

2.7 臨床概要

2.7.6.3.11 薬剤感受性別 *H. pylori* 除菌率 (副次評価項目)

事前検査時の AMPC 薬剤感受性別 *H. pylori* 除菌率は、感受性 (MIC \leq 0.03 μ g/mL) 群の全投与群合計で 90.7% (340/375) であり、投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 86.3% (82/95), 92.2% (83/90), 92.6% (88/95), 91.6% (87/95) であった。感受性以外 (MIC $>$ 0.03 μ g/mL) の群は全投与群合計で 78.1% (50/64) であり、投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 76.5% (13/17), 68.8% (11/16), 85.7% (12/14), 82.4% (14/17) であった (表 2.7.6-22)。

また、事前検査時の CAM 薬剤感受性別 *H. pylori* 除菌率は、感受性 (MIC \leq 0.25 μ g/mL) 群の全投与群合計で 95.0% (360/379) であり、投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 93.5% (87/93), 93.5% (86/92), 97.9% (93/95), 94.9% (94/99) であった。中間 (MIC=0.5 μ g/mL) 群は全投与群合計で 100.0% (1/1) であり、投与群別では RAC-3 群で 1 例認められ、その他の投与群では認められなかった。耐性 (1 μ g/mL \leq MIC) 群は全投与群合計で 50.0% (30/60), 投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 42.1% (8/19), 57.1% (8/14), 50.0% (7/14), 53.8% (7/13) であった (表 2.7.6-23)。

表 2.7.6-22 AMPC に対する感受性別 *H. pylori* 除菌率 (FAS)

AMPC	RAC-1 群	RAC-2 群	RAC-3 群	RAC-4 群	計
感受性	86.3 (82/95)	92.2 (83/90)	92.6 (88/95)	91.6 (87/95)	90.7 (340/375)
感受性以外	76.5 (13/17)	68.8 (11/16)	85.7 (12/14)	82.4 (14/17)	78.1 (50/64)
判定不能	100.0 (7/7)	100.0 (3/3)	85.7 (6/7)	100.0 (3/3)	95.0 (19/20)

¹³C-尿素呼気試験のカットオフ値 : 2.5‰

表 2.7.6-23 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
感受性	93.5 (87/93)	93.5 (86/92)	97.9 (93/95)	94.9 (94/99)	95.0 (360/379)
中間	—	—	100.0 (1/1)	—	100.0 (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	100.0 (7/7)	100.0 (3/3)	83.3 (5/6)	100.0 (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

CAM 耐性菌に対する除菌率は、RAC-1 群で 42.1% (8/19), RAC-2 群で 57.1% (8/14), RAC-3 群で 50.0% (7/14), RAC-4 群で 53.8% (7/13) であり、CAM の高用量 (800mg/日) 群 (RAC-2 群, RAC-4 群) では低用量 (400mg/日) 群 (RAC-1 群, RAC-3 群) に比し除菌率が高かった (表 2.7.6-24)。

表 2.7.6-24 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-尿素呼気試験のカットオフ値 : 2.5‰

2.7 臨床概要

2.7.6.3.12 AMPC 及び CAM に対する感受性別 *H. pylori* 除菌率

AMPC 及び CAM に対する感受性の除菌率への影響を検討した (表 2.7.6-25)。

AMPC 及び CAM のいずれに対しても感受性であった症例の除菌率は 90% を超える結果であったが、AMPC 及び CAM に対して感受性以外であった症例の除菌率は 37.5% (6/16) と低かった。

また、AMPC に対して感受性以外で、CAM に対して感受性の症例での除菌率は 91.7% (44/48) であったが、逆に AMPC に対して感受性で、CAM に対して感受性以外であった症例での除菌率は 54.5% (24/44) であったことから、CAM に対する感受性が AMPC に対する感受性より除菌率に与える影響が大きいと考えられた。

表 2.7.6-25 AMPC 及び CAM に対する感受性別 *H. pylori* 除菌率 (FAS)

AMPC	CAM	RAC-1 群	RAC-2 群	RAC-3 群	RAC-4 群	計
感受性	感受性	93.8 (75/80)	95.1 (77/81)	97.6 (82/84)	95.3 (82/86)	95.5 (316/331)
感受性	感受性以外 ^{a)}	46.7 (7/15)	66.7 (6/9)	54.5 (6/11)	55.6 (5/9)	54.5 (24/44)
感受性以外	感受性	92.3 (12/13)	81.8 (9/11)	100.0 (11/11)	92.3 (12/13)	91.7 (44/48)
感受性以外	感受性以外 ^{a)}	25.0 (1/4)	40.0 (2/5)	33.3 (1/3)	50.0 (2/4)	37.5 (6/16)

¹³C-尿素呼気試験のカットオフ値：2.5‰

AMPC 及び CAM に対する感受性が「判定不能」は本表からはずした。

a) CAM 感受性以外：中間+耐性

2.7.6.3.13 安全性の結果

本項では、治験中断時の症例を含む安全性解析対象集団 508 例での集計結果を示した。

(1) 症例単位の有害事象及び因果関係を否定できない有害事象

1) 有害事象発現率

治験中断時の症例を含む安全性解析対象集団 508 例における除菌療法の有害事象発現率は、全投与群合計で 45.1% (229/508) であり、投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 39.5% (51/129), 48.0% (59/123), 43.6% (58/133), 49.6% (61/123) であった。いずれの投与群でも有害事象発現率に明らかな違いはみられなかった (表 2.7.6-26)。除菌療法の有害事象発現率の一覧を表 2.7.6-27 に示した。

2) 因果関係を否定できない有害事象発現率

治験中断時の症例を含む安全性解析対象集団 508 例における除菌療法の因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、全投与群合計で 40.4% (205/508) であり、投与群別では RAC-1 群, RAC-2 群, RAC-3 群, RAC-4 群でそれぞれ 31.0% (40/129), 44.7% (55/123), 39.1% (52/133), 47.2% (58/123) であった (表 2.7.6-26)。

表 2.7.6-26 除菌療法の有害事象^{注)} 発現率

評価対象例数	508									
	有害事象					副作用				
	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4	合計	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4	合計
有害事象発現件数	77	101	84	89	351	56	88	74	84	302
有害事象発現例数 (%)	51/129 (39.5)	59/123 (48.0)	58/133 (43.6)	61/123 (49.6)	229/508 (45.1)	40/129 (31.0)	55/123 (44.7)	52/133 (39.1)	58/123 (47.2)	205/508 (40.4)
重篤な有害事象発現例数 (%)	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (2.3)	2 (1.6)	11 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有害事象による中止例数 (%)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0)	5 (1.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0)	4 (0.8)

注)：「除菌療法の有害事象」と示しているのは、除菌療法期に発現した有害事象、及び除菌療法期以降に発現した有害事象のうち、除菌療法期用治験薬との因果関係が否定できないものについて述べたものである。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧

除菌療法

上段：発現例数 中段：発現件数 下段：発現割合 (%)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4	
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
安全性解析対象例数 (508 例)		129		123		133		123	
合計		40 56 (31.0)	51 77 (39.5)	55 88 (44.7)	59 101 (48.0)	52 74 (39.1)	58 84 (43.6)	58 84 (47.2)	61 89 (49.6)
感染症および 寄生虫症	合計	0 0 (0.0)	3 3 (2.3)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	2 2 (1.5)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
	せつ	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	鼻咽頭炎	0 0 (0.0)	3 3 (2.3)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.5)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリー プを含む)	合計	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	肺の悪性新生物	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
血液および リンパ系障害	合計	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	白血球減少症	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	血小板減少症	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
免疫系障害	合計	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	節足動物刺傷アレ ルギー	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
代謝および栄養障害	合計	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
	食欲不振	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	高尿酸血症	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
神経系障害	合計	2 3 (1.6)	4 5 (3.1)	15 16 (12.2)	15 16 (12.2)	4 4 (3.0)	4 4 (3.0)	9 9 (7.3)	11 11 (8.9)
	浮動性めまい	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	体位性めまい	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧 (つづき)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4	
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
神経系障害 (つづき)	味覚異常	0	0	13	13	3	3	9	9
		0	0	13	13	3	3	9	9
		(0.0)	(0.0)	(10.6)	(10.6)	(2.3)	(2.3)	(7.3)	(7.3)
	頭痛	0	1	3	3	0	0	0	0
		0	1	3	3	0	0	0	0
	(0.0)	(0.8)	(2.4)	(2.4)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
感覚減退	1	1	0	0	0	0	0	0	
	2	2	0	0	0	0	0	0	
	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
傾眠	0	1	0	0	0	0	0	0	
	0	1	0	0	0	0	0	1	
	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	
口の錯感覚	0	0	0	0	1	1	0	0	
	0	0	0	0	1	1	0	0	
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
眼障害	合計	0	2	0	0	0	0	0	0
		0	2	0	0	0	0	0	0
		(0.0)	(1.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
眼精疲労	0	1	0	0	0	0	0	0	
	0	1	0	0	0	0	0	0	
	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
角膜びらん	0	1	0	0	0	0	0	0	
	0	1	0	0	0	0	0	0	
	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
耳および迷路障害	合計	0	0	0	0	0	1	0	0
		0	0	0	0	0	1	0	0
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
耳鳴	0	0	0	0	0	1	0	0	
	0	0	0	0	0	1	0	0	
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
心臓障害	合計	0	0	0	0	1	1	0	0
		0	0	0	0	1	1	0	0
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
動悸	0	0	0	0	1	1	0	0	
	0	0	0	0	1	1	0	0	
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
血管障害	合計	1	1	0	0	0	0	0	0
		1	1	0	0	0	0	0	0
	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
ほてり	1	1	0	0	0	0	0	0	
	1	1	0	0	0	0	0	0	
	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	合計	0	1	0	2	0	1	0	0
		0	1	0	2	0	1	0	0
		(0.0)	(0.8)	(0.0)	(1.6)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)
	呼吸困難	0	0	0	1	0	0	0	0
0		0	0	1	0	0	0	0	
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
咽頭不快感	0	0	0	1	0	0	0	0	
	0	0	0	1	0	0	0	0	
	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
鼻漏	0	1	0	0	0	0	0	0	
	0	1	0	0	0	0	0	0	
	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧 (つづき)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4		
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (つづき)	上気道の炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	
		0	0	0	0	0	1	0	0	
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
胃腸障害	合計	35	39	43	45	40	42	47	47	
		41	47	57	59	51	53	51	51	
			(27.1)	(30.2)	(35.0)	(36.6)	(30.1)	(31.6)	(38.2)	(38.2)
	腹部膨満	3	4	1	1	3	3	2	2	
		3	4	1	1	3	3	2	2	
			(2.3)	(3.1)	(0.8)	(0.8)	(2.3)	(2.3)	(1.6)	(1.6)
	腹痛	0	0	7	7	3	3	1	1	
		0	0	7	7	3	3	1	1	
			(0.0)	(0.0)	(5.7)	(5.7)	(2.3)	(2.3)	(0.8)	(0.8)
	下腹部痛	0	0	0	0	1	1	0	0	
		0	0	0	0	1	1	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)
	上腹部痛	0	0	0	1	0	0	0	0	
		0	0	0	1	0	0	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
	口唇炎	0	0	0	0	1	1	0	0	
		0	0	0	0	1	1	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)
	便秘	3	3	1	1	1	1	1	1	
		3	3	1	1	1	1	1	1	
		(2.3)	(2.3)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	
下痢	16	18	26	26	20	21	27	27		
	16	18	26	26	21	22	27	27		
		(12.4)	(14.0)	(21.1)	(21.1)	(15.0)	(15.8)	(22.0)	(22.0)	
口内乾燥	0	0	1	1	0	0	0	0		
	0	0	1	1	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
消化不良	0	0	0	0	1	1	1	1		
	0	0	0	0	1	1	1	1		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	
腸炎	1	1	0	0	0	0	0	0		
	1	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
鼓腸	1	1	3	3	0	0	0	0		
	1	1	4	4	0	0	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(2.4)	(2.4)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
舌炎	0	0	0	0	1	1	0	0		
	0	0	0	0	1	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
舌痛	0	0	1	1	0	0	0	0		
	0	0	1	1	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
痔核	1	1	0	0	0	0	0	0		
	1	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
口臭	0	0	0	1	0	0	0	0		
	0	0	0	1	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
軟便	13	13	13	13	13	14	13	13		
	13	13	13	13	13	14	13	13		
		(10.1)	(10.1)	(10.6)	(10.6)	(9.8)	(10.5)	(10.6)	(10.6)	

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧 (つづき)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4	
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
胃腸障害 (つづき)	悪心	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	2 2 (1.5)	2 2 (1.5)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
	逆流性食道炎	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	胃不快感	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
	口内炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	1 2 (0.8)	1 2 (0.8)
	水様便	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	2 2 (1.6)
	舌障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	歯痛	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	嘔吐	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	口唇のひび割れ	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	直腸しぶり	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	肝胆道系障害	合計	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)
肝機能異常		0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	2 2 (1.6)
皮膚および 皮下組織障害	合計	3 3 (2.3)	4 4 (3.1)	3 3 (2.4)	3 3 (2.4)	4 5 (3.0)	5 6 (3.8)	4 4 (3.3)	5 5 (4.1)
	皮膚炎	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	接触性皮膚炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
	薬疹	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	湿疹	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧 (つづき)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4		
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1	1	
		0	0	0	0	0	0	1	1	
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	
	顔面浮腫	0	0	0	0	1	1	0	0	
		0	0	0	0	1	1	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)
	そう痒症	1	1	0	0	0	0	1	1	
1		1	0	0	0	0	1	1		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	
発疹	1	1	1	1	1	2	0	0		
	1	1	1	1	1	2	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(1.5)	(0.0)	(0.0)		
蕁麻疹	0	0	0	0	1	1	0	0		
	0	0	0	0	1	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
全身性そう痒症	0	0	1	1	0	0	0	0		
	0	0	1	1	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
中毒性皮疹	0	0	1	1	1	1	1	1		
	0	0	1	1	1	1	1	1		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	
筋骨格系および結合組織障害	合計	0	1	0	2	0	1	0	1	
		0	1	0	3	0	1	0	1	
			(0.0)	(0.8)	(0.0)	(1.6)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.8)
	背部痛	0	0	0	1	0	0	0	0	
		0	0	0	1	0	0	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
筋痛	0	0	0	0	0	0	0	1		
	0	0	0	0	0	0	0	1		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	
関節周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0		
	0	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
筋肉疲労	0	0	0	0	0	1	0	0		
	0	0	0	0	0	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
筋骨格硬直	0	0	0	2	0	0	0	0		
	0	0	0	2	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
腎および尿路障害	合計	0	0	0	0	2	2	0	0	
		0	0	0	0	2	2	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.5)	(1.5)	(0.0)	(0.0)
蛋白尿	0	0	0	0	1	1	0	0		
	0	0	0	0	1	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
尿異常	0	0	0	0	1	1	0	0		
	0	0	0	0	1	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
生殖系および乳房障害	合計	0	0	1	1	0	1	0	0	
		0	0	1	1	0	1	0	0	
			(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)
月経困難症	0	0	0	0	0	1	0	0		
	0	0	0	0	0	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧 (つづき)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4		
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	
生殖系および乳房障害 (つづき)	勃起増強	0	0	1	1	0	0	0	0	
		0	0	1	1	0	0	0	0	
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
全身障害および投与局所様態	合計	2	2	1	2	2	2	1	1	
		3	3	2	3	2	2	1	1	
			(1.6)	(1.6)	(0.8)	(1.6)	(1.5)	(1.5)	(0.8)	(0.8)
	熱感	1	1	1	1	0	0	0	0	
		1	1	1	1	0	0	0	0	
		(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
倦怠感	1	1	1	2	1	1	0	0		
	1	1	1	2	1	1	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(0.8)	(1.6)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
口渇	1	1	0	0	1	1	1	1		
	1	1	0	0	1	1	1	1		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	
臨床検査	合計	3	6	5	6	8	9	13	13	
		4	9	8	9	8	9	16	16	
			(2.3)	(4.7)	(4.1)	(4.9)	(6.0)	(6.8)	(10.6)	(10.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	1	2	2	
		0	0	0	0	1	1	2	2	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(1.6)	(1.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1	1	2	2	
		0	0	0	0	1	1	2	2	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(1.6)	(1.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0	0	1	1	0	0	
		1	1	0	0	1	1	0	0	
			(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)
	血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1	1	
		0	0	0	0	0	0	1	1	
			(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)
血中トリグリセリド増加	0	0	1	1	1	2	3	3		
	0	0	1	1	1	2	3	3		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(1.5)	(2.4)	(2.4)	
好酸球数増加	0	0	2	2	0	0	1	1		
	0	0	2	2	0	0	1	1		
		(0.0)	(0.0)	(1.6)	(1.6)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	
尿中ブドウ糖陽性	0	2	0	0	1	1	0	0		
	0	2	0	0	1	1	0	0		
		(0.0)	(1.6)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
ヘマトクリット減少	0	1	0	0	0	0	0	0		
	0	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
ヘモグロビン減少	0	1	0	0	0	0	0	0		
	0	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	1	1		
	0	0	0	0	0	0	1	1		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	
リンパ球数減少	0	0	1	1	1	1	0	0		
	0	0	1	1	1	1	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	
リンパ球数増加	0	0	1	1	0	0	1	1		
	0	0	1	1	0	0	1	1		
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	

2.7 臨床概要

表 2.7.6-27 除菌療法の有害事象発現一覧 (つづき)

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4		
SOC	PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	
臨床検査 (つづき)	好中球数減少	0	0	1	1	0	0	2	2	
		0	0	1	1	0	0	2	2	
		(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(1.6)	(1.6)	
	赤血球数減少	0	1	0	0	0	0	0	0	
		0	1	0	0	0	0	0	0	
			(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
	白血球数減少	0	0	2	2	1	1	1	1	
		0	0	2	2	1	1	1	1	
		(0.0)	(0.0)	(1.6)	(1.6)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	
白血球数増加	1	1	0	0	0	0	0	0		
	1	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
尿中蛋白陽性	1	1	0	0	0	0	0	0		
	1	1	0	0	0	0	0	0		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
血中アルカリホス ファターゼ増加	1	1	0	0	1	1	1	1		
	1	1	0	0	1	1	1	1		
		(0.8)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1	1		
	0	0	0	0	0	0	1	1		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.8)		
検査	0	0	0	1	0	0	0	0		
	0	0	0	1	0	0	0	0		
		(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	

(2) 項目単位の有害事象及び因果関係を否定できない有害事象

治験中断時の症例を含む安全性解析対象集団 508 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を表 2.7.6-28 に示した。除菌療法のいずれかの投与群で、発現率が 5%以上の有害事象又は副作用は、味覚異常、腹痛、下痢、軟便であった。いずれも *H. pylori* の 3 剤除菌療法において、よく知られている有害事象であり、重篤なものは認められなかった。

表 2.7.6-28 投与群ごとの発現率が 5%以上であった有害事象発現例数

投与群		RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4		
SOC	PT	副作用		有害事象		副作用		有害事象		
		副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	
安全性解析対象例数 (508 例)		129		123		133		123		
神経系障害	味覚異常	0	0	13	13	3	3	9	9	
		0	0	13	13	3	3	9	9	
		(0.0)	(0.0)	(10.6)	(10.6)	(2.3)	(2.3)	(7.3)	(7.3)	
胃腸障害	腹痛	0	0	7	7	3	3	1	1	
		0	0	7	7	3	3	1	1	
			(0.0)	(0.0)	(5.7)	(5.7)	(2.3)	(2.3)	(0.8)	(0.8)
	下痢	16	18	26	26	20	21	27	27	
		16	18	26	26	21	22	27	27	
			(12.4)	(14.0)	(21.1)	(21.1)	(15.0)	(15.8)	(22.0)	(22.0)
軟便	13	13	13	13	13	14	13	13		
	13	13	13	13	13	14	13	13		
		(10.1)	(10.1)	(10.6)	(10.6)	(9.8)	(10.5)	(10.6)	(10.6)	

2.7 臨床概要

(3) 器官分類別の有害事象

除菌療法/潰瘍治療において、すべての投与群で有害事象発現率が5%以上であったのは、胃腸障害であった。

除菌療法（治験中断時の症例を除いた集計）による有害事象では、RAC-2群及びRAC-4群で神経系障害に5%以上の有害事象発現率が認められた。神経系障害については、味覚異常の有害事象発現率が高かった。臨床検査では、RAC-1群以外の投与群で5%以上の有害事象発現率が認められた（表2.7.6-29）。

表 2.7.6-29 器官分類（SOC）別に集計した有害事象発現例数/発現率

除菌療法 上段：発現例数 中段：発現件数 下段：発現割合（%）

投与群	RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4	
	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
安全性解析対象例数	129		123		133		123	
合計（508例）	40 56 (31.0)	51 77 (39.5)	55 88 (44.7)	59 101 (48.0)	52 74 (39.1)	58 84 (43.6)	58 84 (47.2)	61 89 (49.6)
感染症および寄生虫症	0 0 (0.0)	3 3 (2.3)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	2 2 (1.5)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
免疫系障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
神経系障害	2 3 (1.6)	4 5 (3.1)	15 16 (12.2)	15 16 (12.2)	4 4 (3.0)	4 4 (3.0)	9 9 (7.3)	11 11 (8.9)
眼障害	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
耳および迷路障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
心臓障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
血管障害	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
胃腸障害	35 41 (27.1)	39 47 (30.2)	43 57 (35.0)	45 59 (36.6)	40 51 (30.1)	42 53 (31.6)	47 51 (38.2)	47 51 (38.2)
肝胆道系障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	2 2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	3 3 (2.3)	4 4 (3.1)	3 3 (2.4)	3 3 (2.4)	4 5 (3.0)	5 6 (3.8)	4 4 (3.3)	5 5 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	2 3 (1.6)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
腎および尿路障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.5)	2 2 (1.5)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	2 3 (1.6)	2 3 (1.6)	1 2 (0.8)	2 3 (1.6)	2 2 (1.5)	2 2 (1.5)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
臨床検査	3 4 (2.3)	6 9 (4.7)	5 8 (4.1)	6 9 (4.9)	8 8 (6.0)	9 9 (6.8)	13 16 (10.6)	13 16 (10.6)

2.7 臨床概要

2.7.6.3.14 死亡，その他の重篤な有害事象

本治験において死亡例はなかった。治験薬投与開始日以降に発現した死亡以外の重篤な有害事象は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）認められた。このうち，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。また，本治験において，治験薬概要書から予測できない重篤な副作用はなかった（表2.7.6-30）。

表 2.7.6-30 死亡以外のその他の重篤な有害事象

投与群	施設番号- 症例番号	性別/ 年齢	有害事象		重篤性 の分類	程度	転帰	治験薬の 処置	治験薬との 因果関係
			MedDRA (PT)	症例報告書 の記載					
RAC-1 群	12-15	男/70	胃癌	胃癌	生命を脅かす	中等度	軽快	投与終了	関連なし
	33-19	男/41	網膜手術	左網膜剥離手術	入院	高度	回復	投与終了	関連なし
			眼部手術	左白内障レンズ 再挿入手術	入院	高度	回復	投与終了	関連なし
RAC-2群	23-08	男/58	脾臓出血	脾出血	入院	中等度	回復	投与終了	関連なし
	28-09	男/66	肺の悪性 新生物	肺癌	医学的に重要	高度	軽快	継続	関連なし
	33-03	男/71	鼻咽頭炎	感冒	入院	高度	回復	中止	関連なし
	33-10	男/68	検査	心臓カテーテル 検査入院	入院	高度	回復	継続	関連なし
RAC-3 群	01-10	男/52	胃癌	胃癌 Group V	医学的に重要	高度	軽快	投与終了	関連なし
	13-05	女/56	胃癌	胃癌	入院, 医学的に重要	高度	軽快	投与終了	関連なし
	18-13	男/76	胃癌	胃癌	医学的に重要	高度	回復	中止	関連なし
RAC-4 群	06-27	女/70	腸管虚血	虚血性腸炎	入院	中等度	軽快	投与終了	関連なし
	33-30	男/61	脳梗塞	脳梗塞（左麻ひ）	入院	高度	回復	継続	関連なし

2.7 臨床概要

2.7.6.3.15 重要な有害事象

「有害事象発現により治験薬の投与を中止したもの」、「有害事象の重症度が高度と判断されたもの」、「*H. pylori* 除菌療法の有害事象として類薬においても発現頻度が高く、かつ有害事象の重症度が中等度/高度と判定された下痢、軟便、味覚異常」を注目すべき重要な有害事象とした。ただし、重篤な有害事象に該当する有害事象は重要な有害事象の集計には含めなかった。

重要な有害事象を表 2.7.6-31 に示した。重要な有害事象の割合は、RAC-1 群 3.1% (4/129)、RAC-2 群 4.9% (6/123)、RAC-3 群 0.8% (1/133)、RAC-4 群 1.6% (2/123) であった。

表 2.7.6-31 重要な有害事象

投与群	施設番号-症例番号	有害事象 (PT)	重症度	重要な理由	転帰	治験薬との因果関係
RAC-1 群	01-17	倦怠感	中等度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		腹部膨満	中等度		回復	関連あるかもしれない
	08-05	腸炎	軽度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	16-07	下痢	中等度	*1	回復	関連なし
	21-10	下痢	中等度	*1	回復	関連あり
RAC-2 群	07-04	下痢	中等度	*1	回復	関連あり
	18-03	鼻咽頭炎*2	中等度	*1	回復	関連なし
	18-11	発疹	中等度	投与中止	回復	関連あるかもしれない
	25-14	損傷	高度	高度	軽快	関連なし
		転倒	高度		軽快	関連なし
	26-09	下痢	中等度	*1	回復	関連あるかもしれない
29-15	中毒性皮疹	中等度	投与中止	回復	関連あり	
RAC-3 群	26-02	中毒性皮疹	中等度	投与中止	回復	関連あり
RAC-4 群	05-04	咽喉頭疼痛	軽度	投与中止	回復	関連なし
	09-10	十二指腸潰瘍	高度	高度	回復	関連なし

*1：下痢、軟便、味覚異常については、注目すべき有害事象として中等度以上の有害事象をあげた。

*2：鼻咽頭炎としての重症度は中等度、症状に下痢を含む。

2.7.6.3.16 臨床検査値異常変動発現率

発現時期別の臨床検査値異常変動発現状況について、表 2.7.6-32 に示した。いずれの群も臨床検査値の異常変動発現状況に明らかな違いはみられなかった。臨床検査値解析対象例数は、安全性解析対象集団 508 例のうち、規定の来院期間内に臨床検査を受け、測定ポイントでの検査結果が得られた集団である。

表 2.7.6-32 臨床検査値異常変動発現状況

上段：発現例数 中段：発現件数 下段：発現率 (%)

投与群	時期 (注：潰瘍治療終了時は Open ulcer のみ)	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4
		臨床検査値解析対象例数 (498)	127	122	129
合計	除菌療法期	9 13 (7.1)	8 10 (6.6)	7 13 (5.4)	10 19 (8.3)
	潰瘍治療期	1 1 (2.1)	2 5 (4.9)	3 4 (7.9)	3 5 (5.9)
	観察期	5 9 (3.9)	11 18 (9.0)	10 15 (7.8)	10 17 (8.3)

2.7 臨床概要

除菌療法の臨床検査値の異常変動率を表 2.7.6-33 に示した。臨床的に問題となるような臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、臨床検査値の異常変動の程度が高度と判定された症例が 1 例認められたが（施設番号-症例番号 33-10, RAC-2 群）、本症例は、68 歳男性で、狭心症及び高血圧を合併しており、心臓カテーテル検査のために入院した症例であり、この検査入院の事象が、高度な臨床検査値の異常変動として報告されたものである。治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判定した。これ以外の症例で高度と判定された臨床検査値の異常変動はなかった。

表 2.7.6-33 臨床検査値の異常変動

除菌療法

上段：発現例数 中段：発現件数 下段：発現率 (%)

投与群			RAC-1		RAC-2		RAC-3		RAC-4	
SOC	PT	程度	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
安全性解析対象例数 (508)			129		123		133		123	
臨床検査	合計	軽度	3 4 (2.3)	6 9 (4.7)	4 7 (3.3)	4 7 (3.3)	7 7 (5.3)	7 7 (5.3)	11 14 (8.9)	11 14 (8.9)
		中等度	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	2 2 (1.5)	2 2 (1.6)	2 2 (1.6)
		高度	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		合計	3 4 (2.3)	6 9 (4.7)	5 8 (4.1)	6 9 (4.9)	8 8 (6.0)	9 9 (6.8)	13 16 (10.6)	13 16 (10.6)
		検査	軽度	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	中等度	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	高度	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	合計	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)

2.7 臨床概要

臨床検査の各項目について、治験再開後の症例において、臨床検査値の異常変動の発現率が5%以上認められたものは、RAC-2群の中性脂肪のみであり、観察期に5.2% (6/115) 認められた。なお、治験中断前の症例を含む集団では、5%以上の発現が認められた臨床検査値の異常変動は認められなかった (表 2.7.6-34)。臨床検査値解析対象例数は、安全性解析対象集団 508 例のうち、規定の来院期間内に臨床検査を受け、測定ポイントでの検査結果が得られた集団である。

表 2.7.6-34 国内第Ⅲ相試験における5%以上の発現が認められた臨床検査値の異常変動

上段：発現例数 中段：発現件数 下段：発現率 (%)

投与群		時期 (注：潰瘍治療終了時はOpen ulcerのみ)	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4
臨床検査値解析対象例数 (468 例)			120	115	119	114
血液生化学的検査	中性脂肪	除菌療法期	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	2 2 (1.7)	2 2 (1.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	1 1 (0.8)	6 6 (5.2)	1 1 (0.8)	2 2 (1.8)

重篤あるいは重要な有害事象とされた臨床検査値の異常変動はなかった。また、異常値が認められたにもかかわらず、有害事象とされなかった検査項目はあったが、いずれも臨床的に問題となる変動ではないことを治験責任医師に確認した。また、転帰が消失であることを確認できなかった臨床検査値の異常変動については、治験責任医師の医学的判断をもって追跡調査を終了した。

表 2.7.6-35 に臨床検査値の異常変動一覧を示した。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-35 臨床検査値の異常変動一覧（治験中断前の症例を含む）

上段：発現例数 中段：発現件数 下段：発現割合（%）

投与群		時期	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4
分類	検査項目名	注：潰瘍治療終了時は Open ulcer のみ				
臨床検査値解析対象例数（498 例）			127	122	129	120
合計	除菌療法期	9 13 (7.1)	8 10 (6.6)	7 13 (5.4)	10 18 (8.3)	
	潰瘍治療期	1 1 (2.1)	2 5 (4.9)	3 4 (7.9)	3 5 (5.9)	
	観察期	5 9 (3.9)	11 18 (9.0)	10 15 (7.8)	10 17 (8.3)	
血液学的検査	合計	除菌療法期	2 4 (1.6)	4 6 (3.3)	4 7 (3.1)	3 6 (2.5)
		潰瘍治療期	1 1 (2.1)	2 5 (4.9)	1 2 (2.6)	2 3 (3.9)
		観察期	3 7 (2.4)	4 9 (3.3)	5 8 (3.9)	0 0 (0.0)
	赤血球数	除菌療法期	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	血中ヘモグロビン濃度	除菌療法期	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	ヘマトクリット値	除菌療法期	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)
血小板数	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	
	潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	
	観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	

2.7 臨床概要

表 2.7.6-35 臨床検査値の異常変動一覧 (つづき)

投与群		時期	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4	
分類	検査項目名	注：潰瘍治療終了時は Open ulcer のみ					
臨床検査値解析対象例数 (498 例)			127	122	129	120	
血液学的検査 (つづき)	白血球数	除菌療法期	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	
		潰瘍治療期	1 1 (2.1)	1 1 (2.4)	0 0 (0.0)	1 1 (2.0)	
		観察期	2 2 (1.6)	3 3 (2.5)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	
	好中球数	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	1 1 (2.4)	1 1 (2.6)	1 1 (2.0)	
		観察期	2 2 (1.6)	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	
	リンパ球	除菌療法期	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	2 2 (4.9)	1 1 (2.6)	0 0 (0.0)	
		観察期	2 2 (1.6)	1 1 (0.8)	3 3 (2.3)	0 0 (0.0)	
	単球	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	
		観察期	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	
	好酸球	除菌療法期	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	1 1 (2.4)	0 0 (0.0)	1 1 (2.0)	
		観察期	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	
	血液生化学的検査	合計	除菌療法期	3 4 (2.4)	4 4 (3.3)	3 5 (2.3)	6 11 (5.0)
			潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (5.3)	2 2 (3.9)
			観察期	2 2 (1.6)	8 9 (6.6)	6 6 (4.7)	10 17 (8.3)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-35 臨床検査値の異常変動一覧 (つづき)

投与群		時期	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4
分類	検査項目名	注：潰瘍治療終了時は Open ulcer のみ				
臨床検査値解析対象例数 (498 例)			127	122	129	120
血液生化学的検査 (つづき)	総コレステロール	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	中性脂肪	除菌療法期	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	2 2 (1.7)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	1 1 (0.8)	6 6 (4.9)	1 1 (0.8)	5 5 (4.2)
	AST (GOT)	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)	4 4 (3.3)
	ALT (GPT)	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	4 4 (3.3)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (2.6)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (1.7)
	ALP	除菌療法期	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (2.6)	1 1 (2.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
	γ-GTP	除菌療法期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	3 3 (2.5)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	3 3 (2.5)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-35 臨床検査値の異常変動一覧 (つづき)

投与群		時期	RAC-1	RAC-2	RAC-3	RAC-4
分類	検査項目名	注：潰瘍治療終了時は Open ulcer のみ				
臨床検査値解析対象例数 (498 例)			127	122	129	120
血液生化学的検査 (つづき)	総ビリルビン	除菌療法期	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	3 3 (2.3)	1 1 (0.8)
	LDH	除菌療法期	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
	尿酸	除菌療法期	1 1 (0.8)	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (2.0)
		観察期	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
尿検査	合計	除菌療法期	5 5 (3.9)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)
	蛋白	除菌療法期	2 2 (1.6)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)
	糖	除菌療法期	3 3 (2.4)	0 0 (0.0)	1 1 (0.8)	0 0 (0.0)
		潰瘍治療期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
		観察期	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)

2.7 臨床概要

2.7.6.3.17 結論

H. pylori 陽性の胃潰瘍または十二指腸潰瘍に対する RPZ, AMPC 及び CAM の 3 剤による除菌療法において、RAC-1 群から RAC-4 群のいずれの投与群でも 80%以上の十分な除菌率が得られ、有効性が確認された。また、治験中に認められた有害事象（因果関係を問わない因果関係を否定できない）として、下痢、軟便、味覚異常の発現頻度が高かったが、いずれも重篤なものはなかった。さらに、死亡例は認められず、未知、重篤な副作用も認められなかったことから、忍容性に問題はないと考えられた。

2.7 臨床概要

2.7.6.4 欧州処方比較試験の概要 (参考資料 5.3.5.1-2)

2.7.6.4.1 試験方法

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に, 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, 単施設無作為化並行群間二重盲検比較試験を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-36 に示した。

表 2.7.6-36 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	E3810-E044-602
目的	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患者において, RPZ を用いた 4 種類の <i>H. pylori</i> 除菌療法の有効性及び安全性を比較する。
デザイン	単施設無作為化並行群間二重盲検比較試験
対象	以下の全てを満たす患者を本試験の対象として適格とした。 1. 18 歳以上 75 歳以下の外来患者 2. 過去 2 年以内に, 消化性潰瘍を合併又は合併していない慢性前庭部胃炎と診断された患者 3. 迅速ウレアーゼ試験及び ¹³ C-尿素呼気試験で <i>H. pylori</i> 陽性が確認された患者 4. 女性の場合, 手術, 放射線, 又は閉経の理由により妊娠可能性がないこと。妊娠可能性のある場合は, 子宮内避妊具, 経口避妊薬 (少なくとも 1 サイクル), 避妊薬の挿入, 遮断法などの認可された避妊法を用いていること。 5. 治験への参加に先立ち, 書面によるインフォームド・コンセントを提出し, プロトコル遵守を承諾した患者
除外基準	以下のいずれかに該当する患者を対象から除外した。 1. 単なる穿孔の縫合手術を除き, 完全に酸分泌を抑える手術又は以前に食道又は胃の手術を受けた患者 2. 食道及び胃の両方又は一方に静脈瘤の既往のある患者 3. 内視鏡の挿入を妨げる幽門狭窄のある患者 4. 本治験に参加する 2 週間以内に治療用量のプロスタグランジン又はスクラルファートを連続 5 日間以上にわたって使用した患者 5. 本治験に参加する 30 日以内にプロトンポンプ阻害剤を使用した患者 6. 本治験に参加する 4 週間以内に抗菌薬を, 又は 8 週間以内に De-Nol (ビスマス製剤) を使用した患者 7. 高用量のコルチコステロイドを併用投与している患者 (すなわち 20mg/日以上のプレドニゾロン又は相当量の過度の局所投与) 8. 抗凝固薬, 抗コリン薬, 三環系抗うつ薬, 消化管運動作用薬 (例えばメトクロプラミド), 抗悪性腫瘍薬を併用投与した患者 9. 腎不全, 肝不全, 心不全を含む重篤な全身性合併症を有する患者 10. 1 年以内に癌治療 (例えば化学療法や放射線治療) を受けた患者 11. 食道潰瘍の患者。潰瘍は粘膜筋板の貫通を伴った粘膜損傷として定義された。 12. 活動性の明確な消化管出血が内視鏡的に認められた患者 13. Zollinger-Ellison 症候群の患者 14. 妊娠又は授乳中の女性 15. ペニシリン, AMPC, CAM 又は MNZ に対して薬物アレルギーを有する患者 16. 治験責任医師により, 臨床的に問題であると判断された異常所見又は臨床検査値を示す患者 17. アスピリンを常用している患者 (ただし, 心血管性疾患予防のための 300mg/日以下の服用, 及び NSAIDs を除く)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-36 試験方法の概略 (つづき)

項 目	内 容
除 外 基 準 (つづき)	<p>18. 本治験に参加する 30 日以内に他の治験薬が投与された患者</p> <p>19. 予定された来院日に来院できない患者</p> <p>20. 治験責任医師の判断により、プロトコルを遵守できないと予想される患者、治験への参加が不適格である患者、又は治験薬による治療に対し精神的なリスクを伴うことが懸念される患者</p> <p>21. 本治験に参加する 1 年以内に <i>H. pylori</i> 除菌療法を受けた患者</p>
投 与 量 法 則 投 与 方 法 投 与 期 間	<p>スクリーニング期に適格と判断された被験者を治療期に組み入れ、下記の除菌療法のいずれかを無作為に割付け、1 日 2 回、7 日間投与した。</p> <p>1. RAC 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回</p> <p>2. RAM 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+MNZ 400mg/回</p> <p>3. RCM 群 : RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+MNZ 400mg/回</p> <p>4. RC 群 : RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回</p>
併用薬剤の規定	<p>ビスマス製剤、プロトンポンプ阻害剤又は抗菌薬等の <i>H. pylori</i> 除菌療法との併用投与は試験期間中禁止とした。H₂ 受容体拮抗剤及び制酸剤は、症状軽減の目的のために許容した。</p>
試 験 方 法	<p><u><i>H. pylori</i> 感染診断</u> 治療期開始前のスクリーニング期間中に、下記検査により <i>H. pylori</i> 陽性であった患者を無作為に割付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・迅速ウレアーゼ試験 ・¹³C-尿素呼気試験 <p><i>H. pylori</i> 感染の評価を行うためには、さらに下記のいずれか 1 つの試験で <i>H. pylori</i> 陽性であることが必要とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病理組織学的検討 ・細菌学的検討 <p><u><i>H. pylori</i> 除菌判定</u> 治療期後の経過観察期間において、投与終了 5 週後及び 9 週後に ¹³C-尿素呼気試験を行った。2 回の試験の結果がともに <i>H. pylori</i> 陰性の場合、除菌成功と判定した。</p> <p>投与終了 5 週後又は 9 週後のいずれか一方が陽性の場合、迅速ウレアーゼ試験、病理組織学的検討及び細菌学的検討により <i>H. pylori</i> の存在を検討した。¹³C-尿素呼気試験で陽性であることが、迅速ウレアーゼ試験、病理組織学的検討及び細菌学的検討により確認できない場合は、再度 ¹³C-尿素呼気試験を行うこととした。投与終了 5 週後又は 9 週後の試験結果が <i>H. pylori</i> 陽性の場合、除菌失敗と判定した。</p>
評 価 項 目	<p>治療終了 9 週後における <i>H. pylori</i> 除菌の有無</p>
解 析 方 法	<p>4 種類の投与群の除菌率の全般的な差を検定するため、χ^2 検定を用いた。有意差が検出された場合は、χ^2 検定又は Fisher 正確確率検定を用いて対比較を行った。各投与群のサンプルの大きさが比較的小さいこと及び試験の目的を考慮して、多重比較は行わず、そのため p 値を慎重に取り扱うこととした。</p>
目 標 症 例 数	<p>本試験はパイロット試験であるため、サンプル数の妥当性については正確な評価を行わなかった。目標症例数は合計 80 例とし、各療法当たり 20 例とした。症例数は 4 種類の除菌療法の相対的有効性を示すのに十分な例数として設定した。</p>
実 施 施 設	<p>1 施設</p>
実 施 期 間	<p>19■■年■■月～19■■年■■月</p>

2.7 臨床概要

2.7.6.4.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-13 に、また、中止例の内訳を表 2.7.6-37 に示した。治験に組み込まれた 75 例中 9 例が投与を中止した。

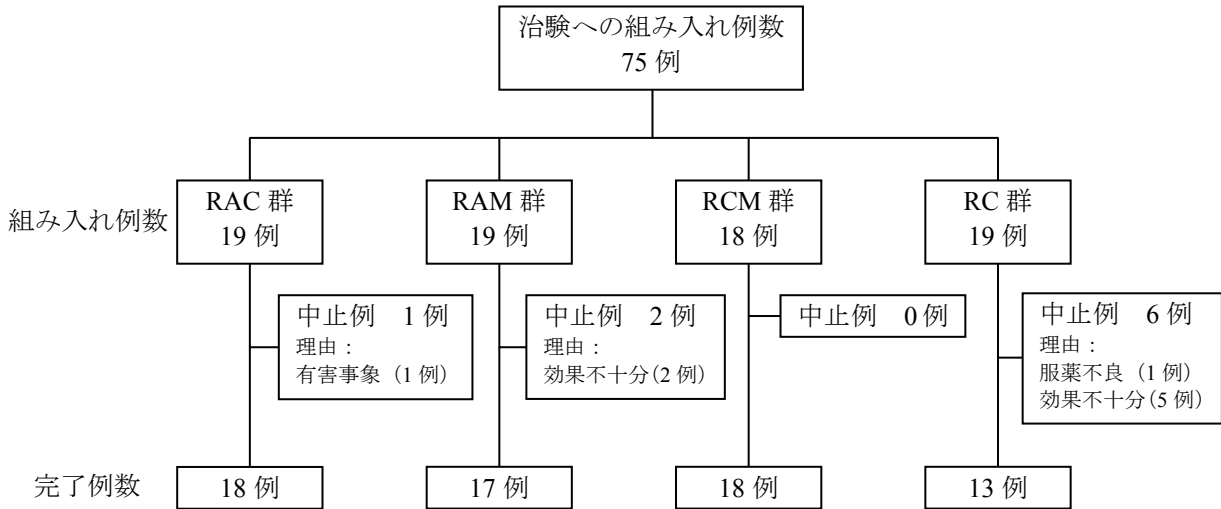


図 2.7.6-13 症例の内訳

表 2.7.6-37 中止例の内訳

中止理由	RAC 群	RAM 群	RCM 群	RC 群	合計
効果不十分 ^{a)}	0	2	0	5	7
有害事象	1	0	0	0	1
服薬不良	0	0	0	1	1
合計	1	2	0	6	9

数値は例数 a) : 5 週後に *H.pylori* 陽性で、9 週後の検査を行わなかった。

2.7.6.4.3 解析データセット

(1) 有効性解析対象集団

治療期に組み入れられた症例は 75 例であった。そのうち、intent-to-treat (ITT) の有効性解析対象集団は 75 例、per-protocol (PP) の有効性解析対象集団は 70 例とした (表 2.7.6-38)。また、PP 解析対象集団からの除外理由を表 2.7.6-39 に示した。

表 2.7.6-38 有効性解析対象集団

	全症例	ITT 解析		PP 解析	
		除外症例	解析対象	除外症例	解析対象
RAC 群	19	0	19	1	18
RAM 群	19	0	19	2	17
RCM 群	18	0	18	1	17
RC 群	19	0	19	1	18
合計	75	0	75	5	70

数値は例数

表 2.7.6-39 PP 解析対象集団からの除外理由

除外理由	RAC 群	RAM 群	RCM 群	RC 群	合計
服薬不足 (6 日間以下)	1	1	0	1	3
併用薬違反	0	1	1	0	2
合計	1	2	1	1	5

数値は例数

(2) 安全性解析対象集団

治療期に組み入れられた全 75 例を安全性解析対象集団とした。

2.7 臨床概要

2.7.6.4.4 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6-40 (ITT 解析対象集団), 表 2.7.6-41 (PP 解析対象集団) に示した。

表 2.7.6-40 被験者背景 (ITT 解析対象集団)

		RAC 群 (19 例)	RAM 群 (19 例)	RCM 群 (18 例)	RC 群 (19 例)	合計 (75 例)
性別	男性	14 (73.7%)	14 (73.7%)	17 (94.4%)	14 (73.7%)	59 (78.7%)
	女性	5 (26.3%)	5 (26.3%)	1 (5.6%)	5 (26.3%)	16 (21.3%)
人種	白人	17 (89.5%)	17 (89.5%)	17 (94.4%)	19 (100.0%)	70 (93.3%)
	黒人	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	東洋人	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	アジア人	1 (5.3%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.0%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	54.1±10.5	51.1±14.4	52.2±11.1	50.1±12.7	51.9±12.1
	範囲	36~72	23~73	33~70	27~71	23~73
身長 (cm)	平均値±標準偏差	171.9±8.6	168.9±8.0	174.4±9.7	171.2±9.6	171.6±9.0
	範囲	160~188	152~180	156~188	150~180	150~188
体重 (kg)	平均値±標準偏差	76.0±12.8	78.5±11.7	80.4±11.9	81.0±16.7	79.0±13.3
	範囲	58~102	60~102	63~114	56~117	56~117
喫煙	喫煙する	9 (47.4%)	9 (47.4%)	10 (55.6%)	10 (52.6%)	38 (50.7%)
	喫煙していた	3 (15.8%)	6 (31.6%)	5 (27.8%)	5 (26.3%)	19 (25.3%)
	喫煙しない	7 (36.8%)	4 (21.1%)	3 (16.7%)	4 (21.1%)	18 (24.0%)
事前検査時の薬剤感受性 (AMPC)	感受性 (MIC≤0.25µg/mL)	18 (94.7%)	16 (84.2%)	18 (100.0%)	19 (100.0%)	71 (94.7%)
	不明	1 (5.3%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
事前検査時の薬剤感受性 (CAM)	感受性 (MIC≤0.1µg/mL)	15 (78.9%)	14 (73.7%)	15 (83.3%)	17 (89.5%)	61 (81.3%)
	耐性 (0.1µg/mL<MIC)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	3 (16.7%)	2 (10.5%)	10 (13.3%)
	不明	1 (5.3%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.3%)
潰瘍歴	胃潰瘍	2 (10.5%)	2 (10.5%)	1 (5.6%)	3 (15.8%)	8 (10.7%)
	十二指腸潰瘍	13 (68.4%)	14 (73.7%)	12 (66.7%)	13 (68.4%)	52 (69.3%)
	両方あり	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (5.6%)	2 (10.5%)	4 (5.3%)
	両方なし	4 (21.1%)	4 (21.1%)	6 (33.3%)	5 (26.3%)	19 (25.3%)

表 2.7.6-41 被験者背景 (PP 解析対象集団)

		RAC 群 (18 例)	RAM 群 (17 例)	RCM 群 (17 例)	RC 群 (18 例)	合計 (70 例)
性別	男性	13 (72.2%)	13 (76.5%)	16 (94.1%)	14 (77.8%)	56 (80.0%)
	女性	5 (27.8%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	4 (22.2%)	14 (20.0%)
人種	白人	16 (88.9%)	15 (88.2%)	16 (94.1%)	18 (100.0%)	65 (92.9%)
	黒人	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	東洋人	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	アジア人	1 (5.6%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	54.4±10.7	50.4±14.2	51.2±10.4	50.5±12.9	51.6±12.0
	範囲	36~72	23~73	33~69	27~71	23~73
身長 (cm)	平均値±標準偏差	171.0±7.8	168.8±7.7	174.3±10.0	171.9±9.4	171.5±8.8
	範囲	160~187	152~180	156~188	150~180	150~188
体重 (kg)	平均値±標準偏差	76.4±13.0	78.2±12.3	80.9±12.1	80.3±16.9	78.9±13.6
	範囲	58~102	60~102	63~114	56~117	56~117
喫煙	喫煙する	8 (44.4%)	8 (47.1%)	10 (58.8%)	9 (50.0%)	35 (50.0%)
	喫煙していた	3 (16.7%)	6 (35.3%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	18 (25.7%)
	喫煙しない	7 (38.9%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	4 (22.2%)	17 (24.3%)
事前検査時の薬剤感受性 (AMPC)	感受性 (MIC≤0.25µg/mL)	17 (94.4%)	14 (82.4%)	17 (100.0%)	18 (100.0%)	66 (94.3%)
	不明	1 (5.6%)	3 (17.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.7%)
事前検査時の薬剤感受性 (CAM)	感受性 (MIC≤0.1µg/mL)	14 (77.8%)	12 (70.6%)	14 (82.4%)	16 (88.9%)	56 (80.0%)
	耐性 (0.1µg/mL<MIC)	3 (16.7%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)	2 (11.1%)	10 (14.3%)
	不明	1 (5.6%)	3 (17.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (5.7%)
潰瘍歴	胃潰瘍	2 (11.1%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	3 (16.7%)	8 (11.4%)
	十二指腸潰瘍	12 (66.7%)	13 (76.5%)	12 (70.6%)	13 (72.2%)	50 (71.4%)
	両方あり	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	2 (11.1%)	4 (5.7%)
	両方なし	4 (22.2%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	4 (22.2%)	16 (22.9%)

2.7 臨床概要

2.7.6.4.5 試験薬剤の用量

本試験薬剤の投与量は、下記の用量を1日2回とした。

1. RAC 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回
2. RAM 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+MNZ 400mg/回
3. RCM 群 : RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+MNZ 400mg/回
4. RC 群 : RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回

2.7.6.4.6 試験薬剤の投与期間

本試験薬剤の投与期間については、75例のうち70例(93.3%)は治験薬を7日間服用した。投与を完了しなかった5例についての詳細を表 2.7.6-42 に示した。

表 2.7.6-42 投与を完了しなかった症例

症例番号	投与群	詳細
010	RC 群	治験薬を1日だけ服用し、その後は服用しなかった。
062	RAM 群	胃腸炎による下痢のため、4日間治験薬の服用後、投与を中止した。
081	RAC 群	投与7日目の朝に誤ってアモキシシリンとプラセボの薬剤を飲み忘れてしまった。
090	RAM 群	患者の娘(1歳)が誤って治験薬(投与開始後7日目の夜の分)を服用してしまった。 (本事象は重篤な有害事象として取り扱った)
155	RAC 群	アレルギー様症状のため、1回の投与で中止した。

2.7.6.4.7 有効性の結果

本試験の有効性を評価する主要エンドポイントは、PPの有効性解析対象集団を対象とした解析(PP解析)における治療終了9週後の*H. pylori*除菌の有無とした。有効性の結果を表 2.7.6-43 に示した。

表 2.7.6-43 有効性の結果

	<i>H. pylori</i> 除菌率	
	ITT 解析	PP 解析
RAC 群	18/19 (94.7%) *	18/18 (100.0%) *
RAM 群	17/19 (89.5%)	15/17 (88.2%)
RCM 群	18/18 (100.0%) *	17/17 (100.0%) *
RC 群	12/19 (63.2%)	12/18 (66.7%)
合計	65/75 (86.7%)	62/70 (88.6%)

数値は例数、()内は除菌率

* : RC 群と比較して有意差が認められた ($p \leq 0.05$; Fisher 正確確率検定)

PP解析において、RAC群及びRCM群は共に100.0%の除菌率であった。ITT解析においても、これら2種類の投与群は、RAC群の1例(除菌判定は行われたものの、アレルギー様反応のために治験薬を1回分しか投与されなかった)を除けば、100.0%の除菌率であった。

PP解析において、全体で8例の除菌失敗例が認められた。RAM群における2例の失敗例では、共に治療前後においてMNZ耐性株が検出された。RC群における6例の失敗例では、治療前はCAMに対する耐性株が検出されなかったが、治療後は5例中4例でCAM耐性株が検出された。

1例を除く全ての除菌失敗例では、最初の評価時期である投与終了5週後において*H. pylori*陽性であった。残りの1例の失敗例では、5週後で*H. pylori*陰性であったが、9週後で陽性に戻っていた。

4種類の投与群の除菌率の差に対する全般的な χ^2 検定の結果、ITT解析及びPP解析の両方において有意差が認められたので、Fisher 正確確率検定を用いて対比較を行った。その結果、ITT解析及びPP解析のいずれにおいても、RAC群及びRCM群の除菌率は、RC群に比べ統計学的に有意に高かった。

2.7 臨床概要

2.7.6.4.8 安全性の結果

(1) 有害事象発現率

全症例の有害事象発現率を表 2.7.6-44 に示した。いずれの投与群においても同程度の有害事象発現率であった。

表 2.7.6-44 有害事象発現率

	RAC 群	RAM 群	RCM 群	RC 群	合計
有害事象発現率	89.5 (17/19)	89.5 (17/19)	88.9 (16/18)	89.5 (17/19)	89.3 (67/75)

数値は%, () 内は例数

(2) 有害事象の内訳

全症例において認められた有害事象名を MedDRA/J (ver.7.0) を用いて PT へ読み替え集計した (表 2.7.6-45)。

それぞれの投与群の被験者数が比較的少なかったが、副作用のうち、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。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-45 有害事象の内訳 (全症例)

	RAC 群 (19 例)	RAM 群 (19 例)	RCM 群 (18 例)	RC 群 (19 例)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (15.8)
咽頭炎	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣炎	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)				
結腸癌	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害				
過敏症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
痛風	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
精神障害				
不眠症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
頭痛	4 (21.1)	6 (31.6)	8 (44.4)	5 (26.3)
味覚異常	8 (42.1)	3 (15.8)	2 (11.1)	6 (31.6)
浮動性めまい	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
傾眠	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
耳および迷路障害				
耳痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
下痢	8 (42.1)	11 (57.9)	5 (27.8)	4 (21.1)
腹痛	1 (5.3)	3 (15.8)	2 (11.1)	3 (15.8)
消化不良	2 (10.5)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
口内乾燥	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
直腸出血	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸閉塞	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
肛門直腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
異常便	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.3)
関節痛	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害				
頻尿	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害				
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態				
疼痛	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (15.8)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
評価不能の事象	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
障害, 中毒および処置合併症				
損傷	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

数値は例数, () 内は発現率 (%)

2.7 臨床概要

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6-46 に示した。重篤と判断された2例のうち、1例は、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、詳細を表 2.7.6-47 に示した。この被験者について、治験薬との因果関係は否定された。他の1例は、評価不能の事象であり、試験を完了したが 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と考えられた（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）。

表 2.7.6-46 重篤な有害事象の内訳

投与群	症例番号	性別/年齢	有害事象	重篤性の分類	程度	転帰	治験薬との因果関係
			MedDRA (PT)				
RAC群	011 (507)	男/64	結腸癌	生命を脅かす	不明	死亡	関連なし
			結腸閉塞	生命を脅かす	高度	死亡	関連なし
RAM群	090 (559)	男/28	評価不能の事象 ^(注)	その他	—	回復	—

注)：被験者の1歳の娘が誤って被験薬を服用

表 2.7.6-47 死亡例の詳細

症例番号：011 (507)	投与群：RAC 群	性別：男性	年齢：64 歳	体重：64.0kg
既往歴：なし		合併症：不明		
併用薬：なし				
有害事象：結腸閉塞、結腸癌				
経過・処置等				
19 日後	治験薬投与開始			
6 日後	治験薬投与終了			
25 日後	ラベプラゾールの投与終了後約 19 日目、血の混じった下痢が認められた。			
28 日後	S 字結腸生検による組織病理学的検査を行ったところ、大腸の腺管絨毛腺腫が認められた。			
41 日後	結腸鏡検査を施行。腺管絨毛腺腫及び大腸の浸潤癌が認められた。			
64 日後	入院			
68 日後	回腸と直腸の吻合による結腸全摘術と十二指腸のくさび状切除術施行。最初、被験者の全身状態は回復したが、長くは続かなかった。			
70 日後	全身状態の顕著な悪化のため、集中治療室へ移った。広範囲にわたる腸の壊死のため、腹壁切開を行った。			
71 日後	死亡			
	解剖結果：結腸閉塞、結腸癌が死亡の原因と判定された。			
治験責任医師のコメント：				
治験担当医師は本事象の重症度についてコメントをしていないが、治験薬との因果関係はないと報告した。				
治験依頼者の見解：				
治験責任医師による因果関係判定を支持し、治験薬との因果関係はないと判断する。				

(4) 有害事象による中止例

中止例のうち、中止理由が有害事象発現によるものを表 2.7.6-48 に示した。RC 群、RAM 群及び RAC 群においてそれぞれ1例が有害事象発現により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6-48 有害事象による中止例

投与群	症例番号	投与日数	有害事象名 (PT)	程度	転帰	治験薬との因果関係
RC	010	1	腹痛	中等度	回復	関係あるかもしれない
RAM	062	4	下痢	高度	回復	関係あるかもしれない
			胃腸炎	高度	回復	関係あるかもしれない
RAC	155	1	過敏症	軽度	回復	多分関係あり

(5) 臨床検査値の異常変動

血液学検査、臨床化学検査及び尿検査を実施したが、いずれの検査においても臨床的に有意な変動を示したものはなかった。

2.7 臨床概要

(6) バイタルサイン

心拍数及び座位血圧について、治験期間中を通して異常な変動を示したものはなかった。

2.7.6.4.9 結論

RPZ は、CAM と AMPC (RAC 群) 又は CAM と MNZ (RCM 群) のいずれかと併用投与した場合、*H. pylori* 除菌において高い有効性を示した。これらの 3 剤投与 (RAC 群及び RCM 群) は、PP 解析において 100.0%の除菌率であり、検討した症例数は少なかったものの、RPZ と CAM の 2 剤投与 (RC 群) に比べ、統計学的に有意な差が認められた。RPZ と AMPC と MNZ (RAM 群) の併用投与も有効であったが、その除菌率 (88.2%) と RC 群の除菌率 (66.7%) との間に有意差は認められなかった。

ITT 解析においては、RAC 群及び RCM 群はそれぞれ 94.7%及び 100.0%の除菌率を示し、RAM 群は 89.5%の除菌率を示した。RAC 群及び RCM 群の除菌率は、RC 群に比べ統計学的に有意に高かった。

臨床検査値又はバイタルサインにおいて臨床的に問題となる所見は認められず、治験薬に関係した重篤な有害事象は認められなかった。4 種類の投与群全てにおいて、同程度の発生頻度の有害事象が認められたが、軽度ないし中等度の有害事象であった。副作用のうち最も高頻度に報告されたものは、頭痛、下痢及び味覚異常であった。

今回のパイロット試験の有効性及び安全性に関する結果より、RPZ は 3 種類の抗菌薬のうちどの 2 種類の抗菌薬と組み合わせることによっても、*H. pylori* 除菌において安全かつ有効な 1 週間治療法となることが示された。

2.7 臨床概要

2.7.6.5 欧州第Ⅲ相試験の概要（参考資料 5.3.5.1-3）

2.7.6.5.1 試験方法

消化性潰瘍の既往があり、*H. pylori* 陽性の被験者を対象とした 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を実施した。試験方法の概略を表 2.7.6-49 に示した。

表 2.7.6-49 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	E3810-E044-603
目的	消化性潰瘍の既往があり、 <i>H. pylori</i> 陽性の被験者における <i>H. pylori</i> 除菌において、RPZ を用いた 3 剤併用療法が OPZ を用いた 3 剤併用療法と同等の除菌効果を示すかどうかを検討する。 さらに、4 種類の 3 剤併用療法の安全性と忍容性についても検討する。
デザイン	多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験
対象	以下の全てを満たす患者を本試験の対象として適格とした。 1. 18 歳以上の患者 2. 過去 5 年以内に内視鏡又は X 線の所見に基づき、消化性潰瘍と診断された患者 3. スクリーニング期間中に、上部消化管の内視鏡検査後の迅速ウレアーゼ試験（CLOtest）において <i>H. pylori</i> 陽性であった患者 4. 試験への参加に先立ち、書面によるインフォームド・コンセントを提出し、プロトコル遵守を承諾した患者 5. 女性の場合、手術、放射線、又は閉経の理由により妊娠可能性がないこと。妊娠可能性のある場合は、子宮内避妊具、経口避妊薬（少なくとも 1 サイクル）、避妊薬の挿入、遮断法などの認可された避妊法を用いていること。ドイツでは、妊娠可能性のある被験者は、避妊法として子宮内避妊具を用いる必要がある。
除外基準	以下のいずれかに該当する患者を対象から除外した。 1. 単なる潰瘍穿孔の縫合手術を除き、完全に酸分泌を抑える手術又は以前に食道又は胃の手術を受けた患者 2. 食道及び胃の両方又は一方に静脈瘤の既往のある患者 3. 内視鏡の挿入を妨げる幽門狭窄のある患者 4. スクリーニング期の内視鏡検査に先立ち 2 週間以内にプロトンポンプ阻害剤を使用した患者 5. スクリーニング期の内視鏡検査に先立ち 4 週間以内に抗菌薬を使用した患者 6. スクリーニング期の内視鏡検査に先立ち 4 週間以内にビスマス製剤を使用した患者 7. スクリーニング期の内視鏡検査に先立ち 2 週間以内にスクラルファートをを使用した患者 8. 高用量のコルチコステロイドを併用投与している患者（例えば 20mg/日以上のプレドニゾン又は相当量の過度の局所投与） 9. NSAIDs を常用している患者（ただし、心血管性疾患予防のための 300mg/日以下のアスピリンの服用を除く） 10. AMPC, CAM, MNZ 又はベンズイミダゾール誘導体（PPI）に過敏性であることが判明したもしくは疑われた患者 11. AMPC, CAM 又は MNZ に耐性であることが明らかな患者 12. 腎不全、肝不全、心不全を含む重篤な全身性合併症を有し、それが臨床的に問題であると治験責任医師が判断した患者 13. スクリーニング期の内視鏡検査において胃・食道癌を示唆する所見が観察された場合を含み、癌の罹病歴があるもしくは癌を合併している患者

2.7 臨床概要

表 2.7.6-49 試験方法の概略 (つづき)

項 目	内 容
除 外 基 準 (つづき)	<p>14. びらん又は潰瘍を伴った食道炎の患者 (Savary&Miller の内視鏡分類でステージ 1 以上又は Modified Hetzel Dent の内視鏡分類でグレード 2 以上)</p> <p>15. 活動性の明確な消化管出血が内視鏡的に認められた患者</p> <p>16. Zollinger-Ellison 症候群の患者</p> <p>17. 妊娠又は授乳中の女性</p> <p>18. 3 ヶ月以内に他の治験薬の投薬を受けた患者</p> <p>19. 予定された来院日に来院できない患者, 又はプロトコルを遵守できない患者</p> <p>20. 治験責任医師の判断により, 治験への参加が不適格である, 又は治験薬による治療に対しその他のあらゆるリスクを引き起こすと懸念される患者</p> <p>21. 以前に <i>H. pylori</i> 除菌療法を受けたことが分かっている患者</p>
投 与 量 投 与 方 法 投 与 期 間	<p>スクリーニング期終了時に <i>H. pylori</i> の感染が確認された適格な被験者を治療期に組み入れ, 下記のいずれかの組み合わせを無作為に割付け, 1 日 2 回, 7 日間投与した。</p> <p>1. RCA 群 : RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+AMPC 1000mg/回</p> <p>2. RCM 群 : RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+MNZ 400mg/回</p> <p>3. OCA 群 : OPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+AMPC 1000mg/回</p> <p>4. OCM 群 : OPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+MNZ 400mg/回</p>
併用薬剤の規定	<p>本治験薬以外の PPI 又は抗菌薬は, 試験期間中服薬を禁止とした。その他, 常時併用禁止となる薬剤は, ビスマス製剤, スクラルファート, 高用量のコルチコステロイド, 及び NSAIDs の常用 (心血管性疾患予防のための 300mg/日以下のアスピリンの服用を除く) であった。</p> <p>胃運動促進薬 (例えばシサプリド), 細胞保護剤 (例えばカルベノキソロンナトリウム, プロスタグランジン), 抗コリン剤, 制酸剤及び H₂ 受容体拮抗剤は, ¹³C-尿素呼気試験前 24 時間は服薬を禁止とした。</p> <p>制酸剤の使用は, ¹³C-尿素呼気試験前 24 時間を除き, 持続性の症状を軽減する目的で試験期間中服薬を許可した。H₂ 受容体拮抗剤も治験薬を服用している期間 (投与開始 1 日目から 7 日目まで) 及び ¹³C-尿素呼気試験の実施日を除き, 同目的で試験期間中服薬を許可した。</p>
試 験 方 法	<p><u><i>H. pylori</i> 感染診断</u> 治療開始前のスクリーニング期間中に, 下記検査により <i>H. pylori</i> 陽性であった患者を無作為割付けした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・迅速ウレアーゼ試験 (CLOtest) <p><u><i>H. pylori</i> 除菌判定</u> 治療期終了 4 週後に, ¹³C-尿素呼気試験を実施した。4 週後の ¹³C-尿素呼気試験で陽性の場合, 内視鏡検査により生検を採取した。4 週後の ¹³C-尿素呼気試験で陰性の場合, さらに治療期終了 12 週後に ¹³C-尿素呼気試験を行った。スクリーニング時に活動性の潰瘍が認められた全被験者に対しては, 5 週後に潰瘍状態を評価した。4 週後と 12 週後の両時期において ¹³C-尿素呼気試験の結果が陰性の場合, 除菌成功と判定した。</p>
評 価 項 目	治療後における <i>H. pylori</i> 感染の有無
解 析 方 法	RPZ と OPZ (あるいは AMPC と MNZ) の治療学的同等性を, 両治療間の除菌率の差に関する両側 95%信頼区間を用いて評価した。両側 95%信頼区間が同等性の基準 [-15 - +15] 内に入っている場合, 両薬剤の治療効果は同等であると判定した。
目 標 症 例 数	目標症例数は合計 320 例とし, 各投与群当たり 80 例とした。症例数は, PP 解析において, RPZ と OPZ の治療学的同等性を証明するのに 80%の検出力を得る例数として各投与群当たり 60 例を算出し, 20%の PP 解析からの脱落率を想定してそれに十分な例数として設定した。
実 施 施 設	25 施設
実 施 期 間	19■■年■■月■■日~19■■年■■月■■日

2.7 臨床概要

2.7.6.5.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-14 に、また、中止例の内訳を表 2.7.6-50 に示した。無作為化された 348 例中 3 例については治験薬が投与されず、治験薬を投与された 345 例中 42 例が投与を中止した。

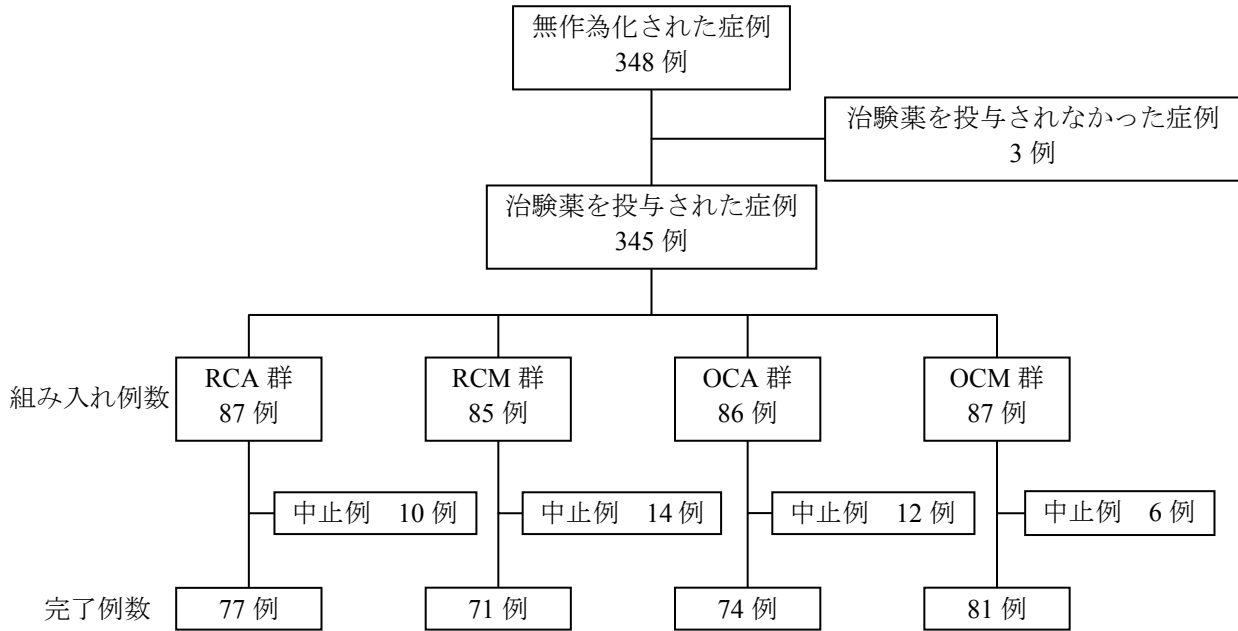


図 2.7.6-14 症例の内訳

表 2.7.6-50 中止例の内訳

中止理由	RCA 群	RCM 群	OCA 群	OCM 群	合計
選択基準及び除外基準に違反	1	1	1	0	3
スクリーニング時の ^{13}C -尿素呼気試験が陰性	4	3	1	2	10
死亡	1	0	0	0	1
被験者の意思	1	3	2	3	9
治験実施計画書からの逸脱	1	1	2	0	4
追跡検査なし	0	3	3	0	6
服薬不良	0	0	0	1	1
その他	2	3	3	0	8
合計	10	14	12	6	42

数値は例数

2.7 臨床概要

2.7.6.5.3 解析データセット

(1) 有効性解析対象集団

治療期に組み入れられた症例は 345 例であった。そのうち、ITT の有効性解析対象集団は 334 例、PP の有効性解析対象集団は 255 例とした (表 2.7.6-51)。また、解析対象集団からの除外理由を表 2.7.6-53 に示した。

表 2.7.6-51 有効性解析対象集団

	治療期 組み入れ症例	ITT 解析		PP 解析	
		除外症例	解析対象	除外症例	解析対象
RCA 群	87	4	83	22	65
RCM 群	85	4	81	24	61
OCA 群	86	1	85	23	63
OCM 群	87	2	85	21	66
合計	345	11	334	90	255

数値は例数

(2) 安全性解析対象集団

無作為化された症例は 348 例であった。そのうち、治験薬を全く服用していない 3 例を除く 345 例を安全性解析対象集団とした (表 2.7.6-52, 表 2.7.6-53)。

表 2.7.6-52 安全性解析対象集団

	無作為化 された症例	安全性解析	
		除外症例	解析対象
RCA 群	87	0	87
RCM 群	88	3	85
OCA 群	86	0	86
OCM 群	87	0	87
合計	348	3	345

数値は例数

表 2.7.6-53 解析対象集団からの除外理由

	RCA 群	RCM 群	OCA 群	OCM 群	合計
<u>安全性解析対象集団からの除外理由</u>					
治験薬を全く服用せず	0	3	0	0	3
<u>ITT 解析対象集団からの除外理由</u>					
スクリーニング時の ¹³ C-尿素呼気試験が陰性	4	4	1	2	11
<u>PP 解析対象集団からの除外理由</u>					
選択基準及び除外基準に違反	1	0	4	0	5
CLO 試験で陽性であることが確認できず	0	1	0	1	2
服薬不足 (6 日未満)	1	2	2	1	6
治療後評価を受けず	2	2	7	0	11
併用薬違反	16	13	13	15	57
治療期終了 4 週間より前に最後の ¹³ C-尿素呼気試験を実施	0	0	1	0	1
治療期終了 4 週後に来院せず	2	3	7	1	13
治療期終了 4 週後で ¹³ C-尿素呼気試験陰性だが 12 週後で陰性でない	4	7	3	4	18

数値は例数