

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"> <li>・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。</li> <li>・CAM, AMPC, MNZ の <i>H. pylori</i> に対する感受性を検討する。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 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><b>選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> </li> <li>3. 同意が得られた患者</li> </ol> <p><b>除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18 歳未満</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>5. 胃切除術又は迷走神経切離術の既往のある患者</li> <li>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。</li> <li>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)</li> </ol> |

表ト-7-1 試験方法の概要 (つづき-1)

| 項 目                  | 内 容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>対 象<br/>(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>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<br/>         AMPC 1000 mg 錠及び AMPC プラセボ錠<br/>         MNZ 400 mg 錠及び MNZ プラセボ錠<br/>         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<br>AMPC 500 mg 錠 2 錠 (白色錠)<br>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<br>AMPC 500 mg 錠 2 錠 (白色錠)<br>CAM 250 mg 錠 2 錠 (黄色錠)                                                                            |
|                   | OMC 群 : OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル<br>MNZ 400 mg 錠 1 錠 (白色錠)<br>MNZ プラセボ錠 1 錠 (白色錠)<br>CAM 250 mg 錠 1 錠 (黄色錠)<br>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<br>MNZ 400 mg 錠 1 錠 (白色錠)<br>MNZ プラセボ錠 1 錠 (白色錠)<br>CAM 250 mg 錠 1 錠 (黄色錠)<br>CAM プラセボ錠 1 錠 (黄色錠)                               |
| 併用薬<br>及び<br>併用療法 | <b>併用禁止薬</b><br>・非ステロイド系抗炎症剤 (アセトアミノフェンを除く)<br>・消化性潰瘍や酸関連症状の治療に必要な薬剤<br>・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,<br>メトトレキセート及びジスルフィラム (除菌療法期のみ)<br>・飲酒 (除菌療法期のみ) |
|                   | <b>併用可能薬</b><br>・H <sub>2</sub> 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<br>検査方法              | <div style="display: flex; justify-content: space-around; border-bottom: 1px solid black;"> <span>除菌療法期</span> <span>追跡期間</span> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">項 目</th> <th style="width: 15%;">投与開始前</th> <th style="width: 15%;">1 週後</th> <th style="width: 15%;">5 週後</th> <th style="width: 15%;">9 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>迅速ウレアーゼ試験</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>内視鏡検査</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">x<sup>1)</sup></td> </tr> <tr> <td>培養検査</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">x<sup>1)</sup></td> </tr> <tr> <td>尿素呼気試験 (UBT)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>自覚症状</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>患者背景</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>生理学的検査</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x<sup>2)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td></td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x<sup>2)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>服薬状況</td> <td></td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 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 <sup>1)</sup> | 培養検査 | x |  |  | x <sup>1)</sup> | 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 <sup>2)</sup> |  | 有害事象 |  | x | x <sup>2)</sup> |  | 服薬状況 |  | x |  |  | <p>1) 5 週後の UBT が陽性の場合に実施<br/>(実施できなかった場合は、以後のいずれかの時点で実施)</p> <p>2) 前回来院時に有害事象、臨床検査値異常変動が認められた場合</p> |
|                           | 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 <sup>1)</sup> |      |           |   |  |  |  |       |   |  |  |                 |      |   |  |  |                 |              |   |  |   |   |      |   |   |   |  |      |   |  |  |  |        |   |  |  |  |      |   |   |                 |  |      |  |   |                 |  |      |  |   |  |  |                                                                                                      |
|                           | 培養検査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | x     |                 |                 | x <sup>1)</sup> |      |           |   |  |  |  |       |   |  |  |                 |      |   |  |  |                 |              |   |  |   |   |      |   |   |   |  |      |   |  |  |  |        |   |  |  |  |      |   |   |                 |  |      |  |   |                 |  |      |  |   |  |  |                                                                                                      |
|                           | 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 <sup>2)</sup> |                 |      |           |   |  |  |  |       |   |  |  |                 |      |   |  |  |                 |              |   |  |   |   |      |   |   |   |  |      |   |  |  |  |        |   |  |  |  |      |   |   |                 |  |      |  |   |                 |  |      |  |   |  |  |                                                                                                      |
| 有害事象                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | x     | x <sup>2)</sup> |                 |                 |      |           |   |  |  |  |       |   |  |  |                 |      |   |  |  |                 |              |   |  |   |   |      |   |   |   |  |      |   |  |  |  |        |   |  |  |  |      |   |   |                 |  |      |  |   |                 |  |      |  |   |  |  |                                                                                                      |
| 服薬状況                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | x     |                 |                 |                 |      |           |   |  |  |  |       |   |  |  |                 |      |   |  |  |                 |              |   |  |   |   |      |   |   |   |  |      |   |  |  |  |        |   |  |  |  |      |   |   |                 |  |      |  |   |                 |  |      |  |   |  |  |                                                                                                      |
| 主要評価項目の<br>評価方法及び<br>評価基準 | <p><b>H. pylori 除菌率</b></p> <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、<sup>13</sup>C-尿素服用前と服用後の呼気中の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> 比) を測定し、その変化量 (<math>\Delta^{13}\text{C}</math>) が 5 ‰ を超えるときに <i>H. pylori</i> 陽性とした。</p> <p><b>各種抗菌剤の <i>H. pylori</i> に対する感受性の変化</b></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><b>H. pylori 除菌率</b></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><b>患者背景</b></p> <p>頻度分布の群間の均一性の検定には <math>\chi^2</math> 検定又は Kruskal-Wallis 検定を用いる。</p> <p><b>臨床検査値</b></p> <p>群間比較には Mantel-Haenszel 検定を用いる。</p> <p><b>解析対象集団</b></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<br>(つづき)  | <b>有意水準</b><br>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<br>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<sup>1)</sup> 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。

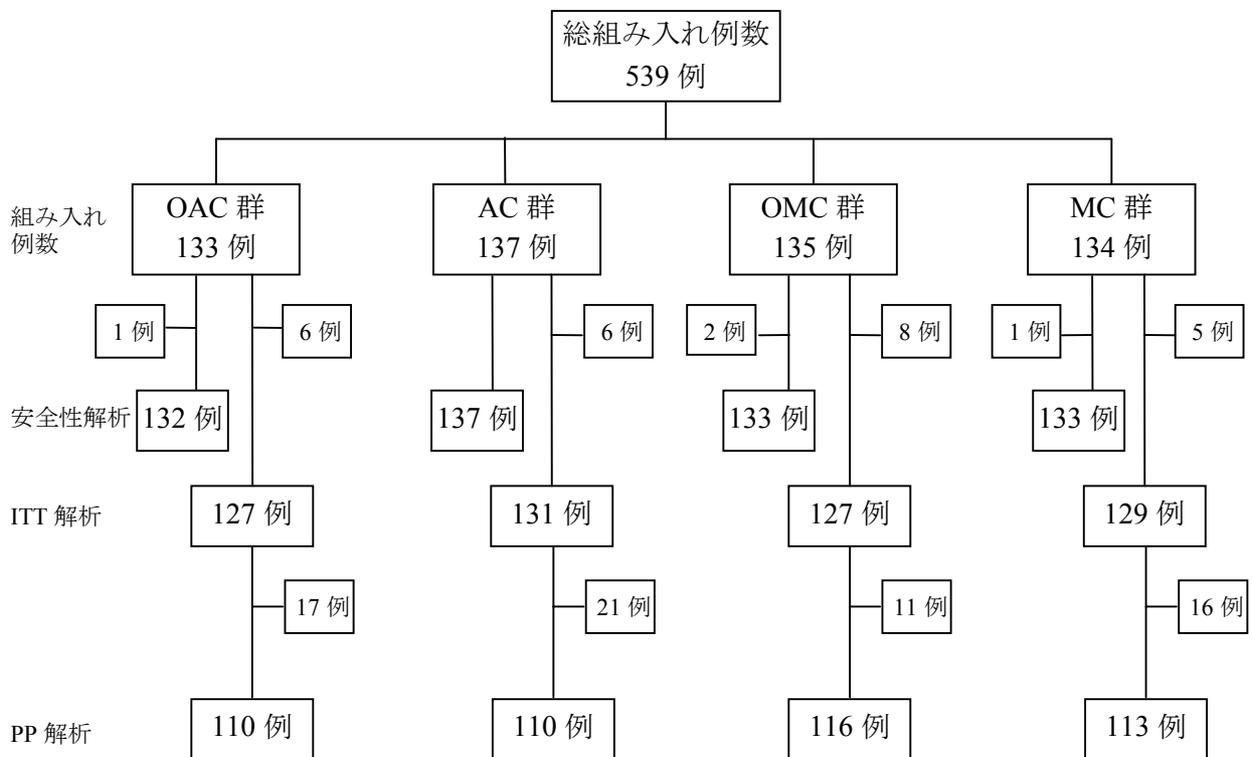
1) Moayyedi P, et al., Determination of the optimum dose of omeprazole in a new triple therapy regimen for eradicating *Helicobacter pylori*. *British Society of Gastroenterology*, 1994, W63

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 <sub>2</sub> 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<br>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 <sup>1)</sup> |
|            | 女        | 43    | 49   | 46    | 38   | 176  |                      |
| 人種         | 白人       | 121   | 129  | 127   | 128  | 505  | p=0.07 <sup>1)</sup> |
|            | 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 <sup>2)</sup> |
|            | 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 <sup>1)</sup> |
|            | 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 <sup>1)</sup> |
|            | 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 <sup>1)</sup> |
|            | 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 <sup>1)</sup> |
|            | 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 <sup>1)</sup> |
|            | 1 回      | 19    | 18   | 19    | 22   | 78   |                      |

1)  $\chi^2$  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 %<br>(119/127 例) | 26.0 %<br>(34/131 例) | 86.6 %<br>(110/127 例) | 69.0 %<br>(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 <sup>1)</sup> | 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 %<br>(105/110 例) | 25.5 %<br>(28/110 例) | 90.5 %<br>(105/116 例) | 71.7 %<br>(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 <sup>1)</sup> | 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<br>前    | 0.0035 | 0.007 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | データ<br>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<br>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<br><i>H. pylori</i><br>陰性 | <i>H. pylori</i> 陽性 |    |    |           | <i>H. pylori</i><br>不明 | 合計  |
|--------------|---------------------------------|---------------------|----|----|-----------|------------------------|-----|
|              |                                 | 感受性                 | 中間 | 耐性 | データ<br>なし |                        |     |
| <b>OAC 群</b> |                                 |                     |    |    |           |                        |     |
| 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 |
| <b>AC 群</b>  |                                 |                     |    |    |           |                        |     |
| 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 |
| <b>OMC 群</b> |                                 |                     |    |    |           |                        |     |
| 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 |
| <b>MC 群</b>  |                                 |                     |    |    |           |                        |     |
| 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<br>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<br>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<br>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 $\mu\text{g/mL}$  | データなし                  |
|      | 0.015 $\mu\text{g/mL}$ | 0.015 $\mu\text{g/mL}$ |
|      | 0.125 $\mu\text{g/mL}$ | 0.125 $\mu\text{g/mL}$ |
|      | 0.03 $\mu\text{g/mL}$  | 0.03 $\mu\text{g/mL}$  |

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><br>陰性 | <i>H. pylori</i> 陽性 |    |       | <i>H. pylori</i><br>不明 | 合計  |
|---------------|------------------------|---------------------|----|-------|------------------------|-----|
|               |                        | 感受性                 | 耐性 | データなし |                        |     |
| <b>OAC 群</b>  |                        |                     |    |       |                        |     |
| 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 |
| <b>AC 群</b>   |                        |                     |    |       |                        |     |
| 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 |
| <b>OMC 群</b>  |                        |                     |    |       |                        |     |
| 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 |
| <b>MC 群</b>   |                        |                     |    |       |                        |     |
| 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<br>(132 例) | AC 群<br>(137 例) | OMC 群<br>(133 例) | MC 群<br>(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<br>症例数                   | OAC群<br>132例 | AC群<br>137例 | OMC群<br>133例 | MC群<br>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<br>(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<br>（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 <sup>1)</sup><br>(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 <sup>1)</sup><br>(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。