

## 2.7 臨床概要

### 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 2.7 臨床概要

表 2.7.6 臨床試験一覧表

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与量 (mg/回), 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
国内第Ⅲ相試験 (評価資料)	E3810- J081-261	資料 5.3.5.1-1	有効性, 安全性	多施設共同無作為 化二重盲検試験	R10+A750+C200, 1日2回 R10+A750+C400, 1日2回 R20+A750+C200, 1日2回 R20+A750+C400, 1日2回 経口	514	<i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍(癒痕を含む)	7日間 7日間 7日間 7日間	完了 完全な報告書
国内3剤併用体内動態試験(評価資料)	E3810- J081-201	資料 5.3.3.1-1	3剤併用時の安全性, 体内動態及び薬物相互作用	単一施設無作為化 非盲検クロスオーバー試験	R20, 1日2回 A750, 1日2回 C400, 1日2回 R20+A750+C400, 1日2回 経口	20	健康成人男子 (日本人)	7日間 7日間 7日間 7日間	完了 完全な報告書
欧州3剤併用体内動態試験(参考資料)	E3810- E031-118	資料 5.3.3.1-2	3剤併用時の安全性, 体内動態及び薬物相互作用	単一施設無作為化 非盲検クロスオーバー試験	R20, 1日2回 A1000, 1日2回 C500, 1日2回 R20+A1000+C500, 1日2回 経口	17	健康成人男子 (外国人)	7日間 7日間 7日間 7日間	完了 完全な報告書
欧州処方比較試験 (参考資料)	E3810- E044-602	資料 5.3.5.1-2	有効性, 安全性	単一施設無作為化 並行群間二重盲検 比較試験	R20+A1000+C500, 1日2回 R20+A1000+M400, 1日2回 R20+C500+M400, 1日2回 R20+C500, 1日2回 経口	75	消化性潰瘍を合併又は合併していない <i>H. pylori</i> 陽性の慢性 前庭部胃炎	7日間 7日間 7日間 7日間	完了 完全な報告書
欧州第Ⅲ相試験 (参考資料)	E3810- E044-603	資料 5.3.5.1-3	有効性, 安全性	多施設共同無作為 化並行群間二重盲 検比較試験	R20+C500+A1000, 1日2回 R20+C500+M400, 1日2回 O20+C500+A1000, 1日2回 O20+C500+M400, 1日2回 経口	348	<i>H. pylori</i> 陽性の消化 性潰瘍(既往を含む)	7日間 7日間 7日間 7日間	完了 完全な報告書
米国第Ⅲ相試験 (参考資料)	E3810- A001-604	資料 5.3.5.1-4	有効性, 安全性	多施設共同無作為 化並行群間二重盲 検比較試験	R20+A1000+C500, 1日2回 R20+A1000+C500, 1日2回 R20+A1000+C500, 1日2回 O20+A1000+C500, 1日2回 経口	803	<i>H. pylori</i> 陽性の消化 性潰瘍(PUD)又は 非消化性潰瘍 (NPUD)	3日間 7日間 10日間 10日間	完了 完全な報告書

R : RPZ, A : AMPC, C : CAM, M : MNZ, O : OPZ

## 2.7 臨床概要

### 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）

#### 2.7.6.1.1 試験方法

日本人健康成人男子における RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的として、本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1 試験方法の概略

項目	内容
試験実施計画書番号	E3810-J081-201
目的	日本人健康成人男子を対象とし、RPZ 20 mg, AMPC 750 mg 及び CAM 400 mg の 3 剤を 1 日 2 回 7 日間（計 12 回 <sup>注1)</sup> ）反復併用投与した際の各薬剤の体内動態を、各薬剤を単剤投与した際の体内動態と比較し、薬物相互作用を検討する。また、3 剤併用時の安全性についても検討する。
デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	年齢 20～35 歳、Body Mass Index (BMI) が 18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上、30.0 kg/m <sup>2</sup> 未満で、治験薬投与前 1 ヶ月以内のスクリーニング（被験者背景、自覚症状・他覚所見、生命徴候・身体所見、12 誘導心電図、眼科学的検査、CYP2C19 genotype、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫学的検査、便潜血反応）において、治験責任医師又は治験分担医師により被験者として適格と判断され、スクリーニング開始前及び Step I 治験薬投与開始前に被験者本人から文書による治験参加の同意が得られた日本人健康成人男子
試験薬剤	RPZ 単剤投与期 : RPZ 20 mg (20 mg 錠×1) /回 AMPC 単剤投与期 : AMPC 750 mg (力価 : 250 mg カプセル×3) /回 CAM 単剤投与期 : CAM 400 mg (力価 : 200 mg 錠×2) /回 3 剤併用投与期 : RPZ 20 mg, AMPC 750 mg (力価) 及び CAM 400 mg (力価) の 3 剤/回
試験方法	被験者 20 例を EM <sup>注2)</sup> 4 例及び PM <sup>注3)</sup> 1 例から成る計 5 例ずつの各グループに分け、4 期のクロスオーバー法を用いて、割付けに従い薬剤を投与した。 RPZ 単剤投与期、AMPC 単剤投与期、CAM 単剤投与期、3 剤併用投与期ともに 1 日 2 回 7 日間反復投与した。ただし、第 1 日及び第 7 日は 1 日 1 回朝経口投与（前日午後 10 時よりの絶食下投与）とした（全投与回数 12 回）。なお、各投与期の間の休薬期間は 6 日間以上とした。 観察・検査項目として、自覚症状・他覚所見、血圧、脈拍数、体温、体重、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、眼科学的検査及び血漿中濃度を測定した。 なお被験者は、各試験回の投与開始前日夕方より反復投与 7 日目 24 時間後の諸検査終了時まで入院し、医師の管理下に置かれた。
評価項目	1. 薬物動態（最高血漿中濃度 : C <sub>max</sub> , 投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 : AUC <sub>0-12</sub> , 最高血漿中濃度到達時間 : t <sub>max</sub> , 消失半減期 : t <sub>1/2</sub> , 投与前におけるトラフ濃度 : C <sub>min</sub> ） 2. 自覚症状・他覚所見 3. 12 誘導心電図 4. 生命徴候及び身体所見（血圧、脈拍数、体温、体重）、眼科学的検査（散瞳の有無）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）



## 2.7 臨床概要

### 2.7.6.1.2 薬剤割付け

EM16例 (CYP2C19 genotype が homo EM あるいは hetero EM である被験者) 及び PM4 例 (CYP2C19 genotype が PM である被験者) からなる被験者 20 例について、キーコードに基づいて被験者番号 (PM ; 被験者番号 5, 10, 15, 20, EM はそれ以外の被験者番号) を EM 及び PM 別に割付けた。治験薬は、表 2.7.6-2 に従い Step 毎に被験者に割付けた。

表 2.7.6-2 薬剤割付け

	被験者番号	Step I	Step II	Step III	Step IV
グループ A	No.1 - 5	CAM 単剤投与期	AMPC 単剤投与期	RPZ 単剤投与期	3 剤併用投与期
グループ B	No.6 - 10	AMPC 単剤投与期	3 剤併用投与期	CAM 単剤投与期	RPZ 単剤投与期
グループ C	No.11 - 15	RPZ 単剤投与期	CAM 単剤投与期	3 剤併用投与期	AMPC 単剤投与期
グループ D	No.16 - 20	3 剤併用投与期	RPZ 単剤投与期	AMPC 単剤投与期	CAM 単剤投与期

3 剤併用投与期とは、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤を併用投与する期間である。

### 2.7.6.1.3 被験者背景

治験薬を投与された 20 例の被験者のうち、治験中止例が 1 例認められた。Step I (CAM 単剤投与期)、Step II (AMPC 単剤投与期) に続いて実施した Step III (RPZ 単剤投与期) の第 1 日の治験薬投与後、そう痒症、発疹等の有害事象が発現したため治験中止となり、Step IV (3 剤併用投与期) は実施しなかった。残る 19 例については、計画された検査・観察項目を完了した。治験実施計画書の規定に従い、中止した被験者の追加補充は行わなかった。

表 2.7.6-3 に薬物動態解析対象例 19 例の被験者背景を示した。

表 2.7.6-3 薬物動態解析対象被験者 19 例の被験者背景

被験者 (n=被験者数)		年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
CYP2C19 genotype	EM (n=15)	24.6±2.9 (20 - 32)	172.06±6.70 (158.4 - 184.7)	60.90±6.87 (49.2 - 74.0)	20.54±1.29 (19.1 - 23.6)
	PM (n=4)	25.3±4.2 (21 - 31)	168.98±4.02 (166.8 - 175.0)	62.68±5.71 (54.4 - 67.4)	21.98±1.96 (19.6 - 24.1)
薬物動態解析対象被験者 (n=19)		24.7±3.1 (20 - 32)	171.41±6.26 (158.4 - 184.7)	61.27±6.53 (49.2 - 74.0)	20.84±1.51 (19.1 - 24.1)

値は平均値±標準偏差 (最小値 - 最大値) を示す。

EM ; extensive metabolizer, PM ; poor metabolizer

2.7 臨床概要

2.7.6.1.4 薬物動態の結果

各薬物の EM, PM 別薬物動態パラメータの要約表を表 2.7.6-4 に示した。

表 2.7.6-4 各薬物の EM, PM 別薬物動態パラメータの要約表

薬物及び代謝物	CYP2C19 genotype	投与方法	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (µg · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
RPZ	EM (n = 15)	単剤	401.027 ±165.980	727.346 ±369.145	0.835 ±0.274	3.0 (2.0 - 6.0)	8.793 ±25.186
		3 剤併用	578.020 ±292.684	933.743 ±437.985	0.720 ±0.187	3.0 (2.0 - 4.0)	0.000 ±0.000
	PM (n = 4)	単剤	814.125 ±272.602	1913.795 ±272.107	1.682 ±0.510	4.0 (3.0 - 4.0)	89.998 ±64.393
		3 剤併用	948.050 ±138.071	2600.398 ±474.118	1.799 ±0.324	3.0 (2.0 - 3.0)	41.933 ±20.770
AMPC	EM (n = 15)	単剤	9.489 ±3.138	26.409 ±5.065*	1.192 ±0.389*	1.5 (1.0 - 2.0)	0.042 ±0.163
		3 剤併用	10.355 ±2.786	26.055 ±5.514*	1.087 ±0.207*	1.5 (1.0 - 2.0)	0.195 ±0.357
	PM (n = 4)	単剤	9.700 ±2.760	27.716 ±3.353**	1.227 ±0.309**	1.0 (1.0 - 1.5)	0.00 ±0.00
		3 剤併用	8.005 ±2.145	24.805 ±5.962**	1.114 ±0.145**	2.0 (1.5 - 2.0)	0.00 ±0.00
CAM	EM (n = 15)	単剤	1.960 ±0.440	14.771 ±3.001	5.546 ±1.748	2.5 (1.0 - 6.0)	0.567 ±0.204
		3 剤併用	2.327 ±0.939	17.502 ±6.994	6.431 ±4.091	2.0 (2.0 - 3.0)	0.810 ±0.268
	PM (n = 4)	単剤	1.645 ±0.473	11.669 ±4.128	4.428 ±0.867	2.3 (2.0 - 2.5)	0.315 ±0.053
		3 剤併用	1.990 ±0.267	14.025 ±2.683	4.490 ±1.501	2.5 (2.0 - 3.0)	0.715 ±0.289
M-5	EM (n = 15)	単剤	0.547 ±0.124	5.100 ±1.155	9.881 ±3.668	2.0 (1.0 - 6.0)	0.269 ±0.092
		3 剤併用	0.815 ±0.255	7.652 ±2.429	9.708 ±3.322	2.5 (2.0 - 4.0)	0.454 ±0.113
	PM (n = 4)	単剤	0.570 ±0.084	4.884 ±0.649	7.339 ±0.677	2.3 (2.0 - 2.5)	0.208 ±0.051
		3 剤併用	0.948 ±0.115	8.460 ±1.148	7.510 ±1.451	2.5 (2.0 - 2.5)	0.508 ±0.079

値は平均値±標準偏差を示す。

RPZ の体内動態パラメータ : C<sub>max</sub> (ng/mL), AUC<sub>0-12</sub> (ng · h/mL), C<sub>min</sub> (ng/mL)

t<sub>max</sub> は中央値 (最小値 - 最大値) を示す。

\* : n = 13 (t<sub>1/2</sub> の算出ができなかった 2 例を除いた)

\*\* : n = 3 (t<sub>1/2</sub> の算出ができなかった 1 例を除いた)

薬物相互作用については、CYP2C19 genotype 別に 3 剤併用投与期及び単剤投与期における各薬剤及び CAM の活性主代謝物である M-5 の血漿中濃度推移の視察的比較、並びに薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> 及び C<sub>min</sub>) に関する統計量の比較により検討を行った。薬物動態パラメータについては、幾何平均の比 (3 剤併用投与期/単剤投与期) の 90%信頼区間が [0.80 - 1.25] に収まる場合には薬物動態学的な相互作用がないと判断した。

RPZ については、EM における最終回投与後の平均血漿中濃度は 3 剤併用投与期で単剤投与期に比べてやや高めに推移した (図 2.7.6-1)。3 剤併用投与期の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> の幾何平均は単剤投与期の 1.38 倍及び 1.32 倍、幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ [1.18 - 1.60] 及び [1.17 - 1.49] で

## 2.7 臨床概要

あり、薬物相互作用が認められた（表 2.7.6-5）。 $t_{1/2}$ については、3 剤併用投与期の幾何平均は単剤投与期の 0.88 倍と短く、幾何平均の比の 90%信頼区間は [0.78 - 0.99] であった。 $t_{max}$ については 3 剤併用投与期と単剤投与期いずれも中央値は 3.0 時間であった。なお、 $C_{min}$ については 3 剤併用投与期では全被験者が定量限界未満であり、評価ができなかった。

一方、PM については、3 剤併用投与期の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均は単剤投与期の 1.22 倍、1.35 倍及び 1.10 倍であった。 $t_{max}$ については、3 剤併用投与期で 3.0 時間、単剤投与期で 4.0 時間であった。 $C_{min}$ については、3 剤併用投与期の幾何平均が単剤投与期の 0.53 倍と低値を示した。

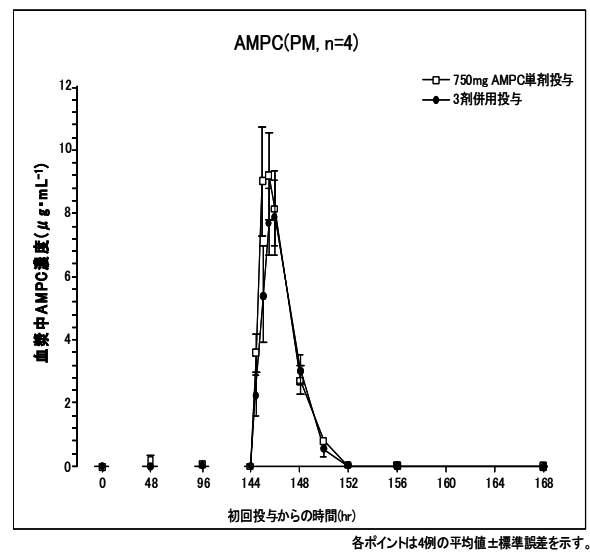
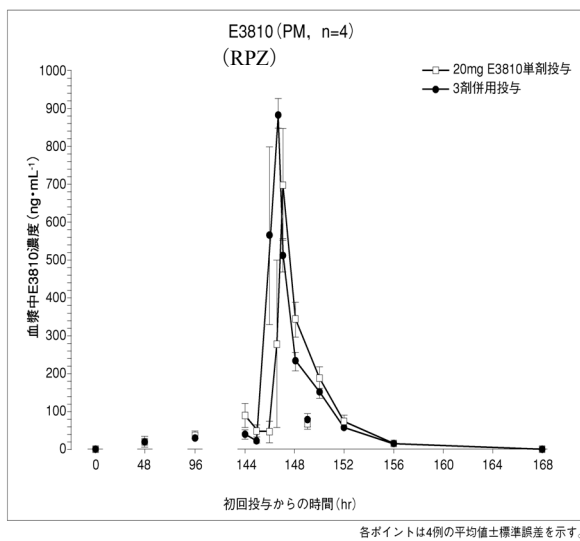
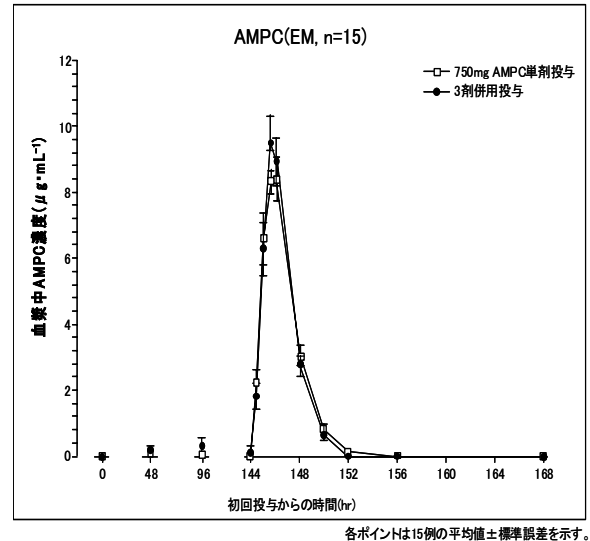
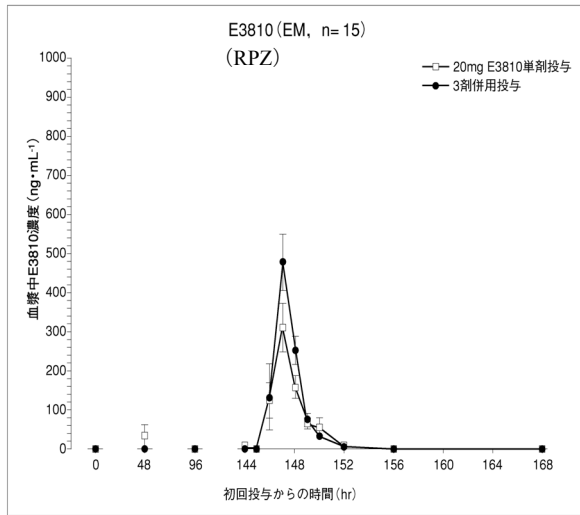


図 2.7.6-1 健康成人男子に RPZ を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の RPZ の平均血漿中濃度推移（上：EM，下：PM）

図 2.7.6-2 健康成人男子に AMPC を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の AMPC の平均血漿中濃度推移（上：EM，下：PM）

AMPC については、EM における平均血漿中濃度は全試験期間を通じ 3 剤併用投与期と単剤投与期ではほぼ同様な推移を示した（図 2.7.6-2）。 $C_{max}$  の幾何平均の比の 90%信頼区間は薬物相互作用がないと判断する基準の上限を逸脱していたが、幾何平均の比は 1.11 であり、薬物相互作用による顕著な変化は認められなかった（表 2.7.6-5）。 $AUC_{0-12}$  及び  $t_{1/2}$  についても、3 剤併用投与期と単剤投与期で違いは認められなかった。 $t_{max}$ については 3 剤併用投与期と単剤投与期いずれも中央値は 1.5 時間であった。 $C_{min}$ については単剤投与期で 15 例中 14 例が定量限界未満であり、評価ができなかった。

## 2.7 臨床概要

PM については、3 剤併用投与期の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均が単剤投与期の 0.83 倍、0.88 倍及び 0.92 倍と低い値であった。 $t_{max}$  については、3 剤併用投与期で 2.0 時間、単剤投与期で 1.0 時間であった。 $C_{min}$  については単剤投与期並びに 3 剤併用投与期いずれも全被験者が定量限界未満であり、評価ができなかった。

CAM については、EM における最終回投与後の平均血漿中濃度は 3 剤併用投与期で単剤投与期に比べてやや高めに推移した (図 2.7.6-3)。しかし、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の幾何平均の比はいずれも 1.11 であり、薬物相互作用による顕著な変化は認められなかった (表 2.7.6-5)。 $t_{1/2}$  についても幾何平均の比は 1.07 であり、3 剤併用投与期と単剤投与期でほぼ同様であった。また、 $t_{max}$  については、中央値に差は認められなかった。 $C_{min}$  については、3 剤併用投与期の幾何平均が単剤投与期の 1.46 倍と高い値を示した。

一方、PM についても  $C_{max}$ 、及び  $AUC_{0-12}$  の幾何平均の比は 1.24、1.24 であり、薬物相互作用による顕著な変化は認められなかった。 $C_{min}$  については、3 剤併用投与期の幾何平均が単剤投与期の 2.15 倍であり、EM と同様に 3 剤併用投与期で高い値を示した。 $t_{1/2}$  については幾何平均の比は 0.99 であり、3 剤併用投与期と単剤投与期でほぼ同様であった。また、 $t_{max}$  については 3 剤併用投与期と単剤投与期でそれぞれ 2.5、2.25 時間でほぼ同様であった。

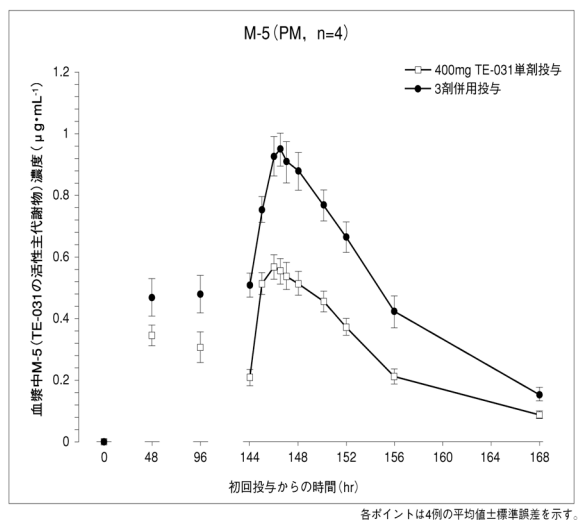
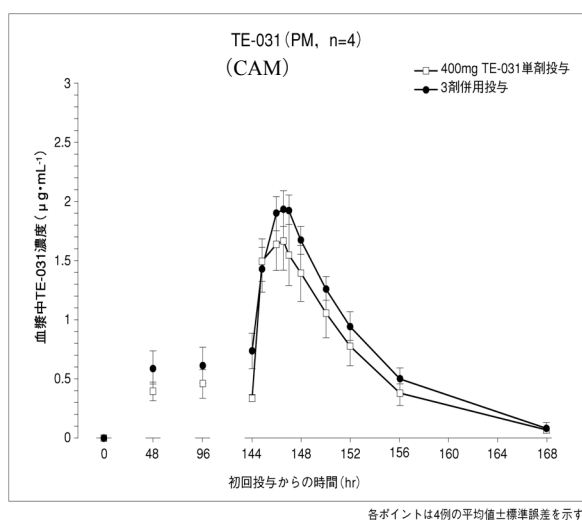
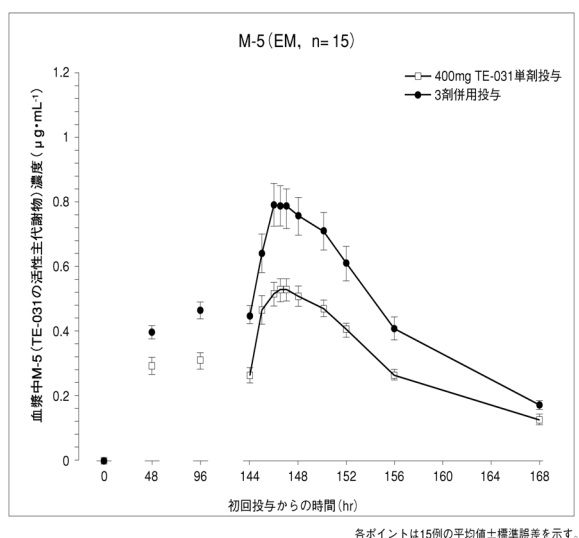
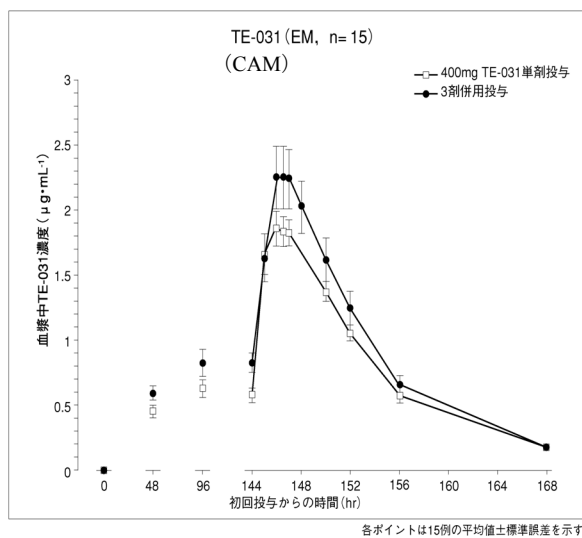


図 2.7.6-3 健康成人男子に CAM を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の CAM の平均血漿中濃度推移 (上: EM, 下: PM)

図 2.7.6-4 健康成人男子に CAM を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の CAM 活性主代謝物 M-5 の平均血漿中濃度推移 (上: EM, 下: PM)



## 2.7 臨床概要

CAMの活性主代謝物であるM-5については、EMにおける最終回投与後の平均血漿中濃度は3剤併用投与期で単剤投与期に比べて高く推移した(図 2.7.6-4)。3剤併用投与期の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ の幾何平均は単剤投与期の1.45倍及び1.46倍、幾何平均の比の90%信頼区間はそれぞれ[1.26 - 1.68]及び[1.26 - 1.69]であり、薬物相互作用が認められた(表 2.7.6-5)。 $C_{min}$ の幾何平均も3剤併用投与期は単剤投与期の1.72倍と高値を示した。 $t_{1/2}$ については、幾何平均の比は0.98であり、3剤併用投与期と単剤投与期ではほぼ同様であった。 $t_{max}$ については、3剤併用投与期と単剤投与期でそれぞれ2.5、2.0時間であった。

一方、PMについても $C_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$ 及び $C_{min}$ の幾何平均の比はそれぞれ1.67、1.73及び2.48と高値を示し、EMと同様薬物相互作用が認められた。 $t_{1/2}$ については、幾何平均の比は1.01であり、3剤併用投与期と単剤投与期ではほぼ同様であった。 $t_{max}$ については、3剤併用投与期と単剤投与期でそれぞれ2.5、2.25時間であった。

各薬剤の単剤投与期及び3剤併用投与期のCYP2C19 genotype別薬物動態パラメータ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-12}$ )並びに相互作用に関する統計解析結果を表 2.7.6-5に示した。

表 2.7.6-5 薬物動態パラメータ並びに相互作用に関する統計解析結果

薬物及び代謝物	CYP2C19 genotype	薬物動態パラメータ	投与方法	幾何平均	幾何平均の比の点推定値	幾何平均の比の90%C.I.
RPZ	EM (n=15)	$C_{max}$ (ng/mL)	3剤併用 単剤	517.674 368.893	1.38	1.18 - 1.60
		$AUC_{0-12}$ (ng・h/mL)	3剤併用 単剤	857.095 644.208	1.32	1.17 - 1.49
	PM (n=4)	$C_{max}$ (ng/mL)	3剤併用 単剤	940.625 771.842	1.22	0.82 - 1.80
		$AUC_{0-12}$ (ng・h/mL)	3剤併用 単剤	2567.515 1899.197	1.35	1.26 - 1.45
AMPC	EM (n=15)	$C_{max}$ (µg/mL)	3剤併用 単剤	10.024 8.939	1.11	0.93 - 1.31
		$AUC_{0-12}^*$ (µg・h/mL)	3剤併用 単剤	25.569 26.022	0.99	0.89 - 1.10
	PM (n=4)	$C_{max}$ (µg/mL)	3剤併用 単剤	7.814 9.412	0.83	0.75 - 0.92
		$AUC_{0-12}^{**}$ (µg・h/mL)	3剤併用 単剤	24.361 27.585	0.88	0.71 - 1.10
CAM	EM (n=15)	$C_{max}$ (µg/mL)	3剤併用 単剤	2.098 1.911	1.11	0.82 - 1.50
		$AUC_{0-12}$ (µg・h/mL)	3剤併用 単剤	15.874 14.465	1.11	0.83 - 1.47
	PM (n=4)	$C_{max}$ (µg/mL)	3剤併用 単剤	1.977 1.598	1.24	0.97 - 1.58
		$AUC_{0-12}$ (µg・h/mL)	3剤併用 単剤	13.838 11.191	1.24	0.93 - 1.65
M-5	EM (n=15)	$C_{max}$ (µg/mL)	3剤併用 単剤	0.776 0.533	1.45	1.26 - 1.68
		$AUC_{0-12}$ (µg・h/mL)	3剤併用 単剤	7.278 4.979	1.46	1.26 - 1.69
	PM (n=4)	$C_{max}$ (µg/mL)	3剤併用 単剤	0.942 0.565	1.67	1.43 - 1.94
		$AUC_{0-12}$ (µg・h/mL)	3剤併用 単剤	8.401 4.849	1.73	1.39 - 2.15

\* : n = 13 ( $t_{1/2}$ の算出ができなかった2例を除いた)

\*\* : n = 3 ( $t_{1/2}$ の算出ができなかった1例を除いた)

## 2.7 臨床概要

以上、3剤併用投与期でRPZ及びM-5の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ の上昇という相互作用が認められたが、AMPC及びCAMについては、顕著な相互作用は認められなかった。

### 2.7.6.1.5 安全性の結果

3剤併用投与期の有害事象は19例中4例(21.1%)8件であった。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20例中6例(30.0%)19件、20例中5例(25.0%)8件、20例中5例(25.0%)8件であった。

また、3剤併用投与期の副作用は19例中4例(21.1%)6件で、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20例中2例(10.0%)4件、20例中2例(10.0%)2件、20例中4例(20.0%)6件であった。3剤併用投与期の副作用について、その発現率はRPZ、AMPC単剤投与期に比べ高く、CAM単剤投与期の発現率とほぼ同程度であった。3剤併用投与期においてのみ認められた副作用として、軽度の水様便、消化不良がみられた。

副作用のCYP2C19 genotype別集計においてEMとPMにおける発現率を比較すると、PMでの発現率がEMに比べて高くなることはなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

中止例はRPZ単剤投与期に発疹、そう痒症、リンパ節症、圧痛、好中球数減少の有害事象が発現したことにより中止となった1例であった。これらの有害事象については、ウイルス感染によるものであり、治験薬との因果関係はないと判定された。

臨床検査値の異常変動については、3剤併用投与期の臨床検査値の異常変動はみられなかった。各単剤投与期においては白血球数増加、好中球数増加、好中球数減少、リンパ球数増加、リンパ球数減少、血中フィブリノゲン増加、血中尿素増加が認められ、AMPC単剤投与期にみられた血中尿素増加(軽度)は治験薬との因果関係が否定されなかったが、これ以外のものは治験薬との因果関係が否定された。

その他、生命徴候、瞳孔径測定、心電図で臨床的に問題となる所見はみられなかった。

### 2.7.6.1.6 結論

3剤併用により薬物動態に相互作用は認められたものの、3剤併用投与に起因する臨床的に問題となるような副作用は認められず、3剤併用投与の忍容性に問題ないと判断した。

## 2.7 臨床概要

### 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）

#### 2.7.6.2.1 試験方法

白人健康成人男子における RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的として、本試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-6 示した。

表 2.7.6-6 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	E3810-E031-118
目的	白人健康成人男子を対象とし、RPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 500 mg の 3 剤を 1 日 2 回 7 日間（計 12 回 <sup>注1</sup> ）反復併用投与した際の各薬剤の体内動態を、各薬剤を単剤投与した際の体内動態と比較し、薬物相互作用を検討する。また、3 剤併用時の安全性についても検討する。
デザイン	単一施設無作為化非盲検クロスオーバー試験
対象	年齢 18～55 歳、体重が身長及び体格を基準に算出される正常体重の±15%以内で、治験薬投与前 3 週間以内のスクリーニング（被験者背景、自覚症状・他覚所見、生命徴候・身体所見、12 誘導心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫学的検査、便潜血反応）において、治験責任医師又は治験分担医師により被験者として適格と判断され、スクリーニング開始前に被験者本人から文書による治験参加の同意が得られた白人健康成人男子
試験薬剤	RPZ 単剤投与期 : RPZ 20 mg (20 mg 錠×1) /回 AMPC 単剤投与期 : AMPC 1000 mg (力価：500 mg カプセル×2) /回 CAM 単剤投与期 : CAM 500 mg (力価：500 mg 錠×1) /回 3 剤併用投与期 : RPZ 20 mg, AMPC 1000 mg (力価) 及び CAM 500 mg (力価) の 3 剤/回
試験方法	被験者 16 例を 4 例ずつの 4 グループ（I, II, III, IV）に分け、4 期のクロスオーバー法を用いて、割付けに従い薬剤を投与した。 RPZ 単剤投与期, AMPC 単剤投与期, CAM 単剤投与期, 3 剤併用投与期ともに 1 日 2 回 7 日間反復投与した。ただし、第 1 日及び第 7 日は 1 日 1 回朝経口投与（前日よりの絶食下投与）とした（全投与回数 12 回）。なお、各投与期の間の休薬期間は 6 日間以上とした。 観察・検査項目として、自覚症状・他覚所見、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、眼科学的検査及び血漿中濃度を測定した。 なお被験者は、各試験回の投与開始 17 時間前より反復投与 7 日目 24 時間後の諸検査終了時まで入院し、医師の管理下に置かれた。
評価項目	1. 薬物動態（最高血漿中濃度： $C_{max}$ 、投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積： $AUC_{0-12}$ 、最高血漿中濃度到達時間： $t_{max}$ 、消失半減期： $t_{1/2}$ 、投与前におけるトラフ濃度： $C_{min}$ ） 2. 自覚症状・他覚所見 3. 12 誘導心電図 4. 生命徴候及び身体所見（血圧、脈拍数、体温、体重）、眼科学的検査（散瞳の有無）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 5. CYP2C19 genotype

## 2.7 臨床概要

表 2.7.6-6 試験方法の概略 (つづき)

項目	内容
解析方法	<p>本治験は健康成人男子を対象とした体内薬物動態試験であることから記述統計を中心とした解析を行った。基本統計量としては、被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数、中央値、最大値、最小値を算出した。また、必要に応じて幾何平均を算出した。検定の有意水準は両側 5%とした。薬物動態解析には Pharma Bio-Research 独自で開発した PARMPLUS (version 7.00) を、統計解析には SAS (version 6.12) を用いた。解析項目は以下とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 薬物動態パラメータ</li> <li>2. 薬物相互作用の検討</li> <li>3. 有害事象及び副作用</li> <li>4. 臨床検査値</li> <li>5. 血圧、脈拍数、体重、体温</li> <li>6. 被験者背景</li> </ol>
実施施設	████████████████████
実施期間	19██年██月██日 (スクリーニングの同意取得開始日) ~ 19██年██月██日 (最終の追跡調査終了日)

注 1) 第 1 日及び第 7 日は 1 日 1 回投与。第 2~6 日は 1 日 2 回投与。

### 2.7.6.2.2 薬剤割付け

被験者 16 例について、キーコードに基づいて被験者番号を割付けた。治験薬は、表 2.7.6-7 に従い、期毎に被験者に割付けた。

表 2.7.6-7 薬剤割付け

グループ	被験者番号	1 期	2 期	3 期	4 期
I	01 - 04	CAM 単剤投与期	AMPC 単剤投与期	RPZ 単剤投与期	3 剤併用投与期
II	05 - 08	AMPC 単剤投与期	3 剤併用投与期	CAM 単剤投与期	RPZ 単剤投与期
III	09 - 12	RPZ 単剤投与期	CAM 単剤投与期	3 剤併用投与期	AMPC 単剤投与期
IV	13 - 16	3 剤併用投与期	RPZ 単剤投与期	AMPC 単剤投与期	CAM 単剤投与期

3 剤併用投与期とは、RPZ、AMPC 及び CAM の 3 剤を併用投与する期間である。

### 2.7.6.2.3 被験者背景

16 例の被験者で治験を開始したが、治験中止例が 1 例認められた。1 期 (CAM 単剤投与期) に続いて実施した 2 期 (AMPC 単剤投与期) の第 7 日の治験薬投与後翌日に、紅斑性皮疹が発現したため治験中止となり、以後の試験は実施しなかった。この 1 例については補充が行われた。

試験に参加した全被験者 17 例の被験者背景を表 2.7.6-8 に示した。

被験者の CYP2C19 genotype は全例 EM (extensive metabolizer) であった。

表 2.7.6-8 全被験者 17 例の被験者背景

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
全被験者 (n=17)	34.6±11.5 (19 - 54)	180.1±7.0 (168 - 200)	74.76±8.59 (62.3 - 96.0)

値は平均値±標準偏差 (最小値 — 最大値) を示す。

## 2.7 臨床概要

### 2.7.6.2.4 薬物動態の結果

各薬物の薬物動態パラメータの要約表を表 2.7.6-9 に示した。

表 2.7.6-9 各薬物の薬物動態パラメータの要約表 (n=16)

薬物及び代謝物	投与方法	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
RPZ	単剤	306.8 ±184.6	516.1 ±246.5	0.7945 ±0.3111	3.00 (2.5 - 6.0)	16.3 ±31.7
	3 剤併用	386.8 ±184.1	560.5 ±264.2	0.6857 ±0.1499	3.00 (2.0 - 4.0)	6.3 ±13.0
AMPC	単剤	11.58 ±2.24	40.13 ±7.78	1.123 ±0.205	1.25 (1.0 - 2.0)	0.51 ±0.84
	3 剤併用	12.70 ±2.67	38.79 ±10.32	1.213 ±0.352	1.50 (1.0 - 3.0)	0.69 ±0.53
CAM	単剤	3254.4 ±865.1	24004.4 ±6463.0	6.608 ±0.730	1.50 (0.5 - 3.0)	928 ±323
	3 剤併用	3263.4 ±976.9	24834.3 ±7895.0	6.610 ±0.969	2.50 (1.5 - 5.0)	1291 ±439
M-5	単剤	737.0 ±143.9	6841.3 ±1385.4	11.88 ±3.51	2.00 (1.0 - 5.0)	353 ±125
	3 剤併用	1078.9 ±234.0	9768.5 ±2232.2	11.00 ±2.70	3.50 (1.5 - 5.0)	608 ±158

値は平均値±標準偏差を示す。

AMPC の薬物動態パラメータ : C<sub>max</sub> (µg/mL), AUC<sub>0-12</sub> (µg・h/mL), C<sub>min</sub> (µg/mL)

t<sub>max</sub> は中央値 (最小値 - 最大値) を示す。

薬物相互作用については、3 剤併用投与期及び単剤投与期における各薬剤及び CAM の活性主代謝物である M-5 の血漿中濃度推移の視察的比較、並びに薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> 及び C<sub>min</sub>) に関する統計量の比較により検討を行った。薬物動態パラメータについては、幾何平均の比 (3 剤併用投与期/単剤投与期) の 90%信頼区間が [0.80 - 1.25] に収まる場合には薬物動態学的な相互作用がないと判断した。

RPZ については、最終回投与後の平均血漿中濃度は 3 剤併用投与期と単剤投与期ではほぼ同様の推移を示した (図 2.7.6-5) が、3 剤併用投与期の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> の幾何平均は単剤投与期の 1.34 倍及び 1.11 倍、幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ [1.04 - 1.71] 及び [0.90 - 1.37] といずれも高値を示し、薬物相互作用が認められた (表 2.7.6-10)。この 90%信頼区間の上限逸脱という結果は、RPZ の血漿中濃度推移における個体内変動が大きいことにより起因すると考えられた。また、t<sub>1/2</sub> の幾何平均の比は 0.90 であり、t<sub>max</sub> は単剤投与期、3 剤併用投与期いずれも 3.0 時間であった。C<sub>min</sub> の幾何平均は 3 剤併用投与期、単剤投与期でそれぞれ 3.4, 5.9 (ng/mL) であり、単剤投与期で高値を示した。

AMPC については、平均血漿中濃度は全試験期間を通じ 3 剤併用投与期と単剤投与期ではほぼ同様の推移を示した (図 2.7.6-6)。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも [0.80 - 1.25] であり、薬物相互作用は認められなかった (表 2.7.6-10)。また、t<sub>1/2</sub> の幾何平均の比は 1.06 であり、t<sub>max</sub> は単剤投与期で 1.25 時間、3 剤併用投与期で 1.5 時間であった。C<sub>min</sub> の幾何平均は 3 剤併用投与期、単剤投与期でそれぞれ 0.53, 0.33 (µg/mL) であった。

## 2.7 臨床概要

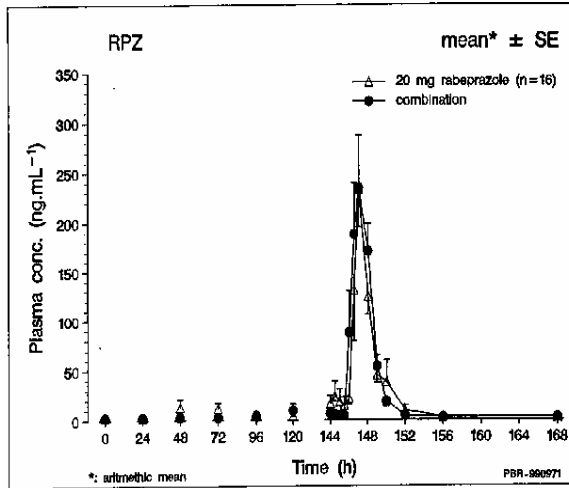


図 2.7.6-5 健康成人男子に RPZ を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の RPZ の平均血漿中濃度推移

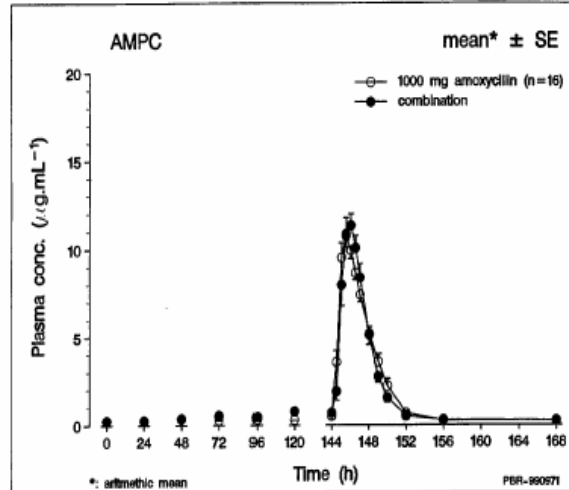


図 2.7.6-6 健康成人男子に AMPC を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の AMPC の平均血漿中濃度推移

CAM については、最終回投与後の平均血漿中濃度は 3 剤併用投与期と単剤投与期とほぼ同様の推移を示した (図 2.7.6-7)。しかし  $C_{min}$  については、3 剤併用投与期の血漿中濃度推移は単剤投与期に比較して高値を示した。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の幾何平均の比は 1.00, 1.03 であり、薬物相互作用は認められなかった (表 2.7.6-10)。また、 $t_{1/2}$  の幾何平均の比は 1.00 であり、 $t_{max}$  は単剤投与期で 1.5 時間、3 剤併用投与期で 2.5 時間であった。

CAM の活性主代謝物である M-5 については、最終回投与後の平均血漿中濃度は 3 剤併用投与期で単剤投与期に比べて高く推移した (図 2.7.6-8)。 $C_{min}$  についても 3 剤併用投与期の血漿中濃度推移は単剤投与期に比較して高値を示した。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の幾何平均の比は 1.46 及び 1.42 であり、幾何平均の比の 90% 信頼区間はそれぞれ [1.33 - 1.60] 及び [1.31 - 1.54] であり、薬物相互作用が認められた (表 2.7.6-10)。また、 $t_{1/2}$  の幾何平均の比は 0.94 であり、 $t_{max}$  は単剤投与期で 2.0 時間、3 剤併用投与期で 3.5 時間であった。

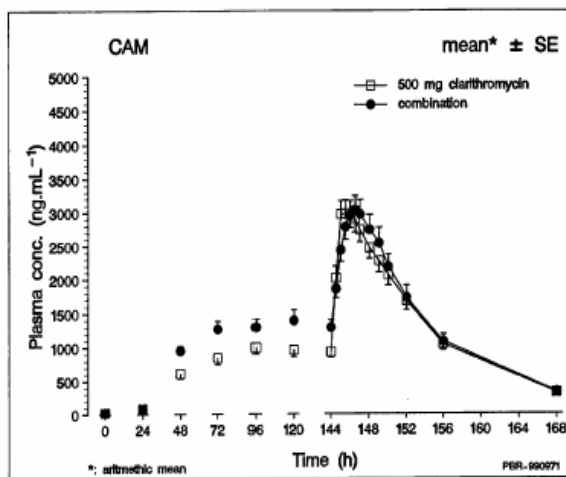


図 2.7.6-7 健康成人男子に CAM を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の CAM の平均血漿中濃度推移

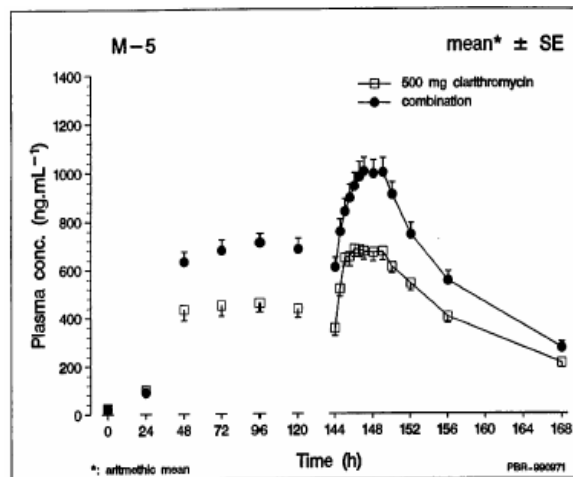


図 2.7.6-8 健康成人男子に CAM を単剤投与又は 3 剤併用投与した時の CAM 活性主代謝物 M-5 の平均血漿中濃度推移

## 2.7 臨床概要

各薬剤の単剤投与期及び3剤併用投与期の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-12}$ ) 並びに相互作用に関する統計解析結果を表 2.7.6-10 に示した。

表 2.7.6-10 薬物動態パラメータ並びに相互作用に関する統計解析結果 (n = 16)

薬物及び代謝物	薬物動態パラメータ	投与方法	幾何平均	幾何平均の比の点推定値	幾何平均の比の90%C.I.
RPZ	$C_{max}$ (ng/mL)	3 剤併用 単剤	348 260	1.34	1.04 - 1.71
	$AUC_{0-12}$ (ng · h/mL)	3 剤併用 単剤	512 462	1.11	0.90 - 1.37
AMPC	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	3 剤併用 単剤	12.43 11.39	1.09	0.99 - 1.20
	$AUC_{0-12}$ ( $\mu$ g · h/mL)	3 剤併用 単剤	37.52 39.39	0.95	0.90 - 1.01
CAM	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	3 剤併用 単剤	3.14 3.15	1.00	0.87 - 1.14
	$AUC_{0-12}$ ( $\mu$ g · h/mL)	3 剤併用 単剤	23.79 23.15	1.03	0.91 - 1.16
M-5	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	3 剤併用 単剤	1.06 0.72	1.46	1.33 - 1.60
	$AUC_{0-12}$ ( $\mu$ g · h/mL)	3 剤併用 単剤	9.54 6.71	1.42	1.31 - 1.54

以上、3剤併用投与期でM-5及びRPZの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ の上昇という相互作用が認められたが、AMPC及びCAMについては、相互作用は認められなかった。

### 2.7.6.2.5 安全性の結果

3剤併用投与期の有害事象は16例中11例、20件であった。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16例中4例、4件、17例中8例、16件、17例中8例、18件であった。最も高頻度で認められた有害事象は、胃腸障害であり、腹痛、鼓腸、下痢であった。有害事象の発現頻度は、RPZ単剤投与期において3剤併用投与期を含め他剤投与期に比較して低かった。

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、治療は行わずにしだいに軽快し、その症状は4日後に消失した。

臨床検査値の異常変動については、リンパ球、好中球及び単球について軽度の異常値が認められた。その他、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められたが、いずれも軽度で臨床的に問題となるような異常変動ではなかった。

その他、生命徴候、瞳孔径測定、心電図で臨床的に問題となる所見はみられなかった。

### 2.7.6.2.6 結論

3剤併用により薬物動態に相互作用は認められたものの、1例AMPC投与による紅斑性皮疹の発現以外は、3剤併用投与に起因する臨床的に問題となるような副作用は認められず、3剤併用投与の忍容性に問題ないと判断した。

## 2.7 臨床概要

### 2.7.6.3 国内第Ⅲ相試験の概要（評価資料 5.3.5.1-1）

#### 2.7.6.3.1 試験方法

*H. pylori* 陽性の胃潰瘍または十二指腸潰瘍患者（癒痕を含む）を対象とした RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤併用による *H. pylori* 除菌率と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二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-11 に示した。

表 2.7.6-11 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	E3810-J081-261
目的	<i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍または十二指腸潰瘍（癒痕を含む）を対象に、RPZ, AMPC 及び CAM 併用による 3 剤療法における <i>H. pylori</i> 除菌率とその安全性を確認する。
デザイン	多施設共同無作為化二重盲検試験
対象	<p>対象疾患：<i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍または十二指腸潰瘍（癒痕を含む）</p> <p>選択基準：</p> <p>以下の条件を全て満たすものを対象とすることとした。なお、入院・外来及び性別は問わないこととした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>迅速ウレアーゼ試験により、<i>H. pylori</i> 陽性と判断された患者</li> <li>①内視鏡検査で長径 5mm 以上の潰瘍病変（open ulcer）が確認されている胃・十二指腸潰瘍患者、もしくは、②治験開始前 6 ヶ月（26 週間）以内に潰瘍病変（open ulcer）の存在が確認され治験開始時に潰瘍癒痕がある胃・十二指腸潰瘍患者</li> <li>過去に AMPC 及び CAM を用いた <i>H. pylori</i> 除菌治療を受けたことのない患者</li> <li>20 歳以上の患者</li> <li>治験に先立ち本試験の目的及び内容を説明し、本人から文書同意が得られた患者</li> </ol>
除外基準	<p>下記のいずれかの項目に該当する患者は対象から除外とすることとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>穿孔・穿通、幽門狭窄を有する患者</li> <li>幽門側胃切除術、胃部分切除術など上部消化管手術を受けた患者</li> <li>逆流性食道炎あるいは上部消化管の手術を受けた術後逆流性食道炎を併存している患者</li> <li>NSAIDs 起因性潰瘍の患者</li> <li>治験薬投与前 4 週間以内に PPI を服用している患者</li> <li>治験薬投与前 2 週間以内に <i>H. pylori</i> 除菌に影響を及ぼすと考えられる抗菌剤・抗原虫薬・ビスマス製剤を服用している患者</li> <li>QT 延長のある患者</li> <li>テルフェナジン（トリルダン<sup>®</sup>）、シサプリド（アセナリン<sup>®</sup>、リサモール<sup>®</sup>）、ピモジド（オーラップ<sup>®</sup>）を投与中の患者</li> <li>AMPC によるショックの既往歴のある患者</li> <li>伝染性単核症の患者</li> <li>PPI、ペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往のある患者</li> <li>重篤な心疾患（例；心筋梗塞など）、血液疾患（例；再生不良性貧血など）、腎疾患（例；急性及び慢性腎不全など）、肝疾患（例；肝硬変など）、悪性腫瘍を合併している患者</li> <li>薬物アレルギーのある患者</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある患者、本治験中に妊娠を希望している患者及び授乳中の患者</li> <li>他の開発中の薬剤を服用している患者あるいは服用後 6 ヶ月（26 週間）を経過していない患者</li> <li>その他、治験責任医師及び治験分担医師（以下「治験責任医師等」という）が本治験の対象として不適当と判断した患者</li> </ol>



2.7 臨床概要

表 2.7.6-11 試験方法の概略 (つづき)

項 目	内 容
投 与 方 法 投 与 期 間	<p>除菌療法期： 下記の4つのいずれかの療法を無作為に割付け、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した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RAC-1 群 RPZ 10mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 200mg/回</li> <li>・ RAC-2 群 RPZ 10mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 400mg/回</li> <li>・ RAC-3 群 RPZ 20mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 200mg/回</li> <li>・ RAC-4 群 RPZ 20mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 400mg/回</li> </ul> <p>潰瘍治療期 (open ulcer の場合)： 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した。</p>
併 用 禁 止 薬 剤	<p>除菌療法期： 抗菌剤 (外用剤を除く)、抗原虫薬 (外用剤を除く)、ビスマス製剤、PPI、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、M1受容体拮抗剤、プロスタグランディン製剤 (注射剤を除く)、防御因子増強剤、ステロイド剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、治験薬との相互作用が認められる薬剤</p> <p>潰瘍治療期、観察期： 抗菌剤 (外用剤を除く)、抗原虫薬 (外用剤を除く)、ビスマス製剤、PPI</p>
試 験 方 法	<p>除菌療法期： 下記の4つのいずれかの療法を無作為に割付け、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した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RAC-1 群 RPZ 10mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 200mg/回</li> <li>・ RAC-2 群 RPZ 10mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 400mg/回</li> <li>・ RAC-3 群 RPZ 20mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 200mg/回</li> <li>・ RAC-4 群 RPZ 20mg/回+AMPC 750mg/回+CAM 400mg/回</li> </ul> <p>潰瘍治療期 (open ulcer の場合)： Open ulcer では除菌療法終了後、引き続き 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週間投与することとした。</p> <p>観察期： Open ulcer では「潰瘍治療期」の後、潰瘍瘢痕では「除菌療法期」の後に6~8週間の観察期後、除菌判定 (<sup>13</sup>C-尿素呼気試験) を行うこととした。なお、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験が陰性であった場合、除菌成功と判定した。</p>
評 価 項 目	<p>有効性： <u>主要評価項目</u> H. pylori 除菌率 (<sup>13</sup>C-尿素呼気試験による除菌判定の結果、H. pylori 陰性 (除菌成功) と判断された症例の有効性解析対象例に対する割合 (%))</p> <p><u>副次評価項目</u> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍別 H. pylori 除菌率、CYP2C19 遺伝子型別 H. pylori 除菌率、薬剤感受性 (耐性菌/感受性菌) 別 H. pylori 除菌率</p> <p>安全性： 有害事象及び副作用の発現頻度 (有害事象発現率 (%), 副作用 (%))</p>

表 2.7.6-11 試験方法の概略 (つづき)

項 目	内 容
解 析 方 法	有効性： <u>主要評価項目</u> 各投与群で <i>H. pylori</i> 除菌率及びその 95%信頼区間 (F 分布) を算出することとした。 <u>副次評価項目</u> 各投与群で胃潰瘍・十二指腸潰瘍別, CYP2C19 遺伝子型により推定した表現型別, 薬剤感受性別に <i>H. pylori</i> 除菌率及びその 95%信頼区間 (F 分布) を算出することとした。 安全性： <u>有害事象</u> 各投与群で有害事象及び副作用の発現例数を集計し発現率を算出するとともに, 各投与群で因果関係, 重症度, 重症度/因果関係別に有害事象の発現件数を集計することとした。
目 標 症 例 数	各群 100 例 合計 400 例  本治験では, 被験者数の設定に選択問題を採用することとし, CAM 400mg 投与群 (RAC-1 群と RAC-3 群) と CAM 800mg 投与群 (RAC-2 群と RAC-4 群) の 2 群に分け, それぞれについて <i>H. pylori</i> 除菌率の劣る群が誤って選択されてしまう確率を制御する観点から必要な被験者数を設定した。また, 1 施設あたりの治験実施期間内で治験に組み込める症例数は 8 例とした場合, それが実施可能である施設数は 50 施設と推測したことから, 実施可能性を考慮して設定した。
実 施 施 設	35 施設 (36 診療科)
実 施 期 間	20■■年■■月～20■■年■■月

### 2.7.6.3.2 症例の内訳

#### (1) 治験薬包装の不備による治験中断の経緯

本治験においては, 治験を開始した約 1 ヶ月後に除菌療法期の治験薬に包装上の不備 (本治験は 3 剤併用療法であり, これらの薬剤の組み合わせが違った包装状態の治験薬が発見された) が判明したため, 直ちに治験実施医療機関に治験の中断を連絡した。審査センターへ治験中断についてすみやかに報告を行うとともに, 治験薬の再包装及び再割付けを行った後, 治験薬を再交付し治験を再開した。

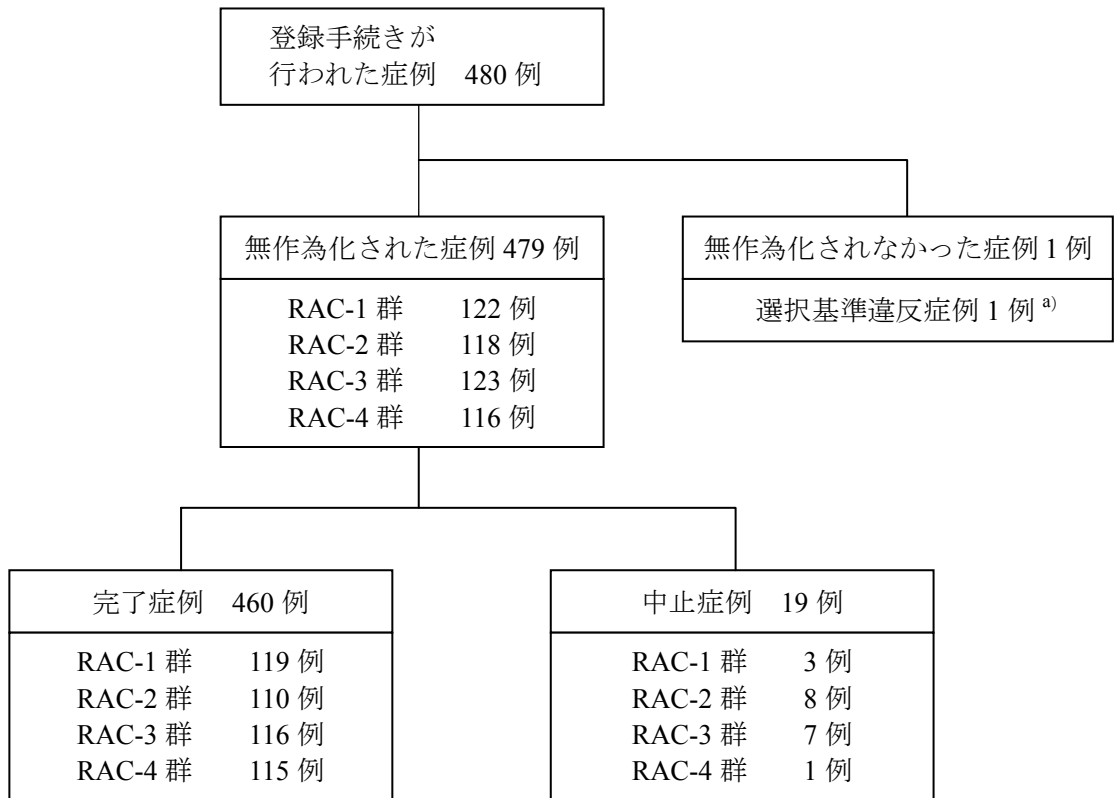
#### (2) 症例の内訳

症例登録手続きが行われた症例は, 治験中断時 35 例, 治験再開後 480 例の合計 515 例であった。治験再開後の症例 480 例の内訳を図 2.7.6-9 に示した。また, 中止症例の内訳を表 2.7.6-12 に示した。

治験再開後に文書同意を取得後, 症例登録手続きが行われた症例 480 例のうち, 症例登録センターでの症例適格性の確認結果より不適格と判定された 1 例を除き, 他の 479 例は全て無作為化されて除菌療法期へ移行した。

無作為化された症例 479 例のうち, 治験中止となった症例は, 被験者からの申し出で治験薬の服用前に中止した症例 1 例, 除菌療法期中の中止症例 4 例, 潰瘍治療期中の中止症例 8 例, 観察期中の中止症例 6 例であった。中止理由は, 有害事象のため (11 例), 治験の対象から除外すべきことが治験開始後判明 (3 例), 被験者からの中止の申し出 (2 例), 治験薬の誤投与 (1 例), 併用禁止薬の服用 (2 例) であった。

2.7 臨床概要



a) 不適格の理由: Open ulcer の確認日が選択基準に合致しないため (治験開始前 26 週間以内に潰瘍病変 があることが「選択基準 2」で規定されているが、当該症例の確認日は 28 週間前であった)

図 2.7.6-9 被験者の内訳 (治験再開後)

表 2.7.6-12 中止症例 (治験再開後)

		同意取得時から除菌療法期の治験薬服用まで	除菌療法期	潰瘍治療期	観察期	合計
例数						479
完了例						460 (96.0)
中止例		1	4	8	6	19 (4.0)
理由	有害事象の発現を認め、治験の継続が困難な症例	0	2	5	4	11 (2.3)
	治験の対象から除外すべきことが治験開始後判明	0	1	0	2	3 (0.6)
	被験者より治験の中止の申し出があった症例	1	0	1	0	2 (0.4)
	治験薬の誤投与の症例	0	1	0	0	1 (0.2)
	併用禁止薬を服用した症例	0	0	2	0	2 (0.4)

数値は例数, ( ) 内は%

## 2.7 臨床概要

次に本治験中断時の症例 35 例の内訳を図 2.7.6-10 に示した。また、中止症例の内訳を表 2.7.6-13 に示した。

治験中断時までに症例登録手続きが行われた症例 35 例は全例無作為化されたが、すべて治験中止となり（表 2.7.6-13）、その内訳は、治験薬の服用前に中止した症例 2 例、除菌療法期中の中止症例 15 例、潰瘍治療期中の中止症例 6 例、観察期中の中止症例 12 例であった。中止理由は、治験薬の包装不備のため（34 例）、治験薬服用前に高度の肝障害が認められたため（1 例）であった。

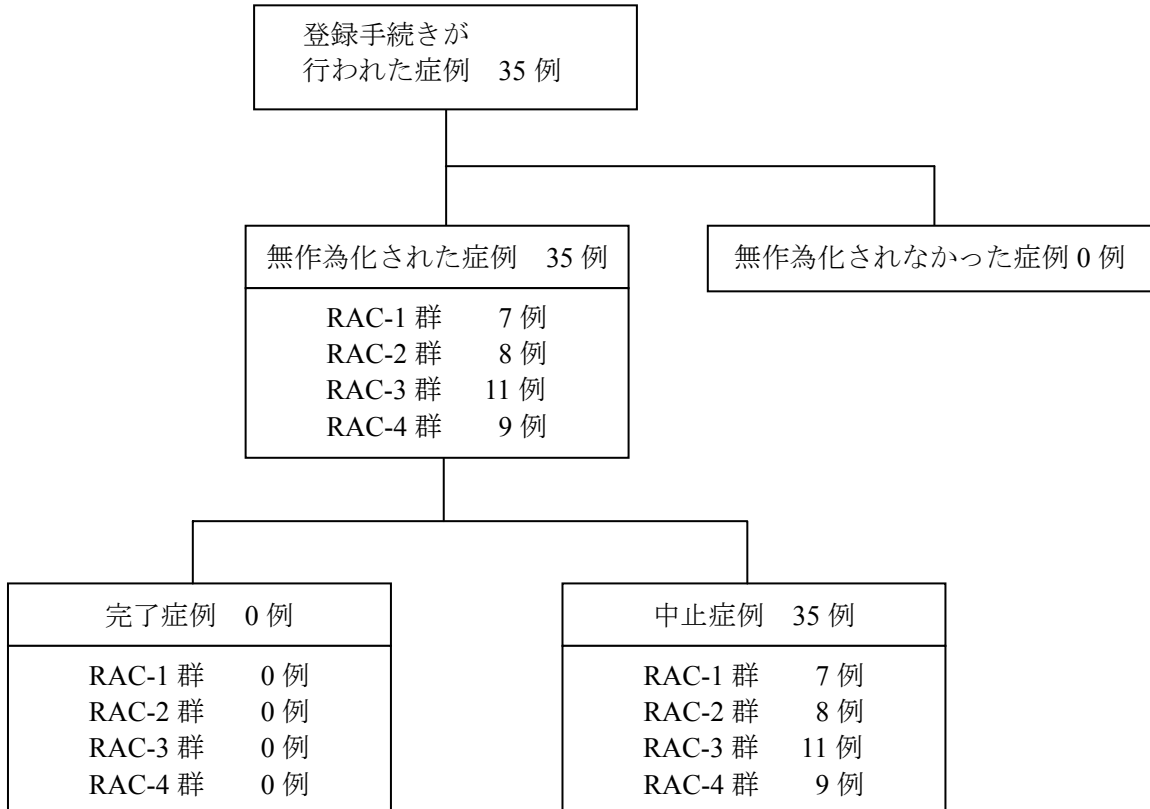


図 2.7.6-10 被験者の内訳（治験中断時）

表 2.7.6-13 中止症例（治験中断時）

		同意取得時から除菌療法期の治験薬服用まで	除菌療法期	潰瘍治療期	観察期	合計
例数						35
中止例		2	15	6	12	35 (100.0)
理由	治験薬の包装不備のため	1	15	6	12	34 (97.1)
	治験薬服用前に高度の肝障害が認められたため	1	0	0	0	1 (2.9)

数値は例数, ( ) 内は%

## 2.7 臨床概要

### 2.7.6.3.3 解析データセット

#### (1) 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6-11 に示した。無作為化されて除菌療法期へ移行した症例は 514 例（治験中断時：35 例，治験再開後：479 例）であり，このうち中止症例は 54 例（治験中断時：35 例，治験再開後：19 例）であった。中止症例 54 例及び診療録の存在が確認できなかった症例 1 例（治験再開後）を解析から除外した 459 例（治験中断時：0 例，治験再開後：459 例）を FAS 採用症例とした。

FAS 採用症例から除外された 55 例の内訳は，治験薬の包装不備による中止症例 34 例（治験中断時），有害事象の発現を認め治験の継続が困難な症例 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判明した症例 3 例（治験再開後），被験者からの申し出による中止症例 2 例（治験再開後），併用禁止薬の服用による中止症例 2 例（治験再開後），治験薬の誤投与<sup>a)</sup>による中止症例 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症例 1 例（治験中断時），GCP 実地調査にて診療録の存在が確認できなかった症例 1 例（治験再開後）であった。

更に，FAS 採用症例のうち治験実施計画書からの逸脱があった 30 例を除く 429 例（治験再開後）を PPS 採用症例とした。

a)：調剤者が薬剤番号 239 組 8 番を 239 組 5 番と間違っただけのため。

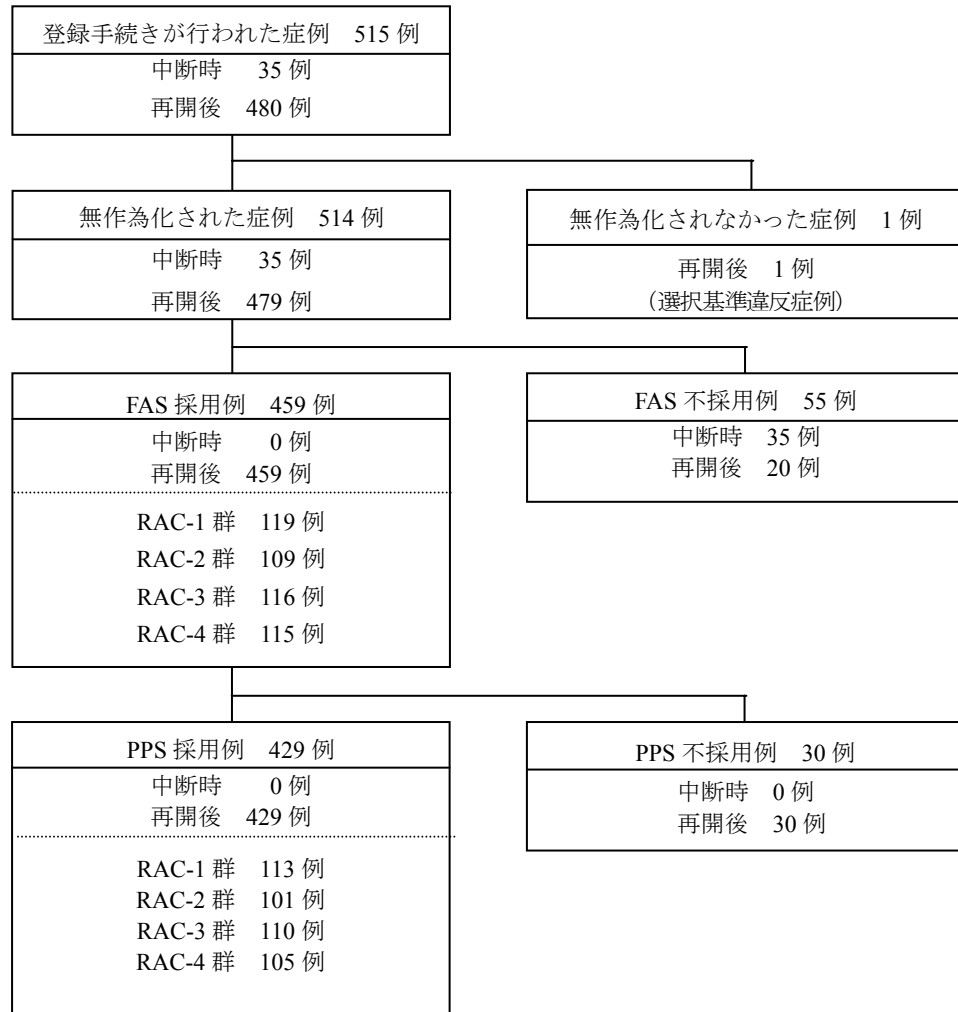


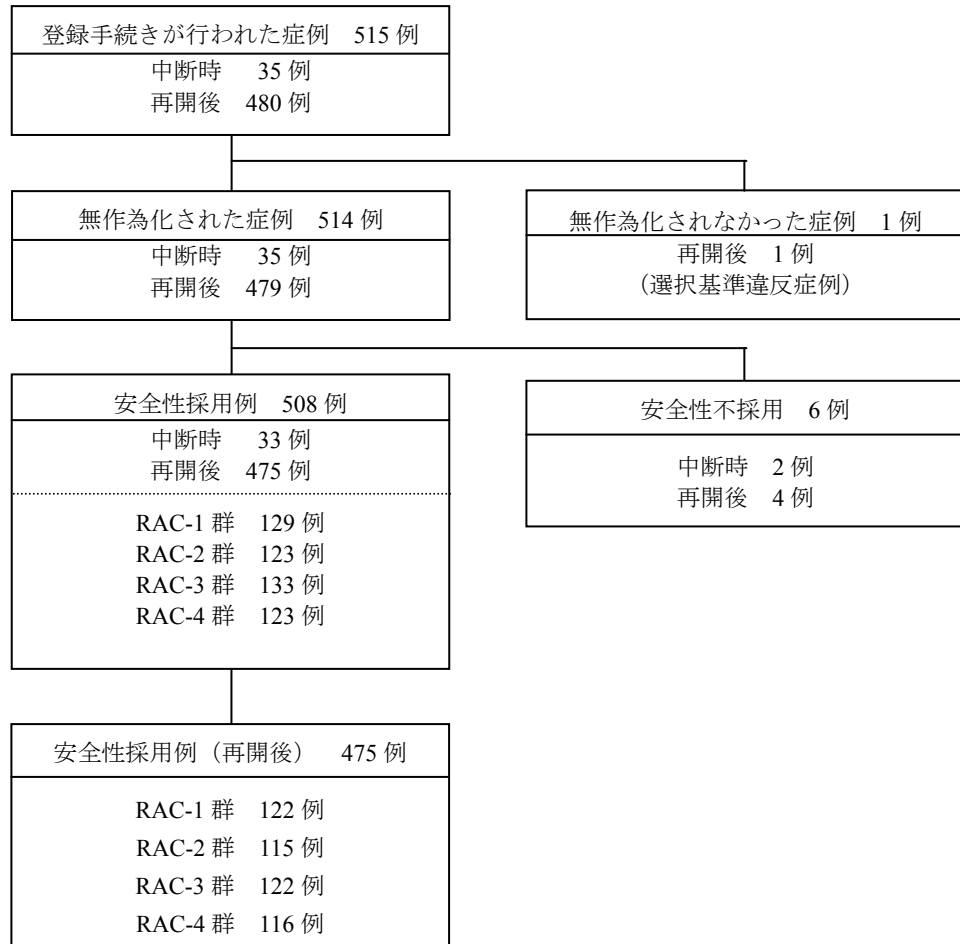
図 2.7.6-11 有効性解析対象集団の構成

## 2.7 臨床概要

### (2) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為化されて除菌療法期へ移行した症例 514 例のうち、除菌療法期の治験薬を全く服用していない 3 例（治験中断時：2 例，治験再開後：1 例），治験薬の誤投薬のあった症例 1 例（治験再開後），GCP 逸脱症例<sup>b)</sup> 1 例（治験再開後），GCP 実地調査にて診療録の存在が確認できなかった症例 1 例（治験再開後）の計 6 例を除いた 508 例とした（図 2.7.6-12）。

b)：同意取得日より前に、事前検査（12 誘導心電図検査）を行った。



安全性不採用症例 6 例のうち 1 例に有害事象（鼻咽頭炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加， $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）が認められた。

図 2.7.6-12 安全性解析対象集団の構成

2.7 臨床概要

2.7.6.3.4 解析対象症例の取り扱い

各解析対象集団における症例取扱いの採否，除外理由，症例番号を表 2.7.6-14 に示した。施設番号 - 症例番号 06-35 は申請後の GCP 実地調査で診療録の存在が確認できなかったため，GCP 逸脱症例として取扱い，再解析を実施した。

表 2.7.6-14 除外理由及び各解析対象集団における症例取扱いの採否 (○：採用 ×：不採用)

除外理由	症例番号				症例取扱いの採否		
	RAC-1 群	RAC-2 群	RAC-3 群	RAC-4 群	PPS	FAS	安全性
(1) 同意の不取得などの狭義の GCP 逸脱例		06-35 33-03			×	×	×
(2) 対象疾患でない症例	12-15		13-05 18-13		×	×	○
(3) 選択基準を満たさない症例							
選択基準②		36-01		36-04	×	○	○
選択基準③		35-16			×	○	○
(4) 除外基準に抵触する症例							
除外基準⑤		33-10			×	○	○
(5) 治療規定逸脱例							
治験薬の割り当て		32-05			×	×	×
投与期間 (除菌療法期)	01-17				×	○	○
除菌療法期の服薬率：0%			35-06	12-01 29-03	×	×	×
除菌療法期の服薬率：0%＜～＜90%	01-17 13-08	26-08		32-10	×	○	○
観察期間	35-14			35-01	×	○	○
併用薬							
除菌療法期	34-06 36-03 36-08	29-15 33-03 33-13	12-20 15-01 36-02	15-02 30-02 33-07			
潰瘍治療期	08-05	33-03	04-02 22-05	05-04 33-17	×	○	○
観察期	33-19	07-11 12-17 22-07	09-01 15-16 22-05 32-18	09-10 16-04 23-01			
検査：除菌判定時							
UBT (未実施，欠測)							
中断時	06-10 08-01 27-01 29-02 34-02	06-11 06-12 17-02 20-03 27-02	05-01 06-13 06-14 08-02 17-01 20-02 27-03 29-01	05-02 06-15 12-01 20-01 29-03 34-01	×	×	○
再開後	01-17 08-05 12-15	18-11 23-08 25-14 28-09 29-04 29-15 32-05 33-03	01-10 04-02 12-20 13-05 18-13 26-02 35-06	05-04			
UBT (ずれ)	35-14			35-01	×	○	○

2.7 臨床概要

表 2.7.6-14 除外理由及び各解析対象集団における症例取扱いの採否 (つづき)

除外理由	症例番号				症例取扱いの採否		
	RAC-1 群	RAC-2 群	RAC-3 群	RAC-4 群	PPS	FAS	安全性
中止例					×	×	○
中絶時	06-03	06-02	05-01	05-02			
	06-05	06-08	06-01	06-04			
	06-10	06-11	06-07	06-06			
	08-01	06-12	06-13	06-09			
	27-01	16-01	06-14	06-15			
	29-02	17-02	08-02	12-01			
	34-02	20-03	16-02	20-01			
		27-02	17-01	29-03			
			20-02	34-01			
			27-03				
			29-01				
再開後	01-17	18-11	01-10	05-04			
	08-05	23-08	04-02				
	12-15	25-14	12-20				
		28-09	13-05				
		29-04	18-13				
		29-15	26-02				
		32-05	35-06				
		33-03					



2.7 臨床概要

2.7.6.3.5 被験者背景

本治験の有効性の主要な解析対象集団である FAS 採用例 459 例について、人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.6-15 に示した。

投与群別では RAC-1 群 119 例、RAC-2 群 109 例、RAC-3 群 116 例、RAC-4 群 115 例であり、投与群計の性別の構成比は男 72.1% (331/459)、女 27.9% (128/459)、平均年齢は 50.5±12.8 (平均値±標準偏差、以下同様) 歳、体重は 61.11±11.28kg であった。

投与群間での背景項目の分布の均一性について検討した結果、年齢 (p<0.15, 一元配置型分散分析)、診断名① (胃潰瘍・十二指腸潰瘍別) 及び事前検査時診療区分 (入院・外来別) (p<0.15, Fisher の直接確率法) の 3 項目について、投与群間で不均衡が認められたが、年齢①及び診断名①については各層において大きな違いがなく、事前検査時診療区分については「入院」に該当する被験者が存在しない投与群があったことから、共変量の調整は行わなかった。

表 2.7.6-15 被験者背景の要約 (FAS)

共変量	区分	例数 (投与群内の構成割合 (%))					均一性の検討
		合計	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4	
なし	合計	459(100.0)	119(100.0)	109(100.0)	116(100.0)	115(100.0)	—
性別	男	331( 72.1)	82( 68.9)	83( 76.1)	82( 70.7)	84( 73.0)	p=0.638 (*1)
	女	128( 27.9)	37( 31.1)	26( 23.9)	34( 29.3)	31( 27.0)	
年齢	例数	459	119	109	116	115	p=0.067* (*2)
	欠測数	0	0	0	0	0	
	平均値	50.5	49.6	51.9	48.4	52.3	
	標準偏差	12.8	12.8	12.8	13.3	12.0	
	最小値	20	21	22	20	26	
	中央値	52.0	52.0	50.0	49.5	54.0	
	最大値	88	81	88	82	77	
体重	例数	459	119	109	116	115	p=0.757 (*2)
	欠測数	0	0	0	0	0	
	平均値	61.11	60.67	61.83	60.46	61.55	
	標準偏差	11.28	11.84	11.59	11.02	10.74	
	最小値	37.0	37.0	37.4	37.0	42.5	
	中央値	60.10	59.60	62.00	59.75	61.00	
年齢 (歳) ①	~<20	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	p=0.239 (*1)
	20≤~<30	29( 6.3)	8( 6.7)	5( 4.6)	12( 10.3)	4( 3.5)	
	30≤~<40	60( 13.1)	17( 14.3)	9( 8.3)	20( 17.2)	14( 12.2)	
	40≤~<50	119( 25.9)	30( 25.2)	38( 34.9)	26( 22.4)	25( 21.7)	
	50≤~<60	147( 32.0)	42( 35.3)	29( 26.6)	34( 29.3)	42( 36.5)	
	60≤~<70	72( 15.7)	17( 14.3)	18( 16.5)	17( 14.7)	20( 17.4)	
	70≤~	32( 7.0)	5( 4.2)	10( 9.2)	7( 6.0)	10( 8.7)	
年齢 (歳) ②	~<65	401( 87.4)	108( 90.8)	91( 83.5)	103( 88.8)	99( 86.1)	p=0.380 (*1)
	65≤~	58( 12.6)	11( 9.2)	18( 16.5)	13( 11.2)	16( 13.9)	
体重 (kg)	~<50	78( 17.0)	24( 20.2)	17( 15.6)	19( 16.4)	18( 15.7)	p=0.820 (*1)
	50≤~<60	129( 28.1)	36( 30.3)	25( 22.9)	39( 33.6)	29( 25.2)	
	60≤~<70	144( 31.4)	31( 26.1)	38( 34.9)	34( 29.3)	41( 35.7)	
	70≤~<80	86( 18.7)	23( 19.3)	23( 21.1)	18( 15.5)	22( 19.1)	
	80≤~	22( 4.8)	5( 4.2)	6( 5.5)	6( 5.2)	5( 4.3)	
診断名①	胃潰瘍	267( 58.2)	65( 54.6)	68( 62.4)	59( 50.9)	75( 65.2)	p=0.095* (*1)
	十二指腸潰瘍	192( 41.8)	54( 45.4)	41( 37.6)	57( 49.1)	40( 34.8)	
診断名②	胃潰瘍 (Open ulcer)	95( 20.7)	24( 20.2)	24( 22.0)	17( 14.7)	30( 26.1)	p=0.169 (*1)
	胃潰瘍 (潰瘍癒痕)	172( 37.5)	41( 34.5)	44( 40.4)	42( 36.2)	45( 39.1)	
	十二指腸潰瘍 (Open ulcer)	70( 15.3)	20( 16.8)	13( 11.9)	17( 14.7)	20( 17.4)	
	十二指腸潰瘍 (潰瘍癒痕)	122( 26.6)	34( 28.6)	28( 25.7)	40( 34.5)	20( 17.4)	
診療区分 (事前検査時)	入院	5( 1.1)	0( 0.0)	3( 2.8)	2( 1.7)	0( 0.0)	p=0.078* (*1)
	外来	453( 98.7)	119(100.0)	105( 96.3)	114( 98.3)	115(100.0)	
	未記載	1( 0.2)	0( 0.0)	1( 0.9)	0( 0.0)	0( 0.0)	
合併症	無	146( 31.8)	40( 33.6)	33( 30.3)	39( 33.6)	34( 29.6)	p=0.869 (*1)
	有	313( 68.2)	79( 66.4)	76( 69.7)	77( 66.4)	81( 70.4)	

\* : p<0.15 \*1 : Fisher's exact test \*2 : 1-Way ANOVA

2.7 臨床概要

表 2.7.6-15 被験者背景の要約 (FAS) (つづき)

共変量	区分	例数 (投与群内の構成割合 (%))					均一性の検討
		合計	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4	
薬物アレルギー	無	456(99.3)	118(99.2)	109(100.0)	114(98.3)	115(100.0)	p=0.511 (*1)
	有	3( 0.7)	1( 0.8)	0( 0.0)	2( 1.7)	0( 0.0)	
喫煙	無	183(39.9)	51(42.9)	39(35.8)	43(37.1)	50(43.5)	p=0.536 (*1)
	有	276(60.1)	68(57.1)	70(64.2)	73(62.9)	65(56.5)	
飲酒	飲まない	167(36.4)	44(37.0)	39(35.8)	48(41.4)	36(31.3)	p=0.520 (*1)
	時々飲む	109(23.7)	28(23.5)	29(26.6)	28(24.1)	24(20.9)	
	毎日飲む	183(39.9)	47(39.5)	41(37.6)	40(34.5)	55(47.8)	
事前検査時の薬剤感受性 (AMPC) ①	感受性 (MIC≤0.03)	375(81.7)	95(79.8)	90(82.6)	95(81.9)	95(82.6)	p=0.951 (*1)
	感受性以外 (MIC>0.03)	64(13.9)	17(14.3)	16(14.7)	14(12.1)	17(14.8)	
	判定不能	20( 4.4)	7( 5.9)	3( 2.8)	7( 6.0)	3( 2.6)	
事前検査時の薬剤感受性 (AMPC) ②	≤0.015	303(66.0)	81(68.1)	68(62.4)	77(66.4)	77(67.0)	p=0.890 (*1)
	0.03	72(15.7)	14(11.8)	22(20.2)	18(15.5)	18(15.7)	
	0.06	41( 8.9)	12(10.1)	10( 9.2)	8( 6.9)	11( 9.6)	
	0.12	19( 4.1)	5( 4.2)	4( 3.7)	5( 4.3)	5( 4.3)	
	0.25	3( 0.7)	0( 0.0)	2( 1.8)	0( 0.0)	1( 0.9)	
	0.5	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	1	1( 0.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.9)	0( 0.0)	
	2	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	4	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	8	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	16	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	32	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	64	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	128	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
判定不能	20( 4.4)	7( 5.9)	3( 2.8)	7( 6.0)	3( 2.6)		
事前検査時の薬剤感受性 (CAM) ①	感受性 (MIC≤0.25)	379(82.6)	93(78.2)	92(84.4)	95(81.9)	99(86.1)	p=0.705 (*1)
	中間 (MIC=0.5)	1( 0.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.9)	0( 0.0)	
	耐性 (1≤MIC)	60(13.1)	19(16.0)	14(12.8)	14(12.1)	13(11.3)	
	判定不能	19( 4.1)	7( 5.9)	3( 2.8)	6( 5.2)	3( 2.6)	
事前検査時の薬剤感受性 (CAM) ②	≤0.015	5( 1.1)	2( 1.7)	2( 1.8)	0( 0.0)	1( 0.9)	p=0.338 (*1)
	0.03	67(14.6)	15(12.6)	15(13.8)	15(12.9)	22(19.1)	
	0.06	214(46.6)	54(45.4)	56(51.4)	52(44.8)	52(45.2)	
	0.12	87(19.0)	22(18.5)	18(16.4)	27(23.3)	20(17.4)	
	0.25	6( 1.3)	0( 0.0)	1( 0.9)	1( 0.9)	4( 3.5)	
	0.5	1( 0.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.9)	0( 0.0)	
	1	1( 0.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.9)	
	2	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	4	2( 0.4)	2( 1.7)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	
	8	9( 2.0)	3( 2.5)	0( 0.0)	2( 1.7)	4( 3.5)	
	16	21( 4.6)	7( 5.9)	6( 5.5)	6( 5.2)	2( 1.7)	
	32	18( 3.9)	3( 2.5)	5( 4.6)	6( 5.2)	4( 3.5)	
	64	8( 1.7)	4( 3.4)	3( 2.8)	0( 0.0)	1( 0.9)	
	128	1( 0.2)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.9)	
判定不能	19( 4.1)	7( 5.9)	3( 2.8)	6( 5.2)	3( 2.6)		
CYP2C19 遺伝子型	homo EM	149(32.5)	39(32.8)	32(29.4)	36(31.0)	42(36.5)	p=0.641 (*1)
	hetero EM	230(50.1)	63(52.9)	58(53.2)	60(51.7)	49(42.6)	
	PM	80(17.4)	17(14.3)	19(17.4)	20(17.2)	24(20.9)	
潰瘍歴	初発	166(36.2)	41(34.5)	43(39.4)	45(38.8)	37(32.2)	p=0.775 (*1)
	再発	282(61.4)	76(63.9)	65(59.6)	70(60.3)	71(61.7)	
	不明	11( 2.4)	2( 1.7)	1( 0.9)	1( 0.9)	7( 6.1)	

\* : p<0.15 \*1 : Fisher's exact test \*2 : 1-Way ANOVA

MIC : 単位µg/mL

## 2.7 臨床概要

### 2.7.6.3.6 治験薬の用量

除菌療法期の治験薬の投与量は、下記の4つのいずれかの療法を無作為に割付け、1日2回朝食後及び夕食後に経口投与することとした。

- ・ 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

### 2.7.6.3.7 治験薬の投与期間

安全性解析対象集団における除菌療法期の服薬期間を表 2.7.6-16 に示した。

RAC-1 群の1例（施設番号-症例番号：01-17）で服薬期間が2日という症例（有害事象発現のため治験の継続が困難と判断され中止に至った症例）が認められたが、その他の症例の服薬期間は7日もしくは8日であった。

表 2.7.6-16 服薬期間（除菌療法期：治験中断時の症例を含む）

服薬期間	被験者数 (%)				合計
	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4	
合計	129(100.0)	123(100.0)	133(100.0)	123(100.0)	508(100.0)
1日	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
2日	1( 0.8)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.2)
3日	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
4日	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
5日	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
6日	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
7日	43( 33.3)	48( 39.0)	44( 33.1)	44( 35.8)	179( 35.2)
8日	85( 65.9)	75( 61.0)	89( 66.9)	79( 64.2)	328( 64.6)
平均	7.6	7.6	7.7	7.6	7.6
標準偏差	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5
最小値	2	7	7	7	2
中央値	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
最大値	8	8	8	8	8

注) 治験薬の服薬期間については、8日間投与は治験薬の服用が1日目の夕方から始まり、最終の服薬が8日目の朝となったケースであり、実質は7日間分の治験薬を服用したことを示す。

### 2.7.6.3.8 有効性の結果

日本消化器病学会 *H. pylori* 治験検討委員会作成の *H. pylori* 除菌治験ガイドライン<sup>1)</sup> では、薬剤の有効基準として70～90%以上の除菌率が必要であるとされている。

本治験では、本ガイドライン、並びに治験実施に先立って行った医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談（20■年■月■日）の結果をふまえて、80%以上の除菌率を有効性評価の基準とした。

2.7 臨床概要

**H. pylori 除菌率 (主要評価項目)**

本治験の主要評価項目である FAS を対象とした *H. pylori* 除菌率は、全投与群合計では 89.1% (409/459)、投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 85.7% (102/119), 89.0% (97/109), 91.4% (106/116), 90.4% (104/115) であり、いずれの群も 80%を超える除菌率を示した (表 2.7.6-17)。

表 2.7.6-17 *H. pylori* 除菌率

解析対象	FAS		PPS	
	除菌率 (例数)	95%C.I. (%)	除菌率 (例数)	95%C.I. (%)
RAC-1 群	85.7 (102/119)	78.1 - 91.5	85.8 (97/113)	78.0 - 91.7
RAC-2 群	89.0 (97/109)	81.6 - 94.2	89.1 (90/101)	81.3 - 94.4
RAC-3 群	91.4 (106/116)	84.7 - 95.8	91.8 (101/110)	85.0 - 96.2
RAC-4 群	90.4 (104/115)	83.5 - 95.1	90.5 (95/105)	83.2 - 95.3
合計	89.1 (409/459)	85.9 - 91.8	89.3 (383/429)	86.0 - 92.0

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験のカットオフ値 : 2.5‰

更に、RAC-1 群の除菌率を基準とした場合の RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群とのオッズ比とその 95%信頼区間を検討したところ、RAC-1 群と RAC-2~RAC-4 群のそれぞれの除菌率に統計学的に有意な差は認められなかった (表 2.7.6-18)。

表 2.7.6-18 *H. pylori* 除菌率 (オッズ比とその 95%信頼区間 : FAS)

	[ <i>H. pylori</i> 陰性例]/[有効性解析対象集団] ( <i>H. pylori</i> 除菌成功割合 (%)) [P-95%C.I.] Odds Ratio(OR) [OR-95%C.I.]		
	CAM 200mg/回	CAM 400mg/回	合計
RPZ 10mg/回	【RAC-1】 102/119 (85.7) [78.1-91.5]	【RAC-2】 97/109 (89.0) [81.6-94.2] 1.3 [0.6-3.0]	【RAC-1+RAC-2】 199/228 (87.3) [82.2-91.3]
RPZ 20mg/回	【RAC-3】 106/116 (91.4) [84.7-95.8] 1.8 [0.8-4.0]	【RAC-4】 104/115 (90.4) [83.5-95.1] 1.6 [0.7-3.5]	【RAC-3+RAC-4】 210/231 (90.9) [86.4-94.3] 1.5 [0.8-2.6]
合計	【RAC-1+RAC-3】 208/235 (88.5) [83.7-92.3]	【RAC-2+RAC-4】 201/224 (89.7) [85.0-93.4] 1.1 [0.6-2.0]	409/459 (89.1) [85.9-91.8]

2.7 臨床概要

2.7.6.3.9 診断名別（胃潰瘍，十二指腸潰瘍別）*H. pylori* 除菌率（副次評価項目）

胃潰瘍，十二指腸潰瘍別の *H. pylori* 除菌率は，胃潰瘍で 91.0% (243/267)，十二指腸潰瘍で 86.5% (166/192) であった。胃潰瘍，十二指腸潰瘍における各群の除菌率は，それぞれ RAC-1 群で 87.7% (57/65)，83.3% (45/54)，RAC-2 群で 89.7% (61/68)，87.8% (36/41)，RAC-3 群で 93.2% (55/59)，89.5% (51/57)，RAC-4 群で 93.3% (70/75)，85.0% (34/40) であり，いずれの群も胃潰瘍，十二指腸潰瘍ともに 80%を超える除菌率を示した（表 2.7.6-19）。胃潰瘍の open ulcer の除菌率は全投与群で 91.6% (87/95)，潰瘍癒痕は 90.7% (156/172) であった。また，十二指腸潰瘍の open ulcer の除菌率は全投与群で 88.6% (62/70)，潰瘍癒痕は 85.2% (104/122) であった（表 2.7.6-20）。

表 2.7.6-19 胃潰瘍・十二指腸潰瘍別 *H. pylori* 除菌率（FAS）

投与群	胃潰瘍		十二指腸潰瘍	
	除菌率 (例数)	95%C.I. (%)	除菌率 (例数)	95%C.I. (%)
RAC-1 群	87.7% (57/65)	77.2 - 94.5	83.3% (45/54)	70.7 - 92.1
RAC-2 群	89.7% (61/68)	79.9 - 95.8	87.8% (36/41)	73.8 - 95.9
RAC-3 群	93.2% (55/59)	83.5 - 98.1	89.5% (51/57)	78.5 - 96.0
RAC-4 群	93.3% (70/75)	85.1 - 97.8	85.0% (34/40)	70.2 - 94.3
合計	91.0% (243/267)	86.9 - 94.2	86.5% (166/192)	80.8 - 91.0

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験のカットオフ値：2.5%

表 2.7.6-20 胃潰瘍・十二指腸潰瘍別 *H. pylori* 除菌率（FAS）

投与群	胃潰瘍		十二指腸潰瘍	
	Open ulcer	潰瘍癒痕	Open ulcer	潰瘍癒痕
RAC-1 群	91.7% (22/24) [73.0 - 99.0]	85.4% (35/41) [70.8 - 94.4]	85.0% (17/20) [62.1 - 96.8]	82.4% (28/34) [65.5 - 93.2]
RAC-2 群	91.7% (22/24) [73.0 - 99.0]	88.6% (39/44) [75.4 - 96.2]	84.6% (11/13) [54.6 - 98.1]	89.3% (25/28) [71.8 - 97.7]
RAC-3 群	94.1% (16/17) [71.3 - 99.9]	92.9% (39/42) [80.5 - 98.5]	88.2% (15/17) [63.6 - 98.5]	90.0% (36/40) [76.3 - 97.2]
RAC-4 群	90.0% (27/30) [73.5 - 97.9]	95.6% (43/45) [84.9 - 99.5]	95.0% (19/20) [75.1 - 99.9]	75.0% (15/20) [50.9 - 91.3]
合計	91.6% (87/95) [84.1 - 96.3]	90.7% (156/172) [85.3 - 94.6]	88.6% (62/70) [78.7 - 94.9]	85.2% (104/122) [77.7 - 91.0]

上段：除菌率（例数），下段：95%C.I. (%)

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験のカットオフ値：2.5%

## 2.7 臨床概要

### 2.7.6.3.10 遺伝子型別 *H. pylori* 除菌率 (副次評価項目)

CYP2C19 遺伝子型別の *H. pylori* 除菌率は, homo EM 85.9% (128/149), hetero EM 88.7% (204/230), PM 96.3% (77/80) であり, いずれの群も 80%を上回っていた。

homo EM 群の投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 84.6% (33/39), 87.5% (28/32), 83.3% (30/36), 88.1% (37/42) であった。hetero EM 群の投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 84.1% (53/63), 87.9% (51/58), 93.3% (56/60), 89.8% (44/49) であった。PM 群の投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 94.1% (16/17), 94.7% (18/19), 100.0% (20/20), 95.8% (23/24) であった (表 2.7.6-21)。

表 2.7.6-21 CYP2C19 遺伝子型別 *H. pylori* 除菌率 (FAS)

遺伝子型	投与群	除菌率 (例数)	95%C.I. (%)
homo EM	RAC-1 群	84.6 (33/39)	69.5 - 94.1
	RAC-2 群	87.5 (28/32)	71.0 - 96.5
	RAC-3 群	83.3 (30/36)	67.2 - 93.6
	RAC-4 群	88.1 (37/42)	74.4 - 96.0
	合計	85.9 (128/149)	79.3 - 91.1
hetero EM	RAC-1 群	84.1 (53/63)	72.7 - 92.1
	RAC-2 群	87.9 (51/58)	76.7 - 95.0
	RAC-3 群	93.3 (56/60)	83.8 - 98.2
	RAC-4 群	89.8 (44/49)	77.8 - 96.6
	合計	88.7 (204/230)	83.9 - 92.5
EM	RAC-1 群	84.3 (86/102)	
	RAC-2 群	87.8 (79/90)	
	RAC-3 群	89.6 (86/96)	
	RAC-4 群	89.0 (81/91)	
	合計	87.6 (332/379)	
PM	RAC-1 群	94.1 (16/17)	71.3 - 99.9
	RAC-2 群	94.7 (18/19)	74.0 - 99.9
	RAC-3 群	100.0 (20/20)	83.2 - 100.0
	RAC-4 群	95.8 (23/24)	78.9 - 99.9
	合計	96.3 (77/80)	89.4 - 99.2

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験のカットオフ値: 2.5‰