

(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	田辺三菱製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-④-15
	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
	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。)	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日量を1日2回で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日2回1週間経口投与する。

			15-30kg 未満	30-40kg 未満
		オメプラゾール	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
		<p>40kg 以上に関しては、成人用量に準じる。  通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（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 400mg（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、小児（12 歳以上）にはアモキシシリン水和物として 1 回 50mg/kg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg（力価）、及びオメプラゾールとして 1 回 10mg（15-30kg 未満）または 20mg（30-40kg 未満）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する</p>		
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)		
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>約 <u>10,000 人</u>  &lt;推定方法&gt;  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 歳まで 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</p>			

	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。
現 在 の 国 内 の 開 発 状 況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし (特記事項等)
企 業 と し て の 開 発 の 意 思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本件は抗生物質の承認内容にも影響することからオメプラゾールの承認権者のみでの開発は困難である。
「 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、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) <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一生涯持続する。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。 胃・十二指腸潰瘍 小児ならびに青年期のヒトが <i>H. pylori</i> 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 <i>H. pylori</i> 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 <i>H. pylori</i> 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* 未感染者に比べ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

エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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>、若年者胃癌においても *H. pylori* 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だ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>。

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。

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

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

<p>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。）</p>	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	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>

<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)

※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

<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)

(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) オメプラール錠およびオメプラゾン錠の市販後調査成績において、有効性解析対象 10,588 例中、19 歳以下の症例は 125 例であった。このうち胃潰瘍に使用された症例は 26 例、十二指腸潰瘍では 61 例であった<sup>企業-1)</sup>。

2) 平成 20 年 3 月 31 日付オメプラール錠およびオメプラゾン錠の再審査報告書において、特別な背景を有する患者として小児の症例は 1 例（10 歳）あり、副作用は発現しなかった。有効性について、維持療法開始約 3 か月後に自覚症状（軽度）が報告されたが、その後、症状の寛解が得られ、1 年後の内視鏡所見では治癒が認められた。

(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>

- 1) ヘリコバクター・ピロリは胃潰瘍患者の30~60%、十二指腸潰瘍患者の50~70%に存在するとされている。また、本邦小児では、胃潰瘍の約40%、十二指腸潰瘍の約80%がヘリコバクター・ピロリ陽性と報告されている。
- 2) 潰瘍形成におけるヘリコバクター・ピロリの関与を裏付けるエビデンスとしては、①本菌の存在が潰瘍形成の危険因子となること、②本菌の非存在下では非NSAID誘発性潰瘍はほとんど進展しないこと、③本菌の除去は潰瘍再発率の劇的な低下をもたらすこと、④本菌をスナネズミに感染させると胃潰瘍を引き起こすこと、があげられる。
- 3) 消化性潰瘍の存在が判明した患者では、潰瘍が現時点で活動性であるか否かを問わず、再発リスクを減らすためにヘリコバクター・ピロリを除菌すべきであるとの世界的なコンセンサスが得られており、欧州では Losec カプセル(オメプラゾール)は、「4歳以上の小児及び思春期の患者において、抗生物質との併用によるヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療」の効能が承認されている。
- 4) 以上から、今回要望された「小児の胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリを除菌の補助」の効能は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

- 1) 小児除菌に用いるPPIの1日用量は、国内ガイドラインでは1.0mg/kg/日、最大量40mg/日(オメプラゾールの場合)、海外ガイドラインではPPIとして1-2mg/kg/日が推奨されている。また、治療期間は国内ガイドラインでは7日間とされているが、14日を推奨する意見もある。また、海外では7~14日が推奨されている。
- 2) オメプラゾールの薬物動態の検討において、用量/体重で補正したAUCは、6-16歳の小児及び23-29歳の成人と比較して2-5歳の乳幼児で低値を示したが、6-16歳の小児と23-29歳の成人では差は認めなかった。
- 3) 3~17歳のヘリコバクター・ピロリ胃炎の患児46名(各23名)に7日間OAC(オメプラゾール{1回10mg、1日2回:体重15-29kgの場合、1回20mg、1日2回:体重30kg以上の場合}、アモキシシリン、クラリスロマイシン)療法とAC(アモキシシリン、クラリスロマイシン)療法を二重盲験法にて比較検討したところ、ヘリコバクター・ピロリの陰性率はOAC群で68.8%、AC群で15.0%と、3剤療法群が有意に優れた。
- 4) オメプラゾールは腸溶錠であり粉碎処方には適さない。また、EUの用量は4歳以上の小児及び思春期の患者にオメプラゾールとして1回10mg、1日2回(体重15-30kgの場合)、1回20mg、1日2回(体重31kg以上の場合)を1週間服用とされている。

5) 以上のことから、学会から要望されたオメプラゾールの用量「オメプラゾールとして1日量10mg(15~30kg未満の場合)又は20mg(体重30kg~40kg未満の場合)を1日2回で1週間経口投与する」については、「1回量10mg(15~30kg未満の場合)又は20mg(体重30kg~40kg未満の場合)を1日2回で1週間経口投与する」ことが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

小児における胃潰瘍・十二指腸潰瘍のヘリコバクター・ピロリの除菌療法については、既に国内外のガイドラインに記載されており、特に欧州においては「4歳以上の小児及び思春期の患者において、抗生物質との併用によるヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療」の効能が承認されている。また、消化性潰瘍の存在が判明した患者では再発リスクを減らすためにヘリコバクター・ピロリを除菌すべきであるとの世界的なコンセンサス<sup>企業-2)</sup>が得られており、国内の小児患者においても有用性が期待でき、臨床的有用性は高いと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし(その理由を「5. 備考」に記す。)

#### 5. 備考

<その他>

- 1) オメプラゾールの薬物動態の検討において、用量/体重で補正したAUCは、6-16歳の小児と23-29歳の成人では差を認めなかった。
- 2) オメプラゾールについては海外ですでに多くの臨床試験において小児の除菌療法が報告されておりその有効性と安全性が確認されている。
- 3) EUのオメプラゾールのSmPC<sup>企業-3)</sup>には、臨床試験においてピロリに感染した4歳以上の十二指腸潰瘍患児において安全かつ有効であったとの記載がある。
- 4) 日本においても149例の患児のうち、十二指腸潰瘍50例、胃潰瘍10例にPPIを含む3剤療法がなされたとのレトロスペクティブな集計がある。副作用発現率は13.8%(内訳:下痢、味覚障害、嘔気、皮疹)であった<sup>40)</sup>。
- 5) 以上から、本剤については追加すべき臨床試験は不要と考えた。

#### 6. 参考文献一覧

企業-1) 竹内利江子、木村純、吉矢明人、福本美恵、野口豊、柴山真理、他:オメプラゾール(オメプラール錠およびオメプラゾン錠)の市販後調査成績. 新薬と臨床 1999; 48: 632-47

企業-2) Sibylle Kolezko, Nicola L. Jones, Karen J. Goodman, Benjamin Gold, Marion Rowland, Samy Cadranet et al. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children. JPGN 2011; 53: 230-43.

企業-3) Summary of Product Characteristic: Losec Capsules 10mg