

パリエット[®]錠 10mg
パセトシン[®]カプセル, パセトシン[®]細粒,
パセトシン[®]錠 250
アモペニキシン[®]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, サワシリン[®]細粒,
サワシリン[®]錠 250

CTD 第2部 資料概要

2.7 臨床概要

エーザイ株式会社
協和醗酵工業株式会社
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

2.7.1	生物薬剤学及び関連する分析法の概要	4
2.7.1.1	関連する分析法の概要	4
2.7.1.1.1	3剤併用体内動態試験（国内）の血漿中濃度測定法（資料 5.3.3.1-1）	4
2.7.1.1.2	3剤併用体内動態試験（海外）の血漿中濃度測定法（資料 5.3.3.1-2）	5
2.7.2	臨床薬理の概要	6
2.7.2.1	背景及び概観	6
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	6
2.7.2.2.1	¹⁴ C-RPZの肝ミクロソームによる代謝物生成に対する併用薬物の影響 （資料 5.3.2.2-1）	6
2.7.2.2.2	ヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝反応における RPZ 及びその代謝物と 2種の抗菌薬との相互作用（資料 5.3.2.2-2）	7
2.7.2.2.3	3剤併用体内動態試験（国内）（資料 5.3.3.1-1）	8
2.7.2.2.4	3剤併用体内動態試験（海外）（参考資料 5.3.3.1-2）	8
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	9
2.7.2.3.1	3剤併用体内動態試験デザインの比較	9
2.7.2.3.2	日本と欧州の3剤併用体内動態試験における相互作用の類似性	10
2.7.2.3.3	3剤併用体内動態試験の相互作用のメカニズム	10
2.7.2.3.4	安全性に関する比較	11
2.7.2.4	特別な試験	12
2.7.2.5	付録	12
2.7.3	臨床的有効性	15
2.7.3.1	背景及び概観	15
2.7.3.1.1	試験方法の概略	15
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	16
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	18
2.7.3.3.1	試験対象集団	18
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	22
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	26
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	31
2.7.3.5	効果の持続，耐薬性	33
2.7.3.6	付録	34
2.7.4	臨床的安全性	37
2.7.4.1	医薬品への曝露	37
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	37
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	39
2.7.4.1.2.1	国内試験（評価資料）	39
2.7.4.1.2.2	海外試験	40
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	42
2.7.4.2	有害事象	47
2.7.4.2.1	有害事象の解析	47
2.7.4.2.1.1	比較的良好に見られる有害事象	49
2.7.4.2.1.2	死亡	52
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	53
2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象	54
2.7.4.2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	61
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	61
2.7.4.3	臨床検査値の評価	62
2.7.4.3.1	臨床検査値の異常変動	62
2.7.4.3.1.1	国内臨床試験（評価資料）	62
2.7.4.3.1.2	海外臨床試験（参考資料）	64
2.7.4.3.2	重篤又は重要な臨床検査値の異常変動	65

2.7.4.3.3	臨床検査値の評価のまとめ	65
2.7.4.4	バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	65
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	66
2.7.4.5.1	内因性要因（性別，年齢，体重，診断名，遺伝子多型，合併症）	66
2.7.4.5.2	外因性要因（併用薬，喫煙，飲酒）	70
2.7.4.5.3	薬物相互作用	71
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	76
2.7.4.5.5	過量投与	77
2.7.4.5.6	薬物乱用	77
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	78
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	78
2.7.4.6	市販後データ	78
2.7.4.6.1	RPZ のデータ	78
2.7.4.6.1.1	国内再審査申請時のデータ	78
2.7.4.6.1.2	国内再審査申請後のデータ	92
2.7.4.6.1.3	PSUR（Periodic Safety Update Report）第10報	93
2.7.4.6.2	AMPC のデータ	94
2.7.4.6.2.1	副作用頻度調査報告時のデータ	94
2.7.4.6.2.2	副作用頻度調査報告後のデータ	97
2.7.4.6.2.3	PSUR	98
2.7.4.6.3	CAM のデータ	100
2.7.4.6.3.1	国内再審査のデータ	100
2.7.4.6.3.2	国内再審査申請後から適応追加による新たな再審査指定迄のデータ	107
2.7.4.6.3.3	適応追加による新たな再審査指定後のデータ	107
2.7.4.6.3.4	海外で報告された重篤な副作用	108
2.7.4.6.3.5	市販後の死亡例一覧	108
2.7.4.6.3.6	PSUR	108
2.7.4.7	付録	109
2.7.5	参考文献	191
2.7.6	個々の試験のまとめ	193
2.7.6.1	3剤併用体内動態試験（国内）の概要（評価資料 5.3.3.1-1）	195
2.7.6.1.1	試験方法	195
2.7.6.1.2	薬剤割付け	197
2.7.6.1.3	被験者背景	197
2.7.6.1.4	薬物動態の結果	198
2.7.6.1.5	安全性の結果	202
2.7.6.1.6	結論	202
2.7.6.2	3剤併用体内動態試験（海外）の概要（参考資料 5.3.3.1-2）	203
2.7.6.2.1	試験方法	203
2.7.6.2.2	薬剤割付け	204
2.7.6.2.3	被験者背景	204
2.7.6.2.4	薬物動態の結果	205
2.7.6.2.5	安全性の結果	207
2.7.6.2.6	結論	207
2.7.6.3	国内第 相試験の概要（評価資料 5.3.5.1-1）	208
2.7.6.3.1	試験方法	208
2.7.6.3.2	症例の内訳	210
2.7.6.3.3	解析データセット	213
2.7.6.3.4	解析対象症例の取り扱い	215
2.7.6.3.5	被験者背景	217
2.7.6.3.6	治験薬の用量	219

2.7.6.3.7	治験薬の投与期間	219
2.7.6.3.8	有効性の結果	219
2.7.6.3.9	診断名別（胃潰瘍，十二指腸潰瘍別） <i>H.pylori</i> 除菌率（副次評価項目）	221
2.7.6.3.10	遺伝子型別 <i>H. pylori</i> 除菌率（副次評価項目）	222
2.7.6.3.11	薬剤感受性別 <i>H. pylori</i> 除菌率（副次評価項目）	223
2.7.6.3.12	AMPC 及び CAM に対する感受性別 <i>H. pylori</i> 除菌率	224
2.7.6.3.13	安全性の結果	224
2.7.6.3.14	死亡，その他の重篤な有害事象	233
2.7.6.3.15	重要な有害事象	234
2.7.6.3.16	臨床検査値異常変動発現率	234
2.7.6.3.17	結論	241
2.7.6.4	欧州処方比較試験の概要（参考資料 5.3.5.1-2）	242
2.7.6.4.1	試験方法	242
2.7.6.4.2	症例の内訳	244
2.7.6.4.3	解析データセット	244
2.7.6.4.4	被験者背景	245
2.7.6.4.5	試験薬剤の用量	246
2.7.6.4.6	試験薬剤の投与期間	246
2.7.6.4.7	有効性の結果	246
2.7.6.4.8	安全性の結果	247
2.7.6.4.9	結論	250
2.7.6.5	欧州第 相試験の概要（参考資料 5.3.5.1-3）	251
2.7.6.5.1	試験方法	251
2.7.6.5.2	症例の内訳	253
2.7.6.5.3	解析データセット	254
2.7.6.5.4	被験者背景	255
2.7.6.5.5	試験薬剤の用量	256
2.7.6.5.6	試験薬剤の投与期間	256
2.7.6.5.7	有効性の結果	256
2.7.6.5.8	安全性の結果	258
2.7.6.5.9	結論	262
2.7.6.6	米国第 相試験の概要（参考資料 5.3.5.1-4）	263
2.7.6.6.1	試験方法	263
2.7.6.6.2	症例の内訳	266
2.7.6.6.3	解析データセット	266
2.7.6.6.4	被験者背景	267
2.7.6.6.5	試験薬剤の用量	269
2.7.6.6.6	試験薬剤の投与期間	269
2.7.6.6.7	有効性の結果	269
2.7.6.6.8	安全性の結果	271
2.7.6.6.9	結論	278

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 関連する分析法の概要

2.7.1.1.1 3剤併用体内動態試験（国内）の血漿中濃度測定法（資料 5.3.3.1-1）

ヒト血漿中のRPZ及びAMPC並びにCAM及びその活性主代謝物M-5の濃度測定は3種のHPLC法（表 2.7.1-1 の測定法 1～3）により行った。RPZは酢酸エチル抽出後HPLC-UV法で、AMPCはBond Elut®C18による固相抽出後HPLC-UV法で、またCAM及び活性主代謝物M-5は酢酸エチル抽出後HPLC-ECD法で測定した。それぞれの定量限界は10.00ng/mL、0.5µg/mL及び0.05µg/mLであり、各測定法についてはそれぞれ特異性、検量線の直線性、真度及び精度を確認した。また、各測定対象物質の安定性については、RPZは-20で24ヵ月、AMPCは-20で1ヵ月、-80で3ヵ月、CAM及び活性主代謝物M-5は-20で3ヵ月安定であった。各分析法バリデーションの概略を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 ヒト血漿中濃度測定法の分析法バリデーションの概略

測定法	測定法 1	測定法 2	測定法 3
測定対象物	RPZ	AMPC	CAM CAM 活性主代謝物 M-5
用いた臨床試験	3剤併用体内動態試験（国内）		
生体マトリックス	血漿		
定量範囲	10.00 - 2000ng/mL	0.5 - 20µg/mL	CAM : 0.05 - 3µg/mL M-5 : 0.05 - 3µg/mL
検出法	HPLC-UV 法	HPLC-UV 法	HPLC-ECD 法
特異性	クロマトグラム上の RPZ の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。IS（内部標準物質）の溶出位置付近に夾雑ピークは認められたものの、夾雑ピークの高さは、IS ピークの 10% 未満程度と推定された。	クロマトグラム上の AMPC 及び IS（内部標準物質）の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の CAM、M-5 及び IS（内部標準物質）の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。
検量線の直線性 （重み、相関係数）	$1/Y^2$, $r = 0.9998$	$1/Y$, $r = 0.9996$	CAM : $1/Y$, $r = 0.9997$ M-5 : $1/Y$, $r = 0.9996$
日内変動	真度 : -7.71 - -2.10% 精度 : 0.67 - 5.95%	真度 : -2.2 - 3.4% 精度 : 1.8 - 3.2%	CAM 真度 : 0.4 - 9.6% 精度 : 1.9 - 4.3%
			M-5 真度 : -11.2 - 12.3% 精度 : 1.9 - 3.2%
日間変動	真度 : -0.28 - 3.36% 精度 : 1.98 - 3.08%	真度 : 3.7 - 8.8% 精度 : 2.6 - 5.8%	CAM 真度 : -1.8 - -0.3% 精度 : 1.9 - 4.1%
			M-5 真度 : -2.0 - 2.3% 精度 : 2.6 - 3.6%
凍結保存安定性	24M (-20) : -6.55 - -4.11%	保存試料の真度	
		1M (-20) : -10.4 - -10.3% 3M (-80) : -3.2 - -1.8%	CAM 3M (-20) : -1.9 - 0.2% M-5 3M (-20) : 0.4 - 5.1%

（資料 5.3.3.1-1 より抜粋し改変）

2.7.1.1.2 3剤併用体内動態試験（海外）の血漿中濃度測定法（資料 5.3.3.1-2）

ヒト血漿中のRPZ及びAMPC並びにCAM及びその活性主代謝物M-5の濃度測定は3種のHPLC法（表 2.7.1-2 の測定法 1～3）により行った。RPZは酢酸エチル抽出後HPLC-UV法で、AMPCはMicrosphere[®]C18による固相抽出後HPLC-UV法で、またCAM及び活性主代謝物M-5はHPLC-ECD法で測定した。それぞれの定量限界は5.0ng/mL、0.5μg/mL及び0.05μg/mLであり、各測定法についてはそれぞれ特異性、検量線の直線性、真度、精度及び再現性を確認した。各分析法バリデーションの概略を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 ヒト血漿中濃度測定法の分析法バリデーションの概略

測定法	測定法 1	測定法 2	測定法 3
測定対象物	RPZ	AMPC	CAM CAM 活性主代謝物 M-5
用いた臨床試験	3剤併用体内動態試験（海外）		
生体マトリックス	血漿		
定量範囲	5.0 - 1000ng/mL	0.5 - 10μg/mL	CAM : 0.05 - 5μg/mL M-5 : 0.05 - 5μg/mL
検出法	HPLC-UV 法	HPLC-UV 法	HPLC-ECD 法
特異性	クロマトグラム上の RPZ 及び IS（内部標準物質）の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の AMPC 及び IS（内部標準物質）の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。	クロマトグラム上の CAM、M-5 及び IS（内部標準物質）の溶出位置に夾雑ピークの存在は認められなかった。
検量線の直線性（相関係数）	r = 0.9988	r = 0.9993	CAM : r = 0.9979 M-5 : r = 0.9979
日間変動	真度 : -1.9 - -0.6% 精度 : 4.2 - 6.8%	真度 : 0.1 - 2.6% 精度 : 3.4 - 6.3%	CAM 真度 : -4.7 - -0.9% 精度 : 4.3 - 4.7%
			M-5 真度 : -9.2 - -4.1% 精度 : 3.6 - 5.4%
再現性	10.4% (n = 38)	6.3% (n = 52)	CAM 11.2% (n = 88)
			M-5 7.4% (n = 89)

（資料 5.3.3.1-2 より抜粋し改変）