

④ 胃潰瘍に対する OPZ-CAM-AMPC 又は MNZ の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌と 6 カ月間の潰瘍再発の検討(GU-MACH 試験)

i) 試験方法

MACH 1 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) 及び OPZ 40 mg/日 (20 mg bid) +MNZ 800 mg/日 (400 mg bid) +CAM 500 mg/日 (250 mg bid) について、活動期の胃潰瘍患者を対象に OPZ 20 mg 1 日 1 回単独投与群との比較試験が実施され、*H. pylori* 除菌率及び潰瘍治癒後 6 カ月間の潰瘍再発が検討された。試験の概要を表ト-9-1 に示す。

表ト-9-1 試験方法の概要

項 目	内 容
試験の目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃潰瘍患者における OPZ と AMPC 及び CAM 併用群 (OAC 群) , OPZ と MNZ 及び CAM 併用群 (OMC 群) , OPZ 単独群 (O 群) の 3 群の <i>H. pylori</i> 除菌率を比較する。</li> <li>・潰瘍治癒後 6 カ月間の潰瘍再発を抗菌薬併用群と OPZ 単独群で比較する。</li> </ul>
試験の種類	二重盲検, 無作為化, 国際多施設共同, 並行群間比較試験
対 象	<p><i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍患者</p> <p><b>選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 内視鏡検査にて 5 mm 以上の胃潰瘍と診断された患者。幽門を閉じた状態で潰瘍を完全に認識できること。</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. 十二指腸潰瘍, 胃幽門部潰瘍を合併している患者</li> <li>3. 非ステロイド系抗炎症剤により誘発された胃潰瘍の既往のある患者</li> <li>4. 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>5. 酸分泌抑制剤による治療が必要な胃食道逆流症の患者</li> <li>6. 胃切除術又は迷走神経切離術の既往のある患者</li> <li>7. 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>8. 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-9-1 試験方法の概要 (つづき-1)

項 目	内 容
対 象 (つづき)	<p>9. 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，メトトレキサ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>10. 除菌療法期間中，酸関連症状や消化性潰瘍の治療のため薬剤投与が必要な患者。このような薬剤は治験薬投与開始前までに中止すること。</p> <p>11. 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組み入れ前に中止すること。</p> <p>12. 非ステロイド系抗炎症剤（アスピリンを含む）を組み入れ前の2週間に定期的に投与されている患者</p> <p>13. 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>14. 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>15. 悪性疾患が疑われる又は確認された患者</p> <p>16. 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>17. 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>18. 本治験に一度組み入れられた患者</p>
試験デザイン	<p>The flowchart illustrates the trial design over time. The timeline is divided into three phases: 除菌療法期 (Antibiotic therapy period) from 0 to 4 weeks, 潰瘍治療期 (Ulcer treatment period) from 4 to 12 weeks, and 追跡期間 (Follow-up period) from 12 weeks to 6 months post-treatment. At 0 weeks, patients are randomized into three groups: 1) OPZ 20 mg bid, AMPC 1000 mg bid, CAM 500 mg bid; 2) OPZ 20 mg bid, MNZ 400 mg bid, CAM 250 mg bid; 3) OPZ 20 mg od. At 4 weeks, the first two groups receive OPZ 20 mg od. At 8 weeks, patients are stratified based on ulcer healing status. For those who healed, no further ulcer treatment is given. For those who did not heal, they receive OPZ 20 mg od. At 12 weeks, patients who did not heal at 8 weeks are further stratified: those who healed receive no further treatment, while those who did not heal receive OPZ 40 mg od. Finally, at 6 months post-treatment, patients who did not heal at 12 weeks are stratified: those who healed receive no further treatment, while those who did not heal have the trial ended.</p>
症例数	組み入れ例数 160 例（目標症例数：145 例，解析対象必要例数：123 例）
使用薬剤	<p>OPZ 20 mg カプセル及び OPZ プラセボカプセル</p> <p>AMPC 500 mg 錠及び AMPC プラセボ錠</p> <p>MNZ 400 mg 錠及び MNZ プラセボ錠</p> <p>CAM 250 mg 錠及び CAM プラセボ錠</p>

表ト-9-1 試験方法の概要 (つづき-2)

項 目	内 容			
用法・用量		除菌療法期 1 週間	潰瘍治療期 3 週間	追跡期間 6 カ月
	OAC 群	OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル 1 日 2 回 AMPC 500 mg 錠 2 錠 (白色錠) 1 日 2 回 CAM 250 mg 錠 2 錠 (黄色錠) 1 日 2 回	OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル 1 日 1 回	投薬なし
	OMC 群	OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル 1 日 2 回 MNZ 400 mg 錠 1 錠 (白色錠) 1 日 2 回 MNZ プラセボ錠 1 錠 (白色錠) 1 日 2 回 CAM 250 mg 錠 1 錠 (黄色錠) 1 日 2 回 CAM プラセボ錠 1 錠 (黄色錠) 1 日 2 回	〔4 週目に未治癒の場合は, OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル 1 日 1 回を更に 4 週投与。8 週目でも未治癒の場合は OPZ 20 mg カプセル 2 カプセル 1 日 1 回を更に 4 週投与する。〕	
	O 群	OPZ 20 mg カプセル 1 カプセル 朝 OPZ プラセボカプセル 1 カプセル 夜 AMPC プラセボ錠 2 錠 (白色錠) 1 日 2 回 CAM プラセボ錠 2 錠 (黄色錠) 1 日 2 回		
併用薬 及び 併用療法	<b>併用禁止薬</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非ステロイド系抗炎症剤 (アセトアミノフェンを除く)</li> <li>・ 消化性潰瘍や酸関連症状の治療に必要な薬剤</li> <li>・ 消化管運動賦活剤 (メトクロプラミド, ドンペリドン, シサプリドなど)</li> <li>・ 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</li> <li>・ 飲酒 (除菌療法期のみ)</li> </ul> <p><b>併用可能薬</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 制酸剤 (追跡期間のみ頓用で使用可)</li> </ul>			

表ト-9-1 試験方法の概要 (つづき-3)

項 目	内 容								
	項 目	投与前	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	4 週後	3 カ月後	6 カ月後
観察及び 検査項目	内視鏡検査 <sup>1)</sup>	x		x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x		x
	迅速ウレアーゼ試験	x							
	組織学的検査	x					x		x
	尿素呼気試験	x					x		x
	自覚症状	x	x	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x	x	x
	患者背景	x							
	生理学的検査	x							
	臨床検査	x	x	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>3)</sup>		
	有害事象		x	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>3)</sup>		
	服薬状況		x	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>			
	1) 潰瘍再発が疑われた場合は随時 2) 前回来院時に未治癒の場合 3) 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								
主要評価項目の 評価方法及び 評価基準	<b>H. pylori 除菌率</b> H. pylori 存在診断は、組織学的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 H. pylori 陽性、いずれもが陰性の場合を H. pylori 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、H. pylori 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 (Δ <sup>13</sup> C) が 5% を超えるときに H. pylori 陽性とした。								
	<b>潰瘍寛解率</b> 治験薬投与終了後 6 カ月間に治癒状態を維持した症例を寛解例として評価した。								
検定方法	<b>H. pylori 除菌率</b> それぞれの 3 剤併用群と O 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。								
	<b>潰瘍寛解率</b> 寛解率について生命保険数理法による寛解時間曲線を示し Log-rank 検定を行う。								
	<b>患者背景</b> 頻度分布の群間の均一性の検定にはχ <sup>2</sup> 検定又はKruskal-Wallis検定を用いる。								

表ト-9-1 試験方法の概要 (つづき-4)

項 目	内 容
検定方法 (つづき)	<b>臨床検査値</b> O群とそれぞれの3剤併用群との比較には Mantel-Haenszel 検定を用いる。 <b>解析対象集団</b> ITT (Intention to treat) 解析を主解析とし, PP (Per protocol) 解析も行った。 <b>有意水準</b> 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	ドイツ, ハンガリー, ポーランドの合 計 18 施設
治験期間	

#### 《目標症例数の設定根拠》

先に実施された MACH1 試験成績 に基づいて, 3 剤療法群の *H. pylori* 除菌率を 90%, O 群を 5%と仮定したとき, OMC 群と O 群, OAC 群と O 群の除菌率の差の 97.5%信頼区間(両側)を 72~98% (85±13%) と推定するためには, 解析対象例数として 1 群 41 例, 合計 123 例が必要となる。

この症例数であれば, 3 剤療法群の再発率を 10%, O 群を 40%と仮定したとき, 両群の潰瘍再発率の差の 97.5%信頼区間(両側)は 10~50% (30±20%) となり, Fisher の直接確率計算法による検出力は 83%となる。以上より, 解析除外率を 15%と見積もって, 目標症例数を 145 例とした。

#### 《用法・用量の設定根拠》

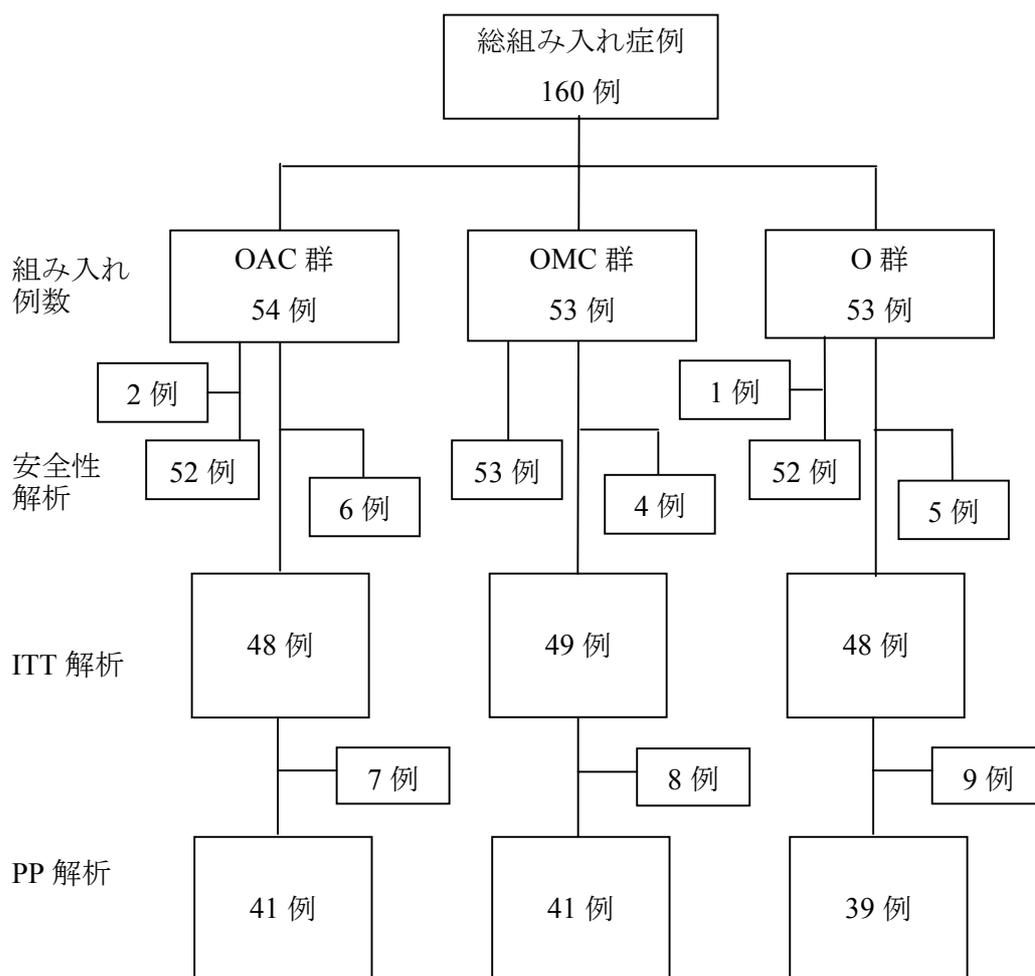
MACH1 試験 で高い除菌率が得られたことから, OAC 群は 1 回 OPZ 20 mg, CAM 500 mg 及び AMPC 1000 mg の 1 日 2 回, OMC 群は 1 回 OPZ 20 mg, CAM 250 mg 及び MNZ 400 mg の 1 日 2 回とした。

再発率を O 群と比較することから, O 群の用量は通常の潰瘍治療に用いられる 20 mg 1 日 1 回とした。

OAC 群及び OMC 群は 1 週間の除菌療法後, 通常の潰瘍治療のため OPZ 20 mg 1 日 1 回を 3 週間投与し, 合計 4 週間 OPZ を投与することとした。

ii) 症例の内訳

合計 160 例が組み入れられた。安全性解析は、安全性に関するデータの全くなかった 3 例を除外した 157 例を対象とした。組み入れ時に *H. pylori* 陰性であった 10 例及び悪性疾患であった 5 例を除外した 145 例を有効性解析 (ITT 解析) 対象とした。さらに、*H. pylori* 検査の実施時期が早すぎた、併用薬違反、治験中止などの計 24 例を除外した 121 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-9-1 に、解析からの除外理由を表ト-9-2 及び表ト-9-3 に示す。



図ト-9-1 症例の内訳

表ト-9-2 安全性解析からの除外理由

	OAC 群	OMC 群	O 群	合計
組み入れ	54 例	53 例	53 例	160 例
安全性に関するデータなし	2	0	1	3
安全性解析対象	52 例	53 例	52 例	157 例

表ト-9-3 有効性解析からの除外理由

	OAC 群	OMC 群	O 群	合 計
<b>組み入れ</b>	<b>54 例</b>	<b>53 例</b>	<b>53 例</b>	<b>160 例</b>
組み入れ時に <i>H. pylori</i> 陰性	3	4	3	10
悪性疾患合併	3	0	2	5
<b>有効性解析対象(ITT)</b>	<b>48 例</b>	<b>49 例</b>	<b>48 例</b>	<b>145 例</b>
有害事象のため治験中止	0	1	4	5
来院せず	2	1	0	3
潰瘍悪化のため治験中止	0	1	0	1
他の理由で治験中止	1	1	0	2
終了後の <i>H. pylori</i> 除菌判定日が 投与終了後 28 日未満	4	3	3	10
併用薬違反 <sup>1)</sup>	0	1	1	2
終了後の <i>H. pylori</i> 検査実施せず	0	0	1	1
<b>有効性解析対象(PP)</b>	<b>41 例</b>	<b>41 例</b>	<b>39 例</b>	<b>121 例</b>

1) 抗菌剤併用

iii) 患者背景

ITT 解析対象 145 例の患者背景を表ト-9-4 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-9-4 患者背景 (ITT 解析)

		OAC 群	OMC 群	O 群	合計	検定結果
合計		48	49	48	145	
性別	男	29	30	29	88	p=1.00 <sup>1)</sup>
	女	19	19	19	57	
人種	白人	48	49	48	145	
年齢	～49 歳	27	19	18	64	p=0.08 <sup>2)</sup>
	50～64 歳	13	17	14	44	
	65 歳以上	8	13	16	37	
	平均	50 歳	55 歳	55 歳	53 歳	
体重 (kg)	男 (平均)	73	76	76	75	
	女 (平均)	60	67	62	63	
身長 (cm)	男 (平均)	174	174	174	174	
	女 (平均)	161	162	164	162	
喫煙	喫煙しない	14	17	22	53	p=0.61 <sup>1)</sup>
	喫煙していた	8	11	7	26	
	時々喫煙する	2	1	2	5	
	習慣的に喫煙する	24	20	17	61	
潰瘍部位	胃体部	21	14	27	62	p=0.08 <sup>1)+0</sup>
	前庭部	17	30	17	64	
	幽門前部	5	2	3	10	
	胃体部+前庭部	3	1	0	4	
	胃体部+幽門前部	1	0	0	1	
	前庭部+幽門前部	1	2	1	4	
潰瘍の大きさ	5～10 mm	27	27	33	87	p=0.43 <sup>2)</sup>
	11～20 mm	15	18	10	43	
	20～30 mm	6	4	4	14	
	30～40 mm	0	0	1	1	
潰瘍の個数	1 個	40	42	44	126	p=0.46 <sup>2)</sup>
	2 個	6	6	3	15	
	3 個	2	1	1	4	
罹病歴	胃潰瘍	1 年未満	18	16	51	p=0.96 <sup>2)</sup>
	1～5 年	13	14	17	44	
	5 年超	18	17	15	50	
診断時期	現潰瘍	1 カ月未満前	27	29	82	p=0.68 <sup>2)</sup>
	1～6 カ月前	19	21	19	59	
	6 カ月超前	3	1	0	4	
除菌療法の経験	なし	48	46	47	141	p=0.17 <sup>1)</sup>
	1 回	0	3	1	4	

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-9-5 (ITT 解析) 及び表ト-9-6 (PP 解析) に示す。ITT 解析における除菌率は OAC 群 79.2 % (38/48 例) , OMC 群 85.7 % (42/49 例) , O 群 4.2 % (2/48 例) で, OMC 群及び OAC 群は O 群との間で統計学的に有意な差 (P<0.001) が認められた。

PP 解析においても同様の成績であった。

表ト-9-5 *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

	OAC 群	OMC 群	O 群
除菌率	79.2 % (38/48 例)	85.7 % (42/49 例)	4.2 % (2/48 例)
95 %信頼区間	65~90 %	73~94 %	0~14 %
O 群との差	75 %	82 %	—
97.5 %信頼区間	60~90 %	69~94 %	—
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-9-6 *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

	OAC 群	OMC 群	O 群
除菌率	82.9 % (34/41 例)	92.7 % (38/41 例)	2.6 % (1/39 例)
95 %信頼区間	68~93 %	80~98 %	0~13 %
O 群との差	80 %	90 %	—
97.5 %信頼区間	66~95 %	79~100 %	—
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) 潰瘍治癒率

各投与群の潰瘍治癒状況を表ト-9-7に示す。最終的な潰瘍治癒率はOAC群93.8% (45/48例), OMC群で95.9% (47/49例), O群で95.8% (46/48例)で, 3群間に差は認められなかった。

表ト-9-7 潰瘍治癒状況 (ITT 解析)

投与開始後	OAC 群			OMC 群			O 群		
	4 週	8 週	12 週	4 週	8 週	12 週	4 週	8 週	12 週
治癒	37	44	45 (93.8 %)	40	47	47 (95.9 %)	38	46	46 (95.8 %)
未治癒	9	2	1	8	1	1	9	1	0
不明	2	2	2	1	1	1	1	1	2
合 計	48 例			49 例			48 例		

除菌治療終了3週後における除菌成功群・失敗群別の潰瘍治癒率を表ト-9-8に示す。除菌成功, 失敗で潰瘍治癒率に大きな違いはなかった。

表ト-9-8 除菌成功・失敗別潰瘍治癒率 (ITT 解析)

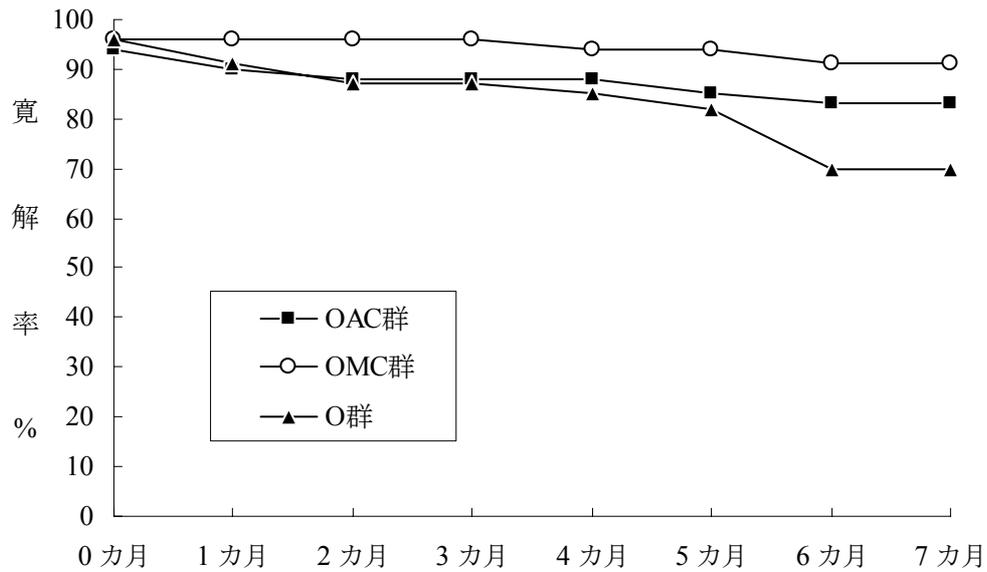
	OAC 群	OMC 群	O 群	合 計
除菌成功	31/38 (81.6)	36/42 (85.7)	2/2 (100)	69/82 (84.1)
除菌失敗	6/7 (85.7)	2/3 (66.7)	33/41 (80.5)	41/51 (80.4)
除菌の有無不明	0/3 (0)	2/4 (50.0)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)
合 計	37/48 (77.1)	40/49 (81.6)	38/48 (79.2)	115/145 (79.3)

(%)

vi) 潰瘍の再発(潰瘍寛解率)

治験薬投与終了後6カ月間に再発調査を行った。この期間再発が認められなかった症例を寛解例として, 投与群別にその寛解時間曲線を図ト-9-2に, 症例の推移の内訳を表ト-9-9に示す。なお, 治験薬投与終了時を0カ月とし, 治験薬投与中止例及び治験薬投与終了時に未治癒であった症例を0カ月での再発例, 観察中止例は打切例 (Censored) として取り扱った。

治験薬投与終了6カ月後の累積寛解率 (生命保険数理法により算出) は, OAC群83%, OMC群91%, O群70%であった。6カ月の再発調査期間の寛解時間曲線を検定した結果, OAC群とOPZ単独群の間に有意差はなかったが (Log-rank 検定 : p=0.194), OMC群はOPZ単独群と比較して有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 : p=0.015)。



図ト-9-2 各投与群別寛解時間曲線 (ITT 解析)

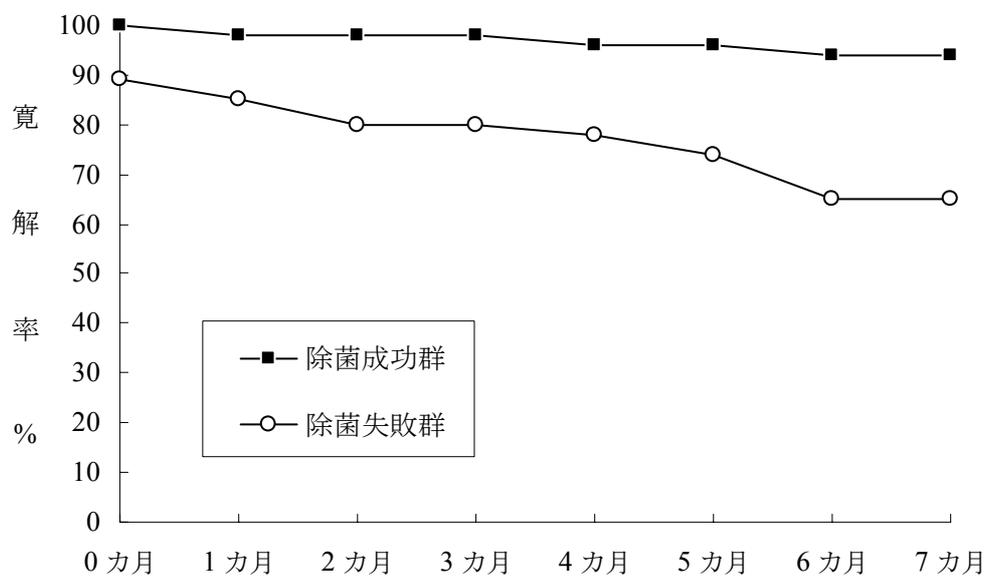
表ト-9-9 投与群別症例の推移の内訳

	OAC 群				OMC 群				O 群			
	観察 例数	再発 例数	打切 例数	累積 寛解率	観察 例数	再発 例数	打切 例数	累積 寛解率	観察 例数	再発 例数	打切 例数	累積 寛解率
-1 (治験薬投与中止)	48	3	0	100 %	49	2	2	100 %	48	2	2	100 %
0 カ月 (治験薬投与終了時)	45	2	0	94 %	45	0	1	96 %	44	2	0	96 %
1 カ月 (0~30 日)	43	1	0	90 %	44	0	1	96 %	42	2	2	91 %
2 カ月 (31~60 日)	42	0	0	88 %	43	0	0	96 %	38	0	0	87 %
3 カ月 (61~90 日)	42	0	0	88 %	43	1	0	96 %	38	1	1	87 %
4 カ月 (91~120 日)	42	1	0	88 %	42	0	0	94 %	36	1	1	85 %
5 カ月 (121~150 日)	41	1	0	85 %	42	1	0	94 %	34	5	0	82 %
6 カ月 (151~180 日)	40	0	39	83 %	41	0	39	91 %	29	0	26	70 %
7 カ月 (181~210 日)	1	0	1	83 %	2	0	2	91 %	3	0	3	70 %

生命保険数理法による累積寛解率の算出式：前の区間の累積寛解率×{1-再発例数/(観察例数-打切例数/2)}

一方、*H. pylori* 除菌成功群及び失敗群についての寛解時間曲線を図ト-9-3 に、症例の推移の内訳を表ト-9-10 に示す。治験薬投与終了時を 0 カ月とし、治験薬投与中止例及び治験薬投与終了時点で未治癒の症例は 0 カ月での再発例、観察中止例は打切例 (Censored) として扱った。

治験薬投与終了 6 カ月後の累積寛解率 (生命保険数理法により算出) は、*H. pylori* 除菌成功群 94 %、失敗群 65 %であった。6 カ月間の再発調査期間の寛解時間曲線を検定した結果、*H. pylori* 除菌成功群は除菌失敗群と比較して有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 :  $p=0.0001$ ) 。



図ト-9-3 *H. pylori* 除菌成功群・失敗群別寛解時間曲線 (ITT 解析)

表ト-9-10 *H. pylori* 除菌成功群・失敗群別症例の推移の内訳

	除菌成功群				除菌失敗群			
	観察 例数	再発 例数	打切 例数	累積 寛解率	観察 例数	再発 例数	打切 例数	累積 寛解率
-1 (治験薬投与中止)	82	0	0	100 %	63	7	4	100 %
0 カ月 (治験薬投与終了時)	82	2	0	100 %	52	2	1	89 %
1 カ月 (0~30 日)	80	0	1	98 %	49	3	2	85 %
2 カ月 (31~60 日)	79	0	0	98 %	44	0	0	80 %
3 カ月 (61~90 日)	79	1	0	98 %	44	1	1	80 %
4 カ月 (91~120 日)	78	0	0	96 %	42	2	1	78 %
5 カ月 (121~150 日)	78	2	0	96 %	39	5	0	74 %
6 カ月 (151~180 日)	76	0	72	94 %	34	0	32	65 %
7 カ月 (181~210 日)	4	0	4	94 %	2	0	2	65 %

生命保険数理法による累積寛解率の算出式：前の区間の累積寛解率×{1-再発例数/(観察例数-打切例数/2)}

vii) 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-9-11 に示す。

重篤な有害事象は、除菌療法期（0～1週）ではOMC群の1例（腎癌）、O群の2例（膵悪性腫瘍1例、子宮癌1例）、潰瘍治療期（1～8週）では2例（胃癌1例、歩行障害、振戦、不安及び多発性骨髄腫1例）の計5例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による投与中止例は、除菌療法期のO群1例（子宮癌）、潰瘍治療期（1～8週）の1例（発疹（Exanthema））であった。

表ト-9-11 有害事象発現状況

	除菌療法期（0～1週）			潰瘍治療期	
	OAC群 (52例)	OMC群 (53例)	O群 (52例)	OPZ 20 mg od 投与時 (156例)	OPZ 40 mg od 投与時 (3例)
	0～1週			1～8週	8～12週
有害事象発現例数	5 (9.6%)	8 (15.1%)	5 (9.6%)	25 (16.0%)	0
有害事象発現件数	7	12	11	46	0
重篤な有害事象発現例数	0	1 (1.9%)	2 (3.8%)	2 (1.3%)	0
有害事象による投与中止例数	0	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)	0

潰瘍治療期では、新たに発現した事象を記載した。

(%)

有害事象を表ト-9-12 に示す。除菌療法期、潰瘍治療期のいずれでも最も多く報告された有害事象は味覚異常であった。

表ト-9-12 有害事象

投与群	除菌療法期（0～1週）			潰瘍治療期 (1～8週)
	OAC群	OMC群	O群	
症例数	52例	53例	52例	156例
皮膚・皮膚付属器障害	0	0	0	2 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.6)
発疹 (Exanthema)	0	0	0	1 (0.6)
中枢・末梢神経系障害	1 (1.9)	0	0	2 (1.3)
歩行障害	0	0	0	1 (0.6)
舌感覚異常	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
振戦	0	0	0	1 (0.6)
その他の特殊感覚障害	3 (5.8)	4 (7.5)	1 (1.9)	5 (3.2)
酸味	0	2 (3.8)	0	0
金属味	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	5 (3.2)

(%)

表ト-9-12 有害事象（つづき-1）

投与群	除菌療法期（0～1週）			潰瘍治療期 （1～8週）
	OAC群	OMC群	O群	
症例数	52例	53例	52例	156例
精神障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.9)
食欲不振	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.3)
不安	0	0	0	1 (0.6)
消化管障害	3 (5.8)	2 (3.8)	2 (3.8)	5 (3.2)
便秘	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
下痢	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (0.6)
口渇 (Oral dryness)	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
口内炎	0	1 (1.9)	0	0
軟便	2 (3.8)	0	0	2 (1.3)
肝臓・胆管系障害	0	0	1 (1.9)	3 (1.9)
血清GPT上昇	0	0	0	2 (1.3)
血清GOT上昇	0	0	1 (1.9)	3 (1.9)
代謝・栄養障害	0	2 (3.8)	1 (1.9)	7 (4.5)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	1 (1.9)	0	4 (2.6)
体重減少	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.9)
呼吸器系障害	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
気管支炎	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
白血球・網内系障害	0	1 (1.9)	0	4 (2.6)
白血球増多 (Leukocytosis)	0	1 (1.9)	0	2 (1.3)
白血球減少 (Leukopenia)	0	0	0	1 (0.6)
多発性骨髄腫	0	0	0	1 (0.6)
血小板・出血凝血障害	0	0	0	2 (1.3)
血小板減少	0	0	0	2 (1.3)
泌尿器系障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.3)
多尿	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
尿路感染	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
尿中白血球増加	0	0	0	1 (0.6)
女性生殖（器）障害	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
膣不快感	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
新生物（腫瘍）	0	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (1.9)
胃癌	0	0	0	1 (0.6)
腭悪性腫瘍	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
腎癌	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
子宮癌	0	0	1 (1.9)	0
一般的全身障害	0	0	0	1 (0.6)
下肢損傷	0	0	0	1 (0.6)
抵抗機構障害	0	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.6)

（%）

viii) 臨床検査

臨床検査は、投与前、除菌療法期終了時（投与開始 1 週後）、潰瘍治療期終了時（投与開始 4 週後）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、GOP、GPT、ALP 及びクレアチニンについて測定した。治験薬投与前からの変動状況について、表ト-9-13（投与開始 1 週後）、表ト-9-14（投与開始 4 週後）に示す。有害事象と判定された変動は表ト-9-12 に含めた。

治験薬投与開始 1 週後における臨床検査値の変動について、3 剤療法群と O 群を比較した結果、OAC 群の赤血球数で O 群と比較して変動に有意な差がみられたが、これは O 群に減少例が多かったことによると考えられる。

表ト-9-13 臨床検査値変動（投与開始 1 週後）

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> (vs O 群)
			減少・低下	不変	増加・上昇	
白血球数	OAC 群	49	25	1	23	p=0.187
	OMC 群	49	28	2	19	p=0.681
	O 群	49	31	0	18	—
赤血球数	OAC 群	48	21	3	24	p=0.031
	OMC 群	48	25	1	22	p=0.075
	O 群	48	32	2	14	—
ヘモグロビン	OAC 群	49	26	1	22	p=0.483
	OMC 群	49	28	3	18	p=0.951
	O 群	49	29	1	19	—
血小板数	OAC 群	49	22	1	26	p=0.120
	OMC 群	47	27	2	18	p=0.967
	O 群	48	29	0	19	—
総ビリルビン	OAC 群	47	20	7	20	p=0.256
	OMC 群	48	28	7	13	p=0.652
	O 群	49	26	9	14	—
GOT	OAC 群	49	24	2	23	p=0.794
	OMC 群	49	15	0	34	p=0.079
	O 群	48	22	1	25	—
GPT	OAC 群	47	15	6	26	p=0.371
	OMC 群	47	16	2	29	p=0.349
	O 群	48	19	4	25	—
ALP	OAC 群	48	21	1	26	p=0.136
	OMC 群	48	24	2	22	p=0.367
	O 群	49	28	1	20	—
クレアチニン	OAC 群	49	21	6	22	p=0.319
	OMC 群	49	24	6	19	p=0.779
	O 群	47	26	3	18	—

1) Mantel-Haenszel 検定

治験薬投与開始4週後での3剤療法群とO群の比較では、いずれの項目についても有意差はみられなかった。

表ト-9-14 臨床検査値変動（治験投与開始4週間）

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> (vs O群)
			減少・低下	不変	増加・上昇	
白血球数	OAC群	50	27	0	23	p=0.752
	OMC群	47	27	3	17	p=0.315
	O群	45	21	3	21	—
赤血球数	OAC群	49	17	0	32	p=0.052
	OMC群	46	17	4	25	p=0.369
	O群	45	24	0	21	—
ヘモグロビン	OAC群	50	19	0	31	p=0.226
	OMC群	47	18	2	27	p=0.475
	O群	46	21	3	22	—
血小板数	OAC群	50	28	2	20	p=0.636
	OMC群	43	28	0	15	p=0.177
	O群	43	22	0	21	—
総ビリルビン	OAC群	46	18	10	18	p=0.652
	OMC群	44	20	1	23	p=0.518
	O群	44	22	4	18	—
GOT	OAC群	49	24	2	23	p=0.095
	OMC群	43	15	1	27	p=0.867
	O群	44	14	2	28	—
GPT	OAC群	48	23	5	20	p=0.065
	OMC群	43	13	2	28	p=0.808
	O群	44	15	1	28	—
ALP	OAC群	49	20	1	28	p=0.552
	OMC群	41	15	0	26	p=0.180
	O群	46	22	1	23	—
クレアチニン	OAC群	47	25	8	14	p=0.606
	OMC群	45	21	5	19	p=0.297
	O群	44	26	4	14	—

1) Mantel-Haenszel 検定

ix) まとめ

活動期の胃潰瘍患者を対象として OPZ に 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 群 79.2 %、OPZ+MNZ+CAM 群 85.7 % で、OPZ 単独投与群 (4.2 %) に比し、有意に高かった。

治験薬投与終了後 6 カ月において OPZ 単独群に比し OPZ+AMPC+CAM 群は寛解状態に有意差はみられなかったが (Log-rank 検定 :  $p=0.194$ )、OPZ+MNZ+CAM 群では有意に寛解状態を維持した (Log-rank 検定 :  $p=0.015$ )。また *H. pylori* 除菌成功群と除菌失敗群で比較すると、除菌成功群の累積寛解率は 94 %、除菌失敗群 65 % であり、寛解時間曲線でも除菌成功群は除菌失敗群に比し有意に寛解状態を維持し (Log-rank 検定 :  $p=0.0001$ )、除菌と再発の関係が示唆された。

安全性については、有害事象の発現頻度は投与群間に差はなかった。重篤な有害事象は OPZ+MNZ+CAM 併用時 1 例、OPZ 単独群 2 例、潰瘍治療期 2 例の合計 5 例にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、3 剤併用時で投与中止に至った有害事象はなく、3 剤併用時の忍容性に特に問題はないと考えられる。

以上の結果より、活動期の胃潰瘍患者において *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と忍容性が確認された。また、胃潰瘍患者において *H. pylori* 除菌により、潰瘍再発が抑制されることが確認された。

### (3) 3 剤療法のとめ

OPZ と AMPC, MNZ 及び CAM のうち 2 種の抗菌剤を併用した 3 剤療法として, ヨーロッパを中心に活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者を対象とした MACH1 試験, MACH2 試験 及び DU-MACH 試験, 活動期の胃潰瘍患者を対象として GU-MACH 試験 が実施され, *H. pylori* 除菌効果及び安全性について検討された。さらに MACH2 試験では薬剤耐性菌への効果, DU-MACH 試験及び GU-MACH 試験では除菌と潰瘍の再発の関係についても検討された。

以上の海外における 4 試験の試験成績から, 3 剤併用療法の除菌率, 安全性及び除菌と再発の関係について以下にとめた。なお, 薬剤耐性菌への効果については「有効性のとめ」(p.425 : 「2. 1) (3) 薬剤耐性の検討」の項参照) で述べる。

#### ① *H. pylori* 除菌率

海外における 4 試験の *H. pylori* 除菌率を表ト-10-1に示す。いずれの 3 剤併用療法も OPZ 単独もしくは抗菌剤のみの投与に比し除菌率は高く, 79.0~90.1%の安定した高い除菌率を示した。

3 剤併用療法で比較すると, OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日併用時の 90.1% (302/335 例 : 範囲 78.0~96.4%) が最も高い *H. pylori* 除菌率を示した。

表ト-10-1 海外における臨床試験での *H. pylori* 除菌率のまとめ

1日投与量	対象	<i>H. pylori</i> 除菌率	
OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 500 mg	活動期又は 癒痕期の DU	83.8 % (93/111 例)	
OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg	活動期又は 癒痕期の DU	96.4 % (106/110 例)	
	癒痕期の DU	93.7 % (119/127 例)	
	活動期の DU	78.0 % (39/50 例)	
	活動期の GU	79.2 % (38/48 例)	
	合計	90.1 % (302/335 例)	
OPZ 40 mg+MNZ 800 mg+CAM 500 mg	活動期又は 癒痕期の DU	94.6 % (105/111 例)	
	癒痕期の DU	86.6 % (110/127 例)	
	活動期の DU	85.4 % (41/48 例)	
	活動期の GU	85.7 % (42/49 例)	
	合計	89.0 % (298/335 例)	
OPZ 40 mg+MNZ 800 mg+CAM 1000 mg	活動期又は 癒痕期の DU	89.8 % (106/118 例)	
OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+MNZ 800 mg	活動期又は 癒痕期の DU	79.0 % (94/119 例)	
AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg	癒痕期の DU	26.0 % (34/131 例)	
MNZ 800 mg+CAM 500 mg	癒痕期の DU	69.0 % (89/129 例)	
OPZ	40mg	活動期又は 癒痕期の DU	0.9 % (1/115 例)
	20mg	活動期の DU	0 % (0/48 例)
		活動期の GU	4.2 % (2/48 例)
	合計		2.1 % (2/96 例)

## ② 安全性

海外における4試験における3剤併用群の有害事象発現状況を表ト-10-2に示す。

OPZにAMPC、MNZ及びCAMのうち2剤を併用した3剤併用群の有害事象発現頻度はOPZ単独群と比較し高くなったが、ほとんどの有害事象は治験薬の中止にいたるものではなかった。また、重篤な有害事象はOPZ+MNZ+CAM(500mg/日)群3例、OPZ単独群3例に認められたが、OPZ+AMPC+CAM併用群ではみられなかった。

いずれの3剤併用群も忍容性に問題はないと考えられた。

表ト-10-2 海外における臨床試験での有害事象発現状況

投与群	対象例数	有害事象 発現例数	有害事象 発現件数	重篤な 有害事象 発現例数	有害事象に よる投与 中止例数
OAC250	128	56 (43.8%)	95	0	2
OAC500	131	80	148	0	8
	132	69	101	0	3
	50	35	77	0	1
	52	5	7	0	0
合計	365	189 (51.8%)	333	0	12
OMC250	127	59	118	1	3
	133	60	98	1	2
	49	28	48	0	0
	53	8	12	1	0
合計	362	155 (42.8%)	276	3	5
OMC500	132	73 (55.3%)	153	0	4
OAM	134	59 (44.0%)	105	0	1
O 40	128	32 (25.0%)	53	1	1
O 20	50	22	37	0	0
	52	5	11	2	1
合計	102	27 (26.5%)	48	2	1

OAC250 : OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 500 mg, OAC500 : OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg,  
OMC250 : OPZ 40 mg+MNZ 800 mg+CAM 500 mg, OMC500 : OPZ 40 mg+MNZ 800 mg+CAM 1000 mg,  
OAM : OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+MNZ 800 mg, O40 : OPZ 40 mg, O20 : OPZ 20mg, いずれも1日用量

### ③ 除菌と潰瘍再発の関係

活動期の十二指腸潰瘍患者を対象としたDU-MACH試験及び活動期の胃潰瘍患者を対象としたGU-MACH試験の潰瘍治療終了後6カ月間における累積寛解率（生命保険数理法により算出）及びLog-rank検定結果を表ト-10-3に示す。十二指腸潰瘍，胃潰瘍のいずれも除菌成功群の累積寛解率は除菌失敗群に比して高く，有意に寛解状態を維持した（Log-rank検定：いずれも $p=0.0001$ ）。これらの結果より *H. pylori* 除菌により潰瘍再発を抑制することが示された。

表ト-10-3 *H. pylori* 除菌別の累積寛解率及びLog-rank検定

対象		除菌成功群	除菌失敗群
活動期の 十二指腸潰瘍	累積寛解率	97 %	44 %
	Log-rank 検定	p=0.0001	
活動期の 胃潰瘍	累積寛解率	94 %	65 %
	Log-rank 検定	p=0.0001	

一方，投与群別でみた結果を表ト-10-4に示す。

DU-MACH試験では，OPZ+AMPC+CAM群，OPZ+MNZ+CAM群のいずれの3剤併用群もOPZ単独投与群と比較して有意に寛解状態を維持した（Log-rank検定： $P<0.001$ ）。また，GU-MACH試験ではOPZ+AMPC+CAM群の累積寛解率は83%とOPZ単独群に比し有意差はなかったものの高い寛解率を示した。

表ト-10-4 投与群別の累積寛解率及びLog-rank検定

対象	投与群	累積寛解率	Log-rank 検定 (vs O 群)
活動期の 十二指腸潰瘍	OAC500 群	87 %	$P<0.001$
	OMC250 群	91 %	$P<0.001$
	O 群	44 %	
活動期の 胃潰瘍	OAC500 群	83 %	$p=0.194$
	OMC250 群	91 %	$p=0.015$
	O 群	70 %	

### ④ まとめ

OPZにAMPC, MNZ及びCAMのうち2種の抗菌剤を併用した3剤療法は *H. pylori* 除菌に対して有効であり，忍容性にも問題ないことが示された。特に，海外の臨床試験で除菌率が最も高かったのはOPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の組み合わせで，重篤な有害事象もみられず，有用な除菌療法であることが確認された。