

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-246
	成分名 (一般名)	メトロニダゾール
	販売名	フラジール
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする.)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する.)	
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する.)	<i>Helicobacter pylori</i> 1次除菌療法が失敗した場合、通常、小児にはランソプラゾールとして、0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1回5-10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する
	備考 (該当する場合はチェックする.)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input 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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する.)</p>	<p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 小児の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 陽性を示す胃十二指腸潰瘍患者における日常生活は、不登校、食思不振、避難血などの二次的に多くの障害を招いている.</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 欧米先進国と同様に日本でも衛生状況が良く、国内の小児 <i>H. pylori</i> 感染率はさほど高くないため、<i>H. pylori</i> の診断あるいは除菌は必要であるが、小児感染者について可及的速やかに除菌する必要性はないと考える.</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載.

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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.)</p>	<p><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 type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1406 1383 2022"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																														
米国	販売名 (企業名)	承認なし																													
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														
英国	販売名 (企業名)	承認なし																													
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														
独国	販売名 (企業名)	承認なし																													
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														

	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<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 type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	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	
	英国	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	
	独国	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	
仏国		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	
加国		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	<p>要望内容とは異なるが、下記を記載する。 Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the management of <i>Helicobacter pylori</i> - An evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for <i>H pylori</i> infection. (効能・効果) 小児の <i>Helicobacter pylori</i> 除菌 (用法・用量) First-line 療法として、3 剤併用療法 (PPI と 2 抗菌薬 (clarithromycin + amoxicillin or metronidazole)) の 1 日 2 回, 14 日間投与とする。なお、本文中では具体的な各薬物の投与量は明記されていない。 (根拠文献)</p> <p>1.Hunt RH, Thompson ABR. Consensus conference participants. Canadian <i>Helicobacter pylori</i> consensus conference. Can J Gastroenterol 1998;12:31-41. 2.Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short</p>

			versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2000;14:603-9.
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		要望内容とは異なるが、下記を記載する. <i>Helicobacter pylori</i> The latest in diagnosis and treatment (効能・効果) 小児の <i>H. pylori</i> 感染 (用法・用量) 小児の用法・用量の記載無し (根拠論文) <i>Helicobacter pylori</i> The latest in diagnosis and treatment <i>Australian Family Physician</i> Vol. 37, No. 8, August 2008, 608-612

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>

<文献の検索方法>

- 1) 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た.

This message contains search results from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the U.S. National Library of Medicine (NLM). Do not reply directly to this message

Sent on: Thu Jul 28 01:38:42 2011

Search: ((metronidazole[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) OR (metronidazole[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields] OR "flagyl"[All Fields])) AND ((child[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR (Childhood[Journal] OR "childhood"[All Fields]) OR (infant[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) OR (pediatrics[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR offspring[All Fields] OR kids[All Fields]) AND (((("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields]) AND ("instrumentation"[Subheading] OR "instrumentation"[All Fields] OR "apparatus"[All Fields])) OR (("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields]) AND ("Organ"[Journal] OR "organ"[All Fields])) OR (digestive system[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields]) OR (digestion[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields]) OR gastrointestinal[All Fields])

この結果、**199件**が抽出でき、海外の臨床試験報告、ガイドラインならびにレビューを選択し引用した。

2) 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) & (メトロニダゾール or フラジール)
(((("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 ((Metronidazole/TH or メトロニダゾール/AL) or (Metronidazole/TH or フラジール/AL))

この結果、**50件**が抽出でき、国内の臨床試験報告を選択し引用した。

(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) & (ガイドライン or ガイダンス)
(((("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 ((ガイドライン/TH or ガイドライン/AL) or (ガイダンス/AL))

この結果, **39 件**が抽出でき, 国内のガイドラインならびにレビューを選択し引用した.

<海外における臨床試験等>

1) 無作為化比較試験等の公表論文

文献番号	1
公表文献	Helicobacter 13: 550-556, 2008
表題	Evaluation of Two Triple-Therapy Regimens with Metronidazole or Clarithromycin for the Eradication of <i>H. pylori</i> infection in Vietnamese Children: a Randomized, Double-Blind Clinical Trial
著者名	Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, Thi Thu Ha Hoang, Dac Cam Phung, Mikael Sorberg and Marta Granstrom

【背景】開発途上国における小児の推奨できる *H. pylori* 除菌療法を検討する必要がある. この治験では 2 つの 3 剤併用療法を比較した.
 【治験デザイン】無作為化二重盲検比較試験
 【方法】
 対象: *H. pylori* 感染の 3~15 歳の小児 238 例 (平均 8.6 歳)
 処置: 下記の表に示すように 4 群に分けた.

治療	LAM 処方		LAC 処方	
	2 週間 13~22kg	2 週間 ≥23~<45kg	2 週間 13~22kg	2 週間 ≥23~<45kg
PPI	Lansoprazole 15 mg 1 日 1 回	Lansoprazole 15 mg 1 日 1 回	Lansoprazole 15 mg 1 日 1 回	Lansoprazole 15 mg 1 日 1 回
抗菌薬 1	Amoxicillin 500 mg x 2	Amoxicillin 750 mg x 2	Amoxicillin 500 mg x 2	Amoxicillin 750 mg x 2
抗菌薬 2	Metronidazole 250 mg x 2	Metronidazole 500 mg x 2	Clarithromycin 250 mg 1 日 1 回	Clarithromycin 250 mg x 2

H. pylori の検出は, 培養法と便中モノクローナル抗体法を用いて評価した. 各々の併用療法の副作用はアンケート用紙で調査した.

【結果 (有効性)】

Metronidazole 含有処方の除菌率は 62.1%, clarithromycin 含有処方では 54.7%を示した. 除菌率において, 年長の小児 (≥23kg) のほう (70.9%) が年少の小児 (<23kg, 45.7%) より高値を示した.

年長の小児 (≥23kg, n=117) の中では, metronidazole 含有処方が 69.5%の除菌率を, clarithromycin 含有処方が 72.4%の除菌率を示した.

【結果 (安全性)】

有害事象による投与を中止した症例は認められなかった. 一般的な副作用は下記の表に示す. 両投与群で副作用の発現の差がなく, 軽度かつ治験から脱落するほどではなかった.

副作用	(%)
頭痛	11.8
下痢	11.3
めまい	9.2
腹痛	8.0
嘔吐	5.9

2 つの処方による *H. pylori* 除菌率は同程度であった. 両者の中で除菌率の違いが認められたのは, 体重差であり, より年少の小児での除菌率が

低値であった.

文献番号	2
公表文献	Gastroenterology 2005; 129(5): 1414-1419
表題	Improved Efficacy of 10-Day Sequential Treatment for <i>Helicobacter pylori</i> Eradication in Children: A Randomized Trial
著者名	Ruggiero Francavilla, Elena Lionetti, Stefania Paola Castellaneta, Anna Maria Magista, Giuseppe Boscarelli, Domenico Piscitelli, Annacinzia Amoruso, Alfredo Di Leo, Vito leonardo Miniello, Antonio Francavilla, Luciano Cavallo and Enzo Ierardi

【背景】小児の *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌療法では、約 75% の除菌率を示す。成人の場合、10 日間投与により 95% の除菌率が得られている。本治験の目的は、小児を対象に従来の標準投与 (Standard 7-day triple therapy) と逐次投与 (10-day sequential treatment) を比較検討することである。

【治験デザイン】無作為化比較試験

【方法】

対象： *H. pylori* 感染が認められた小児 78 例を無作為に下記の 2 つの群に分けた。

	10-day sequential treatment	Standard 7-day triple therapy
小児数 (n)	38	37
平均年齢 (年)	11.0 (3.3 - 18)	9.9 (4.3 - 17.6)
性 (M/F)	15/23	15/21
投与内容	Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day), 5 日間投与 Omeprazole(1 mg/kg/day) + Clarithromycin(15 mg/kg/day) + Tinidazole(20 mg/kg/day), 5 日間投与	Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day) + Metronidazole(15 mg/kg/day) , 1 週間投与

投与終了 8 週間後に *H. pylori* の有無を評価した。

【結果 (有効性)】

小児 74 例が治験を完遂した。小児 36 例に逐次投与が行なわれ、97.3% の除菌率を示した。また、小児 28 例には標準投与が行なわれ、75.7% の除菌率を示した。いずれの投与群も服薬コンプライアンスは良好であった。

【結果 (安全性)】

H. pylori 除菌療法の終了 6 ヶ月後の状況を Table 3. に示す。上腹部焼灼感とむねやけが *H. pylori* 陽性(+)の小児に多く認められた。

Table 3. *H. pylori* 除菌完了 6 ヶ月の症状について

症状	<i>H. pylori</i> (-) (n = 63)	<i>H. pylori</i> (+) (n = 11)	p value
上腹部焼灼感あるいは痛み	4	6	0.03
嘔気	2	2	0.1
再発性腹部痛	2	6	0.3
口臭	2	2	0.1
胸焼け	4	6	0.03
嘔吐	1	3	0.5
食後腹部膨満感	2	1	0.07
尿漏れ	1	1	0.3
おくび	2	3	0.2
下痢	1	1	0.3
発育障害	2	3	0.2
早期満腹感	1	1	0.3

以上のことから、小児の場合、逐次投与のほうが標準的な3剤療法よりも高い除菌率が得られた。

文献番号	3																								
公表文献	The Journal of International Medical Research 2001; 29: 147 – 153																								
表題	A Randomized Comparison of Triple Therapy <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers																								
著者名	PL SHCHERBAKOV, VA FILIN, IA VOLKOV, PA TATARINOV and YB BELOUSOV																								
概要	<p>【背景】消化性潰瘍を有する小児を対象に <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の除菌療法について3つの投与方法による有効性を比較した。</p> <p>【治験デザイン】オープン無作為化比較試験</p> <p>【方法】</p> <p>対象：小児 106 例（5～15 歳）を対象に、下記の表のように年齢に応じた投与量を1週間経口投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ranitidine</th> <th>Proprietary omeprazole</th> <th>Generic omeprazole</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢(年)</td> <td>9.3 ± 1.1</td> <td>8.9 ± 1.4</td> <td>9.2 ± 0.9</td> </tr> <tr> <td>性 (Males/Females)</td> <td>16/19</td> <td>17/19</td> <td>14/21</td> </tr> <tr> <td>十二指腸潰瘍の 履歴(年)</td> <td>0.8 ± 0.1</td> <td>0.9 ± 0.2</td> <td>0.8 ± 0.2</td> </tr> <tr> <td>潰瘍の大きさ (mm)</td> <td>6.1 ± 0.3</td> <td>5.7 ± 0.2</td> <td>6.2 ± 0.2</td> </tr> <tr> <td>処方内容 ()は小児の年齢</td> <td>Ranitidine 150 x2 mg/day Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day (12-15)</td> <td>Omeprazole (Losec®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day (12-15)</td> <td>Omeprazole (Omez®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day(12-15)</td> </tr> </tbody> </table>		Ranitidine	Proprietary omeprazole	Generic omeprazole	年齢(年)	9.3 ± 1.1	8.9 ± 1.4	9.2 ± 0.9	性 (Males/Females)	16/19	17/19	14/21	十二指腸潰瘍の 履歴(年)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	潰瘍の大きさ (mm)	6.1 ± 0.3	5.7 ± 0.2	6.2 ± 0.2	処方内容 ()は小児の年齢	Ranitidine 150 x2 mg/day Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day (12-15)	Omeprazole (Losec®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day (12-15)	Omeprazole (Omez®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day(12-15)
	Ranitidine	Proprietary omeprazole	Generic omeprazole																						
年齢(年)	9.3 ± 1.1	8.9 ± 1.4	9.2 ± 0.9																						
性 (Males/Females)	16/19	17/19	14/21																						
十二指腸潰瘍の 履歴(年)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2																						
潰瘍の大きさ (mm)	6.1 ± 0.3	5.7 ± 0.2	6.2 ± 0.2																						
処方内容 ()は小児の年齢	Ranitidine 150 x2 mg/day Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day (12-15)	Omeprazole (Losec®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day (12-15)	Omeprazole (Omez®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day Metronidazole 30 mg/kg/day (5 - 11) 40 mg/kg/day(12-15)																						

【結果（有効性）】

H. pylori の除菌率は、後発品 omeprazole 投与群で 80.0%, ranitidine 投与群で 74.3%であり、先発品 omeprazole 投与群が他の投与群に比べて有意に高く、88.9%を示し、より早期に潰瘍が治癒する傾向が認められた。

【結果（安全性）】

いずれの投与群も忍容性には問題なかった。先発品 omeprazole 投与群の 1 例、後発品 omeprazole 投与群の 2 例並びに ranitidine 投与群の 2 例に有害事象（嘔吐、頭痛）が認められた。すべての有害事象は治療せず消失した。重篤な有害事象は認められなかった。

よって、消化性潰瘍のある小児に対する 3 剤併用療法では、先発品 omeprazole の 3 剤併用療法が *H. pylori* の除菌並びに潰瘍治療に最も有効であると結論付けられた。

<日本における臨床試験等>

1) レトロスペクティブ研究

文献番号	4																													
公表文献	J Gastroenterol 2004; 39: 838-843																													
表題	Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study																													
著者名	Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Shigeru Toyoda, Yoshiko Nakayama, and Kazuie Inuma																													
概要	<p>【背景】小児における <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 除菌療法の大規模臨床試験が欠如していた。本目的は、日本の小児におけるプロトンポンプ阻害薬(PPI)を基本にした 3 剤併用療法の効果を評価することである。</p> <p>【治験デザイン】後向き研究</p> <p>【方法】</p> <p>1996～2003 年小児消化管部門から first-line あるいは second-line の PPI を基本とした 3 剤併用療法の後向き解析である。集積されたデータには、用量、投与期間、服薬コンプライアンス、除菌あるいは潰瘍治癒の成功あるいは失敗などがあった。各薬物の投与量は下記の表にまとめた。</p> <table border="1" data-bbox="459 1599 1257 1984"> <thead> <tr> <th>除菌療法</th> <th>薬物</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>1 日最大投与量 (mg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">PAC or PAM</td> <td>lansoprazole</td> <td>1.0 ~ 1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>omeprazole</td> <td>1.0 1.3</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>rabeprazole</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>pantoprazole</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>PAC or PAM</td> <td>amoxicillin</td> <td>40 ~ 60</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td>PAC</td> <td>clarithromycin</td> <td>20 ~ 24</td> <td>1000</td> </tr> <tr> <td>PAM</td> <td>metronidazole</td> <td>10 ~ 20</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table>	除菌療法	薬物	投与量 (mg/kg/day)	1 日最大投与量 (mg/day)	PAC or PAM	lansoprazole	1.0 ~ 1.5	60	omeprazole	1.0 1.3	40	rabeprazole	—	—	pantoprazole	—	—	PAC or PAM	amoxicillin	40 ~ 60	2000	PAC	clarithromycin	20 ~ 24	1000	PAM	metronidazole	10 ~ 20	1000
除菌療法	薬物	投与量 (mg/kg/day)	1 日最大投与量 (mg/day)																											
PAC or PAM	lansoprazole	1.0 ~ 1.5	60																											
	omeprazole	1.0 1.3	40																											
	rabeprazole	—	—																											
	pantoprazole	—	—																											
PAC or PAM	amoxicillin	40 ~ 60	2000																											
PAC	clarithromycin	20 ~ 24	1000																											
PAM	metronidazole	10 ~ 20	1000																											

【結果（有効性）】

- ・対象患者：149 例の小児（平均年齢 12.6 歳）→123 例が PAC 療法を受けた。
- ・治療法：PAC (PPI + Amoxicillin + Clarithromycin) 療法；115 例，PAM (PPI + Amoxicillin + Metronidazole) 療法；8 例

	PAC 療法	PAM 療法
First-line の 3 剤併用療法による除菌率	77.4%	87.5%
Second-line による3剤併用療法による除菌率	77.8%	100%

小児患者から amoxicillin, clarithromycin あるいは metronidazole に対する耐性菌の発現率が、それぞれ 0%, 34.7%あるいは 12.5%認められた。

H. pylori 除菌は、潰瘍の治癒ならびに胃炎のみの患者の症状改善に関係している。17 例の鉄欠乏性貧血患者において、治療後のヘモグロビン値は、治療前のレベルより高かった。

【結果（安全性）】

除菌療法	概要										
PAC 療法	<p>PAC 療法を受けた小児患者の 13.8%に副作用が報告された。 その内容は右表にまとめた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>発現率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢</td> <td>8.9</td> </tr> <tr> <td>味覚異常</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>皮膚発疹</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれも軽度でかつ治療を中止する症例も無かった。</p>	副作用	発現率 (%)	下痢	8.9	味覚異常	4.8	嘔吐	1.6	皮膚発疹	0.1
副作用	発現率 (%)										
下痢	8.9										
味覚異常	4.8										
嘔吐	1.6										
皮膚発疹	0.1										
PAM 療法	PAM 療法を受けた小児患者では、副作用報告は無かった。										

【結論】

PAC 療法は小児に有効である。Clarithromycin 耐性菌の出現は、*H. pylori* 除菌の失敗に繋がる。Metronidazole は、小児 *H. pylori* 除菌療法の second-line として、clarithromycin の優れた代替薬である。

文献番号	5
公表文献	Pediatrics International 2010; 52; 187-190
表題	Primary antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in children during the past 9 years
著者名	Seiichi Kato and Shigeru Fujimura
概要	【背景】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 除菌における抗菌薬の耐性は、臨

床現場で拡大しており、特にクラリスロマイシン耐性が問題である。本研究の目的は、日本人の小児における *H. pylori* 除菌に用いる抗菌薬に対する耐性を有する患者数を調査することである。

【方法】

対象：1999～2007年の間に小児 61 例(平均年齢, 12.6 年)を調査。

処置：58 例を 2 つの群（7 日間投与群と 10 or 14 日間投与群）に分けた。3 剤併用投与の内容は以下に示す。

薬物	投与量 (mg/kg/day)	1 日最大投与量 (mg/day)
lansoprazole	1.5	60
amoxicillin	50	1500 or 2000
clarithromycin	20	800
metronidazole	10 ~ 20	750

【結果（有効性）】

- Clarithromycin, amoxicillin および metronidazole の耐性率は、それぞれ 36.1%, 0% および 14.8% であった。Clarithromycin と metronidazole の両方に耐性を示す菌株は 6.6% であった (Table 1.)

Table 1 *H. pylori* resistance rates and MIC (µg/mL) vs time

Agent	Period (year)	No. of strains	Resistant strains (%)	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
Clarithromycin	Overall	61	36.1	0.03	4	8
	1999-2002	34	32.4 [‡]	0.03	4	4**
	2003-2007	27	40.7 [‡]	0.03	8	16**
Amoxicillin	Overall	61	0	≤0.015	0.03	0.06
	1999-2002	34	0	≤0.015	0.06	0.06
	2003-2007	27	0	≤0.015	≤0.015	0.03
Metronidazole	Overall	61	14.8	4	8	16
	1999-2002	34	17.6 [‡]	4	8	16
	2003-2007	27	7.4 [‡]	4	8	8

[‡]P = 0.50; **P < 0.005; [‡]P = 0.24.
MIC, minimum inhibitory concentration.

- Clarithromycin 耐性株の割合について、1999～2002 年では 32.4%, 2003～2007 年では 40.7% と、clarithromycin 耐性株が上昇していたが、metronidazole の耐性株は、低い耐性を示した。なお、amoxicillin には耐性株は全く認められなかった (Table 1.)

Table 2 Eradication rate of LAC regimen in *H. pylori* strains vs susceptibility

Duration (days)	Susceptible strain [‡]			Resistant strain [‡]			Total		
	Success/failure	Rate (%)	P	Success/failure	Rate (%)	P	Success/failure	Rate (%)	P
7	25/1	96.2		4/4	50.0		29/5	85.3	
10-14	9/0	100	0.55 [‡]	4/2	66.7	0.53 [‡]	13/2	86.7	0.90 [‡]
Total	34/1	97.1***		8/6	57.1***		42/7	85.7	

***P < 0.001 for susceptible versus resistant strains. [‡]MIC of the susceptible strains, <0.015-0.13 µg/mL; those of the resistant strains, 1-16 µg/mL. [‡]7 day course vs 10 or 14 day course.
LAC, lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin.

- Amoxicillin および clarithromycin を含む 3 剤併用療法では、clarithromycin 耐性株で 57.1% の除菌率であったが、clarithromycin 感受性菌株では 97.1% という高い除菌率を示した (Table 2.)
- Amoxicillin および metronidazole を含む 3 剤併用療法は、9 例全てで除

	<p>菌に成功した。</p> <p>【結果（安全性）】特に記載無し</p> <p>【結論】 <i>H. pylori</i> 除菌療法において clarithromycin 耐性は高く，感受性テストの結果に基づいて，3 剤併用療法に clarithromycin を組入れるか否かを検討すべきである。</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

1)

文献番号	6
公表文献	Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069-3079
表題	Sequential Therapy or Triple Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Infection: systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children
著者名	Luigi Gatta, Nimish Vakil, Giocchino Leandro, Francesco Di Mario, and Dino Vaira
概要	<p>【目的】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の 3 剤併用療法(TT)による除菌率は容認し難いレベルまでに減少した。逐次（連続）療法(ST)は，幾つかの試験で期待できる，新規の治療法である。今回は，systematic review あるいは meta-analysis によって，成人並びに小児における ST と TT の有効性を評価する。</p> <p>【方法】 データソースは，Cochrane Trial Register, MEDLINE, EMBASE 並びに欧米アジアの消化器病雑誌の Abstract である。少なくとも 7 日間連続して ST あるいは TT の無作為試験並びに並行群間試験を取り上げた。</p> <p style="text-align: center;">60報(51フルペーパー+9アブストラク)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">41報を除外</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">19報のRCTを特定 (10フルペーパー+9アブストラク)</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">13報のRCTがmeta-analysisに組み入れ (8フルペーパー+5アブストラク)</p> </div> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> 14報: reviews/letters 12報: not about sequential treatment 3報: on re-treatment after eradication failure 2報: on microbiological issues 10報: on gastric lymphoma <p style="text-align: center;">27フルペーパー+4アブストラク: inclusion criteriaに合致しないため除外した</p> </div> </div> <p>Figure 1. Meta-analysis flow. RCT, randomized controlled trial.</p>

Table 1. Characteristics of the RCTs included in the meta-analysis から抜粋

Reference	Country	Multi-centers	Type of publication	Population	No. of patients	Duration of compared therapy	Follow-up	Jadad score
Francavilla et al.	Italy	No	Paper	Children	75	7 days	4 weeks and 6 months	3
Lerro et al.	Italy	No	Abstract	Children	50	7 days	6 weeks	1
Hurduc et al.	Romania	No	Abstract	Children	135	7 and 14 days	4 - 6 weeks	1

(In Jadad scale, the scores range from 1 to 5, with a higher score quality. We considered RCTs with a score of 4 or 5 to be of good quality.)

Table 2. Dosages and scheme of medications used in the RCTs included in the meta-analysis から抜粋

Reference	Sequential treatment		Compared therapy
	First 5 days	Second 5 days	
Francavilla et al.	Omeprazole 1 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + clarithromycin 15 mg/kg/day + tinidazole 20 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + metronidazole 15 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day
Lerro et al.	Omeprazole 1 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + clarithromycin 15 mg/kg/day + tinidazole 20 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + tinidazole 20 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day
Hurduc et al.	Omeprazole + amoxicillin (dosages not reported)	Omeprazole + clarithromycin + tinidazole (dosages not reported)	Proton pump inhibitor plus 2 antibiotics (dosages and type of medication not reported)

【結果】

108 例の小児には ST 療法, 152 例の小児には TT 療法が実施された結果, 小児における除菌率は, ST 療法で 90.7%, TT 療法で 82.9%であった. 統計的には有意ではなかった. また, 副作用の出現率でも ST 療法では 13.5%, TT 療法では 10.8%で有意差は認められなかった.

【結論】

小児対象の ST 療法は有効かつ安全であり, first-line の療法であるかもしれないが, Table 1.で試験の品質 (Jadad score) がレベル 1 あるいは 3 であることから, 品質の高い RCT のもとで検討する必要がある.

(Reference)

Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP et al.

Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial.

Gastroenterology 2005;129:1414-9.

Lerro P, Kuvidi M, Bladi M et al.

A 10-day sequential therapy: new option for *Helicobacter pylori* eradication in children.

Dig Liver Dis 2006;38:A87.

	Hurduc V, Gradomir D, Leseanu G et al. Comparison of sequential and triple therapies in the eradication of <i>H. pylori</i> infection in symptomatic children. Gut 2007;56:A243.
2) 総説	
文献番号	7
公表文献	Am Fam Physician 2007;75:351-8
表題	Update on <i>Helicobacter pylori</i> Treatment
著者名	ADRIENNE Z. ABLES, I. SIMON, and EMILY R. MELTON
概要	<p>北米における <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の推定保菌率は 30% である。これまで、<i>H. pylori</i> 除菌治療の推奨投与期間は 10~14 日であった。薬物の投与期間がより短いコース (1~5 日, または 1 日) が提唱されているが, 小児の <i>H. pylori</i> 感染のレジメンは短期の処方検討されているが, その有効性が確立されるまでは, すべて <u>7~14 日の投与期間</u> で問題無い。</p> <p><u>小児における <i>H. pylori</i> 除菌について</u></p> <p>薬物治療について, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAM) が, 小児の除菌療法を推奨した。即ち, 内視鏡的に証明された胃十二指腸潰瘍患者の小児が病理組織学的に認められる <i>H. pylori</i> を保菌する。</p> <p>もうひとつ, 前潰瘍疾患または鉄欠乏性貧血のある患者に対する適応が記載されている。ガイドラインでは, <i>H. pylori</i> が陽性であっても胃炎の小児に対する除菌療法を支持しなかったり, 治療を保留したりしている, なぜならば, 除菌療法が消化性潰瘍を予防するというエビデンスが不足しているからである。しかし, 臨床動向としては, (新しいガイドラインがない場合には) <i>H. pylori</i> 陽性の小児を治療することになっている。</p> <p>成人では, 7 日~6 週までの間隔で多岐にわたるレジメンにおける PPI を含む抗菌薬並びにビスマス塩の投与量が小児の <i>H. pylori</i> 感染治療に用いられた。</p> <p>90%超の除菌率は, 小児並びに青年期の若者に対して 3 剤併用療法によって実証された。成人並びに小児の治療に基づいて, <i>H. pylori</i> 除菌の推奨レジメン (TABLE 4.) の中に「Omeprazole + amoxicillin + metronidazole」の 3 剤併用療法が記載されている。</p>

TABLE 4
Three Drug Regimens for Eradication
of *Helicobacter pylori* in Children

<i>Drug regimen*</i>	<i>Dosage</i>
Amoxicillin	50 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 1 g twice daily
Clarithromycin (Biaxin)	15 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 500 mg twice daily
Omeprazole (Prilosec; or comparable dose of another proton pump inhibitor)	1 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 20 mg twice daily
Amoxicillin	50 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 1 g twice daily
Metronidazole (Flagyl)	20 mg per kg per day to maximum of 500 mg twice daily
Omeprazole (or comparable dose of another proton pump inhibitor)	1 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 20 mg twice daily
Clarithromycin	15 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 500 mg twice daily
Metronidazole	20 mg per kg per day to maximum of 500 mg twice daily
Omeprazole (or comparable dose of another proton pump inhibitor)	1 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 20 mg twice daily

*—All regimens consist of three drugs given simultaneously and should be prescribed initially for seven to 14 days.

Adapted with permission from Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:496.

文献番号	8
公表文献	18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (21 to 25 March 2011)
表題	Review – Section 17.1 (Antacids and other antiulcer medicines) -- Adults and children Review of the evidence for <i>H. Pylori</i> treatment regimens
著者名	Lennita Wannmacher
概要	<p>Metronidazole</p> <p>Metronidazole はアレルギーあるいは clarithromycin 耐性の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の成人並びに小児に対する標準的な 3 剤併用療法で使用されている。Metronidazole は WHO Model List に錠剤 (200mg~500mg) と液剤 (benzoate として 200mg/5mL) が記載されている。</p> <p>無作為二重盲検比較試験として、238 例の <i>H. pylori</i> 感染の小児、3~15 歳 (平均 8.6 歳) の小児を対象に、M 療法 (lansoprazole + amoxicillin +</p>

metronidazole) と C 療法 (lansoprazole + amoxicillin + clarithromycin) の 1 日 2 回 2 週間の 3 剤併用療法を比較検討された。除菌率 (n=233) は, M 療法で 62.1%, C 療法で 54.7%であった。除菌率では, 23kg 未満の小児よりも, 23kg 以上の小児のほうが高い除菌率を示した。 23kg 以上の小児 (n=117) の除菌率では, それぞれ M 療法では 69.5%, C 療法では 72.4%であった。両療法では体重で有意差があり, これは, より若い小児に PPI と clarithromycin の 1 日 1 回投与あるいは抗菌薬の耐性株の増加の結果であると考ええる。

アルコールと metronidazole との相互作用で disulfiram 様作用があるために, metronidazole 服薬中にはアルコール禁止を推奨することが重要である。

推奨:

1 次並びに 2 次除菌療法の metronidazole は効果的であり, 既に WHO Model List には, 錠剤 (200mg~500mg) と液剤 (benzoate として 200mg/5mL) の metronidazole が記載されている。
metronidazole 服薬中にアルコールは避ける。

SUMMARIZED RECOMMENDATION

Recommendation	Already listed on the WHO 16 th Model List	To be added on the WHO Model List
<i>First-line therapy (triple regimen)</i>		
Proton pump inhibitor (PPI)	Omeprazole * Powder for oral liquid: 20 mg; 40 mg sachets. Solid oral dosage form: 10 mg; 20 mg; 40 mg.	
Amoxicillin	Amoxicillin* Powder for oral liquid: 125 mg (anhydrous)/5 ml; 250 mg (anhydrous)/5 ml Solid oral dosage form: 250 mg; 500 mg (anhydrous).	
Clarithromycin		Clarithromycin # Powder for oral liquid: 125 mg/5 ml. Solid oral dosage form: 250mg, 500 mg
Metronidazole	Metronidazole * Oral liquid: 200 mg (as benzoate)/5 ml. Tablet: 200 mg to 500 mg.	
<i>Second-line therapy (triple or quadruple regimens)</i>		
Proton pump inhibitor (PPI)	Omeprazole (see above)	
Tetracycline	Doxycycline *† Oral liquid: 25 mg/5 ml; 50 mg/5 ml Solid oral dosage form: 50 mg; 100 mg (hydrochloride).	
Metronidazole	Metronidazole (see above)	
Amoxicillin	Amoxicillin (see above)	

* Also listed on the 2nd. WHO Model List of Essential Medicines for Children (updated March 2010)

To be added on the WHO Model List of Essential Medicines for Children, as well.

† Doxycycline: Use in children <8 years only for life-threatening infections when no alternative exists.

文献番号	9																																																												
公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240																																																												
表題	Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists: <i>Helicobacter pylori</i> Infection																																																												
著者名	Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden and Benjamin D. Gold																																																												
概要	<p>【目的】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) は、ほとんど小児期に感染する。NASPGHAN(North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)は、最近、小児 <i>H. pylori</i> 感染を管理する診療ガイドライン(Table 1)を公表した。これが公表されるまで、我々は <i>H. pylori</i> に関する小児科の消化器専門医の知識あるいは実施例を検討するためにモニタリングを実施していた。</p> <p>TABLE 1. Proportions of respondents who would test for <i>H. pylori</i> in various clinical situations and would offer treatment based on a positive test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clinical situation</th> <th>Would test for <i>H. pylori</i> (%)</th> <th>Would treat based on positive test result (%)</th> <th>NASPGHAN* Guidelines¹¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>New diagnosis of duodenal ulcer</td> <td>97</td> <td>86</td> <td>Test—yes Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>Past history of duodenal ulcer</td> <td>79</td> <td>60</td> <td>Test—yes Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>New duodenal ulcer on NSAIDs</td> <td>67</td> <td>50</td> <td>Test—no recommendation[†] Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>New diagnosis of gastric ulcer</td> <td>91</td> <td>76</td> <td>Test—yes Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic, family history of peptic ulcer</td> <td>21</td> <td>12</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic, father with gastric cancer</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic sibling with duodenal ulcer</td> <td>27</td> <td>18</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>GERD; symptoms controlled on H₂RA</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>GERD; patient being started on PPI</td> <td>33</td> <td>17</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>GERD; patient already on long term PPI</td> <td>39</td> <td>19</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Crowded living condition; >3 children in house</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Sharing bed with sibling</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Migraine headache</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Rosacea</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Column 4 recommendations based on the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition medical position statement. Guidelines developed based on best-available evidence and consensus obtained using the nominal group technique.¹¹ Test response depicts the recommendations of the guidelines regarding “testing is indicated”. Treatment depicts the guideline recommendations regarding indications for eradication therapy. [†]There was insufficient data on the role of NSAIDs in gastric or duodenal mucosal injury alone, in addition to that in the face of <i>H. pylori</i> infection, thus insufficient evidence to allow recommendations in this area.</p> <p>【方法】</p> <p>514人のNASPGHAN会員の109名がインターネットを介して<i>H. pylori</i>感染に関するアンケートを収集した。</p> <p>【結果】</p> <p>82%の回答者から、外来患者に<i>H. pylori</i>の検査を実施した。これらのうち、31%の5歳以上の小児に対して検査が行なわれた。大半は、ガイドラインで推奨されている条件で<i>H. pylori</i>を検査することを推奨した。Table 1に示すように、97%の小児には、新規の十二指腸潰瘍を有する<i>H. pylori</i>感染者であり、79%の小児には十二指腸潰瘍の痕跡がり、91%の小児には新規の胃潰瘍が認められた。しかしながら、それぞれ86%、60%および91%の小児は<i>H. pylori</i>感染を治療した。78%の回答者から、プロトンポンプ阻害薬(PPI)を含む3剤併用療法はfirst-choiceの除菌療法であるとのことであった(Table 3)。Amoxicillin, clarithromycin, metronidazole並びに</p>	Clinical situation	Would test for <i>H. pylori</i> (%)	Would treat based on positive test result (%)	NASPGHAN* Guidelines ¹¹	New diagnosis of duodenal ulcer	97	86	Test—yes Treat—yes	Past history of duodenal ulcer	79	60	Test—yes Treat—yes	New duodenal ulcer on NSAIDs	67	50	Test—no recommendation [†] Treat—yes	New diagnosis of gastric ulcer	91	76	Test—yes Treat—yes	Asymptomatic, family history of peptic ulcer	21	12	Test—no Treat—no	Asymptomatic, father with gastric cancer	18	12	Test—no Treat—no	Asymptomatic sibling with duodenal ulcer	27	18	Test—no Treat—no	GERD; symptoms controlled on H ₂ RA	14	6	Test—no Treat—no	GERD; patient being started on PPI	33	17	Test—no Treat—no	GERD; patient already on long term PPI	39	19	Test—no Treat—no	Crowded living condition; >3 children in house	9	6	Test—no Treat—no	Sharing bed with sibling	7	5	Test—no Treat—no	Migraine headache	0	0	Test—no Treat—no	Rosacea	0	0	Test—no Treat—no
Clinical situation	Would test for <i>H. pylori</i> (%)	Would treat based on positive test result (%)	NASPGHAN* Guidelines ¹¹																																																										
New diagnosis of duodenal ulcer	97	86	Test—yes Treat—yes																																																										
Past history of duodenal ulcer	79	60	Test—yes Treat—yes																																																										
New duodenal ulcer on NSAIDs	67	50	Test—no recommendation [†] Treat—yes																																																										
New diagnosis of gastric ulcer	91	76	Test—yes Treat—yes																																																										
Asymptomatic, family history of peptic ulcer	21	12	Test—no Treat—no																																																										
Asymptomatic, father with gastric cancer	18	12	Test—no Treat—no																																																										
Asymptomatic sibling with duodenal ulcer	27	18	Test—no Treat—no																																																										
GERD; symptoms controlled on H ₂ RA	14	6	Test—no Treat—no																																																										
GERD; patient being started on PPI	33	17	Test—no Treat—no																																																										
GERD; patient already on long term PPI	39	19	Test—no Treat—no																																																										
Crowded living condition; >3 children in house	9	6	Test—no Treat—no																																																										
Sharing bed with sibling	7	5	Test—no Treat—no																																																										
Migraine headache	0	0	Test—no Treat—no																																																										
Rosacea	0	0	Test—no Treat—no																																																										

tetracycline の予想される耐性株の割合は、各々10%, 17%, 43%および12%である(Table 4). 小児の86%は *H. pylori* に関する調査が不十分であると推測される.

TABLE 3. First choice of treatment regimens

Regimen	Proportion using this regimen (%)
PPI + clarithromycin + amoxicillin	56
PPI + clarithromycin + metronidazole	22
PPI + bismuth + metronidazole + tetracycline	2
PPI + amoxicillin	3
PPI + clarithromycin	7
PPI + metronidazole	0
H ₂ RA + metronidazole + amoxicillin	2
H ₂ RA + bismuth + metronidazole + tetracycline	0
H ₂ RA + bismuth + metronidazole + amoxicillin	6
Other	3

TABLE 4. Estimates of rates of *H. pylori* resistance to antimicrobial agents

	<1%	1-5%	6-10%	>10%
Amoxicillin	10%	28%	40%	31%
Clarithromycin	14%	48%	30%	17%
Metronidazole	2%	22%	42%	43%
Tetracycline	12%	43%	32%	22%

【結論】

ガイドラインが公表される前にもかかわらず、北米の小児消化器病専門医は、小児の *H. pylori* 感染に関して十分承知していたが、抗菌薬の耐性菌の知識は不足した。 *H. pylori* の陽性反応が示したにも関わらず、除菌治療しなかった。

(なお、本論文には各薬物の投与量並びに投与日数の記載は無し)

文献番号	10
公表文献	Acta Paediatr Tw 1999; 40(4): 212-224
表題	Review Article <i>Helicobacter pylori</i> Infection
著者名	Y. Vandenplas, H. Badriul
概要	<p>現在 (1999 年), 小児の <i>H. pylori</i> 除菌ガイドラインは無い. これまで, ビスマス製剤, ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬, ラニチジン・ビスマス・クエン酸, プロトンポンプ阻害薬(PPI)および種々の抗菌薬による研究が行なわれてきた.</p> <p>除菌療法の目標は, 80%の除菌成功率を達成することである. EU の <i>H. pylori</i> 研究会では, 成人の場合, 3 剤併用療法を推奨している. 即ち,</p> <p style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center;">PPI + 2 抗菌薬 (clarithromycin, amoxicillin, metronidazole (or tinidazole)) 1 日 2 回の 7 日間投与</p> <p>しかし, 小児に対する具体的な除菌療法は無かった. 併用療法の要件は, よく使用されている薬物療法であること (処方を守るのが容易で, コスト効</p>

率も良好)。 アイルランドにおける小児の研究では、

Bismuth 製剤	480 mg/1.73 m ² 体表面	4W
Amoxicillin	750mg/day	2W
または		
Metronidazole	20 mg/kg/day	2W

EUのほとんどの国における小児の *H. pylori* 除菌治療は、PPI とアモキシシリンおよびクラリスロマイシンまたはニトロイミダゾールで構成されている。

- ・耐性のデータは、*in vitro* あるいは *in vivo* での有効性（除菌率）の違いがある。
- ・Bismuth を含む 3 剤併用療法は、78～89%の高い除菌率を達成している。
- ・PPI を含む 3 剤併用は、非常に高い *H. pylori* 除菌率（80～90%）を示す。
- ・小児に対して（Omeprazole+clarithromycin+amoxicillin）あるいは（Lansoprazole+clarithromycin+amoxicillin）の 2 週間投与では、各々 75%，92%と高い除菌率を示した。
- ・小児に対して（Omeprazole+clarithromycin+metronidazole）あるいは（Omeprazole+clarithromycin+tinidazole）の 7 日間投与では、各々 87%，89%と高い除菌率を示した。
- ・小児に対して（Bismuth 製剤+Amoxicillin+metronidazole）では 96%の除菌率を示した。4 剤併用療法でも 96%の平均除菌率を示した。

【結論】

先進国における潰瘍および胃癌の発症率は、次の 10 年間で減少する傾向であると推測される。小児の *H. pylori* 感染者の多くは無症候性である。さらに、小児での消化性潰瘍の発現は稀である。

< 国内 >

1) メタ・アナリシス

文献番号	11
公表文献	日本臨牀 67(12): 2311-2316, 2009
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>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>

表1 小児の3剤療法に用いられる主な薬剤と用量(文献⁵⁾より引用)

	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

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。

2) 総説

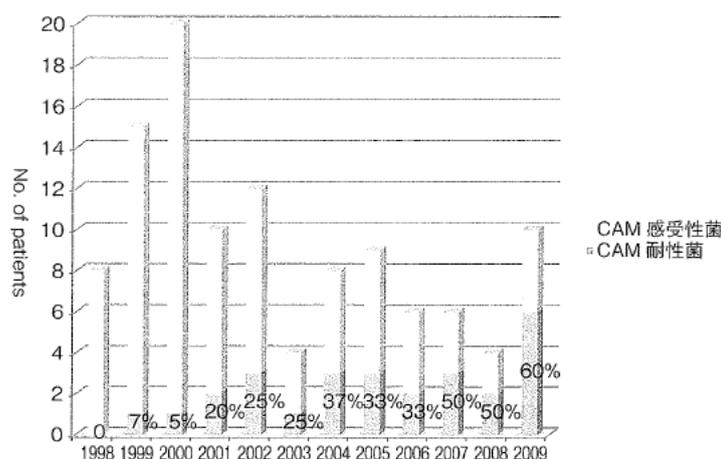
文献番号	12																								
公表文献	日本小児科学会雑誌, 114(10): 1487-1496, 2010																								
表題	小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染症																								
著者名	今野 武津子																								
概要	<p>小児の除菌療法</p> <p>標準的な一次除菌法</p> <p>2000年に健康保険適用になった一次除菌法は、プロトンポンプ阻害剤＋アモキシシリン＋クラリスロマイシンを1週間投与する3剤併用療法(PAC療法)である(表3.)。</p> <p>指針案の作成当時、プロトンポンプ阻害剤はランソプラゾール、オメプラゾールのみが保険適用であったが、ラベプラゾールが追加承認(H19.1.26)された。</p> <p>二次除菌療法</p> <p>2007年8月にPAC療法で除菌不成功になった症例に対してのみ、二次除菌療法としてクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更したPAM療法が保険適用になった(表3.)。</p> <p>表3. 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 colspan="3">プロトンポンプ阻害薬</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 colspan="3">抗菌薬*</td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>50</td> <td>1,500</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>1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* いずれの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。</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	1,500	クラリスロマイシン	20	800	メトロニダゾール	10~20	1,000
	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	1,500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
メトロニダゾール	10~20	1,000																							

** 腸溶錠の粉碎投与は不可.

(除菌療法における問題点)

図 5.に示すように、年次別クラリスロマイシン (CAM) 耐性率は 2006 年に 40%, 2007 年以降 50~70%に達している. 従って, 小児の除菌療法において一次除菌療法で半数近くが不成功になる可能性があるため, 二次除菌療法を実施せざるを得ないことが大きな問題である.

なお, CAM 耐性の場合, メトロニダゾールを含む PAM 療法を実施するが, 殆んど全例が除菌に成功している.



第 16 回 (2010 年 6 月) 日本ヘリコバクター学会にて報告

図 5 札幌厚生病院小児科における年次別 H.pylori 菌 CAM 耐性率

文献番号	13																		
公表文献	小児科臨床 60(12); 2307(181)-2411(185), 2007																		
表題	各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方 1 1. 消化性潰瘍薬 ー酸分泌抑制薬と H. pylori 除菌療法ー																		
著者名	加藤 晴一																		
概要	<p>PAC 療法 (プロトンポンプ阻害剤+アモキシシリン+クラリスロマイシン) で除菌に失敗した症例に対する 2 次除菌療法としては, <u>PAC 療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに替えた PAM 療法が有用である.</u> しかし, 小児におけるメトロニダゾールの長期的な安全性は確立していないこと, また抗菌薬感受性試験の施行が望ましいことなどにより, 現時点では <u>2 次除菌療法の実施は専門施設に委ねる</u>のが賢明である.</p> <p>表 3. 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>1,500</td> </tr> </tbody> </table>		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	1,500
	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	1,500																	

	クラリスロマイシン	20	800
	メトロニダゾール	10~20	1,000
*いずれの薬剤も分2投与			

(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> なし <日本における教科書等> なし

(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)	
文献番号	14
公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497
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	<p>小児 <i>H. pylori</i> 感染の望ましい治療法とは?</p> <p>今まで小児 <i>H. pylori</i> を除菌する最適な治療法は無かった。成人における有効な除菌治療とは、最低 80% の <i>H. pylori</i> 除菌率を示すことであると定義されている。成人で有効な除菌療法は小児にも有効であると考えられることから、小児における比較試験でこれを確認している。</p> <p>しかしながら、現在小児の限られたデータでは、非盲検、症例報告および非対照、事例の観察であったため、有効性を検証する最低条件を満たさなかった。</p> <p><i>In vitro</i> の <i>H. pylori</i> に対する感受性試験のデータだけでは、ヒト胃内で <i>H. pylori</i> を除菌できることを保証できない。それ故に、現在の <i>H. pylori</i> 除菌の治療戦略は、主に臨床試験の試行錯誤の方法に頼らざるを得ない。</p> <p>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。</p> <p>Nitroimidazole 系薬物の <i>H. pylori</i> 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。</p>

欧州における clarithromycin 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.の下段脚注に記載されているように推奨される除菌療法では、「12歳以上の小児に限定する」と規定している。小児の除菌療法の実施にあたっては、いろいろな危険因子の相対的な重要性（関与）を考慮することが必要である（慎重に対処すべきである）。

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 or tetracycline ^a or clarithromycin	50 mg/kg/day up to 1 g bid 50 mg/kg/day up to 1 g bid 15 mg/kg/day–500 mg bid
5	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.

<日本におけるガイドライン等>

1)

文献番号	15																								
公表文献	日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005																								
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>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, <u>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.</u></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> <p>なお, 小児とは「原則的に5歳以上の小児を対象とする」と規定している.</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																							

(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

特になし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

日本小児栄養消化器肝臓学会の要望である「*Helicobacter pylori* 1次除菌療法が失敗した場合, 通常, 小児にはランソプラゾールとして, 0.75mg/kg とアモキシシリンとして1回 25mg/kg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 5-10mg/kg の3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する」にメトロニダゾー

ル (MNZ と略す) を適応するのは困難であると考える。

その根拠として、

1) 日本では小児の *H. pylori* 除菌療法は必要ですか？

① 日本の小児における *H. pylori* 感染率は低い

H. pylori の感染源としては唾液、糞便、井戸水などが挙げられる。発展途上国では飲料水を介した感染が報告されている。現在の日本では水道水など飲料水からの感染の可能性は極めて低いが、井戸水からの感染を示唆する報告はある¹⁶⁾。国内における小児の血清抗 *H. pylori*(IgG) 抗体による浅香らの報告¹⁷⁾では、0～9歳の小児では5.3%、10～19歳では18.6%と、欧米先進国とほぼ同程度の低率である。

このように日本における小児の感染率が極めて低いため、小児の除菌治療が必要であるか否かについて賛否両論があると考える。

② ガイドラインあるいはガイダンスの不一致

a) *H. pylori* 除菌療法の適応年齢

今回調査した海外の文献では、3剤併用療法の投与開始時の年齢がほぼ平均12歳であった。さらに文献¹⁴⁾では、*H. pylori* 除菌療法の適応年齢を「12歳以上に限定する」と規定している。

一方、国内では2005年日本小児栄養消化器肝臓学会がまとめた「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」¹⁹⁾によると、「*H. pylori* 感染が証明された症例で、再感染を考慮し、原則的に5歳以上の小児を対象とする」と規定している。小児の *H. pylori* 除菌に関しては、胃癌の予防のために小児の *H. pylori* 感染者の除菌を強く薦める意見と、若年成人あるいは成人になる前に *H. pylori* 除菌を行なうことで十分であるという意見もあり、小児に関しては一定のコンセンサスが得られていないのが現状であると考える。

b) *H. pylori* 除菌の意義について

日本小児 *H. pylori* 研究会代表の加藤（東北大）は、胃癌予防としての小児の *H. pylori* 除菌に慎重な姿勢を示した。その背景には、すでに発表された海外の知見をもとに、「無症状の小児の *H. pylori* 感染症に対する除菌は20歳を過ぎてからでよい」と結論付けている¹⁸⁾。加藤が挙げる根拠としては、

・ *H. pylori* 除菌は胃癌発生年齢の10～20年前で良い

2008年アジア太平洋消化器病学会がまとめた小児に関するステートメント¹⁹⁾によれば、「胃癌予防のための小児のスクリーニング検査は推奨されない。ハイリスクの国、地域でのスクリーニングは胃癌が発生する年齢より10～20年前でよい」とされている。つまり、健常児にはスクリーニング検査と除菌(test and treat)は必要ない。少なくとも20歳過ぎた成人でスクリーニング検査を実施することが妥当である。

・ 小児の胃がんハイリスクはわずか2%

小児の *H.pylori* による消化器疾患はほとんどが慢性胃炎，あるいは十二指腸潰瘍で胃がんが発生することはない．無症状の小児にまで除菌を行う場合はしかるべき根拠が必要である．

胃がんは胃粘膜の萎縮を背景として発生する“腸型”と，萎縮を背景とせず胃底腺を発生母地とする“胃型”に大別される．小児期に予防を考える必要があるとすれば，やや若年層に多い胃型の胃がんであるが，小児での症例報告はほとんどなく議論はなされていないのが現状である．

腸型の胃がんに関しても，最新の胃炎の OLGA 分類で見ると，胃がんのハイリスクと言えるステージⅢの萎縮を示す小児はわずか 2.2% である²⁰⁾．小児の *H. pylori* 陽性者全員を除菌するべきか否かについては現段階で結論を出すことは難しい．

・ 小児期での *H.pylori* 除菌は是か非か

日本は胃がん大国であり，胃がんの撲滅という目標を達成することは消化器専門医の悲願である．また，小児期に *H. pylori* を除菌しないと予防効果は鈍るだろう．しかし，それを凌駕するだけの十分な胃がんのエビデンスは現在のところなく，胃がん予防のための小児におけるスクリーニング検査と除菌(test and treat)に踏み出すことには躊躇する．

2) MNZ は小児にとって安全ですか？

現在，承認されている MNZ の適応症の範囲において小児適応は含まれていない．また，弊社では MNZ の小児における安全性を担保できる動物あるいはヒトでのエビデンスも有していないのが現状である．

(発癌性について)

MNZのヒトでの発癌性は，1987年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Group 2B (Metronidazole is possibly carcinogenic to humans) と再評価され，1998年のリストにおいても本評価結果に変更はない(2011年12月，WHOサイトで確認したが，metronidazoleはGroup 2Bの評価のままであった，Possibly carcinogenic to humans)²¹⁾．

1998年以降のヒトにおけるMNZの発癌に関する報告を表1.にまとめた²²⁾．MNZ服用者における長期観察の結果，発癌のリスクが増加傾向を示したこと，また妊娠中にMNZを服薬した女性から生まれた子供において神経芽腫発現のリスク上昇が認められたことは，IARCのリスク分類による「ヒトでの発癌の可能性あり」との評価を現在でも支持するものと考えられる．

MNZ服用後の長期にわたる調査の結果，神経芽腫の可能性が示唆されたことから，現在でもIARCのリスク分類による「ヒトでの発癌の可能性あり」に変更はないものと考えられる．なお，MNZによる*H. pylori*除菌が行われた国内の症例ではこれまでに発癌の自発報告はない．

表 1. ヒトにおけるmetronidazoleの発癌に関する報告一覧

引用文献	投与量/投与経路/ 投与期間	報告内容
22)	投与量, 投与期間等は不明 服薬後 7 年以上, 12 年以上並びに 15 年以上	シアトルの Puget Sound の GHC(Group Health Cooperative)が metronidazole 服用者/未服用者を 1 組として 5222 組について分析した結果, 長期間の経過観察の結果, 全観察期間を通じて metronidazole 服用/未服用者の両群とも発癌のリスクは増加傾向を示したが, 有意差は認められなかった.
23)	投与量, 投与期間等は不明 妊娠中に metronidazole を服薬した女性について出産後 5 年以内	Retrospective な試験では, 妊娠中に metronidazole を服薬した女性から生まれた 5 歳以下の子供(女子)328846 人について調査した結果, 子供たちの全ての部位における癌の発生は認められなかった. 神経芽腫のリスクは 2.5 倍に上昇したが, 有意性は認められなかった. 著者らは, metronidazole 服用と神経芽腫との関係を示唆した.

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 2009 年改訂版」²⁴⁾ではMNZの発癌性について、「MNZの使用頻度の増加による耐性菌の増加が危惧されること、可能性はきわめて低いがMNZの発癌性の報告があること^{25, 26)}」と注意を喚起している。

また、*H. pylori* の一次除菌ではクラリスロマイシンへの耐性菌のため 3 割近くが失敗する。二次除菌に用いる MNZ は日本国内では高い抗 *H. pylori* 活性を示すが、動物実験における肺がんの発生が報告されている²⁷⁾。安全で確実な *H. pylori* 除菌が得られる抗菌薬・レジメがない現状では、画一的な胃がん予防戦略のために、何の症状もない成長期の小児に *H. pylori* 除菌治療を行うのは時期尚早ではないだろうか。

以上のことから、*H. pylori* 除菌療法の安全かつ確実な除菌効果が得られるレジメは未だに確立されておらず、現状では MNZ の小児への *H. pylori* の 2 次除菌への適応には慎重にならざるを得ないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内における小児のエビデンスが十分ではない。

海外では今回要望された効能・効果並びに用法・用量に関して *H. Pylori* 除菌療法に関する、MNZ を用いた RCT(Randomized Controlled Trial)試験の報告はあるが、国内では *H. Pylori* 除菌療法に関する RCT 試験の報告はない。レトロスペクティブな試験の報告^{5,6)} が 2 報あったくらいである。また、国内では日本小児栄養消化器肝臓学会のガイドライン¹⁹⁾が海外の報告に基づいてメトロニダゾールの使用を推奨しているが、臨床使用実態は不明である。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

<海外における臨床試験等>

無作為化比較試験等の公表論文

- 1) Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, Thi Thu Ha Hoang, Dac Cam Phung, Mikael Sörberg, and Marta Granström
Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of *H. pylori* infection in Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial.
Helicobacter 2008; 13: 550-556. (要望-1)
- 2) Ruggiero Francavilla, Elena Lionetti, Stefania Paola Castellaneta, Anna Maria Magista, Giuseppe Boscarelli, Domenico Piscitelli, Annacinzia Amoroso, Alfredo Di Leo, Vito leonardo Miniello, Antonio Francavilla, Luciano Cavallo and Enzo Ierardi
Improved Efficacy of 10-Day Sequential Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial.
Gastroenterology 2005; 129(5): 1414-1419. (要望-2)
- 3) PL SHCHERBAKOV, VA FILIN, IA VOLKOV, PA TATARINOV and YB BELOUSOV
A Randomized Comparison of Triple Therapy *Helicobacter pylori* Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers.
The Journal of International Medical Research 2001; 29: 147 – 153. (要望-3)

<国内における臨床試験等>

無作為化比較試験以外の公表論文

- 4) Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Shigeru Toyoda, Yoshiko Nakayama, and Kazuie Inuma
Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study.
J Gastroenterol 2004; 39: 838–843. (要望-4)
- 5) Seiichi Kato and Shigeru Fujimura
Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years.
Pediatrics International 2010; 52: 187–190. (要望-5)

<Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況>

海外

- 6) Luigi Gatta, Nimish Vakil, Gioacchino Leandro, Francesco Di Mario, and Dino Vaira
Sequential Therapy or Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: systematic Review
and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children.
Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069-3079. (要望-6)
- 7) ADRIENNE Z. ABLES, I. SIMON, and EMILY R. MELTON
Update on *Helicobacter pylori* Treatment
Am Fam Physician 2007;75:351-358. (要望-7)
- 8) Lennita Wannmacher
Review – Section 17.1 (Antacids and other antiulcer medicines) -- Adults and children Review of
the evidence for *H. Pylori* treatment regimens.
18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines
(21 to 25 March 2011). (要望-8)
- 9) Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden and Benjamin D. Gold
Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists:
Helicobacter pylori Infection.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240. (要望-9)
- 10) Y. Vandenplas, H. Badriul
Review Article *Helicobacter pylori* Infection
Acta Paediatr Tw 1999; 40(4): 212-224. (要望-10)

国内

- 11) 加藤 晴一
治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法
日本臨牀 2009; 67(12): 2311-2316. (要望-11)
- 12) 今野 武津子
小児の *Helicobacter pylori* 感染症
日本小児科学会雑誌 2010; 114(10): 1487-1496. (要望-12)
- 13) 加藤 晴一
各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方
1 1. 消化性潰瘍薬 – 酸分泌抑制薬と *H. pylori* 除菌療法 –
小児科臨床 2007; 60(12): 2307(181)-2411(185). (要望-13)

<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

なし

国内における教科書等

なし

<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

- 14) Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
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; 490-497. (要望-14)

国内におけるガイドライン等

- 15) 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 2005; 109 : 1297-1300. (要望-15)

<上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について>

- 16) 荻田 幹夫, 手良向 聡, 松本 哲
小児の *Helicobacter pylori* 感染経路-環境因子~井戸水飲水歴の重要性~
Helicobacter Research 2004;8(3):21(221)~29(229). (企業-1)
- 17) Asaka M., Kimura T., Kudo H., et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 1992;102:760-766. (企業-2)
- 18) 加藤 晴一
新疾患概念 *H. pylori* 感染症 (中)
小児での除菌に慎重姿勢 2009 改訂版ガイドライン
Medical Tribune 2009;42(24):56. (企業-3)
- 19) Nicholas J. Talley, Kwong Ming Fock, and Paul Moayyedi
Gastric Cancer Consensus Conference Recommends *Helicobacter pylori* Screening and Treatment in Asymptomatic Persons From High-Risk Populations to Prevent Gastric Cancer.
Am J Gastroenterol 2008;103:510-514. (企業-4)
- 20) Kato S, Kikuchi S, Nakajima S.
When does gastric atrophy develop in Japanese children?
Helicobacter 2008;13:278-281. (企業-5)
- 21) WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO), 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. (企業-6)
- 22) Falagas ME, Walker AM, Jick H, Ruthazer R, Griffith J, Snyderman DR

- Late incidence of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study.
Clin. Infect. Dis. 1998;26:384-8. (企業-7)
- 23) Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, Gideon P, Mitchel Jr. EF, Roberson P.
Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years.
Cancer 1998;83:1461-8. (企業-8)
- 24) 浅香 正博, 上村 直実, 太田 浩良, 加藤 元嗣など
日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会
H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2009改訂版
日本ヘリコバクター学会誌 2009;10(Supplement) (企業-9)
- 25) Beard RN, Noller KL, O'Fallon WM et al.
Cancer after exposure to metronidazole.
Mayo Clin Proc 1988; 63: 147-53. (企業-10)
- 26) Friedman GD, Selby JV.
Metronidazole and cancer.
JAMA 1989; 261: 866. (企業-11)
- 27) Mario Rustia and Philippe Shubik
Induction of Lung Tumors and Malignant Lymphomas in Mice by Metronidazole.
J Natl Cancer Inst 1972;48:721-729. (企業-12)