

審査報告書

平成 18 年 12 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①オメプラール錠 10、同錠 20 ②オメプラゾン錠 10mg、同錠 20mg ③パセトシンカプセル、同錠 250 ④サワシリンカプセル、同錠 250 ⑤アモキシシリンカプセル「トーワ」 ⑥クラリス錠 200 ⑦クラリシッド錠 200mg
[一 般 名]	①②オメプラゾール ③④⑤アモキシシリン ⑥⑦クラリスロマイシン
[申 請 者]	①アストラゼネカ株式会社 ②三菱ウェルファーマ株式会社 ③協和醸酵工業株式会社 ④アステラス製薬株式会社 ⑤東和薬品株式会社 ⑥大正製薬株式会社 ⑦アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 14 日
[剤型・含量]	①1 錠中にオメプラゾール 10mg または 20mg 含有するフィルムコート錠 ②1 錠中にオメプラゾール 10mg または 20mg 含有するフィルムコート錠 ③パセトシンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）または 250mg（力価）を含有するカプセル剤 パセトシン錠 250：1 錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有するフィルムコート錠 ④サワシリンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）または 250mg（力価）を含有するカプセル剤 サワシリン錠 250：1 錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有する素錠 ⑤1 カプセル中にアモキシシリン 250mg（力価）含有するカプセル剤 ⑥1 錠中にクラリスロマイシン 200mg（力価）含有するフィルムコート錠

[効能・効果]

⑦1錠中にクラリスロマイシン 200mg (力価) 含有するフィルムコート錠

①②

- ・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

③④⑤

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑥⑦

1.一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

〈適応症〉

- ・表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症
- ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- ・肛門周囲膿瘍
- ・咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
- ・尿道炎
- ・子宮頸管炎
- ・感染性腸炎
- ・中耳炎、副鼻腔炎
- ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2.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ウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

〈適応菌種〉

本剤に感性的のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

〈適応症〉

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ウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[用法・用量]

①②

・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

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。

・逆流性食道炎

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。

・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

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200mg（力価）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。

③④⑤

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

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。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・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

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。

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。

- ・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
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。

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。

⑥⑦

1. 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 400mg (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。

2. 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ウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 日 800mg (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、*in vitro* でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 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。

3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

- ・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

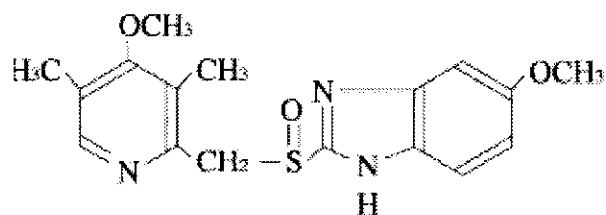
通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価)、アモキシシリンとして 1 回 750mg (力価) 及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

- ・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
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。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。

[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[化学構造]

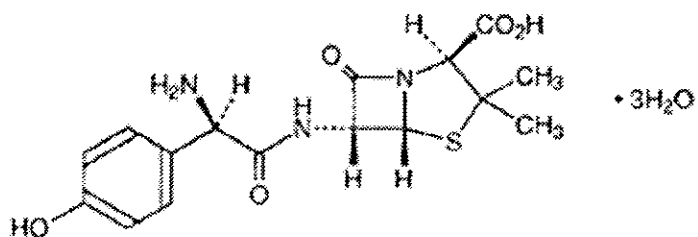
<オメプラゾール>



分子式：C₁₇H₁₉N₃O₃S

分子量：345.42

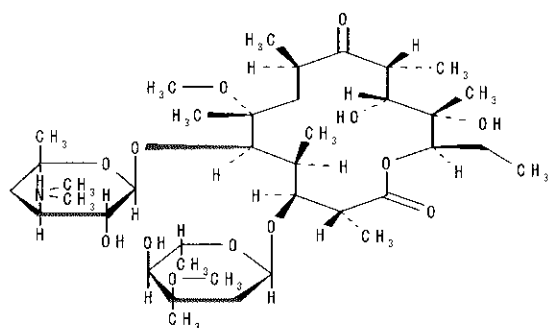
<アモキシシリン>



分子式：C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O

分子量：419.45

<クラリスロマイシン>



分子式：C₃₈H₆₉NO₁₃

分子量：747.95

化学名：

<オメプラゾール>

(日本名) (RS)-5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]-スルフィニル}ベンズイミダゾール

(英名) (RS)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]benzimidazole

<アモキシシリン>

(日本名) (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセチルアミノ]-3,3-ジメチル-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 三水和物

(英名) (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

<クラリスロマイシン>

(日本名) (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロ-ヘキソピラノシロキシ)-3-(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*-メチル-α-L-リボヘキソピラノシロキシ)-11,12-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-9-オキソペンタデカン-13-オリド

(英名) (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 12 月 26 日作成

- [販 売 名] ①オメプラール錠 10、同錠 20
②オメプラゾン錠 10mg、同錠 20mg
③パセトシンカプセル、同錠 250
④サワシリンカプセル、同錠 250
⑤アモキシシリンカプセル「トーワ」
⑥クラリス錠 200
⑦クラリシッド錠 200mg
- [一 般 名] ①②オメプラゾール
③④⑤アモキシシリン
⑥⑦クラリスロマイシン
- [申 請 者] ①アストラゼネカ株式会社
②三菱ウェルファーマ株式会社
③協和醸酵工業株式会社
④アステラス製薬株式会社
⑤東和薬品株式会社
⑥大正製薬株式会社
⑦アボット ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 2 月 14 日
- [審 査 結 果] ・ 提出された資料より、クラリスロマイシン 400mg/日を用いたオメプラゾール/アモキシシリン/クラリスロマイシン併用療法の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌に対する有効性は確認できたと判断する。
・ 安全性についても特段の問題は検出されておらず、大きな問題は無いと判断した。
・ クラリスロマイシンの推奨用量に関しては、*H.pylori* の耐性化とクラリスロマイシンの用量との関係に関する知見や *H.pylori* 除菌療法に関する知見等も踏まえた上で、随時、検討し、400mg/日と 800mg/日のいずれを推奨すべきかについては引き続き検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ①②
・ 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

③④⑤

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑥⑦

1.一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

〈適応症〉

- ・表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症
- ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- ・肛門周囲膿瘍
- ・咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
- ・尿道炎
- ・子宮頸管炎
- ・感染性腸炎
- ・中耳炎、副鼻腔炎
- ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2.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ウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

〈適応症〉

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ウム・
アビウムコンプレックス（MAC）症

3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症
〈適応菌種〉

本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ
〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[用法・用量]

①②

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
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。
- ・逆流性食道炎
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。
- ・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
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200mg（力
価）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。

③④⑤

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

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。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・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
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。
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。
- ・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
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。

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。

⑥⑦

1.一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（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。

2.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ウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（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、*in vitro* でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）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。

3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

・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

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。

・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

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。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。

審査報告（1）

平成 18 年 11 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①オメプラール錠 10、同錠 20 ②オメプラゾン錠 10mg、同錠 20mg ③パセトシンカプセル、同錠 250 ④サワシリンカプセル、同錠 250 ⑤アモキシシリンカプセル「トーワ」 ⑥クラリス錠 200 ⑦クラリシッド錠 200mg
[一 般 名]	①②オメプラゾール ③④⑤アモキシシリン ⑥⑦クラリスロマイシン
[申 請 者]	①アストラゼネカ株式会社 ②三菱ウェルファーマ株式会社 ③協和醗酵工業株式会社 ④アステラス製薬株式会社 ⑤東和薬品株式会社 ⑥大正製薬株式会社 ⑦アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 14 日
[剤型・含量]	①1 錠中にオメプラゾール 10mg または 20mg 含有するフィルムコート錠 ②1 錠中にオメプラゾール 10mg または 20mg 含有するフィルムコート錠 ③パセトシンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）または 250mg（力価）を含有するカプセル剤 パセトシン錠 250：1 錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有するフィルムコート錠 ④サワシリンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）または 250mg（力価）を含有するカプセル剤 サワシリン錠 250：1 錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有する素錠 ⑤1 カプセル中にアモキシシリン 250mg（力価）含有するカプセル剤 ⑥1 錠中にクラリスロマイシン 200mg（力価）含有するフィルムコート錠 ⑦1 錠中にクラリスロマイシン 200mg（力価）含有するフィルムコート錠

[申請時効能・効果] ①②

・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

③④⑤

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑥⑦

1.一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

〈適応症〉

- ・表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症
- ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- ・肛門周囲膿瘍
- ・咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
- ・尿道炎
- ・子宮頸管炎
- ・感染性腸炎
- ・中耳炎、副鼻腔炎
- ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2.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ウ

ム・アビウムコンプレックス (MAC) 症

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)

〈適応症〉

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ウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症

3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[申請時用法・用量] ①②

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
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。
- ・逆流性食道炎
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。
- ・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
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 200mg (力価) 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 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

③④⑤

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

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。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・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
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。

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。

- ・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

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。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。

⑥⑦

1.一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（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。

2.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ウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（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、*in vitro* でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）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。

3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

- ・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

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。

- ・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

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。

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。

（下線部が今回の申請箇所）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*、以下、*H.pylori*) は、主に胃粘液及び胃粘膜に生息する微好気性細菌である。1983年に Warren と Marshall によって *H.pylori* が慢性胃炎患者の胃粘膜から初めて分離培養され、その後の研究により、*H.pylori* は胃・十二指腸潰瘍の病態に大きく関わっていることが明らかにされた。現在、*H.pylori* 除菌治療は、胃・十二指腸潰瘍の再発抑制に有用な標準的治療法と考えられている。

H.pylori 除菌治療はプロトンポンプ阻害剤 (PPI) と抗菌薬 2 剤を組み合わせた 3 剤併用除菌療法が主流であり、本邦ではランソプラゾール (以下、LPZ) とアモキシシリン (以下、AMPC)、クラリスロマイシン (以下、CAM) の 3 剤併用除菌療法が 2000 年 9 月に、オメプラゾール (以下、OPZ) と AMPC、CAM の 3 剤併用除菌療法が 2002 年 4 月に承認されている。

今般の申請は、OPZ、AMPC、CAM の 3 剤併用除菌療法 (以下、OAC) の初回承認時において、以下の理由により、CAM 400mg/日と CAM 800mg/日の有効性及び安全性の検証を目的とした市販後臨床試験の実施が求められ (平成 14 年 2 月 1 日付 衛研発第 2129 号 審査報告書)、その結果を踏まえ、用法・用量の一部変更承認申請されたものである。

- ①参考資料として提出されたスウェーデン・日本国際多施設共同研究 (SJHP 試験) において、日本人における CAM 400mg/日 (以下、OAC 400 群) と CAM 800mg/日 (以下、OAC 800 群) では、*H.pylori* 除菌率が同程度 (OAC 400 群 : 92.9%、OAC 800 群 : 95.8%) であり、有害事象発現頻度は、CAM 400mg/日の方が低い (OAC 400 群 : 46.4%、OAC 800 群 : 56.0%) という結果が得られていること
- ②既承認の LPZ、AMPC、CAM の 3 剤併用による、*H.pylori* 除菌療法において、CAM の用法・用量は、「通常 CAM 400mg/日、必要に応じて CAM 800mg/日まで増量可」とされていること
- ③CAM 400mg/日と CAM 800mg/日の間で耐性菌の発現率や、耐性菌に対する有効率に差があるという明確な証拠はないこと

OPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用除菌療法については、英国で 1995 年 12 月に、米国では 1998 年 6 月に承認されており、2006 年 11 月現在、世界 50 カ国で承認されている。なお、用法・用量については、日本を除く全ての国で OPZ 40mg/日 + AMPC 2000mg/日 + CAM 1000mg/日の 1 日 2 回投与であり、投与期間は米国のみ 10 日間投与、その他の国々では 1 週間投与で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請における評価資料として、国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）1 試験、参考資料として、国内第Ⅲ相試験（試験 GOM3531）1 試験が提出された。

(1) 第Ⅳ相市販後臨床試験（評価資料、試験 GOM3541、試験期間：2003 年 5 月～2004 年 4 月）

H.pylori 陽性（迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性）の消化性潰瘍（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍）患者（癒痕期<潰瘍ステージが崎田・三輪分類で S₁～S₂ の症例>の患者）を対象に、OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 400mg/日群（以下、OAC400 群）と OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日群（以下、OAC800 群）の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量として、OAC400 群は OPZ 20mg/回、AMPC 750mg/回、CAM 200mg/回をそれぞれ 1 日 2 回経口投与することとされ、OAC800 群は OPZ 20mg/回、AMPC 750mg/回、CAM 400mg/回をそれぞれ 1 日 2 回経口投与することとされた。また、投与期間 1 週間が除菌療法期と設定され、投与終了 6 週間（観察期）後に評価が行われた。

治験薬が投与された 288 例（OAC400 群 143 例、OAC800 群 145 例）が Full Analysis Set（FAS）とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。FAS のうち、試験薬服薬不遵守、併用禁止薬の使用、検査の欠損等の理由により OAC400 群 17 例、OAC800 群 38 例が除外され、233 例（OAC400 群 126 例、OAC800 群 107 例）が Per Protocol Set（PPS）とされた。

有効性について、主要評価項目である *H.pylori* 除菌率【注：1 週間（除菌療法期）経口投与し、投与終了 6 週間（観察期）後に評価することとされた。除菌判定は、培養検査、組織学的検査、及び ¹³C-尿素呼気試験のうちどれかひとつでも陽性と判定された場合は *H.pylori* 陽性とされ、全ての検査で陰性の場合を *H.pylori* 陰性とされた。】は、OAC400 群 81.1%（116/143 例、90%信頼区間：74.9～86.3%）、OAC800 群 80.0%（116/145 例、90%信頼区間：73.7～85.3%）であり、OAC400 群、OAC800 群ともに 90%信頼区間の下限値は、事前に設定した 70%（機構注：*Helicobacter pylori* 治験ガイドライン（日本消化器病学会編集・発行 1995）の有効基準から申請者が設定）を超えていた。また、本試験の OAC800 群の *H.pylori* 除菌率は、既

に実施された国内第Ⅲ相臨床試験（試験 GOM3531）における本試験の OAC800 群と同じ用量である OAC800 群の *H.pylori* 除菌率 78.8%（89/113 例、95%信頼区間：70.1%～85.9%）と同程度であった。

副次評価項目での結果は以下のとおりであった。

1) 部分集団での比較

① 胃潰瘍・十二指腸潰瘍別除菌率

胃潰瘍患者における *H.pylori* 除菌率（FAS 対象例）は、OAC400 群 86.3%（63/73 例、90%信頼区間：77.9～92.4%）、OAC800 群 77.1%（54/70 例、90%信頼区間：67.4～85.1%）であった。十二指腸潰瘍患者における *H.pylori* 除菌率（FAS 対象例）は、OAC400 群 75.7%（53/70 例、90%信頼区間：65.8～83.9%）、OAC800 群 82.7%（62/75 例、90%信頼区間：73.9～89.4%）であった。胃潰瘍患者においては、OAC400 群の *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群に比べて高かったが、十二指腸潰瘍患者においては、OAC400 群の *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群に比べて低かった。これは、胃潰瘍患者の OAC800 群及び十二指腸潰瘍患者の OAC400 群では、CAM に「耐性」と判定された症例の割合が高かったこと（胃潰瘍患者：OAC400 群 4.1%、OAC800 群 15.7%、十二指腸潰瘍患者：OAC400 群 24.3%、OAC800 群 16.0%）が関与していると考えられ、CAM に対する感受性が「中間」、「耐性」、「不明」と判定された症例を除外した場合、胃潰瘍・十二指腸潰瘍別及び用量群別のいずれの投与群においても *H.pylori* 除菌率は 80%を超えた。

② CYP2C19 遺伝子型別除菌率

FAS 対象例では、OAC400 群、OAC800 群とも、ホモ Extensive Metabolizer（EM）の *H.pylori* 除菌率が、他の遺伝子型に比較してやや低い傾向が認められた。PPS 対象例では、OAC400 群のホモ EM の *H.pylori* 除菌率がやや低かったが、OAC800 群のホモ EM の *H.pylori* 除菌率は、他の CYP2C19 の遺伝子型と同程度であった。

CYP2C19 遺伝子型別 *H. pylori* 除菌率（FAS、PPS）

投与群	遺伝子型	FAS	PPS
		<i>H. pylori</i> 除菌率	<i>H. pylori</i> 除菌率
OAC400 群	ホモ EM	73.8% (31/42 例)	73.7% (28/38 例)
	ヘテロ EM	86.1% (62/72 例)	85.9% (55/64 例)
	PM	81.5% (22/27 例)	82.6% (19/23 例)
	不明	50.0% (1/2 例)	100.0% (1/1 例)
OAC800 群	ホモ EM	75.0% (30/40 例)	85.2% (23/27 例)
	ヘテロ EM	82.8% (53/64 例)	83.7% (41/49 例)
	PM	82.5% (33/40 例)	83.9% (26/31 例)
	不明	0.0% (0/1 例)	- (0/0 例)

EM : Extensive Metabolizer、PM:Poor Metabolizer

③ 薬剤感受性別除菌率

a) AMPC に対する感受性別除菌率

FAS 対象例では、AMPC に対して除菌療法前に「感性」と判定された症例は、OAC400 群で 79.0% (113/143 例)、OAC800 群で 80.7% (117/145 例) であった。AMPC に対して除菌療法前に「感性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC400 群で 85.0% (96/113 例)、OAC800 群で 84.6% (99/117 例)、「感性以外」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC400 群で 65.5% (19/29 例)、OAC800 群で 60.7% (17/28 例) であった。

b) CAM に対する感受性別除菌率

FAS 対象例では、CAM に対して除菌療法前に「感性」と判定された症例は、OAC400 群で 85.3% (122/143 例)、OAC800 群で 84.1% (122/145 例) であった。CAM に対して除菌療法前に「感性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC400 群で 86.1% (105/122 例)、OAC800 群で 88.5% (108/122 例)、「耐性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC400 群で 50.0% (10/20 例)、OAC800 群で 34.8% (8/23 例) であった。

c) AMPC 及び CAM に対する感受性別除菌率

FAS 対象例では、両薬剤に「感性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC400 群で 89.1% (90/101 例)、OAC800 群で 90.2% (92/102 例) であった。OAC400 群及び OAC800 群に関わらず、両薬剤に対する感受性が「感性」であった症例では、*H.pylori* 除菌率が 90%程度であった。

FAS 対象例では、AMPC と CAM に対する感受性を比較した場合、AMPC に対する感受性が「感性」かつ CAM に対する感受性が「中間」、「耐性」と判定された症例における *H.pylori* 除菌率は OAC400 群で 50.0% (6/12 例)、OAC800 群で 46.7% (7/15 例) であった。AMPC に対する感受性が「感性以外」かつ CAM に対する感受性が「感性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は OAC400 群で 71.4% (15/21 例)、OAC800 群で 80.0% (16/20 例) であった。以上から、CAM に対する感受性が「中間」、「耐性」と判定された症例における *H.pylori* 除菌率の方がより低く、*H.pylori* 除菌率は AMPC に比べて CAM に対する感受性に影響を受けると考えられた。

2) 除菌失敗例における薬剤二次耐性獲得率の検討 (除菌判定で陽性となった OAC400 群 24 例、OAC800 群 24 例の除菌療法前後における薬剤感受性の変化)

除菌判定で陽性であっても、培養検査で陰性であった症例は、除菌療法後の薬剤感受性について「データなし」として取り扱われた。

除菌失敗例での AMPC に対する二次耐性獲得例 (除菌療法前は「感性」と判定されていたが、除菌療法後には「感性以外」と判定された症例) は、OAC400 群 9 例中 2 例及び OAC800 群 7 例中 2 例であった。除菌失敗例での CAM に対する二次耐性獲得

例（除菌療法前は「感性」と判定されていたが、除菌療法後には「中間」又は「耐性」と判定された症例）は、OAC400 群 6 例中 4 例及び OAC800 群 4 例中 2 例であった。

AMPC 及び CAM に対する二次耐性獲得例数はともに、OAC400 群と OAC800 群で大きな差はなかった。

除菌失敗例における CAM に対する感受性の変化 (FAS、PPS)

投与群	除菌療法前	FAS					PPS				
		除菌療法後				合計	除菌療法後				合計
		感性	中間	耐性	データなし		感性	中間	耐性	データなし	
OAC400 群	感性	2	0	4	8	14	2	0	4	8	14
	中間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耐性	1	0	9	0	10	1	0	8	0	9
OAC800 群	感性	2	0	2	8	12	1	0	1	4	6
	中間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耐性	0	0	9	3	12	0	0	8	3	11

安全性について、除菌療法期における有害事象発現率は、OAC400 群 46.9% (67/143 例、90%信頼区間：39.7～54.1%)、OAC800 群 52.4% (76/145 例、90%信頼区間：45.3～59.5%) であった。また、観察期における有害事象発現率は、OAC400 群 24.6% (35/142 例、90%信頼区間：18.8～31.3%)、OAC800 群 28.0% (40/143 例、90%信頼区間：21.8～34.8%) であった。

除菌療法期において、発現率が 5%以上であった有害事象は、OAC400 群で下痢 11.9%、軟便 11.2%、OAC800 群で軟便 21.4%、下痢 12.4%、味覚異常 12.4% であった。また、発現率が 5%以上であった副作用は、OAC400 群で下痢 11.9%、軟便 11.2%、OAC800 群で軟便 21.4%、下痢 12.4%、味覚異常 12.4% であった。下痢の発現率は、OAC400 群と OAC800 群で同程度であったが、軟便及び味覚異常の発現率は OAC800 群の方が高かった。観察期において、発現率が 5%以上であった有害事象は、OAC800 群の鼻咽頭炎 7.7%のみであり、OAC400 群では認められなかった。また、発現率が 5%以上であった副作用は、OAC400 群、OAC800 群のいずれの群においても認められなかった。

重篤な有害事象は 4 例（観察期の OAC400 群 1 例：胃癌、OAC800 群 3 例 5 件：食中毒、上腹部痛、大腿骨骨折（2 件）、開放創）に認められたが、いずれも観察期において発現したものであり、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 3 例に認められ、除菌療法期の OAC400 群 1 例 3 件（霧視、倦怠感、異常感）、OAC800 群 2 例（悪心、下痢）であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、治験薬の投与を中止することにより消失した。

臨床検査値異常について、投与前後（投与前と除菌療法終了時）の臨床検査値を比較した結果、OAC400 群及び OAC800 群ともに、統計学的に有意な好中球数減少、GOT (AST) 増加、GPT (ALT) 増加、Al-P 増加、LDH 増加、総ビリルビン減少、総コレステロール減少、尿糖陽性が認められた ($p < 0.05$ 、Wilcoxon 符号付順位検定)。OAC400 群

では、さらに赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好酸球数増加、リンパ球数増加、尿酸減少が認められ、OAC800 群では、血小板数減少、ナトリウム減少が認められた。治験薬投与終了後に、いずれかの項目が臨床的に意味のある変動（臨床検査値異常変動）であると判定された症例は、OAC400 群 7.9% (11/140 例)、OAC800 群 7.7% (11/142 例) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（副作用）は OAC400 群 6 例 (4.3%)、OAC800 群 5 例 (3.5%) でいずれも軽度であり、臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。

(2) 国内第Ⅲ相試験（参考資料、試験 GOM3531、試験期間：2000 年 5 月～2001 年 3 月）

H.pylori 陽性の消化性潰瘍患者（潰瘍ステージが崎田・三輪分類で S₁～S₂ の症例）を対象に、OPZ 40mg/日+AMPC 1500mg/日+CAM 800mg/日群（以下、OAC800 群）と OPZ 40mg/日+AMPC 2000mg/日+CAM 1000mg/日群（以下、OAC1000 群）の有効性（*H.pylori* 除菌率）及び安全性を比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

用法・用量として、OAC800 群は OPZ 20mg/回、AMPC 750mg/回、CAM 400mg/回をそれぞれ 1 日 2 回投与することとされ、OAC1000 群は OPZ 20mg/回、AMPC 1000mg/回、CAM 500mg/回をそれぞれ 1 日 2 回投与することとされた。また、投与期間 1 週間が除菌療法期と設定され、投与終了後 6 週間（観察期）後に評価が実施された。その後、潰瘍再発調査期として 24 週間の追跡調査が実施されることとされた。

治験薬が投与された 225 例全例（OAC800 群 113 例、OAC1000 群 112 例）が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。FAS のうち、除外基準違反等の解析除外理由に抵触した OAC800 群 4 例及び OAC1000 群 6 例を除外した 215 例（OAC800 群 109 例、OAC1000 群 106 例）が PPS（除菌）とされた。また、PPS（除菌）のうち、さらに OAC800 群 14 例及び OAC1000 群 9 例を除外した 192 例（OAC800 群 95 例、OAC1000 群 97 例）が PPS（再発）とされた。なお、年齢以外の両群の患者背景に、有意差は認められなかった。

有効性について、*H.pylori* 除菌率は、OAC800 群 78.8% (89/113 例、95%信頼区間：70.1～85.9%)、OAC1000 群 83.0% (93/112 例、95%信頼区間：74.8～89.5%) であった。OAC800 群、OAC1000 群とも、95%信頼区間の下限は事前に設定した *H.pylori* 除菌の判定基準である 70%（機構注：*Helicobacter pylori* 治験ガイドライン（日本消化器病学会編集・発行 1995）の有効基準から申請者が設定）を上回っていた。また、胃潰瘍患者における *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群 75.9% (44/58 例、95%信頼区間：62.8～86.1%)、OAC1000 群 75.4% (43/57 例、95%信頼区間：62.2～85.9%) であった。十二指腸潰瘍患者における *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群 81.8% (45/55 例、95%信頼区間：69.1～90.9%)、OAC1000 群 90.9% (50/55 例、95%信頼区間：80.0～97.0%) であった。

CYP2C19 遺伝子多型別の *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群のホモ EM81.8% (27/33 例)、ヘテロ EM74.2% (46/62 例)、PM88.9% (16/18 例)、OAC1000 群のホモ EM79.4% (27/34 例)、ヘテロ EM86.0% (49/57 例)、PM81.0% (17/21 例) であった。

AMPC に対して除菌療法前に「感性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群 80.4% (78/97 例)、OAC1000 群 86.0% (80/93 例) であったが、「感性以外」と判定さ