

(別添様式 1)

## 未承認薬・適応外薬の要望

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児栄養消化器肝臓学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )				
優先順位	3 位 (全 6 要望中)				
要望する医薬品	成分名 (一般名)	オメプラゾール			
	販売名	オメプラゾン錠 10mg 及びオメプラゾン錠 20mg			
	会社名	田辺三菱製薬株式会社			
	国内関連学会	日本ヘリコバクター学会 (選定理由) 必要性和小児ガイドライン作成を行っている。			
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍			
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。			
			15-30kg 未満	30-40kg 未満	>40kg
		OMP	10mg	20mg	20mg
		AMPC	25mg/kg	750mg	1000mg
		CAM	7.5mg/kg	7.5mg/kg	500mg
MNZ	5mg/kg		10mg/kg		

	<p>備 考</p> <p>(該当する場合は チェックする。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
<p>「医療上の 必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について記 載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児の下記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多数おり、これらの患者における日常生活は不登校、食思不振、避難血など二次的に多くの障害ともたらしている。</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 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 国内外のガイドラインに記載され、すでに多くの治験と有効性が判明しており、可及的速やかに本邦での認可が必要である。</p>	
備考		

## 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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
英国	販売名 (企業名)	Losec (AstraZeneca)	
	効能・効果	(アストラゼネカ社資料参照)	
	用法・用量	(アストラゼネカ社資料参照)	
	備考	EU で共通の効能効果、用法用量の記述とな	

			っている
	独 国	販売名（企業名）	Losec (AstraZeneca)
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	EU で共通の効能効果、用法用量の記述となっている。
	仏 国	販売名（企業名）	Losec (AstraZeneca)
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	EU で共通の効能効果、用法用量の記述となっている
	加 国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪 国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input 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		
	〔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	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

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

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

##### 1)

<海外における臨床試験等>

1) Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multicentre trial. Arch Dis Child.1999; 81: 68-70

[対象]

・上腹部痛、吐き気、嘔吐のある *H. pylori* 陽性の18歳未満の小児

[目的] 2剤と3剤併用の除菌率比較 (PPI+抗菌薬1種とPPI+2種の比較)  
およびオメプラゾールの投与量による除菌率比較

[試験デザイン] ランダム化比較試験 (6施設、ドイツ)

[用法・用量]

・薬剤の組み合わせ

group A (2剤): オメプラゾール、アモキシシリン

group B (3剤): オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン

- ・ 除菌治療の期間：2 週間

	投与量（/日）				最高用量
	Group A		Group B		
オメプラゾール	1mg/kg	2mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	80mg/日
アモキシシリン	50mg/kg		50mg/kg		2g/日
クラリスロマイシン	－		20mg/kg		1g/日

#### [除菌判定]

4-6 週後に鏡検法、迅速ウレアーゼ試験、<sup>13</sup>C-尿素呼気試験

#### [試験結果]

- ・ 年齢：平均 11.6 歳（3.8-18.0 歳）
- ・ 疾患：胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍
- ・ 2 剤併用の除菌率：52%（27/52 例）、3 剤併用の除菌率：83%（44/53 例）、 $p < 0.01$ （各群 11 人と 20 人が処置後に来院せず脱落）
- ・ オメプラゾールの投与量 1mg/kg/day と 2mg/kg/day の除菌率は、2 剤療法で 14/27 と 13/27、3 剤療法で 20/44 と 24/44 で、投与量による差はなし
- ・ 除菌に成功した場合は 78%で症状が消失し潰瘍が治癒した。除菌に失敗した場合は症状消失は 50%であったが、潰瘍は治癒した。

#### [安全性]

副作用は確認されなかった

2) Improvement of the eradication rate of *Helicobacter pylori* gastritis in children is by adjunction of omeprazole to a dual antibiotherapy  
Acta Paediatrica 2007; 96: 82-86

#### [対象]

- ・ *H. pylori* 胃炎（活動性の消化性潰瘍を除く）の 3-17 歳の小児

#### [除外基準]

- ・ PPI もしくは酸分泌抑制薬を 2 週間以内に服用している
- ・ 試験の結果に影響する疾患（心疾患、腎もしくは肝疾患、悪性腫瘍）に罹患している
- ・ 投与薬に禁忌の患者
- ・ 2 ヶ月以内に他の試験にエントリーしたもの

[目的] 2 剤と 3 剤併用による 7 日間の除菌率比較（オメプラゾールの有無による比較）。

[試験デザイン] ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験（4 施設、ベルギー）

[用法・用量]

OAC 群：オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン

AC 群：アモキシシリン、クラリスロマイシン

	体重毎の投与量（1 日 2 回 7 日間、食前投与）		
	15-29kg	30-39kg	40kg 以上
オメプラゾール	10mg	20mg	20mg
アモキシシリン	25mg/kg	750mg	1,000mg
クラリスロマイシン	7.5mg/kg	7.5mg/kg	500mg

#### [除菌判定]

除菌治療終了の 4-6 週後に  $^{13}\text{C}$ -UBT

#### [試験結果]

- ・対象症例数：各群 23 例（フォローアップできなかったため 10 例が脱落）
- ・除菌率（PP）：OAC 群 68.8%（11/16）、AC 群 15.0%（3/20）、 $p < 0.0017$

#### [安全性]

- ・10 件の有害事象があり、OAC 群が 3 例（下痢、カプセルの嚥下困難、蕁麻疹、嘔吐）、AC 群が 4 例（貧血、腹痛、サルモネラ症、嘔吐、上気道感染、胃腸炎）。サルモネラ症は試験開始 28 日目に出現したため試験には関連しないと考えられる。重篤なものは蕁麻疹の 1 例で、投与開始 5 日目に発現したが、8 日目に処置なしで改善したため、投薬との関連はないと考えられる

### 3) A Randomized Comparison of Triple Therapy *Helicobacter pylori* Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers

J Intern Med Res 2001; 29: 147-153

#### [対象]

- ・H. pylori 感染のある十二指腸潰瘍と慢性胃炎の 5-15 歳の小児

#### [除外基準]

- ・上部消化管腫瘍、他の慢性疾患
- ・PPI、H2 ブロッカーあるいはビスマス製剤を 2 週間以内に服用している
- ・アスピリンあるいは非ステロイド性抗炎症薬の服用
- ・試験薬にアレルギーがある
- ・コンプライアンス不良

[目的] 3 剤併用 7 日間の除菌率比較（PPI と H2 ブロッカーの比較）。

（試験では generic のオメプラゾールでも比較）

[試験デザイン] オープン、ランダム化比較試験（1 施設、ロシア）

#### [用法・用量]

オメプラゾール群：オメプラゾール、アモキシシリン、メトロニダゾール

ラニチジン群：ラニチジン、アモキシシリン、メトロニダゾール

投与期間：7 日間

	投与量			
	5-11 歳		12-15 歳	
オメプラゾール	20mg/日	—	40mg/日	—
ラニチジン	—	150mg 1 日 2 回	—	150mg 1 日 2 回
アモキシシリン	750mg/日			
メトロニダゾール	30mg/kg/日		40mg/kg/日	

#### [除菌判定]

組織鏡検、迅速ウレアーゼ試験

#### [試験結果]

- ・対象症例数：106 例
- ・除菌率：オメプラゾール群 88.9% (32/36 例)、generic オメプラゾール群 80.0% (28/35 例)、ラニチジン群 74.3% (26/35 例)
- ・潰瘍治癒率：7 日目の潰瘍治癒率はオメプラゾール、generic オメプラゾール、ラニチジンでそれぞれ、100% (36/36 例)、82.9% (29/35 例)、100% (35/35 例)、6 週目の治癒率はそれぞれ、100% (36/36 例)、100% (35/35 例)、94.3% (33/35 例)

#### [安全性]

- ・オメプラゾール群の 1 例、generic オメプラゾール群の 2 例、ラニチジン群の 2 例で嘔吐と頭痛がみられたが持続性ではなく、また、重篤な副作用はなかった。

4) Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: A prospective randomized double-blind trial.

J Pediatr 2001; 139: 664-668

#### [対象]

- ・*H. pylori* 感染があり、胃・十二指腸潰瘍がない胃炎の 3.3-15.4 歳（平均 10.8 歳）の小児

#### [除外基準]

- ・15 歳を超える年齢
- ・体重が 15kg 未満
- ・PPI と 2 つの抗菌薬を含む除菌治療を受けたことがある
- ・試験薬にアレルギーがある

[目的] 3 剤併用療法の小児における有用性を検討



[試験デザイン] 多施設、プロスペクティブ、ランダム化二重盲検比較試験 (11 施設、フランス)

[用法・用量]

OAC 群：オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン

AC 群：アモキシシリン、クラリスロマイシン

投与期間：7 日間

	体重毎の投与量 (1 日 2 回)	
	15-30kg	>30kg
オメプラゾール	10mg	20mg
アモキシシリン	25mg/kg	
クラリスロマイシン	7.5mg/kg	

[除菌判定]

除菌治療終了の 4 週後に  $^{13}\text{C}$ -UBT

[試験結果]

- ・対象症例数：ITT 対象 63 例
- ・除菌率：ITT、OAC 群 74.2% (23/31 例)、AC 群 9.4% (3/32 例)、 $p < 0.01$   
PP、OAC 群 80.0% (20/25 例)、AC 群 10.7% (3/28 例)、 $p < 0.01$
- ・除菌後 4-6 週までの症状改善はみられなかったが、visual analog score は改善

[安全性]

- ・OAC 群の 35 例中 5 例 (14.3%)、AC 群 38 例中 21 例 (34.2%) で副作用がみられ、それぞれ、OAC 群で 1 例、AC 群で 2 例が服薬を中止した。主なものは下痢 (OAC 群 2 例、AC 群 5 例)、頭痛 (AC 群 3 例) で、生化学検査値はトランスアミナーゼの軽度上昇が AC 群で 1 例みられた。

5) Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 646-650

[対象]

- ・H. pylori 感染があり、胃腸症状がある 3.3-15.4 歳 (平均 10.8 歳) の小児

[除外基準]

- ・潰瘍もしくは食道炎の既往歴がある患者
- ・乳糖不耐症あるいはセリアック病の患者

[目的] 小児の腹痛とディスペプシアと H. pylori との関係を検討

[試験デザイン] 二重盲検、ランダム化、プラセボコントロール試験 (3 施設、フィンランド)

[用法・用量]

除菌治療群：オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン

プラセボ群：オメプラゾール、プラセボ 2 種

投与期間：7 日間

	体重毎の投与量（1 日 2 回）		
	20-30kg	30kg-50kg	>50kg
オメプラゾール	10mg	20mg	20mg
アモキシシリン	500mg	750mg	1,000mg
クラリスロマイシン	250mg	250mg	500mg

[除菌判定]

除菌治療終了の 6 週後に  $^{13}\text{C}$ -UBT

[試験結果]

- ・対象症例数：20 例（プレエントリー125 例中、*H. pylori* 陽性 20 例）
- ・除菌率：OAC 群 8/10 例、プラセボ群 0/10 例  $p < 0.0007$
- ・前庭部胃炎の改善率は OAC 群とプラセボ群でそれぞれ 71.4%と 12.5% ( $p=0.041$ )、胃体部胃炎の改善率はそれぞれ 75.0%と 25.0% ( $p=0.13$ )

[安全性]

- ・記載なし

6) Treatment Regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: Is *in vitro* susceptibility testing helpful. J Pediatric Gastroenterol Neut. 2005; 40: 571-574

[対象]

- ・腹痛があり *H. pylori* 感染がある 4.4-18 歳の小児

[目的] 2 種の除菌治療の効果と菌の薬剤感受性実施の有用性検討

[試験デザイン] プロスペクティブ、ランダム化、コホート比較試験（1 施設、イスラエル）

[用法・用量]

OAM 群：オメプラゾール、アモキシシリン、メトロニダゾール

OAC 群：オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン

投与期間：7 日間

	体重毎の投与量（1 日 2 回）	
	15-30kg	>30kg
オメプラゾール	10mg	20mg
アモキシシリン	25mg/kg	
メトロニダゾール	20mg/kg	
クラリスロマイシン	15mg/kg	

[除菌判定]

除菌治療終了の 4 週以上後に  $^{13}\text{C}$ -UBT

# [試験結果]

- 対象症例数：265 例
- 除菌率： OAM 群 73.4% (116/158 例)、OAC 群 62.6% (67/107 例) p=0.078

	除菌率		p 値
	感受性株*	耐性株*	
OAM	89.4% (34/38 例)	42% (8/19 例)	<0.001
OAC	75% (33/44 例)	0% (0/4 例)	0.008

\*：それぞれメトロニダゾールもしくはクラリスロマイシンに対する反応性

# [安全性]

- 記載なし

## <日本における臨床試験等>

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>【方法】これは，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><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><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></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。</p> <p>その内容は右表にまとめた。</p> <table> <tr> <th>副作用</th><th>発現率 (%)</th></tr> <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> </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。

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

1)

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

## 2)

公表文献	日本臨牀 67(12): 2311-2316, 2009
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</p>

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。

*H. pylori* 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。

表1 小児の3剤療法に用いられる主な薬剤と用量(文献<sup>5)</sup>より引用)

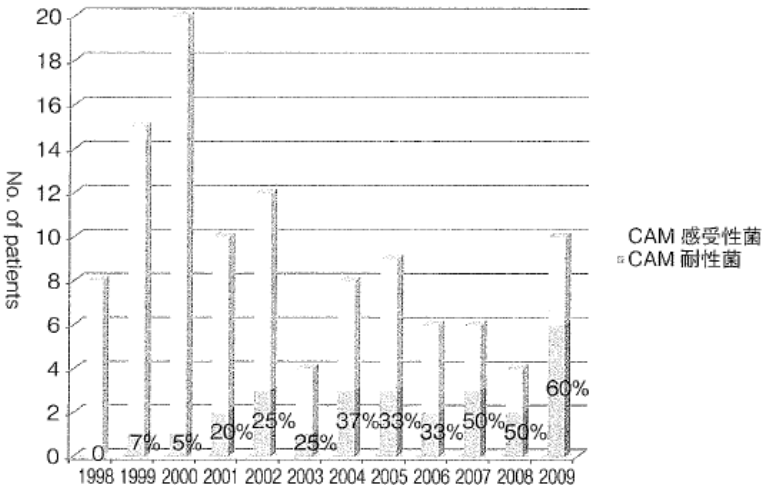
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)
プロトンポンプ阻害薬*		
lansoprazole	1.5	60
omeprazole	1.0	40
一次除菌		
amoxicillin	50	1,500
clarithromycin	20	800
二次除菌		
amoxicillin	50	1,500
metronidazole	10-20	1,000

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

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><b>小児の除菌療法</b></p> <p><b>標準的な一次除菌法</b></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><b>二次除菌療法</b></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><u>表 3.</u> 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><tr><th></th><th>用量 (mg/kg/日)</th><th>最大量 (mg/日)</th></tr><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></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
	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
<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。  ** 腸溶錠の粉碎投与は不可。</p>  <p>第 16 回 (2010 年 6 月) 日本ヘリコバクター学会にて報告</p> <p>図 5 札幌厚生病院小児科における年次別 <i>H.pylori</i> 菌 CAM 耐性率</p>			

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

## &lt;海外における教科書等&gt;

## 1)

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 <b><i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment</b>
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>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 <u>Table 3</u> 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> <p>欧州における clarithromycin(過去少ない年で記載されている)への耐性率の増加は、最終的にこの <i>H. pylori</i> 治療レジメンの有効性を阻害する可能性</p>

があった。

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

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

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

<sup>a</sup> Only for children 12 years of age or older.

bid, twice daily; qid, four times daily.

# ＜日本における教科書等＞

1)

公表文献	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、PAC療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾール（10～20 mg/kg/日）に変更する3剤併用療法が有効である。</p> <p><b>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</b></p> <table><tr><th></th><th>用量 (mg/kg/ 日)</th><th>最大量 (mg/ 日)</th></tr><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></table> <p>* 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。 ** 腸溶錠の粉砕投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/ 日)	最大量 (mg/ 日)	プロトンポンプ阻害薬			ランソプラゾール *	1.5	60	オメプラゾール **	1.0	40	抗菌薬			アモキシシリン	50	1500	クラリスロマイシン	20	800	メトロニダゾール	10-20	1000
	用量 (mg/kg/ 日)	最大量 (mg/ 日)																							
プロトンポンプ阻害薬																									
ランソプラゾール *	1.5	60																							
オメプラゾール **	1.0	40																							
抗菌薬																									
アモキシシリン	50	1500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
メトロニダゾール	10-20	1000																							

#### （４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

###### 1)

公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31: 490-497
表題	Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition <b><i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment</b>
著者名	Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman

##### <日本におけるガイドライン等>

###### 1)

公表文献	日本小児科学会雑誌 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	
--	---------------	--

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

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

< 適応症 >

小児の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

< 要望用法・用量について >

1)

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

	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

\* 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。

\*\* 腸溶錠の粉砕投与は不可。

< 臨床的位置づけについて >

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」<sup>26)</sup>によると、小児のヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 除菌は、主に 5 歳以下の小児期に感染が成立することから、少しでも早く除菌するほうが疾病予防効果は高いし、かつ将来の胃がんのリスク因子を減らすという予防効果が期待されていると考えられている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 安全性の確認

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

1) Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results

- of a multicentre trial. Arch Dis Child.1999; 81: 68-70
- 2) Improvement of the eradication rate of *Helicobacter pylori* gastritis in children is by adjunction of omeprazole to a dual antibiotherapy Acta Paediatrica 2007; 96: 82-86
- 3) A Randomized Comparison of Triple Therapy *Helicobacter pylori* Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers J Intern Med Res 2001; 29: 147-153
- 4) Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: A prospective randomized double-blind trial. J Pediatr 2001; 139: 664-668
- 5) Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 646-650
- 6) Treatment Regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: Is *in vitro* susceptibility testing helpful. J Pediatric Gastroenterol Neut. 2005; 40: 571-574
- 7) Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study J Gastroenterol 2004; 39: 838-843
- 8) Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 523-536
- 9) 治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法。日本臨牀 67(12): 2311-2316, 2009
- 10) 小児の *Helicobacter pylori* 感染症。日本小児科学会雑誌, 114(10): 1487-1496, 2010
- 11) 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
- 12) 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針。日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005