

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

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 ; 日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	メトロニダゾール
	販売名	フラジール内服錠
	会社名	塩野義製薬株式会社
	国内関連学会	日本小児科学会 日本消化器内視鏡学会 日本消化器病学会 (選定理由) 未成年者除菌に関連するため
要望内容	効能・効果 (要望する効能・ 効果について記載 する.)	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症・ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎  <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬                 </div>

<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する.)</p>	<p>小児（12歳以上）には、ヘリコバクター・ピロリの二次除菌治療として、下記の表に示すようにアモキシシリン水和物（AMPC）として1日量 50mg/kg、メトロニダゾール（MNZ）として1日量 500mg，及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回，7日間経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="667 517 1361 801"> <thead> <tr> <th></th> <th>15～30kg 未満</th> <th>30～40kg 未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプインヒビター</td> <td>各薬剤の要望書参照</td> <td>各薬剤の要望書参照</td> </tr> <tr> <td>AMPC</td> <td>50mg/kg/日</td> <td>1500mg/日</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td>500mg/日 (25kg 以上)</td> <td>500mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>40 kg 以上に関しては、成人用量に準じる。 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回 30mg、オメプラゾールとして1回 20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg のいずれか1剤を選択する。</p>		15～30kg 未満	30～40kg 未満	プロトンポンプインヒビター	各薬剤の要望書参照	各薬剤の要望書参照	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	MNZ	500mg/日 (25kg 以上)	500mg/日
	15～30kg 未満	30～40kg 未満											
プロトンポンプインヒビター	各薬剤の要望書参照	各薬剤の要望書参照											
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日											
MNZ	500mg/日 (25kg 以上)	500mg/日											
<p>備 考 (該当する場合はチェックする.)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 小児・青年期（12歳以上）に限定する。 以下にその理由を記載する。</p> <p>① 安全性 MNZ の用法・用量には小児適応がなく、小児における安全性に関するエビデンスが確立されていない状況にある。</p> <p>② <i>H. pylori</i> 耐性菌と適正使用 ・本邦では MNZ 耐性 <i>H. pylori</i> は広がっていない。しかし、MNZ は <i>in vitro</i> で 1/2MIC (Minimum Inhibitory concentration) による 9 回の継代培養にて 4MIC に上昇し、耐性株が選択されることから、1 週間を越える投与を避けるという適正使用が求められる<sup>01)</sup>。 ・小児に除菌療法を行うと、多剤投与による副作用の発現やコンプライアンス不良による治療脱落とそれに伴</p>												

		<p>う除菌の失敗、耐性菌の増加などのリスクが伴う。</p> <p><b>③貴重な薬剤</b></p> <p>本邦において、MNZ は抗原虫薬（トリコモナス症、アメーバー赤痢あるいはランブル鞭毛虫症）として貴重な治療薬であり、<i>H. pylori</i> 一次除菌に用いて MNZ 耐性が広がることは避けるべきである。</p> <p>よって、一次除菌に関しては PAC（Proton Pump Inhibitor + amoxicillin + Clarithromycin）療法で 80%以上の除菌率が得られており、現時点では一次除菌に関する新たなレジメンを追加する必要性は低いと考えられることから、PAM（Proton Pump Inhibitor + amoxicillin + MNZ）療法の一次除菌療法としての適応は、基本的には必要ないと考える。</p> <p>以上の③から、小児に対しては慎重に使用する必要がある、安易な抗菌薬の濫用を誘発する危険性も孕んでいるため、12 歳以上に限定することがよいと判断した。</p> <p>また、さらに 12 歳以下では、以下の点の問題点も指摘されているので安易な使用を避けるべきである。</p> <p><b>ヘリコバクター・ピロリ (<i>H. pylori</i>) 再感染</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>H. pylori</i> の感染経路として家族内感染、とくに母子感染や同胞内感染を示唆する報告が多い。また、家族内感染があると、小児の除菌後の再感染も高頻度となる可能性がある。</li> <li>・5 歳未満の小児患者では再感染率が高いと報告されている（9 歳未満の小児患者という報告もある）ため、<i>H. pylori</i> 除菌療法の臨床的な意義は小さいと考える。</li> </ul> <p><b><i>H. pylori</i> 感染の判定（<i>H. pylori</i> 除菌療法に対するコンプライアンスの低さ）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<sup>13</sup>C-尿素呼気試験（UBT）は幼児あるいは 6 歳未満では信頼性が低く、偽陽性率が高くなる<sup>02)</sup>。</li> <li>・小児では 4～75%程度の自然消失があるため、除菌成功と判断を間違っている可能性がある<sup>03)</sup>。</li> <li>・除菌判定ミスによる持続感染症例を 1 年後の再感染と判断した可能性がある<sup>03)</sup>。</li> <li>・12 歳以下の小児を除菌しても家族、特に母親が感染したままでは再感染する可能性がある<sup>04)</sup>。</li> </ul>
--	--	---

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 1 万 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>総務省統計局での人口推定では平成 25 年 10 月現在、13 歳から 19 才まで 840.3 万人の感染率 5%<sup>1)</sup>として 42 万人が <i>H. pylori</i> 感染胃炎である。小児・未成年者の場合 <i>H. pylori</i> 感染者の半数以上はなんらかの上腹部症状を有しており<sup>2)</sup>、わが国では上腹部症状を有する患者の半数が病院を受診するとの報告がある<sup>3)</sup>。従って、<i>H. pylori</i> 感染者のうち胃・十二指腸潰瘍の発症者と未成年者のうちに上腹部症状で病院を受診する割合が年間約 2～3%と推定できる。その根拠は約 21 万人の感染者のうち半数以上である約 12 万人が上腹部症状を有していることになる。わが国ではそのうちの半数が病院受診するとの成績から推測すると約 6 万人が 13 歳から 19 歳の 7 年間のうちで病院を受診することになる。対象患者数は年間約 1 万人と計算できる。</p>
<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する）</p> <p><b>【効能・効果】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）</li> <li>2. 嫌気性菌感染症             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;適応菌種&gt;</li> <li>本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属</li> <li>&lt;適応症&gt;</li> <li>○ 深在性皮膚感染症</li> <li>○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</li> <li>○ 骨髄炎</li> <li>○ 肺炎，肺膿瘍</li> <li>○ 骨盤内炎症性疾患</li> <li>○ 腹膜炎，腹腔内膿瘍</li> <li>○ 肝膿瘍</li> <li>○ 脳膿瘍</li> </ul> </li> <li>3. 感染性腸炎             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;適応菌種&gt;</li> <li>本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル</li> <li>&lt;適応症&gt;</li> <li>感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)</li> </ul> </li> <li>4. 細菌性腔症             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;適応菌種&gt;</li> <li>本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス・フラジリス，プレボテラ・ビビア，モビルンカス属，ガードネラ・バジナリス</li> <li>&lt;適応症&gt;</li> <li>細菌性腔症</li> </ul> </li> <li>5. ヘリコバクター・ピロリ感染症             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;適応菌種&gt;</li> <li>本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ</li> </ul> </li> </ol>

	<p>&lt;適応症&gt;          胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p> <p>6. アメーバ赤痢          7. ランブル鞭毛虫感染症</p> <p><b>【用法・用量】</b></p> <p>1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）          通常，成人にはメトロニダゾールとして，1クールとして，1回 250mg を1日2回，10日間経口投与する。</p> <p>2. 嫌気性菌感染症          通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 500mg を1日3回又は4回経口投与する。</p> <p>3. 感染性腸炎          通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg を1日4回又は1回 500mg を1日3回，10～14日間経口投与する。</p> <p>4. 細菌性腔症          通常，成人にはメトロニダゾールとして，1回 250mg を1日3回又は1回 500mg を1日2回7日間経口投与する。</p> <p>5. <u>ヘリコバクター・ピロリ感染症</u>  <u>アモキシシリン水和物，クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合</u>  <u>通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg，アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回，7日間経口投与する。</u></p> <p>6. アメーバ赤痢          通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 500mg を1日3回10日間経口投与する。          なお，症状に応じて1回 750mg を1日3回経口投与する。</p> <p>7. ランブル鞭毛虫感染症          通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg を1日3回5～7日間経口投与する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性          （該当するものにチェックし，該当すると考えた根拠について記</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p><i>H. pylori</i> 感染によって胃粘膜に慢性炎症が惹起され、炎症は除菌による介入がなければ生涯持続する。感染経過と共に胃粘膜には萎縮や腸上皮化生が出現し、この過程で <i>H. pylori</i> 関連疾患である胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃癌などが発症する。</p>

載する.)

*胃・十二指腸潰瘍*

小児ならびに青年期のヒトが *H. pylori* 感染で胃・十二指腸潰瘍を合併すると、腹痛、吐き気、消化管出血あるいは体重増加不良などの症状がみられる<sup>4)</sup>。小児ならびに青年期において十二指腸潰瘍の 83%、胃潰瘍の 44% が *H. pylori* 感染が原因であり、成人と同様に胃・十二指腸潰瘍の原因として最も重要である<sup>5)</sup>。除菌によって胃・十二指腸潰瘍の再発を著明に抑制しないと、再発と治癒を長期に渡って繰り返す<sup>6)</sup>。

*胃 MALT リンパ腫*

未成人の発症はまれであるが、胃に限局している場合には除菌治療にて 70-80%は寛解となる<sup>6)</sup>。放置をするとやがてびまん性大型 B 細胞リンパ腫に転化する場合があります、予後が悪くなる。

*特発性血小板減少性紫斑病*

*H. pylori* 陽性者の半数は除菌治療によって血小板数の上昇が得られる<sup>6)</sup>。除菌に反応しない場合はステロイド治療などに移行する。

*早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃*

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

*ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎*

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

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

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

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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

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

日本ヘリコバクター学会ガイドライン 2009<sup>6)</sup>では、*H. pylori* 除菌治療の適用を推奨度 A で *H. pylori* 感染症としている。*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけではなく、胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つ。また、除菌を強く推奨する *H. pylori* 関連疾患として、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃・慢性胃炎をあげている。除菌方法については、成人においては、PPI 1 剤に加え、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤を併用する療法（一次療法）で除菌を行い、一次療法による除菌が不成功の場合は、これに代わる治療として、一次療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した 3 剤併用療法（二次療法）が行われていることから、小児においても、同様の手順で実施すべきと考えられる。

#### 胃・十二指腸潰瘍

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

#### 胃 MALT リンパ腫

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

#### 特発性血小板減少性紫斑病

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

#### 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

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

#### ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

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

*H. pylori* 除菌により約 1/3 に胃癌発生抑制効果が明らかとなり<sup>19)20)</sup>、その抑制効果は若年での除菌がより効果的と考えられる。スナネズミでは除菌の時期が早いほど、その後の胃癌発生が強く抑制されたことが示されている<sup>23)</sup>。ヒトでは、未分化癌が 80%を占める若年胃癌でも *H. pylori* 感染との関与が大きい<sup>14)</sup>。40 歳代以下の胃癌死亡数は *H. pylori* 感染率の低下に伴い、1970 年から 2010 年までで 6 分の 1 に減少しており<sup>24)</sup>、若年者胃

	<p>癌においても <i>H. pylori</i> 感染の影響を強く受ける。萎縮が進行する前の早い時期に除菌治療を行うほど、胃癌予防効果が高いことが示されている<sup>25)・28)</sup>。青少年期においては胃癌発生までに長い観察期間が必要なため、ヒトでは直接証明する成績はないが、動物実験の結果から感染早期の除菌ほど胃癌予防効果は大きいと推測される。従って、29歳までに除菌を行うと、90%以上の高い胃癌抑制効果が推測されている<sup>29)・32)</sup>。さらに若年者における除菌治療における経済効果も優れている試算が出ている<sup>33)</sup>。</p> <p>また、小児では <i>H. pylori</i> 感染と鉄欠乏性貧血の関連性が指摘されており、そのような例では除菌治療で貧血の改善が得られる。</p>
備考	<p><u>MNZの投与対象として12歳以上の小児に限定する理由：</u></p> <p>現在、MNZの用法・用量には小児適応がなく、小児における安全性に関するエビデンスが確立されていない状況にあること、原虫症に対する貴重な薬剤で耐性菌の蔓延が懸念されること、小児のガイドラインの推奨用量とメトロニダゾール1錠用量から体重25kg以上でなければ投与できないことなどから、使用の蔓延化を防止するためにも使用年齢に制限があった方がよいと考えられた。12歳未満の小児を除菌しても家族、特に母親が感染したままでは再感染する可能性があること、海外の小児における <i>H. pylori</i> 除菌療法の報告を検討した結果、<i>H. pylori</i> 除菌率において、年少の小児 (&lt;23kg) の45.7%に比べて年長の小児 (≥23kg) では70.9%と高値を示したこと<sup>21, 27)</sup>、12歳以下に内視鏡検査を実施することの困難性などを考慮して、除菌対象は小児・若年期(12歳以上)とする。</p>

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 checked="" 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）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Norzol 200mg/5ml Oral Suspension (Rosemont Pharmaceuticals Limited)
		効能・効果	<u>Children for</u> ・ <u>Eradication of <i>Helicobacter pylori</i></u> Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.
		用法・用量	<u><b>Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in paediatric patients:</b></u> <u>As a part of combination therapy, 20mg/kg/day not to exceed 500mg twice daily for 7 – 14 days.</u> Official guidelines should be consulted before initiating therapy.
		備考	MNZ の経口懸濁剤の添付文書 Norzol 200mg/5ml Oral Suspension 添付文書 (Rosemont Pharmaceuticals Limited) 24.07.2014 発行
	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			
豪州	販売名（企業名）	承認なし	
	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 checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	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

		<p>(用法・用量)</p> <p>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.</p> <p>2.Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating <i>Helicobacter pylori</i> infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603-9.</p>
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	<p><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)</p> <p><i>Helicobacter pylori</i>          The latest in diagnosis and treatment          Australian Family Physician Vol. 37, No. 8, August 2008, 608-612</p>

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) 文献の検索方法

1-1) 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ました。

検索式：(children & pediatric) & Helicobacter pylori & metronidazole

((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND ("helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR ("helicobacter"[All Fields] AND "pylori"[All Fields]) OR "helicobacter pylori"[All Fields]) AND ("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]))

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: Tue Apr 7 22:50:55 2015

Search: ((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND ("helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR ("helicobacter"[All Fields] AND "pylori"[All Fields]) OR "helicobacter pylori"[All Fields]) AND ("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]))

検出文献：237

小児と *Helicobacter pylori* と metronidazole が組み合わせると 237 文献が抽出された。さらに，その中から海外の小児のランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial），ガイドラインならびに総説などを引用した。

医学中央雑誌を利用して以下のように実施した。

(ヘリコバクターピロリ or *Helicobacter pylori* or ヘリコバクターピロリ感染 or *Helicobacter pylori* 感染) & (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，殆どの文献が症例報告であったので，国内のガイドラインならびに総説を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1)

公表文献	Helicobacter 13: 550-556, 2008 <sup>34)</sup>																																							
表題	<b>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</b>																																							
著者名	Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, Thi Thu Ha Hoang, Dac Cam Phung, Mikael Sorberg and Marta Granstrom																																							
概要	<p>【背景】開発途上国における小児の推奨できる <i>H. pylori</i> 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。</p> <p>【治験デザイン】無作為化二重盲検比較試験</p> <p>【方法】</p> <p>対象：<i>H. pylori</i> 感染の3～15歳の小児238例（平均8.6歳）</p> <p>処置：下記の表に示すように4群に分けた。</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">治療</th> <th colspan="2">LAM 処方</th> <th colspan="2">LAC 処方</th> </tr> <tr> <th>2週間 13～22kg</th> <th>2週間 ≥23～&lt;45kg</th> <th>2週間 13～22kg</th> <th>2週間 ≥23～&lt;45kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPI</td> <td>Lansoprazole 15 mg 1日1回</td> <td>Lansoprazole 15 mg 1日1回</td> <td>Lansoprazole 15 mg 1日1回</td> <td>Lansoprazole 15 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬1</td> <td>Amoxicillin 500 mg x 2</td> <td>Amoxicillin 750 mg x 2</td> <td>Amoxicillin 500 mg x 2</td> <td>Amoxicillin 750 mg x 2</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬2</td> <td><b>Metronidazole 250 mg x 2</b></td> <td><b>Metronidazole 500 mg x 2</b></td> <td>Clarithromycin 250 mg 1日1回</td> <td>Clarithromycin 250 mg x 2</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>H. pylori</i> の検出は、培養法と便中モノクロナー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。</p> <p>【結果（有効性）】</p> <p>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）のほうが（70.9%）が年少の小児（&lt;23kg, 45.7%）より高値を示した。</p> <p>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。</p> <p>【結果（安全性）】</p> <p>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。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>11.8</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>11.3</td> </tr> <tr> <td>めまい</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>5.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>【結論】</p> <p>2つの処方による <i>H. pylori</i> 除菌率は同程度であった。除菌率の違いが認められたのは、体重差であり、<u>年長の小児での除菌率が高値であった。</u></p>				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	<b>Metronidazole 250 mg x 2</b>	<b>Metronidazole 500 mg x 2</b>	Clarithromycin 250 mg 1日1回	Clarithromycin 250 mg x 2	副作用	(%)	頭痛	11.8	下痢	11.3	めまい	9.2	腹痛	8.0	嘔吐	5.9
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	<b>Metronidazole 250 mg x 2</b>	<b>Metronidazole 500 mg x 2</b>	Clarithromycin 250 mg 1日1回	Clarithromycin 250 mg x 2																																				
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)

公表文献	Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1230–1235 <sup>35)</sup> .														
表題	Randomised controlled trial: sequential vs. standard triple therapy for <i>Helicobacter pylori</i> infection in Chinese children—a multicenter, open-labelled study														
著者名	J. Huang, L. Zhou, L. Geng, M. Yang, X.-W. Xu, Z.-L. Ding, M. Mao, Z.-L. Wang, Z.-L. Li, D.-Y. Li, and S.-T. Gong														
概要	<p>【背景】今までの標準的な3剤併用療法に比べて10日間連続の併用療法が高い除菌率を示すことを検証した。</p> <p>【治験デザイン】前向き多施設オープンラベル無作為試験</p> <p>【方法】</p> <p>対象：小児360例（3～16歳，男女両性）。</p> <p>処置：360例を下記のように3つの群に分けた。処置内容は以下に示す。各群の構成内容は <u>Table 1.</u> に示す。</p> <p><i>H. pylori</i> の検出は内視鏡，urease テストならびに便中抗原テストを用いて評価した。</p> <table border="1" data-bbox="379 913 1358 1608"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>10-day sequential therapy</th> <th>7-day triple standard therapy</th> <th>10-day triple standard therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>118</td> <td>118</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>処置</td> <td> <p>(First 5 days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> </ul> <p>(Remaining 5 days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> <li>•Metronidazole 20 mg/kg/day</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>剤形：不明</p> <p>【結果（有効性）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・10日間連続併用療法の除菌率(81.4%)が，7日間あるいは10日間の3剤併用療法の除菌率(61.9%, 67.7%よりも有意に高い(P&lt;0.05)除菌率を示した (<u>Table 2.</u>)。</li> </ul> <p>【結果（安全性）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・3群いずれにも同様に消化器症状の有害事象が認められ，嘔気，嘔吐あるいは下痢であったが，群間差は認められなかった (<u>Table 3.</u>)。</li> </ul> <p>【結論】10日間連続併用療法は，中国人の小児の <i>H. pylori</i> 除菌療法において最も効果的であった。</p>			投与群	10-day sequential therapy	7-day triple standard therapy	10-day triple standard therapy	症例数	118	118	124	処置	<p>(First 5 days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> </ul> <p>(Remaining 5 days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> <li>•Metronidazole 20 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> </ul>
投与群	10-day sequential therapy	7-day triple standard therapy	10-day triple standard therapy												
症例数	118	118	124												
処置	<p>(First 5 days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> </ul> <p>(Remaining 5 days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> <li>•Metronidazole 20 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Omeprazole 0.8-1.0 mg/kg/day</li> <li>•Amoxicillin 30 mg/kg/day</li> <li>•Clarithromycin 20 mg/kg/day</li> </ul>												

**Table 1.** Baseline characteristics of the 360 children(210 boys and 150 girls) diagnosed with *Helicobacter pylori* infection

	Sequential therapy	7-day triple therapy	10-day triple therapy
Patients, <i>n</i>	118	118	124
Sex (boys/girls)	71/47	70/48	69/55
Mean age, years	8.7 ± 4.1	9.7 ± 3.8	7.9 ± 3.4
Positive <i>Hp</i> culture, <i>n</i>	34 (28.8%)	31 (26.3%)	33 (26.6%)
Positive RUT, <i>n</i>	92 (80.0%)	89 (75.4%)	102(82.3%)
Positive histology, <i>n</i>	83 (70.3%)	79 (66.9%)	88 (80.0%)
Positive HpSA, <i>n</i>	90 (76.3%)	76 (64.4%)	90 (72.6%)

RUT, rapid urease test; HpSA, *Hp* stool antigen test.

**Table 2.** Eradication rates of different treatment regimens in children with *Helicobacter pylori* infection

	Sequential therapy, <i>n</i> (%)	7-day triple therapy, <i>n</i> (%)	10-day triple therapy, <i>n</i> (%)
Number of Patients	118	118	124
Lost to follow-up	11 (9.3%)	15 (12.7%)	16 (12.9%)
ITT	96/118 (81.4%)*,†	73/118 (61.9%)	84/124 (67.7%)
ITT 95% CI	74.4–84.4	53.1–70.7	59.5–75.9
RR (95% CI)	–	1.32 (1.06–1.48)	1.20 (1.03–1.39)
PP	96/107 (89.7%)*,†	73/103 (70.8%)	84/108 (77.8%)
PP 95% CI	83.9–95.5	62.1–79.7	70.0–85.6
RR (95% CI)	–	1.27 (1.10–1.46)	1.15 (1.02–1.30)

ITT, intention-to-treat analysis; PP, per-protocol analysis; CI, confidence interval; RR, relative risk of sequential therapy to each triple therapy.

\* *P* < 0.05 compared to 7-day triple therapy group.

† *P* < 0.05 compared to 10-day triple therapy group.

**Table 3.** Gastrointestinal symptom relief and adverse events in children treated with sequential or standard triple therapy

	Sequential therapy, <i>n</i> = 107	7-day triple therapy, <i>n</i> = 103	10-day triple therapy, <i>n</i> = 108
GI symptom relief, <i>n</i> (%)	100 (93.5%)	88 (85.4%)	100 (95.6%)
Adverse events, <i>n</i> (%)	32 (29.9%)	24 (23.3%)	37 (34.3%)
Nausea, <i>n</i>	14	10	15
Vomiting, <i>n</i>	9	7	10
Diarrhoea, <i>n</i>	6	5	8

<日本における臨床試験等\*>

1) レトロスペクティブ研究

公表文献	J Gastroenterol 2004; 39: 838-843 <sup>36)</sup>																																						
表題	<b>Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study</b>																																						
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="459 947 1262 1332"> <thead> <tr> <th>薬物</th> <th>一般名</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">PPI</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>抗菌薬</td> <td>amoxicillin</td> <td>40 ~ 60</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬</td> <td>clarithromycin</td> <td>20 ~ 24</td> <td>1000</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬</td> <td><b>metronidazole</b></td> <td><b>10 ~ 20</b></td> <td><b>1000</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>【結果（有効性）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>治療法：PAC (PPI + Amoxicillin + Clarithromycin) 療法；115例、PAM (PPI + Amoxicillin + Metronidazole) 療法；8例</li> </ul> <table border="1" data-bbox="454 1630 1254 1906"> <thead> <tr> <th></th> <th>PAC療法</th> <th>PAM療法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First-lineの3剤併用療法による除菌率</td> <td>77.4%</td> <td>87.5%</td> </tr> <tr> <td>Second-lineによる3剤併用療法による除菌率</td> <td>77.8%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	薬物	一般名	投与量 (mg/kg/day)	1日最大投与量 (mg/day)	PPI	lansoprazole	1.0 ~ 1.5	60	omeprazole	1.0 1.3	40	rabeprazole	—	—	pantoprazole	—	—	抗菌薬	amoxicillin	40 ~ 60	2000	抗菌薬	clarithromycin	20 ~ 24	1000	抗菌薬	<b>metronidazole</b>	<b>10 ~ 20</b>	<b>1000</b>		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%
薬物	一般名	投与量 (mg/kg/day)	1日最大投与量 (mg/day)																																				
PPI	lansoprazole	1.0 ~ 1.5	60																																				
	omeprazole	1.0 1.3	40																																				
	rabeprazole	—	—																																				
	pantoprazole	—	—																																				
抗菌薬	amoxicillin	40 ~ 60	2000																																				
抗菌薬	clarithromycin	20 ~ 24	1000																																				
抗菌薬	<b>metronidazole</b>	<b>10 ~ 20</b>	<b>1000</b>																																				
	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%																																					

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、除菌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" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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 として優れた clarithromycin の代替薬である。

2) レトロスペクティブ研究

公表文献	Pediatrics International 2010: 52; 187-190 <sup>37)</sup>
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	<p>【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、日本人の小児の <i>H. pylori</i> 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。</p> <p>【治験デザイン】後向き研究</p> <p>【方法】</p> <p>対象：1999～2007年の間に小児 61例（4～18歳の男女両性、平均年齢 12.6歳）を調査。</p> <p>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。</p> <p>剤形：不明</p>

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
<b>metronidazole</b>	<b>10 ~ 20</b>	<b>750</b>

【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 <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
Clarithromycin	Overall	61	36.1	0.03	4	8
	1999-2002	34	32.4 <sup>†</sup>	0.03	4	4**
	2003-2007	27	40.7 <sup>†</sup>	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 <sup>‡</sup>	4	8	16
	2003-2007	27	7.4 <sup>‡</sup>	4	8	8

<sup>†</sup>P = 0.50; \*\*P < 0.005; <sup>‡</sup>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 <sup>†</sup>			Resistant strain <sup>†</sup>			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 <sup>‡</sup>	4/2	66.7	0.53 <sup>‡</sup>	13/2	86.7	0.90 <sup>‡</sup>
Total	34/1	97.1***		8/6	57.1***		42/7	85.7	

\*\*\*P < 0.001 for susceptible versus resistant strains. <sup>†</sup>MIC of the susceptible strains, <0.015-0.13 µg/mL; those of the resistant strains, 1-16 µg/mL. <sup>‡</sup>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 例全てで除菌に成功した。

【結果（安全性）】 特に記載無し

【結論】 *H. pylori* 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。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

<海外におけるメタ・アナリシス>

1)

公表文献	Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069-3079 <sup>38)</sup>
表題	<b>Sequential Therapy or Triple Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Infection: systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children</b>
著者名	Luigi Gatta, Nimish Vakil, Gioacchino Leandro, Francesco Di Mario, and Dino Vaira

**概要**

【目的】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の 3 剤併用療法(TT: Triple Therapy)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: Aequential Therapy)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。

【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。

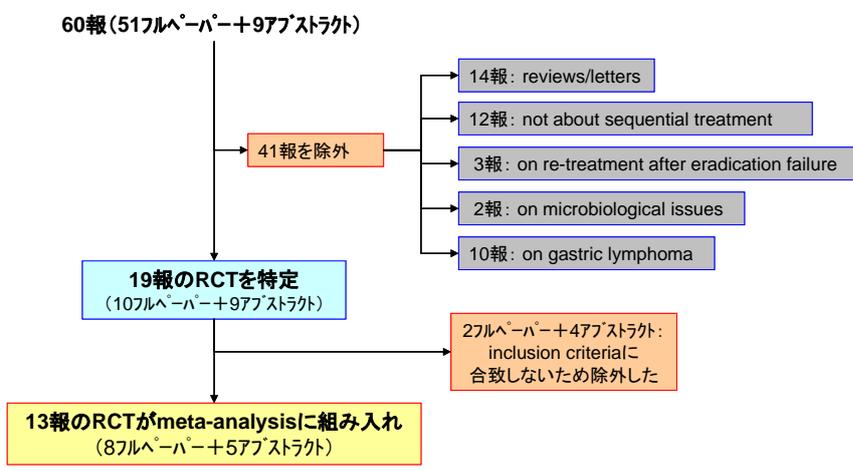


Figure 1. Meta-analysis flow. RCT, randomized controlled trial.

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
Francabvilla et al.	Italy	No	Paper	Children	75	7 days	4 weeks and 6	3

Lerro et al.	Italy	No	Abstract	Children	50	7 days	6 months	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 core 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.

	<p>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.</p>
<p>&lt;国内におけるメタ・アナリシス&gt;          報告なし</p> <p>&lt;海外における総説&gt;          1</p>	
公表文献	Am Fam Physician 2007;75:351-8 <sup>39)</sup>
表題	<b>Update on <i>Helicobacter pylori</i> Treatment</b>
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 <i>H. pylori</i> 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> を保菌している。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，臨床では，（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方向になっている。</p> <p>成人では，7 日～6 週までの期間で多岐にわたるレジメンが検討されてきた。一方，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てきた。90% 超の高い除菌率は，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。</p> <p>成人並びに小児の治験に基づいて，<u><i>H. pylori</i> 除菌の推奨レジメン (TABLE 4.) として，「Omeprazole + amoxicillin + metronidazole」の 3 剤併用療法が記載されている。</u></p>

<p><b>TABLE 4</b>  <b>Three Drug Regimens for Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in Children</b></p>	
<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
<p>*—All regimens consist of three drugs given simultaneously and should be prescribed initially for seven to 14 days.</p> <p>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. <i>Helicobacter pylori</i> infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2000;31:496.</p>	

公表文献	18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (21 to 25 March 2011) <sup>40)</sup>
表題	Review – Section 17.1 (Antacids and other antiulcer medicines) -- Adults and children <b>Review of the evidence for <i>H. Pylori</i> treatment regimens</b>
著者名	Lennita Wannmacher
概要	<p><b>Metronidazole</b></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は、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 次療法ならびに 2 次除菌療法においていずれも 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。  
なお、metronidazole 服薬中のアルコールは避ける。**

SUMMARIZED RECOMMENDATION		
Recommendation	Already listed on the WHO 16 <sup>th</sup> 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 2<sup>nd</sup>. 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.

次療法

公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240 <sup>41)</sup>
表題	<b>Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists: <i>Helicobacter pylori</i> Infection</b>
著者名	Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden and Benjamin D. Gold
概要	【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( <b>Table 1.</b> )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。

TABLE 1. Proportions of respondents who would test for *H. pylori* in various clinical situations and would offer treatment based on a positive test

Clinical situation	Would test for <i>H. pylori</i> (%)	Would treat based on positive test result (%)	NASPGHAN* Guidelines <sup>11</sup>
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 <sup>1</sup> 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 <sub>2</sub> 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

\* 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.<sup>11</sup> Test response depicts the recommendations of the guidelines regarding "testing is indicated". Treatment depicts the guideline recommendations regarding indications for eradication therapy. <sup>1</sup>There was insufficient data on the role of NSAIDs in gastric or duodenal mucosal injury alone, in addition to that in the face of *H. pylori* infection, thus insufficient evidence to allow recommendations in this area.

【方法】

514 人の NASPGHAN 会員の 109 名がインターネットを介して *H. pylori* 感染に関するアンケートを集約した。

【結果】

82%の回答者から、外来患者に *H. pylori* 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 *H. pylori* 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 *H. pylori* 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 *H. pylori* 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 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。

<b>TABLE 3. First choice of treatment regimens</b>	
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 <sub>2</sub> RA + metronidazole + amoxicillin	2
H <sub>2</sub> RA + bismuth + metronidazole + tetracycline	0
H <sub>2</sub> RA + bismuth + metronidazole + amoxicillin	6
Other	3

<b>TABLE 4. Estimates of rates of H. pylori resistance to antimicrobial agents</b>				
	<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)

公表文献	Acta Paediatr Tw 1999; 40(4): 212-224 <sup>42)</sup>
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 H<sub>2</sub> 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> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; text-align: center;"> <p><b>PPI + 2 抗菌薬 (clarithromycin, amoxicillin, metronidazole (or tinidazole))</b>  <b>1 日 2 回の 7 日間投与</b></p> </div> <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 (処方を遵守するのが容易で, コスト効率も良好)。アイルランドにおける小児の研究では,</p>

	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Bismuth 製剤</td> <td style="width: 40%;">480 mg/1.73 m<sup>2</sup> 体表面</td> <td style="width: 30%;">4W</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin</td> <td>750mg/day</td> <td>2W</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">または</td> </tr> <tr> <td><b>Metronidazole</b></td> <td><b>20 mg/kg/day</b></td> <td><b>2W</b></td> </tr> </table>	Bismuth 製剤	480 mg/1.73 m <sup>2</sup> 体表面	4W	Amoxicillin	750mg/day	2W	または			<b>Metronidazole</b>	<b>20 mg/kg/day</b>	<b>2W</b>
Bismuth 製剤	480 mg/1.73 m <sup>2</sup> 体表面	4W											
Amoxicillin	750mg/day	2W											
または													
<b>Metronidazole</b>	<b>20 mg/kg/day</b>	<b>2W</b>											
<p>EU のほとんどの国における小児の <i>H. pylori</i> 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 耐性のデータは <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> での有効性（除菌率）の違いがみられる。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ PPI を含む 3 剤併用は、非常に高い <i>H. pylori</i> 除菌率（80～90%）を示す。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【結論】</b></p> <p><i>H. pylori</i> 除菌療法によって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。なお、小児の <i>H. pylori</i> 感染者の多くは無症候性である。</p>													

<国内における総説>

1)

公表文献	日本小児科学会雑誌, 114(10): 1487-1496, 2010 <sup>43)</sup>					
表題	小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染症					
著者名	今野 武津子					
概要	<p>一次療法及び二次療法</p> <p>5 歳未満の小児ではたとえ除菌に成功してもその後の高率な <i>H. pylori</i> 再感染が報告されているため、通常除菌治療は行わない。</p> <p>除菌治療はプロトンポンプ阻害薬（PPI）とアモキシシリン（AMPC）、そして抗菌薬としてクラリスロマイシン（CAM）あるいはメトロニダゾール（MNZ）のいずれかを使用する 3 剤併用療法で行う。いずれも朝、夕食後に 1 日 2 回を 1 週間投与する。小児の除菌療法で用いられる PPI および抗菌薬は、一般に、通常量の倍量に設定されている。</p> <p style="text-align: center;">小児の除菌治療に用いられる薬剤と用量</p> <table style="width: 100%; margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">用量</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">最大量</td> </tr> </table>				用量	最大量
	用量	最大量				

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

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

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

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) AHFS DRUG INFORMATION 2015 (アメリカ) <sup>44)</sup>

薬物名	Metronidazole
効能・効果	Helicobacter pylori Infection and Duodenal Ulcer Disease
用法・用量	<p><b>Helicobacter pylori Infection</b> より</p> <p>In a limited number of children with <i>H. pylori</i>-associated peptic ulcer disease(e.g., gastritis, duodenitis/duodenal ulcer)*, oral metronidazole 15-20 mg/kg daily in 2 divided doses for 4 weeks has been administered as part of a 6-week multiple-drug regimen that included amoxicillin and/or bismuth subsalicylate. Further study is needed to establish an optimal drug regimen for the treatment of <i>H. pylori</i> infection in children.</p> <p>*: Use is currently included in the labeling approved by the US Food and Drug Administration.</p>

2015年発行の本ハンドブックでは *H. pylori* 除菌療法は記載されているが、小児に対する除菌療法はまだ確立されていないともコメントされている。

2) BNF 69 (March 2015 – September 2015) (イギリス) <sup>45)</sup>

British National Formulary(BNF) and BNF for children の最新版において「*H. pylori* 除菌」が明記されていた。

薬物名	Metronidazole
効能・効果	<i>Helicobacter pylori</i> eradication
用法・用量	<p>明確な記載は無かった。</p> <p>Note: 用量は製品によって異なるだろう。</p>

<日本における教科書等>

<海外における教科書等>

1)

公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000: 31; 490–497 <sup>45)</sup>
表題	<p>Medical Position Statement:</p> <p>The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition</p> <p><i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment</p>
著者名	Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman

<p>概要</p>	<p><u>一次療法及び二次療法</u></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 <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があった。</p>
-----------	--

**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 <sup>a</sup>	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	or clarithromycin	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.

<sup>a</sup> Only for children 12 years of age or older.  
bid, twice daily; qid, four times daily.

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）。

<日本における教科書等>

1)

公 表 | 日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005 <sup>16)</sup>

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

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):230-43. <sup>47)</sup>
表題	Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for <i>Helicobacter pylori</i> infection in children
著者名	Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G; <i>H. pylori</i> Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN
概要	<p>米国、英国、独国、仏国、加国</p> <p>3. In children with first-degree relatives with gastric cancer, testing for H pylori may be considered.</p> <p>4. In children with <u>refractory iron-deficiency anemia</u>, in which other causes have been ruled out, testing for H pylori infection may be considered.</p> <p>5. There is insufficient evidence that H pylori infection is causally related to otitis media, upper respiratory tract infections, periodontal disease, food allergy, sudden infant death syndrome (SIDS), <u>idiopathic thrombocytopenic purpura</u>, and short stature.</p> <p>12. In the presence of H pylori–positive <u>peptic ulcer disease (PUD)</u>, eradication of the organism is recommended.</p> <p>15. In <u>children who are infected with H pylori</u> and whose first degree relative has gastric cancer, treatment may be offered.</p> <p>17. First-line eradication regimens are the following: triple therapy with a <u>PPI +amoxicillin +clarithromycin or an imidazole or bismuth salts +amoxicillin +an imidazole or sequential therapy</u>.</p> <p>19. It is recommended that the duration of triple therapy be <u>7 to 14 days</u>. Costs, compliance, and adverse effects should be taken into account.</p>

<日本におけるガイドライン等>

1)

公表文献	日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005 <sup>16)</sup>
表題	小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針
著者名	加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 藤澤 卓爾
概要	<p>1. 小児疾患との関連性</p> <p>(A) 消化管疾患</p> <p>1) 慢性胃炎。組織学的に診断される <u>慢性胃炎の主因は H. pylori</u> である。</p>

- 2) 胃・十二指腸潰瘍。本邦小児において、十二指腸潰瘍の約 80%、胃潰瘍の約 40%は *H. pylori* 陽性である。
- 3) 胃 MALT リンパ腫。成人の *H. pylori* 陽性の低悪性度胃 MALT リンパ腫において、除菌成功後に 70-80%の症例に病変の退縮や消失が見られる。稀ではあるが、小児においても同様の報告がある。
- 4) 胃癌。*H. pylori* が重要な病原因子であることが証明されている。

(B) 消化管外疾患

- 1) 鉄欠乏性貧血。特に鉄剤による治療抵抗性や頻回再発例において、除菌治療が有効とする報告が多い。
- 2) 慢性 ITP。成人の *H. pylori* 陽性の慢性 ITP において、除菌成功例の約半数に血小板の部分的ないし完全回復が認められる。症例数は少ないが、小児においても同様の報告が散見される。

3. 除菌療法の適応疾患

- 1) 胃・十二指腸潰瘍。初発・再発を問わず、除菌療法が治療の第一選択である。
- 2) 慢性胃炎。a)症状改善を期待し本人および両親が希望する。b)胃粘膜の萎縮が証明される。c)胃癌の家族歴を有する場合、特に除菌治療が考慮される。
- 3) 胃 MALT リンパ腫。*H. pylori* 感染が証明されれば、除菌治療を考慮する。
- 4) 鉄欠乏性貧血。鉄剤抵抗例や頻回再発例が適応である。
- 5) 慢性 ITP。治療抵抗性の症例あるいは無治療で経過観察中の症例における治療選択の一つと考えられる。

4. 除菌療法

First-line 治療はプロトンポンプ阻害薬(ランソプラゾールないしオメプラゾール)、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンによる 3 剤併用療法で行う。(中略) 治療期間は 7 日間であるが、小児において 14 日間を推奨する意見もある。(中略) 用量は成人のものを上限として、年齢や体重に合わせて決定する。おおよその目安(最大量)は、ランソプラゾール 1.5mg/kg/日(60mg/日)、オメプラゾール 1.0mg/kg/日(40mg/日)、アモキシシリン 50mg/kg/日(1500mg/日)、クラリスロマイシン 20mg/kg/日(800mg/日)で、分 2 投与する。

小児の除菌治療に用いられる薬剤と用量

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

	アモキシシリン	50	1500
	クラリスロマイシン	20	800
	メトロニダゾール	10～20	1000
*カプセルを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。			

(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

--

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

*H. pylori* 感染胃炎を背景に様々な関連疾患が発症するが、各疾患における除菌治療の効果は異なるが、それらはすべて *H. pylori* 感染症すなわち *H. pylori* 感染胃炎と捉えるべきものである。わが国のヘリコバクター学会ガイドラインでは、*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治療だけではなく、胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つとの理由から *H. pylori* 感染症が推奨度 A として除菌治療の対象とされている。これまでのガイドラインにおける *H. pylori* 感染に伴って出現する疾患単位としての扱いから、大きな括りとして感染症と捉えるようになった。これに伴い、成人においては 2013 年にこれまでの疾患ごとの適応からヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が保険の適用拡大となった。小児におけるガイドラインでは ESPGHAN/NASPGHAN<sup>47)</sup> やわが国のガイドライン<sup>16)</sup> が報告されているが、いずれも胃・十二指腸潰瘍への記載に留まっているが、成人と同様に小児・未成年者においても *H. pylori* 感染者は全員が下記の理由にて除菌治療の対象となる。

① 胃潰瘍・十二指腸潰瘍

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

② 胃 MALT リンパ腫

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

③ 特発性血小板減少性紫斑病

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

④ 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

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

⑤ ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

小児の場合にも慢性胃炎の原因は *H. pylori* 感染であり、特に鳥肌胃炎が小児におけ

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

<要望用法・用量について>

下記の内外の小児ガイドラインで示されている除菌治療のプロトンポンプ阻害薬の用量は体重換算となっている<sup>16)47)</sup>。しかし、現在発売されているプロトンポンプ阻害薬の特徴から体重換算による用量は現実的には不可能である。

海外で 4 歳を超える小児及び青年の除菌治療として保険適用となっている承認用量は、欧米のガイドラインの推奨量とは異なり、保険適用の承認用量は体重換算になっていない。従って、今回の申請に際してプロトンポンプ阻害薬の推奨量は、海外で 4 歳を超える小児及び青年に保険適用となっているオメプラゾールの承認用量(オメプラゾールの申請書)を参照にして、1 回当たりの用量は 15-30kg 未満でオメプラール 10mg と 30-40kg 未満でオメプラール 20mg とした。タケプロン、パリエットの用量については、成人での標準用量(オメプラール 40mg/日、タケプロン 60mg/日、パリエット 20mg/日)を基に比例計算して算出した。

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

小児の除菌治療に用いられる薬剤と用量 (本邦)

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

1) 一次除菌療法

アモキシシリンの4歳を超える小児及び青年の除菌治療としては、一日量は海外でもわが国でも50mg/kg/日であり、15-30kgでは50mg/kg/日で、30kg以上は成人量と同じ1500mg/日となる。

オメプラゾールは、海外で4歳を超える小児及び青年の除菌治療として保険適用となっているが、その1回当たりの承認用量は15-30kgで10mg、31kg以上で20mgと設定されている。わが国の成人における除菌治療時の1回当たりの承認用量はオメプラールで20mg、ランソプラゾールで30mg、ラベプラゾール10mgである。これにより比例計算して1回当たりの投与量を算出した。

クラリスロマイシンの用量は、(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況において記載した国内外におけるガイドライン等では、20mg/kg/日で推奨されている。しかし、クラリスロマイシン小児用製剤の承認内容は15mg/kg/日であるので、承認用量に合わせた。海外の報告例によるクラリスロマイシン15mg/kg/日による除菌は効果が示されている。またわが国の成人の成績からはクラリスロマイシンの1日量400mgと800mgの除菌率には有意差はなく、むしろ800mgの方が有意に副作用の頻度が高く、成人では低用量のレジメが多く使用されている。

## 2) 二次除菌療法

一次除菌に失敗した小児(12歳以上)に対して、アモキシシリン水和物として1日量50mg/kg、メトロニダゾールとして1日量500mg、プロトンポンプ阻害薬との三剤を1日2回に分けた1週間療法が行われる。

	15-30kg 未満	30-40kg 未満
オメプラール	20mg/日	40mg/日
ランソプラゾール	30mg/日	60mg/日
ラベプラゾール	10mg/日	20mg/日
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日
MNZ	500mg/日(25kg以上)	500mg/日

## 1) 海外情報

イギリスにおいてBNF 69に小児*H. pylori*除菌療法が記載され<sup>45)</sup>、metronidazole懸濁剤「Norzol 200mg/5ml Oral Suspension」が上市されている。なお、アメリカ、カナダあるいはオーストラリアにおいて文献あるいは薬用量ハンドブックなどに小児の*H. pylori*除菌について記載されている。

## 2) 小児・青年期に対するMetronidazole(MNZ)の投与量

・小児・青年期に対するMNZの1日最大投与量は、国内外の報告から500～1000mg範囲で設定されているが、MNZの安全性を考慮して1日の最大投与量を500mgに設定することが妥当であると考え。また、MNZの投与量も、国内外の報告から10～20mg/kg/dayの範囲に収まっている。日本の中高生(12歳以上)の平均体重(乳幼児身

体発育調査報告書（厚生労働省）及び学校保健統計報告書（文部科学省）、2000年）が40kg以上でほぼ成人に近いと考える。（日本小児内分泌学会 平均身長・平均体重およびその標準偏差と横断的成長曲線）

- ・ 中高生に対する MNZ の投与量が 400～800mg/day と想定されるが、最大投与量が 500mg であることから 400～500mg/day（1回 200～250mg 投与）と想定される。よって MNZ の 1 回投与は 250mg とする（1回 250mg 錠 1 錠を使用する）。
- ・ 現在、国内で 3 つの臨床研究が実施されており、その中の「40 歳未満の若年 *H. pylori* 感染者を対象とした除菌療法の検討」（実施中）において PAM（PPI + amoxicillin(AM) + MNZ）療法と PAC(PPI + AM + Clarithromycin)療法とを比較している。この時の MNZ の投与量は 250mg x 2/day であった。その結果、PAM 療法では 100%の除菌率が得られた。PAC 療法では 60%と明らかな有意差が認められ、MNZ を first line therapy に採用する予定である。

### 3) MNZ の安全性

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、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確立されていないのが現状である。

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）<sup>49)</sup>。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。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（塩野義製薬）はありません。

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」<sup>18)</sup>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」と注意を喚起している。

以上のことから、現在のところ、本邦において *H. pylori* の一次除菌の PAC 療法で 80%以上の除菌率が得られている。一方、MNZ の用法・用量には小児適応がなく、小児における安全性に関するエビデンスが確立されていない状況にあること、12 歳未満の小児を除菌しても家族、特に母親が感染したままでは再感染する可能性があることから、除菌対象は小児・若年期（12 歳以上）とする。

海外では *H. pylori* に対する MNZ 耐性化が進んでおり、先進国で 10～50%に達することがあるとされている。欧米のような MNZ 耐性化の進行は本邦においては可能な限り回避すべきである。

本邦において、MNZ は抗原虫薬（トリコモナス症、アメーバー赤痢あるいはランブル

鞭毛虫症)として貴重な治療薬であり、*H. pylori*の一次除菌に用いて MNZ 耐性が広がることは避けるべきであること、一次除菌に関しては PAC 療法で 80%以上の除菌率が得られており、現時点では一次除菌に関する新たなレジメンを追加する必要性は低いと考えられる。

よって、PAM 療法の一次除菌療法としての適応は、基本的には必要ないと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

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

##### 1) 安全性の確認

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

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

UMIN000015643

日本ヘリコバクター学会倫理委員会承認：HP-IRB-2014-2

北海道大学病院 臨床研究番号：自 014-0014

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

<小児に関する要望>

- 01) 藤村茂. *Helicobacter pylori* 感染・治療・予防に関する検討. 東北薬科大学研究誌 2012; 59: 13-22
  - 02) Yang HR, Ko JS, Seo JK, Does the diagnostic accuracy of the 13C-Urea breath test vary with age even after the application of urea hydrolysis rate? *Helicobacter* 2008; 13: 239-244.
  - 03) 間部克裕. ボリビアにおける住民を対象とした *Helicobacter pylori* の“Screen and Treat”プログラムにおける小児と成人の再感染. *Helicobacter* 2014; 19: 343-348.
  - 04) 杉山敏郎. ピロリ菌と胃がん. 日本消化器病学会 北陸支部  
<http://www.jsge.or.jp/citizen/2007/hokuriku2007.html>
- 1) Akamatsu T, Ichikawa S, Okudaira S, et al. Introduction of an examination and treatment for *Helicobacter pylori* infection in high school health screening. *J Gastroenterol*. 2011 Dec;46(12):1353-60.
  - 2) Montes M, Villalon FN, Eizaguirre FJ, et al. *Helicobacter pylori* Infection in Children. Antimicrobial Resistance and Treatment Response. *Helicobacter*. 2015 Jun;20(3):169-75.
  - 3) Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:20-8.
  - 4) 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集：表題 胃・十二指腸潰瘍 著者名 今野武津子. 胃・十二指腸潰瘍
  - 5) Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol*. 2004 Aug;39(8):734-8.
  - 6) Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 15:1-20. 2010
  - 7) Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One*. 2013 Jul 4;8(7):e68833.
  - 8) Choe YH, Kim SK, and Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child*. 2003 Feb;88(2):178.
  - 9) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
  - 10) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121: 784-91.
  - 11) Ono S, Kato M, Suzuki M, Ishigaki S, Takahashi M, Haneda M, Mabe K, Shimizu Y. Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including

- histological, endoscopic and serological atrophy Digestion. 2012; 86:59-65.
- 12) Matsuo T, Ito M, Takata S et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter*. 16:415-419, 2011.
  - 13) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric cancer among young adults. *Cancer* 75:2789-93, 1995.
  - 14) Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, et al. Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:774-9.
  - 15) 消化性潰瘍診療ガイドライン. 2009年, 日本消化器病学会編 南江堂
  - 16) 加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 藤澤 卓爾. 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針. *日本小児科学会雑誌* 109 : 1297-1300, 2005
  - 17) Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *H. pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012; 61: 507-513.
  - 18) 藤村欣吾、宮川義隆、倉田義之他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド. *臨床血液* 2012; 53: 433-442.
  - 19) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al.; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008
  - 20) Yoon SB, Park JM, Lim CH et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: A meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19: 243-8.
  - 21) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *H. pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996; 1:52-56.
  - 22) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2012; 47 (4): 394-403.
  - 23) Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci*. 94: 235-239, 2003.
  - 24) 厚生労働省人口動態統計.
  - 25) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 42 (Suppl 17): 21-27, 2007.
  - 26) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:187-94.
  - 27) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori*

- gastritis. Gut. 2015; 64:1353-67.
- 28) Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? Helicobacter. 2008;13: 278-81.
- 29) IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014 (IARC Working Group Reports, No. 8).  
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.ph>.
- 30) Asaka M, Kato M, and Graham DY.. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. Helicobacter. 2010 Dec;15(6):486-90
- 31) Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. Int J Cancer. 2013;132:1272-6.
- 32) Asaka M, Kato M, and Sakamoto N.. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):1-8.
- 33) 代表加藤元嗣;厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究 (平成 22-24 年度)
- 34) Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, et al. 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.
- 35) J. Huang, L. Zhou, L. Geng, M. Yang, et al. Randomised controlled trial: sequential vs. standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in Chinese children—a multicenter, open-labelled study. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1230–1235.
- 36) Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. J Gastroenterol 2004; 39: 838–843.
- 37) Seiichi Kato, Shigeru Fujimura. Primary antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in children during the past 9 years. Pediatrics International 2010; 52; 187–190.
- 38) Luigi Gatta, Nimish Vakil, Gioacchino Leandro, et al. 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.
- 39) ADRIENNE Z. ABLES, I. SIMON, EMILY R. MELTON Update on Helicobacter pylori Treatment Am Fam Physician 2007;75:351-358.
- 40) 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).
- 41) Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden, et al. Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists: Helicobacter pylori Infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240.
- 42) Y. Vandenplas, H. Badriul. Review Article Helicobacter pylori Infection. Acta Paediatr Tw

- 1999; 40(4): 212-224.
- 43) 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.
- 44) AHFS DRUG INFORMATION 2015 Metronidazole, 815-826.
- 45) BNF 69 (March 2015 – September 2015), British National Formulary(BNF) and BNF for children *Helicobacter pylori*, p.50-51, Metronidazole, p.404-405
- 46) Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, et al. Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31; 490–497.
- 47) Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al.; *H pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):230-43.
- 48) 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.