

(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	協和発酵キリン株式会社																															
要望された医薬品	要望番号	II-23																														
	成分名 (一般名)	アモキシシリン水和物																														
	販売名	パセトシン細粒 10%																														
	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。)	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌																														
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>ランソプラゾールまたはオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤を下表の1日量にて1日2回1週間経口投与する。</p> <p>この除菌治療に失敗した場合は、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替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。</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>一次除菌</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    アモキシシリン水和物</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>二次除菌</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    アモキシシリン水和物</td> <td>50</td> <td>1500</td> </tr> <tr> <td>    メトロニダゾール</td> <td>10~20</td> <td>1000</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	一次除菌			アモキシシリン水和物	50	1500	クラリスロマイシン	20	800	二次除菌			アモキシシリン水和物	50	1500	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																														
一次除菌																																
アモキシシリン水和物	50	1500																														
クラリスロマイシン	20	800																														
二次除菌																																
アモキシシリン水和物	50	1500																														
メトロニダゾール	10~20	1000																														
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	<p> <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)       </p>
企 業 と し て	<p> <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)            医療上の有用性はウであるが、適応疾病の重篤性についてはア～ウのいずれにも該当しないと考えることから、開発の意思はない。なお、アモキシシリン水和物の小児における各種菌種に対する有効性、安全性は確認されているものの、要望された効能・効果において本剤と併用するプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール及びランソプラゾール）は、本邦における小児に対する有効性・安全性が確立されていない。よって、要望内容での開発においては、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の小児に対する有効性・安全性が確立されることが前提となる。       </p>
「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準 」 へ の 該 当	<p>         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（致命的な疾患）  <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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <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)          小児におけるヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍患者は腹痛、胸焼け等の各種消化器症状により日常生活への影響はあるものの、日常生活に著しい影響を及ぼす程の重篤なものではないと考えられることから、上記ア～ウの基準に該当しない。       </p> <p>         2. 医療上の有用性  <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない  <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  <input checked="" 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  <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない       </p>

性 ( 該 当 す る も の に チ ェ ツ ク し 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る 。) 備 考	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>欧米のガイドラインにおいて、ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍の小児患者に対する治療として、PPI、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールの3剤併用による除菌療法が推奨されており、国内においても同様の有用性が期待される。</p>
---	--

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

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	承認なし
用法・用量			
備考			
英国	販売名 (企業名)		

		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
独国		販売名（企業名）	Amoxicillin STADA 経口懸濁液用散剤
		効能・効果	<p>β-ラクタマーゼ非産生アモキシシリン（AMPC）感性〔又はアンピシリン（ABPC）感性〕グラム陽性菌及びグラム陰性が原因であり、様々な部位及び重症度の急性及び慢性の感染症のうち、経口投与治療が利用可能な以下の感染症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・耳鼻咽喉科領域の感染症（例えば中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽頭炎）</li> <li>・上下気道の感染症（百日咳を含む）</li> <li>・腎臓及び尿路の感染症</li> <li>・生殖器の感染症（淋病を含む）</li> <li>・胆道の感染症</li> <li>・消化管の感染症及び<u>確定診断された <i>H.pylori</i> 感染症における 3 剤併用療法</u></li> <li>・皮膚・軟部組織の感染症</li> <li>・心内膜炎の予防</li> <li>・腸チフス（慢性保菌者の除菌も含む）</li> <li>・骨炎、骨髄炎</li> <li>・リステリア症</li> </ul>
		用法・用量	<p>体重 40kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50～100mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 3～4 回に分けて投与する。</p> <p><u>確定診断された <i>H.pylori</i> 感染症の治療において、体重 40kg 以下の小児には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 2 回に分けて（12 時間おきに投与）7 日間投与する。他の抗菌剤（通常 CAM 又は MNZ）及び PPI（例えば OPZ）との 3 剤併用で使用する。</u></p> <p><u><i>H.pylori</i> の除菌は、薬剤投与終了後 4～6 週の時点で適切な検査を実施して確認する。</u></p> <p><u>除菌に失敗した場合には、再度治療を開始する前に胃粘膜生検を実施し、耐性の有無につ</u></p>

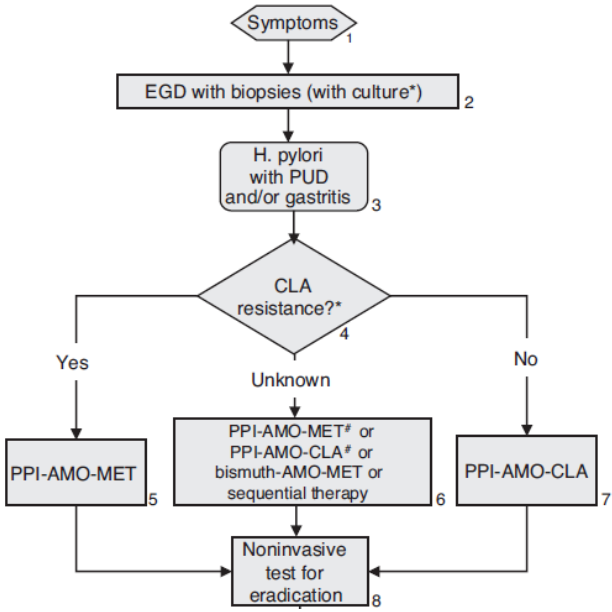
			いて調べること。
		備考	
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		承認なし
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		承認なし
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		承認なし
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況  
 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国    英国    独国    仏国    加国    豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in Children
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	胃・十二指腸潰瘍 胃炎
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	以下の用法・用量の内、ヘリコバクター・ピロリ菌のクラリスロマイシン耐性が陽性の場合には①、陰性の場合には②、不明の場合には①～④の何れかを投与する。 その際の最大用量は amoxicillin：2000mg/day、metronidazole：1000mg/day、clarithromycin：1000mg/day とし、①～③の投与期間は10日間から14日間とする。  ①PPI (1-2 mg/kg/day) +amoxicillin (50mg/kg/day) +metronidazole (20mg/kg/day)を1日2回投与  ②PPI (1-2 mg/kg/day) +amoxicillin(50mg/kg/day)

			<p>+clarithromycin (20mg/kg/day)を1日2回投与</p> <p>③Bismuth salts (bismuth subsalicylate or subcitrate 8mg/kg/day) + amoxicillin (50mg/kg/day) + metronidazole (20mg/kg/day)を1日2回投与</p> <p>④PPI (1-2 mg/kg/day) + amoxicillin (50mg/kg/day)を5日間投与した後、 PPI (1-2 mg/kg/day) + clarithromycin (20mg/kg/day) + metronidazole (20mg/kg/day)を5日間投与</p> 
	ガイドラインの根拠論文	Sibylle Koletzko, et al. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2011;53: 230-243	
	備考	ESPGHAN（欧州小児栄養消化器肝臓学会）、NASPGHAN（北米小児栄養消化器肝臓学会）による合同ガイドライン	
英国	ガイドライン名	米国と同様	
	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	米国と同様
		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	米国と同様
		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	米国と同様
		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	

		文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用について、確認されなかった。
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

追加報告なし

<海外における臨床試験等>

追加報告なし

<日本における臨床試験等>

追加報告なし

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

追加報告なし

#### (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>

追加報告なし



＜日本における教科書等＞  
追加報告なし

(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＞  
追加報告なし

＜日本におけるガイドライン等＞  
追加報告なし

(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

追加報告なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

成人において、ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における PPI、アモキシシリン、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールの 3 剤併用による除菌の有効性が確認されており、小児においても国内外のデータから同様の効果が期待できると考えられる。

＜要望用法・用量について＞

国内外のガイドラインにおいて、3 剤併用療法時のアモキシシリンの用量は 50 mg/kg/日とされており、国内外の臨床試験においても同程度の用量で有効性が確認されていることから、アモキシシリン水和物の用量を 50 mg/kg/日とすることは妥当であると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

PPI、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールの 3 剤併用療法は、国内外のガイドラインにおいて、小児におけるヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍に対する除菌治療の第一選択として推奨されており、また、国内外の臨床試験において有効性が確認されていることから、標準的療法に位置づけられているものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦において、要望された用法・用量での小児に対するアモキシシリン水和物の安全性は確立されており、国内外の臨床試験において小児のヘリコバクター・ピロリ除菌に対する 3 剤併用療法の有効性も確認されていることから、本剤について新たな試験を実施する必要性はない。しかし、3 剤併用療法で本剤

と併用される PPI については、本邦において小児に対する安全性が十分に確立されていないことから、その安全性を確認する試験の実施が考慮されるべきと考えられた。

#### 5. 備考

特になし

#### 6. 参考文献一覧

追加報告なし