

れた症例では、OAC800 群 68.8% (11/16 例)、OAC1000 群 68.4% (13/19 例) と低かった。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、OAC800 群 85.4% (82/96 例)、OAC1000 群 91.4% (85/93 例) であったが、「耐性」と判定された症例では、OAC800 群 37.5% (6/16 例)、OAC1000 群 38.9% (7/18 例) と低かった。両方とも「感性」と判定された症例の *H.pylori* 除菌率は、OAC800 群 84.7% (72/85 例)、OAC1000 群 91.4% (74/81 例) であったが、AMPC で「感性以外」、CAM で「中間」、「耐性」と判定された症例では、OAC800 群 20.0% (1/5 例)、OAC1000 群 28.6% (2/7 例) と大きく低下した。また、AMPC のみに「感性以外」と判定された症例では、両方とも「感性」と判定された症例とほぼ同じ *H.pylori* 除菌率を示したが、CAM に対して「中間」、「耐性」と判定された症例では *H.pylori* 除菌率が低下した。

除菌失敗例における薬剤二次耐性獲得率は、AMPC については OAC800 群では除菌療法前に「感性」と判定された 7 例のうち 2 例 (28.6%) で、OAC1000 群では 5 例中 3 例 (60.0%) で「感性以外」と判定された。CAM については OAC800 群、OAC1000 群ともに、除菌療法前に「感性」と判定された 1 例のうち 1 例で新たに耐性が獲得された。

除菌後 6 カ月間 (24 週間) の潰瘍再発は、225 例中 16 例 (胃潰瘍: 11 例、十二指腸潰瘍: 5 例) であり、投与群別では OAC800 群で 113 例中 7 例、OAC1000 群で 112 例中 9 例、除菌判定時での除菌成功・失敗別では除菌成功群で 182 例中 9 例、除菌失敗群で 40 例中 7 例であった。

安全性について、除菌療法期に認められた有害事象発現率は、OAC800 群 66.4% (75/113 例)、OAC1000 群 61.6% (69/112 例) であった。発現率が 5%以上の有害事象は、OAC800 群で下痢 22.1%、軟便 18.6%、苦味 15.9%、OAC1000 群で下痢 22.3%、軟便 14.3%、苦味 15.2%、味覚異常 6.3%であった。除菌療法期に認められた副作用発現率は、OAC800 群 59.3% (67/113 例)、OAC1000 群 58.9% (66/112 例) であった。発現率が 5%以上の副作用は、OAC800 群で下痢 21.2%、軟便 18.6%、苦味 15.9%、OAC1000 群で下痢 21.4%、軟便 14.3%、苦味 15.2%、味覚異常 6.3%であった。

観察期に認められた有害事象発現率は、OAC800 群 19.6% (22/112 例)、OAC1000 群 18.9% (21/111 例) であった。発現率が 5%以上の有害事象は、OAC800 群には認められず、OAC1000 群で食道炎 5.4%が認められた。観察期に認められた副作用発現率は、OAC800 群 2.7% (3/112 例)、OAC1000 群 9.9% (11/111 例) であり、OAC800 群では、便秘、十二指腸炎、腹痛がそれぞれ 0.9%に認められ、OAC1000 群では、食道炎 4.5%、口角炎 1.8%、及び口内異常感、口内刺激、舌炎、頭重 (感)、膣カンジダ症がそれぞれ 0.9%に認められた。また、観察期終了時に、OAC800 群の重篤な有害事象として食道癌症例が認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。なお、有害事象による投与中止症例は、OAC800 群で 2 例 3 件 (めまい、睡眠障害、発熱)、OAC1000 群で 1 例 (下痢) に認められた。

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、OAC800 群、OAC1000 群ともに、統計学的に有意な好酸球数増加、GOT 増加、GPT 増加、LDH 増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少、総ビリルビン減少、アルブミン減少、総コレステロール減少が認められた ($p < 0.05$ 、Wilcoxon 符号付順位検定)。OAC1000 群では、さらに単球数増加、血小板数

増加、総蛋白減少、カリウム減少が認められた。

<機構における審査の概略>

機構は、主として、以下の点について審査を行った。

(1) OAC400 群の有効性について

国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）と国内第Ⅲ相試験（試験 GOM3531）の除菌判定は、ともに1週間（除菌療法期）経口投与し、投与終了後6週間（観察期）後に評価されている。また除菌判定方法は両試験ともに、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、全ての検査で陰性の場合を *H.pylori* 陰性としており、判定基準も同一であった。

国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）における *H.pylori* 除菌率は、FAS では 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%)、PPS では OAC400 群 81.7% (103/126 例、90%信頼区間：75.1～87.2%)、OAC800 群 84.1% (90/107 例、90%信頼区間：77.1～89.6%) であり、OAC400 群と OAC800 群の *H.pylori* 除菌率は同程度であった。これは、国内第Ⅲ相試験（試験 GOM3531）における OAC800 群及び OAC1000 群の *H.pylori* 除菌率（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%)）と比較しても遜色ない結果であり、機構は、CAM400 群と CAM800 群は、共に臨床的に意義のある *H.pylori* 除菌効果を有する用法・用量であると判断した。

潰瘍の部位による検討では、十二指腸潰瘍患者における *H.pylori* 除菌率は、OAC400 群で 75.7% (53/70 例、90%信頼区間：65.8～83.9%) であり、OAC800 群の 82.7% (62/75 例、90%信頼区間：73.9～89.4%) に比べて低かった。この理由として、申請者は、OAC400 群の十二指腸潰瘍患者に、CAMに「耐性」と判定された症例が多かったこと（OAC400 群 17/70 例 24.3%、OAC800 群 12/75 例 16.0%）が関与していると考察している。そこで、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すると、十二指腸潰瘍における *H.pylori* 除菌率は OAC400 群で 84.6% (44/52 例)、OAC800 群で 92.1% (58/63 例)、胃潰瘍における *H.pylori* 除菌率は OAC400 群で 87.1% (61/70 例)、OAC800 群で 84.7% (50/59 例) となり、いずれも 80%を超えていた。

機構は、十二指腸潰瘍患者における OAC400 群と OAC800 群の *H.pylori* 除菌率の差は、CAM の用量の違いの影響を受けているのではなく、各群の CAM 耐性菌を有する患者の割合の違いが影響しているとする申請者の説明を了承した。

(2) OAC400 群の安全性について

国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）における除菌療法期における有害事象発現率は、OAC400 群で 46.9% (67/143 例、90%信頼区間：39.7～54.1%) であり、OAC800 群の 52.4% (76/145 例、90%信頼区間：45.3～59.5%) に比べて低かった。これは下痢・軟便等と味覚異常の発現頻度の違いによるものと考えられた（OAC400 群：下痢 11.9%、軟便 11.2%、味覚異常 2.1%、OAC800 群：軟便 21.4%、下痢 12.4%、味覚異常 12.4%）。また、OAC400 群と OAC800 群の、その他の有害事象の発現率は同程度であった。OAC400

群、OAC800 群共に、「因果関係があり」とされた重篤な有害事象は、認められなかった。この結果は、試験 GOM3531 の試験成績と同様の傾向を示し、OAC800 群の下痢・軟便、味覚異常の発現率は両試験で類似していた。

以上より機構は、OAC400 群は OAC800 群に比べ、下痢・軟便、味覚異常の発現率が低く、安全性において大きな問題はないと判断した。

(3) *H.pylori* の耐性化に及ぼす影響（CAM400mg/日と CAM800mg/日の異同）について

国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）における除菌失敗例の薬剤二次耐性獲得率の検討において、除菌失敗例での AMPC に対する二次耐性獲得例は、OAC400 群 9 例中 2 例及び OAC800 群 7 例中 2 例であり、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。OAC400 群と OAC800 群の AMPC 及び CAM に対する二次耐性獲得例数に大きな差はなかったが、少数例による検討であるために、各群の違いを見出すことは困難である。

機構は、*H.pylori* の耐性化に及ぼす影響の異同について、最新の知見を基に PK/PD の観点から説明するよう申請者に求め、申請者からは 24 時間 AUC/MIC、*H.pylori* の 23SrRNA の点突然変異を考慮した Mutant Prevention Concentration 及び Mutant Selection Window の観点等から説明がなされたものの、いずれも他の菌種の臨床的ブレイクポイントから推定したターゲット値を *H.pylori* に外挿したものであり、推測の域を出ない説明に終始していた。

したがって、機構は CAM400mg/日と CAM800mg/日の用量差が *H.pylori* の耐性化に及ぼす影響については、現時点で明確に結論づけられる情報は得られていないと判断した。

(4) CAM400mg/日と CAM800mg/日の使い分けについて

機構は CAM400mg/日と CAM800mg/日の使い分けについて申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）における試験成績からは、CAM の用量の違いによる *H.pylori* 除菌率に差は認められず、さらに LPZ+AMPC+CAM 療法においても、*H.pylori* 除菌率は、胃潰瘍で LPZ60mg/日+AMPC1500mg/日+CAM400mg/日（以下、LAC400）群 87.5%、LPZ60mg/日+AMPC1500mg/日+CAM800mg/日（以下、LAC800）群 89.2%、十二指腸潰瘍で LAC400 群 91.1%、LAC800 群 83.7%であり、CAM の用量の違い（400mg/日、又は 800mg/日）による *H.pylori* 除菌率に差は認められていない（*Helicobacter* 2001; 6: 254-261）。一方、海外における PPI+AMPC+CAM の 3 剤併用療法による報告では、CAM の用量が高いと *H.pylori* 除菌率が高いと報告されており、Huang らが実施したメタアナリシスによる検討では、CAM1000mg/日の *H.pylori* 除菌率（86.6%）が、CAM500mg/日（78.2%）に比べ有意に高く（ $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定）（*Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 719-729）、欧米では CAM1000mg/日が推奨されている。CAM の用量として 500mg/日と 1000mg/日が比較されている理由としては、市販されている成人用錠剤が米国では 1 錠あたりの含量が 250mg 及び 500mg、英国では 250mg であることが考えられ、

本邦の 200mg とは異なる背景がある。

一般に、CAM800mg/日を選択する場合には、十分量の抗菌薬を用いて確実に除菌することを目的とする。CAM の抗菌力は AUC/MIC と相関するため、AUC が大きいほど抗菌作用が高まる。不十分な除菌療法では、耐性菌を増加させる可能性があると考えられる。

一方、安全性については、LAC 療法における有害事象発現率は、LAC400 群 46.7%、LAC800 群 54.2%であった。OAC 療法においても、有害事象発現率は OAC400 群 46.9%、OAC800 群 52.4%であり、LAC 療法、OAC 療法共に、CAM400mg/日の方が有害事象発現率が低いという結果が得られている。当該試験及び LAC 療法の使用成績調査（臨床医薬 22 巻 1 号 2006：21-30）の副作用発現率が示すとおり、CAM800mg/日群の副作用の発現率は、CAM400mg/日群に比べて高い。また、OAC800 群の下痢・軟便等及び味覚異常の発現率は、OAC400 群に比べて高かったことから、実地診療の場では有害事象により服薬コンプライアンスが不良となる可能性は否めない。CAM を 7 日間連続して服薬することが、*H.pylori* 除菌を成功させるための重要な要因の一つであることから、除菌療法による副作用が懸念されるようであれば、CAM400mg/日を選択することも考えられる。

本邦の医療現場では、医師の判断により CAM400mg/日又は CAM800mg/日の適切な使い分けができていると考える。LAC 療法での CAM400mg/日と CAM800mg/日の実際の使用比率はおよそ 7 対 3 である（*H.pylori* 陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者を対象とした LAC 療法の使用成績調査より 調査期間：2000 年 11 月から 2002 年 10 月、集積例数 3,782 例）。

機構は以下のとおり考える。

感染症治療における抗菌化学療法は、耐性菌出現防止の観点から、安全性に問題が無い限り高用量を選択すべきという考え方が基本にある。国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）における、OAC400 群と OAC800 群の *H.pylori* 除菌率は同程度であり、安全性においては、OAC800 群で下痢・軟便等と味覚異常の発現率がやや高いものの、除菌療法は 1 週間と限られた期間であり、服薬率に差はなく、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。したがって、抗菌化学療法の考え方からは、OAC 療法及び LAC 療法で既に用いられている CAM800mg/日が推奨されるものとする。一方、CAM400mg/日と CAM800mg/日で耐性化に差があることを示す明確な根拠はこれまでのところ得られておらず、投与期間が 1 週間ではあるものの、わずかでも副作用の発現率が低く、かつ服用する薬剤数も減らせるという服薬コンプライアンスの観点からは、CAM400mg/日が適当とする意見もあり（*Helicobacter Research* vol.5 no.3 2001:238-241）、両用量が使用可能な LAC 療法では申請者の回答にもあるとおり、CAM400mg/日の方が使用比率は高い状況にあると考える。また、PPI の種類は異なるものの、同じ抗菌薬を用いた除菌療法で CAM の用量が異なることは、現場の混乱を招く懸念がある。以上を踏まえ、LPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用療法の用法・用量に準じ、CAM の基本用量を 400mg/日とし適宜増量と設定することが、現時点では最も医療現場及び患者に対する混乱が少

ない選択肢の一つであると考え。しかしながら、CAMの推奨用量については、*H.pylori*の耐性化とCAMの用量との関係に関する新たな知見や*H.pylori*除菌療法に関する新たな知見等も踏まえた上で、いずれを推奨すべきかについて、引き続き検討する必要があるものと考え。

以上の機構の判断に関しては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(5) CAM耐性菌及び除菌失敗例に対する治療方法について

機構は、①除菌療法前にCAMに対する感受性を確認する必要性がないか、また②薬剤感受性試験により事前に*H.pylori*のCAM耐性が判明している例、及び除菌失敗例に対する治療方法について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

- ① 一般的に、細菌感染における病原菌の培養・同定と薬剤感受性試験の実施は、より適切な治療方法を選択する上で意義があり、*H.pylori*除菌においても、耐性株の出現が除菌不成功の要因となることが明らかとなっている（感染症誌 77 2003:187-194）。また、「*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン—改訂版—」（日本ヘリコバクター学会 2003）において、*H.pylori*感染診断の培養法に関する補足事項として、「感受性試験は可能な限り行うことが望ましい」と記載されており、その地域、時代の*H.pylori*の薬剤耐性株の頻度を知ることは、医療上の判断を下す際の重要な資料となり、個々の患者にとっても最適な除菌治療を選択する上で、重要な要素の1つと考える。しかしながら、(i) *H.pylori*は発育条件が厳しく、死滅しやすいこと、(ii) 現行の保険診療では、感受性試験結果が得られたとしてもCAM以外の抗生物質を用いようとした場合、適用外として使用せざるを得なくなること、の理由から、現在、積極的に*H.pylori*の抗生物質に対する薬剤感受性試験を実施する根拠は乏しいと考える。

- ② CAM耐性菌及び除菌失敗例に対する治療方法については、「*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン—改訂版—」（日本ヘリコバクター学会 2003）において、以下のように記載されている。

除菌失敗例における最大の原因はCAM耐性菌であり、二次除菌ではCAMを含んだレジメンでは低い除菌率しか期待できず、CAMを含まない二次除菌のレジメンが必要となる。二次除菌療法に関しては、一次除菌としてPPI+AMPC+CAMで除菌失敗した症例に対して、二次除菌として同じレジメンを使った場合とCAMをメトロニダゾール（以下MNZ）に変えた場合とでは、その除菌率はそれぞれ52.9%、81.3%であり、MNZを使ったレジメンで有意に高い二次除菌率を示した。現行の保険診療下では、MNZは抗原虫薬としての使用に限定されており、今後、CAM以外の選択肢、すなわちMNZを用いた*H.pylori*二次除菌療法の早急な保険適用が望まれると考える。

機構は、以下のとおり考える。

- ① *H.pylori*の除菌療法前にCAMに対する感受性を確認すべきか否かに関しては、申請

者の挙げている理由も踏まえ、現段階において、薬剤感受性試験の実施を必須とする必要はないと考える。また、②*H.pylori* の除菌療法は、感染症に対する抗菌化学療法であり、標的とする菌に対し感受性を示さない抗菌薬で治療を行うことや、過去に除菌に失敗した症例に対して、再度同じ抗菌薬で治療を行うことは適切ではない。したがって、CAM 耐性菌及び除菌失敗例に対する新たな治療方法（レジメン）の早急な開発が望まれる。

以上の機構の見解については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(6) 遺伝子多型と除菌率の関係について

PPI の代謝に関連する酵素 CYP2C19 に関して、EM の患者で PPI の血中濃度が低く除菌率が低下するとの報告があるが（*Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):158-168）、試験 GOM3531 では *H.pylori* 除菌率に差は認められず、OAC800 の除菌療法が承認時（平成 14 年 2 月 1 日付 衛研発第 2129 号 審査報告書）に、遺伝子多型と *H.pylori* 除菌率の関係について検討するよう指摘されている。国内市販後臨床試験（試験 GOM3541）の CYP2C19 遺伝子多型別除菌率は、FAS 対象例では、OAC400 群ではホモ EM 73.8% (31/42 例)、ヘテロ EM 86.1% (62/72 例)、PM 81.5% (22/27 例)、OAC800 群ではホモ EM 75.0% (30/40 例)、ヘテロ EM 82.8% (53/64 例)、PM 82.5% (33/40 例) であった。OAC400 群、OAC800 群とも、ホモ EM での *H.pylori* 除菌率が他の遺伝子型に比較してやや低かった。PPS 対象例では、OAC400 群のホモ EM のみ、やや *H.pylori* 除菌率が低く、73.7% (28/38 例) であったが、OAC800 群における *H.pylori* 除菌率はいずれの CYP2C19 の遺伝子型においても 83.7~85.2% とほぼ同様であり、ホモ EM で低い傾向は認められなかった。したがって、FAS の結果からは遺伝子型により除菌率に差が出る可能性は否定できないものの、PPS では OAC800 群で遺伝子型による除菌率の差は見られず、遺伝子多型と除菌率との間に一貫した傾向が認められていないことから、今回の結果からは遺伝子多型と除菌率の関係について明確な結論を出すことは困難であると判断する。なお、いずれの遺伝子型でも 70% 以上の除菌率を示しており、安全性上も大きな問題も認められていないことから、患者の遺伝子型を考慮した除菌療法の実施を求めることは、現在のところ必要ないと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料に基づき、審査を行った結果、今般申請された CAM400mg/日においても胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌に対し、有効性及び安全性は確

認できたと判断する。なお、CAM の推奨用量、除菌失敗例に対する対応等については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 12 月 26 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

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1. CAM400mg/日と CAM800mg/日の使い分けについて

機構は、国内市販後臨床試験成績（試験 GOM3541）及び国内第Ⅲ相試験成績（試験 GOM3531）から、OAC400 群と OAC800 群の有効性は同程度であり、安全性においては OAC800 群の下痢・軟便等と味覚異常の発現頻度が OAC400 群に比べてやや高いものの、①除菌療法は 1 週間と限られた期間であること、②服薬コンプライアンスに差はないこと、③問題となる有害事象も認められていないことから、CAM400mg/日及び CAM800mg/日は共に臨床的に意義のある *H.pylori* 除菌効果を有する用法・用量であると判断した。

一方、感染症治療における抗菌化学療法の基本的な考えに基づくと、耐性菌出現防止の観点からは安全性に問題が無い限り高用量を選択すべきであり、この考え方からすると、本剤の場合、CAM400mg/日より CAM800mg/日を推奨すべきということになる。しかしながら、以下の理由から、機構は、本剤の用法・用量についても、LAC 療法と同様に CAM400mg/日を推奨用量とし、必要に応じて CAM800mg/日に増量できるとすることが妥当と判断した。

- ・CAM400mg/日と CAM800mg/日で耐性化に差があることを示す明確な根拠はこれまでのところ得られていないこと
- ・投与期間が1週間ではあるものの、わずかでも副作用の発現率が低く、かつ服用する薬剤数も減らせるという服薬コンプライアンス上の利点が考えられること
- ・既存の LAC 療法では、CAM400mg/日の方が使用比率が高い状況にあり、PPI の種類により CAM の用量が異なることは医療現場及び患者の混乱を招く懸念があること

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2. CAM 耐性菌及び除菌失敗例に対する治療方法について

H.pylori の除菌療法は、感染症に対する抗菌化学療法であり、標的とする菌に対し感受性を示さない抗菌薬で治療を行うことや、過去に除菌に失敗した症例に対して、再度同じ抗菌薬で治療を行うことは適切ではなく、二次除菌に CAM を含んだレジメンで再度治療することは推奨できないとする機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員からは下記の意見が出された。

- ・初回治療前に耐性菌検査を行うことは望ましいとは考えるが、実際の臨床現場では現実性が乏しい。また CAM を含むレジメンによる除菌が失敗した場合には、あらゆる成績から勘案して、二次除菌に CAM を使用することは避けるべきである。
- ・CAM 耐性菌に対する除菌率は、今回の試験のいずれの用量においても 50%以下であり、従来 CAM 耐性菌に対して報告されてきた PPI+AMPC+CAM 療法の除菌率と合致している。CAM 耐性菌に対しては、欧米のみならず「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン-改訂版-」(日本ヘリコバクター学会 2003)においても CAM を MNZ に変更した 3 剤併用療法を試みるべきであるとしている。この療法は保険適用となっていないが、1 週間の投与で 90%前後の高い除菌率を有することが論文報告されており (Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:101-107, J Gastroenterol. 2004;39:927-930)、副作用も軽微で PPI+AMPC+CAM 療法よりも安価であることなどから、日本ヘリコバクター学会を中心に、保険適用を要望しているところであり、二次除菌療法としては、PPI+AMPC+MNZ を用いるレジメンを採用すべきであると考え。したがって、国際的に容認できる 80%程度の除菌率を満たさない本療法を二次除菌療法として推奨することは適切ではない。
- ・医療現場が二次除菌療法に戸惑いを感じているのは事実である。MNZ を含めた除菌療法を早急に検討することが重要であると考え。
- ・一次除菌療法にて CAM の感受性を調べるべきか否かについては、cost-benefit 及び除菌率の観点からは感受性を確認する必要はないという報告もある。
- ・実際に臨床現場においては体重などにより CAM の用量を使い分けることが必要となる可能性もあると考えられる。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、

その結果、提出された資料に基づいて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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施された結果、①治験審査委員会標準業務手順書に従って治験審査委員会が運営されていなかった、②その点に関してモニターは当該医療機関に対して度々改善を申し入れたと説明しているが、モニタリング報告書にはその旨の記載がなかった、という事項が認められたものの、提出された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。

IV. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、従来の用法・用量に加えて、CAM400mg/日を用いた OPZ/AMPC/CAM 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ており、安全性に関しても問題はないと判断する。現段階においては、臨床現場での混乱を回避する観点より、本3剤併用療法における CAM の用量を他の PPI と同様に「基本用量を 400mg/日とし、必要に応じて適宜増量する」と設定することは妥当であると判断する。しかし、CAM の用量として 400mg/日と従来の承認用量である 800mg/日のいずれを推奨すべきであるかについては、例えば、CAM 耐性菌出現頻度の相違を検討するためには、その発現頻度を考慮すると、大規模な比較検討が必要であると考えられる。よって、CAM の推奨用量に関しては、*H.pylori* の耐性化と CAM 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、検討する必要があると考える。