

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	エーザイ株式会社							
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ－④－14						
	成分名 (一般名)	ラベプラゾールナトリウム						
	販売名	パリエット錠 5 mg 及びパリエット錠 10 mg						
	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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの						
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎						
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	ラベプラゾール(RPZ)、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日量を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剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。 <table border="1" data-bbox="523 1912 1382 2004"><tr><td></td><td>15-30 kg未満</td><td>30-40 kg未満</td></tr><tr><td>ラベプラゾール</td><td>10 mg/日</td><td>20 mg/日</td></tr></table>			15-30 kg未満	30-40 kg未満	ラベプラゾール	10 mg/日
	15-30 kg未満	30-40 kg未満						
ラベプラゾール	10 mg/日	20 mg/日						

		<table border="1"> <tr> <td>AMPC</td> <td>50 mg/kg/日</td> <td>1500 mg/日</td> </tr> <tr> <td>CAM</td> <td>15 mg/kg/日</td> <td>15 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td>500 mg/日 (25 kg 以上)</td> <td>500 mg/日</td> </tr> </table>	AMPC	50 mg/kg/日	1500 mg/日	CAM	15 mg/kg/日	15 mg/kg/日	MNZ	500 mg/日 (25 kg 以上)	500 mg/日		
AMPC	50 mg/kg/日	1500 mg/日											
CAM	15 mg/kg/日	15 mg/kg/日											
MNZ	500 mg/日 (25 kg 以上)	500 mg/日											
		<p>40 kg以上に関しては、成人用量に準じる。</p> <p>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。</p> <p>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与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は、これに代わる治療として、小児（12歳以上）にはアモキシシリン水和物として1回50 mg/kg（力価）、メトロニダゾールとして1回250 mg（力価）、及びラベプラゾールとして1回5 mg（15-30 kg未満）または10 mg（30-40 kg未満）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p>											
	<p>備 考 （該当する場合はチェックする。）</p>	<p>■小児に関する要望 （特記事項等）</p>											
<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 8 万 人 ＜推定方法＞</p> <p>日本の「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」では原則として5歳以上を<i>H. pylori</i>除菌の対象としているが<sup>要望-16)</sup>、年少者では感染診断の感度が低く、<i>H. pylori</i>除菌しても再感染リスクが高い<sup>企業-1)</sup>。さらに、15歳までは胃癌罹患者数、胃癌による死亡者数はほとんどないとの報告がある<sup>企業-2)</sup>。以上から、小児における<i>H. pylori</i>除菌療法の対象は12歳以上（中学生以上）が適切と思われる。</p> <p>わが国における小児の<i>H. pylori</i>感染実態調査では、<i>H. pylori</i>感染率は0～11歳で1.8%<sup>企業-3)</sup>、中学2年生で約4%<sup>企業-4)</sup>、高校生で5.2%<sup>要望-1)</sup>と報告されており、小児における<i>H. pylori</i>感染率は年齢に伴い緩やかに上昇する<sup>企業-5)</sup>。これらから12～18歳の<i>H. pylori</i>感染率を4%と仮定すると、総務省統計局での人口推計では平成27年10月現在、12～18歳の人口は829.3万人と推定されているため、該当世代の<i>H. pylori</i>感染者数は約33万人と推定される。また、小児の</p>												

	<p>場合、無症状の保菌者に対して<i>H. pylori</i>除菌を推奨する根拠は乏しいため、有症状でかつ病院受診者が対象として適切である<sup>企業<sup>6)</sup></sup>。小児の場合、<i>H. pylori</i>感染者の半数以上は何らかの上腹部症状を有しており<sup>要望<sup>2)</sup></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>要望<sup>3)</sup></sup>。以上を勘案すると、推定対象患者数は約8万人と計算できる。</p> <p>なお、12～18歳の7年間のうちどこかで受診した場合、1回の除菌治療でほぼ終了し、再度治療を受けることは少ないことを考慮すると、1年あたり約1万人が治療対象となると考えられる。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中  <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない  <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      )</p> <p>(特記事項等)</p>
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり                      <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>本剤の要望に対する有効性及び安全性は、プロトンポンプインヒビター (PPI) と抗生剤による3剤併用療法として、12歳以上の小児において医学薬学上公知であると判断すること、また、小児患者を対象とした新たな治験の実施は患者数及び同意取得等の観点から困難であることから、新たな治験を実施することなく、類薬を含めた既存の情報により承認申請が可能と判断された場合に限り、開発を行うこととしたい。</p> <p>なお、本要望は抗生剤の承認内容にも影響することから、抗生剤の開発権を有する企業も開発を行うことが必須である。</p>
「医療上の必要性に	<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 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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</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。感染経過とともに胃粘膜には萎縮や腸上皮化生が出現し、<i>H. pylori</i>非感染者に比べて<i>H. pylori</i>関連疾患である胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALT</p>

<p>係 る 基 準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>リンパ腫、胃癌などを発症するリスクが高まる。胃・十二指腸潰瘍では、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、再発と治癒を長期に渡って繰り返す<sup>要望-4)6)</sup>。小児においては、特に十二指腸潰瘍における<i>H. pylori</i>感染率が高く、関与が濃厚である(十二指腸潰瘍の感染率83%、胃潰瘍の感染率44%)<sup>要望-5)</sup>。胃MALTリンパ腫では、成人に比べて、小児における発症は稀であるが、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(ITP)では、点状や斑状の皮膚出血、歯茎出血、口腔粘膜出血、鼻血、血便やタール便、血尿、月経過多、脳出血等の症状がみられる。長期間に及ぶ副腎皮質ステロイド使用の副作用、免疫グロブリン大量療法に要するコストと効果の持続性、脾摘手術の出血・術後感染リスク等が問題である。早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃では、異時性胃癌が高率に発生する<sup>要望-6)</sup>。ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎では、無症状の場合が約半数であるが、感染者の多くが結節性胃炎(鳥肌胃炎)と呼ばれる内視鏡像を呈し、また前癌病変と考えられている胃粘膜萎縮(中等度以上)が惹起される<sup>企業-7)</sup>。ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎を放置すると、これまで述べてきた胃癌を含むあらゆる<i>H. pylori</i>関連疾患の発症に結びつく。なお、思春期においては、体の成長あるいは激しい運動によって相対的な鉄分不足(再発を繰り返す鉄欠乏性貧血)に陥り、日常生活で不登校、食欲不振などを招くことがあるが<sup>要望-7)8)</sup>、<i>H. pylori</i>が原因となっている貧血が紛れている場合がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>小児におけるプロトンポンプインヒビター(PPI)、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与(不成功例に対しては、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した3剤投与)による<i>H. pylori</i>の一次除菌及び二次除菌は、2011年の欧米におけるESPGHAN(European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)及びNASPGHAN(North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)の共同ガイドライン<sup>要望-42)</sup>並びに2005年に日本小児栄養消化器肝臓学会が発表した「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>要望-16)</sup>及び2016年に日本ヘリコバクター学会が改訂版として発表した「<i>H. pylori</i>感染の診断と治療のガイドライン」<sup>企業-8)</sup>において高いエビデンスに基づいて要望内容が推奨されており、国内外で標準的療法に位置づけられている。欧米ガイドライン(ESPGHAN及びNASPGHAN)<sup>要望-42)</sup>及び小児</p>
---	---

	<p>ガイドライン（日本小児栄養消化器肝臓学会）<sup>要望-16)</sup>には、本剤（ラベプラゾール）の記載はないが、日本ヘリコバクター学会によるガイドライン<sup>企業-8)</sup>では、PPIの中に本剤も含まれることが明記され、また対象が中学生以上であれば、<i>H. pylori</i>感染のスクリーニング検査と除菌療法が成人同様有用であることが示されている。なお、日本ヘリコバクター学会のガイドラインでは、<i>H. pylori</i>除菌が強く勧められる疾患として、<i>H. pylori</i>感染胃炎、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、胃MALTリンパ腫、胃過形成性ポリープ、機能性ディスペプシア（<i>H. pylori</i>関連ディスペプシア）、胃食道逆流症、免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）、鉄欠乏性貧血が掲げられているが、本剤を含むPPIが承認を取得している効能効果には、胃過形成性ポリープ、機能性ディスペプシア（<i>H. pylori</i>関連ディスペプシア）、胃食道逆流症、鉄欠乏性貧血は含まれていない。<i>H. pylori</i>除菌によって、胃潰瘍・十二指腸潰瘍では潰瘍再発が抑制され、潰瘍発症からの離脱が可能になる<sup>要望-6)</sup>。早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃では、有意に異時性癌の発生が抑制される<sup>企業-8)</sup>。胃MALTリンパ腫では、約60～80%の症例に病理組織学的所見の改善、内視鏡学的所見の改善、リンパ腫の寛解が得られる<sup>企業-8)</sup>。ITPでは、約半数で血小板増加が観察されている<sup>企業-8)</sup>。<i>H. pylori</i>感染胃炎では、胃粘膜萎縮の改善効果、腸上皮化生の進展抑制効果、ひいては胃癌の発症予防効果が期待される<sup>企業-8)</sup>。さらに、国内において、中学生・高校生を対象としたヘリコバクター・ピロリ除菌治療を公費負担で行う自治体が増えてきている。以上より、本剤の要望に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。</p>
備考	

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

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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

	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔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>

英文の文献については、米国国立衛生研究所（NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベースである PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用い検索した（検索式：rabeprazole AND *Helicobacter pylori* AND child、検索日：2016年12月3日）。和文の文献については、一般社団法人日本医薬情報センター（JAPIC）の医薬品情報データベース (<http://database.japic.or.jp/is/top/index.jsp>) 及び株式会社ジー・サーチの文献データベースである JDREAM III (<http://jdream3.com/>) を用い検索した（検索式：ラベプラゾール AND 除菌 AND 小児、検索日：2016年12月3日）。

その結果、要望書に記載された試験以外に、以下の試験の報告が確認された。

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1) 特集 小児 青年期の *Helicobacter pylori* 感染症:胃癌予防を考慮した診療方法を考える  
*Helicobacter pylori* 感染スクリーニング検査の学校検診への導入－現状と問題点－<sup>企業<sup>9)</sup></sup>  
一次療法及び二次療法



[概要]

【目的】*H. pylori* 感染スクリーニング検査の学校検診への試験的導入の成績とその問題点を検討した。【方法】2007-2011年度に長野県内の某高校の2年生を対象に、学校検診で採取された尿を用いて、尿中抗*H. pylori*抗体検出用キット(ラピラン)による一次検診を毎年行った。一次検診陽性者には、医療機関で二次検診を受けるよう通知し、二次検診希望者には血液検査と上部消化管内視鏡検査を全例、ミダゾラムを用いた鎮静下で施行した。また、薬剤感受性試験を行い、その結果を基に*H. pylori*陽性の希望者には除菌治療として、クラリスロマイシン(C)感受性例にはCベースの3剤併用療法[ラベプラゾール(R)20+アモキシシリン(A)1500+C 800mg/日]を、C耐性例にはメトロニダゾール(M)耐性の有無にかかわらず、Mベースの4剤併用療法(R 20+A 1500+M 750mg/日+プロナーゼ 18000単位/日)を行った。除菌判定は除菌療法8週間後以降に尿素呼気試験にて行った。【結果】一次検診陽性例は2102例中99例(4.7%)で、その内50例(50.5%)が二次検診のため著者院を受診した。全例に上部消化管内視鏡検査を施行し、39例(78.0%)に*H. pylori*感染を認めた。薬剤感受性試験ではC耐性14例(35.9%)、M耐性27例(69.2%)で、いずれも耐性であった者が12例(30.8%)、いずれも耐性でなかった者が9例(23.1%)であった。*H. pylori*陽性者全例が除菌治療を希望し、全例1回の治療で除菌できた。除菌療法に伴う有害事象として薬疹を3例(7.7%)で、胃酸分泌亢進症状(胸焼け)を1例(2.6%)で認めた。薬疹は内服開始後7-10日目に出現し、その時点で除菌治療薬の内服は終了していた。3例中2例は抗アレルギー薬内服にて皮疹は改善したが、1例は改善せず、上肢より出現した浮腫性紅斑が全身に拡大したため、著者院皮膚科での入院加療を要した。薬剤誘発性リンパ球刺激試験の結果、Aが陽性であった。胃酸分泌亢進症状を認めた1例は上部消化管内視鏡検査でC-IIIの萎縮性胃炎を認めたが、プロトンポンプ阻害薬の内服にて改善し、同剤中止後も症状の再発は認めなかった。【結論】高校生を対象にした学校検診に*H. pylori*感染スクリーニング検査を導入することは、極めて高い一次検診受診率が得られる点で有用と考えられた。除菌治療のレジメンの工夫や副作用対策等、更なる検討を要すると考えられた。

2) 若年者の胃 十二指腸病変の特徴 主題 小児の*H. pylori*感染症の内視鏡所見 小児科  
医の立場から; Endoscopic Findings of Helicobacter pylori Infection in Children 企業<sup>10)</sup>

一次療法及び二次療法

[概要]

【目的】小児の*H. pylori*感染症の内視鏡所見を評価した。【方法】1995年1月-2010年12月において除菌療法を行った小児*H. pylori*感染症106例(男54、女52、2-21歳)を対象とし、上部消化管内視鏡検査(EGD)と胃粘膜生検を行い、病理学的所見について評価した。【結果】結節性変化は98例に認めた。病理所見では、粘膜固有層に胚中心を伴い、結節の本態と思われるリンパ濾胞増生を認めた。除菌療法により結節性変化は徐々に改善し、6カ月以降に消褪する例が多かった。リンパ濾胞数、炎症細胞浸潤の有意な低下を認めた。消化器症状(上腹部痛、吐き気、嘔吐等)を訴えた83例中81例で除菌成功後に症状の改善を認めた。【症例】症例1:8歳、男児。十二指腸潰瘍例。夜間の腹痛や嘔吐により著者院受診。EGDにて十二指腸球部の前壁に出血を伴った潰瘍を認め、胃幽門前庭部には結節性胃炎を認めた。病理組織像にてリンパ濾胞を認めた。ラベプラゾール(R)10mg/日を6週間投与した後に潰瘍治癒を確認。薬剤感受性試験で感受性を示したクラリスロマイシンを含め、ラベプラゾール、アモキシシリンの3剤併用療法を行い除菌に成功。潰瘍の再発を認めていない。症例2:12歳、男児。鉄欠乏性貧血を合併した結節性胃炎例。5歳より気

管支喘息の既往あり。運動部に所属してから繰り返す微熱により受診。EGD で胃幽門前庭部、胃角部に結節性胃炎を認め、病理組織像にて胚中心を伴うリンパ濾胞を認めた。薬剤感受性試験にてクラリスロマイシン耐性があったため、ラベプラゾール、アモキシシリン、メトロニダゾールの3剤併用療法を7日間施行、除菌に成功した。貧血は鉄剤を投与せずに改善。1年経過時点で貧血の再燃を認めていない。症例3：11歳、男児。心窩部痛と嘔吐により近医で整腸剤、点滴加療を行うも改善せず著者院受診。EGD では幽門から体部にかけて大きな白苔を伴う潰瘍性病変を多数確認、病理組織学的に *H. pylori*(+)、好中球 単核球浸潤ともに(2+)、生検胃粘膜から *H. pylori* 菌が培養され、*H. pylori* 初感染による急性胃粘膜病変と診断。除菌療法施行1カ月後のEGDで潰瘍治癒を認め、尿素呼吸試験も陰性であった。【結論】成人と同様に小児においても鳥肌胃炎が胃癌発生のハイリスク群であると認識し、小児科医は結節性胃炎患者を注意深く経過観察する必要がある。

### 3) 若年者に対する *H. pylori* 対策－中学2年生に対する高槻市の取り組み<sup>企業4)</sup>

#### 一次療法及び二次療法

##### [概要]

*H. pylori* 除菌による胃がん予防対策として、中学2年生を対象として *H. pylori* 無料検診を開始した高槻市の取り組みを紹介した。*H. pylori* 感染は多くが小児期に成立、母子・父子感染が主なルートとされていることから親になる前に除菌することが効率的と考えられる。大阪府高槻市では、2014年より中学2年生約3300人を対象に *H. pylori* 無料検診を開始した。Test & Treat方式を採用し、抗体陽性の除菌希望者には同意を得て除菌治療を行ったところ、最終的な除菌成功率はほぼ100%となった。今後、非受診者も含めて5年毎に追跡調査を行う予定である。

※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

1)

## (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)

<日本における教科書等>

1)

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

要望書に記載された診療ガイドライン以降、以下の診療ガイドラインが公表されている。

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

公表文献	先端医学社
表題	<i>H. pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン 2016年改訂版 <sup>企業-8)</sup>
編集	日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会
概要	<p>提言 胃癌予防</p> <p>生涯の胃癌リスクを低下させる対策として青少年期の <i>H. pylori</i> 感染のスクリーニング検査と治療が考慮される。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>H. pylori</i> 感染のスクリーニング検査は中学生以降であれば可能である</li> <li>2. 青少年期の除菌治療は次世代への感染対策として有効である</li> <li>3. 青少年期の <i>H. pylori</i> 感染のスクリーニング検査として、尿中抗体測定法または便中抗原測定法が推奨される</li> <li>4. 青少年期での <i>H. pylori</i> 感染検査として精度の高い尿素呼気試験が推奨される</li> <li>5. わが国の青少年では <i>H. pylori</i> の CAM 耐性率が高いため、薬剤感受性試験を実施した上で治療法を選択することが望ましい。薬剤感受性試験が実施できない場合には、CAM 耐性を考慮して治療法を選択する</li> </ol>

(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>

要望書において、PPIと抗生剤による3剤併用療法の有用性が示されている。また、企業見解3.(1)に記載の公表文献<sup>企業-4)9)10)</sup>より、本剤と抗生剤による3剤併用療法の小児における除菌率はほぼ100%であり、安全性についても重篤な副作用はないことが示されている。したがって、本剤と抗生剤による3剤併用療法は、小児においても有用と判断する。

ただし、日本の「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」では原則として5歳以上を*H. pylori*除菌の対象としているが<sup>要望-16)</sup>、年少者では感染診断の感度が低く、*H. pylori*除菌しても再感染リスクが高い<sup>企業-1)</sup>。また、15歳までは胃癌罹患者数、胃癌による死亡者数はほとんどないとの報告がある<sup>企業-2)</sup>。さらに、国内において、中学生・高校生を対象としたヘリコバクター・ピロリ除菌治療を公費負担で行う自治体が増えてきており、日本ヘリコバクター学会が12歳以上の小児を対象とした*H. pylori*除菌療法の全国前向き調査 (UMIN000015643) を実施中である。以上から、小児における*H. pylori*除菌療法の対象は12歳以上 (中学生以上) が適切と思われる。

なお、既承認の成人の効能・効果は変更せずに「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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」とし、用法・用量に、小児に除菌療法を施行する場合の用法・用量を追

加することが適当と考える。

#### <要望用法・用量について>

用法・用量については、要望は概ね妥当と考えるが、本剤と抗生剤による除菌治療のエビデンスは12歳以上の患者を対象としたものが主であり、12歳未満の小児を対象とした除菌治療の報告は少ない。また、要望書では、30 kg未満の小児には、本剤1回5 mgを投与することとされているが、本剤1回5 mg投与による除菌治療のエビデンスはない。なお、平成27年度学校保健統計調査によれば、12歳児のうち30 kg未満は、男1.95%、女1.48%と少ない。したがって、12歳以上の小児(30 kg以上)を対象とし、以下の記載とすることが適当と考える。

#### 【用法・用量】

小児：

##### ○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、12歳以上の小児(30 kg以上)にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回7.5 mg/kg/日(力価、30 kg以上40 kg未満)又は200 mg(力価、40 kg以上)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、40 kg以上の小児において、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与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は、これに代わる治療として、通常、12歳以上の小児(30 kg以上)にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### <臨床的位置づけについて>

現在、日本では小児に対する*H. pylori*除菌は保険適用外であるため、医療現場では2005年の日本小児栄養消化器肝臓学会が発表した「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>要望-16)</sup>に基づいて、除菌治療が行われている。小児科専門医研修施設及び日本小児栄養消化器肝臓学会会員に対するアンケートによる後ろ向き調査の結果、中学生・高校生が除菌治療を行うに至った疾患名では、鉄欠乏性貧血が最も多く(34.1%)、ついでヘリコバクター・ピロリ感染胃炎25.3%、十二指腸潰瘍21.5%等であった<sup>企業-11)</sup>。このように、実際の医療現場においては、小児期に除菌治療の恩恵を受けた患者は多く存在しており、12歳以上の症例205例の解析では、PPI、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン療法の除菌率は71.6%、PPI、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール療法の除菌率は100%であった<sup>企業-11)</sup>。また、副作用は13.7%に認められたが重篤なものはなく(最も多い副作用は軟便・軽度下痢)、安全に施行された<sup>企業-11)</sup>。*H. pylori*は乳幼児期に家族内(母子、父子、祖母孫等)で感染する経路が主である<sup>企業-8)</sup>。わが国では、毎年5万人が胃癌で死亡していると言われており、*H. pylori*の感染による胃粘膜

萎縮が進行する以前に除菌するほど、胃癌予防効果は大きいとされている<sup>企業<sup>8</sup></sup>。以上のことから、親になる前の小児期（未成年期）に除菌治療を行えば、次世代、次々世代への感染対策として非常に有効であり、将来的には胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の根絶につながると思われる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

#### 5. 備考

<その他>

ラベプラゾールナトリウムを含むヘリコバクター・ピロリ除菌用 3 剤併用パック製剤として、ラベキュアパック 400/ラベキュアパック 800（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン）並びにラベファイナパック（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール）の製造販売承認を取得している。

#### 6. 参考文献一覧

- 要望-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; 46(12):1353-60.
- 要望-2) Montes M, Villalon FN, Eizaguirre FJ, et al. *Helicobacter pylori* Infection in Children. Antimicrobial Resistance and Treatment Response. *Helicobacter*. 2015;20(3):169-75.
- 要望-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* 231. 1999;231:20-8.
- 要望-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
- 要望-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;39(8):734-8.
- 要望-6) Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15(1):1-20.
- 要望-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;8(7): e68833.
- 要望-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;88(2):178.
- 要望-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. 2005;109:1297-1300.

- 要望-42) 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;53(2):230-43.
- 企業-1) 菊地 正悟. 疫学の観点から見た *Helicobacter pylori* 感染の若年者対策. *Helicobacter Research.* 2016;20(2):120-24.
- 企業-2) 間部 克裕, 加藤 元嗣. 若年者の *Helicobacter pylori* 感染対策における検査方法と除菌レジメン. *Helicobacter Research.* 2016;20(2):136-42.
- 企業-3) Okuda M, Osaki T, Lin Y et al.: Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter.* 2015;20(2):133-38.
- 企業-4) 梶 恵美里. 若年者に対する *H. pylori* 対策—中学2年生に対する高槻市の取り組み. *メディカル朝日.* 2016;45(7):36-37.
- 企業-5) Kato S, Okamoto H, Nishino Y, et al.: *Helicobacter pylori* and TT virus prevalence in Japanese children. *J Gastroenterol.* 2003;38(12): 1126-30.
- 企業-6) 中山 佳子. 小児の除菌療法. *日本臨床.* 2013;71(8):1413-17.
- 企業-7) 加藤 晴一. 小児期の *H. pylori* 感染の疫学と臨床. *日本臨床.* 2001; 59(2):337-41.
- 企業-8) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン (2016改訂版)
- 企業-9) 横澤 秀一, 赤松 泰次. 特集 小児 青年期の *Helicobacter pylori* 感染症:胃癌予防を考慮した診療方法を考える *Helicobacter pylori* 感染スクリーニング検査の学校検診への導入—現状と問題点—. *Helicobacter Research.* 2012;16(4):316-20.
- 企業-10) 今野 武津子, 高橋 美智子, 村岡 俊二, 後藤田 裕子. 若年者の胃 十二指腸病変の特徴 主題 小児の *H. pylori* 感染症の内視鏡所見 小児科医の立場から; *Endoscopic Findings of Helicobacter pylori* Infection in Children. *胃と腸.* 2011;46(9):1353-62.
- 企業-11) 奥田 真珠美, 菊地 正悟, 間部 克裕ら. わが国における小児、若年者の *Helicobacter pylori* 除菌治療の実態と安全性. *Helicobacter Research.* 2016;20(2):131-35.