

2.7 臨床概要

2.7.6.5.4 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6-54 (ITT 解析対象集団), 表 2.7.6-55 (PP 解析対象集団) に示した。

表 2.7.6-54 被験者背景 (ITT 解析対象集団)

		RCA 群 (83 例)	RCM 群 (81 例)	OCA 群 (85 例)	OCM 群 (85 例)	合計 (334 例)
性別	男性	54 (65.1%)	53 (65.4%)	50 (58.8%)	51 (60.0%)	208 (62.3%)
	女性	29 (34.9%)	28 (34.6%)	35 (41.2%)	34 (40.0%)	126 (37.7%)
人種	白人	78 (94.0%)	79 (97.5%)	82 (96.5%)	82 (96.5%)	321 (96.1%)
	黒人	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	東洋人	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	2 (0.6%)
	その他	3 (3.6%)	2 (2.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	9 (2.7%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	49.2±14.37	52.2±14.87	53.5±15.00	50.5±15.58	51.3±14.99
	範囲	21~87	18~85	20~90	19~88	18~90
身長 (cm)	平均値±標準偏差	170.9±9.74	171.4±10.11	169.1±11.01	171.2±9.20	170.7±10.03
	範囲	150~191	150~190	101~186	150~200	101~200
体重 (kg)	平均値±標準偏差	75.6±14.81	78.6±14.15	74.7±13.14	75.8±13.38	76.1±13.89
	範囲	38~120	56~115	48~120	45~118	38~120
喫煙	喫煙しない	33 (39.8%)	39 (48.1%)	37 (43.5%)	39 (45.9%)	148 (44.3%)
	喫煙する/していた	50 (60.2%)	42 (51.9%)	48 (56.5%)	46 (54.1%)	186 (55.7%)
飲酒	飲酒しない	30 (36.1%)	31 (38.3%)	36 (42.4%)	41 (48.2%)	138 (41.3%)
	飲酒する/していた	53 (63.9%)	50 (61.7%)	49 (57.6%)	44 (51.8%)	196 (58.7%)
活動性潰瘍 (スクリーニング時)	あり	55 (66.3%)	49 (60.5%)	43 (50.6%)	48 (56.5%)	195 (58.4%)
	なし	28 (33.7%)	32 (39.5%)	42 (49.4%)	37 (43.5%)	139 (41.6%)
事前検査時の薬剤 感受性 (AMPC)	感受性 (MIC ≤ 0.25µg/mL)	67 (80.7%)	68 (84.0%)	76 (89.4%)	72 (84.7%)	283 (84.7%)
	耐性 (0.25µg/mL < MIC)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	3 (0.9%)
	不明	15 (18.1%)	13 (16.0%)	9 (10.6%)	11 (12.9%)	48 (14.4%)
事前検査時の薬剤 感受性 (CAM)	感受性 (MIC ≤ 0.1µg/mL)	66 (79.5%)	64 (79.0%)	72 (84.7%)	69 (81.2%)	271 (81.1%)
	耐性 (0.1µg/mL < MIC)	2 (2.4%)	4 (4.9%)	4 (4.7%)	5 (5.9%)	15 (4.5%)
	不明	15 (18.1%)	13 (16.0%)	9 (10.6%)	11 (12.9%)	48 (14.4%)

表 2.7.6-55 被験者背景 (PP 解析対象集団)

		RCA 群 (65 例)	RCM 群 (61 例)	OCA 群 (63 例)	OCM 群 (66 例)	合計 (255 例)
性別	男性	42 (64.6%)	43 (70.5%)	38 (60.3%)	39 (59.1%)	162 (63.5%)
	女性	23 (35.4%)	18 (29.5%)	25 (39.7%)	27 (40.9%)	93 (36.5%)
人種	白人	61 (93.8%)	59 (96.7%)	61 (96.8%)	64 (97.0%)	245 (96.1%)
	黒人	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	東洋人	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
	その他	2 (3.1%)	2 (3.3%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	49.4±13.82	51.8±16.00	54.4±15.13	51.0±15.17	51.6±15.05
	範囲	21~78	18~85	20~90	19~82	18~90
身長 (cm)	平均値±標準偏差	170.8±9.22	172.4±9.84	168.5±11.40	171.3±8.99	170.8±9.94
	範囲	150~185	153~190	101~182	150~200	101~200
体重 (kg)	平均値±標準偏差	74.3±13.02	78.9±14.63	75.0±14.26	75.4±12.73	75.9±13.69
	範囲	46~110	56~115	48~120	45~118	45~120
喫煙	喫煙しない	27 (41.5%)	32 (52.5%)	27 (42.9%)	30 (45.5%)	116 (45.5%)
	喫煙する/していた	38 (58.5%)	29 (47.5%)	36 (57.1%)	36 (54.5%)	139 (54.5%)
飲酒	飲酒しない	26 (40.0%)	27 (44.3%)	27 (42.9%)	35 (53.0%)	115 (45.1%)
	飲酒する/していた	39 (60.0%)	34 (55.7%)	36 (57.1%)	31 (47.0%)	140 (54.9%)
活動性潰瘍 (スクリーニング時)	あり	41 (63.1%)	34 (55.7%)	29 (46.0%)	35 (53.0%)	139 (54.5%)
	なし	24 (36.9%)	27 (44.3%)	34 (54.0%)	31 (47.0%)	116 (45.5%)
事前検査時の薬剤 感受性 (AMPC)	感受性 (MIC ≤ 0.25µg/mL)	54 (83.1%)	51 (83.6%)	57 (90.5%)	59 (89.4%)	221 (86.7%)
	耐性 (0.25µg/mL < MIC)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.0%)	3 (1.2%)
	不明	10 (15.4%)	10 (16.4%)	6 (9.5%)	5 (7.6%)	31 (12.2%)
事前検査時の薬剤 感受性 (CAM)	感受性 (MIC ≤ 0.1µg/mL)	53 (81.5%)	47 (77.0%)	54 (85.7%)	57 (86.4%)	211 (82.7%)
	耐性 (0.1µg/mL < MIC)	2 (3.1%)	4 (6.6%)	3 (4.8%)	4 (6.1%)	13 (5.1%)
	不明	10 (15.4%)	10 (16.4%)	6 (9.5%)	5 (7.6%)	31 (12.2%)

2.7 臨床概要

2.7.6.5.5 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. RCA 群：RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+AMPC 1000mg/回
2. RCM 群：RPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+MNZ 400mg/回
3. OCA 群：OPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+AMPC 1000mg/回
4. OCM 群：OPZ 20mg/回+CAM 500mg/回+MNZ 400mg/回

2.7.6.5.6 試験薬剤の投与期間

本試験薬剤の投与期間を表 2.7.6-56 に示した。

表 2.7.6-56 用量別曝露期間（安全性解析対象集団）

	RCA 群	RCM 群	OCA 群	OCM 群	合計
症例数(人)	87	85	86	87	345
投与期間 (日)					
7	85 (97.7)	82 (96.5)	83 (96.5)	83 (95.4)	333 (96.5)
6	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.4)	6 (1.7)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.1)	3 (0.9)
3	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
0	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

() 内は%

2.7.6.5.7 有効性の結果

PP の有効性解析対象集団を対象とした解析 (PP 解析) を有効性の主要な結果とし、ITT の有効性解析対象集団を対象とした解析 (ITT 解析) を副次的な結果とした。

本試験の有効性を評価する主要エンドポイントは、治療後における *H. pylori* 感染の有無とした。主要エンドポイントについて、PP 解析及び ITT 解析で評価した。

各投与群における *H. pylori* 除菌率 (PP 解析) を表 2.7.6-57 に示した。RCM 群における除菌率は 78.7%とやや低かったが、その他の投与群は 80%~90%代の除菌率を示した (RCA 群：93.8%、OCA 群：84.1%、OCM 群：86.4%)。

表 2.7.6-57 各投与群における *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

投与群	<i>H. pylori</i> 除菌率
RCA 群	61/65 (93.8%)
RCM 群	48/61 (78.7%)
OCA 群	53/63 (84.1%)
OCM 群	57/66 (86.4%)

数値は例数, () 内は除菌率

2.7 臨床概要

PP 解析について、RPZ 投与群と OPZ 投与群における *H. pylori* 除菌率の全般的な結果の比較を表 2.7.6-58 に示した。すなわち、抗菌薬を合計して、地域を考慮して取りまとめを行った施設群（以下、施設群）で調整した時、及び施設群と抗菌薬の両方で調整した時のそれぞれの *H. pylori* 除菌率を示した。また、除菌率の差と 95%信頼区間の推定値を示した。

表 2.7.6-58 PPI に関する *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

	<i>H. pylori</i> 除菌率 ^{a)}	除菌率の差 (%)	95%C.I. (%)
施設群で調整した解析			
RPZ	109/126 (87%)	+1.2	[-7.2 - +9.7]
OPZ	110/129 (85%)		
施設群と抗菌薬で調整した解析			
RPZ	109/126 (87%)	+1.0	[-7.5 - +9.4]
OPZ	110/129 (85%)		

a) : 数値は例数, () 内は除菌率

施設群で調整した解析の結果、RPZ と OPZ は非常に近い値の除菌率を示し（それぞれ 87% 及び 85%）、その差は +1.2% であった。除菌率の差に関する 95% 信頼区間 [-7.2 - +9.7] は同等性の区間内 [-15 - +15] に入っており、両 PPI の治療効果は同等であることが示された。また、施設群と抗菌薬の両方で調整した場合も、両 PPI の除菌率の差は +1.0% であり、95% 信頼区間 [-7.5 - +9.4] は同等性の区間内に入っており、治療効果は同等であることが示された。

次に、PP 解析について、PPI を合計して施設群で調整した時、及び施設群と PPI の両方で調整した時の AMPC と MNZ の *H. pylori* 除菌率を表 2.7.6-59 に示した。

表 2.7.6-59 抗菌薬に関する *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

	<i>H. pylori</i> 除菌率 ^{a)}	除菌率の差 (%)	95%C.I. (%)
施設群で調整した解析			
AMPC	114/128 (89%)	+6.4	[-2.2 - +14.9]
MNZ	105/127 (83%)		
施設群と PPI で調整した解析			
AMPC	114/128 (89%)	+6.1	[-2.5 - +14.7]
MNZ	105/127 (83%)		

a) : 数値は例数, () 内は除菌率

施設群で調整した解析の結果、AMPC を用いて治療した場合の除菌率（89%）は、MNZ の除菌率（83%）に比べわずかに高く、除菌率の差は +6.4% であった。除菌率の差に関する 95% 信頼区間 [-2.2 - +14.9] は同等性の区間内 [-15 - +15] に入っており、両抗菌薬の治療効果は同等であることが示された。また、施設群と PPI の両方で調整した場合も、両抗菌薬の除菌率の差は +6.1% であり、95% 信頼区間 [-2.5 - +14.7] は同等性の区間内に入っており、治療効果は同等であることが示された。

さらに、ITT 解析について、抗菌薬を合計して施設群で調整した時、及び施設群と抗菌薬の両方で調整した時の RPZ と OPZ の *H. pylori* 除菌率を表 2.7.6-60 に示した。

表 2.7.6-60 PPI に関する *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

	<i>H. pylori</i> 除菌率 ^{a)}	除菌率の差 (%)	95%C.I. (%)
施設群で調整した解析			
RPZ	126/164 (77%)	+1.5	[-7.4 - +10.4]
OPZ	128/170 (75%)		
施設群と抗菌薬で調整した解析			
RPZ	126/164 (77%)	+1.8	[-6.9 - +10.6]
OPZ	128/170 (75%)		

a) : 数値は例数, () 内は除菌率

施設群で調整した解析の結果、RPZ は、ITT 解析においても OPZ と非常に近い値の除菌率を示し（それぞれ 77% 及び 75%）、その差は +1.5% であった。除菌率の差に関する 95% 信頼区間 [-7.4 - +10.4]

2.7 臨床概要

は同等性の区間内 [-15 - +15] に入っており、両 PPI の治療効果は同等であることが示された。また、施設群と抗菌薬の両方で調整した場合も、両 PPI の除菌率の差は+1.8%であり、95%信頼区間 [-6.9 - +10.6] は同等性の区間内に入っており、治療効果は同等であることが示された。

また、ITT 解析について、PPI を合計して施設群で調整した時、及び施設群と PPI の両方で調整した時における AMPC と MNZ の *H. pylori* 除菌率を表 2.7.6-61 に示した。

表 2.7.6-61 抗菌薬に関する *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

	<i>H. pylori</i> 除菌率 ^{a)}	除菌率の差 (%)	95% C.I. (%)
施設群で調整した解析			
AMPC	131/168 (78%)	+3.7	[-5.2 - +12.7]
MNZ	123/166 (74%)		
施設群と PPI で調整した解析			
AMPC	131/168 (78%)	+3.5	[-5.3 - +12.3]
MNZ	123/166 (74%)		

a) : 数値は例数, () 内は除菌率

施設群で調整した解析の結果、AMPC を用いて治療した場合の除菌率 (78%) は、ITT 解析においても MNZ の除菌率 (74%) に比べわずかに高く、除菌率の差は+3.7%であった。除菌率の差に対する 95%信頼区間 [-5.2 - +12.7] は同等性の区間内 [-15 - +15] に入っており、両抗菌薬の治療効果は同等であることが示された。また、施設群と PPI の両方で調整した場合も、両抗菌薬の除菌率の差は+3.5%であり、95%信頼区間 [-5.3 - +12.3] は同等性の区間内に入っており、治療効果は同等であることが示された。

2.7.6.5.8 安全性の結果

(1) 有害事象発現率

治験薬が投与された全症例 (安全性解析対象集団) における有害事象発現率を表 2.7.6-62 に示した。本治験中に、345 例中 162 例 (47.0%) に 304 件の有害事象が認められた。

表 2.7.6-62 有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

	RCA 群	RCM 群	OCA 群	OCM 群	合計
発現率 ^{a)}	42.5 (37/87)	41.2 (35/85)	55.8 (48/86)	48.3 (42/87)	47.0 (162/345)
発現件数	68	70	88	78	304

a) : 数値は%, () 内は例数

(2) 有害事象の内訳

安全性解析対象集団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 2.7.6-63)。

本治験で認められた有害事象の発現頻度において、4 種類の投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

治療期中最も頻繁に報告された有害事象は、下痢 (43 例)、味覚異常 (39 例)、消化不良 (19 例) 及び腹痛 (18 例) であった。他の投与群に比べ OCA 群において下痢の発現頻度が高く (OCA 群で 18 例に対し、RCA 群で 11 例、RCM 群で 8 例、OCM 群で 6 例)、RCM 群において味覚異常の発現頻度が低かった (RCM 群で 6 例に対し、RCA 群で 12 例、OCA 群で 11 例、OCM 群で 10 例)。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-63 有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

	RCA 群 (87 例)	RCM 群 (85 例)	OCA 群 (86 例)	OCM 群 (87 例)	合計 (345 例)
感染症および寄生虫症					
膀胱炎	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.2)
気管支炎	1 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.9)
カンジダ症	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
真菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
毛包炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
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	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
血液およびリンパ系障害					
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
好酸球増加症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害					
過敏症	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.2)
代謝および栄養障害					
食欲亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害					
アルコールに関連する問題	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪夢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害					
味覚異常	12 (13.8)	6 (7.1)	11 (12.8)	10 (11.5)	39 (11.3)
頭痛	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (4.7)	7 (8.0)	15 (4.3)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
異常感覚	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼障害					
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害					
回転性眩暈	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (0.9)
前庭障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害					
低血圧	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害					
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
胃腸障害					
下痢	11 (12.6)	8 (9.4)	18 (20.9)	6 (6.9)	43 (12.5)
消化不良	5 (5.7)	5 (5.9)	3 (3.5)	6 (6.9)	19 (5.5)
腹痛	6 (6.9)	4 (4.7)	5 (5.8)	3 (3.4)	18 (5.2)
悪心	0 (0.0)	5 (5.9)	2 (2.3)	4 (4.6)	11 (3.2)
口内乾燥	1 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.3)	2 (2.3)	8 (2.3)
鼓腸	4 (4.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	7 (2.0)
胃腸障害	2 (2.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.4)	4 (1.2)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
消化性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
腹部膨満	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口唇炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
痔核	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
単径ヘルニア	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

数値は例数, () 内は発現率 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-63 有害事象の内訳 (安全性解析対象集団) (つづき)

	RCA 群 (87 例)	RCM 群 (85 例)	OCA 群 (86 例)	OCM 群 (87 例)	合計 (345 例)
胃腸障害 (つづき)					
口臭	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膵炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肛門直腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
舌変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害					
湿疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
紅斑性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
紫斑	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害					
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
頻尿	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害					
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
性器分泌物	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害					
先天性ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態					
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	4 (4.7)	6 (7.0)	2 (2.3)	13 (3.8)
疼痛	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	6 (1.7)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (0.9)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
突然死	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口渇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (0.6)
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 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (0.6)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
障害, 中毒および処置合併症					
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
外科および内科処置					
外科手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.3)

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

重篤な有害事象が3例に認められた(表 2.7.6-64)。そのうち1例は突然死による死亡例であり, 詳細を表 2.7.6-65 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。また, 死亡以外の重篤な有害事象が認められた残りの2例についても, 治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6-64 重篤な有害事象の内訳

投与群	症例番号	性別/年齢	有害事象名 (PT)	程度	転帰	治験薬との因果関係
RCA	561	女/87	突然死	高度	死亡	関係なし
OCA	579	男/55	結腸癌	高度	未回復	関係なし
OCM	567	男/69	結腸癌	高度	未回復	関係なし

表 2.7.6-65 死亡例の詳細

症例番号: 561	投与群: RCA 群	性別: 女性	年齢: 87 歳	体重: 38.2kg
既往歴: 心窩部痛, 糖尿病性網膜症, 急性咽頭炎, 動脈硬化症, 急性肺水腫, 腎硬化症, 尿路感染, II 型糖尿病, うつ病, 卒中性発作, 動脈性高血圧, 卒中後失語症, (出血性) 胃潰瘍, 便秘, 水症性代償不全, 肺気腫				
併用薬: モルシドミン, イソソルビド, エナラプリル, ラニチジン, レナビット, 血液透析, エリスロポエチン				
有害事象: 突然死				
経過・処置等				
19	治験薬の投与開始。			
6 日後	治験薬の投与中止。			
9 日後	救急蘇生を施行されながら病院に搬送され, 集中治療室へ入った。 腎臓透析を行うシャント手術の麻酔の際に, 非収縮期性の心停止が発現し心臓の専門の病院に搬送したが, 死亡した。			
治験責任医師のコメント:				
治験担当医師は本事象を重篤と判断し, 治験薬との因果関係はないと判断した。				
治験依頼者の見解:				
本患者は心疾患, 腎障害, 肺気腫, 糖尿病性網膜症を合併した状態で治験に参加した。腎臓透析を施行する際のシャントの挿入のための麻酔時に非収縮期性の心停止が発現し, 死亡した。患者の年齢, 合併症を考えると, 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によるものを表 2.7.6-66 に示した。3例で有害事象発現により治験薬の投与を中止し, 1例で一時的に治験薬の投与を中断した。

表 2.7.6-66 有害事象による中止例

投与群	症例番号	有害事象名 (PT)	発現日 ^{a)}	程度	転帰	治験薬との因果関係	結果
RCM	125	不眠症, うつ病	2	中等度	回復	関係あるかもしれない	中止
OCA	248	インフルエンザ様疾患	3	中等度	回復	多分関係なし	中止
OCM	335	過敏症, 下痢	5	軽度	回復	関係あるかもしれない	中止
OCM	241	悪心	3	中等度	回復	多分関係あり	一時的に中断 ^{b)}

a): 最初の投与からの日数

b): 投与7日目の朝のみ中止し, 夜から再開した。

2.7 臨床概要

(5) 臨床検査値の異常変動

1) 血液学検査

血液学パラメーターに関する有害事象が報告された2例（症例番号497及び498）について、詳細を表2.7.6-67に示した。

投与開始前において、それぞれの血液学パラメーターに投与群間で明確な差は認められなかった。さらに、投与開始前から投与終了の翌日又は翌々日（8日目又は9日目）の間の平均値又は中間値について、どの4種類の投与群においても明確な変動は認められなかった。

表 2.7.6-67 臨床検査値異常変動症例

症例番号	投与群	臨床検査値異常の詳細
498	RCA 群	好酸球増多が認められた。投与開始時 20%→投与終了時 32.2%（正常値 0-6%）。投与終了 28 日後に回復。
497	OCA 群	ヘモグロビンの低下が認められた。投与開始時 104g/L→投与終了時 108g/L（正常値 130-175g/L）。鉄欠乏性貧血と診断され、アスコルビン酸、硫化鉄を投与。投与終了 103 日後に回復。
516	OCM 群	AST 上昇, ALT 上昇が認められた。＜投与開始時→投与終了時＞AST: 23→65 IU/L（正常値: 10-36 IU/L）。ALT: 16→57 IU/L（正常値: 6-37 IU/L）。投与終了 84 日後に回復。
665	OCM 群	AST 上昇, ALT 上昇が認められた。＜投与開始時→投与終了時＞AST: 20→46 IU/L（正常値: 10-45 IU/L）。ALT: 19→59 IU/L（正常値: 6-48 IU/L）。転帰は不明。
178	OCM 群	尿素, クレアチニンの上昇が認められた。＜投与開始時→投与終了時＞尿素: 7.50→10.00 mmol/L（正常値: 1.43-8.57mmol/L）。クレアチニン: 96→121µmol/L（正常値: 44-115µmol/L）。本症例はこの他に、腸運動の増加、顕微鏡的血尿も認められた。投与終了 29 日後に回復。

2) 臨床化学検査

投与開始前において、それぞれの臨床化学パラメーターに投与群間で明確な差は認められなかった。投与開始前から投与終了の翌日又は翌々日（8日目又は9日目）の間の平均値又は中間値について、4種類の投与群で認められた明確な変動を表2.7.6-68に示した。

表 2.7.6-68 臨床化学検査値の変動（安全性解析）

投与群	パラメーター	平均値			中間値		
		Day 0	Day 8/9	変化量	Day 0	Day 8/9	変化量
RCM	ALT (IU/L)	31.1	42.9	12.1	24.0	36.0	10.0
	AST (IU/L)	23.1	32.8	9.7	20.0	29.5	6.5
	尿酸 (µmol/L)	309.2	326.4	19.4	315.0	327.0	18.0
OCM	ALT (IU/L)	23.4	36.2	12.6	19.0	31.5	10.0
	AST (IU/L)	21.4	29.8	8.3	19.0	27.5	8.0
RCA	なし						
OCA	なし						

(6) バイタルサイン

座位血圧及び心拍数の測定を行った。1例に有害事象として低血圧が認められたが、発現時期は投与終了4週後の除菌判定以降であり、投与開始前と投与終了の翌日又は翌々日（8日目又は9日目）の間で明確な変動は認められなかった。その他のバイタルサインには、有害事象として異常な変動は認められなかった。

2.7.6.5.9 結論

PP解析について、RPZ投与群とOPZ投与群は非常に近い値の除菌率を示した（それぞれ87%及び85%）ことから、両PPIの治療効果は同等であることが示された。

有害事象、臨床検査、血圧及び心拍数の評価結果から、全般的な安全性に関して4種類の投与群において問題となる所見は見られず、忍容性に問題はないことが示された。

2.7 臨床概要

2.7.6.6 米国第Ⅲ相試験の概要 (参考資料 5.3.5.1-4)

2.7.6.6.1 試験方法

消化性潰瘍 (PUD) と非消化性潰瘍 (NPUD) 患者 (1:1) を対象に, RPZ, AMPC 及び CAM (RAC) の 3 日間, 7 日間及び 10 日間 3 剤併用除菌療法が, OPZ, AMPC 及び CAM (OAC) の 10 日間 3 剤併用除菌療法と同等の効果を示すことを検証するために, 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 2.7.6-69 に示した。

表 2.7.6-69 試験方法の概略

項目	内容
試験実施計画書番号	E3810-A001-604
目的	<p>【主要目的】 <i>H. pylori</i> の除菌において, RPZ, AMPC 及び CAM の 3 日間, 7 日間及び 10 日間 3 剤併用療法が, OPZ, AMPC 及び CAM の 10 日間 3 剤併用療法と同等の効果を示すという仮説を検証する。</p> <p>【副次的目的】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗菌薬感受性の <i>H. pylori</i> に感染した患者において, 除菌率が 80%以上であることを検証する。 2. 各除菌療法における除菌失敗例の 85%以上が, 一方又は両方の抗菌薬に対する耐性 <i>H. pylori</i> に感染していることを検証する。 3. RPZ と抗菌薬の組み合わせによる除菌療法の服薬率が, OPZ と抗菌薬の組み合わせによる除菌療法の服薬率と同等であることを検証する。 4. RPZ と抗菌薬の組み合わせによる除菌療法の安全性を, OPZ と抗菌薬の組み合わせによる除菌療法の安全性と比較する。
デザイン	消化性潰瘍 (PUD) と非消化性潰瘍 (NPUD) 患者 (1:1) を対象とした, 多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験
対象	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 歳以上の外来患者 2. 上部消化管内視鏡検査を実施し, 抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定及び ^{13}C-尿素呼気試験により <i>H. pylori</i> 陽性と判定され, かつ迅速ウレアーゼ試験又は培養試験のどちらかで陽性と判定された患者 3. 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, 前の月経期間からずっと認可された避妊法を用いていること。例えば, 子宮内避妊具, 避妊薬の挿入, 2 重遮断法, 又は経口避妊薬を少なくとも 1 月経周期使用していること (加えて, 抗菌薬を投与している期間中は, 2 重遮断法を用いていること)。妊娠可能性のある女性は, 投薬が行われる前の尿妊娠検査の結果が陰性でなければならない。 4. スクリーニングに先立ち, 書面によるインフォームドコンセントを提出していること
除外基準	<p>以下のいずれかに該当する患者を対象から除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 ^{13}C-尿素呼気試験及び内視鏡検査に先立ち 2 週間以内に治療用量のヒスタミン H_2 受容体拮抗剤, プロスタグランジン類似体, 又はスクラルファートを服用した患者 5. スクリーニング期の ^{13}C-尿素呼気試験及び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 6. スクリーニング期の ^{13}C-尿素呼気試験及び内視鏡検査に先立ち 4 週間以内に全身投与の抗菌薬又はビスマス製剤を使用した患者

2.7 臨床概要

表 2.7.6-69 試験方法の概略 (つづき)

項 目	内 容
除外基準 (つづき)	<p>7. 高用量のグルココルチコイドを併用投与している患者 (すなわち 20mg/日のプレドニゾン又は相当用量), 又はグルココルチコイドの局所投与の頻度が高い患者</p> <p>8. 抗凝固薬又は抗悪性腫瘍薬を併用投与した患者</p> <p>9. 腎不全, 心不全, 肝不全 (肝硬変を含む) 等の重篤な全身性疾患の合併が認められた患者, 又はヒト免疫不全症候群 (HIV) の患者</p> <p>10. 基底細胞癌の単なる摘出を除き, 本試験への参加に先立ち 1 年以内に癌治療 (例えば化学療法, 放射線治療) を受けた患者</p> <p>11. びらん又は潰瘍を伴った食道炎 (Modified Hetzel Dent の内視鏡分類でグレード 2 以上), 又は活動性の明らかな消化管出血が内視鏡的に認められた患者</p> <p>12. 妊娠又は授乳中の患者</p> <p>13. ペニシリン, AMPC, CAM, OPZ, RPZ, 又はそれらの全ての不活性成分に対し過敏症であることが判明した, もしくは疑われた患者</p> <p>14. コンプライアンスの低い状態にある患者 (例えば, アルコール及び薬の乱用), 又は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>15. 日常的に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), cyclo-oxygenase-2 (COX2) 阻害剤, 又はアスピリンを服用している患者。ただし, アスピリンの心血管性疾患に対する低用量の予防的な服用 (81 mg/日) を除く</p> <p>16. スクリーニングに先立ち 30 日以内に試験薬を服用した患者</p> <p>17. 000 号のカプセルの経口摂取が困難な患者</p> <p>18. 試験責任医師又は試験依頼者の判断により, 医学的又は精神医学的に不適格と思われる患者, 又は試験薬による治療に対し障害又はその他の有害事象等の許容し難いリスクを引き起こすと懸念される患者</p> <p>19. AMPC, CAM を含む <i>H. pylori</i> 除菌療法を受けたことがある患者</p>
投与量 投与方法 投与期間	<p>下記の 4 つのいずれかの療法を無作為に割付け投与した。</p> <p>1. RAC-3 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回を 1 日 2 回, 3 日間投与し, 次にプラセボ錠及びカプセルを 7 日間投与</p> <p>2. RAC-7 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回を 1 日 2 回, 7 日間投与し, 次にプラセボ錠及びカプセルを 3 日間投与</p> <p>3. RAC-10 群 : RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回を 1 日 2 回, 10 日間投与</p> <p>4. OAC-10 群 : OPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回を 1 日 2 回, 10 日間投与</p>
併用薬剤の規定	<p>次の薬剤は試験期間中禁止された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験薬以外の PPI (LPZ, パントプラゾール) ・ 次の抗菌薬 : マクロライド (CAM 以外), テトラサイクリン, イミダゾール, ニトロフラン, アミノグリコシド, キノロン及びリファンピン ・ ビスマス製剤 <p>次の薬剤はある一定期間に限り併用を許可された。</p> <p><u>スクリーニング期 (21 日前~0 日)</u></p> <p>—¹³C-尿素呼吸気試験及び内視鏡検査を実施する 2 週間以内—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の用量の H₂ 受容体拮抗剤 <ol style="list-style-type: none"> 1. ラニチジン : <300 mg/日 2. シメチジン : ≤400 mg/日 3. ファモチジン : <40 mg/日 4. ニザチジン : <300 mg/日 <ul style="list-style-type: none"> ・ アスピリン : 81 mg/日

2.7 臨床概要

表 2.7.6-69 試験方法の概略 (つづき)

項 目	内 容
併用薬剤の規定 (つづき)	<p>—¹³C-尿素呼気試験及び内視鏡検査終了後—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ H₂受容体拮抗剤 (ただし、無作為化の前に投与を中止する。また、治験薬の投与が開始された日は投与しない) ・ アスピリン：81 mg/日 <p><u>治療期間 (10 日間)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ロレイド (1 日 6 回まで) ・ アスピリン：81 mg/日 <p><u>治療後</u></p> <p>—6 週以降—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ H₂受容体拮抗剤 ・ アスピリン：81 mg/日
試 験 方 法	<p><u>H. pylori 感染診断</u></p> <p>まず、下記検査により陽性であった患者に対し、治療開始前のスクリーニングを継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定 <p>さらに、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"> ・ ¹³C-尿素呼気試験 ・ 迅速ウレアーゼ試験又は培養試験 (培養試験の結果は、治療期への移行に先立ち必要とはしないこととした) <p>無作為割付けは、スクリーニング評価が終了すると直ちに、かつスクリーニング期開始 21 日以内、及びスクリーニング時の内視鏡検査から 10 日以内に行うこととした。</p> <p><u>H. pylori 除菌判定</u></p> <p>治療期の終了から 42 日 (6 週) 以降に <i>H. pylori</i> に対する ¹³C-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	治療後 42 日 (6 週) 以降における <i>H. pylori</i> 感染の有無
解 析 方 法	除菌率における各治療群間の同等性は、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、両除菌療法は同等であると判定した。
目 標 症 例 数	目標症例数は合計 790 例とした。サンプルサイズは、3 種類の RPZ 投与群のいずれか 1 群と対照群としての OPZ 投与群が同等の効果を示すという仮説に基づいて算出した。すなわち、PP 解析においてこのことを評価するのに十分な例数として、合計で約 790 例を設定した。
実 施 施 設	47 施設が治験への参加を受け入れ、42 施設が被験者を登録した。
実 施 期 間	19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日

2.7 臨床概要

2.7.6.6.2 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6-15 に、また、中止例の内訳を表 2.7.6-70 に示した。無作為化された 803 例中 112 例（14%）が投与を中止した。

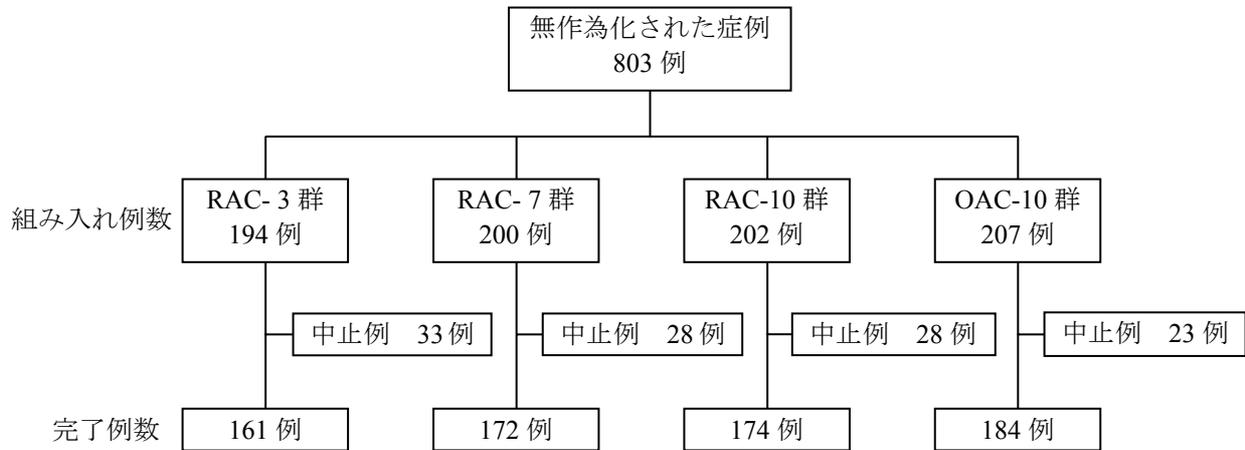


図 2.7.6-15 症例の内訳

表 2.7.6-70 中止例の内訳

中止理由	RAC-3 群	RAC-7 群	RAC-10 群	OAC-10 群	合計
有害事象	8	8	4	6	26
被験者の意思	5	1	4	4	14
治験実施計画書からの逸脱	5	4	10	5	24
追跡検査なし	13	12	8	7	40
その他	2	3	2	1	8
合計	33	28	28	23	112

数値は例数

2.7.6.6.3 解析データセット

(1) 有効性解析対象集団

無作為化された 803 例のうち、783 例を ITT の有効性解析対象集団とし、683 例を PP の有効性解析対象集団とした（表 2.7.6-71）。また、解析対象集団からの除外理由を表 2.7.6-73 に示した。

表 2.7.6-71 有効性解析対象集団

	無作為化された症例	ITT 解析		PP 解析	
		除外症例	解析対象	除外症例	解析対象
RAC-3 群	194	7	187	27	167
RAC-7 群	200	6	194	34	166
RAC-10 群	202	6	196	31	171
OAC-10 群	207	1	206	28	179
合計	803	20	783	120	683

数値は例数

2.7 臨床概要

(2) 安全性解析対象集団

無作為化された 803 例のうち、治験薬を全く服用していない 15 例を除く 788 例を安全性解析対象集団とした（表 2.7.6-72, 表 2.7.6-73）。

表 2.7.6-72 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
RAC-3 群	194	6	188
RAC-7 群	200	5	195
RAC-10 群	202	4	198
OAC-10 群	207	0	207
合計	803	15	788

数値は例数

表 2.7.6-73 解析対象集団からの除外理由

	RAC-3 群	RAC-7 群	RAC-10 群	OAC-10 群	計
<u>安全性解析対象集団からの除外</u>	6	5	4	0	15
治験薬を服用せず	6	5	4	0	15
<u>ITT 解析対象集団からの除外</u>	7	6	6	1	20
安全性解析からの除外	6	5	4	0	15
スクリーニング時の ¹³ C-尿素呼気試験が陰性	1	0	0	0	1
スクリーニング時の ¹³ C-尿素呼気試験を受けず	0	0	1	1	2
診断基準に合致せず	6	6	5	0	17
<u>PP 解析対象集団からの除外</u>	27	34	31	28	120
ITT からの除外	7	6	6	1	20
治療後 42 日以降で ¹³ C-尿素呼気試験を受けず	15	13	17	21	66
コンプライアンス違反	1	4	2	2	9
副作用以外の理由による初期の中止	21	16	17	15	69
治療後 42 日以降の ¹³ C-尿素呼気試験を受けず, 42 日以内の ¹³ C-尿素呼気試験が陰性である	2	3	5	6	16
併用禁止薬を服用	10	15	15	7	47

数値は例数

2.7.6.6.4 被験者背景

有効性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6-74 (ITT 解析対象集団), 表 2.7.6-75 (PP 解析対象集団) に示した。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-74 被験者背景 (ITT 解析対象集団)

		RAC-3 群 (187 例)	RAC-7 群 (194 例)	RAC-10 群 (196 例)	OAC-10 群 (206 例)	合計 (783 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	45.4±14.50	47.2±13.51	48.3±13.02	45.7±13.49	46.6±13.71
	範囲	18~86	22~84	20~82	19~82	18~86
年齢層	18~65 歳	168 (89.8%)	174 (89.7%)	174 (88.8%)	191 (92.7%)	707 (90.3%)
	66~75 歳	13 (7.0%)	15 (7.7%)	18 (9.2%)	10 (4.9%)	56 (7.2%)
	76 歳以上	6 (3.2%)	5 (2.6%)	4 (2.0%)	5 (2.4%)	20 (2.6%)
性別	女性	108 (57.8%)	103 (53.1%)	102 (52.0%)	117 (56.8%)	430 (54.9%)
	男性	79 (42.2%)	91 (46.9%)	94 (48.0%)	89 (43.2%)	353 (45.1%)
人種	ヒスパニック	80 (42.8%)	87 (44.8%)	85 (43.4%)	87 (42.2%)	339 (43.3%)
	白人	68 (36.4%)	74 (38.1%)	82 (41.8%)	84 (40.8%)	308 (39.3%)
	黒人	33 (17.6%)	26 (13.4%)	18 (9.2%)	27 (13.1%)	104 (13.3%)
	アジア/オセアニア	4 (2.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	6 (2.9%)	21 (2.7%)
	その他	2 (1.1%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	11 (1.4%)
体重 (kg)	平均±標準偏差	75.96±16.00	78.11±18.06	77.60±17.18	78.05±17.08	77.45±17.01
	範囲	37.3~137.1	38.6~145.4	46.8~135.5	46.3~168.0	37.3~168.0
喫煙	無	104 (55.6%)	119 (61.3%)	96 (49.0%)	107 (51.9%)	426 (54.4%)
	有	83 (44.4%)	75 (38.7%)	100 (51.0%)	99 (48.1%)	357 (45.6%)
飲酒	飲まない	97 (51.9%)	97 (50.0%)	96 (49.0%)	101 (49.0%)	391 (49.9%)
	飲む	90 (48.1%)	97 (50.0%)	100 (51.0%)	105 (51.0%)	392 (50.1%)
事前検査時の 薬剤感受性 (AMPC)	感受性 (MIC≤0.25µg/mL)	134 (71.7%)	143 (73.7%)	142 (72.4%)	139 (67.5%)	558 (71.3%)
	中間	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耐性	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	判定不能	53 (28.3%)	49 (25.3%)	54 (27.6%)	67 (32.5%)	223 (28.5%)
事前検査時の 薬剤感受性 (CAM)	感受性 (MIC≤0.25µg/mL)	124 (66.3%)	129 (66.5%)	133 (67.9%)	121 (58.7%)	507 (64.8%)
	中間 (MIC=0.5µg/mL)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (0.3%)
	耐性 (1µg/mL≤MIC)	9 (4.8%)	16 (8.2%)	9 (4.6%)	17 (8.3%)	51 (6.5%)
	判定不能	53 (28.3%)	49 (25.3%)	54 (27.6%)	67 (32.5%)	223 (28.5%)
潰瘍	消化性潰瘍	90 (48.1%)	101 (52.1%)	97 (49.5%)	103 (50.0%)	391 (49.9%)
	非消化性潰瘍	97 (51.9%)	93 (47.9%)	99 (50.5%)	103 (50.0%)	392 (50.1%)

表 2.7.6-75 被験者背景 (PP 解析対象集団)

		RAC-3 群 (167 例)	RAC-7 群 (166 例)	RAC-10 群 (171 例)	OAC-10 群 (179 例)	合計 (683 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	45.7±14.60	46.8±13.27	47.5±12.95	45.8±13.38	46.4±13.59
	範囲	18~86	22~84	20~82	19~82	18~86
年齢層	18~65 歳	149 (89.2%)	150 (90.4%)	154 (90.1%)	166 (92.7%)	619 (90.6%)
	66~75 歳	12 (7.2%)	12 (7.2%)	14 (8.2%)	9 (5.0%)	47 (6.9%)
	76 歳以上	6 (3.6%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	4 (2.2%)	17 (2.5%)
性別	女性	94 (56.3%)	85 (51.2%)	85 (49.7%)	103 (57.5%)	367 (53.7%)
	男性	73 (43.7%)	81 (48.8%)	86 (50.3%)	76 (42.5%)	316 (46.2%)
人種	ヒスパニック	69 (41.3%)	75 (45.2%)	76 (44.4%)	78 (43.6%)	298 (43.6%)
	白人	65 (38.9%)	66 (39.8%)	71 (41.5%)	71 (39.7%)	273 (40.0%)
	黒人	27 (16.2%)	20 (12.0%)	14 (8.2%)	23 (12.8%)	84 (12.3%)
	アジア/オセアニア	4 (2.4%)	4 (2.4%)	5 (2.9%)	5 (2.8%)	18 (2.6%)
	その他	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.9%)	2 (1.1%)	10 (1.5%)
体重 (kg)	平均±標準偏差	75.83±16.41	78.29±17.56	77.53±16.69	78.18±16.99	77.47±16.92
	範囲	37.3~137.1	38.6~145.4	46.8~122.0	46.3~168.0	37.3~168.0
喫煙	無	92 (55.1%)	102 (61.4%)	87 (50.9%)	96 (53.6%)	377 (55.2%)
	有	75 (44.9%)	64 (38.6%)	84 (49.1%)	83 (46.4%)	306 (44.8%)
飲酒	飲まない	86 (51.5%)	81 (48.8%)	80 (46.8%)	89 (49.7%)	336 (49.2%)
	飲む	81 (48.5%)	85 (51.2%)	91 (53.2%)	90 (50.3%)	347 (50.8%)
事前検査時の 薬剤感受性 (AMPC)	感受性 (MIC≤0.25µg/mL)	121 (72.5%)	117 (70.5%)	125 (73.1%)	122 (68.2%)	485 (71.0%)
	中間	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耐性	0 (0.0%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	判定不能	46 (27.5%)	47 (28.3%)	46 (26.9%)	57 (31.8%)	196 (28.7%)
事前検査時の 薬剤感受性 (CAM)	感受性 (MIC≤0.25µg/mL)	113 (67.7%)	105 (63.3%)	116 (67.8%)	107 (59.8%)	441 (64.6%)
	中間 (MIC=0.5µg/mL)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.1%)
	耐性 (1µg/mL≤MIC)	8 (4.8%)	14 (8.4%)	9 (5.3%)	14 (7.8%)	45 (6.6%)
	判定不能	46 (27.5%)	47 (28.3%)	46 (26.9%)	57 (31.8%)	196 (28.7%)
潰瘍	消化性潰瘍	78 (46.7%)	87 (52.4%)	85 (49.7%)	87 (48.6%)	337 (49.3%)
	非消化性潰瘍	89 (53.3%)	79 (47.6%)	86 (50.3%)	92 (51.4%)	346 (50.7%)

2.7 臨床概要

2.7.6.6.5 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-3 群：RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回、及びプラセボ錠及びカプセル
2. RAC-7 群：RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回、及びプラセボ錠及びカプセル
3. RAC-10 群：RPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回
4. OAC-10 群：OPZ 20mg/回+AMPC 1000mg/回+CAM 500mg/回

2.7.6.6.6 試験薬剤の投与期間

本試験薬剤の投与期間を表 2.7.6-76 に示した。

表 2.7.6-76 用量別曝露期間の要約統計量 (安全性解析対象集団)

	RAC-3 群	RAC-7 群	RAC-10 群	OAC-10 群
症例数	188	195	198	207
投与期間 (日)				
平均値	9.77	9.76	9.87	9.79
標準誤差	0.10	0.10	0.07	0.09

2.7.6.6.7 有効性の結果

(1) *H. pylori* 除菌率

H. pylori 除菌率の結果を、ITT の有効性解析対象集団を対象とした解析 (ITT 解析) については表 2.7.6-77 に、PP の有効性解析対象集団を対象とした解析 (PP 解析) については表 2.7.6-78 に示した。

表 2.7.6-77 *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

	RAC 例数 (%)	OAC 例数 (%)	除菌率の差 (OAC-RAC)	95%C.I. (%)
RAC-3 群 vs OAC-10 群				
除菌成功	51 (27.3%)	151 (73.3%)	+46.03%	[+37.22 - +54.84]
除菌失敗	136 (72.7%)	55 (26.7%)		
RAC-7 群 vs OAC-10 群				
除菌成功	150 (77.3%)	151 (73.3%)	-4.02%	[-12.5 - +4.44]
除菌失敗	44 (22.7%)	55 (26.7%)		
RAC-10 群 vs OAC-10 群				
除菌成功	153 (78.1%)	151 (73.3%)	-4.76%	[-13.2 - +3.63]
除菌失敗	43 (21.9%)	55 (26.7%)		

表 2.7.6-78 *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

	RAC 例数 (%)	OAC 例数 (%)	除菌率の差 (OAC-RAC)	95%C.I. (%)
RAC-3 群 vs OAC-10 群				
除菌成功	50 (29.9%)	146 (81.6%)	+51.62%	[+42.62 - +60.62]
除菌失敗	117 (70.1%)	33 (18.4%)		
RAC-7 群 vs OAC-10 群				
除菌成功	140 (84.3%)	146 (81.6%)	-2.77%	[-10.7 - +5.18]
除菌失敗	26 (15.7%)	33 (18.4%)		
RAC-10 群 vs OAC-10 群				
除菌成功	147 (86.0%)	146 (81.6%)	-4.40%	[-12.1 - +3.33]
除菌失敗	24 (14.0%)	33 (18.4%)		

RAC-7群は、OAC-10群とITT解析(それぞれ77.3% vs 73.3%)及びPP解析(それぞれ84.3% vs 81.6%)の両方において、同等の*H. pylori*除菌効果を示した。また、RAC-10群も、両解析においてOAC-10群と同等の除菌効果であった(ITT解析:それぞれ78.1% vs 73.3%, PP解析:それぞれ86.0% vs 81.6%)。一方、RAC-3群は、両解析においてOAC-10群に比べ低い効果であった(ITT解析:それぞれ27.3% vs 73.3%, PP解析:それぞれ29.9% vs 81.6%)。

2.7 臨床概要

RPZ 投与群間の *H. pylori* 除菌率を比較した結果を、ITT 解析については表 2.7.6-79 に、PP 解析については表 2.7.6-80 に示した。

表 2.7.6-79 RPZ 投与群における *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

投与群	除菌率	95% C.I. (%)
RAC-10 群	153/196 (78.1%) ^{a)}	
RAC-7 群	150/194 (77.3%) ^{a)}	
RAC-3 群	51/187 (27.3%) ^{a)}	
RAC-10 群-RAC-7 群	+0.74%	[-7.54 - +9.03]
RAC-10 群-RAC-3 群	+50.79%	[+42.15 - +59.43]
RAC-7 群-RAC-3 群	+50.05%	[+41.34 - +58.76]

a) : 数値は例数, () 内は除菌率

表 2.7.6-80 RPZ 投与群における *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

投与群	除菌率	95% C.I. (%)
RAC-10 群	147/171 (86.0%) ^{a)}	
RAC-7 群	140/166 (84.3%) ^{a)}	
RAC-3 群	50/167 (29.9%) ^{a)}	
RAC-10 群-RAC-7 群	+1.63%	[-5.99 - +9.24]
RAC-10 群-RAC-3 群	+56.02%	[+47.32 - +64.73]
RAC-7 群-RAC-3 群	+54.40%	[+45.49 - +63.30]

a) : 数値は例数, () 内は除菌率

ITT 解析及び PP 解析ともに、RAC-7 群は、RAC-10 群と統計学的に同等な *H. pylori* 除菌効果を示した (ITT 解析 : 77.3% vs 78.1%, PP 解析 : 84.3% vs 86.0%)。一方、RAC-3 群 (ITT 解析 : 27.3%, PP 解析 : 29.9%) は、RAC-7 群及び RAC-10 群よりも *H. pylori* 除菌率が低く、いずれの除菌療法とも同等ではなかった。

(2) スクリーニング時における抗菌薬感受性別の *H. pylori* 除菌率

スクリーニング時における抗菌薬感受性別の *H. pylori* 除菌率の結果を、ITT 解析については表 2.7.6-81 に、PP 解析については表 2.7.6-82 に示した。

表 2.7.6-81 スクリーニング時における抗菌薬感受性別の *H. pylori* 除菌率 (ITT 解析)

投与群	AMPC		CAM		両抗菌薬 ^{a)}	
	除菌成功	除菌失敗	除菌成功	除菌失敗	除菌成功	除菌失敗
RAC-3 群 (134 例)						
感受性	33 (24.6%)	101 (75.4%)	33 (26.6%)	91 (73.4%)	33 (26.6%)	91 (73.4%)
中間	0	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
耐性	0	0	0	9 (100.0%)	0	9 (100.0%)
RAC-7 群 (145 例)						
感受性	107 (74.8%)	36 (25.2%)	103 (79.8%)	26 (20.2%)	103 (79.8%)	26 (20.2%)
中間	0	0	0	0	0	0
耐性	1 (50.0%)	1 (50.0%)	5 (31.3%)	11 (68.8%)	5 (31.3%)	11 (68.8%)
RAC-10 群 (142 例)						
感受性	112 (78.9%)	30 (21.1%)	111 (83.5%)	22 (16.5%)	111 (83.5%)	22 (16.5%)
中間	0	0	0	0	0	0
耐性	0	0	1 (11.1%)	8 (88.9%)	1 (11.1%)	8 (88.9%)
OAC-10 群 (139 例)						
感受性	101 (72.7%)	38 (27.3%)	96 (79.3%)	25 (20.7%)	96 (79.3%)	25 (20.7%)
中間	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0
耐性	0	0	4 (23.5%)	13 (76.5%)	4 (23.5%)	13 (76.5%)

数値は例数, () 内は除菌率

a) : 感受性は AMPC 及び CAM の両方に感受性であること、中間は AMPC に対して感受性かつ CAM に対して中間であること、耐性はどちらか一方の抗菌薬に対して耐性であることと定義された。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-82 スクリーニング時における抗菌薬感受性別の *H. pylori* 除菌率 (PP 解析)

投与群	AMPC		CAM		両抗菌薬 ^{a)}	
	除菌成功	除菌失敗	除菌成功	除菌失敗	除菌成功	除菌失敗
RAC-3 群 (121 例)						
感受性	32 (26.4%)	89 (73.6%)	32 (28.3%)	81 (71.7%)	32 (28.3%)	81 (71.7%)
中間	0	0	0	0	0	0
耐性	0	0	0	8 (100.0%)	0	8 (100.0%)
RAC-7 群 (119 例)						
感受性	99 (84.6%)	18 (15.4%)	95 (90.5%)	10 (9.5%)	95 (90.5%)	10 (9.5%)
中間	0	0	0	0	0	0
耐性	1 (50.0%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	9 (64.3%)
RAC-10 群 (125 例)						
感受性	107 (85.6%)	18 (14.4%)	106 (91.4%)	10 (8.6%)	106 (91.4%)	10 (8.6%)
中間	0	0	0	0	0	0
耐性	0	0	1 (11.1%)	8 (88.9%)	1 (11.1%)	8 (88.9%)
OAC-10 群 (122 例)						
感受性	99 (81.1%)	23 (18.9%)	95 (88.8%)	12 (11.2%)	95 (88.8%)	12 (11.2%)
中間	0	0	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	0
耐性	0	0	3 (21.4%)	11 (78.6%)	3 (21.4%)	11 (78.6%)

数値は例数, () 内は除菌率

a) : 感受性は AMPC 及び CAM の両方に感受性であること, 中間は AMPC に対して感受性かつ CAM に対して中間であること, 耐性はどちらか一方の抗菌薬に対して耐性であることと定義された。

PP 解析について, 両抗菌薬に感受性の被験者では RAC-7 群, RAC-10 群及び OAC-10 群において 89%~91%の除菌率が得られた。ITT 解析については, 両抗菌薬に感受性である被験者では RAC-7 群, RAC-10 群及び OAC-10 群において 79%~83%の除菌率が得られた。しかし, RAC-3 群についてはどの投与群とも同等ではなかった。

PP 解析について, 除菌失敗例では RAC-7 群において 19 例中 9 例 (47.4%), RAC-10 群において 18 例中 8 例 (44.4%), OAC-10 群において 23 例中 11 例 (47.8%) が CAM に耐性であった。RAC-3 群においては 89 例中 8 例 (9.0%) が CAM に耐性であった。

治験薬の服薬率については, ITT 解析について全ての投与群で 95%以上であり, 投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

2.7.6.6.8 安全性の結果

(1) 有害事象発現率

安全性解析対象集団における有害事象発現率を表 2.7.6-83 に示した。投与群間で有害事象の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。全ての投与群の約 53~59%の被験者において, 少なくとも 1 つ以上の有害事象が認められた。

表 2.7.6-83 有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

	RAC-3 群	RAC-7 群	RAC-10 群	OAC-10 群	合計
有害事象発現率	56.9 (107/188)	55.9 (109/195)	52.5 (104/198)	58.9 (122/207)	56.1 (442/788)

数値は%, () 内は例数

(2) 有害事象の内訳

安全性解析対象集団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 2.7.6-84)。

各投与群において最も多く報告された胃腸障害の有害事象には, 消化不良, 下痢, 腹痛, 悪心, 鼓腸及び食欲不振が含まれた。各投与群間で発現率に有意差が認められた有害事象は, 味覚異常のみであった。味覚異常は, 10 日間の RAC 療法 (10.1%, $p=0.048$ (χ^2 検定)) 又は 10 日間の OAC 療法 (11.1%, $p=0.021$ (χ^2 検定)) に比べ 3 日間の RAC 療法 (4.8%) において有意に少なく, また 10 日間の OAC 療法 (11.1%, $p=0.049$ (χ^2 検定)) に比べ 7 日間の RAC 療法 (5.6%) において有意に少なかった。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-84 有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

	RAC-3 群 (188 例)	RAC-7 群 (195 例)	RAC-10 群 (198 例)	OAC-10 群 (207 例)
感染症および寄生虫症				
感染	10 (5.3)	4 (2.1)	7 (3.5)	5 (2.4)
尿路感染	4 (2.1)	3 (1.5)	4 (2.0)	3 (1.4)
腔カンジダ症	2 (1.1)	4 (2.1)	3 (1.5)	9 (4.3)
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	4 (1.9)
鼻炎	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
膣炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.4)
ウイルス感染	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
卵管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーブを含む)				
消化器新生物	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	0 (0.0)	4 (2.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
免疫系障害				
過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
食欲不振	9 (4.8)	5 (2.6)	6 (3.0)	7 (3.4)
低カリウム血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
食欲亢進	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害				
不安	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害				
味覚異常	9 (4.8)	11 (5.6)	20 (10.1)	23 (11.1)
頭痛	8 (4.3)	9 (4.6)	16 (8.1)	6 (2.9)
浮動性めまい	4 (2.1)	3 (1.5)	4 (2.0)	2 (1.0)
筋緊張亢進	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
傾眠	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ニューロパシー	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚減退	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

数値は例数, () 内は発現率 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-84 有害事象の内訳 (安全性解析対象集団) (つづき)

	RAC-3 群 (188 例)	RAC-7 群 (195 例)	RAC-10 群 (198 例)	OAC-10 群 (207 例)
眼障害				
弱視	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害				
耳の障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
前庭障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性眩暈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害				
動悸	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害				
高血圧	4 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
呼吸困難	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
喘息	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害				
消化不良	17 (9.0)	22 (11.3)	11 (5.6)	22 (10.6)
下痢	15 (8.0)	19 (9.7)	16 (8.1)	22 (10.6)
腹痛	15 (8.0)	11 (5.6)	15 (7.6)	17 (8.2)
悪心	12 (6.4)	14 (7.2)	8 (4.0)	15 (7.2)
鼓腸	10 (5.3)	14 (7.2)	9 (4.5)	5 (2.4)
便秘	3 (1.6)	6 (3.1)	4 (2.0)	4 (1.9)
胃炎	6 (3.2)	3 (1.5)	3 (1.5)	4 (1.9)
十二指腸炎	3 (1.6)	4 (2.1)	3 (1.5)	6 (2.9)
嘔吐	2 (1.1)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (2.9)
胃腸障害	5 (2.7)	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (1.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (2.5)	5 (2.4)
おくび	3 (1.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (1.0)
食道炎	4 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
肛門直腸障害	3 (1.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
胃潰瘍	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
出血性胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
大腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
後天性食道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
舌浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
異常便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害				
胆嚢炎	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)

数値は例数, () 内は発現率 (%)

2.7 臨床概要

表 2.7.6-84 有害事象の内訳 (安全性解析対象集団) (つづき)

	RAC-3 群 (188 例)	RAC-7 群 (195 例)	RAC-10 群 (198 例)	OAC-10 群 (207 例)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	5 (2.7)	2 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.9)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
項部硬直	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱性拘縮	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害				
尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害				
乳房うっ滞	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器分泌物	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
前立腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
精巣障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態				
疼痛	6 (3.2)	5 (2.6)	2 (1.0)	9 (4.3)
胸痛	8 (4.3)	4 (2.1)	3 (1.5)	3 (1.4)
無力症	2 (1.1)	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
ヘルニア	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)
発熱	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)
悪寒	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
注射部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
評価不能の事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査				
体重減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
C型肝炎ウイルス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
障害, 中毒および処置合併症				
損傷	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.4)

数値は例数, () 内は発現率 (%)

2.7 臨床概要

(3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の内訳を表 2.7.6-85 に示した。本治験において死亡例はなかったが、重篤な有害事象として 15 例 23 件が報告された。これらのうち、11 例で認められた重篤な有害事象は治療時に発現したものであり、その内訳は RAC-10 群で 4 例、RAC- 7 群で 3 例、RAC- 3 群で 2 例、OAC-10 群で 2 例であった。OAC-10 群の 1 例において、重篤な副作用（低ナトリウム血症、嘔吐、悪心）が報告された。

表 2.7.6-85 重篤な有害事象

被験者番号 / 性別 / 年齢	有害事象名	持続期間 (日)	重篤な有害事象の基準	程度	転帰	治験薬との因果関係
RAC-3 群						
0587001327 / 男 / 59	消化器癌	進行中	入院	中等度	未回復	関係なし
0598001472 / 男 / 53	胆嚢炎	8	入院	高度	回復	関係なし
	疼痛	2	入院	中等度	回復	関係なし
	尿閉	2	入院	中等度	回復	関係なし
0610001051 / 男 / 74	前庭障害	1.5	入院	高度	回復	関係なし
0616001429 / 男 / 63	悪心	6	入院	高度	回復	関係なし
	嘔吐	6	入院	高度	回復	関係なし
RAC-7 群						
0591001199 / 女 / 42	子宮障害	≤1	入院	中等度	回復	関係なし
0598001071 / 男 / 61	消化器癌	進行中	入院	高度	未回復	関係なし
0614002021 / 男 / 54	胸痛	1	入院	高度	回復	関係なし
0620001121 / 男 / 59	胸痛	3	入院	高度	回復	関係なし
RAC-10 群						
0593002478 / 女 / 60	腹痛	11	入院	中等度	回復	関係なし
0604001781 / 男 / 54	肺の悪性新生物	進行中	医学的に重要	高度	未回復	関係なし
0608002011 / 女 / 42	腔出血	2	入院	中等度	回復	関係なし
0610001052 / 女 / 73	浮動性めまい	5	入院	高度	回復	関係なし
	肺炎	5	入院	高度	回復	関係なし
OAC-10 群						
0607001776 / 女 / 38	消化器癌	進行中	医学的に重要	高度	未回復	関係なし
0611001163 / 男 / 37	腹痛	7	入院	高度	回復	関係なし
	胃腸炎	7	入院	高度	回復	関係なし
	大腸炎	7	入院	高度	回復	関係なし
0617001360 / 女 / 51	低ナトリウム血症	進行中	入院	高度	未回復	関係あるかもしれない
	嘔吐	1	入院	高度	回復	関係あるかもしれない
	悪心	2	入院	高度	回復	関係あるかもしれない

(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 2.7.6-86 に示した。26 例が有害事象により治験を中止した。その内訳は、RAC-3 群が 8 例、RAC-7 群が 8 例、RAC-10 群が 4 例、及び OAC-10 群が 6 例であった。治験薬の投薬を完了したが追跡調査期間で中止した症例が 4 例（被験者 ID 0587001327, 0597001223, 0598001071, 0598001187）、治験の中止に至る重篤な有害事象発現に先立ち投薬を中止した症例が 1 例（0617001360）、治療時に発現したものでない消化器癌により中止した症例が 3 例（0587001327, 0598001071, 0607001776）存在した。また、有害事象により治験薬の投与を中止したが、治験は継続した症例が 5 例存在した。

2.7 臨床概要

表 2.7.6-86 有害事象による中止例

被験者番号 / 性別 / 年齢	有害事象名	持続期間 (日)	重篤な有害事象の基準	程度	転帰	治験薬との因果関係
RAC-3 群						
0580001703 / 女 / 84	浮動性めまい	2		中等度	回復	関係あるかもしれない
	鼻炎	1	なし	高度	回復	関係あるかもしれない
	呼吸困難	≤1		軽度	回復	関係なし
0587001327 / 男 / 59	消化器癌	進行中	入院	中等度	未回復	関係なし
0597001223 / 男 / 35	肺炎	6	なし	中等度	回復	関係なし
0597001271 / 女 / 36	下痢	進行中	なし	中等度	未回復	関係あるかもしれない
	浮動性めまい	進行中	なし	中等度	未回復	関係あるかもしれない
	無力症	進行中	なし	軽度	未回復	関係あるかもしれない
0597001578 / 男 / 34	腹痛	3	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
	胸痛	3	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0597002493 / 女 / 75	腹痛	進行中	なし	中等度	未回復	関係あるかもしれない
	動悸	1	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0616001777 / 男 / 64	味覚異常	1	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
	胃腸障害	1	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
	下痢	1	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0638001793 / 女 / 24	発疹	進行中	なし	軽度	未回復	関係あるかもしれない
RAC-7 群						
0580001702 / 男 / 26	鼓腸	進行中	なし	中等度	未回復	関係なし
	消化不良	進行中	なし	中等度	未回復	関係なし
	腹痛	進行中	なし	中等度	未回復	関係なし
	消化不良	進行中	なし	中等度	未回復	関係なし
	嘔吐	1	なし	中等度	回復	多分関係あり
0587001730 / 男 / 53	過敏症	4	なし	中等度	回復	多分関係あり
0591001600 / 女 / 33	頭痛	2	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
	下痢	1	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0598001071 / 男 / 61	消化器癌	進行中	入院	高度	未回復	関係なし
0608001517 / 男 / 64	呼吸困難	3	なし	軽度	回復	関係なし
0608001660 / 女 / 84 ^{a)}	下痢	2	なし	高度	回復	関係あるかもしれない
	悪心	2	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0617001147 / 女 / 39	不安	進行中	なし	軽度	未回復	関係なし
0617002417 / 女 / 24	弱視	≤1	なし	軽度	回復	関係あるかもしれない
	浮動性めまい	≤1	なし	軽度	回復	関係あるかもしれない
RAC-10 群						
0590001409 / 女 / 61	腹痛	2.5	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0593002478 / 女 / 60	腹痛	11	入院	中等度	回復	関係なし
	嘔吐	11	なし	中等度	回復	関係なし
0598001187 / 女 / 64	C型肝炎ウイルス	進行中	なし	軽度	未回復	関係なし
0617001625 / 女 / 48	評価不能の事象	4	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
OAC-10 群						
0591001688 / 女 / 54	そう痒症	進行中	なし	中等度	未回復	関係あるかもしれない
	発疹	進行中	なし	中等度	未回復	関係あるかもしれない
	発疹	進行中	なし	中等度	未回復	関係あるかもしれない
0607001776 / 女 / 38	消化器癌	進行中	医学的に重要	高度	未回復	関係なし
0611002466 / 女 / 57	味覚異常	7	なし	軽度	回復	多分関係あり
	不安	6	なし	中等度	回復	多分関係あり
0617001226 / 女 / 19	浮動性めまい	3.5	なし	軽度	回復	関係あるかもしれない
	下痢	進行中	なし	軽度	未回復	関係あるかもしれない
	嘔吐	≤1	なし	軽度	回復	関係あるかもしれない

2.7 臨床概要

表 2.7.6-86 有害事象による中止例 (つづき)

被験者番号 / 性別 / 年齢	有害事象名	持続期間 (日)	重篤な有害事象の基準	程度	転帰	治験薬との因果関係
0617001360 / 女 / 51	低ナトリウム血症	進行中	入院	高度	未回復	関係あるかもしれない
	嘔吐	1	入院	高度	回復	関係あるかもしれない
	悪心	2	入院	高度	回復	関係あるかもしれない
	無力症	5	なし	中等度	回復	関係あるかもしれない
0622000033 / 男 / 42	悪心	1	なし	高度	回復	関係あるかもしれない
	嘔吐	1	なし	高度	回復	関係あるかもしれない

a) : 被験者 ID 0608001660 の被験者は、有害事象により治験薬の投与を中止したが最後の ¹³C-尿素呼気試験を受けたため、不完全な中止例として位置付けられた。従って、この被験者は、治験を中止していないものとして位置付けるべきであった。

(5) 臨床検査値の異常変動

血液学的検査において、投与群間でスクリーニング時の値又はスクリーニング時からエンドポイントまでの変化について、統計学的に有意な差は認められなかった。

臨床化学検査値において、投与群間でスクリーニング時の値又はスクリーニング時からエンドポイントまでの変化について、4種類の検査値で統計学的に有意な差が認められた。これらの変動は、ALT (SGPT), AST (SGOT), 血中総タンパク質及び尿酸において認められた。表 2.7.6-87 に ALT, 表 2.7.6-88 に AST についてのスクリーニング時と投与終了時の検査値の変化を示した。

ALT (SGPT) については、スクリーニング時の値からの変動は、OAC-10 群 (4.5±1.52 U/L) 及び RAC-10 群 (3.0±0.93 U/L) において大きく、RAC-3 群 (0.8±0.74 U/L) 及び RAC-7 群 (-0.1±1.26 U/L) において小さかった。しかし、治療期後の平均値及び中間値は全ての投与群において正常の範囲内であり、正常値からの上昇が認められた被験者の割合は低く (2~4%)、投与群間で同様の傾向であった。

AST (SGOT) については、スクリーニング時の値からの変動は OAC-10 群 (4.1±1.61 U/L) が最も大きく、続いて RAC-10 群 (2.1±0.51 U/L), RAC-3 群 (1.0±0.42 U/L), RAC-7 群 (0.1±0.85 U/L) の順であった。しかし、治療期後の平均値及び中間値は全ての投与群において正常の範囲内であり、正常値からの上昇が認められた被験者の割合は低く (0~3%)、投与群間で同様の傾向であった。

血中総タンパク質については、変化量は OAC-10 群における 0.0±0.02 g/dL から RAC-3 群、RAC-7 群及び RAC-10 群における -0.1±0.03 g/dL の範囲であった。これらの投与群間における差は、臨床的に有意なものではなかった。

尿酸については、変化量は RAC-10 群における 0.2±0.06 mg/dL から RAC-7 群における 0.1±0.05 mg/dL, 及び RAC-3 群と OAC-10 群における 0.0±0.05 mg/dL の範囲であった。これらの投与群間における差は、臨床的に有意なものではなかった。

表 2.7.6-87 スクリーニング時から投与終了時までの検査値の変化 (ALT)

	RAC-3 群 (188 例)	RAC-7 群 (195 例)	RAC-10 群 (198 例)	OAC-10 群 (207 例)
スクリーニング時				
平均値±標準誤差	22.2±1.15	26.4±1.87	22.2±1.10	21.1±1.11
中央値	18.0	18.0	18.0	17.0
投与終了時				
平均値±標準誤差	23.0±0.99	26.2±1.47	25.2±1.29	25.6±1.73
中央値	19.0	19.0	21.0	19.0
変化量				
平均値±標準誤差	0.8±0.74	-0.1±1.26	3.0±0.93	4.5±1.52
中央値	1.0	1.0	1.0	2.0
変化率				
正常値→高値	2%	3%	2%	4%

単位 : IU/L

2.7 臨床概要

表 2.7.6-88 スクリーニング時から投与終了時までの検査値の変化 (AST)

	RAC-3 群 (188 例)	RAC-7 群 (195 例)	RAC-10 群 (198 例)	OAC-10 群 (207 例)
スクリーニング時 平均±標準誤差 中央値	20.3±0.52 19.0	22.7±1.06 19.0	20.5±0.48 19.0	19.5±0.49 18.0
投与終了時 平均±標準誤差 中央値	21.3±0.53 20.0	22.7±0.74 20.0	22.6±0.68 20.0	23.6±1.71 20.0
変化量 平均±標準誤差 中央値	1.0±0.42 1.0	0.1±0.85 0.0	2.1±0.51 1.0	4.1±1.61 2.0
変化率 正常値→高値	3%	0%	2%	2%

単位：IU/L

(6) バイタルサイン

血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重において、各投与群間でスクリーニング時から治療終了までに統計学的に有意な変動は認められなかった。

2.7.6.6.9 結論

この治験より、*H. pylori* 除菌において、RPZ、AMPC 及び CAM の 7 日間 (RAC-7 群) 及び 10 日間 3 剤併用療法 (RAC-10 群) は同等の効果を示し、それぞれは OPZ、AMPC 及び CAM の 10 日間 3 剤併用療法 (OAC-10 群) と同等であることが示された。しかし、3 日間の RAC 療法 (RAC-3 群) は、OAC-10 群に比較して除菌率が低く、同等性は認められなかった。すなわち、RAC-7 群及び RAC-10 群の除菌率は、ITT 解析においてはそれぞれ 77% 及び 78% であり、PP 解析においてはそれぞれ 84% 及び 86% であった。一方、OAC-10 群の除菌率は、ITT 解析においては 73%、PP 解析においては 82% であった。また、RAC-3 群における除菌率は、ITT 解析においては 27%、PP 解析においては 30% であった。

4 種類の投与群全てにおいて忍容性に問題はなかった。また、OAC-10 群と比較して、RAC-3 群及び RAC-7 群において、味覚異常の発生頻度が統計学的に有意に少なかったことを除き、4 種類の投与群全てにおいて安全性に違いは認められなかった。この治験は、投与群間における個々の有害事象の発生頻度の差を示すには至らなかった。しかし、RAC-3 群及び RAC-7 群において味覚異常の発生頻度が少なかったことは、抗菌薬の投与期間の短い方が長い場合に比べ副作用の発生頻度が少ないという結果であった。

以上より、7 日間の RAC 除菌療法は 10 日間の RAC 療法及び 10 日間の OAC 療法と同等の効果を示したが、3 日間の RAC 療法には明確な効果が見られなかった。従って、7 日間の RAC 療法が *H. pylori* 除菌療法として適切であると考えられた。