

(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 1601 1257 1989"> <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>60報(51フルペーパー+9アブストラク)</p> <pre> graph TD A["60報(51フルペーパー+9アブストラク)"] --> B["41報を除外"] A --> C["19報のRCTを特定 (10フルペーパー+9アブストラク)"] B --> D["14報: reviews/letters"] B --> E["12報: not about sequential treatment"] B --> F["3報: on re-treatment after eradication failure"] B --> G["2報: on microbiological issues"] B --> H["10報: on gastric lymphoma"] C --> I["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)"] C --> J["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"] </pre> <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>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錠は粉砕して投与可。omeprazole(腸溶錠)の粉砕投与は不可。

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錠は粉砕して投与可。</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																							