %)	65 (48.9 %)
有害事象発現件数	101	113	98	89
重篤な有害事象発現例数	0	2 (1.5 %)	1 (0.8 %)	0
有害事象による中止例数	3 (2.3 %)	5 (3.6 %)	2 (1.5 %)	2 (1.5 %)

有害事象を表ト-7-14 に示す。多く報告された有害事象は下痢，血清 GOT・血清 GPT 上昇，味覚異常であり，下痢及び味覚異常は CAM と AMPC を併用した群で多く報告され，血清 GOT・血清 GPT 上昇は MNZ が投与された群で多かった。OPZ を追加しても有害事象の増加はみられなかった。

表ト-7-14 有害事象

投与群 症例数	OAC群 132例	AC群 137例	OMC群 133例	MC群 133例
皮膚・皮膚付属器障害	3 (2.3)	5 (3.6)	2 (1.5)	4 (3.0)
湿疹	0	0	1 (0.8)	0
局所性紅斑	0	1 (0.7)	0	0
そう痒感	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肛囲そう痒	1 (0.8)	0	0	0
そう痒 (症)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)
肛囲そう痒症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
陰部そう痒症 (Pruritus genital)	0	1 (0.7)	0	0
脂漏	0	1 (0.7)	0	0
膾そう痒	0	1 (0.7)	0	0
筋・骨格系障害	0	0	1 (0.8)	0
両下腿痙直	0	0	1 (0.8)	0
中枢・末梢神経系障害	6 (4.5)	5 (3.6)	2 (1.5)	5 (3.8)
めまい	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)
頭痛	4 (3.0)	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (1.5)
偏頭痛	0	0	0	1 (0.8)
腕感覚異常	1 (0.8)	0	0	0
下肢不安症	0	1 (0.7)	0	0
振戦	1 (0.8)	0	0	0
視覚障害	0	0	1 (0.8)	0
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.8)	0
その他の特殊感覚障害	14 (10.6)	17 (12.4)	9 (6.8)	4 (3.0)
悪味	1 (0.8)	4 (2.9)	3 (2.3)	1 (0.8)
味覚苦味	3 (2.3)	3 (2.2)	2 (1.5)	0
金属味	8 (6.1)	6 (4.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
味覚倒錯	2 (1.5)	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (1.5)
精神障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
インポテンス	0	0	0	1 (0.8)
不眠 (症)	0	0	1 (0.8)	0

(%)

表ト-7-14 有害事象 (つづき-1)

投与群	OAC群	AC群	OMC群	MC群
症例数	132例	137例	133例	133例
消化管障害	56 (42.4)	50 (36.5)	32 (24.1)	38 (28.6)
腹部異和感	0	1 (0.7)	0	0
腹痛	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.8)
下腹部痛	1 (0.8)	0	0	0
胃酸逆流	0	0	0	1 (0.8)
ゲップ	0	0	0	1 (0.8)
腹部膨満 (Bloating)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腹鳴	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
下痢	38 (28.8)	37 (27.0)	13 (9.8)	14 (10.5)
消化不良	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
心窩部痛	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)
鼓腸放屁	0	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.3)
鼓腸 (Flatus)	0	0	0	1 (0.8)
胃痛	1 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.8)	0
舌炎 (Glossitis)	0	0	1 (0.8)	0
胸やけ	0	1 (0.7)	0	0
鼓腸 (Meteorism)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)
口内乾燥	1 (0.8)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
口内刺激	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
口内潰瘍	3 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.5)	0
悪心	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.0)
肛囲発赤	1 (0.8)	0	0	0
胃疼痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (0.7)	0	0
黒色便	2 (1.5)	0	0	0
タール便	1 (0.8)	0	0	0
軟便	6 (4.5)	6 (4.4)	7 (5.3)	6 (4.5)
舌苔	0	0	0	1 (0.8)
舌疾患	1 (0.8)	0	0	0
白舌	1 (0.8)	0	0	0
嘔吐	0	2 (1.5)	0	0
肝臓・胆管系障害	3 (2.3)	6 (4.4)	20 (15.0)	13 (9.8)
血清GPT上昇	2 (1.5)	4 (2.9)	17 (12.8)	12 (9.0)
血清GOT上昇	1 (0.8)	3 (2.2)	12 (9.0)	8 (6.0)
胆嚢炎	0	0	1 (0.8)	0
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	1 (0.7)	0	0
代謝・栄養障害	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)
血清クレアチニン上昇	1 (0.8)	0	0	0
糖尿	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	2 (1.5)	0	0
口渇 (Thirst)	0	0	1 (0.8)	0

(%)

表ト-7-14 有害事象（つづき-2）

投与群	OAC群	AC群	OMC群	MC群
症例数	132例	137例	133例	133例
心・血管障害（一般）	0	2 (1.5)	0	0
心不全	0	1 (0.7)	0	0
起立性反応	0	1 (0.7)	0	0
心拍数・心リズム障害	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
不整脈	0	0	1 (0.8)	0
心房細動	0	1 (0.7)	0	0
血管（心臓外）障害	0	1 (0.7)	0	0
潮紅	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器系障害	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.0)
喘息	0	0	0	1 (0.8)
咳	0	0	0	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
肺炎	0	1 (0.7)	0	0
咽頭痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
白血球・網内系障害	1 (0.8)	0	0	0
リンパ節腫大	1 (0.8)	0	0	0
泌尿器系障害	1 (0.8)	3 (2.2)	3 (2.3)	2 (1.5)
排尿困難	0	1 (0.7)	0	0
赤血球尿	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)
血尿	0	1 (0.7)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
女性生殖（器）障害	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
膣分泌物	0	1 (0.7)	0	0
膣炎（Vaginitis）	0	1 (0.7)	0	0
外陰膣炎	1 (0.8)	0	0	0
一般的全身障害	1 (0.8)	4 (2.9)	5 (3.8)	3 (2.3)
腹部膨満 （Abdominal distension）	0	0	0	1 (0.8)
下肢痛（Ache legs）	0	0	1 (0.8)	0
アレルギー反応	0	1 (0.7)	0	0
無力症	0	0	1 (0.8)	0
脳振盪	0	0	0	1 (0.8)
疲労（Fatigue）	0	0	0	1 (0.8)
臨床検査値異常	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
浮腫	0	1 (0.7)	0	0
癢痕痛	1 (0.8)	0	0	0
疲労（Tiredness）	0	1 (0.7)	3 (2.3)	0
抵抗機構障害	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
口腔内カンジダ症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
インフルエンザ	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
生殖器モニリア症	0	1 (0.7)	0	0

（%）

vii) 臨床検査

臨床検査は、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、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP 及びクレアチニンについて測定した。投与群別に治験薬投与前からの変動状況を表ト-7-15 及び表ト-7-16 に示す。有害事象と判定された変動は表ト-7-14 に含めた。

すべての投与群で GOT、GPT が上昇した症例が多かった。OPZ 併用群と抗菌剤のみの群の間で有意な差がみられたのは OMC 群と MC 群の GOT であった。

表ト-7-15 投与前及び投与1週後の臨床検査値の変動（OAC 群と AC 群の比較）

項目	投与群	症例数	投与前からの変動（症例数）			検定結果 ¹⁾ (群間比較)
			減少・低下	不変	増加・上昇	
白血球数	OAC 群	113	59	5	49	p=0.563
	AC 群	124	61	5	58	
赤血球数	OAC 群	107	55	9	43	p=0.683
	AC 群	119	56	16	47	
ヘモグロビン	OAC 群	114	59	8	47	p=0.859
	AC 群	126	63	12	51	
血小板数	OAC 群	111	50	3	58	p=0.632
	AC 群	126	61	1	64	
総ビリルビン	OAC 群	118	73	12	33	p=0.634
	AC 群	129	72	16	41	
GOT	OAC 群	121	37	11	73	p=0.710
	AC 群	130	38	9	83	
GPT	OAC 群	121	32	6	83	p=0.942
	AC 群	129	33	11	85	
ALP	OAC 群	118	45	6	67	p=0.236
	AC 群	130	57	12	61	
クレアチニン	OAC 群	120	37	17	66	p=0.859
	AC 群	126	44	6	76	

1) Mantel-Haenszel 検定

表ト-7-16 投与前及び投与1週後の臨床検査値の変動（OMC群とMC群の比較）

項目	投与群	症例数	投与前からの変動（症例数）			検定結果 ¹⁾ (群間比較)
			減少・低下	不変	増加・上昇	
白血球数	OMC群	122	72	3	47	p=0.817
	MC群	118	71	1	46	
赤血球数	OMC群	115	57	18	40	p=0.108
	MC群	111	49	9	53	
ヘモグロビン	OMC群	123	69	3	51	p=0.451
	MC群	120	58	10	52	
血小板数	OMC群	121	56	0	65	p=0.085
	MC群	120	42	3	75	
総ビリルビン	OMC群	126	78	12	36	p=0.783
	MC群	126	82	10	34	
GOT	OMC群	127	11	4	112	p=0.041
	MC群	126	22	3	101	
GPT	OMC群	128	17	4	107	p=0.624
	MC群	127	15	4	108	
ALP	OMC群	127	88	7	32	p=0.302
	MC群	124	79	8	37	
クレアチニン	OMC群	126	47	15	64	p=0.709
	MC群	125	44	15	66	

1) Mantel-Haenszel 検定

viii) まとめ

癒痕期の十二指腸潰瘍患者を対象として OPZ と CAM 及び AMPC もしくは MNZ を組み合わせた3剤併用において *H. pylori* 除菌率は OPZ+AMPC+CAM 併用群 93.7%, OPZ+MNZ+CAM 併用群 86.6%と、それぞれ抗菌剤のみの AMPC+CAM 群 26.0%, MNZ+CAM 群 69.0%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* 除菌率は抗菌剤のみに比べて有意に高くなることが示された。本治験では癒痕期の十二指腸潰瘍患者を対象としたが活動期と癒痕期の両方を対象とした MACH1 試験での成績 (OAC500 群 : 96.4%, OMC250 群 : 94.6%) と遜色ない除菌率が得られた。

また、CAM 耐性菌に対する除菌効果は OPZ を併用した3剤群では除菌成功例がみられたのに対し、抗菌剤のみの群では除菌成功例はみられなかった。MNZ 耐性菌に対する除菌率も OPZ+MNZ+CAM 群が 75.8%であったのに対し MNZ+CAM 群では 41.7%であった。このことから、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、忍容性に問題は無いと考えられた。

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、忍容性にも問題は無いと考えられた。