

◎効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠

1) 効能・効果

(1) OPZ

現行の効能・効果	効能・効果(案)
胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群	胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群， <u>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u>

(2) AMPC

現行の効能・効果

アモキシシリン感性の大腸菌，変形菌（特にプロテウス・ミラビリス），インフルエンザ菌，淋菌，溶血連鎖球菌，腸球菌，肺炎球菌，ブドウ球菌および梅毒トレポネーマによる下記感染症。
敗血症，細菌性心内膜炎，毛のう炎，膿皮症，膿痂疹，癬，よう，痤瘡，膿瘍，蜂窩織炎，感染粉瘤，瘰癧，褥瘡，創傷および手術後の二次感染，咽頭炎，扁桃炎，耳癬，鼻癬，眼瞼炎，涙のう炎，麦粒腫，乳腺炎，リンパ節炎，骨髄炎，骨膜炎，気管支炎，肺炎，胆管炎，胆のう炎，急性膀胱炎，腎盂腎炎，膀胱炎，尿道炎，前立腺炎，副睾丸炎，子宮付属器炎，子宮内感染，子宮旁結合織炎，骨盤腹膜炎，淋疾，梅毒，猩紅熱，中耳炎，歯齦膿瘍，急性顎炎，顎骨周囲炎，智歯周囲炎，歯槽骨炎（はパセトシンカプセル，サワシリンカプセル，サワシリン錠 250，アモキシシリンカプセル「トーワ」のみ）
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

(3) CAM

現行の効能・効果

一般感染症
クラリスロマイシン感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属（腸球菌を除く），ペプトストレプトコッカス属，ブランハメラ・カタラリス，インフルエンザ菌，カンピロバクター属，マイコプラズマ属，クラミジア属による下記感染症
毛嚢炎，癬，癬腫症，よう，丹毒，蜂巣炎，リンパ管（節）炎，瘰癧，化膿性爪囲炎，皮下膿瘍，汗腺炎，集簇性痤瘡，感染性粉瘤，慢性膿皮症，肛門周囲膿瘍，外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
咽喉頭炎，急性気管支炎，扁桃炎，慢性気管支炎，びまん性汎細気管支炎，気管支拡張症（感染時），慢性呼吸器疾患の二次感染，肺炎，肺化膿症
非淋菌性尿道炎
カンピロバクター腸炎
子宮頸管炎
中耳炎，副鼻腔炎
歯周組織炎，歯冠周囲炎，顎炎
後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染

2) 設定根拠

海外において活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍並びに活動期の胃潰瘍患者を対象とした「OPZ」及び「AMPC, CAM, MNZのうち2種の抗菌剤」の3剤併用による *H. pylori* 除菌についての大規模な臨床試験が実施された。その結果、OPZ, AMPC 及び CAM の3剤併用における除菌率は78～96%であり、優れた除菌療法であることが示されている (p.419: 表ト-14-1 参照)。また、OPZ の併用効果を検討した試験において OPZ, AMPC 及び CAM の3剤併用療法群の除菌率は93.7%と、OPZ を併用しなかった抗菌剤のみの群 (26.0%) に比し有意に高く、OPZ 併用の効果が示された (p.281: 表ト-7-5 参照)。

これらの成績に基づき、OPZ, AMPC 及び CAM の3剤併用療法は、米国、英国、スウェーデンを含む諸外国で承認されている。

国内において癒痕期の胃又は十二指腸潰瘍患者 225 例を対象に、OPZ, AMPC 及び CAM の3剤併用による *H. pylori* 除菌についての第Ⅲ相臨床試験が実施された。その結果、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の1週間投与群の除菌率は78.8% (89/113 例)、OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の1週間投与群の除菌率は83.0% (93/112 例) で、両群とも臨床的に有効な除菌療法であった (p.420: 表ト-14-2 参照)。また、両群間に有害事象の頻度や内容に差はみられず、両群ともに忍容性に特に問題はみられなかった (p.435～450 参照)。

以上より、OPZ, AMPC 及び CAM の3剤併用による除菌療法は国内においても有用であると考え、OPZ の現行の効能・効果に「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」を追加した。

2. 用法・用量及びその設定根拠

1) 用法・用量

(1) OPZ

現行の用法・用量	用法・用量(案)
<p>胃潰瘍，吻合部潰瘍，十二指腸潰瘍，Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>通常，成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお，通常，胃潰瘍，吻合部潰瘍では8週間まで，十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</p> <p>逆流性食道炎</p> <p>通常，成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお，通常，8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては，1日1回10～20mgを経口投与する。</p>	<p>胃潰瘍，吻合部潰瘍，十二指腸潰瘍，Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>通常，成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお，通常，胃潰瘍，吻合部潰瘍では8週間まで，十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</p> <p>逆流性食道炎</p> <p>通常，成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお，通常，8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては，1日1回10～20mgを経口投与する。</p> <p><u>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u></p> <p><u>通常，成人にはオメプラゾールとして1回20mg，アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に1日2回，7日間経口投与する。</u></p>

(2) AMPC

現行の用法・用量	用法・用量(案)
<p>アモキシシリンとして、通常成人1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。小児は1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染の場合</p> <p>通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。</p>	<p><u>ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症</u></p> <p>アモキシシリンとして、通常成人1回250mg(力価)を1日3~4回経口投与する。小児は1日20~40mg(力価)/kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染</p> <p><u>アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合</u></p> <p>通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。</p> <p><u>アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合</u></p> <p><u>通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</u></p>

(3) CAM

現行の用法・用量	用法・用量(案)
<p>一般感染症 通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1日 400 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う 播種性マイコバクテリア感染症 通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1日 800 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 また, <i>in vitro</i> で <i>Mycobacterium avium complex</i> に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染 通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1回 200mg (力価), アモキシシリンとして1回 750mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回 30mg の3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する。なお, クラリスロマイシンは, 必要に応じて適宜増量することができる。ただし, 1回 400mg (力価) 1日2回を上限とする。</p>	<p>一般感染症 通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1日 400 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う 播種性マイコバクテリア感染症 通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1日 800 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 また, <i>in vitro</i> で <i>Mycobacterium avium complex</i> に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染 <u>(クラリスロマイシン, アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合)</u> 通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1回 200mg (力価), アモキシシリンとして1回 750mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回 30mg の3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する。なお, クラリスロマイシンは, 必要に応じて適宜増量することができる。ただし, 1回 400mg (力価) 1日2回を上限とする。 <u>(クラリスロマイシン, アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合)</u> <u>通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1回 400mg (力価), アモキシシリンとして1回 750mg (力価) 及びオメプラゾールとして1回 20mg の3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する。</u></p>

2) 設定根拠

一般的に、細菌による感染症に対する治療においては、忍容性に問題がない限り高用量を投与し、確実な除菌を期すべきである。治療の失敗による耐性菌の増加がそれ以降の *H. pylori* の除菌を困難にする可能性があるためである。

しかし、十分な除菌効果が得られており、かつそれ以上に投与量を増やしても除菌率の上昇が見込めない場合（定常状態に到達したと判断できる場合）や、副作用が高頻度に発現したり重症化するなど忍容性に問題がある場合には、いたずらに高用量を投与すべきではないと考える。

上記のような考え方にに基づき、国内における用法・用量については、海外で承認されている用法・用量（OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の1週間投与）を基に検証を行った。

(1) 海外における用法・用量設定

OPZ の用量については、十二指腸潰瘍を対象として OPZ と AMPC の組み合わせによる2剤療法で、OPZ の用量を変化させた試験が実施された。除菌率は OPZ の用量に依存して高くなり、有害事象発現に用量相関性は認められなかった（表1）。

表1

OPZ	AMPC	除菌率（APT解析）	有害事象
20 mg od	750 mg bid	14.0 % (14/100 例) ¹⁾	17.1 % (18/105 例)
40 mg od		23.8 % (25/105 例) ¹⁾	21.6 % (24/111 例)
40 mg bid		46.0 % (46/100 例) ²⁾	13.6 % (15/110 例)
40 mg bid	—	0 % (0/101 例)	17.0 % (18/106 例)
20 mg bid	750 mg bid	37.1 % (65/175 例)	15.2 % (29/191 例)
40 mg bid		59.4 % (101/170 例) ³⁾	18.7 % (35/187 例)

投与期間はいずれも2週間、od:1日1回投与、bid:1日2回投与

1) vs OPZ 40 mg bid : P<0.001 (χ^2 検定 (両側))

2) vs OPZ 40 mg bid : P<0.001 (χ^2 検定 (両側)) , vs OPZ 20 mg bid+AMPC 750 mg bid, vs OPZ 40 mg od+AMPC 750 mg : P<0.001 (χ^2 検定 (片側))

3) vs OPZ 20 mg bid+AMPC 750 mg : P<0.001 (施設を層とした Mantel-Haenszel 検定)

AMPC の用量については、Treiber¹⁾が行った OPZ と抗菌剤の組み合わせによる2剤療法のメタアナリシスで、AMPC の1日用量を2 g 未満、2 g、2 g 超に分けた場合、用量依存的に *H. pylori* 除菌率は高くなった。

1) Treiber G, The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication. A cost-effectiveness analysis, *Am J Gastroenterol*, 1996, 91 (2), 246-257

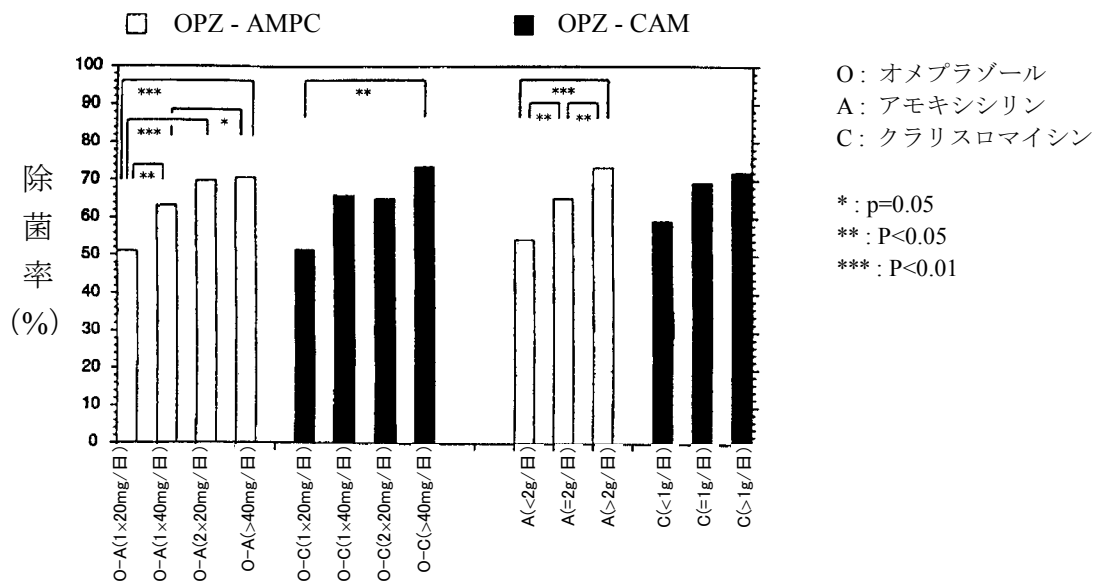


図1 OPZ と AMPC 又は CAM 併用における各薬剤の 1 日量と除菌率の関係¹⁾

また Caroli ら²⁾ が行った試験では、OPZ と AMPC の 2 剤療法において OPZ の用量を 20 mg 1 日 2 回に固定した場合、AMPC の 1 日量の増加 (1500~3000 mg) に伴い除菌率は有意に高くなった (51.2→78.9 %) (表 2)。

表2

OPZ	AMPC	除菌率
20 mg bid	500 mg tid	51.2 % (20/39 例)
20 mg bid	1000 mg bid	61.5 % (24/39 例)
20 mg bid	1000 mg tid	78.9 % (30/38 例)*

投与期間は 2 週間 * : P<0.01 (vs. 500 mg tid)

OPZ : オメプラゾール AMPC : アモキシシリン

bid : 1 日 2 回投与 tid : 1 日 3 回投与

また, Treiber¹⁾ が行った OPZ と抗菌剤の組み合わせによる 2 剤療法のメタアナリシスで、CAM の 1 日用量を 1 g 未満, 1 g, 1 g 超に分けた場合、用量依存的に *H. pylori* 除菌率は高くなった。

以上、海外臨床試験成績及びメタアナリシスの結果からみて、OPZ, AMPC, CAM はいずれも用量が増えるに従って *H. pylori* 除菌率が高くなることが示された。

1) Treiber G, The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication, A cost effectiveness analysis, *Am J Gastroenterol*, 1996, 91 (2), 246-257

2) Caroli A, et al., Eradication of *Helicobacter pylori* infections; Is a double therapy still suitable? *Gut*, 1995, 37 (suppl. 1), A85

一方, Lamouliatte ら¹⁾, Bazzoli ら²⁾ 及び Moayyedi ら³⁾ の臨床研究に基づき, OPZ を含む 3 剤療法での *H. pylori* 除菌率を検討する大規模な臨床試験 (MACH1 試験) が実施された。本試験では, OPZ+AMPC+CAM の組み合わせによる投与群として, OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の 1 週間投与群及び OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 500 mg/日の 1 週間投与群の 2 群が設定された。

その結果, いずれの 3 剤併用群も OPZ 単独群に比し有意に除菌率は高く, 最も除菌率が高かったのは OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日群の 96.4 % (106/110 例) であった。また, OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 500 mg/日群では 83.8 % (93/111 例) であり, 3 剤併用下での CAM の用量依存性が示された (p.419 表ト-14-1)。

また, 抗菌剤の感受性を検討した MACH2 試験 において OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の組み合わせ (OAC 群) は除菌率 93.7 % でかつ除菌失敗による新たな感受性の変化はなかったのに対し (0/3 例), AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日 (AC 群), MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日 (MC 群), OPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日 (OMC 群) の組み合わせにおいて, 除菌率は各々 26.0 %, 69.0 %, 86.6 % と OAC 群よりも低く (p.281, 表ト-7-5), 除菌失敗による CAM 耐性獲得 (投与前; 感受性→投与後; 中間又は耐性) が, 3 つの治療法を合計すると 102 例中 12 例にみられた (p.283, 表ト-7-9)。本結果から感受性菌を確実に除菌することが, 除菌失敗による二次耐性獲得のリスク軽減にも重要であることが示されている。

安全性については, 3 剤併用群の有害事象発現頻度は OPZ 単独群と比較し高かったが, ほとんどの有害事象は治験薬の中止に至るものではなかった。また, 3 剤併用群で因果関係を否定しえなかった重篤な有害事象は OPZ 40 mg/日+MNZ 800 mg/日+CAM 500 mg/日群の 1 例のみであり, いずれの投与群も忍容性に問題はないと考えられた (p. 255: 「ト. 1. 1) (2) ① MACH1 試験」の項参照)。OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用 1 週間投与における有害事象発現率は CAM 500 mg/日投与群 (OAC250 群) で 43.8 % (56/128 例), CAM 1000 mg/日投与群 (OAC500 群) で 61.1 % (80/131 例) であり, 主な有害事象としては下痢, 腹痛等の消化器症状と味覚異常であった。また, その他の有害事象として皮膚・皮膚付属器障害があったがその発現率はそれぞれ 3.1 % (4/128 例) 及び 6.9 % (9/131 例) であった (p.264~265, 表ト-6-6 及び表ト-6-7)。発現率としては OAC500 群の方が高かったが, いずれも重篤でなくほとんどが投与中止に至るものではなかった。OAC500 群でみられた皮膚・皮膚付属器障害のうち投与中止に至ったものは 1 例 (そう痒性発疹) で, 治験薬中止 6 日後すみやかに回復し

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

ている。欧州における他の試験 での成績を加えた OAC500 群の有害事象発現率は 51.8 % (189/365 例) , 皮膚・皮膚付属器障害の発現率は 3.6 % (13/365 例) であり, OAC250 群とほぼ同様であった。これらの成績より, OAC500 群についても忍容性に問題となる範囲ではないと考えられた。

本試験の結果, OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日 (除菌率 96.4 %) は OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 500 mg/日 (除菌率 83.8 %) よりも高い除菌率を示し、十分に高い除菌率が得られていることから, 更にこれ以上の用量は必要ないと考えられた。

以上のことから, 海外において忍容性に問題がない範囲でより確実な除菌を行うことが重要であるとの認識に基づき, 1 回 OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 500 mg の 1 日 2 回, 1 週間投与が, *H. pylori* 除菌療法において有効な用法・用量であるとされ, 世界各国で承認されている。

(2) 国内の用法・用量設定について

海外においては OPZ 20~80 mg/日と AMPC 1500 mg の 2 剤療法では, OPZ の用量依存性は認められたものの, 除菌率は 14.0~59.4 % と十分な効果が得られなかったこと, OPZ と AMPC 又は CAM の 2 剤療法のメタアナリシスにおいて AMPC は 2000 mg/日前後で除菌率に有意な差が見られているが, CAM では 1000 mg/日前後で除菌率は用量依存的ではあるものの有意な差がなかった (p.485, 図 1) ことから, OPZ+AMPC+CAM の 3 剤療法において CAM の用量の検討が行われた (p.255, MACH 1 試験)。

その結果, OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 500 mg/日 (OAC250 群) では除菌率 83.8 % (93/111 例, 95 %信頼区間: 77~91 %) , OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日 (OAC500 群) では 96.4 % (106/110 例, 95 %信頼区間: 93~100 %) と両群間に有意な差がみられた。このことから海外においては OPZ+AMPC+CAM の 3 剤療法では OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の用量が承認されている。

前述の如く海外の臨床試験における除菌率及び安全性が日本人に対して外挿可能と考えられたことから (p.42: 「イ. 3.2) (5) 外国における成績を使用可能であると判断した根拠及びブリッジングのまとめ」の項参照), ブリッジングを目的に日本人における OPZ+AMPC+CAM の 3 剤療法による臨床試験を計画した。投与群は 年 月の医薬品機構相談の結果を踏まえ以下の考えに基づき設定した。

海外における OPZ を使用した *H. pylori* 除菌に関する豊富な臨床試験成績とのブリッジングを目的として, 海外における承認用量を高用量群として設定した。OPZ と 2 種の抗菌剤の 3 剤併用療法については, 海外において MACH1 試験をはじめとした大規模な無作為化二重盲検比較試験が実施され豊富な臨床データがある。その中でも OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の 1 週間投与は, 最も主要な承認用法用量として各国で認められ, 除菌

療法として広く使用されている。今回、この主要承認用量を高用量群として設定し、MACH1試験をはじめとする海外臨床試験における同用量群と除菌率、安全性に差がないことを示すことができれば、欧米人での臨床試験成績を日本人に外挿することが可能であると考えた。

さらに日本とスウェーデンの共同研究であるSJHP試験において、スウェーデン人OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日の1週間投与に対し、日本人OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の1週間投与と抗菌剤の投与量を少なくしたが、その除菌率は同程度で両群90%以上の高い除菌率であった(p.409, 表ト-13-4)。このことから日本人においては抗菌剤の投与量を少なくしても十分な除菌率が得られると考え、日本人における至適用量をOPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の1週間投与として低用量群を設定した。本用量が除菌療法として臨床的に有用である基準として設定した除菌率の95%信頼区間の下限が70%を超えることを示すことができれば、日本人において除菌可能であることが検証できると考えた。なお、MACH1試験でOAC250群とOAC500群で有意な差が見られていることから、日本人において更なる低用量の検討は必要ないと判断した。

本試験の目的は、低用量群として設定した日本人における至適用量の有効性及び安全性を確認すること、高用量群として設定した海外承認用量での日本人における有効性及び安全性が海外試験と差がないことを確認して海外試験成績が外挿可能であることを示すことである。

その結果、除菌率は低用量群で78.8% (89/113例, 95%信頼区間: 70.1~85.9%)、高用量群で83.0% (93/112例, 95%信頼区間: 74.8~89.5%)であった。両群ほぼ同程度の除菌率が得られ、両群とも信頼区間の下限が70%を超えていた。この結果を海外のOPZ+AMPC+CAM 3剤療法の除菌率と比較した。比較にあたり、海外の臨床試験においては除菌判定に最も感度の高いUBTを取り入れているが、陽性の判定基準を $\Delta^{13}\text{C} > 5\%$ としており、一方国内で承認されているUBTの検査薬の判定基準の場合 $\Delta^{13}\text{C} \geq 2.5\%$ となっているため、国内でのUBTの判定基準を海外の臨床試験の基準である $\Delta^{13}\text{C} > 5\%$ に補正し除菌率を算出した(図2)。

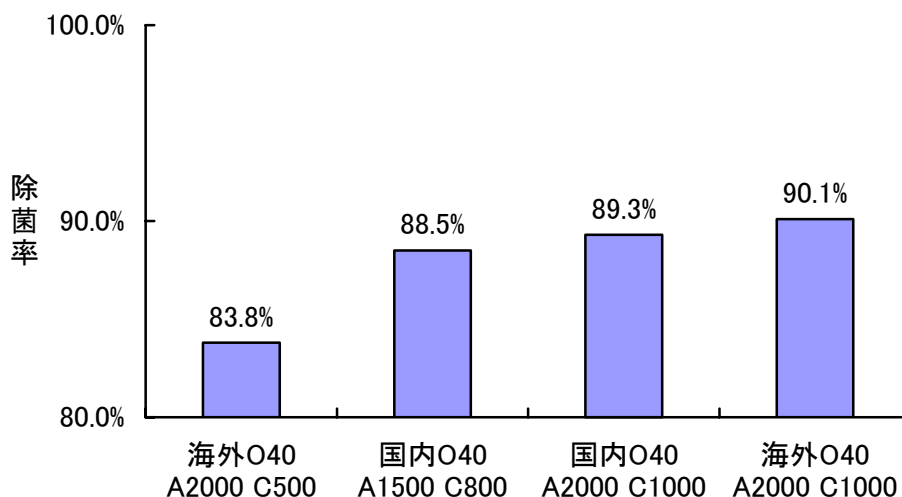


図2 抗菌剤用量別除菌率 (O:OPZ, A:AMPC, C:CAM, mg/日)

海外 O40A2000C500 : MACH1 試験 (p.419, 表ト-14-1)

海外 O40A2000C1000 : MACH1, MACH2, DU-MACH, GU-MACH 試験の平均 (p.421, 表ト-14-4)

抗菌剤の用量が AMPC 2000 mg/日, CAM 500 mg/日においても 80 %以上の除菌率であるが, AMPC 1500 mg/日, CAM 800 mg/日以上で 90 %程度の除菌率が得られており, OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日で除菌率はほぼ最大に達した。抗菌剤 2 剤の用量を上げることによる著しい除菌率の上昇は認められず, また国内第Ⅲ相試験において除菌失敗例における二次耐性獲得例は各群 1 例ずつであった (p.389, 表ト-12-17)。このことから日本人においては OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日投与群で十分な除菌効果があり, かつ AMPC 2000 mg/日+CAM1000 mg/日に増量してもわずかな除菌率の上昇にとどまると考えられ, これ以上の用量は必要ではないと考えられた。また, 日本人で実施された臨床薬理試験から, 抗菌剤が作用する胃粘液層での低用量群と高用量群の抗菌剤濃度を測定した結果, 低用量群においても MIC₉₀を十分超える量の薬剤が存在することが確認され, 日本人においては抗菌剤の投与量を AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日まで少なくとも十分な除菌効果が得られることを裏付けるデータが得られている (p.135, 表ホ-18)。

一方, 国内第Ⅲ相試験における有害事象発現率は低用量群で 66.4 % (75/113 例), 高用量群で 61.6 % (69/112 例), 投与中止例が低用量群 1.8 % (2/113 例), 高用量群 0.9 % (1/112 例) と高用量群の有害事象発現率及び中止率が低い値を示したが, 重篤な有害事象は両群ともに見られなかった (表 3)。除菌率と同様に, 有害事象発現率及び最も発現頻度の高い下痢・軟便について海外の臨床試験と比較した (p.437, 表ト-15-1)。

表3 抗菌剤用量別有害事象発現率

投与量	海外		国内	
	O40 A2000 C500	O40 A1500 C800	O40 A2000 C1000	海外 O40 A2000 C1000
投与期間	1 週間	1 週間	1 週間	1 週間
症例数	128	113	112	365
有害事象発現例数	56 (43.8 %)	75 (66.4 %)	69 (61.6 %)	189 (51.8 %)
下痢・軟便発現例数	36 (28.1 %)	47 (41.6 %)	42 (37.5 %)	105 (28.8 %)
重篤な有害事象 発現例数	0	0	0	0
有害事象による 投与中止例数	2 (1.6 %)	2 (1.8 %)	1 (0.9 %)	12 (3.3 %)

O : OPZ, A : AMPC, C : CAM, mg/日

有害事象発現率は海外よりも国内の試験において高かったが、重篤な有害事象はすべての用量で見られていない。投与中止に至った症例は、海外の OPZ 40 mg/日+AMPC 2000 mg/日+CAM 1000 mg/日でやや高く、他の用量では同程度であった。従って忍容性の面からは、表 3 の各投与群とも問題ないと考えられた。

以上の成績より忍容性が確保できる範囲において高い除菌率を得られ、除菌率がほぼ定常に達するとの考えから、OPZ 40 mg/日+AMPC 1500 mg/日+CAM 800 mg/日の 1 週間投与が妥当と判断した。