

Ⅲ－④－14

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>							
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ラベプラゾールナトリウム</p>						
	<p>販売名</p>	<p>パリエット錠 5mg 及びパリエット錠 10mg</p>						
	<p>会社名</p>	<p>エーザイ株式会社・EA ファーマ株式会社</p>						
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児科学会 日本消化器内視鏡学会 日本消化器病学会 (選定理由) 未成年者除菌に関連するため</p>						
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p>						
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1日量を1日2回1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="667 1951 1362 2042"> <tr> <td></td> <td>15-30kg 未満</td> <td>30-40kg 未満</td> </tr> <tr> <td>ラベプラゾール</td> <td>10mg/日</td> <td>20mg/日</td> </tr> </table>			15-30kg 未満	30-40kg 未満	ラベプラゾール	10mg/日
	15-30kg 未満	30-40kg 未満						
ラベプラゾール	10mg/日	20mg/日						

		<table border="1"> <tr> <td>AMPC</td> <td>50mg/kg/日</td> <td>1500mg/日</td> </tr> <tr> <td>CAM</td> <td>15mg/kg/日</td> <td>15mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td>500mg/日(25kg 以上)</td> <td>500mg/日</td> </tr> </table>	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	MNZ	500mg/日(25kg 以上)	500mg/日
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日									
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日									
MNZ	500mg/日(25kg 以上)	500mg/日									
	<p>40 kg以上に関しては、成人用量に準じる。 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として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、アモキシシリン水和物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、小児（12歳以上）にはアモキシシリン水和物として1回50mg/kg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg（力価）、及びラベプラゾールとして1回5mg（15-30kg未満）または10mg（30-40kg未満）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p>	<p>(特記事項等)</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>									
<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 1 万 人 ＜推定方法＞ 総務省統計局での人口推定では平成25年10月現在、13歳から19才まで840.3万人の感染率5%¹⁾として42万人が<i>H. pylori</i>感染胃炎である。小児・未成年者の場合<i>H. pylori</i>感染者の半数以上はなんらかの上腹部症状を有しており²⁾、わが国では上腹部症状を有する患者の半数が病院を受診するとの報告がある³⁾。従って、<i>H. pylori</i>感染者のうち胃・十二指腸潰瘍の発症者と未成年者のうちに上腹部症状で病院を受診する割合が年間約2～3%と推定できる。その根拠は約21万人の感染者のうち半数以上である約12万人が上腹部症状を有していることになる。わが国ではそのうちの半数が病院受診するとの成績から推測すると約6万人が13歳から19歳の7年間のうちで病院を受診することになる。対象患者数は年間約1万人と計算できる。</p>										
<p>国内の承認内容（適</p>	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する） ※本要望に関連する承認内容のみ</p>										

<p>応外薬の み)</p>	<p><パリエット錠 10mg></p> <p>【効能・効果】</p> <p>下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p> <p>【用法・用量】</p> <p>ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg、アモキシシリン水和物として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。</p> <p>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物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、アモキシシリン水和物として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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p><i>H. pylori</i> 感染によって胃粘膜に慢性炎症が惹起され、炎症は除菌による介入がなければ一生涯持続する。感染経過と共に胃粘膜には萎縮や腸上皮化生が出現し、この過程で <i>H. pylori</i> 関連疾患である胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃癌などが発症する。</p> <p>胃・十二指腸潰瘍</p> <p>小児ならびに青年期のヒトが <i>H. pylori</i> 感染で胃・十二指腸潰瘍を合併すると、腹痛、吐き気、消化管出血あるいは体重増加不良などの症状がみられる⁴⁾。小児ならびに青年期において十二指腸潰瘍の 83%、胃潰瘍の 44% が <i>H. pylori</i> 感染が原因であり、成人と同様に胃・十二指腸潰瘍の原因として最も重要である⁵⁾。除菌によって胃・十二指腸潰瘍の再発を著明に抑制しないと、再発と治癒を長期に渡って繰り返す⁶⁾。</p> <p>胃 MALT リンパ腫</p> <p>未成人の発症はまれであるが、胃に限局している場合には除菌治療にて 70-80%は寛解となる⁶⁾。放置をするとやがてびまん性大型 B 細胞リンパ腫に転化する場合があります、予後が悪くなる。</p> <p>特発性血小板減少性紫斑病</p> <p><i>H. pylori</i> 陽性者の半数は除菌治療によって血小板数の上昇が得られる⁶⁾。</p>

除菌に反応しない場合はステロイド治療などに移行する。

早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

未成人の胃癌発症は *H. pylori* 感染率の減少に伴い激減している。従って未成人での対象者はまれと思われるが、内視鏡的治療を施行しないと高率に異時癌の発生が起こる⁶⁾。

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

思春期は体の成長あるいは運動により鉄分を多く必要とするので、鉄欠乏性貧血の方では *H. pylori* 感染率が高く、日常生活で不登校、食欲不振などを招く⁷⁾⁸⁾。また、*H. pylori* 感染胃炎を放置すると胃癌を含む *H. pylori* 関連疾患の発症に結びつく。わが国における *H. pylori* 未感染者に比べた現感染者の胃癌リスクは、15 倍以上（補正のため過小評価）⁹⁾、海外では 20 倍以上¹⁰⁾とされている。わが国では *H. pylori* 陰性胃癌の頻度は、分化型早期胃癌の内視鏡治療症例では 0.42%¹¹⁾、未分化型胃癌を含む内視鏡治療及び外科手術症例では 0.66%¹²⁾と報告されている。*H. pylori* 感染は、40 歳以下の若年者に生じる胃癌を含め、分化型胃癌、未分化型胃癌のいずれのリスクも上昇させる⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

国内外のガイドラインに記載され、すでに多くの治験と有効性が判明しており、可及的速やかに本邦での認可が必要である。

日本ヘリコバクター学会ガイドライン 2009⁶⁾では、*H. pylori* 除菌治療の適用を推奨度 A で *H. pylori* 感染症としている。*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけではなく、胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つ。また、除菌を強く推奨する *H. pylori* 関連疾患として、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃・慢性胃炎をあげている。除菌方法については、成人においては、PPI 1 剤に加え、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤を併用する療法（一次療法）で除菌を行い、一次療法による除菌が不成功の場合は、これに代わる治療として、一次療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した 3 剤併用療法（二次療法）が行われていることから、小児においても、同様の手順で実施すべきと考えられる。

胃・十二指腸潰瘍

H. pylori 陽性で NSAID 使用がない胃・十二指腸潰瘍では、除菌治療によって再発が抑制され、再発を繰り返す潰瘍症からの離脱ができる⁶⁾。日本消化器病学会の消化性潰瘍診療ガイドライン(2014)¹⁵⁾では、NSAIDs 使用のない *H. pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍の第一選択治療は *H. pylori* 除菌としている。日本小児科学会のガイドライン(2005)¹⁶⁾では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍を除菌適用としている。

胃 MALT リンパ腫

胃に限局している MALT リンパ腫は除菌治療にて 70-80%は寛解となり⁶⁾。寛解によって長期の良好な予後が期待できる¹⁷⁾。

特発性血小板減少性紫斑病

H. pylori 陽性者の半数は除菌治療によって血小板数の上昇が得られる⁶⁾。ガイドラインにおいても特発性血小板減少性紫斑病の第一選択とされている¹⁸⁾。

早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

除菌治療による早期胃癌内視鏡治療後の異時再発を 1/3 に抑制される¹⁹⁾²⁰⁾。

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

H. pylori 除菌によって、胃粘膜炎症の改善に伴う胃粘膜萎縮の改善効果や腸上皮化生の進展抑制効果ひいては胃癌の予防効果が期待される。*H. pylori* 除菌により、組織学的に胃の炎症所見が改善することが報告されている²¹⁾²²⁾。

H. pylori 除菌により約 1/3 に胃癌発生抑制効果が明らかとなり¹⁹⁾²⁰⁾、その抑制効果は若年での除菌がより効果的と考えられる。スナネズミでは除菌の時期が早いほど、その後の胃癌発生が強く抑制されたことが示されている²³⁾。ヒトでは、未分化癌が 80%を占める若年胃癌でも *H. pylori* 感染との関与が大きい¹⁴⁾。40 歳代以下の胃癌死亡数は *H. pylori* 感染率の低下に伴い、1970 年から 2010 年までで 6 分の 1 に減少しており²⁴⁾、若年者胃癌においても *H. pylori* 感染の影響を強く受ける。萎縮が進行する前の早い時期に除菌治療を行うほど、胃癌予防効果が高いことが示されている²⁵⁾⁻²⁸⁾。青少年期においては胃癌発生まだに長い観察期間が必要なため、ヒトでは直接証明する成績はないが、動物実験の結果から感染早期の除菌ほど胃癌予防効果は大きいと推測される。従って、29 歳までに除菌を行うと、90%以上の高い胃癌抑制効果が推測されている²⁹⁾⁻³²⁾。さらに若年者における除菌治療における経済効果も優れている試算が出ている³³⁾。

また、小児では *H. pylori* 感染と鉄欠乏性貧血の関連性が指摘されており、そのような例では除菌治療で貧血の改善が得られる。

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。) なお、4. 実施すべき試験の種類とその方法案に詳細を記載した。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	小児・青年の GERD に対して承認されているが、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助としては承認されていない。	
[欧米等 6 か国での承認内容]		
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>	
	米国	ガイドライン名	Evidence-based Guidelines From ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	(Recommendation 12) Eradication of the infection is recommended in a child with <i>H. pylori</i> infection and PUD. The indication applies also for healed ulcers or a history of PUD.
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>一次療法及び二次療法</u> First-line treatment recommendations for <i>H. pylori</i> eradication in children <input type="checkbox"/> PPI (1–2 mg/kg/day) + amoxicillin (50mg/kg/day) + metronidazole (20mg/kg/day)* <input type="checkbox"/> PPI (1–2 mg/kg/day) + amoxicillin (50mg/kg/day) + clarithromycin (20mg/kg/day)* <input type="checkbox"/> Bismuth salts (<u>bismuth subsalicylate or subcitrate</u> 8mg/kg/day) + amoxicillin (50mg/kg/day) + metronidazole (20mg/kg/day)* *Administered twice daily for 10 to 14 days <input type="checkbox"/> PPI (1–2 mg/kg/day) + amoxicillin (50mg/kg/day) for 5 days then PPI (1–2mg/kg/day) + clarithromycin(20mg/kg/day) + metronidazole (20mg/kg/day) for 5 days Maximum daily dose for amoxicillin 2000mg, for metronidazole 1000mg, for clarithromycin 1000mg/day.
		ガイドラインの根拠論文	Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N,

		Madrazo A, Megraud F, Oderda G; <i>H pylori</i> Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for <i>Helicobacter pylori</i> infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(2):230-43. ¹⁸⁾
	備考	ESPGHAN と NASPGHAN による合同のガイドライン
英国	ガイドライン名	米国と同じ
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	米国と同じ
	ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
	備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラインである。
	独国	ガイドライン名
独国	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	米国と同じ
	ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
	備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラインである。
仏国	ガイドライン名	米国と同じ
	効能・効果	米国と同じ

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	米国と同じ
		ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
		備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラインである。
	加国	ガイドライン名	米国と同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
		ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
		備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラインである。
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

米国国立衛生研究所（National Institute of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を利用して以下のように実施しました。

検索式：(children & pediatric) & Helicobacter pylori & proton pump inhibitor
 (("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND
 ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]))
 AND ("helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR ("helicobacter"[All Fields] AND
 "pylori"[All Fields]) OR "helicobacter pylori"[All Fields]) AND ("proton pump
 inhibitors"[Pharmacological Action] OR "proton pump inhibitors"[MeSH Terms] OR
 ("proton"[All Fields] AND "pump"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR
 "proton pump inhibitors"[All Fields] OR ("proton"[All Fields] AND "pump"[All
 Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "proton pump inhibitor"[All Fields])

検出文献：114

小児と *Helicobacter pylori* と PPI が組み合わせると 114 文献が抽出された。さらに、その中から海外の小児のランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）、ガイドラインならびに総説などを引用した。

医学中央雑誌を利用して以下のように実施した。

(ヘリコバクターピロリ or *Helicobacter pylori* or ヘリコバクターピロリ感染 or *Helicobacter pylori* 感染) & (プロトンポンプ阻害薬)

((("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクターピロリ/AL)) or ((*Helicobacter*/TH or *Helicobacter*/AL) and pylori/AL)) or ((ヘリコバクターピロリ感染/AL) or ((*Helicobacter*/TH or *Helicobacter*/AL) and pylori 感染/AL))) and ((小児/TH or 小児/AL) or (小児/TH or 子供/AL)) and ((PPI/TH or プロトンポンプ阻害薬/AL)

この結果、殆どの文献が症例報告であったので、国内のガイドラインならびに総説を選択し引用した。

ラベプラゾールが含まれる公表文献を以下に示した。

<海外における臨床試験等>

1) *Helicobacter pylori* treatment in children: defining a dose for rabeprazole as a part of a triple therapy regimen. J Clin Pharmacol. 2015;55(5):592-600.³⁴⁾

[概要]

ラベプラゾールの phase I 及び III 試験から得られた 336 例（1-11 歳の GERD 患者 117 例を含む）の PK データ（ラベプラゾール及び代謝物のチオエーテル体）を対象として、NONMEM を使った PoPK 解析を実施した。成人における *H. pylori* 除菌の推奨用量（米国）が 1 回 20mg 1 日 2 回であることから、シミュレーションによる小児（1-16 歳未満）に対する *H. pylori* 除菌

時の推奨1日投与量（体重別）は以下の通りとなった。

体重	6-10Kg	10-30kg	≥ 30kg
1日投与量	10mg bid	15mg bid	20mg bid

2) *Helicobacter pylori* Eradication Rate and Glycemic Control in Young Patients With Type 1 Diabetes³⁵⁾

一次療法

[概要]

H. pylori 陽性1型糖尿病患者29例(平均13.6±3.5歳、4-19歳)及び*H. pylori*陽性Dyspepsia患者(平均13.3±4.7歳、5-18歳)を対象として、*H. pylori*除菌療法が血糖コントロールに与える影響を調査した。*H. pylori*陽性者に対しては、ラベプラゾールによる標準的な3剤除菌療法を行い、6週後に¹³C-尿素呼気試験で除菌判定した(14歳未満; Rabeprazole 2 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day + clarithromycin 30 mg/kg/day、14歳以上; Rabeprazole 20mg bid + amoxicillin 1g bid + clarithromycin 250mg tid の7日間投与)。その結果、除菌率は*H. pylori*陽性1型糖尿病患者で83% (24/29)、*H. pylori*陽性Dyspepsia患者で79% (23/29)となり、両群に有意差を認めなかった。また、除菌療法の前後(前 vs 6ヵ月後)で血糖コントロールや自覚症状に有意な変化はなかった。

<日本における臨床試験等>

1) プロトンポンプ阻害薬とそのチオエーテル体のヘリコバクター・ピロリの小児患者由来臨床分離株に対する発育阻止作用³⁶⁾

[概要] (*In Vitro*の試験)

蛋白漏出性胃症、十二指腸潰瘍、胃潰瘍の小児患者(5~15歳まで)由来ヘリコバクター・ピロリ臨床分離株(12株)を用いて、プロトンポンプ阻害薬とその代謝物チオエーテル体の発育阻止効果を検討した結果、MIC値はオメプラゾール(OPZ)、ランソプラゾール(LPZ)、ラベプラゾール(RPZ)の順に小さくなった。ラベプラゾールチオエーテル体(RPZ-TH)はラベプラゾールと同じか若干小さかった。酸性(pH6)でも発育阻止作用が観察され、pH7.4に比べ若干小さくなる場合があった。このようなMIC値は成人患者由来株と非常に良く似ていた。クラリスロマイシン耐性株が存在したが、プロトンポンプ阻害薬とチオエーテル体は感受性株と同様に発育阻止効果を示した。成人患者由来株でも同様であった。

Median pH	Agents	MIC (µg/ml)					
		小児患者由来株 (12株)			成人由来株 (15株)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
7.4	OPZ	8	32	8-32	8	16	8-32
	LPZ	1	2	0.5-2	1	2	1-2
	RPZ	0.5	1	0.5-1	0.5	0.5	0.25-0.5
	RPZ-TH	0.5	1	0.5-1	0.5	0.5	0.25-0.5
6.0	OPZ	8	16	4-16	8	16	4-16

LPZ	1	1	0.5-2	0.5	1	0.25-2
RPZ	1	1	0.5-1	0.5	0.5	0.125-1
RPZ-TH	0.5	1	0.5-1	0.5	0.5	0.125-1

OPZ: Omeprazole, LPZ: Lansoprazole, RPZ: Rabeprazole, RPZ-TH: RPZ-thioether

2) Results of triple eradication therapy in Japanese children : a retrospective multicenter study³⁷⁾

一次療法及び二次療法

[概要]

日本人小児 *H. pylori* 陽性患者に対する PPI (Lansoprazole N=100, Omeprazole N=21, Rabeprazole N=1, Pantoprazole N=1)・amoxicillin・clarithromycin または metronidazole を用いた 3 剤除菌療法の結果をレトロスペクティブ (1996 年～2003 年) に解析した。合計 149 例 (平均年齢 12.6 歳) を対象とした。各薬剤の投与量は、Lansoprazole (1.0-1.5mg/kg/day, max 60mg/day) or Omeprazole (1.0-1.3mg/kg/day, max 40mg/day) + amoxicillin (40-60 mg/kg/day, max 2000mg/day) + clarithromycin (20-24mg/kg/day, max 1000mg/day) または metronidazole (10-20 mg/kg/day, max 1000mg/day) であった。

一次除菌の結果を以下に示した。PAC 療法 (77.4%) と PAM 療法 (87.5%) の除菌率に、また投与期間の違い (7 日/10 日/14 日) による除菌率に有意差は認められなかった。

・一次除菌

	PPI + Amoxicillin + clarithromycin (PAC)				PPI + Amoxicillin + metronidazole (PAM)	P value PAC vs PAM
Duration	7 days	10 days	14 days	Overall	7-14 days	
No. of Pts	50	23	42	115	8	
Eradication rate (%)	70.0	87.0	81.0	77.4	87.5	0.68

二次除菌の結果を以下に示した。(PAC→) PAM の除菌率は 100% (14/14) であった。

・二次除菌

PPI + Amoxicillin + clarithromycin (PA/PC/PAC→PAC)		PPI + Amoxicillin + metronidazole (PAC→PAM)		PPI + Amoxicillin + others* (PC/PAC/PAM→PAO)	
No. of Pts	Eradication rate (%)	No. of Pts	Eradication rate (%)	No. of Pts	Eradication rate (%)
9	77.8	14	100	3	100

*minocycline または levofloxacin または faropenem

PAC 療法を受けた患者の 13.8% に副作用が報告された (下痢 8.9%、味覚異常 4.8%、嘔吐 1.6%、皮膚発疹 0.1%)。いずれも軽度でかつ治療を中止する症例はなかった。PAM 療法を受けた患者では副作用の発現はなかった。

Amoxicillin、clarithromycin、metronidazole に対する耐性菌の発現率はそれぞれ 0%、34.7%、12.5% であった。Clarithromycin 感受例に対する PAC 療法の除菌率は 91.7% と高かったが、

Clarithromycin 耐性例に対する PAC 療法の除菌率は 40%と低かった。
H. pylori 除菌療法の成功は潰瘍の治癒や胃炎患者の症状改善との関連が認められた。また、鉄欠乏性貧血患者において、*H. pylori* 除菌療法後のヘモグロビン値は有意に改善した。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

公表文献	Aliment Pharmacol Ther 2007;25;523-536 ³⁸⁾
表題	Meta-analysis: <i>Helicobacter pylori</i> eradication treatment efficacy in children
著者名	R. KHURANA, L. FISCHBACH, N. CHIBA, S. V. VAN ZANTEN-, P. M. SHERMAN, B. A. GEORGE, K. J. GOODMAN and B. D. GOLD
概要	<p><u>一次療法及び二次療法</u></p> <p>【背景】成人の抗 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 治療薬の効果を評価するメタ・アナリシスは報告されているが、小児に関するメタ・アナリシスが不足している。</p> <p>【目的】小児を対象とした <i>H. pylori</i> の除菌療法の有効性を要約し、その治療の有効性の変化の要因を探ることにある。</p> <p>【方法】 小児の <i>H. pylori</i> 除菌試験に関する Medline、レポートの参照リストおよび学会の議事録を検索し、有効性の違いの原因を見出すために重み付けメタ回帰モデルを用いた。</p> <p>【結果】 4436 例の小児は、80 試験 (127 治療群) に組み込まれていた。全体として、小さいサンプル数および無作為化比較試験が少ないことからこれら試験の質は低かった。治療法の有効性は、投与群、治療期間、治療後の治療評価法、試験の実施場所などによって異なっている。検討されたレジメでは、nitroimidazole および amoxicillin の 2～6 週間投与、マクロライド系の clarithromycin、amoxicillin および proton pump inhibitor(PPI)の 1～2 週間投与、マクロライド系、nitroimidazole および PPI の 2 週間投与、あるいは bismuth、amoxicillin および metronidazole の 2 週間投与が先進国で最も有効である。</p> <p>【結論】 <i>H. pylori</i> の推奨療法に従い、除菌薬が投与される前に、追加として、十分に検討されたデザイン、無作為プラセボ比較試験が、薬剤耐性並びに疾患負荷が高い、開発途上国において特に必要とされる。</p>

2)

公表文献	日本臨牀 67(12): 2311-2316, 2009 ³⁹⁾
------	---

表題	治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法																														
著者名	加藤 晴一																														
概要	<p><u>一次療法及び二次療法</u></p> <p>小児の除菌療法</p> <p>小児の meta-analysis から良好な除菌率を示した除菌レジメは、 ①Nitroimidazole 系薬物 (tinidazole または metronidazole) + amoxicillin の 2 剤療法, ②PAC 療法, ③PPI+マクロライド系抗菌薬+ nitroimidazole 系薬物の 3 剤療法および④Bismuth 製剤+ amoxicillin + nitroimidazole 系薬物の 1 週間投与である。現時点では, bismuth 製剤あるいは一次除菌で metronidazole が使用できない。</p> <p><i>H. pylori</i> 除菌後の再感染率は 5 歳以上の小児で約 2%/年であるが, 5 歳未満では顕著に高い。このため, 2005 年の小児のガイドライン (治療指針) では除菌の対象は原則的に 5 歳以上としている。</p> <p>表 1 小児の 3 剤療法に用いられる主な薬剤と用量(文献⁹⁾より引用)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">プロトンポンプ阻害薬*</td> </tr> <tr> <td>lansoprazole</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>omeprazole</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td colspan="3">一次除菌</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td>50</td> <td>1,500</td> </tr> <tr> <td>clarithromycin</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td colspan="3">二次除菌</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td>50</td> <td>1,500</td> </tr> <tr> <td>metronidazole</td> <td>10-20</td> <td>1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれの薬剤も分 2 投与。 *プロトンポンプ阻害薬は一次, 二次除菌法に共通。 lansoprazole はカプセルを外し腸溶顆粒として, OD 錠は粉碎して投与可。omeprazole(腸溶錠)の粉碎投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬*			lansoprazole	1.5	60	omeprazole	1.0	40	一次除菌			amoxicillin	50	1,500	clarithromycin	20	800	二次除菌			amoxicillin	50	1,500	metronidazole	10-20	1,000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																													
プロトンポンプ阻害薬*																															
lansoprazole	1.5	60																													
omeprazole	1.0	40																													
一次除菌																															
amoxicillin	50	1,500																													
clarithromycin	20	800																													
二次除菌																															
amoxicillin	50	1,500																													
metronidazole	10-20	1,000																													

2) 総説

公表文献	日本小児科学会雑誌 2010;114(10);1487-96 ⁴⁰⁾
表題	小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染症
著者名	今野武津子
概要	<p><u>一次療法及び二次療法</u></p> <p>5 歳未満の小児ではたとえ除菌に成功してもその後の高率な <i>H. pylori</i> 再感染が報告されているため、通常除菌治療は行わない。</p> <p>除菌治療はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) とアモキシシリン (AMPC)、そして抗菌薬としてクラリスロマイシン (CAM) あるいはメトロニダゾール (MNZ) のいずれかを使用する 3 剤併用療法で行う。いずれも朝、夕食後に 1 日 2 回を 1 週間投与する。小児の除菌療法で用いられる PPI および抗菌薬は、一般に、通常量の倍量に設定されている。</p> <p>小児の除菌治療に用いられる薬剤と用量</p>

	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)
A. プロトンポンプ阻害薬		
ランソプラゾール	1.5	60
オメプラゾール	1.0	40
ラベプラゾール	0.5	20
B. 抗菌薬		
アモキシシリン	50	1500
クラリスロマイシン	20	800
メトロニダゾール	10～20	1000

3剤併用療法による副作用は、小児の約14%に認められている。しかし、そのほとんどが下痢、軟便や味覚異常などの軽度の副作用である。対策としては予め整腸剤を併用することにより下痢の予防効果がある。また、下痢が発生した場合には止痢剤を投与する。

小児では呼吸器疾患や耳鼻科疾患において、CAMをはじめとするマクロライド系の抗菌薬が頻用されているため、CAM耐性菌が増加し続けている（2007年以降50～60%）。CAM感受性の場合にはCAMを含む3剤併用のPAC療法を、CAM耐性の場合にはCAMの代わりにMNZを併用する3剤併用のPAM療法を使い分けて7日間の小児に対する除菌療法を施行した結果、全体として除菌率は93%であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497 ⁴¹⁾
表題	Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment
著者名	Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
概要	一次療法及び二次療法 初期治療は、3剤併用による1～2週間の1日2回投与が推奨されている。特にTable 3.に示すように、3つのfirst-lineの治療法が小児あるいは若年層のヒトへの適応が推奨されている。初期治療が失敗した場合、2つの他のオ

プション, 即ち 4 剤併用療法によるオプションが推奨されている。

Nitroimidazole 系薬物の *H. pylori* 耐性問題は, metronidazole を用いている療法での治療失敗の割合を増加させる原因である。

欧州における clarithromycin(過去少ない年で記載されている)への耐性率の増加は, 最終的にこの *H. pylori* 治療レジメンの有効性を阻害する可能性があった。

TABLE 3. Recommended eradication therapies for *H. pylori* disease in children

First-line options	Medications	Dosage
1	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
2	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	metronidazole	20 mg/kg/day-500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
3	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
Second-line options		
4	bismuth subsalicylate	1 tablet (262 mg) qid or 15 ml (17.6 mg/mL, qid)
	metronidazole	20 mg/kg/day-500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
	plus, an additional antibiotic: amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	or tetracycline ^a	50 mg/kg/day up to 1 g bid
5	or clarithromycin	15 mg/kg/day-500 mg bid
	ranitidine bismuth-citrate	1 tablet qid
	clarithromycin	15 mg/kg/day-500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day-500 mg bid

Initial treatment should be provided in a twice daily regimen (to enhance compliance) for 7 to 14 days.

^a Only for children 12 years of age or older. bid, twice daily; qid, four times daily.

<日本における教科書等>

1)

公表文 日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005 ¹⁶⁾

献																									
表題	小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断，治療，および管理指針																								
著者名	加藤 晴一，今野 武津子，清水 俊明，豊田 茂，田尻 仁， 奥田 真珠美，藤澤 卓爾																								
概要	<p><u>一次療法及び二次療法</u></p> <p>選択される除菌療法として，プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾールないしはオメプラゾール）とアモキシシリン，クラリスロマイシンの3剤併用療法（PAC療法）である．一般に，治療期間は7日間であるが，小児においては14日間投与を推奨する意見もある（表2）．</p> <p>除菌失敗の主な原因は <i>H. pylori</i> のクラリスロマイシン耐性である．特に小児ではクラリスロマイシン耐性株が増加しており，<i>H. pylori</i> 培養による抗菌薬感受性試験を行って治療薬剤を選択することは有用であり，PAC療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾール（10～20 mg/kg/日）に変更する3剤併用療法が有効である．</p> <p>表2 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプ阻害薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール*</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール**</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>50</td> <td>1500</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td>10-20</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* カプセルははずして腸溶顆粒として、OD錠は粉碎して投与可。 ** 腸溶錠の粉碎投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬			ランソプラゾール*	1.5	60	オメプラゾール**	1.0	40	抗菌薬			アモキシシリン	50	1500	クラリスロマイシン	20	800	メトロニダゾール	10-20	1000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																							
プロトンポンプ阻害薬																									
ランソプラゾール*	1.5	60																							
オメプラゾール**	1.0	40																							
抗菌薬																									
アモキシシリン	50	1500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
メトロニダゾール	10-20	1000																							

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):230-43. ⁴²⁾
表題	Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for <i>Helicobacter pylori</i> infection in children
著者名	Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G; <i>H. pylori</i> Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN
概要	<p>米国、英国、独国、仏国、加国</p> <p>3. In children with first-degree relatives with gastric cancer, testing for <i>H pylori</i> may be considered.</p> <p>4. In children with <u>refractory iron-deficiency anemia</u>, in which other causes have been ruled out, testing for <i>H pylori</i> infection may be considered.</p>

	<p>5. There is insufficient evidence that <i>H pylori</i> infection is causally related to otitis media, upper respiratory tract infections, periodontal disease, food allergy, sudden infant death syndrome (SIDS), <u>idiopathic thrombocytopenic purpura</u>, and short stature.</p> <p>12. In the presence of <i>H pylori</i>-positive <u>peptic ulcer disease (PUD)</u>, eradication of the organism is recommended.</p> <p>15. In <u>children who are infected with <i>H pylori</i></u> and whose first degree relative has gastric cancer, treatment may be offered.</p> <p>17. First-line eradication regimens are the following: triple therapy with a <u>PPI +amoxicillin +clarithromycin or an imidazole</u> or bismuth salts +amoxicillin +an imidazole or sequential therapy.</p> <p>19. It is recommended that the duration of triple therapy be <u>7 to 14 days</u>. Costs, compliance, and adverse effects should be taken into account.</p>
--	--

<日本におけるガイドライン等>

1)

公表文献	日本小児科学会雑誌 2005;109:1297-1300 ¹⁶⁾
表題	小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断，治療，および管理指針
著者名	加藤 晴一、今野 武津子、清水 俊明、豊田 茂、田尻 仁、 奥田 真珠美、藤澤 卓爾
概要	<p>1. 小児疾患との関連性</p> <p>(A) 消化管疾患</p> <p>1) 慢性胃炎。組織学的に診断される慢性胃炎の主因は <u><i>H. pylori</i></u> である。</p> <p>2) 胃・十二指腸潰瘍。本邦小児において、<u>十二指腸潰瘍の約 80%、胃潰瘍の約 40%は <i>H. pylori</i> 陽性</u>である。</p> <p>3) 胃 MALT リンパ腫。成人の <i>H. pylori</i> 陽性の低悪性度胃 MALT リンパ腫において、除菌成功後に 70-80%の症例に病変の退縮や消失が見られる。<u>稀ではあるが、小児においても同様の報告がある。</u></p> <p>4) 胃癌。<u><i>H. pylori</i> が重要な病原因子であることが証明されている。</u></p> <p>(B) 消化管外疾患</p> <p>1) 鉄欠乏性貧血。特に鉄剤による治療抵抗性や頻回再発例において、<u>除菌治療が有効とする報告が多い。</u></p> <p>2) 慢性 ITP。成人の <i>H. pylori</i> 陽性の慢性 ITP において、除菌成功例の約半数に血小板の部分的ないし完全回復が認められる。<u>症例数は少ないが、小児においても同様の報告が散見される。</u></p> <p>3. 除菌療法の適応疾患</p> <p>1) 胃・十二指腸潰瘍。初発・再発を問わず、<u>除菌療法が治療の第一選択である。</u></p>

	<p>2) 慢性胃炎。a)症状改善を期待し本人および両親が希望する。b)胃粘膜の萎縮が証明される。c)胃癌の家族歴を有する場合、特に除菌治療が考慮される。</p> <p>3) 胃 MALT リンパ腫。H. pylori 感染が証明されれば、除菌治療を考慮する。</p> <p>4) 鉄欠乏性貧血。鉄剤抵抗例や頻回再発例が適応である。</p> <p>5) 慢性 ITP。治療抵抗性の症例あるいは無治療で経過観察中の症例における治療選択の一つと考えられる。</p> <p>4. 除菌療法</p> <p><u>First-line 治療はプロトンポンプ阻害薬(ランソプラゾールないしオメプラゾール)、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンによる3剤併用療法で行う。(中略) 治療期間は7日間であるが、小児において14日間を推奨する意見もある。(中略) 用量は成人のものを上限として、年齢や体重に合わせて決定する。おおよその目安(最大量)は、ランソプラゾール 1.5mg/kg/日(60mg/日)、オメプラゾール 1.0mg/kg/日(40mg/日)、アモキシシリン 50mg/kg/日(1500mg/日)、クラリスロマイシン 20mg/kg/日(800mg/日)で、分2投与する。</u></p> <p>小児の除菌治療に用いられる薬剤と用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%;">用量 (mg/kg/日)</th> <th style="width: 25%;">最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. プロトンポンプ阻害薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール*</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール**</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>B. 抗菌薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>50</td> <td>1500</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td>10～20</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>*カプセルをはずして腸溶顆粒として、OD錠は粉砕して投与可。 **腸溶錠の粉砕投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	A. プロトンポンプ阻害薬			ランソプラゾール*	1.5	60	オメプラゾール**	1.0	40	B. 抗菌薬			アモキシシリン	50	1500	クラリスロマイシン	20	800	メトロニダゾール	10～20	1000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																							
A. プロトンポンプ阻害薬																									
ランソプラゾール*	1.5	60																							
オメプラゾール**	1.0	40																							
B. 抗菌薬																									
アモキシシリン	50	1500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
メトロニダゾール	10～20	1000																							

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

*H. pylori*感染胃炎を背景に様々な関連疾患が発症するが、各疾患における除菌治療の効果は異なるが、それらはすべて*H. pylori*感染症すなわち*H. pylori*感染胃炎と捉えるべきものである。わが国のヘリコバクター学会ガイドラインでは、*H. pylori*除菌は胃・十二指腸潰瘍の治療だけではなく、胃癌を始めとする*H. pylori*関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つとの理由から*H. pylori*感染症が推奨度Aとして除菌治療の対象とされている。これまでのガイドラインにおける*H. pylori*感染に伴って出現する疾患単位としての扱いから、大きな括りとして感染症と捉えるようになった。これに伴い、成人においては2013年にこれまでの疾患ごとの適応からヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が保険の適用拡大となった。小児におけるガイドラインではESPGHAN/NASPGHAN³⁴⁾やわが国のガイドライン¹⁶⁾が報告されているが、いずれも胃・十二指腸潰瘍への記載に留まっているが、成人と同様に小児・未成年者においても*H. pylori*感染者は全員が下記の理由にて除菌治療の対象となる。

① 胃潰瘍・十二指腸潰瘍

小児の十二指腸潰瘍の80%以上、胃潰瘍の40%以上が*H. pylori*感染が原因で、除菌治療によって再発が著明に抑制され治癒に至る。

② 胃 MALT リンパ腫

多くは成人に発症するが、小児においても症例の報告はある。除菌治療によって*H. pylori*陽性胃 MALT リンパ腫の70-80%は消失する。

③ 特発性血小板減少性紫斑病

除菌治療によって*H. pylori*陽性特発性血小板減少性紫斑病の50%は、血小板の増加が認められる。

④ 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

早期胃癌のほとんどは成人に発症するが、小児に発症した場合でも除菌治療によって、異時癌の発症が抑制される。

⑤ ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

小児の場合にも慢性胃炎の原因は*H. pylori*感染であり、特に鳥肌胃炎が小児における有症状の*H. pylori*感染胃炎の特徴とされる。*H. pylori*感染胃炎の除菌によって胃癌を始めとする*H. pylori*関連疾患の予防に非常に有用であり、さらには感染経路の抑制に役立つ。小児の*H. pylori*除菌は、主に5歳以下の小児期に感染が成立することから、少しでも早く除菌する方が疾病予防効果は高く、かつ将来の胃がんのリスク因子を減らすという予防効果が期待されていると考えられている。また、小児では*H. pylori*感染と鉄欠乏性貧血の関連性が指摘されており、そのような例では除菌治療で貧血の改善が得られる。

<要望用法・用量について>

下記の内外の小児ガイドラインで示されている除菌治療のプロトンポンプ阻害薬の用量は体重換算となっている¹⁶⁾³⁴⁾。しかし、現在発売されているプロトンポンプ阻害薬の特

徴から体重換算による用量は現実的には不可能である。以下に理由を記載する。

- 1) プロトンポンプ阻害薬はプロドラッグで酸の暴露を受けて活性体となる。胃内で酸の暴露を受けて活性体となると失活して効果を発揮できない。そのためすべてのプロトンポンプ阻害薬は腸溶剤として、胃内で溶解しないように表面がコーティングされた剤型となっている。
- 2) パリエット錠剤、オメプラール錠剤は粉砕によって腸溶剤の特性を失い薬効消失となるので、粉砕は不可である。
- 3) タケプロンはカプセルと OD 錠があるが、脱カプセルおよび OD 錠を粉砕して、腸溶性の細粒として用いることは考えられるが、そのような使用は承認されていない。社内資料には、「カプセルをはずしてすぐ服用することは製剤上の大きな問題はないと考えられます。ただし、顆粒は嚙まないようにご注意ください。」との記載がある。一方、後発品であるランソプラゾールカプセル 15mg 「JG」の脱カプセル後の安定性試験では、全ての条件において規格内の性状の変化が認められ、脱カプセル後は速やかに使用することが望ましいとされている（ランソプラゾールカプセル 15mg 「JG」の脱カプセル後の安定性に関する資料）。
- 4) 以上のことから、脱カプセルや粉砕による処方、特定の薬剤の一定の条件下でしか行えないので、保険適用の面からは現実的ではない。

海外で 4 歳を超える小児及び青年の除菌治療として保険適用となっているオメプラゾールの承認用量は、欧米のガイドラインの推奨量とは異なり、保険適用の承認用量は体重換算になっていない。従って、今回の申請に際してプロトンポンプ阻害薬の推奨量は、海外で 4 歳を超える小児及び青年に保険適用となっているオメプラゾールの承認用量(オメプラゾールの申請書)とこれまでの体重換算を用いていない報告例³⁶⁾³⁷⁾⁻⁴⁰⁾を参照にして、1 回当たりの用量は 15-30kg 未満でオメプラール 10mg と 30-40kg 未満でオメプラール 20mg とした。タケプロン、パリエットの用量については、成人での標準用量（オメプラール 40mg/日、タケプロン 60mg/日、パリエット 20mg/日）を基に比例計算して算出した。これらの用量は内外のガイドラインの 1 回当たりの推奨用量と当然一致はしないが、用量に大きな隔たりは起こっていない¹⁶⁾³⁴⁾。

また、下記のがが国の小児ガイドラインで示されている除菌治療のクラリスロマイシンの用量は 20mg/kg/日で推奨されている。しかし、わが国でのクラリスロマイシン小児用製剤の承認内容は 15mg/kg/日である。クラリスロマイシン 15mg/kg/日の国内外の成績が報告されており、20mg/kg/日と変わりがない成績であるので、今回の申請に際しては 15mg/kg/日とした。

小児の除菌治療に用いられる薬剤と用量（本邦）

	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)
C. プロトンポンプ阻害薬		
ランソプラゾール	1.5	60
オメプラゾール	1.0	40

ラベプラゾール	0.5	20
D. 抗菌薬		
アモキシシリン	50	1500
クラリスロマイシン	20	800
メトロニダゾール	10～20	1000

1) 一次除菌

ランソプラゾールの類薬であるオメプラゾールは、海外で4歳を超える小児及び青年の除菌治療として保険適用となっているが、その1回当たりの承認用量は15-30kgで10mg、31kg以上で20mgと設定されている。わが国の成人における除菌治療時の1回当たりの承認用量はオメプラールで20mg、ラベプラゾールで10mgであり、これにより比例計算するとランソプラゾールの1回当たりの投与量は、15-30kgで10mg、31kg以上で20mgと計算される。海外で算出³⁴⁾された小児（1歳≦年齢<16歳）における除菌時使用されるラベプラゾール用量（30kg未満10mg～15mg/、30kg以上20mg）も参照にした。

また、米国における小児GERD1日用量は、体重15kg以上で10mg、12歳以上で20mgである。また同様に小児GERD維持療法は15kg以上では1日用量10mgと報告されている⁴³⁾。日本の除菌療法におけるラベプラゾール1回投与量=GERDの治療1日用量であることから、体重15kg以上で除菌1日用量10mg、12歳以上（体重約30kg以上）で除菌1日用量20mgが日本における小児除菌用量と考えられた。

海外での小児ガイドラインの除菌レジメンではPPIと記載されているが、除菌治療におけるPPI併用の意義を考慮すると、オメプラール（オメプラゾール）、タケプロン（ランソプラゾール）、パリエット（ラベプラゾール）などすべてのPPIが推奨されていることになる。国内外の報告にはそれぞれの薬剤を用いた小児除菌の報告がなされている。

クラリスロマイシンの用量は、(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況において記載した国内外におけるガイドライン等では、20mg/kg/日で推奨されている。しかし、クラリスロマイシン小児用製剤の承認内容は15mg/kg/日であるので、承認用量に合わせた。

2) 二次除菌

一次除菌に失敗した小児（12歳以上）に対して、アモキシシリン水和物として1回25mg/kg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg（力価）との三剤1週間療法が行われる。上記と同様にラベプラゾールの1回当たりの投与量は、15-30kgで10mg、31kg以上で20mgと計算される。

	15-30kg 未満	30-40kg 未満
ラベプラゾール	10mg/日	20mg/日
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日

CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日
MNZ	500mg/日(25kg以上)	500mg/日

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

一次除菌および二次除菌とも安全性の確認については同様の対応であり、下記の対策が施行されている。

1) 安全性の確認

日本ヘリコバクター学会では現在、中学生、高校生に対するヘリコバクターピロリ菌除菌症例についての全国前向き調査を行っている。これは *H. pylori* 除菌治療を受ける中学生、

高校生の症例登録を prospective に観察するもので、*H. pylori* 除菌治療のレジメ別の除菌成功率、副作用などを解析することにより、未成年者における除菌治療の安全性を確認することを目的としている。*H. pylori* 除菌治療を受ける中学生、高校生を対象に、登録時背景疾患及び除菌治療の内容、服薬率、副作用、除菌率の確認、除菌治療の薬剤毎の除菌率、副作用、重篤な副作用の頻度、内容、治療と転帰について、学会のホームページを介して、Web 登録を行う。日本ヘリコバクター学会の会員に広く呼び掛けて行っているが、会員以外からの登録を妨げるものではない。

<http://www.jshr-pylori.jp/>

UMIN000015643

日本ヘリコバクター学会倫理委員会承認：HP-IRB-2014-2

北海道大学病院 臨床研究番号：自 014-0014

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

- 1) Akamatsu T, Ichikawa S, Okudaira S, et al. Introduction of an examination and treatment for *Helicobacter pylori* infection in high school health screening. J Gastroenterol. 2011 Dec;46(12):1353-60.
- 2) Montes M, Villalon FN, Eizaguirre FJ, et al. *Helicobacter pylori* Infection in Children. Antimicrobial Resistance and Treatment Response. Helicobacter. 2015 Jun;20(3):169-75.
- 3) Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;231:20-8.
- 4) 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集：表題 胃・十二指腸潰瘍 著者名 今野武津子. 胃・十二指腸潰瘍
- 5) Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol. 2004 Aug;39(8):734-8.
- 6) Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter. 15:1-20. 2010
- 7) Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. PLoS One. 2013 Jul 4;8(7):e68833.
- 8) Choe YH, Kim SK, and Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. Arch Dis Child. 2003 Feb;88(2):178.
- 9) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the

- development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
- 10) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121: 784-91.
 - 11) Ono S, Kato M, Suzuki M, Ishigaki S, Takahashi M, Haneda M, Mabe K, Shimizu Y. Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy *Digestion*. 2012; 86:59-65.
 - 12) Matsuo T, Ito M, Takata S et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter*. 16:415-419, 2011.
 - 13) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric cancer among young adults. *Cancer* 75:2789-93, 1995.
 - 14) Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, et al. Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:774-9.
 - 15) 消化性潰瘍診療ガイドライン. 2009年, 日本消化器病学会編 南江堂
 - 16) 加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 藤澤 卓爾. 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針. *日本小児科学会雑誌* 109 : 1297-1300, 2005
 - 17) Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *H. pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012; 61: 507-513.
 - 18) 藤村欣吾、宮川義隆、倉田義之他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド. *臨床血液* 2012; 53: 433-442.
 - 19) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al.; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008
 - 20) Yoon SB, Park JM, Lim CH et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: A meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19: 243-8.
 - 21) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *H. pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996; 1:52-56.
 - 22) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2012; 47 (4): 394-403.
 - 23) Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci*. 94: 235-239, 2003.
 - 24) 厚生労働省人口動態統計.

- 25) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 42 (Suppl 17): 21-27, 2007.
- 26) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:187-94.
- 27) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64:1353-67.
- 28) Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter*. 2008;13: 278-81.
- 29) IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014 (IARC Working Group Reports, No. 8).
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.ph>.
- 30) Asaka M, Kato M, and Graham DY.. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter*. 2010 Dec;15(6):486-90
- 31) Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer*. 2013;132:1272-6.
- 32) Asaka M, Kato M, and Sakamoto N.. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):1-8.
- 33) 代表加藤元嗣;厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究 (平成 22-24 年度)
- 34) Kimko H, Thyssen A, Mould DR, Mannaert E, Treem WR. *Helicobacter pylori* treatment in children: defining a dose for rabeprazole as a part of a triple therapy regimen. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):592-600.
- 35) Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Schiavino A, Cammarota G, Pignataro G, Petrucci S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):422-5.
- 36) 種池郁恵、田村有紀子、清水俊明、山城雄一郎、豊田茂、山本達男. プロトンポンプ阻害薬とそのチオエーテル体のヘリコバクター・ピロリの小児患者由来臨床分離株に対する発育阻止作用. *感染症学雑誌*. 2000;74(7):601-2.
- 37) Kato S, Konno M, Maisawa S, Tajiri H, Yoshimura N, Shimizu T, Toyoda S, Nakayama Y, Iinuma K. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol*. 2004;39(9):838-43.
- 38) Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25; 523-536
- 39) 加藤晴一、治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法。日本臨床 67(12): 2311-2316, 2009

- 40) 今野武津子. 総説 小児の *Helicobacter pylori* 感染症. 日本小児科学会雑誌. 2010;114(10):1487-96.
- 41) Gold BD, Colletti RB, Abbott M, et al. Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition *Helicobacter pylori* Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000;31:490-7.
- 42) Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al.; *H pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):230-43.
- 43) Haddad I, Kierkus J, Tron E, et al.; Maintenance of efficacy and safety of rabeprazole in children with endoscopically proven GERD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr;58(4):510-7.