

衛研発 第 3482 号
平成 14 年 9 月 25 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] ユービット錠 100mg

[一般名] 尿素 (^{13}C)

[申請者名] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 6 月 28 日 (製造承認申請)

[申請区分] 1-(5) 新剤型医薬品

[分子式] $^{13}\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$

[本 質] 日本名 : ^{13}C -尿素
英 名 : ^{13}C -urea

[特記事項] なし

[審査担当部] 審査第三部

審査結果

平成 14 年 9 月 25 日

[販売名] ユービット錠 100mg

[一般名] 尿素 (^{13}C)

[申請者名] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 6 月 28 日 (製造承認申請)

[審査結果] 医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の
の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断
し、医薬品第一部会で報告されることが妥当と判断した。

<効能・効果>

ヘリコバクター・ピロリの感染診断

<用法・用量>

通常、成人には、尿素 (^{13}C) として 100mg (1 錠) を空腹時に経口投与する。

[標準的な ^{13}C -尿素呼気試験法]

- (1) ユービット錠 100mg の服用前に呼気を採取する。
- (2) ユービット錠 100mg (1 錠) をつぶしたりせず、空腹時に水 100mL とともに嚙まずに速やかに (5 秒以内に) 嚥下する。
- (3) 服用後左側臥位の姿勢を 5 分間保ち、その後は座位の姿勢を保つ。
- (4) ユービット錠 100mg 服用後 20 分に呼気を採取する。
- (5) 服用前と服用後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比) を測定し、その変化量 ($\Delta^{13}\text{C}$) を算出し判定する。

審査報告(1)

平成 14 年 8 月 20 日作成

1. 品目の概要

- [販売名]: ユービット錠 100mg
[一般名]: 尿素 (^{13}C)
[申請者]: 大塚製薬株式会社
[申請年月日]: 平成 13 年 6 月 28 日 (製造承認申請)
[申請時剤型・含量]: 1 錠中に尿素 (^{13}C) 100mg を含むフィルムコート錠
[申請時効能・効果]: ヘリコバクター・ピロリの感染診断
[申請時用法・用量]: 尿素 (^{13}C) として 100mg (1 錠) を 100mL の水とともに経口投与する。

[標準的な ^{13}C -尿素呼気試験法]

- (1) ユービット錠 100mg の服用前に呼気を採取する。
- (2) ユービット錠 100mg 1 錠 (尿素 (^{13}C) 100mg 含有) を水 100mL とともに、空腹時に服用する。
- (3) 服用後左側臥位の姿勢を 5 分間保ち、その後は座位の姿勢を保つ。
- (4) ユービット錠 100mg 服用 15~30 分後に呼気を採取する。
- (5) 服用前と服用後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比) を測定し、その変化量 ($\Delta^{13}\text{C}$) を算出し判定する。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略 イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ユービット錠 100mg (以下、本剤) は大塚製薬で開発された尿素 (^{13}C) 100mg を含むフィルムコート錠であり、ヘリコバクター・ピロリ (以下、*H. pylori*) 感染診断法の 1 つである ^{13}C -尿素呼気試験に用いられる。 ^{13}C -尿素呼気試験の原理は、内服した尿素 (^{13}C) が胃内に存在する *H. pylori* が有するウレアーゼにより分解されて生じる二酸化炭素 ($^{13}\text{CO}_2$) が血液を介して速やかに呼気中に排泄されることを利用し、呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 濃度を測定することで胃内 *H. pylori* を検出するものである。既に尿素 (^{13}C) の顆粒製剤である「ユービット®」が 1999 年 6 月に製造承認され、2000 年 11 月から販売されている。「ユービット®」は用時に水に溶解して服用することから、口腔内常在菌の持つウレアーゼの影響を受け偽陽性を呈する可能性があることが臨床薬理試験において示され、服用直後に口腔内を洗浄する必要

があった。しかし、臨床現場においては、「服用後直ちに口腔内を水で2~3回洗浄して吐き出し、口腔内に残存する尿素 (^{13}C) を排除する」を遵守することが困難な場合が予想されたことから、うがいの必要がない製剤として本剤が開発された。

本剤については、規格及び試験方法、安定性試験、健康成人男子（「ユービット®」による ^{13}C -尿素呼気試験で *H. pylori* 陰性 14 例及び陽性 6 例の計 20 例）を対象に口腔内洗浄の影響を探索的に評価する臨床薬理試験及び第Ⅲ相試験が国内で実施され、これらの成績をもって今般、本剤の製造承認申請がなされたものである。

なお、尿素 (^{13}C) 製剤は諸外国で承認されており、尿素 (^{13}C) を有効成分として含有し、同一の効能・効果をもつ製剤として、本邦では前述の顆粒剤「ユービット®」（大塚製薬株式会社、1999年6月承認）の他、錠剤「ピロニック®錠 100mg」（大日本製薬株式会社、2001年8月承認）が既に承認されている。

本申請内容は、既承認の顆粒剤「ユービット®」にフィルムコート錠（新剤型）を追加するものである。また、用法・用量（標準的な ^{13}C -尿素呼気試験法）も「ユービット®」から変更されている。仮に本剤が申請のとおり承認された場合は、本剤が口腔内洗浄を必要としない初めての製剤となる。本剤の海外での開発は行なわれていない。

ロ、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤「ユービット®錠 100mg」は、1錠中に有効成分として尿素 (^{13}C) 100mg を含有するフィルムコート錠である。

製剤の規格試験項目として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、質量偏差試験、崩壊試験、純度試験（ ^{13}C 純度）及び含量（液体クロマトグラフ法）が設定されている。

審査センターは、今回実施された錠剤の臨床試験において用いられた質量分析装置及び赤外分光分析装置と顆粒剤の臨床試験（「ユービット®末、ユービット®」承認申請資料）で用いられた各装置の異同、並びに装置が異なる場合にはその性能の差異を説明するよう申請者に求めた。それに対して、申請者から以下の回答が提出された。すなわち、質量分析装置については、今回実施された臨床試験で用いられた装置は顆粒剤の臨床試験で用いたものと同一であり、その測定感度（ $\Delta^{13}\text{C}\text{‰}$ ）は 0.156‰、再現性（ $\delta^{13}\text{C} - 27.33\text{‰}$ のサンプルガスを用いて検討）は、日内測定での標準偏差が 0.046‰、日差測定での標準偏差が 0.022‰であった。赤外分光分析装置については、錠剤の臨床試験と顆粒剤の臨床試験で異なる装置が用いられており、錠剤の臨床試験で用いられた装置の検出感度（ $\Delta^{13}\text{C}\text{‰}$ ）は 0.3‰、再現性（ $\Delta^{13}\text{C} 5.45\text{‰}$ の呼気サンプルを用いて検討）は、日内測定での標準偏差が 0.26‰以下、日差測定での標準偏差が 0.14‰以下であり、一方、顆粒剤の臨床試験で用いられた

装置の測定感度 ($\Delta^{13}\text{C}\%$) は 0.61%、再現性 ($\Delta^{13}\text{C}$ 6.4%の標準ガスを用いて検討) は、日内測定での標準偏差が 0.23%、日差測定での標準偏差が 0.06%であり、今回の臨床試験で用いられた赤外分光分析装置では検出感度が改善されているとされた。審査センターは、この回答を了承した。

審査センターは、製剤の規格試験項目として、溶出試験ではなく崩壊試験を設定した妥当性について、具体的なデータを示しながら詳細に説明するよう申請者に求めた。それに対して、申請者から、劣化品を含めた本剤の崩壊時間と経時的な溶出率のデータが整理して示された上で、①溶出率が低下した試料では崩壊の遅延がみられること、②崩壊に伴って溶出率が上昇し、崩壊が完了したと判断される時点では溶出も完了していること、③原薬は水に極めて溶けやすく、その溶解性に pH 依存性はみられないこと、の 3 点からみて、本剤は崩壊律速の製剤であると判断され、本剤の品質を規定するためには、診断のための呼気採取時間より十分短い崩壊時間を規格として設定することが適当であると判断したとの回答が得られた。審査センターは、この回答を了承した。

その他、審査センターは、本剤の規格及び試験方法の整備、崩壊試験における規格上限値の妥当性、本剤の長期保存試験で増加が認められたアンモニア（分解物。ハ項参照）について純度試験を規格として設定しなかった妥当性等について、申請者に説明を求めたところ、いずれについても適切な説明及び対応がなされたことから、これらを了承した。

以上の審査の結果、審査センターは、製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤に関して、最終包装形態（アルミ SP 包装／紙箱）で① $50\pm 2^\circ\text{C}$ 、なりゆき湿度における苛酷試験（暗所、6 カ月）、② $60\pm 2^\circ\text{C}$ 、なりゆき湿度における苛酷試験（暗所、3 カ月）、③ $40\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ における加速試験（暗所、6 カ月）、④ $25\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60\pm 5\%\text{RH}$ における長期保存試験（暗所、36 カ月）が実施された。また、開放したガラスシャーレに保存した状態で、① $25\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $93\pm 5\%$ における苛酷試験（暗所、3 日）、② $25\pm 2^\circ\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ における苛酷試験（暗所、10 日）、③室温、なりゆき湿度における苛酷試験（近紫外・白色蛍光灯、照度 3,000 ルクス、強度 $50\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 、25 日）が実施された。

本剤の長期保存試験においては、分解物であるアンモニアの増加が認められた以外は、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。以上の結果から、最終包装形態の製剤は、通常の流通条件下で長期間安定であると判断され

た。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された資料の概略

既承認製剤（「ユービット[®]」：UBT）では、用時水に溶解して服用するため服用直後に口腔内を洗浄する必要があることから、今般、服用直後の口腔内洗浄を省略できるフィルムコート錠である UBT 錠が新たに開発され申請された。本申請においては、臨床薬理試験（添付資料ト-1）及び第Ⅲ相試験（添付資料ト-2）成績が提出された。

（1）臨床薬理試験（添付資料ト-1）

¹³C-尿素呼気試験法において、口腔内洗浄の有無による影響を検討する目的で、呼気中 ¹³CO₂ 濃度の変化量（ $\Delta^{13}\text{C}$ ）を指標とした臨床薬理試験が 年 月に行われた。既承認製剤（UBT）により *H. pylori* 感染の判定（20 分後の $\Delta^{13}\text{C}$ 値が 2.5‰ 以上を陽性と判定）が行われた健康成人男子 48 例について UBT により感染判定を行い、治験責任医師が不適格と判断した 7 例を除いた 41 例（*H. pylori* 陰性 29 例及び *H. pylori* 陽性 12 例）から抽選で選択した 20 例（*H. pylori* 陰性 14 例及び *H. pylori* 陽性 6 例）を対象に、口腔内洗浄「実施」先行群と口腔内洗浄「非実施」先行群 2 群に分け（それぞれ *H. pylori* 陰性 7 例及び *H. pylori* 陽性 3 例）、6～8 日間隔の 2 期 2 用法交差比較試験が非盲検で実施された。

本剤 100mg を単回経口投与後（以下、「本剤が投与」とされている場合は本剤が空腹時に速やかに水 100mL とともに服用されることを示す）、各呼気採取時間（投与後 5 分、10 分、15 分、20 分及び 30 分）の $\Delta^{13}\text{C}$ が測定され、20 分後の $\Delta^{13}\text{C}$ 値

が UBT による判定と同様に 2.5%以上であれば陽性と判定された。なお、対象とされた 20 例すべてが有効性及び安全性の解析対象とされた。

H. pylori 陰性症例では、各呼気採取時間における口腔内洗浄「実施」群及び口腔内洗浄「非実施」群の $\Delta^{13}\text{C}$ 値はそれぞれ $-0.51\sim 1.26\%$ 及び $-0.29\sim 1.07\%$ であったことから、すべての症例で陰性と判定され、また、 $\Delta^{13}\text{C}$ 値は両群で差がなかったことから、口腔内洗浄の影響はないとされた。*H. pylori* 陽性症例では、口腔内洗浄に関わらず 20 分後の $\Delta^{13}\text{C}$ 値は $6.89\sim 43.69\%$ であり、すべての症例が陽性と判定された。なお、15 分以降の $\Delta^{13}\text{C}$ 値は 5.25% 以上であった。

有害事象の発現や臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上から、本剤は安全性に問題なく、また、服用後の口腔内洗浄は不要であるとされた。

(2) 第Ⅲ相試験 (添付資料ト-2)

本剤の *H. pylori* 感染診断能の臨床的有効性及び対照薬 (UBT) との同等性を評価する目的で多施設共同 2 期 2 剤交差比較試験が非盲検下で実施された。対象は上部消化管疾患が疑われ内視鏡検査を実施予定の患者とされた。治験期間は 年 月～ 年 月であった。

登録された 260 例が本剤先行群 (I 群)、対照薬先行群 (II 群) の 2 群に分けられ、FDA 判定基準案 (95) [3 生検法 (培養法、組織鏡検法及び迅速ウレアーゼ試験) を組み合わせた基準、Division of anti-infective drug products: Points to consider; Clinical development and labeling of anti-infective drug products, March 1995 Addendum (draft) *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease Indication #25] により *H. pylori* 感染判定が行われた。同意取得の不遵守 1 例 (I 群) を除く 259 例が、安全性解析対象とされた。中止例 3 例 (I 群 1 例及び II 群 2 例、いずれも内視鏡生検が未実施で、生検法による *H. pylori* 感染判定ができなかった症例) を除く治験完了例 256 例が有効解析対象 (最大解析対象集団) とされ、さらに、治験薬投与順序の逸脱例 1 例が除外され、255 例が有効性評価可能対象集団とされた。なお、FDA 判定基準案 (95) により 255 例中の 131 例が *H. pylori* 感染者、124 例が *H. pylori* 非感染者と判定された。本剤又は対照薬服用後 20 分の $\Delta^{13}\text{C}$ 値が 2.5% 以上の場合は、陽性と判定された。

有効性解析対象 A は UBT 錠試験 (I 群又は II 群にかかわらず、本剤が投与された試験を UBT 錠試験、対照薬 UBT が投与された試験を UBT 試験と略す) の評価可能例とされ、UBT 錠試験実施法の逸脱のあった II 群の 1 例を除く 254 例であった。有効性解析対象 B は UBT 試験の評価可能例とされ、呼気試験実施間隔の逸脱のあった I 群の 2 例、UBT 服用法の逸脱のあった I 群の 1 例、UBT 試験で判定不能であった I 群の 1 例を除く 251 例であった。有効性解析対象 C は両試験の比較が

可能な症例とされ、250例であった。有効性解析対象Aと有効性解析対象Bにより本剤と対照薬の *H. pylori* 感染診断能がそれぞれ評価され、有効性解析対象CにおけるUBT錠試験とUBT試験の成績により本剤とUBTの同等性が評価された。

1) UBT錠試験の *H. pylori* 感染診断能の評価

FDA判定基準案(95)による判定を基準としたUBT錠試験の *H. pylori* 診断能は、感度97.7% (95%信頼区間: 93.4~99.5)、特異度98.4% (95%信頼区間: 94.3~99.8) 及び正診率98.0% (95%信頼区間: 95.5~99.4) であった。なお、本第Ⅲ相試験ではUBT錠試験の *H. pylori* 診断能について、FDA判定基準案(95)による判定を基準としてUBT錠試験の正診率の推定値が95%以上であり、かつ正診率の両側95%信頼区間の下限が90%以上であることをもってUBT錠が有効であるとするとされていた。

FDA判定基準案(95)の判定と一致しなかった5症例のうち3例(症例番号 - 、症例番号 - 及び症例番号 -)は、本剤では陰性であったが偽陰性とされ、他の2例(症例番号 - 及び症例番号 -)は、本剤の判定では陽性であったが偽陽性とされている。症例番号 - は、UBT試験陽性かつUBT錠試験陰性かつFDA判定基準案(95)陽性(培養法陽性、組織鏡検法陽性及び迅速ウレアーゼ試験陰性)で、UBT試験陽性(20分後の $\Delta^{13}\text{C}$ 値8.87‰)であったが迅速ウレアーゼ試験陰性であったことから、胃内に生息する *H. pylori* のウレアーゼ活性が低いと推定されている。症例番号 - 及び症例番号 -

は、UBT試験陽性かつUBT錠試験陰性かつFDA判定基準案(95)陽性(培養法、組織鏡検法及び迅速ウレアーゼ試験すべて陽性)で、また、UBT試験陽性(20分後の $\Delta^{13}\text{C}$ 値は、それぞれ15.27‰、27.71‰)であったことから、UBT錠(本剤)が胃内で十分停滞せず、通過した可能性が考えられている。一方、偽陽性例の2例(症例番号 - 及び症例番号 -)はUBT試験及びUBT錠試験による判定で陽性であった。症例番号 - は、UBT試験陽性かつUBT錠試験陽性かつFDA判定基準案(95)陰性(培養法陰性、組織鏡検法陽性及び迅速ウレアーゼ試験陰性)で、組織鏡検法で *H. pylori* の存在が確認されており陽性の可能性が示唆されている。症例番号 - は、UBT試験陽性かつUBT錠試験陽性かつFDA判定基準案(95)陰性(培養法陰性、組織鏡検法陰性及び迅速ウレアーゼ試験判定不能)であった。

また、生検法(培養法、組織鏡検法及び迅速ウレアーゼ試験)の各判定を基準としたUBT錠試験の *H. pylori* 感染診断能が評価された。培養法では、感度97.7% (95%信頼区間: 93.4~99.5)、特異度97.6% (95%信頼区間: 93.2~99.5) 及び正診率97.6% (95%信頼区間: 94.9~99.1) であった。組織鏡検法では、感度97.0% (95%信頼区間: 92.4~99.2)、特異度98.2% (95%信頼区間: 93.8~99.8) 及び正診率97.5% (95%信頼区間: 94.7~99.1) であった。迅速ウレアーゼ試験では、

感度 98.4% (95%信頼区間：94.3~99.8)、特異度 96.0% (95%信頼区間：91.0~98.7) 及び正診率 97.2% (95%信頼区間：94.3~98.9) であった。

FDA 判定基準案 (95) による判定を基準とした UBT 試験の *H. pylori* 診断能は、感度 97.7% (95%信頼区間：93.3~99.5)、特異度 97.6% (95%信頼区間：93.0~99.5) 及び正診率 97.6% (95%信頼区間：94.9~99.1) であった。6 例が FDA 判定基準案 (95) の判定と一致せず、そのうち 4 例 (症例番号 - 、症例番号 - 、症例番号 - 及び症例番号 -) は、FDA 判定基準案 (95) 及び UBT 錠試験による判定のいずれにも一致しなかった。残り 2 例 (症例番号 - 及び症例番号 -) は UBT 錠試験と一致したが、FDA 判定基準案 (95) とは一致しなかった。

2) UBT 錠試験と UBT 試験の *H. pylori* 感染診断能の同等性の評価

UBT 試験の判定結果を基準とした UBT 錠試験の *H. pylori* 感染診断能は、感度 96.9% (95%信頼区間：92.1~99.1)、特異度 97.6% (95%信頼区間：93.0~99.5) 及び正診率 97.2% (95%信頼区間：94.3~98.9) であり、事前に同等と評価することの基準として定められていた「正診率の推定値が 95%以上であり、かつ正診率の両側 95%信頼区間の下限が 90%以上」であったことから、同等と評価されている。両試験の結果不一致は 7 例で、うち 3 例 (症例番号 - 、症例番号 - 及び症例番号 -) は、FDA 判定基準案 (95) 及び UBT 試験による判定と一致せず、UBT 錠試験では陰性であったことから偽陰性と考えられた。残り 4 例 (症例番号 - 、症例番号 - 、症例番号 - 及び症例番号 -) は、FDA 判定基準案 (95) と一致したが UBT 試験と一致しなかった。そのうちの 3 例 (症例番号 - 、症例番号 - 及び症例番号 -) は UBT 試験が陰性であり結果的に偽陰性、1 例 (症例番号 -) は UBT 試験陽性かつ UBT 錠試験陰性かつ FDA 判定基準案 (95) 陰性 (3 生検法いずれも陰性) であり、UBT 試験は陽性であったが偽陽性の症例とされた。

3) 同等性評価の補足的解析

同等性評価の補足的解析を行うため、有効性解析対象 C (250 例) において、UBT 錠の正診率から UBT の正診率を引いた正診率の差及びその両側 95%信頼区間を算出 (McNemar 検定の信頼区間法) すると、正診率の差は 0.4%、その両側 95%信頼区間は -1.7~2.5% であった。

4) UBT 錠試験の各呼気採取時間における *H. pylori* 感染診断能

有効性解析対象 A (254 例) において、UBT 錠試験の各呼気採取時間 (投与後 5 分、10 分、15 分、20 分及び 30 分) における正診率は、5 分で 79.5% (95%信頼区間：74.0~84.3)、10 分で 96.1% (95%信頼区間：92.9~98.1)、15 分で 97.6% (95%信頼区間：94.9~99.1)、20 分で 98.0% (95%信頼区間：95.5~99.4) 及び 30 分で 98.0% (95%信頼区間：95.5~99.4) であった。呼気採取時間の臨床有効

時間は10分以降と考えられたが、10分は感度92.3% (95%信頼区間:86.3~96.3)と低かったこと及び呼気採取時間15~30分における正診率が95%以上であることから、有効な呼気採取時間は15~30分と考えられた。

また、有効性解析対象A (254例) 及びUBT試験の有効性解析対象B (251例) において、UBT錠試験とUBT試験の呼気反応曲線 ($\Delta^{13}\text{C}$ の経時変化) の比較が行われた。UBT錠試験の $\Delta^{13}\text{C}$ の平均±標準偏差及び最小値~最大値は、FDA判定基準案(95)により*H. pylori*感染と判定された130例において、投与後5分でそれぞれ $6.92 \pm 9.55\%$ 及び $-2.63 \sim 53.27\%$ 、10分で 21.74 ± 19.08 及び $0.45 \sim 88.16\%$ であり、15分で $30.88 \pm 24.59\%$ 及び $0.68 \sim 144.13\%$ 、20分で $35.76 \pm 29.96\%$ 及び $0.90 \sim 198.72\%$ 、30分で $32.73 \pm 27.50\%$ 及び $1.30 \sim 156.60\%$ であった。FDA判定基準案(95)により*H. pylori*非感染例と判定された124例において、投与後5分でそれぞれ 0.15 ± 0.24 及び $-0.57 \sim 0.92\%$ 、10分で 0.14 ± 0.24 及び $-0.37 \sim 1.40\%$ 、15分で $0.24 \pm 0.46\%$ 及び $-0.40 \sim 3.36\%$ 、20分で $0.35 \pm 0.60\%$ 及び $-0.51 \sim 5.76\%$ 、30分で $0.54 \pm 0.72\%$ 及び $-0.13 \sim 6.07\%$ であり、10分以降で*H. pylori*感染例と*H. pylori*非感染例に乖離が認められた。一方、UBT試験の $\Delta^{13}\text{C}$ の平均±標準偏差及び最小値~最大値は、FDA判定基準案(95)により*H. pylori*感染と判定された128例において、投与後5分でそれぞれ 20.17 ± 14.67 及び $1.53 \sim 64.02\%$ 、10分で 30.84 ± 22.04 及び $1.34 \sim 111.54\%$ 、15分で $35.23 \pm 27.35\%$ 及び $1.33 \sim 175.17\%$ 、20分で $36.38 \pm 31.47\%$ 及び $1.36 \sim 264.47\%$ 、30分で $31.87 \pm 23.96\%$ 及び $1.81 \sim 149.20\%$ であった。FDA判定基準案(95)により*H. pylori*非感染と判定された123例において、投与後5分で 1.74 ± 1.66 及び $-0.15 \sim 9.47\%$ 、10分で 0.77 ± 0.61 及び $-0.18 \sim 3.81\%$ 、15分で $0.72 \pm 0.66\%$ 及び $-0.08 \sim 5.20\%$ 、20分で $0.72 \pm 0.79\%$ 及び $-0.21 \sim 5.97\%$ 、30分で $0.76 \pm 0.65\%$ 及び $-0.41 \sim 4.50\%$ であり、10分以降で*H. pylori*感染例と*H. pylori*非感染例に乖離が認められた。

5) 赤外分光法 (IR) と質量分析法 (MS) の比較

有効性解析対象A (254例) 及び同B (251例) において、各呼気採取時間の $\Delta^{13}\text{C}$ 値がIRとMSとで比較可能であった2542ポイントについて解析され、IRのMSへの回帰式は、 $Y = 0.9822X - 0.0809$ であった。相関係数は、 $r = 0.99989$ (Pearsonの積率相関)、 $r = 0.97489$ (Spearmanの順位相関) であり、IRの測定値はMSの測定値とよく一致したとされ、IRを用いても実施可能とされた。

6) 安全性の検討

有害事象 (自他覚症状及び臨床検査値異常変動) は、I群25例36件 (19.4%)、II群16例23件 (12.3%)、計41例59件 (15.8%) に認められた。本剤との関連性が否定されなかった有害事象 (自他覚症状及び臨床検査値異常変動) は、I群5例6件 (3.9%) 及びII群2例2件 (1.5%) の計7例8件 (2.7%) であった。そのうち、有害事象 (臨床検査値異常変動) は9例11件に認められた。死亡例、重篤

な有害事象は認められなかった。中止症例は1例(症例番号 - 、3□歳男性)で、出血性胃潰瘍を発症し、プロトンポンプ阻害剤による治療が適当と判断され、中止された。

有害事象(自他覚症状)の内訳は、胃腸障害19例(7.3%) (軽度15例及び中等度4例であり、中等度のものは上腹部痛・嘔吐1例、上腹部痛1例、出血性胃潰瘍1例及び逆流性食道炎1例であった)が主であり、本剤との因果関係が否定できなかった有害事象(自他覚症状)は、胃腸障害3例4件(腹部膨満1例2件、下痢1例、軟便1例)であった。いずれも軽度で、無処置にて回復した。

有害事象(臨床検査値異常変動)の内訳は、白血球減少2件、白血球増加1件、ヘマトクリット値減少1件、血中カリウム増加2件及び血中尿素増加5件であった。本剤との関連性が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常変動)は、4例4件(血中カリウム増加2例、白血球減少1例及び白血球増加1例)であった。いずれも軽度で、無処置にて回復した。

重要な有害事象(重要な有害事象の定義:臨床検査値が異常変動と判定され、その異常値がグレード2段階以上の悪化またはグレード3に相当する臨床検査値異常の場合)とされ本剤との関連性が否定されなかった症例は1例(症例番号 -)であり、当該症例は7□歳男性で、血中カリウム4.9から5.8mEq/Lへとグレードが2段階上昇(グレード0から2へ上昇)したが、経過観察にて11日後に正常値に復した(心電図所見不明)。

なお、有害事象(臨床検査値異常変動:臨床検査において異常変動「有」と判定され、医療上好ましくない事象と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合)と判断されていないが、臨床検査値の異常変動(事前検査で正常であったものが事後検査で異常になった臨床検査値)のうち、白血球減少20例、血中カリウム増加11例、BUN上昇11例と比較的頻度が高かった。しかし、大きな問題はないとされている。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、以下の事項を中心に審査した。

(1) 口腔内洗浄の必要性について

本剤の特徴は、口腔内常在菌が有するウレアーゼ活性の影響を受けるUBTと異なり、服用後の口腔内洗浄が省略できることとされている。審査センターは、臨床薬理試験(ト-1)において口腔内洗浄の有無による $\Delta^{13}\text{C}$ 値への影響を検討するために、*H. pylori*陰性例14例及び陽性例6例で十分な症例数とした根拠の説明を申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。UBTの臨床薬理試験では口腔内洗浄の影響は9

例で検討されており、同規模程度での実施という観点から、対象例数は陰性 14 例及び陽性 6 例で十分と判断した。この臨床薬理試験に基づき、第Ⅲ相試験を多数例で実施した結果、FDA 判定基準案 (95) により *H. pylori* 非感染と判定された 124 例において、口腔内常在菌の影響が最も大きい呼気採取時間 5 分での $\Delta^{13}\text{C}$ の最大値は 0.92‰であり、同 10 分での $\Delta^{13}\text{C}$ の最大値は 1.40‰とカットオフ値以下であった。このことから、本剤は服用直後の口腔内洗浄を省略しても、口腔内常在菌の影響を受けないことが検証されたと考える。

以上から、審査センターは、臨床薬理試験の検討症例数が不十分であった可能性があり、症例数の設定根拠も不十分であると考え、臨床薬理試験結果を踏まえ投与後の口腔内洗浄を行わずに実施された第Ⅲ相試験においても、同様な成績が得られていることから、口腔内洗浄は不要で差し支えないと考えている。しかし、48 例から 20 例の選択は *H. pylori* 感染の判定結果が判明してから行われていることから、バイアスがかかった可能性は否定できず、症例選択の妥当性に疑問を持っており、専門協議を踏まえ、最終判断したいと考えている。

(2) 本剤の有用性及び本剤上市後の UBT の存在意義について

本剤を UBT (顆粒剤) と比較した場合の有用性について、申請者は本剤は「口腔内洗浄が不要である」ことであるとしている。審査センターは、今般提出された申請資料から、UBT (服用後の口腔内洗浄は必須) と服用後の口腔内洗浄を行わない本剤 (フィルムコート錠) による *H. pylori* 感染の判定は同等と判断されたことから、UBT と比較した場合の本剤の有用性は「服用後の口腔内洗浄が不要である」ことであると考え。このため、仮に本剤が承認・上市された後の UBT の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、錠剤が嚥下困難な高齢者の他に、胃切除患者 (早期胃癌症例も含めても感染診断及び除菌療法を行う場合があり、胃が一部切除されていると錠剤が溶解する前に胃を通過するような可能性がある。) 及び小児 (長期感染と胃癌との発症の関連性を根拠に感染診断が行われると考えられ、また用量の変更が可能である。) 等に UBT を使用しなければならない場合が少なからずあり、本剤市販後も UBT の市販継続は必要であると考えたと回答した。

審査センターは、仮に本剤が承認・上市された場合は、ほとんどの症例で UBT から本剤に置き換わると考えている。しかし特定の患者には UBT の必要性も想定されることから、本剤の嚥下困難な程の高齢者及び小児の *H. pylori* の感染診断の必要性も含めて、UBT の存在意義について専門協議の議論を踏まえて判断したいと考えている。

(3) MS と IR の相関性について

IRによる呼気中 $\Delta^{13}\text{C}$ の測定結果は、MSによる測定結果とよく一致し、IRを用いても測定可能としていることに関して、審査センターは、MSとIRとの相関を明らかにした上で、MSとIRそれぞれについてROC曲線を作成し、至適呼気採取時間及びカットオフ値を設定する必要があると考え、1) 低濃度領域（カットオフ値付近）におけるMSとIRの相関性、2) 呼気採取時間を服用後15～30分と幅を持たせて設定したことの妥当性及び3) 設定されたカットオフ値の妥当性について、申請者に説明を求めた。

1) 低濃度領域（カットオフ値付近）におけるMSとIRの相関性について

申請者は、以下のように回答した。MS及びIRで測定した $\Delta^{13}\text{C}$ 値が10%以下であった1560ポイント、並びに $\Delta^{13}\text{C}$ 値が5%以下であった1388ポイントにおけるIRのMSへの相関は、それぞれ、 $Y=0.9813X-0.0675$ 及び相関係数 $r=0.99215$ （Pearsonの積率相関）、 $Y=0.9821X-0.0678$ 及び相関係数 $r=0.95433$ （Pearsonの積率相関）であった。以上から、低濃度領域（カットオフ値付近）も含めて、IRによる測定値はMSによる測定値とよく一致したとされ、IRを用いても測定可能と考えた。

審査センターは、以上の回答を了承した。

2) 呼気採取時間（判定時間）について

呼気採取時間（判定時間）を本剤服用後15～30分と幅を持たせて設定可能としたことの妥当性について、申請者は以下のように説明した。カットオフ値を2.5%と設定すると、服用10分後の感度はMS及びIRでそれぞれ92.3%及び93.1%と両測定法とも低かったため、至適呼気採取時間としなかった。呼気採取時間15分、20分及び30分における両測定法による正診率の差は1%未満であった。呼気採取時間15分における感度はMSで96.9%、IRでは96.2%であったことから、20～30分のみならず、15分でも十分診断可能と考えた。また、FDA判定基準案(95)により*H. pylori*感染と判定された130例のうち本剤服用10分後の判定で陰性となった5例中2例については、15～30分においては陽性となり、FDA判定基準案(95)の診断と一致したことから、至適呼気採取時間は15～30分と考えた。また、呼気採取時間が15分で行えればUBTの場合より5分短く、患者及び医療現場にとって有益であることから、至適呼気採取時間は15～30分と考えた。

審査センターは、呼気採取時間に関して、第Ⅲ相試験の成績からは、感度及び特異度の観点から至適呼気採取時間は20～30分であると考えられること及び医療現場での利便性等を踏まえると本剤の呼気採取時間は20分が適切と考える。更に臨床現場において本剤がUBTに全面的に置き換わらない場合は、UBT（呼気採取時間：20分）との相違による医療現場での混乱を勘案する必要があり、その場合においても呼気採取時間は20分が適切であると考えているが、この点については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考えている。

3) カットオフ値について

第Ⅲ相試験の成績等から、本剤の至適カットオフ値は 2.0‰とされているにもかかわらず、実施計画書において 2.5‰と設定した妥当性について、申請者は以下のように回答した。MS 及び IR のいずれの方法を用いた場合においても至適カットオフ値は 1.0～2.0‰であり、治験実施計画書に定めたカットオフ値 2.5‰より低かったが、至適カットオフ値（1.0～2.0‰）での正診率は呼気採取時間は投与後 5 分を除いていずれも 95%以上（98.0～98.8%）であった。しかし、臨床薬理試験において、*H. pylori* 陰性症例の $\Delta^{13}\text{C}$ の最大値は 1.26‰であったこと、第Ⅲ相試験の *H. pylori* 非感染症例の $\Delta^{13}\text{C}$ は、呼気採取時間 20 分以降で、平均+2（標準偏差）が 1.5‰以上であったことから、カットオフ値 1.0～1.5‰は低すぎ、至適カットオフ値は 2.0‰と考えた。また、カットオフ値 2.0‰と 2.5‰での正診率を比較した結果、呼気採取時間 10～30 分ではその差が 1.5%以下であったこと、カットオフ値が 2.5‰でも正診率は MS 96.1%及び IR 96.5%以上であり、十分な診断能を有すると考えた。さらに、UBT と本剤でカットオフ値を変えることにより、医療機関あるいは検査センターが使用した製剤を誤って委託／受託した場合、誤判定を招くおそれがあることから、UBT と同じカットオフ値を使用することが妥当と考えた。

審査センターは、カットオフ値 2.0‰と 2.5‰での正診率の差はごく僅かであること、医療現場の実情、測定誤差及び UBT との整合性を勘案し、本剤のカットオフ値を 2.5‰に設定しても差し支えないと考えているが、本剤が UBT に全面的に置き換わる場合は、2.0‰とすることが妥当と思われる。カットオフ値の妥当性については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 本剤によって偽陰性が生じるケースについて

審査センターは、本剤は錠剤であることから、用時水に溶解して服用する UBT と異なり胃内で十分停滞せず、通過する可能性があり、その場合は UBT による診断が陽性でなおかつ実際に *H. pylori* 陽性の症例であっても陰性と判断される可能性が今般提出された第Ⅲ相試験（上部消化器疾患が疑われ内視鏡検査を実施予定の患者を対象）の成績より示唆されていることから、本剤を用いた場合のみ陰性と判断される場合及びその頻度を含めた説明及び添付文書等への情報提供の必要性について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤が胃内で十分停滞せず通過してしまったことによる可能性以外に、本剤の溶解が遅くなり呼気反応が遅れたことも考えられるが、本剤及び UBT による偽陰性の発現頻度はいずれも 2.3%であることから、これらの理由で偽陰性の発現頻度が高くなるとは考えていない。むしろ、胃内のウレアーゼ活性が低いことにより偽陰性になることが考えられ、UBT の承認申請時に提出した第Ⅲ相試験成績では、1.8%（*H. pylori* 感染 165 例中 3 例）の偽陰性が生

じたことから、偽陰性の発生頻度は 2%前後と推定した。すでに、「使用上の注意」「診断上の注意」(5)には、偽陰性の発生頻度に関する情報を記載していることから、更なる追加記載は必要ないとする。

審査センターは、¹³C-尿素呼気試験は「平成 12 年 10 月 31 日保険発第 180 号厚生省保険局医療課長通知」にあるように、除菌前（対象は内視鏡検査又は造影検査において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の確定診断がなされた患者のうち *H. pylori* 感染が疑われる患者）の感染診断及び除菌後の除菌判定に用いる検査法 5 種類（通常は培養法、組織鏡検法、迅速ウレアーゼ、抗体測定又は ¹³C-尿素呼気試験のいずれか 1 つにより判定する）の 1 つとされており、非侵襲性及び簡便性から汎用されると考えられることから、本剤により偽陰性と判定される場合について添付文書に情報提供することは必須と考えられる。今般提出された第Ⅲ相試験成績によれば本剤及び UBT において 2.3%の偽陰性が報告されていることから、その内容を反映し、更に「本剤は錠剤であることから、胃内で十分停滞せず通過した場合や胃内での本剤の溶解が遅くなり呼気反応が遅れる場合等により、陰性と判定される可能性があるため、胃切除を受けた症例や胃内容物が存在する状況での投与を避けること」等の必要な情報を添付文書に記載する必要があると考えている。

(5) 臨床検査値の異常変動について

審査センターは、有害事象と判断されていない臨床検査値の異常変動（カリウム増加、白血球の増減、BUN 上昇）について、どのような安全性の検討をしたか、申請者に尋ねた。

申請者は、採血時の技術的要因や生理的変動で説明がつき、特段の症状を示さなかったことから、更なる検討は行わなかったと回答した。

審査センターは、本臨床試験において、臨床検査値の変動に関する申請者による安全性の検討が不十分であった可能性はあるものの、現時点においては添付文書へ記載するだけの根拠が十分とは言い難く、また、UBT の市販後安全性定期報告ではアナフィラキシーショック 1 例、嘔吐 3 例及び血清カリウムの異常変動 1 例等が報告されているが（平成 11 年 6 月 16 日～13 年 12 月 17 日）、発現症例数及び因果関係から使用上の注意の改訂に至るような特段の問題点は現時点では認められていないことから、仮に本剤が承認された場合は、市販後における安全性成績等を踏まえて対応することで差し支えないとする。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施し

た結果、特に問題は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

総合評価

審査センターは、提出された承認申請資料を検討した結果、本剤の安全性には特段の問題はなく、また、本剤を速やかに水 100mL とともに服用する場合は服用後に口腔内洗浄を行わなくても口腔内常在菌による影響はないと判断し、本剤を承認して差し支えないと考えているが、カットオフ値及び呼気採取時間についての専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告(2)

平成 14 年 9 月 25 日

[販 売 名]: ユービット錠 100mg
[一 般 名]: 尿素 (^{13}C)
[申請年月日]: 平成 13 年 6 月 28 日 (製造承認申請)
[申 請 者]: 大塚製薬株式会社

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を以下のとおり報告する。

(1) 口腔内洗浄の必要性について

審査センターは、本剤の臨床薬理試験の症例数の設定根拠が不十分であり、症例数が十分でなかった可能性及び臨床試験の症例選択時にバイアスがかかった可能性を否定できないと考えるが、口腔内洗浄を行わずに実施された第Ⅲ相試験において、「ユービット®」(UBT)と同様な成績が得られていることから、本剤を速やかに水 100mL とともに服用すれば口腔内洗浄の必要はないと判断した。しかしながら、本剤は水 100mL 中に投入すると 5~8 秒でフィルムコートが剥離し始めることを勘案し、「本剤をつぶしたりせず、噛まずに速やかに(5 秒以内に)嚥下する」旨を添付文書に記載する必要があると判断し、用法・用量欄の標準的な ^{13}C -尿素呼気試験法及び適用上の注意の項に反映させた。

(2) 本剤の有用性及び本剤上市後の UBT の存在意義について

審査センターは、本剤が嚥下困難な患者等、UBT が必要な患者が存在することも踏まえ、本剤上市後も UBT の存在意義はあると判断した。

(3) 質量分析(MS)と赤外分光法(IR)の相関性について

審査センターは、IR による呼気中 $\Delta^{13}\text{C}$ の測定結果は、MS による測定結果とよく一致し、IR を用いても測定可能と考えるが、呼気採取時間については、第Ⅲ相試験の成績からは感度及び特異度の観点より、至適呼気採取時間は 20~30 分であると考えられること及び UBT (呼気採取時間: 20 分) との相違による医療現場での混乱等を勘案し、呼気採取時間は本剤服用後 20 分が適切であると判断した。

一方、カットオフ値については、カットオフ値 2.0% と 2.5% での正診率の差はごく僅かであること及び UBT との整合性等を勘案し、本剤のカットオフ値を 2.5% に

設定することが妥当であると審査センターは判断した。

(4) 本剤によって偽陰性が生じるケースについて

審査センターは、本剤は錠剤であることから、用時水に溶解して服用する UBT と異なり胃内で十分停滞せず通過する可能性や本剤の溶解が遅くなり呼気反応が遅れる等により、UBT による診断が陽性でなおかつ実際に *H. pylori* 陽性の症例であっても陰性と誤って判断される可能性が示唆されていることから、「本剤は錠剤であることから、胃内で十分停滞せず通過する場合や本剤の溶解が遅くなり呼気反応が遅れること等により、陰性と判定される可能性があるため、胃切除を受けた患者等への投与には注意すること」を添付文書に記載する必要があると判断し、診断上の注意の項に反映させた。

2. 総合評価

以上の審査の結果、審査センターは、提出された承認申請資料について、本剤の用法・用量を以下のように改めた上で本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で報告されることが妥当であると判断した。なお、本剤の再審査期間は「ユービット末[®]、ユービット[®]」の残期間（平成 17 年 6 月 15 日まで）が妥当であると判断する。

用法・用量：通常、成人には、尿素 (¹³C) として 100mg (1 錠) を空腹時に経口投与する。

[標準的な ¹³C-尿素呼気試験法]

- (1) ユービット錠 100mg の服用前に呼気を採取する。
- (2) ユービット錠 100mg (1 錠) をつぶしたりせず、空腹時に水 100mL とともに嚙まずに速やかに (5 秒以内に) 嚥下する。
- (3) 服用後左側臥位の姿勢を 5 分間保ち、その後は座位の姿勢を保つ。
- (4) ユービット錠 100mg 服用後 20 分に呼気を採取する。
- (5) 服用前と服用後の呼気中 ¹³CO₂ (¹³CO₂/¹²CO₂ 比) を測定し、その変化量 (Δ¹³C) を算出し判定する。