

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] パリエット錠 10mg
[一般名] ラベプラゾールナトリウム
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日

[審議結果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] パセトシンカプセル、同細粒、同錠 250

[一 般 名] アモキシシリン

[申 請 者] 協和醸酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アモペニキシнкаプセル 250

[一 般 名] アモキシシリン

[申 請 者] ニプロファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] クラリス錠 200

[一 般 名] クラリスロマイシン

[申 請 者] 大正製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] クラリシッド錠 200mg
[一 般 名] クラリスロマイシン
[申 請 者] アボット ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サワシリンカプセル、同細粒、同錠 250

[一 般 名] アモキシシリン

[申 請 者] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

H-ベンズイミダゾール ナトリウム

(英名) (±)-sodium 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-
1*H*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-カルボキシリック アシッド
トリハイドレート

(英名) (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylaminol]-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 10 月 11 日作成

- [販 売 名] パリエット錠 10mg
 パセトシンカプセル、同細粒、同錠 25
 アモペニキシカプセル 250
 クラリス錠 200
 クラリシッド錠 200mg
 サワシリンカプセル、同細粒、同錠 250
- [一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
 アモキシシリン
 クラリスロマイシン
- [申 請 者] エーザイ株式会社
 協和醸酵工業株式会社
 ニプロファーマ株式会社
 大正製薬株式会社
 アボット ジャパン株式会社
 アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日
 平成 17 年 5 月 19 日
- [審 査 結 果] ・有効性について、提出された資料より、3 剤併用による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* の除菌効果は示されていると判断する。
 ・安全性について、下痢、軟便、味覚異常等の有害事象が認められているものの、重篤なものはなく、臨床上、特段の問題はないと判断した。

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]
- ・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

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

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] パリエット錠 10mg

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投

与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。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10mg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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、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。

パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリンカプセル、同錠 250

[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。

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

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)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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。

パセトシン細粒、サワシリン細粒

[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ラベプラゾールナトリウム併用の場合
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) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 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。

アモペニキシнкаプセル 250

- ・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ラベプラゾールナトリウム併用の場合
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) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 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。

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

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。

・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合
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）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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 9 月 20 日

・申請品目

- [販 売 名] パリエット錠 10mg、同 20mg
 パセトシンカプセル、同細粒、同錠 250
 アモペニキシнкаプセル 250
 クラリス錠 200
 クラリシッド錠 200mg
 サワシリンカプセル、同細粒、同錠 250
- [一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
 アモキシシリン
 クラリスロマイシン
- [申 請 者] エーザイ株式会社
 協和醸酵工業株式会社
 ニプロファーマ株式会社
 大正製薬株式会社
 アボット ジャパン株式会社
 アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日
 平成 17 年 5 月 19 日
- [剤型・含量] 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg または 20mg 含有するフ
 ィルムコート錠
 パセトシンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン(力価)125mg
 または 250mg を含有するカプセル剤
 パセトシン細粒：1g 中にアモキシシリン(力価)100mg 含有する細
 粒
 パセトシン錠 250：1 錠中にアモキシシリン(力価)250mg を含有
 するフィルムコート錠
 1 カプセル中にアモキシシリン(力価)250mg 含有するカプセル剤
 1 錠中にクラリスロマイシン(力価)200mg 含有するフィルムコー
 ト錠
 1 錠中にクラリスロマイシン(力価)200mg 含有するフィルムコー
 ト錠
 サワシリンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリン(力価)125mg
 または 250mg を含有するカプセル剤
 サワシリン細粒：1g 中にアモキシシリン(力価)100mg 含有する細
 粒
 サワシリン錠 250：1 錠中にアモキシシリン(力価)250mg を含有

する素錠

[申請時効能・効果]

・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

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

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

[申請時用法・用量] パリエット錠 10mg

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。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 10mg 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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、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、ラベプラゾールナトリウム、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、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20mg、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg（力価）の 1 日 2 回を上限とする。

パリエット錠 20mg

・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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することが

できる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

・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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、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、ラベプラゾールナトリウム、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、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20mg、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価) の 1 日 2 回を上限とする。

パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリンカプセル、同錠 250

[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 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。

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

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) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 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、ラベプラゾールナトリウムは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価)、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20mg の 1 日 2 回を上限とする。

パセトシン細粒、サワシリン細粒

[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ラベプラゾールナトリウム併用の場合

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) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 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、ラベプラゾールナトリウムは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg (力価)、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20mg の 1 日 2 回を上限とする。

アモペニキシンカプセル 250

・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ラベプラゾールナトリウム併用の場合

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) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 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、ラベプラゾールナトリウムは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、ラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの1日2回を上限とする。

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

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。

・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

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)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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、ラベプラゾールナトリウムは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、ラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの1日2回を上限とする。

(下線部が今回の申請箇所)

・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。

今回、LPZ、OPZ と同じ PPI であるラベプラゾールナトリウム (以下、RPZ) と AMPC 及び CAM の 3 剤併用による *H.pylori* 除菌療法の申請がなされた。

RPZ はエーザイ株式会社において合成・開発された抗潰瘍剤であり、本邦では、1997 年 10 月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群を効能・効果として承認され、2006 年 9 月現在、世界 79 カ国で発売されている。また、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用除菌療法については、欧州では 2000 年 9 月に欧州相互認証を取得し、米国では 2002 年 11 月に FDA より承認されており、2006 年 9 月現在、世界 29 カ国で承認されている。

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

() 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験として 3 つの報告書が提出され、安全性薬理及び薬力学的薬物相互作用についてはアモキシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM) 及びラベプラゾールナトリウム (RPZ) 3 剤併用の毒性試験成績や各薬剤の一般薬理試験成績をもとに考察がなされている。

(1) *In vitro* 抗菌活性

H.pylori 標準株 4 株及び 19 年国内臨床分離株 75 株の AMPC、CAM 及び RPZ に対する感受性が日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法により測定された。標準株に対する AMPC、CAM 及び RPZ 単剤の最小発育阻止濃度 (MIC) range は各々 0.0125 ~ 0.05 µg/mL、0.10 ~ 0.39 µg/mL 及び 1.56 µg/mL であった。臨床分離株に対する AMPC、CAM 及び RPZ 単剤の MIC₉₀ は各々 0.20 (range : 0.0125 ~ 0.39 µg/mL)、25 (range : 0.05 ~ 100 µg/mL) 及び 1.56 µg/mL (range : 0.78 ~ 3.13 µg/mL) であった。

*H. pylori*標準株 1 株 (ATCC43504) 及び 19 年国内臨床分離株 26 株のAMPC、CAM 及びRPZに対する感受性が寒天平板希釈法により測定された。計 27 株のAMPC、CAM 及びRPZ単剤に対するMIC rangeは培地がpH 5.5 の場合は各々0.0156 ~ 0.25µg/mL、0.0313 ~ 1.00µg/mL及び 0.5 ~ 2 µg/mL、 pH7.17 の場合は各々0.0078 ~ 0.125µg/mL、0.0156 ~ 0.125µg/mL及び 1.00 ~ 2.00 µg/mLであった。薬剤の併用効果は単独及び併用時のMICより FIC指数を算出し (Antibiotics in Laboratory Medicine. Lorian V 2nd ed. Williams and Wilkins, 1986, pp537-595) FIC指数が 0.5 以下、0.5 超 1 以下、1 超 2 以下及び 2 超をそれぞれ相乗作用、相加作用、無関係及び拮抗作用と定義された。薬剤間の相互作用の結果は以下のとおりであった。

培地pH	薬 剤	総菌株数	菌株数			
			相乗作用	相加作用	無関係	拮抗作用
5.5	AMPC/CAM	27	7	20	0	0
	AMPC/RPZ	27	1	13	13	0
	CAM/RPZ	27	10	17	0	0
7.17	AMPC/CAM	27	1	26	0	0
	AMPC/RPZ	27	1	25	1	0
	CAM/RPZ	27	15	12	0	0

(2) *In vivo* 抗菌活性

スナネズミに *H. pylori* ATCC43504 (1.1×10^9 CFU/mL) を経口接種し、3 週間後より 1 回AMPC 3mg/kg (p.o.)、CAM 0.8mg/kg (p.o.) 及びRPZ 6mg/kg (s.c.) を各々 1 日 2 回 3 日間投与時の最終投与 5 日後の胃組織内の生細菌数が測定された。対照群、RPZ群、AMPC/CAM群及びAMPC/CAM/RPZ群の胃内平均生細菌数は各々6.16、6.25、4.44 及び 2.45 logCFU/g tissue (注：検出限界未滿は 2 logCFU/g tissueとして平均値を算出)、また、生細菌数が検出限界 (2 logCFU/g tissue) 未滿の個体数は各々0/11、0/12、1/11 及び 6/12 匹であった。RPZによるAMPC/CAMの抗菌活性の増加は、RPZの *H. pylori* に対する作用に基づくものではなく、胃壁細胞のH⁺,K⁺-ATPaseの阻害作用により胃内pHが上昇した結果、AMPC/CAMの抗菌活性が強く発揮されたと推察されている。

< 機構における審査の概要 >

機構は、提出された薬理試験成績より AMPC/CAM/RPZ の 3 剤併用による *H. pylori* に対する有効性は期待できるものの、臨床現場では CAM 耐性菌が増加していることを踏まえると、AMPC/CAM/OPZ 及び AMPC/CAM/LPZ と同様、AMPC/CAM/RPZ についても不完全な除菌治療によるさらなる耐性化の発現が懸念されるため、CAM 耐性について十分留意していく必要があると考える。

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

動物における薬物動態の資料として、RPZ の代謝に及ぼす併用薬剤 (AMPC 及び CAM) の影響についてラット及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した試験成績が提出された。ま

た、トキシコキネティクスの検討として実施された、ラット及びイヌにおける 4 週間反復投与毒性試験における RPZ、AMPC 及び CAM 3 剤併用時の薬物動態データが提出された。

(1) ¹⁴C-RPZの肝ミクロソームによる代謝生成物に対する併用薬物の影響

¹⁴C-RPZ (最終濃度：■μmol/L) をラット及びヒト肝ミクロソーム (最終濃度：■mg protein/mL) に添加し、AMPC併存、CAM併存、あるいはAMPC及びCAM併存下にて培養時の代謝生成物が測定された。ラット肝ミクロソームでは、いずれの薬剤併存下でも¹⁴C-RPZの残存率及び主な代謝物 (M-4、M-14、M-17) の存在比率に差異はほとんど認められなかった。一方、ヒト肝ミクロソームでは、CAMの最終濃度が 10μmol/L以上の場合には、AMPCの有無にかかわらず、¹⁴C-RPZの未変化体残存率の増加傾向と主な代謝物 (M-2、M-17、M-18、M-23、PTBI) の存在比率の変化 (PTBIは増加傾向、その他の主な代謝物は減少傾向) が認められ、CAMが*in vitro*においてRPZの代謝を軽度にも阻害することが示唆された。なお、ヒト肝ミクロソームにおいて併用薬物の影響による新たな代謝物の生成は認められなかった。

(2)ラット及びイヌにおける薬物動態パラメータ

雌雄ラットにRPZ 25mg/kg、AMPC 400mg/kg、CAM 125mg/kgを 4 週間反復併用投与時の、投与 28 日目における血漿中RPZ、AMPC及びCAMのC_{max}、AUCは下表の通りであった。

薬剤 (投与量)	性	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
RPZ (25mg/kg)	雄	0.03246±0.03153	0.02213±0.02029
	雌	0.02977±0.01394	0.01669±0.00679
AMPC (400mg/kg)	雄	27.28±4.82	147.3±18.4
	雌	31.83±4.27	167.4±17.7
CAM (125mg/kg)	雄	4.902±1.093	43.68±6.23
	雌	4.950±1.593	45.93±15.40

AUC : RPZ ; 0→2 時間、AMPC ; 0→24 時間、CAM ; 0→24 時間 (平均値±標準偏差)

雌雄イヌに、RPZ 20mg/kg、AMPC 500mg/kg、CAM 25mg/kgを 4 週間反復併用投与時の、投与 28 日目における血漿中RPZ、AMPC及びCAMのC_{max}、AUCは下表の通りであった。

薬剤 (投与量)	性	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
RPZ (20mg/kg)	雄	2.154±1.07	5.073±2.392
	雌	2.085±1.399	2.763±0.843
AMPC (500mg/kg)	雄	45.90±15.50	264.5±78.6
	雌	50.55±12.10	161.2±52.6
CAM (25mg/kg)	雄	3.040±2.083	42.15±34.45
	雌	2.921±0.980	25.17±14.60

AUC : RPZ ; 0→8 時間、AMPC ; 0→24 時間、CAM ; 0→23 時間 (平均値±標準偏差)

< 機構における審査の概略 >

機構は、イヌにおいて RPZ、AMPC、CAM の AUC に性差があるように見受けられるが、その理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

イヌの 3 剤併用による 4 週間反復投与毒性試験における RPZ、AMPC 並びに CAM の AUC の個別値を下記に示す。

薬剤 (投与量)	性	AUC				t 検定
		No.1	No.2	No.3	平均値±標準偏差	
RPZ (20mg/kg)	雄	5756	2413	7049	5073±2392	p=0.1899
	雌	1859	3526	2905	2763±843	
AMPC (500mg/kg)	雄	288.3	328.4	176.8	264.5±78.6	p=0.1314
	雌	179.3	102.0	202.4	161.2±52.6	
CAM (25mg/kg)	雄	15.84	81.14	29.47	42.15±34.45	p=0.4758
	雌	22.19	12.29	41.03	25.17±14.60	

AUC: RPZ; 0→8 時間 (ng·hr/mL)、AMPC; 0→24 時間 (μg·hr/mL)、CAM; 0→23 時間 (μg·hr/mL)

AUC の平均値としては RPZ、AMPC 並びに CAM のいずれにおいても雌が雄に比べ低い値となっているが、個体間のばらつきが大きく、個別値からは明らかな性差は認められなかった。今回の検討では個体数が雌雄各 3 例と少ないことから、性差の有無に関して明確な結論は導き出せないものとする。

機構は、申請者が説明しているとおり、検討された個体数が少なく、個体間のばらつきが大きいため、本試験結果からはイヌにおける性差の有無は不明であるとする。以上、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用に関する非臨床薬物動態では、イヌにおける各薬剤の AUC が、雌では雄より 40% 程度低い値を示したものの、その他、特段の問題はないものとして機構は判断した。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された試験成績の概要 >

RPZ、AMPC、CAM はいずれも既承認薬であり、単剤における安全性については既に検討されているが、今回新たに 3 剤併用条件下での安全性確認のために単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施されている。なお、RPZ は胃酸で分解されやすいため【機構注：市販製剤は腸溶被膜錠とされており、RPZ の胃酸分解を回避する製剤設計がなされている】、原薬を用いたラット及びマウスの試験では媒体として重曹緩衝液を使用し、イヌの試験では臨床製剤である腸溶被膜錠が使用されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はラットに経口投与時 (RPZ/AMPC/CAM : 0/0/0mg/kg、0/2000/1000mg/kg、250/2000/1000mg/kg、500/2000/1000mg/kg、雌雄ラット) において検討されている。いずれの投与群においても体重増加抑制、摂餌量減少、盲腸肥大が観察され、3 剤併用では低用量群から茶褐色尿や散瞳 (投与 2~6 日) が、高用量群では活動性の低下や流涎が認められている。いずれの投与群においても死亡例は認められず、概略の致死量は 500/2000/1000mg/kg を超えるものと判断されている。なお、当該試験で観察された遅発性の散瞳の原因薬剤を明らかにするため、ラットに RPZ/AMPC の 250/2000mg/kg あるいは RPZ/CAM の 250/1000mg/kg を単回経口投与試験 (非 GLP)

が実施されている。その結果、散瞳は RPZ と AMPC を併用投与群でのみ認められ、この 2 剤の併用投与が原因であると推察されている。なお、散瞳については回復性が認められており、臨床で生じる可能性は低いものと推察されている。

非げっ歯類の単回投与毒性試験は実施されていないが、イヌの 1 週間反復経口投与試験 (RPZ/AMPC/CAM : 20/500/25mg/kg、雌雄イヌ、非 GLP 試験) の結果より考察がなされており、体重及び摂餌量の減少、嘔吐、便の変化 (軟便、粘液便、水様便) が認められているが、死亡例は認められず、概略の致死量は 20/500/25mg/kg を超えるものと判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性についてラット及びイヌを用いて検討されている。ラットでは 4 週間反復経口投与試験 (RPZ/AMPC/CAM : 0/0/0mg/kg/日、0/1000/50mg/kg/日、1/1000/50mg/kg/日、5/1000/50mg/kg/日、25/1000/50mg/kg/日) が実施されており、いずれの薬物投与群においても抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化に起因すると考えられる軟便、摂餌量の増加、盲腸の肥大等の所見が認められている。2 剤併用投与群 (RPZ/AMPC/CAM : 0/1000/50mg/kg/日)、3 剤併用投与群の RPZ 低用量群 (RPZ/AMPC/CAM : 1/1000/50mg/kg/日) 及び RPZ 中用量群 (RPZ/AMPC/CAM : 5/1000/50mg/kg/日) では毒性学的に意義のある変化は認められていないが、RPZ 高用量群 (RPZ/AMPC/CAM : 25/1000/50mg/kg/日) の雌動物では、栄養状態の悪化と活動性の低下が認められ、下肢の不完全麻痺や歩行失調が発現したために投与 17 日以降に 3 例の動物を切迫屠殺し、投与 24 日以降、投与が中止されている。休薬により、反復投与終了時に認められた所見は投与 28 日までに消失が確認されている。切迫屠殺した動物では、一般状態に関連した所見として、大腿筋筋線維の萎縮及び壊死が観察されているが、中枢及び末梢神経系組織には異常は認められていない。この雌動物で認められた変化は、栄養状態の悪化に伴う二次的な変化であり、薬物投与に直接起因したものではないと考えられている。一方、RPZ 高用量群 (25/1000/50mg/kg/日) の雄動物では、胸腺重量の低下と腺胃部粘膜の過形成が認められたが、雌動物と同様の変化は認められていない。

上記試験の RPZ/AMPC/CAM の 25/1000/50mg/kg/日投与群の雌動物で認められた一般状態の悪化及び大腿筋の変化が AMPC 及び CAM の投与量を変えることによって変化するかどうかを検討するために、追加のラット 4 週間反復経口投与試験 (RPZ/AMPC/CAM : 0/0/0mg/kg/日、5/0/0mg/kg/日、25/0/0mg/kg/日、0/400/125mg/kg/日、5/400/125mg/kg/日、25/400/125mg/kg/日) が実施されている。その結果、25/400/125mg/kg/日投与群の雌動物において大腿筋筋線維の萎縮が認められたが、歩行失調や下肢の不完全麻痺等の所見は認められず、AMPC の減量が当該所見に影響していることが示唆されている。

なお、ラットの反復経口投与試験の最高投与量における薬物曝露量は 3 剤併用時の臨床での最大用量を投与時の PM (poor metabolizer) 群と比較した場合、 C_{max} は RPZ で 0.03 倍、AMPC で 3.41 ~ 3.98 倍、CAM で 2.46 ~ 2.49 倍、AUC は RPZ で 0.003 ~ 0.004 倍、AMPC で 2.97 ~ 3.37 倍、CAM で 1.56 ~ 1.64 倍であることが示されている。

イヌにおいても 4 週間反復経口投与試験 (RPZ/AMPC/CAM : 0/0/0mg/kg/日、

5/0/0mg/kg/日、20/0/0mg/kg/日、0/500/25mg/kg/日、5/500/2mg/kg/日 5、20/500/25mg/kg/日)が実施されている。その結果、RPZ 投与群では、抗菌薬の併用投与の有無に関わらず、RPZ 5mg/kg/日以上で便の変化(軟便、粘液便、水様便)が、RPZ 20mg/kg/日投与時、それに加えて薬理作用に関連した胃粘膜の肥厚及び壁細胞の変性が認められている。また、3剤併用投与のRPZ高用量群(20/500/25mg/kg/日)では、嘔吐の頻度の増加も観察されている。

なお、イヌの試験の最高投与量における薬物曝露量は3剤併用時の臨床での最大用量を投与時のPM(poor metabolizer)群と比較した場合、 C_{max} はRPZで2.20~2.27倍、AMPCで5.73~6.31倍、CAMで1.47~1.53倍、AUCはRPZで0.53~0.98倍、AMPCで3.25~5.33倍、CAMで0.90~1.50倍であることが示されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、マウスを用いた3剤併用の経口2日間投与の小核試験(RPZ/AMPC/CAM:0/0/0mg/kg/日、125/500/500mg/kg/日、250/1000/1000mg/kg/日、500/2000/2000mg/kg/日、750/2000/2000mg/kg/日)が実施されており、いずれの用量においても陰性の結果が得られている。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。しかしながらCAMでは高用量(150mg/kg/日)投与で催奇形性及び胎児の発育抑制が認められることが知られており、また、LPZ、AMPC及びCAMの3剤併用投与による生殖発生毒性試験では母動物における毒性の増強及び胎児の発育抑制の増強が報告されている(タケプロンOD錠15、同30、タケプロンカプセル15、同30添付文書参照)ことから、添付文書に記載し、注意喚起を行うとされている。

<機構における審査の概要>

機構は、毒性試験に用いられた3剤の混合比が、臨床で用いられる比率と異なることから、これらの混合比の妥当性について申請者に考察を求め、申請者は以下の通り回答した。

試験計画の立案に際しては、3剤を併用投与することによって各薬剤の既知の毒性所見の増強が見られるか否か、また、新たな毒性所見が発現するか否かを明らかにするため、可能な限り高い用量を用いてその影響を評価することを基本とした。臨床で用いられている3剤の比率を用いて投与量を設定した場合、RPZの投与量が著しく低くなり、併用によるRPZの毒性の増強を評価することが困難になると考えられた。よって、今回用いた用量は妥当であったと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、ラットの反復投与試験において、RPZの曝露量がヒトの予想臨床投与量下の曝露量に比べて著しく低いことから、この理由と当該毒性試験における投与量設定の妥当性について申請者に見解を求め、申請者は以下の通り回答した。

ラットはヒトに比べ、RPZのクリアランスが約30倍も大きいことに加え、さらに胃酸に

よる分解が RPZ の曝露量を低下させたものと考え。なお、類薬の LPZ あるいは OPZ においても、ラットの反復投与試験における曝露量はヒトの臨床用量における曝露量に比べて低くなっている。今回用いた投与量においても、ラットにおいて本薬の薬理作用に起因する腺胃部粘膜の過形成が認められていることから、毒性評価については可能であったものと考え。

機構は、ヒトの曝露量を超える条件下で実施されたイヌの試験結果や臨床試験における安全性データを加味した上で、今回の 3 剤併用投与における安全性は担保できるものと判断し、申請者の回答を了承した。

機構は、RPZ において細菌を用いた復帰突然変異試験で、弱いながらも陽性反応が認められるという知見があることから、この遺伝子突然変異誘発作用が今回の 3 剤併用投与時に増強する可能性について、追加試験の実施も視野に含めた上で申請者に見解を求め、申請者は以下の通り回答した。

3 剤併用投与時の RPZ の遺伝子突然変異誘発作用の増強の有無を検討するために「CHO 細胞を用いる HGPRT 遺伝子突然変異試験」を追加実施した。その結果、代謝活性化の有無に関わらず遺伝子突然変異誘発性は認められなかったことから、3 剤併用による RPZ の遺伝子突然変異誘発作用の増強はないものと考え。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上、機構は今回の 3 剤併用投与において特段の毒性学的な問題点はないものと判断したが、臨床使用においては、非臨床試験から予測される消化器症状や、妊娠中における母体及び胎児に対する毒性発現の可能性等について十分な注意を払う必要があるものと考え。

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された試験成績の概要 >

臨床薬理試験成績として、国内外において健康成人男子を対象とした RPZ、AMPC 及び CAM 各々を単独経口投与時、及び 3 剤併用経口投与時の薬物動態試験の 2 試験の結果が提出されている。

(1) 国内試験

1) 3 剤併用薬物動態試験 (評価資料、E3810-J081-201 試験、試験期間：20■年■月～20■年■月)

健康成人日本人男子を対象に、RPZ 20mg、AMPC 750mg 及び CAM 400mg を 1 日 2 回 7 日間投与時の薬物動態が検討された。結果は下表の通りであった。単剤投与に比し、3 剤併用時には RPZ 及び CAM の活性主代謝物である 14-hydroxy-clarithromycin (M-5) において、曝露量が増大する結果であった。

薬剤 (投与量)	CYP2C19 遺伝子型	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	
		単剤	3剤併用	単剤	3剤併用

RPZ (20mg/回)	EM (n=15)	0.40 ± 0.17	0.58 ± 0.29	0.73 ± 0.37	0.93 ± 0.44
	PM (n=4)	0.81 ± 0.27	0.95 ± 0.14	1.91 ± 0.27	2.60 ± 0.47
AMPC (750mg/回)	EM (n=15)	9.49 ± 3.14	10.4 ± 2.79	26.4 ± 5.07*	26.1 ± 5.51*
	PM (n=4)	9.70 ± 2.76	8.01 ± 2.15	27.7 ± 3.35**	24.8 ± 5.96**
CAM (400mg/回)	EM (n=15)	1.96 ± 0.44	2.33 ± 0.94	14.8 ± 3.00	17.5 ± 6.99
	PM (n=4)	1.65 ± 0.47	1.99 ± 0.27	11.67 ± 4.13	14.0 ± 2.68
M-5	EM (n=15)	0.55 ± 0.12	0.82 ± 0.26	5.10 ± 1.16	7.65 ± 2.43
	PM (n=4)	0.57 ± 0.08	0.95 ± 0.12	4.88 ± 0.65	8.46 ± 1.15

* : n = 13 ** : n = 3

平均値 ± 標準偏差

(2) 海外試験

1) 3剤併用薬物動態試験 (参考資料、E3810-E031-118 試験、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人白人男子を対象に、RPZ 20mg、AMPC 1000mg 及び CAM 500mg を 1 日 2 回 7 日間投与時の薬物動態が検討された結果は下表の通りであった。国内試験と同様、単剤投与に比し、3 剤併用時には RPZ 及び M-5 において、曝露量が増大する結果であった。

薬剤 (投与量)	CYP2C19 遺伝子型	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	
		単剤	3剤併用	単剤	3剤併用
RPZ (20mg/回)	EM (n=16)	0.31 ± 0.18	0.39 ± 0.18	0.52 ± 0.25	0.56 ± 0.26
AMPC (1000mg/回)	EM (n=16)	11.6 ± 2.24	12.7 ± 2.67	40.1 ± 7.78	38.8 ± 10.3
CAM (500mg/回)	EM (n=16)	3.25 ± 0.87	3.26 ± 0.98	24.0 ± 6.46	24.8 ± 7.90
M-5	EM (n=16)	0.74 ± 0.14	1.08 ± 0.23	6.84 ± 1.39	9.77 ± 2.23

平均値 ± 標準偏差

< 機構における審査の概要 >

(1) 各薬剤の代謝酵素 (チトクロム P450) レベルでの相互作用について

機構は、RPZ、AMPC 及び CAM の代謝に関連するチトクロム P450 (CYP) 分子種について、他の 2 剤の代謝酵素を誘導あるいは阻害する可能性について申請者に説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

RPZの主な代謝は非酵素的還元反応であるが、CYP2C19 及びCYP3A4 も代謝に関与している (Pharmacogenetics 1996; 6: 81-91、Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 143-154)。RPZはCYP1A1/2 及びCYP3A4 を誘導し (Xenobiotica 2003; 33: 107-118、Eur J Pharmacol 2003; 466: 7-12)、またCYP2C9、CYP2C19 及びCYP3A4 を阻害する (Drug Metab Dispos 2004; 32: 821-827) ことが報告されている。なお、RPZの代謝物であるチオエーテル体 (PTBI) はこれらの 3 分子種に加えてCYP2D6 を阻害する (Drug Metab Dispos 2004; 32: 821-827)。CAMの主な代謝酵素はCYP3A4 である (Drug Metab Dispos 1997; 25: 623-630)。CAMはCYP3A4 の代謝活性を *in vitro* で低下させるが (Drug Metab Dispos 2000; 28: 1391-1393)、酵素誘導に関する報告はない。AMPCは主に未変化体として尿中排泄される薬剤であり、AMPCの代謝にはCYPは関与せず、酵素誘導並びに阻害に関する報告はない。CAM代謝に対するRPZ及びPTBIのIC₅₀は 11.5µg/mL、3.87µg/mLであったが、ヒトにRPZを経口投与時のRPZのC_{max}は 1µg/mL以下であり、PTBIはその約 1/4 の濃度であることから、RPZ及びPTBIのCYP阻害によるCAMの薬物動

態への影響は無視できると考える。一方、CAMのRPZ及びPTBIへの影響については、CAM 30 μ g/mLにおける阻害率は44.1%であったが、CAM 400mgをヒトに経口投与時のCAMのC_{max}は約2 μ g/mLであることから、CAMの競合的なCYP阻害作用によるRPZの薬物動態への影響は無視できると考える。なお、CAMによるCYP3A4の代謝活性の低下は、代謝中間体とCYP3A4との複合体生成によるCYP3A4の不活性化が要因であるといわれており（月刊薬事 1996; 38:725-750）、3剤併用投与の臨床試験で認められたRPZの血漿中濃度の上昇については、この機序によるものと考えられる。

さらに、機構は3剤併用投与時にM-5の曝露量が単剤投与時より増大する機序、並びに曝露量の増大が本療法の安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

M-5のC_{max}及びAUC₀₋₁₂が上昇する機序については、以下の2つの可能性が考えられる。

通常の内pHでは不安定なCAMがRPZの反復投与による内pHの上昇によって安定化された結果、CAMの吸収率が増大し、CAM及びM-5の血漿中濃度の上昇に寄与した可能性、RPZあるいはその代謝物によるM-5の代謝阻害の可能性である。

また、国内3剤併用薬物動態試験（E3810-J081-201試験）及び海外3剤併用薬物動態試験（E3810-E031-118試験）における安全性の成績に基づき、M-5の曝露量の増大による3剤併用時の安全性への影響を検討した結果、CAM単剤投与期には認められず3剤併用投与期にのみ認められた副作用としては、国内試験では水様便と胸やけ、海外試験では浮動性めまい、口内乾燥及び悪心が挙げられるが、いずれの副作用も軽度であり、臨床問題となるものではないと考えられた。また、国内外試験ともに、CAM単剤投与期、3剤併用投与期のいずれの期間においても重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例は認められなかった。以上より、3剤併用療法ではM-5の血中濃度上昇が認められるものの、安全性の影響は少ないと考える。

機構は、申請者の上記回答について以下の通り考える。単剤投与時に比し、3剤併用投与時にM-5の曝露量が増大する機序については概ね了承するものの、曝露量の増大は副作用発現のリスク上昇を招きかねないことから、CAM単剤投与時に比し、3剤併用投与時にはM-5による副作用発現のリスク上昇の可能性は否定できないと考える。提出された資料ではM-5の曝露量の増大に伴う安全性上の大きな問題は認められていないが、副作用発現については十分留意する必要があると考える。

(2) 国内外試験におけるCAM薬物動態の相違について

国内外の薬物動態試験（E3810-J081-201試験及びE3810-E031-118試験）において、3剤併用投与時のCAM（投与量：国内試験400mg/回、海外試験500mg/回）の平均曝露量（C_{max}、AUC）は、日本人（EM群及びPM群）では外国人の58～67%と国内外の臨床試験で用いられたCAMの投与量の違いを考慮しても日本人では低値である。*H. pylori*除菌療法において、CAMに対する耐性が問題となっている状況下において、日本人ではCAM曝露量が外国人より少ないことによる3剤併用療法の有効性及びCAM耐性獲得に及ぼす影響について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

RPZ/AMPC/CAM 3 剤併用療法のCAMの曝露量に関して、日本人 (CAM 400mg/回) の C_{max} 、 AUC_{0-12} は、外国人 (CAM 500mg/回) の C_{max} 、 AUC_{0-12} と比較して 60%前後と低かったものの、本併用療法における日本人のCAM 400mg/回 (800mg/日) と外国人のCAM 500mg/回 (1000mg/日) の*H.pylori*除菌率の結果は同様と考えられた。CAMの有効性に最も関連していると考えられているAUC/MIC値は、*H.pylori*についての報告はなく不明ではあるが、日本人、外国人双方の*H.pylori*に対するAUC/MIC値がターゲット値を超えていることによるものと考えられる。また、耐性獲得に及ぼす影響も、日本人の400mg/回 (800mg/日) と外国人の 500mg/回 (1000mg/日) では同様と推察される (耐性獲得に関しては「4.() 有効性及び安全性試験成績の概要」の項、参照)。

機構は、*H.pylori* に対する有効性及びに *H.pylori* の耐性獲得に関係する PK/PD パラメータのターゲット値が不明である現時点では、PK/PD パラメータをもって曝露の十分性を議論することは適切ではないと考える (「4.() <機構における審査の概略>(4) 耐性獲得について」の項、参照)。

() 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、国内臨床試験 2 試験、参考資料として海外臨床試験 4 試験が提出された。

(1) 国内 3 剤併用薬物動態試験 (評価資料、E3810-J081-201 試験、試験期間：20 年 月 ~ 20 年 月)

日本人健康成人男子を対象(目標症例数 20 例)として、RPZ (20mg)、AMPC (750mg)、CAM (400mg) の 3 剤を 1 日 2 回 7 日間反復併用投与時の各薬剤の薬物動態について、各薬剤を単剤投与時(単剤投与期)の薬物動態と比較し、薬物相互作用を検討することを目的で国内 1 施設において無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、RPZ 単剤投与期：RPZ 20mg/回、AMPC 単剤投与期：AMPC 750mg/回、CAM 単剤投与期：CAM 400mg/回、3 剤併用投与期：RPZ 20mg、AMPC 750mg 及び CAM 400mg の 3 剤/回をそれぞれ 1 日 2 回 7 週間連続投与とされた(ただし、第 1 日及び第 7 日は 1 日 1 回投与)。なお、被験者 20 例を EM 4 例及び PM 1 例からなる計 5 例ずつのグループに分けた 4 剤 4 期のクロスオーバー法が用いられた。

治験薬を投与された 20 例中、CAM 単剤投与、AMPC 単剤投与に続いて実施された RPZ 単剤投与期の第 1 日の治験薬を投与後、そう痒症、発疹等の有害事象が発現した 1 例を除いた 19 例が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた(薬物動態については「4.() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照)。

安全性について、3 剤併用投与期の有害事象は 21.1% (4/19 例) 8 件に認められた。一方、RPZ、AMPC、CAM の各単剤投与期における有害事象は、それぞれ 30.0% (6/20 例) 19 件、25.0% (5/20 例) 8 件、25.0% (5/20 例) 8 件であった。3 剤併用投与期における因果関係の否定できない有害事象(以下、副作用)は 21.1% (4/19 例) 6 件に認められ、その内訳は味覚異常、軟便、水様便、腹痛、消化不良でいずれも軽度であった。

RPZ、AMPC、CAM の各単剤投与期における副作用は、それぞれ 10.0% (2/20 例) 4 件、10.0% (2/20 例) 2 件、20.0% (4/20 例) 6 件に発現した。3 剤併用投与期の副作用について、その発現率は RPZ、AMPC 単剤投与期に比べて高く、CAM 単剤投与期の発現率とほぼ同様であった。3 剤併用投与期にのみ認められた副作用は、軽度の水様便、消化不良であった。重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。中止例は 1 例 (RPZ 単剤投与期) であり、中止理由は、発疹、そう痒症、リンパ節症、圧痛、好中球減少の有害事象発現であるが、ウイルス感染によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第 相試験 (評価資料、E3810-J081-261 試験、試験期間：20 年 月 ~ 20 年 月)

H.pylori 陽性の胃潰瘍または十二指腸潰瘍 (癒痕を含む) 患者を対象 (目標症例数 400 例) として、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤併用療法における *H.pylori* 除菌率とその安全性を検討することを目的で国内 35 施設において無作為化二重盲検比較試験が実施された。

除菌療法期として、RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群の 4 群が設定され、用法・用量は、RAC-1 群：RPZ 10mg/回 + AMPC 750mg/回 + CAM 200mg/回、RAC-2 群：RPZ 10mg/回 + AMPC 750mg/回 + CAM 400mg/回、RAC-3 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 750mg/回 + CAM 200mg/回、RAC-4 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 750mg/回 + CAM 400mg/回をそれぞれ、1 日 2 回朝食後及び夕食後に 7 日間経口投与することとされた。また、open ulcer の場合、除菌療法終了後、潰瘍治療期として、RPZ 10mg を 1 日 1 回朝食後に胃潰瘍では 7 週間、十二指腸潰瘍では 5 週間経口投与することとされた。

本治験においては、治験を開始した約 1 カ月後に除菌療法期の治験薬の包装上の不備が判明したため、治験は一時中断され、治験薬の再包装及び再割付け後、治験が再開された。組み入れられた症例は、治験中断前に 35 例、治験再開後 480 例の計 515 例であった。選択基準違反の 1 例 (再開後) を除く 514 例が無作為化され、除菌療法期に治験薬を全く服用していない 3 例 (治験中断前：2 例、治験再開後：1 例)、治験薬の誤投薬のあった 1 例 (治験再開後)、GCP 逸脱症例 1 例 (治験再開後) の計 5 例を除いた 509 例が安全性解析対象とされた。無作為化された 514 例のうち、治験薬の包装不備による中止例 34 例 (治験中断前)、有害事象が発現し、治験継続困難な症例 11 例 (治験再開後)、治験の対象から除外すべきことが治験開始後に判明した 3 例 (治験再開後)【機構注：いずれも治験中に胃癌が確認され、除外基準である「悪性腫瘍の合併」に該当したため】、被験者からの申し出による中止 2 例 (治験再開後)、併用禁止薬の服用による中止 2 例 (治験再開後)、治験薬の誤投与による中止 1 例 (治験再開後)、治験薬服用前に高度の肝障害が認められた 1 例 (治験中断前) の計 54 例を除く 460 例が FAS 解析対象 (有効性解析対象) とされた。

有効性について、本治験の主要評価項目である *H.pylori* 除菌率は、全投与群合計では 89.1% (410/460 例、95% C.I. : 85.9 ~ 91.8) 投与群別では RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群でそれぞれ 85.7% (102/119 例、95% C.I. : 78.1 ~ 91.5)、89.1% (98/110 例、95% C.I. : 81.7 ~ 94.2)、91.4% (106/116 例、95% C.I. : 84.7 ~ 95.8) 及び 90.4% (104/115 例、95% C.I. : 83.5 ~ 95.1) であり、いずれの群も事前に設定した基準である 80% を超える

除菌率を示した。

安全性について、除菌療法期の有害事象は、全投与群合計で 45.0% (229/509 例) に認められ、投与群別では、RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群でそれぞれ 39.5% (51/129 例)、47.6% (59/124 例)、43.6% (58/133 例) 及び 49.6% (61/123 例) に認められた。投与群ごとの発現率が 5%以上であった有害事象は、味覚異常、腹痛、下痢、軟便であった。味覚異常は RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群でそれぞれ 0% (0/129 例)、10.5% (13/124 例)、2.3% (3/133 例) 及び 7.3% (9/123 例) に認められ、腹痛は RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群でそれぞれ 0% (0/129 例)、5.6% (7/124 例)、2.3% (3/133 例)、0.8% (1/123 例) に認められた。下痢は RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群でそれぞれ 14.0% (18/129 例)、21.0% (26/124 例)、15.8% (21/133 例) 及び 22.0% (27/123 例) に認められ、軟便は RAC-1 群、RAC-2 群、RAC-3 群及び RAC-4 群でそれぞれ 10.1% (13/129 例)、10.5% (13/124 例)、10.5% (14/133 例) 及び 10.6% (13/123 例) であった。重篤な有害事象は 11 例 12 件 (RAC-1 群 2 例 3 件、RAC-2 群 4 例 4 件、RAC-3 群 3 例 3 件、RAC-4 群 2 例 2 件) に認められたが、治験薬との因果関係は全て否定された。また、死亡例は認めなかった。

機構は、以下の参考資料について、安全性について評価を行った。

(3) 欧州 3 剤併用薬物動態試験 (参考資料、E3810-E031-118 試験、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月)

白人健康成人男子を対象として、RPZ (20mg)、AMPC (1000mg) 及び CAM (500mg) の 3 剤を 1 日 2 回 7 日間反復併用投与時の各薬剤の薬物動態について、各薬剤の単剤投与時の薬物動態と比較し、薬物相互作用及び 3 剤併用時の安全性を検討することを目的として単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

安全性について、3 剤併用投与期の有害事象は 68.8% (11/16 例) 20 件に認められた。その内訳は味覚異常、腹痛、鼓腸、下痢等であった。一方、RPZ、AMPC、CAM の各単剤投与期における有害事象は、それぞれ 25.0% (4/16 例) 4 件、47.1% (8/17 例) 16 件、47.1% (8/17 例) 18 件であった。主な有害事象は胃腸障害であった。重篤な有害事象は認められなかった。

治験中止例の 1 例に認められた AMPC 単剤投与期の紅斑性皮疹は、上肢の発疹、痒みから始まり上半身全体に広がる典型的な薬剤アレルギー反応と考えられた。最終投与の翌日に発現した紅斑性皮疹は中等度の症状を呈したが、無処置にて軽快し、その症状は 4 日後に消失した。

臨床検査値異常については、リンパ球、好中球及び単球の軽度の異常値が認められた。その他は、臨床的に問題となるような異常変動ではなかった。

(4) 欧州処方比較試験 (参考資料、E3810-E044-602 試験、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月)

消化性潰瘍を合併又は合併していない *H.pylori* 陽性の慢性前庭部胃炎患者を対象として、RPZ を用いた 4 種類の *H.pylori* 除菌療法の有効性及び安全性を比較することを目的

として無作為化並行群間二重盲検比較試験が実施された。登録された症例は、下記の除菌療法のいずれかの群に無作為に割付けられ、1日2回7日間、各薬剤が投与された。

- 1.RAC 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 1000mg/回 + CAM 500mg/回
- 2.RAM 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 1000mg/回 + メトロニダゾール 400mg/回
- 3.RCM 群：RPZ 20mg/回 + CAM 500mg/回 + メトロニダゾール 400mg/回
- 4.RC 群：RPZ 20mg/回 + CAM 500mg/回

有害事象は RAC 群 89.5%(17/19 例) RAM 群 89.5%(17/19 例) RCM 群 88.9%(16/18 例) RC 群 89.5% (17/19 例) に認められ、頭痛、下痢及び味覚異常がいずれの投与群においても 2 例以上認められた。

重篤な有害事象は 2 例で認められた。1 例 (RAC 群) は試験完了後に施行した結腸癌手術後の結腸閉塞による死亡例であり、治験薬との因果関係は否定された。他の 1 例 (RAM 群) は、評価不能の事象であり、その詳細は、試験を完了したものの RPZ の錠剤と抗菌薬のカプセルの 1 組を服用していないことが判明し、被験者の子供により誤飲されたものであった(この事象は治験依頼者の要望により重篤な有害事象として報告された)。

有害事象による中止例は 3 例認められ、RC 群で 1 例 (腹痛) RAM 群で 1 例 (下痢、胃腸炎) RAC 群で 1 例 (過敏症) であった。いずれも転帰は回復とされた。

その他、血液学検査、臨床化学検査及び尿検査が実施されたが、いずれの検査においても臨床的に異常な変動は認められなかった。

(5) 欧州第 相試験 (参考資料、E3810-E044-603 試験、試験期間：19■■年■■月~19■■年■■月)

消化性潰瘍の既往がある *H.pylori* 陽性の患者を対象として、RPZ 及び OPZ の 7 日間 3 剤併用除菌療法の有効性及び安全性を検討することを目的として多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験が実施された。登録された症例は、下記のいずれかの群に無作為に割付けられ、1日2回7日間、各薬剤が投与された。

- 1.RCA 群：RPZ 20mg/回 + CAM 500mg/回 + AMPC 1000mg/回
- 2.RCM 群：RPZ 20mg/回 + CAM 500mg/回 + メトロニダゾール 400mg/回
- 3.OCA 群：OPZ 20mg/回 + CAM 500mg/回 + AMPC 1000mg/回
- 4.OCM 群：OPZ 20mg/回 + CAM 500mg/回 + メトロニダゾール 400mg/回

有害事象は RCA 群 42.5% (37/87 例) 68 件、RCM 群 41.2% (35/85 例) 70 件、OCA 群 55.8% (48/86 例) 88 件、OCM 群 48.3% (42/87 例) 78 件で認められ、主な有害事象は、下痢、味覚異常、消化不良及び腹痛であった。他の投与群に比べ OCA 群において下痢の発現頻度が高く (OCA 群で 18 例、RCA 群で 11 例、RCM 群で 8 例、OCM 群で 6 例) RCM 群において味覚異常の発現頻度が低かった (RCM 群で 6 例、RCA 群で 12 例、OCA 群で 11 例、OCM 群で 10 例)。

重篤な有害事象は 3 例で認められた。そのうち 1 例 (RCA 群) は突然死による死亡例であり、治験薬との因果関係は否定された。その他の 2 例 (OCA 群、OCM 群) はいずれも結腸癌であり、治験薬との因果関係は否定されている。

有害事象による中止例は 3 例認められ、内訳は、RCM 群で 1 例 (不眠症、うつ病)

OCA 群で 1 例（インフルエンザ様疾患）、OCM 群で 1 例（過敏症、下痢）であった。いずれも転帰は回復している。なお、OCM 群で 1 例（悪心）により、一時的に治験薬の投与が中断（投与 7 日目の朝のみ中止）されたが、その日の夜から再開された。

臨床検査値異常は、2 例に報告された。1 例は RCA 群であり、好酸球増多（投与開始時 20% 投与終了時 32.2%）が認められたが、投与終了 28 日後に回復している。他の 1 例は OCA 群であり、ヘモグロビンの低下（投与開始時 104g/L 投与終了時 108g/L）が認められ、鉄欠乏性貧血と診断され、アスコルビン酸、硫化鉄が投与されたが、投与終了 103 日後に回復している。

その他、1 例（RCM 群）に低血圧が認められたが、発現時期は投与終了 4 週間後の除菌判定以降であり、投与開始前と投与終了の翌日又は翌々日（8 日目又は 9 日目）の間で明確な変動は認められなかった。その他のバイタルサインに異常が認められた症例はなかった。

(6) 米国第 相試験（参考資料、E3810-A001-604 試験、試験期間：19 年 月～20 年 月）

消化性潰瘍と非消化性潰瘍患者（1:1）を対象として、RPZ、AMPC 及び CAM（RAC）の 3 日間、7 日間及び 10 日間 3 剤併用除菌療法及び OPZ、AMPC 及び CAM（OAC）の 10 日間 3 剤併用除菌療法の有効性及び安全性を比較検討する目的にて多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験が実施された。登録された症例は、下記のいずれかの療法群に無作為に割付けられ、各薬剤が投与された。

- 1.RAC-3 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 1000mg/回 + CAM 500mg/回を 1 日 2 回、3 日間投与し、次にプラセボ錠及びカプセルを 7 日間投与
- 2.RAC-7 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 1000mg/回 + CAM 500mg/回を 1 日 2 回、7 日間投与し、次にプラセボ錠及びカプセルを 3 日間投与
- 3.RAC-10 群：RPZ 20mg/回 + AMPC 1000mg/回 + CAM 500mg/回を 1 日 2 回、10 日間投与
- 4.OAC-10 群：OPZ 20mg/回 + AMPC 1000mg/回 + CAM 500mg/回を 1 日 2 回、10 日間投与

有害事象は RAC-3 群 56.9%（107/188 例）、RAC-7 群 55.9%（109/195 例）、RAC-10 群 52.5%（104/198 例）、OAC-10 群 58.9%（122/207 例）に認められ、各投与群における主な有害事象は胃腸障害であり、消化不良、下痢、腹痛、悪心、鼓腸及び食欲不振が認められた。味覚異常については、RAC-10 群（10.1%）又は OAC-10 群（11.1%）及び RAC-3 群（4.8%）であった。

重篤な有害事象は 15 例で認められた。その内訳は RAC-10 群で 4 例 5 件（腹痛、肺の悪性新生物、腔出血、浮動性めまい、肺炎）、RAC-7 群で 4 例 4 件（子宮障害、消化器癌、胸痛 2 例）、RAC-3 群で 4 例 7 件（消化器癌、胆嚢炎、疼痛、尿閉、前庭障害、悪心、嘔吐）、OAC-10 群で 3 例 7 件（消化器癌、腹痛、胃腸炎、大腸炎、低ナトリウム血症、嘔吐、悪心）であった。OAC-10 群の 1 例において、重篤な副作用（低ナトリウム血症、嘔吐、悪心）であったが、死亡例はなかった。

有害事象による中止例は 26 例認められ、その内訳は RAC-3 群が 8 例、RAC-7 群が 8

例、RAC-10 群が 4 例、OAC-10 群が 6 例であった。

< 機構における審査の概略 >

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、*H.pylori* 除菌療法における本薬を含む RPZ/AMPC/CAM 併用療法と、既承認の LPZ/AMPC/CAM 併用療法、OPZ/AMPC/CAM 併用療法、並びにメトロニダゾール等を用いた除菌療法について、臨床的位置付けについて比較説明するよう申請者に求めた。申請者は以下の通り回答した。

既存の 2 種の併用療法との使い分けについて

RPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内第 相試験では、open ulcer、潰瘍瘢痕のいずれの消化性潰瘍においても安定した除菌率が得られることが確認された。一方、国内で実施された他の PPI を用いた併用療法の治験では消化性潰瘍の状態を限定し、LPZ/AMPC/CAM 併用療法の治験では open ulcer の消化性潰瘍患者のみを対象とし、また、OPZ/AMPC/CAM 併用療法では潰瘍瘢痕の消化性潰瘍のみを対象としていた。以上のことから、本療法は医療実態を考慮した異なる消化性潰瘍の状態下の患者において、確実な除菌効果が得られうるエビデンスを有している。

RPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内第 相試験と LPZ/AMPC/CAM、OPZ/AMPC/CAM 併用療法との治験成績との比較を行った。対象である胃潰瘍と十二指腸潰瘍患者全体の除菌率 (FAS) は、RPZ/AMPC/CAM 併用療法で 85.7~91.4%、LPZ/AMPC/CAM 併用療法で 86.4~89.2%、OPZ/AMPC/CAM 併用療法で 78.8~83.0%であった。治験によって実施時期、治療終了から除菌判定までの期間及び除菌判定方法が異なるが、除菌失敗の主な要因である CAM 耐性菌を有する患者割合 (RPZ/AMPC/CAM 併用療法で 13.0%、LPZ/AMPC/CAM 併用療法で 6.8%、OPZ/AMPC/CAM 併用療法で 15.1%) を考慮しても RPZ/AMPC/CAM 併用療法は、LPZ/AMPC/CAM、OPZ/AMPC/CAM 併用療法と比べて遜色ない成績 (除菌率) であると考えられる。また、各併用療法における副作用発現率は、RPZ/AMPC/CAM 併用療法で 31.0~47.2%、LPZ/AMPC/CAM 併用療法で 46.7~56.9%、OPZ/AMPC/CAM 併用療法で 58.9~59.3%であり、RPZ/AMPC/CAM の副作用発現率は、LPZ/AMPC/CAM 及び OPZ/AMPC/CAM 併用療法と比べて高いものではなかった。

PPI (LPZ または OPZ) と AMPC/CAM 併用療法 (PPI/AMPC/CAM 併用療法) における除菌失敗の主な原因は、AMPC もしくは CAM に対する薬剤耐性であり、なかでも CAM 耐性の頻度が近年、増加傾向にある。日本ヘリコバクター学会の耐性菌サーベイランス (2002 年 10 月~2003 年 3 月) の集計では、CAM 耐性率の全国平均は、18.9% (202/1069 例) と報告されている。CAM 耐性菌の増加に関しては耳鼻科領域や呼吸器領域など、*H.pylori* 以外の感染症の治療に対する CAM の使用頻度との関連性が考えられる。CAM 耐性菌の発現機序としては 23S リボゾーム RNA 遺伝子の点突然変異によることが知られている。PPI/AMPC/CAM の除菌療法での CAM 耐性菌に対する除菌率は約 30%と報告されており、OPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内臨床試

験成績（承認用量）においても CAM 耐性菌に対する除菌率は 38.2%（13/34 例）であった。一方、RPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内第 相試験では、CAM 耐性菌に対する除菌率は 42.1～57.1%（合計 50.0%）であり、従来の報告を上回るものであった。

CYP2C19 には遺伝子多型があり、遺伝子変異のパターンから homoEM、heteroEM、PM に分類される。日本人での CYP2C19 遺伝子型の分布は、homoEM 34.9%、heteroEM 46.3%、PM 18.8% であり（Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 661-666）、約 80% は EM である。CYP2C19 は PPI（LPZ、OPZ または RPZ）の代謝に関与しており、特に遺伝子が homoEM、heteroEM の場合は PM に比べて PPI の代謝が早く、十分な胃酸抑制が得られないため、*H.pylori* 除菌率が低くなると考えられる。OPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内第 相試験では、CYP2C19 の遺伝子型別の除菌率は、homoEM 81.8%、heteroEM 74.2%、PM 88.9% と一定の傾向はないとされているが（[URL:http://211.132.8.246/shinyaku/g0204/08/67022700_21300AMZ00054.html](http://211.132.8.246/shinyaku/g0204/08/67022700_21300AMZ00054.html)）Furuta らは OPZ/AMPC/CAM もしくは LPZ/AMPC/CAM 併用療法における CYP2C19 の遺伝子型別の除菌率を homoEM 72.7%、heteroEM 92.1%、PM 97.8% と報告しており（Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 158-168）homoEM で除菌率が 80% を下回っていた。さらに Kawabata らは LPZ/AMPC/CAM 併用療法における CYP2C19 の遺伝子型別の除菌率を homoEM 73%、heteroEM 74%、PM 83% と報告しており（Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 259-264）homoEM、heteroEM で除菌率が 80% を下回っていた。RPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内第 相試験における CYP2C19 遺伝子型別除菌率は、homoEM 85.9%、heteroEM 88.7%、PM 96.3% であり、homoEM、heteroEM での除菌率は、PM と比べて低下していたが、いずれも 80% を超える成績であった。

以上の成績より RPZ/AMPC/CAM 併用療法は一次除菌療法として推奨される治療法であると考ええる。

また、現行の保険制度では PPI/AMPC/CAM 併用療法で 2 回除菌を施行することが認められている。1 回目の *H.pylori* 除菌に失敗した場合は、可能な限り原因を特定した上で再除菌を施行することが望ましい。除菌失敗の主な原因が CAM 耐性獲得であることから、CAM 耐性菌に対する効果を考慮し、2 回目の再除菌に RPZ/AMPC/CAM 併用療法が選択される可能性が考えられる。

メトロニダゾール等を用いた除菌療法との関係について

RPZ/AMPC/CAM 併用療法は国内第 相試験の結果より、一般医を含む幅広い医療機関で施行される *H.pylori* 一次除菌療法として推奨されるものであると考えるが、除菌失敗後の二次除菌療法としての条件を必ずしも満足するものではないと考える。CAM 耐性菌に対して「除菌治療」とする観点からは、二次除菌であっても 80% を超える除菌率が得られうる治療法を選択することは妥当であると考ええる。除菌失敗の最大の原因は CAM 耐性菌であることは周知の事実であり、二次除菌において 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レジメンが必要であることについては、日本ヘリコバクター学会ガイドライン（2003 年）でも

言及されている。Nagahara らは PPI/AMPC/CAM による一次除菌に失敗した症例を対象に、二次除菌として PPI/AMPC/CAM を使った場合と CAM をメトロニダゾール (MNZ) に変えた PPI/AMPC/MNZ での除菌率を比較し、それぞれ 52.9%、81.2%と MNZ を使用したレジメンで有意に高い除菌率を報告 (J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 613-618) している。

機構は、以下の通り考える。RPZ/AMPC/CAM 併用療法は、国内第 相試験におけるサブグループ解析結果より、CAM 耐性株を除いては、80%を超える除菌率が認められていることから、その有効性は確認されたと考える。

CAM に対する感受性別 *H.pylori* 除菌率 (FAS)

CAM	RAC-1 群	RAC-2 群	RAC-3 群	RAC-4 群	計
感性	93.5% (87/93)	93.5% (87/93)	97.9% (93/95)	94.9% (94/99)	95.0% (361/380)
中間	-	-	100% (1/1)	-	100% (1/1)
耐性	42.1% (8/19)	57.1% (8/14)	50.0% (7/14)	53.8% (7/13)	50.0% (30/60)
判定不能	100% (7/7)	100% (3/3)	83.3% (5/6)	100% (3/3)	94.7% (18/19)

¹³C-尿素呼気試験のカットオフ値：2.5‰、-：該当症例なし

しかしながら、提出された国内第 相試験は、既承認の LPZ/AMPC/CAM 併用療法または OPZ/AMPC/CAM 併用療法を対照とした試験デザインではなく、*H.pylori* 除菌効果の既承認薬との比較検討は困難である。よって、一次療法として既承認の LPZ/AMPC/CAM もしくは OPZ/AMPC/CAM との優劣は不明であり、これらに秀でるものであることを主張するためには、比較試験により検討する必要があると考える。

二次除菌療法については、*H.pylori* 除菌療法は、胃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剤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、再度同じ抗菌剤で治療を行うことは適切とは言い難い。日本ヘリコバクター学会による *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン (2003 年改訂版) においても「除菌不成功例の最大の原因は CAM 耐性菌であり、二次除菌においては CAM を含んだレジメンでは低い除菌率しか期待できない。そこで CAM を含まない二次除菌レジメンが必要となってくる」と言及されている。したがって、国内第 相試験成績における CAM 耐性菌に対する除菌率が若干高かった結果を以って、二次除菌に対し本薬を含む RPZ/AMPC/CAM 併用療法を推奨できるとする申請者の見解はエビデンスとしては乏しいと考える。

(2) 診断方法について

機構は、*H.pylori* 感染診断、除菌判定において、現在国内で様々な診断方法が存在することから、国内第 相試験において、*H.pylori* 感染診断に、迅速ウレアーゼ試験を選択した妥当性、除菌判定法として、¹³C-尿素呼気試験のみを用いた妥当性、除菌判定陰性例に対し再試験を行わなかったことの妥当性、事前検査時に ¹³C-尿素呼気試験で *H.pylori* 陰性であった症例に対して除菌判定を行ったことの妥当性について、申請者に回答するよう求めた。

申請者は以下の通り回答した。

***H. pylori* 感染診断に迅速ウレアーゼ試験を選択した妥当性について**

H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン（2003年改訂版）では、迅速ウレアーゼ試験（RUT）は、*H. pylori* 感染診断において迅速性に優れ、簡便で精度が高い検査法であり、検査結果が陽性の場合、*H. pylori* 感染陽性と判定して差し支えないとされている。国内第 相試験では、治験の対象患者であることを確認するために、治験開始前に内視鏡検査を施行した。内視鏡検査時、生検組織を入手することが可能であったことから、生検組織を用いた検査により *H. pylori* 感染を診断した。鏡検法、培養法については診断結果が得られるまで期間を要するため、迅速性に優れる RUT を選択した。また、国内第 相試験で用いた迅速ウレアーゼ検査キット（ピロリテック™）の感度は 94.7% ~ 100%、特異度は 92.0 ~ 100% と高く、本試験で治験開始時に培養法で *H. pylori* 感染が確認できなかった症例は 2.2%（10/460 例）であったことから、*H. pylori* 感染診断における RUT の選択は妥当であったと考える。

***H. pylori* 除菌判定に¹³C-尿素呼気試験のみを用いたことの妥当性について**

¹³C-尿素呼気試験（UBT）の *H. pylori* 除菌判定における感度、特異度はともに高く、国内第 相臨床試験で用いたユービット錠 100mg での感度、特異度、正診率はそれぞれ 97.7%、98.4%、98.0%、偽陰性率は 2.3%（*H. pylori* 感染 130 例中 3 例）である。さらに、*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン（2003年改訂版）でも UBT の検査結果が陰性の場合、*H. pylori* 除菌成功の信頼性は高いとされており、UBT が陰性の場合には *H. pylori* 陰性である可能性が高いことが示されている。一般に複数の検査結果を組み合わせることで診断の精度はより向上すると考えられるが、侵襲的な検査（RUT、鏡検法、培養法）は *H. pylori* 感染診断には適しているものの、採取した生検部位のみに限局する「点」の診断であるため、除菌判定においてはサンプリングエラーが生じる恐れがある。一方、UBT は胃粘膜全体の *H. pylori* 感染状態を反映する「面」の診断であることから、*H. pylori* 非感染状態を確認する除菌判定により適していると言える。更に、*H. pylori* 除菌療法の国際的なコンセンサスであるマーストリヒト 2 コンセンサス（2002年）では、除菌後診断で内視鏡検査を実施しない場合には UBT 単独を使用することを推奨している。以上のことから、UBT のみによる *H. pylori* 除菌判定は妥当であったと考える。

***H. pylori* 除菌判定例に対し再試験を行わなかったことについて**

H. pylori 除菌判定においては、除菌治療直後の判定で偽陰性になる場合が多いことが指摘されている。Miwa らは除菌治療の 1、3、6 カ月後に同一症例で経時的に UBT を実施し、1 カ月後に除菌成功と判定された症例 176 例中、6 カ月後も除菌成功と判定出来た症例は 167 例（94.9%）であったと報告している（*Helicobacter Research* 2004; 8: 42-49）。さらに、除菌成功と判定できた症例の 3 カ月と 6 カ月後の¹³C の変化量は 1 カ月後に比べて有意に低く、3 カ月後と 6 カ月後で差がないことから、除菌治療 3 カ月以降の判定を推奨している。このように、*H. pylori* 除菌判定においては、*H. pylori* 除菌治療から判定までの期間を十分設けることで判定の精度は高まるといえ

る。*H.pylori*除菌治療から*H.pylori*除菌判定までの期間については、*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン(2003年改訂版)及びマーストリヒト2コンセンサス(2002年)では4週以降、*H.pylori*除菌に関する治験では、除菌判定の精度を考慮し、*H.pylori*除菌治療から*H.pylori*除菌判定までの期間を6~8週間後と設定されていた。欧州で実施した臨床試験(E3810-E044-602試験及びE3810-E044-603試験)では、除菌治療4週後にUBTで判定を行った後、再度、除菌判定を実施している。E3810-E044-602試験では除菌治療8週後に、E3810-E044-603試験では除菌治療12週後に再判定を行っており、それぞれの試験での再陽性化率は1.6%(1/63例)、3.9%(10/254例)であった(米国で実施した臨床試験では除菌治療6週以降にUBTで除菌判定を行い、その後の再判定は実施していない)。以上のことから、国内第 相試験では期間を設けて再度、UBTによる除菌判定を行った場合、陽性化する症例の可能性は完全に否定できない。しかし、国内第 相試験において、除菌治療から除菌判定までの期間を6~8週間後と長くとしていることから、陽性化の影響は小さいと予測され、除菌治療6~8週後の1回のみの除菌判定で十分評価可能と考える。

事前検査時に¹³C-尿素呼気試験で*H.pylori*陰性であった症例に対して除菌判定を行ったことの妥当性について

H.pylori 治験ガイドライン(1998年改訂版)では事前検査(*H.pylori*感染診断)にUBTを用いることを規定していない。国内第 相試験で事前検査にUBTを実施した理由は、除菌判定をUBTのみで行うため、研究目的を含めて除菌療法前のUBT結果を確認しておく必要があると考えたためである。国内第 相試験における事前検査において、RUTで陽性、かつUBTで陰性となった症例は5.2%(24/460例)であった。事前検査のUBTで陰性となった理由は不明であるが、事前検査のUBTで陰性であった症例を除いた場合の除菌率は、それらを含めた除菌率と比べて違いはなかった。

機構は、国内第 相試験で実施された*H.pylori*感染診断及び除菌判定の検査について、感染診断では偽陽性例を、除菌判定では偽陰性例を十分に除外できていない可能性があり、治療前のUBTにて陰性とされた症例に対してはUBTによる除菌判定が妥当とは言い難いとする。しかしながら、感染診断及び除菌判定の基準として2種類以上の検査方法を用いるなど厳しく設定した場合には、除菌率が5%程度低下する可能性もあるが、それらを勘案しても、国内第 相試験における除菌率は80%以上であり、本併用療法の有効性の評価については大きな問題とならないと判断した。

(3) 用法・用量について

国内第 相試験における用法・用量設定根拠について

機構は、国内第 相試験における用法・用量設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。日本消化器病学会ガイドライン(1999年)及び日本ヘリコバクター学会ガイドライン(2000年)では、PPIにAMPC及びCAMを併用する3剤併用療法が推奨され、日本ヘリコバクター学会においては国内外で集積されたデータに基づき、1回当たりの投与量をPPIについては常用量、AMPCについて

は 750mg、CAM については 200mg ないし 400mg とし、それらを 1 日 2 回、7 日間投与する方法が第一選択とされている。なお、RPZ/AMPC/CAM 併用療法を考えた場合、RPZ の 1 回あたりの投与量は、国内において承認された消化性潰瘍治療の投与量である 10mg もしくは 20mg となる。

国内で行われた研究報告では、Miwa らは *H.pylori* 陽性の消化性潰瘍患者を対象とし、OAC 群 (OPZ 40mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、75 例) LAC 群 (LPZ 60mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、74 例) RPZ 群 (RPZ 40mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、72 例) の 3 群を設定し、除菌率を検討している (Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 741-746)。その結果、OAC 群で 85.3%、LAC 群で 83.8%、RAC 群で 87.5% (いずれも ITT 集団) であり、いずれの PPI/AMPC/CAM 併用療法においても 80%以上の除菌率を示し、併用療法間の差は認められていない。更に、Miwa らは、LAC 群 (LPZ 60mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、104 例) RAC 群 (RPZ 40mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、104 例) R1/2AC 群 (RPZ 20mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、100 例) の 3 群を設定し、除菌率を検討している (Digestive Diseases and Sciences 2000; 45: 77-82)。除菌率は LAC 群で 82.7%、RAC 群で 85.6%、R1/2AC 群で 87.0% (いずれも ITT 集団) であり、RPZ の 20mg/日 (R1/2AC 群) 40mg/日 (RAC 群) の併用療法はいずれも LPZ の併用療法と同様に 80%を超える除菌率を示している。また、Kihira らは RAC400 群 (RPZ 20mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 400mg/日を 7 日間投与、50 例) RAC800 群 (RPZ 20mg/日、AMPC 1500mg/日及び CAM 800mg/日を 7 日間投与、50 例) の 2 群を設定し、除菌率を検討している (Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1083-1087)。除菌率は RAC400mg 群で 86%、RAC800mg 群で 94% (いずれも ITT 集団) であり、両群間に統計学的有意差は認められていない。

RPZ/AMPC/CAM 併用療法における RPZ の役割は、胃内 pH を上昇させることにより、併用する AMPC、CAM の抗菌活性の減弱化及び分解を抑制することである。Vallve らは PPI と抗菌薬 2 剤 (AMPC、CAM、MNZ) による除菌療法の研究報告をもとに、PPI の投与量 (1 回、2 回) に関するメタアナリシスを行い、除菌療法においては 2 回投与が推奨されることを報告している (Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1149-1156)。また、CAM 耐性菌の増加を踏まえて、800mg を超える CAM の投与量の設定について検討しているが、800mg を超える CAM の投与は、有効性の上昇が期待される反面、副作用としての肝機能障害の発現、味覚異常等の発現率の増加が危惧されることから、上限を 800mg/日としている。

以上を勘案して、国内第 Ⅲ 相試験における用法・用量を 1 回 RPZ 10mg もしくは 20mg、AMPC 750mg、CAM 200mg もしくは 400mg の 1 日 2 回 7 日間投与と設定した。

申請用法・用量の妥当性について

機構は、申請時の用法・用量の設定根拠、適宜増量基準について、有効性、安全性、耐性獲得の問題等を考慮した上で国内第 Ⅲ 相試験成績を基に回答するよう申請者に求

めた。

申請者は以下の通り回答した。

CAM 耐性菌を有する患者（460 例中 60 例、組み入れ率：13.0%）における除菌率は RAC-2 が最も高く、さらに CAM400mg × 2/日群（RAC-2 群、RAC-4 群）が 200mg × 2/日群（RAC-1 群、RAC-3 群）に比し高かった。

検討例数は少ないものの、CAM 耐性菌を有する患者においては CAM の増量（400mg/日 800mg/日）によって除菌率が向上する可能性が示唆された。一方、RPZ の代謝が早く、血中濃度が低くなる CYP2C19 の EM では、RPZ の用量を増量する（10mg × 2/日 20mg × 2/日）ことによって、RPZ の除菌療法における補助的役割が更に増し、その結果、除菌率が向上する薬理的な効果が期待できると考えた。しかし、EM での除菌率はいずれの群でも 80%を超え、除菌率に明らかに違いがないことから RPZ の増量の意義は乏しいと考えた。さらに、RPZ 1 日 2 回投与時の胃内 pH に関して、Shimatani らは、*H.pylori* 陰性の健康成人男子（CYP2C19 遺伝子型；EM）を対象に、RPZ 10mg または 20mg を 1 日 2 回、LPZ 30mg を 1 日 2 回、OPZ 20mg を 1 日 2 回、7 日間投与し、胃内 pH 値を比較検討している（Dig Dis Sci 2005; 50: 1202-1206）。その結果、24 時間胃内 pH 値（中央値）は、RPZ 10mg で 5.1、RPZ 20mg で 5.5、LPZ 30mg で 5.0、OPZ 20mg で 5.6 といずれの薬剤もベースラインに比し 24 時間胃内 pH 値（中央値）が上昇し、24 時間胃内 pH>4 を示す時間の割合は RPZ 10mg で 78%、RPZ 20mg で 78%、LPZ 30mg で 73%、OPZ 20mg で 80%であり、さらに、pH>5 については RPZ 10mg で 60%、RPZ 20mg で 72%、LPZ 30mg で 53%、OPZ 20mg で 64%であり、24 時間 pH>5 における RPZ 20mg 群と LPZ 30mg 群との間には統計学的有意差が認められている。

以上より、RPZ 10mg 1 日 2 回投与の酸分泌抑制効果は、RPZ 20mg、LPZ 30mg、OPZ 20mg 1 日 2 回投与に匹敵することから、RPZ 10mg 1 日 2 回投与と 20mg 1 日 2 回投与の除菌療法の補助としての胃内 pH 抑制作用は同程度である可能性が示唆された。

したがって、申請用法・用量を以下のとおり変更し、適宜増量する薬剤は CAM のみとした。

<変更前>

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、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、ラベプラゾールナトリウム、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、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 20mg、クラリスロマイシンとして 1 回 400mg（力価）の 1 日 2 回を上限とする。

<変更後：下線部は変更箇所>

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、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。

また、申請用法・用量の変更により、国内第 相試験における CAM 耐性菌に対する効果等から CAM を増量するケースとしては、過去に除菌療法を施行され除菌に失敗したケースで、CAM 耐性を獲得している可能性が疑われる場合、1 回目の除菌治療に失敗後、同じ組み合わせの薬剤で 2 回目の除菌を施行する場合、処方する医師の治療方針に従い、化学療法の治療指針の主旨に則って抗菌剤の高用量を指向し、1 回目の除菌治療から高用量の CAM が選択される場合、の 3 ケースを考える。

機構は、RPZ の 1 日用量を 20mg とすることは概ね妥当と判断する。しかしながら、CAM 耐性菌を有する患者に対し、CAM の増量を推奨する点については了承し難い。国内第 相試験では、CAM 耐性菌を有する患者における *H.pylori* 除菌率は、RAC-1 群 + RAC-3 群で 45.5% (15/33 例) <機構注: CAM の用量は 400mg/日>、RAC-2 群 + RAC-4 群で 55.6% (15/27 例) <機構注: CAM の用量は 800mg/日> と CAM 800mg/日投与群で除菌率が 10.1% 高い結果が得られているものの、その除菌率は申請者が *H.pylori* 除菌率において重要と考える 80% を下回っており、かつ比較的少数例での検討における 10.1% の差をもって増量の有用性を評価することは困難であると機構は考える。

CAM 耐性症例における *H.pylori* 除菌率 (FAS)

投与群	CAM	陰性 (例数)	陽性 (例数)	合計 (例数)	除菌率 (%)	95% C.I. (%)
RAC-1 群	400mg/日	8	11	19	42.1	20.3 – 66.5
RAC-3 群	400mg/日	7	7	14	50.0	23.0 – 77.0
RAC-2 群	800mg/日	8	6	14	57.1	28.9 – 82.3
RAC-4 群	800mg/日	7	6	13	53.8	25.1 – 80.8
RAC-1 群 + RAC-3 群		15	18	33	45.5	—
RAC-2 群 + RAC-4 群		15	12	27	55.6	—
合計		30	30	60	50.0	36.8 – 63.2

¹³C-尿素呼吸試験のカットオフ値: 2.5‰

また、CAM を MNZ に変更したレジメンにおいて、2 次除菌であっても 80% を超える除菌率が報告されており、機構は CAM 耐性菌である場合には、CAM を他の薬剤へ変更することをまず考慮すべきであると考え。そこで、CAM を必要に応じて適宜増量する科学的妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

LPZ/AMPC/CAM 及び OPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用療法に対する CAM 耐性菌を有する患者における除菌率は約 30% (J Gastroenterol 2000; 35: 10-14、日本臨床 2002; 60: 460-464) と報告されており、OPZ/AMPC/CAM 併用療法の国内臨床試験成績においても、CAM 耐性菌を有する患者における除菌率は 38.2% (13/34 例) と報告されている。CAM の増量により既存の除菌療法に比べ約 2 倍の 50% を超える除菌率が期待され、MNZ が *H.pylori* 除菌の適応を有していない現状では重要な治療法と位置付けられ、臨床的な意

義はあるものとする。感染症治療の観点から、CAM 増量の妥当性について、日常診療で行われる *H.pylori* 除菌療法においては、過去の抗菌剤の使用経験等をあらかじめ確認するものの、事前に薬剤感受性試験を実施することは一般的でないことから、実際には耐性菌に対して耐性を獲得した抗菌剤が投与されるケースがあり得ると考える。この場合、処方する医師の治療方針に従い、より高い除菌効果を期待して 1 回目の除菌治療から高用量の CAM 投与が選択されるケースも想定される。したがって、耐性菌に対して、耐性を獲得した抗菌剤で治療を行うことは必ずしも科学的妥当性はないものの、*H.pylori* 除菌の保険適応のある薬剤が限られた現状では、実際の医療の現場において CAM の増量が選択肢の一つとされる可能性がある。

機構は、CAM 耐性菌を有する患者における除菌治療において、CAM の用量を 400mg/日から 800mg/日に増量する科学的妥当性は示されていないものとする。しかしながら、感染症治療においては、耐性菌出現防止の観点等から安全性に問題がない限り、高用量を選択する考えは残されており、CAM の投与量を含め、用法・用量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。

(4) 耐性獲得について

申請者は、除菌療法における CAM 耐性菌に対して以下のように説明している。

一般に、抗菌剤を用いた治療においては、使用薬剤に対する耐性を獲得する菌株が生じる場合があり、耐性が生じた抗菌剤を再度用いても効果は期待できないとされている。*H.pylori* 除菌療法においては CAM に対する耐性が問題となっており、除菌失敗例での CAM に対する耐性獲得の割合は 51.4% (*H.pylori* 除菌治療と抗菌薬 ヘリコバクターフォーラム 病態と治療の最前線 藤岡利生 榊信廣 編 医学書院 1999; 118-125) と報告されている。国内第 Ⅰ 相試験では、除菌失敗例で可能な限り、内視鏡検査下にて生検を施行し、培養法による感受性試験を実施した。その結果、除菌失敗例 50 例のうち、13 例で感受性試験が実施されたが、そのうち耐性を獲得した症例は 2 例 (22.2%) であった。検討症例数が少ないため、RPZ/AMPC/CAM 併用療法と耐性菌獲得の関係は明らかではないが、一般的な感染症治療の方針に則り、除菌失敗によって耐性菌が生じることを防ぐべく、忍容性に問題がない範囲内で使用薬剤の高用量を選択して確実な除菌効果を狙うという考え方もある。

機構は、示されたデータからは用量の違いによる耐性獲得への影響については十分な評価は不能と考えることから、CAM 400mg/日投与と 800mg/日投与が有効性及び *H.pylori* の耐性化に及ぼす影響の異同について、PK/PD の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

CAM の薬効と最も相関する薬物動態パラメータは、AUC/MIC と考えられている。*H.pylori* に対する AUC/MIC のターゲット値は不明であるが、RPZ/AMPC/CAM の国内第 Ⅰ 相試験における CAM 感受性菌分離患者における除菌率は、CAM 400mg/日投与群で 95.7% (180/188 例) であったことから、標的部位での *H.pylori* に対する CAM 耐性菌に対する曝露量及び曝露時間は十分であると考えられる。しかし、CAM 耐性菌分離患者における除菌率は、CAM 400mg/日投与群では 45.5% (15/33 例)、CAM 800mg/日投与群では

55.6%(15/27例)であり、耐性菌に対してはCAM 800mg/日投与であっても、AUC/MIC値がターゲット値よりも小さいことが推測される。したがって、CAM耐性菌の場合にはCAM 800mg/日投与であっても耐性菌を残す可能性が大きいと考える。

また、耐性菌発現抑制に関して *H.pylori* のCAM耐性は23S rRNAの点突然変異により生じることから、MPC (Mutant Prevention Concentration) 及びMSW (Mutant Selection Window) に関する考察を行った。*H.pylori* のMPCに関する報告は見られなかったが、*H.pylori* と同様に耐性を獲得する *Mycobacterium* 属での類薬(エリスロマイシン)のMICとMPCの報告から、*H.pylori* のMPCは32.5 μ g/mL (MPCはMIC 0.25 μ g/mLの130倍と計算)と推定される。健康成人男子(12例、EM)を対象にしたOPZ 20mg+AMPC 750mg+CAM 400mgの1日2回7日間投与における6日目の朝の投与2時間後の、胃組織(前庭部、胃体部)、胃粘液中のCAMの濃度は、それぞれ55.6 \pm 51.7 μ g/g、38.8 \pm 15.2 μ g/g、298.0 \pm 364.4 μ g/mLと報告されていることから(Helicobacter 2003; 8: 294-299) CAM 400mg/日投与2時間後の胃粘液相及び胃組織のCAM濃度はMPCを超えていると推測される。またMSWに関してはMSWを小さくすること、また通過時間(Time inside MSW)を短くすることが耐性菌を選択する可能性が小さくなると考えられる。CAM 400mg、800mg投与におけるMPC/MICは同じであるが、両投与におけるTime inside MSWの違いの有無に関する情報は得られなかった。

機構は、申請者の回答は推測の域を出ないと考えるが、現時点においてCAM 400mg/日を選択することにより除菌率の低下、及び耐性菌の獲得を助長するようなことは示唆されていないと考える。しかしながら、抗菌化学療法においては安全性に問題がない限り、高用量を選択するとの考えは残されており、CAMの投与量を含め、用法・用量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。

(5) 安全性について

治験中断時の症例を含む安全解析対象集団509例において、投与群ごとの発現率が5%以上であった有害事象及び副作用は、味覚異常、腹痛、下痢、軟便であり、重篤なものは認められていないが、特に下痢、味覚異常に関してはCAM用量の多いRAC-2群及びRAC-4群での発現が多い傾向がある。国内第 相試験においては各群ともほとんどの症例が服薬を完遂しているものの、日常診療では副作用が多くなることによって治療を完遂できず、除菌率の低下及び耐性獲得などにつながることも懸念される。以上のことから機構は、他のPPIと併用時の使用調査成績など、CAMの用量別の市販後の安全性データから、CAM 400mg/日と800mg/日の使い分けについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

2000年11月から2002年10月にかけて施行されたLPZ、AMPC及びCAM併用による除菌療法の使用成績調査(臨床医薬 2006; 22: 21-30)では、3826例が登録され、3682例が安全性評価対象であった。そのうち98.7%(3634/3682例)の症例は*H.pylori*除菌療法施行の既往がなく、また、CAM1日投与量は70.7%(2602/3682例)の症例で400mgが投与された。副作用の発現率は8.9%(326/3682例)で、主な副作用は下痢3.5%(129/3682例)、軟便2.0%(74/3682例)、味覚異常1.4%(53/3682例)であった。CAM

1 日用量別の副作用発現率は、CAM 400mg 群で 7.4% (192/2602 例)、CAM 800mg 群で 12.5%(133/1068 例)で CAM 800mg 群の副作用発現率が高かったが、副作用の種類、程度に違いはなかった。CAM 1 日投与量別の副作用に関する解析については、これ以上の情報がなく、CAM 400mg と CAM 800mg の使い分けに関する明確な結論は出せなかった。

機構は、CAM 800mg/日投与群と比較して、CAM 400mg/日投与群の副作用発現率が低いものの、CAM 800mg/日においても特別懸念されるような安全性上の問題はないこと、感染症治療においては、耐性菌出現防止の観点等から安全性に問題がない限り、高用量を選択すべきであること、国内第 Ⅲ 相試験においてほとんどの症例が服薬を完遂していること、CAM 耐性菌が増加しており、これ以上の CAM 耐性菌増加を防止する観点から、800mg/日を基本とし、忍容性等に問題がある場合には、必要に応じ適宜減量することが適切と考える。この点についても、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。

・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 : 5.3.3.1-1、5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査が実施された結果、治験期間中の外来診療録が紛失しており原資料の確認ができなかった症例の存在や、同意文書について、同意取得日の記載が SMO (Site Management Organization) により行われており、このことに関し、治験責任医師は把握していたにもかかわらず、治験協力者に対して十分な是正等の指導をせず、同意文書への記載に関し、適切に監督しているとは言い難い状況であったという問題点が検出された。しかしながら、原資料の確認が出来なかった症例は解析から除外する、同意取得の事実については診療録からも確認できたことから、原資料の確認が出来なかった症例は解析から除外した上で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。

・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 RPZ/AMPC/CAM 併用療法は、胃・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、有効であると判断する。しかしながら、既承認の LPZ/AMPC/CAM もしくは OPZ/AMPC/CAM との優劣は不明であり、この 2 療法より優れていることを主張するのであれば、その旨を検証する必要があると考える。現段階では、RPZ/AMPC/CAM 併用療法は、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における選択肢を 1 つ増やすことに過ぎないが、各医療機関があらゆるプロトンポンプインヒビターを常備している状況ではないことから、本療法を承認する医療上の意義はあると考える。なお、既存の 3 剤併用療法との臨床的位置付けや、CAM の基本用量、並びに適宜減量、もしくは適宜増量と

する場合の対象等については、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 10 月 11 日

・申請品目

- [販売名] パリエット錠 10mg、同 20mg
パセトシンカプセル、同細粒、同錠 250
アモペニキシシンカプセル 250
クラリス錠 200
クラリシッド錠 200mg
サワシリンカプセル、同細粒、同錠 250
- [一般名] ラベプラゾールナトリウム
アモキシシリン
クラリスロマイシン
- [申請者] エーザイ株式会社
協和醸酵工業株式会社
ニプロファーマ株式会社
大正製薬株式会社
アボット ジャパン株式会社
アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 3 月 15 日
平成 17 年 5 月 19 日

・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. 国内第 相試験で用いられた検査方法について

国内第 相試験において、除菌前の感染診断では迅速ウレアーゼ試験(RUT)が用いられ、除菌判定では¹³C-尿素呼気試験(UBT)が用いられている。その結果、UBTが陰性であった患者が本併用療法の有効性評価の対象とされる等、適切とは言い難い対応がなされていた。機構は、除菌判定には除菌前の感染診断と同じ検査方法を用いることが適切であり、偽陽性・偽陰性を可能な限り排除すべく 2 種類以上の検査方法を用いるなど診断・判定基準を厳しく設定することが適切であったと考えている。2 つの検査方法を併用した場合には、除菌率が 5%程度低下する可能性もあるが、それらを勘案しても、国内第 相試験における除菌率は 80%以上であると考えられること、除菌前にUBT陰性であった患者を除外した解析結果においても優れた効果が認められていることから、提出された試験成績を以って、本併用療法の有効性評価を実施することについて大きな問題とならないと機構は判断している。

上記の機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 本剤を用いた除菌療法の臨床的位置付けについて

(1) 一次除菌療法としての位置付けについて

提出された試験成績において、*H.pylori* 除菌の治療歴のない患者に対する RPZ/AMPC/CAM 併用療法は 80%を超える除菌率が認められていることから、一次除菌に対する有効性は確認できたとの機構の判断は専門委員に支持された。

また、既承認レジメン (LPZ/AMPC/CAM 及び OPZ/AMPC/CAM) との一次療法としての臨床的位置付けについては、比較試験が実施されていないため、その優劣は不明であり、RPZ/AMPC/CAM 併用療法が既承認レジメンに秀でるものであることは主張できないとの機構の判断についても専門委員より支持された。

(2) 二次除菌療法について

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剤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、再度同じ抗菌剤で治療を行うことは適切ではなく、二次除菌療法について RPZ/AMPC/CAM 併用療法を推奨することは困難とする機構の見解は専門委員より支持された。

3. 用法・用量について

(1) RPZ の用量について

RPZ の用法・用量については、酸分泌抑制効果の観点から適宜増量とはせず、1 回 10mg 1 日 2 回と設定することが妥当であるとの機構の判断は専門委員より支持された。

機構は専門協議を踏まえ、今回申請されたパリエット錠 20mg 製剤については申請を取り下げるよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(2) CAM の用量について

申請者は、CAM の用法・用量を 1 回 200mg、1 日 2 回とし、必要に応じて適宜増量 (1 回 400mg に増量) と設定し、CAM を増量するケースとして、過去に除菌療法が施行され除菌治療に失敗したケースで、CAM 耐性を獲得している可能性が疑われる場合、1 回目の除菌治療に失敗後、同じ組合せの薬剤で 2 回目の除菌を施行する場合、処方する医師の治療方針に従い、化学療法の治療指針の主旨に則って抗菌薬の高用量を指向し、1 回目の除菌治療から高用量の CAM が選択される場合、と主張している。機構は、申請者の挙げている 及び のケースでは RPZ/AMPC/CAM 併用療法の施行は推奨できるものではないと判断し、この判断は専門委員より支持された。

のケースについては、感染症治療においては、耐性菌出現防止の観点等から安全性に問題がない限り、高用量を選択する考えを踏まえた上で、CAM の基本用量の選択について専門委員に意見を求めた。

専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 抗菌化学療法は、安全性に問題がない限り、治療効果及び耐性菌出現防止の観点から高用量を用いることが基本であり、CAM800mg/日の投与を基本用量とすべきとの機構の考えは妥当と考えるが、提出された試験成績においては、CAM の用量間で有効性及び忍容性に明らかな差がない点に留意する必要がある。

- ・ 本邦においては、既に OPZ、LPZ による除菌療法が承認されており、今回の併用療法の CAM の用法・用量については、可能な限り統一性を持たせる必要がある。
- ・ CAM400mg/日と CAM800mg/日との間に耐性菌出現率に差があるというデータはなく、除菌成功率に差がないこと、安全性の観点から CAM800mg/日では明らかに味覚異常等の副作用の発現率が高いことから、CAM400mg/日を基本用量とすべきである。また、データはないものの胃酸分泌の高い若年者や十二指腸潰瘍を有する患者などでは適宜増量することが良いのではないかと考える。
- ・ PK/PD 理論に基づき、できるだけ MPC を上回る高濃度で、また MSW を上回る濃度で抗菌化学療法を行えば、突然変異による耐性化が生じにくくなるのではないかと考える。ニューキノロン系抗菌薬を中心に検討されているが、CAM の *H.pylori* に関する MPC に関する報告がない時点では、あくまで仮説の域を出ない。ニューキノロン系抗菌薬と他の抗菌薬との併用によりニューキノロン系薬の MPC が下がるという報告も最近なされており、*H.pylori* においても、AMPC を併用することによる MPC の変化に及ぼす影響に関する検討も必要と思われる。*H.pylori* の CAM 耐性は one point mutation だけで起こるのかという問題もあり、臨床でも CAM 耐性が 400mg/日投与で誘発しやすいという確証はなく、CAM の 800mg/日への増量により除菌率が上昇したとしても、副作用発現が増加し、服用コンプライアンスが低下する可能性もあることを考えると、CAM は 400mg/日を基本用量とし、適宜増量とすることで良いと考える。耐性獲得のリスクを少しでも回避するためだけに 800mg/日を基本用量とするのは生体内での耐性のメカニズムの詳細が不明であることや、耐性獲得低下の裏付けが明らかでない以上、推奨し難い。
- ・ 既存の 2 つの併用療法において、CAM の用量は既に異なっていることから、今後の *H.pylori* における CAM 耐性の動向を見て、耐性化しにくい投与方法が非臨床や臨床で明らかにされた段階で、関連学会などが中心となって、3 レジメンの用量を統一するのが良いのではないかと考える。
- ・ *H.pylori* の CAM 耐性菌は点突然変異によって一定程度必然的に生じており CAM を投与することにより、この耐性菌が選択的優越性を獲得して残存するとの説もあり (Gut 1999;45:503-507) CAM400mg/日及び 800mg/日の選択について明確な理由のないまま、どちらのみ推奨すべきではなく、LPZ と同様に医師の選択に委ねるべきである。LPZ の 3 剤除菌療法においては、現在のところ CAM400mg/日の使用が大多数となっている現状も考慮すべきである。

機構は以下の通り考える。

専門委員からは耐性化の抑制の観点から一般則である高用量の CAM800mg/日を基本用量とすべきであるとの意見がある一方で、CAM800mg/日を選択することについての理論的根拠は乏しく、安全性からはむしろ CAM400mg/日を基本用量とすべきであるとの意見がある。しかしながら、忍容性についても 2 用量間に差が検証されているわけではなく、理論的根拠の観点からはいずれかの用量を優先することは困難である。

現行の LPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用療法では CAM の用量は 400mg/日を基本用量とし適宜 800mg/日に増量するとされており、現状では CAM400mg/日の使用が大多数となっ

ていること、OPZ/AMPC/CAM の 3 剤併用療法では CAM の用量は 800mg/日とされているものの、現在市販後臨床試験において CAM400mg/日の有効性及び安全性が検討されていることを考え合わせると、CAM400mg/日と 800mg/日の成績が同等（タケブロンカプセル 15、同 30 の添付文書、参照）である 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/日とし適宜増量とする設定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。ただし、適宜増量する際の対象患者については、提示されている資料からは、明確に対象患者を特定することは困難である。

・総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、RPZ/AMPC/CAM 併用療法について、一定以上の有効性は確認できており、安全性に関しても忍容可能であると判断する。なお、CAM の用量として 400mg/日と 800mg/日のいずれを推奨すべきであるかについては、今回の資料からは判断し難いものの、専門委員からの意見も踏まえ、CAM の用量を 2 用量有する LPZ/AMPC/CAM の併用療法において「基本用量を 400mg/日とし、必要に応じて適宜増量する」とされていることから、臨床現場での混乱を回避する観点より、現段階においては、本併用療法における CAM の用量を「基本用量を 400mg/日とし、必要に応じて適宜増量する」と設定することはやむを得ないものと判断した。

なお、2 用量間の優劣について、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れば、大規模な比較検討が必要であり、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、検討し、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。

以上より、今般申請された RPZ/AMPC/CAM 併用療法は、下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。なお、本申請はパリエット錠 10mg が新効能・新用量医薬品、並びにそれ以外の品目が新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが妥当であると判断する。

[効能・効果] パリエット錠 10mg

- ・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

パセトシンカプセル、同細粒、同錠 250、アモペニキシカプセル 250、サワシリンカプセル、同細粒、同錠 250

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（副睪丸炎）、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

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

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] パリエット錠 10mg

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。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10mg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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、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。

パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリンカプセル、同錠 250

[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。

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

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)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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。

パセトシン細粒、サワシリン細粒

[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ラベプラゾールナトリウム併用の場合
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)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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。

アモペニキシнкаプセル 250

- ・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ラベプラゾールナトリウム併用の場合
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)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mg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。

クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

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 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。

・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合
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) 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 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。

(下線部が申請時からの変更箇所)

・審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の追加説明、修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
3.() (2) ラット及びイヌにおける薬物動態パラメータ	(試験に使用したラット、イヌの匹数)	ラット：各群とも雌雄 4 匹ずつ イヌ：各群とも雌雄 3 匹ずつ
3.() (2) ラット及びイヌにおける薬物動態パラメータ、イヌ 4 週間反復併用投与の表中の RPZ 投与時の雄の C_{max} の値	2.154 ± 1.07	2.154 ± 1.107
3.() (1) 単回投与毒性試験	(試験に使用したラット、イヌの匹数)	ラット：各群とも雌雄 5 匹ずつ ラット(非 GLP)：それぞれ 5 匹 イヌ：雌雄各 3 匹
3.() (2) 反復投与毒性試験	(試験に使用したラット、イヌの匹数)	ラット：各群とも雌雄 10 匹ずつ ラット(追加分)：各群とも雌雄 10 匹ずつ

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
		イヌ：各群とも雌雄3匹ずつ
3.() (3) 遺伝子毒性試験	(試験に使用したマウスの匹数)	各群それぞれ5匹ずつ
4.() <機構における審査の概略> (3) 用法・用量について、最後から2~5行目	...除菌治療において、CAMの用量を...高用量を選択する考えは残されており、CAMの投与量を含め、...	...除菌治療において、有効性の観点からCAMの用量を...高用量を選択する考えは残されており、後述のとおり、CAMの投与量を含め、...
4.() <機構における審査の概略> (4) 耐性獲得について、21行目	... <i>H.pylori</i> に対するCAM耐性菌...	... <i>H.pylori</i> に対するCAM感性菌...

審査報告書（2）

平成 18 年 11 月 10 日
 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

- [販 売 名] ①パリエット錠 10mg
 ②パセトシンカプセル、同細粒、同錠 250
 ③アモペニキシカプセル 250
 ④クラリス錠 200
 ⑤クラリシッド錠 200mg
 ⑥サワシリンカプセル、同細粒、同錠 250
- [一 般 名] ①ラベプラゾールナトリウム
 ②③⑥アモキシシリン
 ④⑤クラリスロマイシン
- [申 請 者 名] ①エーザイ株式会社
 ②協和醸酵工業株式会社
 ③ニプロファーマ株式会社
 ④大正製薬株式会社
 ⑤アボット ジャパン株式会社
 ⑥アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] ①②③④⑤平成 17 年 3 月 15 日
 ⑥平成 17 年 5 月 19 日

[審 査 結 果]

審査報告書の下記の点について、誤記が認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告書の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
4.(ii)(1) 国内3剤併用薬物動態試験、7行目	...それぞれ1日2回7週間連続投与それぞれ1日2回7日間連続投与 ...