

審査報告書

平成 19 年 7 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- | | |
|-----------|--|
| [販 売 名] | ①タケプロンカプセル 15、同 30
②タケプロン OD 錠 15、同 30
③オメプラール錠 10、同 20
④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg
⑤パリエット錠 10mg
⑥パセトシンカプセル、同錠 250
⑦サワシリンカプセル、同錠 250
⑧アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%
⑨フラジール内服錠
⑩アモペニキシンカプセル 250
⑪アスゾール錠 |
| [一 般 名] | ①②ランソプラゾール
③④オメプラゾール
⑤ラベプラゾールナトリウム
⑥⑦⑧⑩アモキシシリソ
⑨⑪メトロニダゾール |
| [申 請 者 名] | ①②⑧武田薬品工業株式会社
③アストラゼネカ株式会社
④三菱ウェルファーマ株式会社
⑤エーザイ株式会社
⑥協和醸酵工業株式会社
⑦アステラス製薬株式会社
⑨塙野義製薬株式会社
⑩ニプロファーマ株式会社
⑪富士製薬工業株式会社 |
| [申請年月日] | ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨平成 18 年 8 月 31 日
⑩⑪平成 19 年 3 月 19 日 |
| [剤型・含量] | ①1 カプセル中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有するカプセル
剤
②1 錠中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有する素錠 |

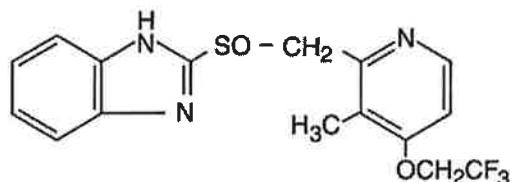
- ③1錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
 ④1錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
 ⑤1錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有するフィルムコート錠
 ⑥パセトシンカプセル：1カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）又は 250mg（力価）を含有するカプセル剤
 パセトシン錠 250：1錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有するフィルムコート錠
 ⑦サワシリンカプセル：1カプセル中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有するカプセル剤
 サワシリン錠 250：1錠中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有する素錠
 ⑧アモリンカプセル：1カプセル中にアモキシシリン 125mg（力価）又は 250mg（力価）を含有するカプセル剤
 アモリン細粒 10%：1g 中にアモキシシリン 100mg（力価）を含有する細粒

- ⑨1錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する糖衣錠
 ⑩1カプセル中にアモキシシリン 250mg（力価）を含有するカプセル剤
 ⑪1錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する糖衣錠

[申請区分] ①②③④⑤⑥⑦⑧⑩医療用医薬品（6）新用量医薬品
 ⑨⑪医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品

[化学構造]

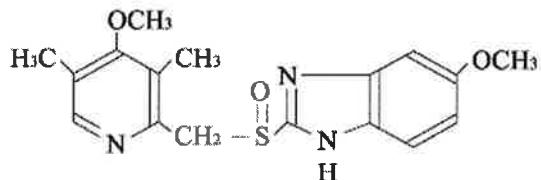
<ランソプラゾール>



分子式：C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：369.36

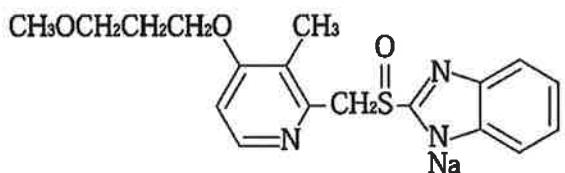
<オメプラゾール>



分子式：C₁₇H₁₉N₃O₃S

分子量：345.42

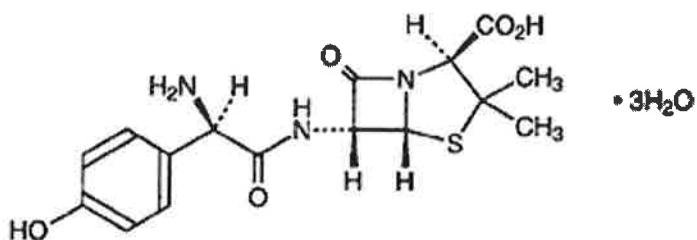
<ラベプラゾールナトリウム>



分子式 : C₁₈H₂₀N₃O₃SNa

分子量 : 381.43

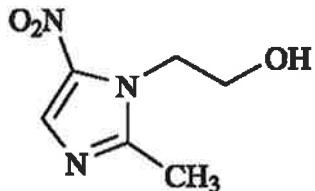
<アモキシシリソル>



分子式 : C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O

分子量 : 419.45

<メトロニダゾール>



分子式 : C₆H₉N₃O₃

分子量 : 171.15

化学名 :

<ランソプラゾール>

(日本名) (±)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]ベンズイミダゾール

(英 名) (±)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole

<オメプラゾール>

(日本名) (RS)-5-メトキシ-2- { [(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] -スルフィニル} ベンズイミダゾール

(英 名) (RS)-5-Methoxy-2- { [(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl) methyl] -sulfinyl} benzimidazole

<ラベプラゾールナトリウム>

(日本名) (±)-2-[{4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル}メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム

(英 名) (±)-sodium 2-[{4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl}methylsulfinyl]-1H-benzimidazole

<アモキシシリソ>

(日本名) (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセチルアミノ]-3,3-ジメチル-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 三水和物

(英 名) (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

<メトロニダゾール>

(日本名) 2-(2-メチル-5-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール

(英 名) 2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol

[特記事項] 平成11年2月1日付 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能・効果、用法・用量の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 7 月 5 日作成

- [販 売 名] ①タケプロンカプセル 15、同 30
②タケプロン OD 錠 15、同 30
③オメプラール錠 10、同 20
④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg
⑤パリエット錠 10mg
⑥パセトシンカプセル、同錠 250
⑦サワシリンカプセル、同錠 250
⑧アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%
⑨フラジール内服錠
⑩アモペニキシンカプセル 250
⑪アスゾール錠
- [一 般 名] ①②ランソプラゾール
③④オメプラゾール
⑤ラベプラゾールナトリウム
⑥⑦⑧⑩アモキシシリン
⑨⑪メトロニダゾール
- [申 請 者] ①②⑧武田薬品工業株式会社
③アストラゼネカ株式会社
④三菱ウェルファーマ株式会社
⑤エーザイ株式会社
⑥協和醸酵工業株式会社
⑦アステラス製薬株式会社
⑨塩野義製薬株式会社
⑩ニプロファーマ株式会社
⑪富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨平成 18 年 8 月 31 日
⑩⑪平成 19 年 3 月 19 日
- [審 査 結 果] • 提出された資料より、PPI+AMPC+MNZ による *H.pylori* 二次除菌に対する有効性は確認出来たと判断した。
• 安全性については、提出された資料においては、大きな問題は認められていないものの、承認取得後も引き続き情報収集を継続する必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

①②タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

①②タケプロンカプセル 30、タケプロン OD 錠 30

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

⑤パリエット錠 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

⑥⑦⑧⑩パセトシンカプセル、同錠 250、サワシンカプセル、同錠 250、アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%、アモペニキシンカプセル 250

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎孟腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑨⑪フラジール内服錠、アスゾール錠

トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[用法・用量]

- ①②タケプロンカプセル 15、同 30、タケプロン OD 錠 15、同 30
- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
 - ・逆流性食道炎の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。
 - ・非びらん性胃食道逆流症の場合（カプセル 15、OD 錠 15 のみ）
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。
 - ・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリントして 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリント及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリントして 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
- ・逆流性食道炎
通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 日 1 回 10～20mg を経口投与する。
- ・非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。

なお、通常、4週間までの投与とする。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリソラム及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

③④オメプラール錠20、オメプラゾン錠20mg

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。

なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。

なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリソラム及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑤パリエット錠10mg

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
- ・逆流性食道炎
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては 1 日 1 回 10mg を経口投与する。
- ・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリソルナトリウムとして 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリソルナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリソルナトリウムとして 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

⑥⑦パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリソルカプセル、同錠 250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリソルナトリウムとして、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3~4 回経口投与する。小児は 1 日 20~40mg（力価）/kg を 3~4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリソルナトリウム、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリソルナトリウムとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

・アモキシシリソルナトリウム、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリソルナトリウムとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びオメプラゾールとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

ロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びオメプラゾールとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

⑧アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3~4 回経口投与する。小児は 1 日 20~40mg（力価）/kg を 3~4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びオメプラゾールとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、メトロニ

ダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑨ フラジール内服錠

[トリコモナス症 (膣トリコモナスによる感染症)]

メトロニダゾールとして、通常、成人1クールとして、1回250mg、1日2回、10日間経口投与する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑩ アモペニキシンカプセル 250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。

きる。ただし、1回 400mg（力価）1日 2回を上限とする。

- ・アモキシシリソ、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合通常、成人にはアモキシシリソとして1回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日 2回、7日間経口投与する。

⑪アスゾール錠

[トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）]

- メトロニダゾールとして、通常、成人 1 クールとして、1回 250mg、1日 2 回、10 日間経口投与する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリソ、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg、アモキシシリソとして1回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日 2回、7日間経口投与する。

審査報告(1)

平成 19 年 6 月 4 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①タケプロンカプセル 15、同 30
②タケプロン OD 錠 15、同 30
③オメプラール錠 10、同 20
④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg
⑤パリエット錠 10mg
⑥パセトシンカプセル、同錠 250
⑦サワシリソカプセル、同錠 250
⑧アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%
⑨フラジール内服錠
⑩アモペニキシンカプセル 250
⑪アスゾール錠
- [一 般 名] ①②ランソプラゾール
③④オメプラゾール
⑤ラベプラゾールナトリウム
⑥⑦⑧⑩アモキシシリソ
⑨⑪メトロニダゾール
- [申 請 者] ①②⑧武田薬品工業株式会社
③アストラゼネカ株式会社
④三菱ウェルファーマ株式会社
⑤エーザイ株式会社
⑥協和醣酵工業株式会社
⑦アステラス製薬株式会社
⑨塩野義製薬株式会社
⑩ニプロファーマ株式会社
⑪富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨平成 18 年 8 月 31 日
⑩⑪平成 19 年 3 月 19 日
- [剤型・含量] ①1 カプセル中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有するカプセル
剤
②1 錠中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有する素錠
③1 錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
④1 錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
⑤1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有するフィルムコート
錠
⑥パセトシンカプセル：1 カプセル中にアモキシシリソ 125mg（力値）

又は 250mg (力価) を含有するカプセル剤
パセトシン錠 250 : 1錠中にアモキシシリソ 250mg (力価) を含有する
フィルムコート錠
⑦サワシリンカプセル : 1 カプセル中にアモキシシリソ 250mg (力価)
を含有するカプセル剤
サワシリン錠 250 : 1錠中にアモキシシリソ 250mg (力価) を含有する
素錠
⑧アモリンカプセル : 1 カプセル中にアモキシシリソ 125mg (力価) 又
は 250mg (力価) を含有するカプセル剤
アモリン細粒 10% : 1g 中にアモキシシリソ 100mg (力価) を含有する
細粒

⑨1錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する糖衣錠
⑩1 カプセル中にアモキシシリソ 250mg (力価) を含有するカプセル剤
⑪1錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する糖衣錠
①②タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
①②タケプロンカプセル 30、タケプロン OD 錠 30
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
③④オメプラゾール錠 10、同 20、オメプラゾン錠 10mg、同 20mg
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
⑤バリエット錠 10mg
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

⑥⑦⑧⑩パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリンカプセル、同錠 250、
アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%、アモペニキシンカプセル
250

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感

染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑨⑪フラジール内服錠、アスゾール錠

トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[申請時用法・用量]

①②タケプロンカプセル 15、同 30、タケプロン OD 錠 15、同 30

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

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

・逆流性食道炎の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。

・非びらん性胃食道逆流症の場合（カプセル 15、OD 錠 15 のみ）

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリントして 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）、アモキシシリント及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリントして 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③④オメプラール錠 10、同 20、オメプラゾン錠 10mg、同 20mg

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソルとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回400mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

プロトンポンプインヒビター（オメプラゾール又はランソプラゾール）、アモキシシリソル及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソルとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑤パリエット錠 10mg

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

・逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10mgを経口投与する。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 [プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）、アモキシシリソル及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合]

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリソルとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑥⑦パセトシンカプセル、同錠250、サワシリソルカプセル、同錠250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回400mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの中の1剤を選択する。

⑧アモリンカプセル 125、同 250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの中の1剤を選択する。

⑧アモリン細粒10%

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの中の1剤を選択する。

⑨フラジール内服錠

[トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）]

メトロニダゾールとして、通常、成人1クールとして1回250mg、1日2回、10日間経口投与する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール又はオメプラゾール）併用によるヘリコバ

クター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリ
ンとして1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3
剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回
30mg、オメプラゾールとして1回20mg及びラベプラゾールナトリ
ウムとして1回10mgの中の1剤を選択する。

⑩アモペニキシンカプセル250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリソルとして、通常成人1回250mg（力価）を1日3~4回経口投与する。小児は1日20~40mg（力価）/kgを3~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリソル、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリソルとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリソル、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリソルとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリソル、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム）併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリソルとして1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの中の1剤を選択する。

⑪アスゾール錠

[トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）]

メトロニダゾールとして、通常、成人 1 クールとして 1 回 250mg、1 日 2 回、10 日間経口投与する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリソ、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール又はラベプラゾールナトリウム）併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg、アモキシシリソとして 1 回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30mg、オメプラゾールとして 1 回 20mg 及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg の中の 1 剤を選択する。

(下線部が今回の申請箇所)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*、以下、*H.pylori*) は、主に胃粘液及び胃粘膜に生息する微好気性細菌である。1983 年に Warren と Marshall によって *H.pylori* が慢性胃炎患者の胃粘膜から初めて分離培養され、その後の研究により、*H.pylori* は胃・十二指腸潰瘍の病態に大きく関わっていることが明らかにされた。現在、*H.pylori* 除菌治療は、胃・十二指腸潰瘍の再発抑制に有用な標準的治療法と考えられている。

H.pylori 除菌治療はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) と抗菌薬 2 剤を組み合わせた 3 剤併用除菌治療が主流であり、本邦ではランソプラゾール（以下、LPZ）とアモキシシリソ（以下、AMPC）、クラリスロマイシン（以下、CAM）の 3 剤併用除菌が 2000 年 9 月に、オメプラゾール（以下、OPZ）と AMPC、CAM の 3 剤併用除菌が 2002 年 4 月に、ラベプラゾールナトリウム（以下、RPZ）と AMPC、CAM の 3 剤併用除菌が 2007 年 1 月に承認されている。しかしながら、この 3 剤による除菌では除菌を行った患者の 10~20% に除菌の不成功例が認められている。除菌失敗例における最大の原因是 CAM 耐性菌であり、二次除菌では CAM を含んだレジメンでは低い除菌率しか期待できず、CAM を含まない二次除菌のレジメンが必要となる。*H.pylori* の除菌は、感染症に対する抗菌化学療法であり、標的とする菌に対し感受性を示さない抗菌薬で治療を行うことや、過去に除菌に失敗した症例に対して、再度同じ抗菌薬で治療を行うことは適切ではない。二次除菌に関しては、一次除菌として PPI+AMPC+CAM で除菌に失敗した症例に対して、二次除菌として同じレジメンを使った場合と CAM をメトロニダゾール（以下、MNZ）に替えた場合とでは、MNZ を使用したレジメンで有意に高い二次除菌率が得られることが臨床現場でも認識されており、学会や文献等での報告も蓄積されている。しかしながら、本邦においては、経口 MNZ 製剤の効能・効果は、「トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）」のみであることから、日本ヘリコバクター学会より、*H.pylori* 二次除菌に対する PPI+AMPC+MNZ の 3 剤併用治療に係る要望書が

平成 17 年 7 月 13 日に厚生労働省医薬食品局長及び厚生労働省医政局長宛に提出されている。厚生労働省は、この要望書を受け、関連会社に対し、承認取得の可能性について検討するよう指示を行った。関連 9 社（アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、エーザイ株式会社、協和醸酵工業株式会社、塩野義製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ニプロファーマ株式会社、富士製薬工業株式会社、三菱ウェルファーマ株式会社）は、上記の指示に基づき、検討を行ったところ、①本治療法に関して、実際の医療現場で多くの使用経験が報告されていること、②国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的な根拠となり得る論文又は国際的に評価された総説等があることから、臨床試験を新たに実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号、医薬審第 104 号）」に基づき、*H.pylori* 二次除菌につき製造販売承認事項一部変更承認申請をすることは可能との判断に至り、今般の申請に至った。

2007 年 4 月現在、*H.pylori* 除菌（一次除菌又は二次除菌）に LPZ+AMPC+MNZ の 3 剤併用療法が承認されている国は、フランス、英国をはじめ世界 23 カ国であり、OPZ+AMPC+MNZ の 3 剤併用治療（一次除菌又は二次除菌）が承認されている国は、英國、スウェーデンをはじめ世界 42 カ国である。RPZ+AMPC+MNZ の 3 剤併用治療の既承認国は無いとされている。

2. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

MNZ の *H.pylori* に対する抗菌作用及びその作用機序について参考文献をもとに考察が行われた。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな臨床試験成績は提出されず、ガイドライン、教科書及び国内外における公表論文等が参考資料として提出された。機構は提出された資料に基づき、申請された効能・効

果、用法・用量の有効性、安全性、及び公知性について審査を行った。

提出された資料における *H.pylori* の除菌についての概略を以下に記載する。

(1) ガイドライン及び教科書における記載

1) 日本ヘリコバクター学会による *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン（2003年改訂版） (日本ヘリコバクター学会誌. 4(Suppl): 1-18, 2003)

二次除菌に係わる記載として、「除菌不成功の最大の原因は CAM 耐性菌であり、二次除菌においては CAM を含んだレジメンでは低い除菌率しか期待できない。そこで、CAM を含まない二次除菌のレジメンが必要となってくる。一次除菌として PPI+AMPC+CAM で除菌失敗した症例に対して、二次除菌として同じレジメンを使った場合と CAM を MNZ に替えた場合を比較した報告では、それぞれ 52.9%、81.3% の除菌率であり、MNZ を使用したレジメンで有意に高い二次除菌率であった。また、第 5 回、第 6 回日本ヘリコバクター学会における再除菌治療法のワークショップでも、二次除菌法としての PPI+AMPC+MNZ の有用性が多く報告された。さらには、MNZ 耐性菌に対しても、この治療法はある程度有効であると報告されている。以上より、PPI+AMPC+CAM で除菌が不成功に終わった場合の二次除菌や CAM 耐性菌感染例の治療法については、CAM を MNZ に替えた PPI-based triple therapy が望ましいと考えられる。」と記されている。

2) EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン（日本消化器病学会推薦、科学的根拠（evidence）に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班編、株式会社じほう、2003）

二次除菌について「初回の *H.pylori* 除菌治療に失敗した後の再除菌治療については、無作為化比較試験の報告はなく結論は得られていない。」と臨床試験が必要である旨が記載されている。

3) EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン（第 2 版）（胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編、株式会社じほう、2007）

二次除菌について「*H.pylori* 再除菌において、現在のわが国のエビデンスでは、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、アモキシシリソル（AMPC）、メトロニダゾール（MNZ）を用いた 3 剤併用が推奨される。」と記載されている。

4) The Maastricht 2-2000 Consensus Report (Aliment Pharmacol Ther, 16:167-80, 2002)

一次除菌として、PPI 又は ranitidine bismuth citrate (RBC、ラニチジンビスマス) の常用量 BID と CAM 500mg BID 及び AMPC 1000mg BID 又は MNZ 500mg BID、少なくとも 7 日間投与する 3 剤併用が推奨されている。また、二次除菌を考慮し、初回は MNZ よりも AMPC を使用することが望ましいとされている。二次除菌としては、PPI 常用量 BID、次サリチル酸ビスマス又は次クエン酸ビスマス 120mg QID、MNZ 500mg TID、及びテトラサイクリン（以下、TC）500mg QID、少なくとも 7 日間投与する 4 剤併用が推奨されている。

5) 教科書による記載

Harrison's Principles of Internal Medicine 16thed. (McGraw-Hill 2005: 1746-62) 「Peptic Ulcer

Disease and Related Disorders」の項においては、二次除菌として OPZ 20mg 又は LPZ 30mg QD、次サリチル酸ビスマス（524.8mg QID）、MNZ（250mg QID）及び TC（500mg QID）の 4 剤併用が一次除菌の次のステップとされている【機構注：同「*HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS*」の項においては、二次除菌として OPZ<20mg BID>、次サリチル酸ビスマス<524.8mg QID>、MNZ<500mg TID>及び TC<500mg QID>】。なお、米国では次サリチル酸ビスマス、MNZ、TC があらかじめパッケージ化された製剤が販売されており、当該製剤と PPI を服用する旨が記載されている。CECIL Textbook of Medicine 22nd ed. (Saunders 2004:827-34) では、PPI+AMPC+CAM で除菌不成功例については二次除菌においては CAM の使用は避けるべきであり、PPI、次サリチル酸ビスマス（1錠中 262.4mg 含有）若しくは次クエン酸ビスマス（1錠中 60mg 含有）（120mg QID）、TC（500mg QID）及び MNZ（500mg TID）の 4 剤併用、又は、Salvage therapy として OPZ（40mg TID）と AMPC（1g TID）の 2 剤併用が有効であるとされているが、この用量は PPI が通常除菌の 3 倍、AMPC が通常除菌の 2 倍量の高用量である。なお、内科学第 8 版（杉本恒明他編 朝倉書店 2003: 398-9）及び内科学書改訂第 6 版（島田馨他編 中山書店 2002: 1075）には二次除菌に関して記載されていない。

（2）公表論文等における記載

申請者は、MEDLINE、EMBASE、JDREAM-II、医学中央雑誌 WEB を使用し、2006 年 3 月までに公表されている PPI（LPZ、OPZ、又は RPZ）+AMPC+MNZ に関する文献を検索した。その結果、抽出された文献について、国内からの報告は、二次除菌に関するものに限定し、海外からの報告は Gut.、Aliment Pharmacol Ther. や J Gasrtroenterol Hepatol. 等の国際的に評価を受けている学術雑誌【機構注：申請者は、PPI+AMPC+MNZ が海外では主に一次除菌に用いられていることから、海外データは安全性を中心に評価する資料として、安全性に係わる情報量、知名度、レフリーによる採否の決定等により取捨選択を行ったと述べている。】に掲載されているものに限定して提出された。更に、日本ヘリコバクター学会の学会抄録と、アストラゼネカ社が治験依頼者となり、治験総括報告書が入手可能であった OPZ+AMPC+MNZ に関する海外臨床試験 3 試験（MACH1 試験、OPZ+AMPC+MNZ の二次除菌を検討した試験及びアジア地域で実施された OPZ+AMPC+MNZ の試験）が参考資料として提出された。その結果、LPZ+AMPC+MNZ 22 報（国内 17 報、海外 5 報）、OPZ+AMPC+MNZ 9 報（国内 6 報、海外 3 報）、RPZ+AMPC+MNZ 14 報（国内 12 報、海外 2 報）が参考資料として提出された。これらのうち、今回申請の用量・用法が使用されていた国内報告は 10 報（うち、学会抄録 6 報）であり、その概略を以下に示す。

【報告】

L-1	公表文献	J Gastroenterol. 39: 927-930, 2004
	タイトル	Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant <i>Helicobacter pylori</i> infection in a Japanese population
	対象	一次除菌不成功例 (一次除菌：PPI+AMPC+CAM、PPI は LPZ 又は OPZ) 胃潰瘍 28 例、十二指腸潰瘍 17 例、胃・十二指腸潰瘍 3 例、慢性蕁麻疹 3 例、特発性血小板減少性紫斑病 1 例、胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術後胃 1 例
	症例数	53 例
	使用薬剤	LPZ 30 mg 2 回+AMPC 750 mg 2 回+MNZ 250 mg 2 回
	投与期間	7 日間
	除菌判定	治療終了 6 週後の ¹³ C-尿素呼気試験

	成績	除菌率は 96.2% (51/53 例) であった。一次除菌失敗例における分離株で CAM 耐性 (MIC>1.0µg/mL) が 83.9% (52/62 例) に認められ、CAM 耐性例における本治療法の除菌率は 97.5% (39/40 例) であった。特記すべき有害事象は認められなかった。
L-2	公表文献	Frontiers in Gastroenterology. 9 (3) : 264-269, 2004
	タイトル	日常診療における消化性潰瘍患者の <i>H. pylori</i> 感染率と除菌の有効性に関する検討
	対象	一次除菌不成功例 (一次除菌 : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 400 mg を 1 週間)
	症例数	87 例 (①19 例、②68 例)
	使用薬剤	①LAC : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 400 mg ②LAM : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg ③①での除菌失敗例に対し②のレジメンで三次除菌
	投与期間	7 日間
	除菌判定	除菌終了後 4 週間以降に ¹³ C-尿素呼気試験 (カットオフ値は 2.5‰)
L-3	成績	LPZ 60mg + AMPC 1500mg + CAM 400mg による除菌率は 33.3% (6/18 例)、LPZ 60mg + AMPC 1500mg + MNZ 500mg による除菌率は 98.4% (63/64 例) であった。この LPZ 60mg + AMPC 1500mg + CAM 400mg で除菌できなかった 12 例のうち 11 例に対して LPZ 60mg + AMPC 1500mg + MNZ 500mg による三次除菌が実施され、10 例中 9 例 (90%) が除菌に成功した。
	公表文献	新薬と臨牀; 51 (8) : 743-745, 2002
	タイトル	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌失敗例への対応－再除菌における薬剤感受性の重要性－
	対象	一次除菌不成功で、かつ薬剤感受性試験を施行し得た症例 (一次除菌 : LPZ + AMPC + CAM 又は OPZ + AMPC + CAM を 1 週間、一部 OPZ + CAM の 2 剤併用を含む)
	症例数	18 例
	使用薬剤	LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg
	投与期間	7 日間
R-1	除菌判定	投与終了 6 週以降に組織鏡検法、迅速ウレアーゼ試験、培養法及び ¹³ C-尿素呼気試験すべての検査が陰性の場合、除菌成功と判定
	成績	除菌率は、94.4% (17/18 例) であり、CAM の感性例では 91.7% (11/12 例)、耐性例では 100% (6/6 例) の除菌率であった。
	公表文献	Aliment Pharmacol Ther. 18: 101-107, 2003
	タイトル	High-dose rabeprazole-amoxicillin versus rabeprazole-amoxicillin-metronidazole as second-line treatment after failure of the Japanese standard regimen for <i>Helicobacter pylori</i> infection
	対象	LPZ 30 mg 2 回 + AMPC 750 mg 2 回 + CAM 200 mg 2 回 7 日間後に ¹³ C-尿素呼気試験で <i>H. pylori</i> 陽性であることが確認され、同意が得られた患者。 1 カ月前に抗菌薬、H ₂ 受容体拮抗剤、PPI の投与を受けている患者、長期にわたりコルチコステロイド、NSAIDs を使用している患者、消化管手術を受けている患者等は除外した。
	症例数	123 例 (①63 例、②60 例)
	使用薬剤	①RA 群 : RPZ 20 mg 2 回 + AMPC 1000 mg 2 回 ②RAM 群 : RPZ 10 mg 2 回 + AMPC 750 mg 2 回 + MNZ 250 mg 2 回
R-1	投与期間	①14 日間、②7 日間
	除菌判定	治療終了 4 週後の ¹³ C-尿素呼気試験
R-1	成績	RA 群 63 例、RAM 群 60 例に薬剤が投与され全例が ITT (Intent to treat) 集団とされた。このうちフォローアップできなかつた RA 群 6 例、RAM 群 3 例と服薬率が 80%未満であった RA 群 1 例と RAM 群 1 例を除く各々 56 例が PPS (Per Protocol Set) 解析対象となされた。 ITT 集団における除菌率は、RA 群で 59% (37/63 例、95%信頼区間 [46.2, 71.4%])、RAM 群で 82% (49/60 例、95%信頼区間 [71.6, 91.7%]) であった。PPS 解析における RA 群と RAM 群の除菌率は、各々 66% (37/56 例、95%信頼区間 [53.3, 78.9%]) 及び 88% (49/56 例、95%信頼区間 [78.6, 96.4%]) で、いずれの解析においても RAM 群の除菌率は RA 群に比較して有意に高かった (いずれも p<0.01、【機構注 : 検定方法は特定できない】)。 また、CYP2C19 遺伝子型別に除菌率を比較したが、2 群間に有意差は認められなかつた【機構注 : 検定方法、p 値不明】。除菌率はそれぞれ、RA 群については、Homo-Ems 55% (22/40 例、95%信頼区間 [38.9, 71.1%])、Hetero-Ems : 63% (10/16

		例、95%信頼区間 [35.9, 100.0%])、PMs : 71% (5/7 例、95%信頼区間 [26.3, 100.0%]) であり、RAM 群については、Homo-Ems: 80% (28/35 例、95%信頼区間 [66.1, 93.9%])、Hetero-Ems : 81% (17/21 例、【機構注：95%信頼区間は確認できない】)、PMs : 100% (4/4 例、95%信頼区間 [62.9, 99.3%]) であった。また、CAM 耐性 (MIC>2μg/mL) についても両群で除菌率に有意差は認められず【機構注：検定方法、p 値については記載なし】、CAM 耐性の症例において、RA 群 70% (16/23 例、95%信頼区間 [49.2, 89.9%])、RAM 群 91% (20/22 例、95%信頼区間 [77.9, 100.0%]) であった。 安全性の検討で、RA 群では下痢が 8 例、RAM 群では下痢が 3 例、しびれが 1 例、悪心が 1 例に認められた。下痢による投与中止例が各群に各 1 例認められたが、いずれの有害事象も軽度であった。
--	--	---

【学会抄録】

L-4	公表文献	日本消化器病学会雑誌, 101(Suppl) : A692, 2004
	タイトル	<i>H. pylori</i> に対する再除菌治療
	対象	一次除菌不成功例 (一次除菌 : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 400 mg を 1 週間)
	症例数	85 例 (①60 例、②25 例) ①A 群 : 11 例 B 群 : 49 例 ②C 群 : 13 例 D 群 : 12 例
	使用薬剤	① A 群 (LAC) : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 800 mg B 群 (LAM) : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg ② C 群 (LAM) : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg D 群 : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + LVFX 800 mg (LVFX : レボフロキサシン)
	投与期間	7 日間
	除菌判定	投与終了 2 カ月後に培養、迅速ウレアーゼ試験、 ¹³ C-尿素呼気試験すべて陰性で除菌成功
	成績	除菌率は A 群 18.2% (2/11 例)、B 群 85.7% (42/49 例)、C 群 92.3% (12/13 例)、D 群 67.3% (8/12 例) であった。CAM 耐性の A 群 5 例、MNZ 耐性の B 群、C 群各 1 例及び LVFX 耐性の D 群 2 例は除菌不成功であった。安全性については、MNZ が投与された B 群で下痢、軟便が 4 例、舌の荒れが 2 例、C 群では、下痢、軟便が 1 例に認められた。
L-5	公表文献	日本消化器病学会雑誌, 102(Suppl) : A717, 2005
	タイトル	<i>H. pylori</i> 除菌不成功例に対する CAM (クラリスロマイシン) 耐性菌の評価および MNZ (メトロニダゾール) 使用による二次除菌の有用性
	対象	一次除菌実施 4 週以降に、 ¹³ C-尿素呼気試験又は迅速ウレアーゼで除菌不成功と判定された者 (一次除菌 : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 400 mg or 800 mg を 1 週間)
	症例数	16 例
	使用薬剤	LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg
	投与期間	7 日間
	除菌判定	投与終了 4 週以降に ¹³ C-尿素呼気試験を実施
	成績	除菌率は 87.5% (14/16 例) であった。安全性の検討では、1 例が嘔気のため投与 2 日で投与中止となった。
L-6	公表文献	日本消化器病学会雑誌, 100(Suppl) : A235, 2003
	タイトル	当院における <i>H. pylori</i> 再除菌の治療成績
	対象	一次除菌不成功例 (一次除菌 : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + CAM 800 mg を 1 週間)
	症例数	26 例 (①9 例、②17 例)
	使用薬剤	①LAM : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg ②RAM : RPZ 20 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg
	投与期間	7 日間
	除菌判定	¹³ C-尿素呼気試験
	成績	LPZ 60mg + AMPC 1500mg + MNZ 500mg の除菌率は 89% (8/9 例) であり、RPZ 20mg

		+ AMPC 1500mg + MNZ 500mg の除菌率は 94% (16/17 例) であった。
O-1	公表文献	第 9 回日本ヘリコバクター学会抄録集 : 46, 2003
	タイトル	PPI/AM による <i>H. pylori</i> 二次除菌における PPI の違いと除菌率の比較検討
	対象	一次除菌不成功例 (一次除菌 : PPI + AMPC + CAM)
	症例数	81 例 (①27 例、②26 例、③28 例)
	使用薬剤	①LAM : LPZ 60 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg ②OAM : OPZ 40 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg ③RAM : RPZ 40 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg
	投与期間	7 日間
	除菌判定	記載なし
R-2	成績	二次除菌前の薬剤感受性試験における CAM (MIC \geq 1 μ g/mL)、AMPC (MIC \geq 0.5 μ g/mL) 及び MNZ (MIC \geq 16 μ g/mL) に対する耐性率は、各々 78%、0% 及び 10% であった。除菌率は、LPZ + AMPC + MNZ 93% (25/27 例)、OPZ + AMPC + MNZ 100% (26/26 例) 及び RPZ + AMPC + MNZ 89% (25/28 例) であった。除菌不成功例であった 5 例のうち、4 例は MNZ 耐性例であった。
	公表文献	Gastroenterology. 128 (4 Suppl 2) : A-428, 2005
	タイトル	Impact of efficacies of dual therapy and triple therapy using rabeprazole for the second-line eradication therapy of <i>Helicobacter pylori</i> in Japan
	対象	一次除菌での除菌失敗例
	症例数	62 例 (①31 例、②31 例)
	使用薬剤	①RA 群 : RPZ 40 mg + AMPC 2000 mg ②RAM 群 : RPZ 20 mg + AMPC 1500 mg + MNZ 500 mg
	投与期間	①14 日間 ②7 日間
R-3	除菌判定	治療終了 8 週後の ^{13}C -尿素呼気試験
	成績	除菌率は、RA 群 77.4% (24/31 例)、RAM 群 96.8% (30/31 例) であった。CAM 耐性【機構注：定義不明】株分離例における除菌率は RA 群 77.3% (17/22 例)、RAM 群 100% (18/18 例) であった。本試験においては、いずれの群においても十分な除菌効果が得られた。
	公表文献	Gastroenterology. 128 (4 Suppl 2) : A-430, 2005
	タイトル	Dual therapy with high-dose of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin and metronidazole as the second line therapy for the cure of <i>H. pylori</i> infection
	対象	PAC での除菌失敗例
	症例数	36 例 (①18 例、②18 例)
	使用薬剤	①RA 群 : RPZ 10 mg 4 回 + AMPC 500 mg 4 回 ②RAM 群 : RPZ 10 mg 2 回 + AMPC 750 mg 2 回 + MNZ 250 mg 2 回
R-4	投与期間	① 14 日間 ② 7 日間
	除菌判定	治療終了 4 週以降の ^{13}C -尿素呼気試験
	成績	除菌率は RA 群 94.4% (17/18 例、95%信頼区間 [72.7, 99.9%])、RAM 群 100% (18/18 例、95%信頼区間 [81.5, 100%]) であり、両群間に有意差は認められなかった【機構注：検定法、p 値については記載なし】。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 公知申請の妥当性について

機構は、最近、Maastricht III が報告された (GUT published online 17 Jan, 2007; as 10.1136/gut.2006.101634) ことより、参考資料として提出している The Maastricht 2-2000 Consensus Report (Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 167-80) (以下、Maastricht II) との差異を検討した上で、MNZ を含む

3剤併用治療の位置付けも含め、海外の*H.pylori*除菌の最新の考え方について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

Maastricht IIIでは、Maastricht IIより細分化したエビデンスレベルを用いて、各種疾患の除菌適応を示している。*H.pylori*陽性であり、胃・十二指腸潰瘍を有する患者に対し、*H.pylori*除菌は、Maastricht IIIにおいて、エビデンスレベルの最も高い1a（再発抑制をエンドポイントとした無作為化比較試験のsystematic reviewあり）として分類されている。除菌について、Maastricht IIIと IIでは以下のような差異が認められる。

		Maastricht II	Maastricht III	
				エビデンスレベル
一次除菌	酸分泌抑制剤	PPI（又はRBC）	PPIのみ（RBCを削除）	記載無し
	投与期間	少なくとも7日間	7日間又は14日間 (メタアナリシス解析において14日間投与がより除菌率が高いとの結果報告あり)	記載無し
	感受性試験(CAM)	記載無し	CAM耐性が15～20%を超える地域では事前に感受性試験を実施すべき	1a
	感受性試験(MNZ)	記載無し	標準的方法が確立しておらず日常診療で実施する必要はない	1a-c
	推奨治療	PPI（又はRBC）+AMPC+CAM又はPPI（又はRBC）+MNZ+CAM	PPI+CAM+MNZ（除菌率が若干優る）、次いでPPI+AMPC+CAM	1a
二次除菌	ビスマス製剤	ビスマス製剤が使用できない場合はこれを除く3剤併用療法 PPI+ビスマス製剤+MNZ+TC	ビスマス製剤が使用可能な地域では、ビスマス製剤を含む4剤療法が最適のレジメン。ビスマス製剤が使用できない地域ではPPI+AMPC+MNZ又はPPI+TC+MNZの3剤併用療法が推奨される。	1b
	推奨治療	PPI+ビスマス製剤+MNZ+TC PPI：常用量BID、 ビスマス製剤：120mg QID、 MNZ：500mg TID、 TC：500mg QID、 少なくとも7日間	Maastrich IIに (ビスマス製剤+) PPI+AMPC+MNZを追加。用量・投与回数は規定されていない。	1b

【Maastricht IIIのエビデンスレベル】1a：無作為化コントロール試験（RCT）のsystematic review、1b：個々のRCT、1c：非コントロール試験

本コンセンサス会議は欧州からの参加者が大多数を占める会議であるが、米国及び日本を含むより広範囲な地域をカバーする内容になり、MNZを用いた*H.pylori*二次除菌が記載されたことがMaastricht IIIにおける大きな変更点と言える。

機構は、2007年4月に「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン（胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班編、第2版 2007年、株式会社じほう）」（以下、ガイドライン第2版）が発行されたことから、新たな除菌治療に対する記載の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン（2003年、初版、以下、ガイドライン初版）では、*H.pylori* 除菌の項には、我が国における再除菌について具体的な記載はされていなかった。しかしながら、ガイドライン第2版では「4.*H.pylori*除菌治療」の項に、小項目「4-4再除菌」の項が新たに設けられ、ガイドラインによる診療指針として、「*H.pylori*再除菌において、現在の我が国のエビデンスでは、プロトンポンプ阻害剤（PPI）、アモキシシリソル（AMPC）、メトロニダゾール（MNZ）を用いた3剤併用療法が推奨される」と記載された。また、フローチャートとして、「一次除菌不成功例においては、再除菌法で、80%以上の除菌率が期待されるので、再除菌を行うことが望ましい」との記載がある。

機構は、提出された資料より、公表論文等の国内報告より申請された用法・用量における国内使用実績が確認でき、成書の記載状況及び外国における承認状況から、PPI+AMPC+CAM による一次除菌不成功例に対する *H.pylori* の二次除菌として PPI+AMPC+MNZ の有効性が確認できたと考える。よって、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号、医薬審第 104 号）」の記、2（2）の条件（「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」）に該当し、医学薬学上公知であると機構は判断した。

（2）臨床的位置付けについて

1) PPI+AMPC+MNZ の一次除菌としての使用について

機構は、PPI+AMPC+MNZ を *H.pylori* 二次除菌に限定した理由について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下の通り回答した。

日本ヘリコバクター学会は、ガイドラインの中で、今回申請した PPI+AMPC+MNZ を PPI+AMPC+CAM での除菌不成功時の二次除菌としてのみ推奨している。また、同学会の要望書でも二次除菌への適応を求めており、一次除菌の適応は求めていない。本邦において、①PPI+AMPC+CAM 治療によって 80%以上の除菌率が得られており一次除菌として新たなレジメンを追加する必要性は低いと考えること、②日本ヘリコバクター学会による耐性菌サーベイランスにおいて MNZ の耐性率（MIC>8μg/mL）は 2002 年度 2.8%、2003 年度 3.3%とほとんど進行していないが、MNZ を一次除菌に用いることにより、海外で見られるような高い耐性率（先進国で 10～50%）になる事態を回避すべきと考えること、③海外で一次除菌においては PPI+AMPC+MNZ より、PPI+AMPC+CAM が高い除菌率を示していること（資料番号 L-18）から、PPI+AMPC+MNZ を一次除菌法として使用することは基本的に必要ないと考える。

機構は、*H.pylori* 除菌治療開始前に CAM 耐性が判明している患者に PPI+AMPC+MNZ を一次治療として行うことについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

CAM 耐性株分離患者に対する PPI+AMPC+CAM 治療の除菌率は約 30%と低く、CECIL

Textbook of Medicine 22nd ed. (Saunders 2004:827-34)においても、耐性が獲得された細菌に対し有効性の低い抗菌薬を用いることは妥当ではないと記載されていることより、一次除菌前にCAM耐性が明らかとなっている場合にのみPPI+AMPC+MNZを一次除菌治療として施行することは、差し支えないと考える。

機構は、以下の通り考える。

①現時点ではPPI+AMPC+CAM治療によって、MaastrichtⅢで示されているCAM耐性による除菌不成功が増加している際の達成目標除菌率である80%以上の除菌率が得られていること、②*H.pylori*感染症の診断は¹³C-尿素呼気試験又は迅速ウレアーゼ試験によって実施されることが多い、薬剤感受性試験は一般的には行われていないことから、一次除菌としてMNZを用いることは避けるべきとの判断は妥当である。しかしながら、薬剤感受性試験によりCAM耐性が明らかになっている場合には、PPI+AMPC+CAM治療では標的とする菌に対し感受性を示さない抗菌薬で治療を行うことになり、必ずしも適切な治療方法とは言えない。このような場合は、PPI+AMPC+MNZによる除菌治療が適切であるとも考えられるが、この点については、専門委員の意見も踏まえた上で判断をしたいと考える。

2) ビスマス製剤を含む4剤併用除菌治療について

機構は、海外においてはビスマス製剤を含む併用が推奨されており、海外の成書(Harrison's Principles of Internal Medicine 16thed.及びCECIL Textbook of Medicine 22nd ed.)においては、OPZ又はLPZ+次サリチル酸ビスマス+TC+MNZによる4剤併用が第一選択とされていることを踏まえ、申請された3剤併用治療にビスマス製剤を加える必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外で推奨されているビスマス製剤は、次クエン酸ビスマスをコロイド状にした colloidal bismuth subcitrate又は次サリチル酸ビスマスであり、これらのビスマス製剤は本邦においてはいずれも未承認である。日本で承認されている次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマス及び次炭酸ビスマスは、痙攣や錯乱などの長期連用時の精神神経系副作用のため、適応は下痢症のみに限られ、投与期間も重要な基本的注意において、1カ月で20日以内(1週間に5日以内)と制限されていることから、MaastrichtⅡで推奨されている7日間の投与ができない。更に、日本ヘルコバクター学会による「*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン2003年改訂版」においても、ビスマス製剤を用いた除菌治療に関する記載がないことから、ビスマス製剤を加えた4剤併用治療は本邦において確立されたものではないと考えられる。前述のガイドライン第2版で新たに追加された「再除菌」の項においても、「わが国ではビスマス製剤のほとんどとラニチジンビスマス(RBC)を用いることができないため、海外のデータ通りには実践できない」とされている。

以上のことから、海外で使用が推奨されているビスマス製剤を用いた4剤併用は本邦では実施出来ないと考えられる。

機構は、①本邦で承認されている次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマス及び次炭酸ビスマスについては、安全性の問題から1週間に5日を超える投与は出来ないとされていること、②本邦既承認のビスマス製剤については*H.pylori*除菌における使用の実績がなく、有効性も不明であること、③提出された国内の報告では、PPI+AMPC+MNZの3剤のみで十分な除菌率が得

られていることから、ビスマス製剤を用いた4剤併用を申請用法・用量としないとする申請者の判断は適切であると判断した。

(3) 用法・用量について

1) MNZ の用量について

機構は、MNZ の申請用量を 250mg BID と設定した根拠について、海外での承認用量（英国 400mg BID 又は 400mg TID、フランス 500mg BID など）と異なる理由も含め、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

本邦における MNZ のトリコモナス症に対する承認用量が 250mg BID であったことから、日本の既承認量が使用されたということが経緯であると考えるが、この用量にて、十分な有効性が得られており、この用量が適切であると考える。また、①日本ヘリコバクター学会の推奨する用法・用量では、MNZ の用量は 250mg BID、7 日間であること、②これまでに報告されたより高用量の MNZ を用いた報告の除菌率（89.6～90.8%）は、申請用法・用量である 250mg BID の除菌率と同程度であること、③さらに、申請後新たに確認された MNZ の用量検討に関する国内報告があり（*Helicobacter* 2006; 11: 152-158）、PPI+AMPC+CAM 治療で除菌不成功例 228 例を対象に PPI+AMPC+MNZ を投与し、MNZ 用量を 250mg BID と 500mg QD 及び 250mg QD 又は 250mg TID の 2 用量で有効性及び安全性を比較検討したところ、両群で *H.pylori* 除菌率に有意な差は認めず（ $p=0.876$ 、 χ^2 検定）、有害事象は MNZ 250mg BID と比較し MNZ 500mg QD 及び 250mg QD 又は 250mg TID 群に有意に高率に発現した（ $p=0.029$ 、 χ^2 検定）ことからも MNZ 1 日用量として 500mg（250mg BID）は妥当と考える。

機構は、海外と国内で MNZ の用量が異なることで、医療現場で混乱が生じることはないかという点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

今回申請の MNZ の投与量は、国内エビデンスに基づき、日本ヘリコバクター学会が推奨する 250mg BID、7 日間とした。本申請が承認されれば、申請各社は承認された用法・用量が医療現場に正しく普及するよう十分な情報伝達を行うことから、医療現場での混乱は生じないと考える。

機構は、①MNZ 250mg BID と比較し、MNZ 500mg 及び 250mg QD 又は 250mg TID では有効性は同程度であるにもかかわらず、有害事象発現率が高くなるとの報告があること、②Maastricht III に記されている CAM 耐性による除菌不成功が増加している際の達成目標除菌率である 80% を超える除菌率が得られていることから、至適用量が十分検討されているとは言い難いものの、MNZ の用量を 250mg BID とすることは臨床的に許容できるものと考える。

2) PPI+AMPC+MNZ の投与期間を 7 日間としたことについて

機構は、PPI+AMPC+MNZ の投与期間を 7 日間と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

国内エビデンスを評価した結果、日本ヘリコバクター学会の要望書に合致した 7 日間の PPI+AMPC+MNZ 治療の除菌率は、89.0～100% と高く、いずれの報告においても良好な除菌率

が得られている。また、7日間を超える投与をした際の除菌率は、10日間で92.3～95.0%、14日間で100%であった。以上より、本申請の7日間により、高い除菌率が得られており、投与期間を延長しても除菌率の明らかな向上は望めないと考えたことから、投与期間を7日間とすることは妥当であると考えた。

機構は、投与期間を延長することにより除菌率が向上する可能性はあると考えるもの、国内報告での7日間投与での除菌率は決して低くないこと、投与期間延長により副作用の発現が増加する可能性や耐性菌発現のリスクが増加する可能性も否定できないことから、現段階において投与期間を7日間とすることは適切であると考える。

(4) 有効性について

1) PPIの違いによる有効性の差異について

機構は、PPIの相違によるpHの抑制効果の相違、PPI自体の*H.pylori*に対する抗菌効果及びMNZとPPI又はAMPCの相互作用の相違が除菌率に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

pH抑制効果についてShimataniらの報告 (Dig. Dis. Sci. 2005; 50(7): 1202-1206) では、RPZ (10、20mg)、LPZ (30mg) 及びOPZ (20mg) を1日2回7日間投与した後の24時間胃内pH測定結果から、①いずれのPPIも昼間においても夜間においてもベースラインに比べpH値の上昇が認められ、PPI間に顕著な差はみられないこと、②24時間胃内pH値の1時間毎の中央値はいずれのPPIもベースラインに比較し有意に上昇が見られ、PPI間では有意な差は認められないこと、③24時間胃内pH値のpH holding timeにPPI間で顕著な差は認められないことが示唆されている。*H.pylori*除菌におけるPPI併用の主な役割は、胃内pHを高めて抗菌剤の活性を増強させることであり、pHの抑制作用に差が認められなかったことから、PPIの相違による除菌率の差は無いものと考える。

PPI自体の抗菌効果については、PPIは*in vitro*で*H.pylori*発育阻止効果を示すが、*in vivo*においてはPPI単剤では、いずれのPPIも除菌効果は認められなかつたとされている（プロトンポンプ阻害薬の抗菌作用と臨床的有用性 プロトンポンプ阻害薬のすべて 大蔵隆一/佐藤信絃著、先端医学社 p.79-82, 2002）。MNZ及びAMPCとPPIの相互作用については、一般的に、抗菌薬は酸に不安定で、その活性がpHに左右されることが知られているが、各pHに調整したリン酸緩衝液（37°C）中のAMPC、CAM、MNZの安定性は、AMPC及びCAMはpH1.2では不安定であったが、pH3以上で安定であった。一方、MNZはpHに関係なく安定であった（Pharm Res. 2001;18(5):615-621）。PPIが薬物動態学的パラメーターに及ぼす影響についてOPZで検討した報告（CTD4.3-10）では、OPZはMNZの薬物動態に影響を認めなかつた。また、申請用法・用量での有効性について、提出した参考資料においてもPPIの種類に関係なく、いずれの報告においても80%を超える有効な除菌効果が得られている。

機構は、PPIの相違による除菌率を直接比較した報告はないものの、申請者の示した文献から、PPIの相違による胃酸分泌抑制効果に差はなく、PPI自体に直接的な抗菌作用はないこと、MNZはpHに関係なく安定であり、MNZの抗菌活性は抗菌薬の感受性領域であるpH5～7付近においてpHに依存していないことが報告されていること、OPZはMNZの薬物動態学的パラメーターに影響を及ぼさないことが示されていることから、使用されるPPIの相違により除菌率に大きな差異が生じる可能性は少ないと判断する。

2) MNZ 耐性例などに対する有効性について

機構は、*H.pylori* の MNZ 耐性菌に対する PPI+AMPC+MNZ の有効性について、MNZ 耐性菌への除菌作用の機序も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

国内において申請用法・用量の MNZ を用いた *H.pylori* 3 剤併用除菌の 4 報告（資料番号 L-1、L-4、O-1、R-1）での MNZ 耐性についての検討において、MNZ の耐性率は、各々 4.8%（3/62 例、MIC>16μg/mL）、6.5%（4/62 例）、10%（8/81 例、MIC≥16μg/mL）及び 36%（13/36 例、MIC>8μg/mL）であった。また、各々の除菌率は、100%（3/3 例）、50.0%（2/4 例）、50%（4/8 例）及び 86%（症例数不明）であり、除菌率は 50.0～100% であった。以上より、MNZ 感性菌に比べて MNZ 耐性菌に対する除菌率は低いものの除菌効果は認められると考える。

機構は、トリコモナス症、嫌気性菌性感染症等により MNZ による前治療歴がある症例に対する PPI+AMPC+MNZ の二次除菌の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

今般、申請時に有効性の根拠資料として提出した文献には、トリコモナス症、嫌気性菌性感染症の治療歴に関する記載は認められなかった。*H.pylori* 陽性で MNZ 耐性及び感性の患者に対する MNZ 使用歴（8 年以上前までの調査）を検討した結果、MNZ 耐性患者の 60%（50/83 例）、MNZ 感性患者の 10%（4/42 例）に MNZ の前治療歴のあったとの報告（Ann Intern Med. 2003; 139(6): 463-469.）もあり、MNZ によりトリコモナス症、嫌気性菌性感染症等の治療を行った場合には *H.pylori* 陽性の患者が MNZ 耐性を獲得する可能性が高いと考えられる。しかし、前述のように MNZ 耐性例に対する有効性は臨床的に容認できるものであると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の回答した MNZ 耐性を検討した国内報告 4 報のうち学会抄録の 2 報（資料番号 L-4、O-1）では除菌判定方法が確認できないが、これらを除いた 2 報での除菌率は 100%（3/3 例）及び 86%（症例数不明）であり有効性は認められるものと判断する。MNZ 感性菌に比して MNZ 耐性菌に対する除菌率はやや劣るものの、PPI+AMPC+MNZ 3 剤併用治療により有効性は示されていること、日本ヘリコバクター学会耐性菌サーベイランスによる MNZ 耐性（MIC>8μg/mL）は 2～3% であることから、現時点では通常の診療において MNZ 耐性を考慮せずに、二次除菌として PPI+AMPC+MNZ 併用を行うことに問題はないと考える。

3) 二次除菌不成功例について

機構は、PPI+AMPC+MNZ での二次除菌が不成功であった症例の原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

二次除菌が不成功であった症例の主な原因是、薬剤耐性とその獲得と考えられ（資料番号 L-1）、また、二次除菌では一次除菌に比べ可能性が低いものの、低服薬コンプライアンスがその耐性獲得の原因と考えられる。服薬コンプライアンスを向上させるためには、十分に服薬指導を行う必要があると考えられる。

機構は、以下の通り考える。服薬コンプライアンスの不良が考えられるため、予め十分な服

薬指導が必要であるとする考えは理解し得るもの、*in vitro* の薬剤感受性試験結果は治療効果と相関しないという報告もあることから、薬剤耐性がその主たる原因とする申請者の見解については受け入れ難い。しかしながら、PPI+AMPC+MNZ 下での除菌不成功例や三次除菌についてはまだ十分な検討がなされておらず、除菌不成功例における服薬状況や *H.pylori* 薬剤感受性等を含めた背景因子等について、情報収集を行っていく必要があると考える。

(5) 安全性について

機構は、MNZ は、非臨床試験において発癌性が認められていることから、発癌性に関する最新の知見を整理すること、また、*H.pylori* 除菌が行われた症例における二次発癌の報告について調査し詳細を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

MNZ は WHO の一機関である IARC (International Agency for Research on Cancer) のヒトに対する発癌リスク分類において、1987 年 Group 2B (possibly carcinogenic to humans) と評価され、1998 年のリストにおいても同様の評価が行われている (WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity:An Updating of IARC Monographs,1998;Vol. 1 to 42 (Suppl 7): Pharm. Newslett., 3/4:15)。1998 年以降のヒトにおける発癌に関する報告では、retrospective な試験で、妊娠中に MNZ を服用した女性から生まれた 5 歳以下の子供（女子）328846 人の調査の結果、神経芽腫のリスクが 2.5 倍に上昇したが (Poisson regression model、relative risk 2.60、95%CI 0.89-7.59)、有意差は認めなかったと報告されている (Cancer 1998;83:1461-8)。また、日本ヘリコバクター学会で作成された「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2003 年改訂版」では、MNZ の発癌性について「MNZ の服用者で肺癌のリスクが増加したとする報告と増加は確認されなかったとする報告の両方が引用されており、短期間の投与では問題がないという考え方もあるものの注意しておく必要があろう」と注意喚起されている。今回提出した資料の中では、有害事象として膵臓癌 1 例（資料番号 L-18）、食道癌 1 例（資料番号 L-18）、腺癌 NOS1 例（資料番号 O-8）及びリンパ性白血病 1 例（海外 OPZ+AMPC+MNZ）が MNZ 投与された患者に認められているが、因果関係は否定されている。一方、アストラゼネカ株式会社が 2006 年 3 月 1 日までに入手した OAM の海外市販後の症例報告において因果関係が否定されなかった癌関連の有害事象は、結腸癌、声門癌、肝の悪性新生物が各 1 例報告されているが、いずれの報告も MNZ 投与から癌確認までの期間が 2~4 週間と短期間であり、MNZ と癌との因果関係は否定的と考える。

機構は、以下の通り考える。*H.pylori* 除菌における MNZ の曝露量（投与期間、投与量）は、既承認のトリコモナス症における曝露量を上回るものではないことから、MNZ についてこれまでに得られている安全性情報が大きく変わる可能性は低い。しかしながら、①提出された PPI + AMPC+MNZ による *H.pylori* 除菌を報告した文献において、重篤とされているものはないものの、下痢、軟便、舌の荒れ、恶心、嘔気、しづれ等の有害事象が認められていること、②提出された文献においては、安全性に関する記載が限られていること、③MNZ については、既に *H.pylori* 除菌に対し専門医により適応外使用として相当の使用実績があるとは言うものの、トリコモナス症と *H.pylori* 除菌では、その罹患患者数が大きく異なり、今回の効能・効果取得により一般臨床現場での MNZ 投与患者数の増加及び併用薬剤や投与対象の変化などが予測される

ことから、安全性については更なる情報収集が必要である。収集すべき安全性情報としては、下記のような点が挙げられるが、その他、収集すべき情報については専門委員の意見も踏まえた上で検討する。（「(6) 製造販売後の有効性・安全性に関する情報収集について」の項、参照）。

- ・ 性差の影響
- ・ 併用薬剤の影響
- ・ アルコールの影響（MNZ がアルコール脱水素酵素阻害作用を有するため）

(6) 製造販売後の有効性・安全性に関する情報収集について

機構は、製造販売後調査において、*H.pylori* の MNZ に対する耐性化に関する調査を行う必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

除菌不成功例の MNZ 耐性獲得の情報が得られたとしても、二次除菌が不成功であった患者に対し十分なエビデンスのある治療法がなく、また MNZ の耐性についての検討を行うためには内視鏡検査により生検検体を採取する必要があり、医師の負担のみならず、侵襲性や経済性の面から患者への負担が大きいことから、MNZ に対する耐性獲得に関する調査を行う必要は無いと考える。

機構は、本調査のために検体を採取することは困難であるという申請者の見解は理解し得るもの、MNZ が *H.pylori* 除菌の適応を取得することにより、antibiotic pressure が増加し、他の菌種が MNZ 耐性を獲得する可能性も否定できないことから、何らかの形で感受性調査を実施する必要があると考える。

また、機構は、上述の通り（「(5) 安全性について」の項、参照）、MNZ を含む 3 剤併用については、製造販売後に安全性を中心とする情報を収集する必要があると考えている。現在、申請者は、申請された 3 剤併用における有効性及び安全性を確認することを目的に、300 例を対象とした特定使用成績調査を計画しているが、計画の目的を明確にし、根拠に基づき目標症例数を設定する必要があり、調査計画については引き続き検討を行う必要があると考える。

III. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、PPI+AMPC+MNZ は申請された用法・用量の下で *H.pylori* の二次除菌における有効性が確認できたと判断する。安全性についても、提出された資料からみて、大きな問題はないと判断する。しかしながら、MNZ の既承認効能・効果であるトリコモナス症と *H.pylori* の二次除菌では、投与対象症例数や背景因子などに相違が考えられることから、安全性については承認取得後に情報収集する必要があると考える。

審査報告（2）

平成 19 年 7 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①タケプロンカプセル 15、同 30 ②タケプロン OD 錠 15、同 30 ③オメプラール錠 10、同 20 ④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg ⑤パリエット錠 10mg ⑥パセトシンカプセル、同錠 250 ⑦サワシリソカプセル、同錠 250 ⑧アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10% ⑨フラジール内服錠 ⑩アモペニキシンカプセル 250 ⑪アスゾール錠
[一 般 名]	①②ランソプラゾール ③④オメプラゾール ⑤ラベプラゾールナトリウム ⑥⑦⑧⑩アモキシシリソ ⑨⑪メトロニダゾール
[申 請 者]	①②⑧武田薬品工業株式会社 ③アストラゼネカ株式会社 ④三菱ウェルファーマ株式会社 ⑤エーザイ株式会社 ⑥協和醸酵工業株式会社 ⑦アステラス製薬株式会社 ⑨塩野義製薬株式会社 ⑩ニプロファーマ株式会社 ⑪富士製薬工業株式会社
[申請年月日]	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨平成 18 年 8 月 31 日 ⑩⑪平成 19 年 3 月 19 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「平成 19 年 5 月 8 日付け」「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 申請された方法以外の除菌療法について

機構は、内科学の標準的教科書である CECIL Textbook of Medicine 22nd ed. (Saunders 2004:827-34) に記載のある OPZ (40mg TID) + AMPC (1g TID) が二次除菌の選択肢となり得る可能性について専門委員に意見を求めた。

いずれの専門委員も OPZ (40mg TID) + AMPC (1g TID) の使用経験はなく、下記のような意見が述べられた。海外で報告されている PPI 2 倍量 + AMPC (1g BID) (Am J Gastroenterol. 1993; 88(4):491-495.) での除菌率は 70%程度と今回申請された MNZ を含む 3 剤除菌療法より低く、また、PPI、AMPC ともに常用量をはるかに上回る高用量投与時に安全性の懸念がある。AMPC の高用量投与時に、下痢などを含む消化器症状の有害事象が発現する可能性が高いことから、国内ではこの治療法が二次除菌の選択肢となる可能性は極めて低い。しかしながら、AMPC の投与量を変更 (1g TID) することにより、MNZ を含む二次除菌に失敗した際の再々除菌としての可能性はある。

機構は、今般申請された 3 剤併用時と OPZ (40mg TID) + AMPC (1g TID) の 2 剤併用時において同様の二次除菌効果が得られるのであれば、3 剤併用投与よりも 2 剤併用投与が推奨される治療方法であると考えた。しかしながら、本邦における使用実態は限られていること、及び、安全性の問題が懸念されることから、今般申請された 3 剤併用投与に優先して使用される二次除菌療法ではないと判断した。

(2) 公知申請の妥当性について

学会発表抄録等の国内報告や成書等の記載及び外国における承認状況から、申請された PPI + AMPC + MNZ の 3 剤併用による *H.pylori* の二次除菌は、医学薬学上公知であるとする機構の見解について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、申請された 3 剤併用投与は Maastricht IIIにおいても二次除菌として推奨されていること、海外において承認を取得していること、国内において相当数の使用実績があること、国内のみならず諸外国における学問的根拠及び臨床成績が示されていることから、医学薬学上公知であるとの意見が述べられ、機構の判断は支持された。

(3) PPI+AMPC+MNZ を二次除菌とすることについて

機構は、PPI+AMPC+MNZ の投与対象を二次除菌とすることについて、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、国内においては PPI+AMPC+MNZ の一次除菌についての報告はないこと、一次除菌前の薬剤感受性試験は一般的ではないこと、PPI+AMPC+CAM に比し除菌率がやや劣ることから Maastricht II では一次除菌の一つだった PPI+AMPC+MNZ が Maastricht III では再除菌法とされたことから、現時点では PPI+AMPC+MNZ の効能・効果を二次除菌に限定することは適切であるとの意見が述べられた。

また、機構は、一次除菌前に CAM 耐性が判明している患者を PPI+AMPC+MNZ の投与対象とする必要性について専門委員に意見を求めた。専門委員からは CAM 耐性が判明している患者に CAM を含む 3 剤併用による除菌を行うことは適切ではないと考えるもの、一次除菌前の薬剤感受性検査は臨床の現場においてはほとんど実施されておらず、現実的ではないとの意見が述べられた。

機構は、これらの意見を踏まえ、PPI+AMPC+MNZ の投与対象については二次除菌とすることが適切であると判断した。

(4) MNZ の用量について

MNZ の用法・用量については十分に検討されているとは言い難いものの、国内における使用実績は 250mg BID であること、250mg BID 投与時の除菌率はいずれも 80%を超えていることから、MNZ の用量を 250mg BID することは臨床的に許容できるとする機構の判断は専門委員により支持された。しかしながら、専門委員より、MNZ 250mg TID により 90%を超える二次除菌率が得られたという自験例もあることから、MNZ の至適用法・用量については、引き続き検討を行う必要があるとの意見も述べられた。

機構は、国内の使用実績並びに有効性から、現時点においては MNZ の用法・用量を 250mg BID することは適切であると判断するものの、至適用法・用量の追求は重要な事項の一つであることから、至適用法・用量については引き続き検討を行うよう申請者に指示をした。

申請者はこれを了承した。

(5) 安全性について

本剤使用に際し注意を喚起すべき事項並びに収集すべき安全性情報に関する機構の見解は、専門委員により支持された。

(6) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査に関する機構の見解、及びその他製造販売後調査に際し、留意しておくべき事項並びにその他必要と考えられる調査等について、専門委員に意見を求めた。

安全性情報の収集並びに MNZ に対する薬剤感受性調査の必要性について、専門委員から支持された。更に、薬剤感受性調査については、MNZ のみならず AMPC についてもその実施が必要との意見が述べられた。また、MNZ には発癌のリスクがあることから、MNZ 使用と発癌との関係についても引き続き情報収集が必要であるとの意見も述べられた。

機構は、申請者に対し、安全性調査の実施に加え、別途、実施可能な MNZ 及び AMPC 感受性調査及び MNZ と発癌との関係について文献調査等を含めて情報収集を実施するよう指示した。

申請者は、これを了承した。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、PPI、AMPC 及び CAM の 3 剤投与による *H.pylori* の除菌治療の不成功例に対する PPI+AMPC+MNZ の 3 剤併用投与の有効性・安全性は確認されたと判断する。なお、本 3 剤併用投与における PPI の役割は胃内の pH を上昇させることであり、MNZ と PPI に相互作用がないのであれば、いずれかの PPI に限定される作用ではないことから、本申請以後に承認を取得した効能・効果、用法・用量を追記した上で、下記の効能・効果、用法・用量を承認することが適切であると判断した。

[効能・効果]

①②タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

①②タケプロンカプセル 30、タケプロン OD 錠 30

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

⑤パリエット錠

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

⑥⑦⑧⑩パセトシンカプセル、同錠 250、サワシリソカプセル、同錠 250、アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%、アモペニキシンカプセル 250

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎孟腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑨⑪フラジール内服錠、アスゾール錠

トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[用法・用量]

①②タケプロンカプセル 15、同 30、タケプロン OD 錠 15、同 30

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- ・逆流性食道炎の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mgを1日1回経口投与する。なお、通常8週間までの投与とする。さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回15mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1日1回30mgを経口投与することができる。
- ・非びらん性胃食道逆流症の場合（カプセル15、OD錠15のみ）
通常、成人にはランソプラゾールとして1回15mgを1日1回経口投与する。なお、通常4週間までの投与とする。
- ・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリントして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリント及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリントして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

③④オメプラール錠10、オメプラゾン錠10mg

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- ・逆流性食道炎
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。
- ・非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回10mgを経口投与する。
なお、通常、4週間までの投与とする。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリソラム及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

③④オメプラール錠20、オメプラゾン錠20mg

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

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。
なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。
なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20mgを経口投与する。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリソラム及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリソラムとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑤パリエット錠10mg

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

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

・逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10mgを経口投与する。

・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリントして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリント及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリントして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑥⑦パセトシンカプセル、同錠250、サワシリソカプセル、同錠250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリントして、通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリント、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリントして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリント、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリントして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びオメプラゾールとして1

回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

⑧アモリンカプセル 125、同 250、同細粒 10%

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3~4 回経口投与する。小児は 1 日 20~40mg（力価）/kg を 3~4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びオメプラゾールとして 1 回 20mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

- ・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはアモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤

を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑨フラジール内服錠

[トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）]

メトロニダゾールとして、通常、成人1クールとして、1回250mg、1日2回、10日間経口投与する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑩アモペニキシンカプセル250

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリンとして、通常成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリン、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリンとして1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリソ、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはアモキシシリソとして1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑪アスゾール錠

[トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）]

メトロニダゾールとして、通常、成人1クールとして、1回250mg、1日2回、10日間経口投与する。

[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリソ、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリソとして1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部が申請時からの変更箇所）

IV. 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
〔剤型・含量〕 ⑦サワシリソカプセル	アモキシシリソ 125mg（力価）又は 250mg（力価）	アモキシシリソ 250mg（力価）
<機構における審査の概略> (1)公知申請の妥当性について	PPI+AMPC または TC+MNZ の3剤併用療法が推奨され、TC の代わりに AMPC でもよい。	PPI+AMPC+MNZ 又は PPI+TC+MNZ の3剤併用療法が推奨される。
<機構における審査の概略> (1)公知申請の妥当性について	PPI+AMPC+MNZ を追加	Maastricht II に（ビスマス製剤+） PPI+AMPC+MNZ を追加。用量・投与回数は規定されていない。
<機構における審査の概略> (1)公知申請の妥当性について	2007年2月	2007年4月
<機構における審査の概略> (3)用法・用量について 1)MNZ の用量について	400mg QID	400mg TID
<機構における審査の概略> (4)有効性について 1)PPI の違いによる有効性の差異について	(Pharm Res. 2001; 18(5):21)	(Pharm Res. 2001; 18(5):615-621)