

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	マイラン EPD 合同会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-3
	成分名 (一般名)	クラリスロマイシン
	販売名	クラリス錠 50 小児用 クラリスドライシロップ 10%小児用 クラリシッド錠 200mg クラリシッド・ドライシロップ 10%小児用 クラリシッド錠 50mg 小児用
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	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 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	

	<p>プロトンポンプインヒビター、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 剤下表の1 日量を1 日2 回で1 週間経口投与する。</p> <table border="1"> <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>CAM</td> <td>15mg/kg/日</td> <td>15mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>AMPC</td> <td>50mg/kg/日</td> <td>1500mg/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、成人にはクラリスロマイシンとして1 回200mg(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。 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	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/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											
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日											
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日											
<p>用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)</p>	<p>(特記事項等)</p> <p>✓ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</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 _____ 人 <推定方法></p>												
<p>現在の国内の</p>	<p>□現在開発中 [□治験実施中 □承認審査中]</p>												

開発状況	<p>✓ 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 ✓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 type="checkbox"/>あり ✓ なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>対象とされる小児・未成年者（青年）の胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の患者に関する疫学データは明確ではなく、本剤を含む3剤による治療法のヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性及び安全性を示す知見や科学的エビデンスの蓄積が十分とはいえない。また、クラリスロマイシン耐性菌の増加や除菌後再感染の問題もあり、小児・未成年者（青年）の除菌治療にクラリスロマイシンを使用することについて、安全性に関する十分な報告がなく、リスク／ベネフィットの検討が十分とはいえない。</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、分類した根拠について記載する。)	<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 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>✓ 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>ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃十二指腸潰瘍の小児における不登校、食思不振、貧血など、二次的に多くの障害が日常生活にもたらされているとの報告はあるものの、これらの障害を有する小児の患者数は明らかではなく、また、陰性患者との違いは明らかではない。</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 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>✓ 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>小児・未成年者（青年）の除菌治療にクラリスロマイシンを使用することについて、安全性に関する十分な報告がなく、リスク／ベネフィットの検討が十分とはいえず、他の治療法との違いも明確ではない。また、クラリスロマイシン耐性菌の増加や除菌後再感染の問題もあり、これらのことから、現時点で医療上の有用性が明確であるとは言えない。</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

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	不明
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	不明
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	不明
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	不明	
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	不明	
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	不明	
欧米等 6 か国での標準的使用状況	<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]			

<p>(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>	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	不明
	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	不明
	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	不明
	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	不明
	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	不明
	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	不明

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) 国内の文献データベース 2 種（JAPIC 医薬品データベース，医学中央雑誌 WEB）における 1980 年 1 月～2016 年 11 月までの文献を対象とし、（小児×ピロリ菌感染(含ヘリコバクター感染症)×(胃潰瘍 or 十二指腸潰瘍)×PPI（含 Proton Pump Inhibitors））をキーワードとし、検索を行ったところ、重複を含め 23 報の文献が得られた。

その結果、学会からの要望書に示された「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」で示されたエビデンスと同様で新たな知見を示す文献は得られなかった。

<海外における臨床試験等>

1) Rolf Behrens et al.: Dual versus triple therapy of *Helicobacter pylori* infection: results of a multicentre trial.

Arch Dis Child 1999; 81: 68-70

[対象]

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

[目的] 2 剤と 3 剤併用の除菌率比較（PPI+抗菌薬 1 種と PPI+抗菌薬 2 種の比較）及びオメプラゾールの投与量の比較検討

[試験デザイン] ランダム化比較試験（6 施設、ドイツ）

[用法・用量]

・薬剤の組み合わせ

group A（2 剤）：オメプラゾール、アモキシシリン

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

・除菌治療の期間：2 週間

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

[除菌判定]

試験終了後 4-6 週後に鏡検法、迅速ウレアーゼ試験、¹³C-尿素呼気試験

[試験結果]

・年齢（*H. pylori* 陽性症例）：平均 11.6 歳（3.8-18.0 歳）

・疾患：胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍

胃炎は *H.pylori* 陽性患者の 92%に見られた。

十二指腸潰瘍は H.pylori 陽性患者の 12 例

胃潰瘍は H.pylori 陽性患者の 2 例

一方、H.pylori 陰性患者の 2 例に十二指腸潰瘍が見られ、1 例に胃潰瘍が見られた

- ・ 2 剤併用の除菌率：52% (27/52 例)、3 剤併用の除菌率：83% (44/53 例)、 $p < 0.01$ (各群 11 人と 20 人が処置後に来院せず脱落) ただし、疾患別の有効率の記載はない
- ・ オメプラゾールの投与量 1mg/kg/day と 2mg/kg/day の除菌率は、2 剤療法で 52% (14/27) と 48% (13/27)、3 剤療法で 46% (20/44) と 55% (24/44) で、投与量による差はなし
- ・ 除菌に成功した場合は 78% で症状が消失し潰瘍が治癒した。除菌に失敗した場合の症状消失は 50% であったが、潰瘍は治癒した。

[安全性]

副作用は確認されなかった

2) PL Shcherbakov et al.: A Randomized Comparison of Triple Therapy Helicobacter pylori Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers.

J Intern Med Res 2001; 29: 147-153

[対象]

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

[除外基準]

- ・ 上部消化管腫瘍、他の慢性疾患
- ・ PPI、H2 ブロッカーあるいはビスマス製剤を 4 週間以内に服用している
- ・ アスピリンあるいは非ステロイド性抗炎症薬の服用
- ・ 試験薬にアレルギーがある
- ・ コンプライアンス不良

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

(試験では generic のオメプラゾールでも比較)

[試験デザイン] オープン、ランダム化比較試験 (1 施設、ロシア)

[用法・用量]

オメプラゾール群：オメプラゾール、アモキシシリン、メトロニダゾール

ラニチジン群：ラニチジン、アモキシシリン、メトロニダゾール

投与期間：7 日間

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

メトロニダゾール	30mg/kg/日	40mg/kg/日																			
<p>[除菌判定] 組織鏡検、迅速ウレアーゼ試験</p> <p>[試験結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> 対象症例数：106例 ただし、疾患別の症例数の記載はない 除菌率：オメプラゾール群 88.9% (32/36例)、generic オメプラゾール群 80.0% (28/35例)、ラニチジン群 74.3% (26/35例) 潰瘍治癒率：7日目の潰瘍治癒率はオメプラゾール、generic オメプラゾール、ラニチジンでそれぞれ、100% (36/36例)、82.9% (29/35例)、100% (35/35例)、6週目の治癒率はそれぞれ、100% (36/36例)、100% (35/35例)、94.3% (33/35例) <p>[安全性]</p> <ul style="list-style-type: none"> オメプラゾール群の1例、generic オメプラゾール群の2例、ラニチジン群の2例で嘔吐と頭痛がみられたが、一時的なもので重篤な副作用はなかった。 <p>3) Merja Ashorn et al.: Symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 646-650</p> <p>[対象]</p> <ul style="list-style-type: none"> H.pylori 感染があり、断続的あるいは少なくとも3ヵ月持続する胃腸症状がある小児 <p>[除外基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> 潰瘍もしくは食道炎の既往歴がある患者 乳糖不耐症あるいはセリアック病の患者 <p>[目的] 小児の反復性腹痛とディスぺプシアと H.pylori との関係を検討</p> <p>[試験デザイン] 二重盲検、ランダム化、プラセボコントロール試験 (3施設、フィンランド)</p> <p>[用法・用量]</p> <p>除菌治療群：オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン プラセボ群：オメプラゾール、プラセボ2種 投与期間：7日間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">体重毎の投与量 (1日2回)</th> </tr> <tr> <th>20-30kg</th> <th>30kg-50kg</th> <th>>50kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オメプラゾール</td> <td>10mg</td> <td>20mg</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>500mg</td> <td>750mg</td> <td>1,000mg</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td>250mg</td> <td>250mg</td> <td>500mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>[除菌判定]</p>				体重毎の投与量 (1日2回)			20-30kg	30kg-50kg	>50kg	オメプラゾール	10mg	20mg	20mg	アモキシシリン	500mg	750mg	1,000mg	クラリスロマイシン	250mg	250mg	500mg
	体重毎の投与量 (1日2回)																				
	20-30kg	30kg-50kg	>50kg																		
オメプラゾール	10mg	20mg	20mg																		
アモキシシリン	500mg	750mg	1,000mg																		
クラリスロマイシン	250mg	250mg	500mg																		

除菌治療終了の6週後に ¹³C-UBT

[試験結果]

- ・対象症例数：20例（プレエントリー125例中、H.pylori陽性20例）
- ・除菌率：OAC群（12.2±3.4歳）8/10例、
プラセボ群（12.0±2.5歳）0/10例
p=0.0007（フィッシャー直接確率検定）
- ・前庭部胃炎の改善率はOAC群とプラセボ群でそれぞれ71.4%と12.5%
（p=0.041）、胃体部胃炎の改善率はそれぞれ75.0%と25.0%（p=0.13）

[安全性]

- ・記載なし

4) Joseph Faber et al.: Treatment Regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: Is *in vitro* susceptibility testing helpful?

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 571-574

[対象]

- ・H.pylori感染のある4.4~18歳の小児 ※明確な“潰瘍”の記載はありません

[目的] PPIと抗菌薬2種の3剤併用除菌治療の有効性検討及び菌の薬剤感受性の検討

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

[用法・用量]

OAM群：オメプラゾール、アモキシシリン、メトロニダゾール

OAC群：オメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン

投与期間：7日間

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

[除菌判定]

除菌治療終了の4週以上後に ¹³C-UBT

[試験結果]

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

	除菌率		p値
	感受性株*	耐性株*	
OAM	89.4%（34/38例）	42%（8/19例）	<0.001

OAC	75% (33/44 例)	0% (0/4 例)	0.008
-----	---------------	------------	-------

*：各群それぞれメトロニダゾールまたはクラリスロマイシンに対する感受性
[安全性]
・記載なし

<日本における臨床試験等* >
1)

公表文献	J Gastroenterol 2004; 39: 838–843																																					
表題	Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study.																																					
著者名	Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Shigeru Toyoda, Yoshiko Nakayama, and Kazuie Inuma																																					
概要	<p>【背景】小児における <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 除菌療法の大規模臨床試験が欠如していた。本目的は、日本の小児におけるプロトンポンプ阻害薬(PPI)を基本にした3剤併用療法の効果を評価することである。</p> <p>【方法】これは、1996～2003年の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"> <thead> <tr> <th>除菌療法</th> <th>薬物</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>1日最大投与量 (mg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">PAC or PAM</td> <td>ランソプラゾール</td> <td>1.0 ~ 1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール</td> <td>1.0 ~ 1.3</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>ラベプラゾール</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>pantoprazole</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>PAC or PAM</td> <td>アモキシシリン</td> <td>40 ~ 60</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td>PAC</td> <td>クラリスロマイシン</td> <td>20 ~ 24</td> <td>1000</td> </tr> <tr> <td>PAM</td> <td>メトロニダゾール</td> <td>10 ~ 20</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>【結果 (有効性)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象患者： 1～18歳 (平均年齢 12.6歳) の小児 149例→123例が PAC 療法を受けた。そのうち、胃潰瘍 10例、十二指腸潰瘍 50例であった ・治療法： PAC (PPI + アモキシシリン + クラリスロマイシン) 療法； 115例, PAM (PPI + アモキシシリン + メトロニダゾール) 療法； 8例 <p>全体の有効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PAC 療法</th> <th>PAM 療法</th> <th></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> <td>P=0.68</td> </tr> </tbody> </table>	除菌療法	薬物	投与量 (mg/kg/day)	1日最大投与量 (mg/day)	PAC or PAM	ランソプラゾール	1.0 ~ 1.5	60	オメプラゾール	1.0 ~ 1.3	40	ラベプラゾール	—	—	pantoprazole	—	—	PAC or PAM	アモキシシリン	40 ~ 60	2000	PAC	クラリスロマイシン	20 ~ 24	1000	PAM	メトロニダゾール	10 ~ 20	1000		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%	P=0.68
除菌療法	薬物	投与量 (mg/kg/day)	1日最大投与量 (mg/day)																																			
PAC or PAM	ランソプラゾール	1.0 ~ 1.5	60																																			
	オメプラゾール	1.0 ~ 1.3	40																																			
	ラベプラゾール	—	—																																			
	pantoprazole	—	—																																			
PAC or PAM	アモキシシリン	40 ~ 60	2000																																			
PAC	クラリスロマイシン	20 ~ 24	1000																																			
PAM	メトロニダゾール	10 ~ 20	1000																																			
	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%	P=0.68																																			

Second-line による 3 剤併用療法 による除菌率	77.8%	100%	
-----------------------------------	-------	------	--

胃潰瘍患者に対する有効率
 除菌及び胃潰瘍治癒成功(9/10 例)、除菌及び胃潰瘍治癒失敗(1/10 例)P=0.10
 十二指腸潰瘍に対する有効率
 十二指腸治癒率は、除菌は失敗した人 (44%) より除菌成功した人 (100%)
 の方が有意 (P<0.001) に高かった
 小児患者からアモキシシリン, クラリスロマイシンあるいはメトロニダ
 ザールに対する耐性菌の発現率が, それぞれ 0%, 34.7%あるいは 12.5%認め
 られた.
H. pylori 除菌は, 潰瘍の治癒ならびに胃炎のみの患者の症状改善に関係
 している. 17 例の鉄欠乏性貧血患者において, 治療後のヘモグロビン値は,
 治療前のレベルより高かった.

【結果 (安全性)】

除菌療法	概要										
PAC 療法	PAC 療法を受けた小児患者の 13.8%に副作用が報告され た. その内容は下表にまとめた. <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> いずれも軽度でかつ治療を中止する症例も無かった.	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 療法は小児におけるほとんどの *H. pylori* 除菌療法の first-line として
 有効である. クラリスロマイシン耐性菌の出現は, *H. pylori* 除菌の失敗に
 繋がる. 小児 *H. pylori* 除菌療法の second-line として, 2003 年にガイドライ
 ンで推奨された PAM 療法で用いられるメトロニダゾールは, クラリスロマ
 イシンの優れた代替薬である.

※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)	
公表文献	Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 523-536
表題	Meta-analysis: <i>Helicobacter pylori</i> eradication treatment efficacy in children
著者名	R. KHURANA, L. FISCHBACH, N. CHIBA, S. V. VAN ZANTEN, P. M. SHERMAN, B. A. GEORGE, K. J. GOODMAN and B. D. GOLD
概要	【背景】 抗 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 薬の有効について、成人を対象に検討さ

れたメタ・アナリシスに関する論文は報告されているが、小児を対象に検討されたメタ・アナリシスの報告は少ない。

【目的】

小児を対象とした *H. pylori* 除菌療法に対する試験結果を統合し、治療の有効性を解析する。

【方法】

小児を対象に検討された *H. pylori* 除菌療法に関する試験結果を Medline、公表されている研究報告書の参考文献リスト、及び学会抄録により検索し、それらの結果を基にメタ・アナリシスを行った。重み付けメタ回帰分析により有効性に影響する要因を解析した。

【結果】

本メタ・アナリシスは小児を対象に検討された 80 試験（症例数 4436 人、127 治療群）を対象に解析した。対象試験のサンプルサイズが小さく、無作為化比較試験の数が少ないことから、方法論的な質は低いものであった。*H. pylori* 除菌療法の有効性に関与する要因は、投与群、治療期間、治療後の有効性評価方法、試験の実施場所などであった。対象とした試験のレジメンの中では、Nitroimidazole とアモキシシリンの 2～6 週間併用療法、クラリスロマイシンとアモキシシリン、PPI の 1～2 週間 3 剤併用療法、マクロライド系抗生物質と Nitroimidazole、PPI の 2 週間 3 剤併用療法、あるいはビスマスとアモキシシリン、メトロニダゾールの 2 週間 3 剤併用療法が先進国では最も有効であることが示された。

【結論】

H. pylori 除菌療法を世界中に推奨するには、小児を対象とした質の高いプラセボ対照無作為化比較試験による検討が必要であり、薬剤耐性及びに疾患負担が高い発展途上国においては特に検討が必要である。

2)

公表文献	日本臨牀 67(12): 2311-2316, 2009
表題	治療—除菌法の進歩— 小児の除菌法
著者名	加藤 晴一

概要	<p>小児の除菌療法</p> <p>小児の meta-analysis から良好な除菌率を示した除菌レジメは、①ニトロイミダゾール系薬物（チニダゾールまたはメトロニダゾール）＋アモキシシリンの2剤療法、②PAC療法、③PPI＋マクロライド系抗菌薬＋ニトロイミダゾール系薬物の3剤療法及び④ビスマス製剤＋アモキシシリン＋ニトロイミダゾール系薬物の1週間投与である。現時点では、ビスマス製剤あるいは一次除菌でメトロニダゾールが使用できない。</p> <p><i>H. pylori</i> 除菌後の再感染率は5歳以上の小児で約2%/年であるが、5歳未満では顕著に高い。このため、2005年に改訂された小児のガイドライン（治療指針）では除菌の対象は原則的に5歳以上としている。</p> <p style="text-align: center;">表1 小児の3剤療法に用いられる主な薬剤と用量(文献⁹より引用)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">用量 (mg/kg/日)</th> <th style="text-align: center;">最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">プロトンポンプ阻害薬*</td> </tr> <tr> <td>lansoprazole</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td>omeprazole</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">40</td> </tr> <tr> <td colspan="3">一次除菌</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>clarithromycin</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">800</td> </tr> <tr> <td colspan="3">二次除菌</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>metronidazole</td> <td style="text-align: center;">10-20</td> <td style="text-align: center;">1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれの薬剤も分2投与。 *プロトンポンプ阻害薬は一次、二次除菌法に共通。 lansoprazole はカプセルを外し腸溶顆粒として、OD錠は粉碎して投与可。omeprazole(腸溶錠)の粉碎投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬*			lansoprazole	1.5	60	omeprazole	1.0	40	一次除菌			amoxicillin	50	1,500	clarithromycin	20	800	二次除菌			amoxicillin	50	1,500	metronidazole	10-20	1,000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																													
プロトンポンプ阻害薬*																															
lansoprazole	1.5	60																													
omeprazole	1.0	40																													
一次除菌																															
amoxicillin	50	1,500																													
clarithromycin	20	800																													
二次除菌																															
amoxicillin	50	1,500																													
metronidazole	10-20	1,000																													

3)

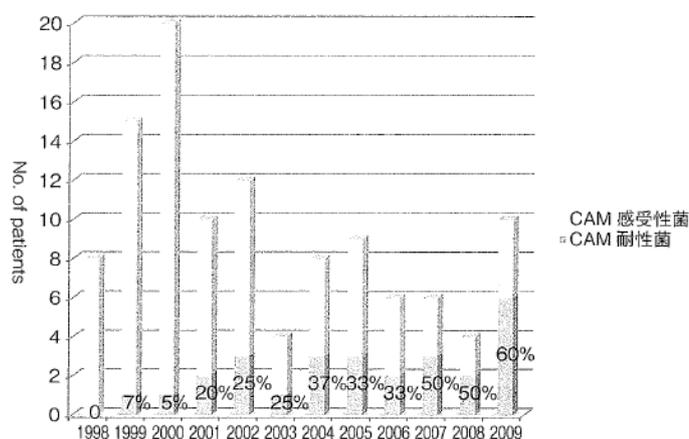
公表文献	日本小児科学会雑誌, 114(10): 1487-1496, 2010
表題	小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染症
著者名	今野 武津子
概要	<p>小児の除菌療法</p> <p>標準的な一次除菌法</p> <p>2000年に健康保険適用になった一次除菌法は、プロトンポンプ阻害剤＋アモキシシリン＋クラリスロマイシンを1週間投与する3剤併用療法（PAC療法）である（表3.）。</p> <p>指針案の作成当時、プロトンポンプ阻害剤はランソプラゾール、オメプラゾールのみが保険適用であった。</p> <p>二次除菌療法</p> <p>2007年8月にPAC療法で除菌不成功になった症例に対してのみ、二次除菌療法としてクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更したPAM療法が保険適用になった（表3.）。</p>

表 3. 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量

	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)
プロトンポンプ阻害薬		
ランソプラゾール*	1.5	60
オメプラゾール**	1.0	40
抗菌薬*		
アモキシシリン	50	1,500
クラリスロマイシン	20	800
メトロニダゾール	10~20	1,000

* カプセルはいずれもはずして腸溶顆粒として，OD錠は粉砕して投与可.

** 腸溶錠の粉砕投与は不可.



第 16 回 (2010 年 6 月) 日本ヘリコバクター学会にて報告

図 5 札幌厚生病院小児科における年次別 *H.pylori* 菌 CAM 耐性率

(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>

補足等なし

<日本における教科書等>

1)

公表文献	日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005
表題	日本小児栄養消化器肝臓学会報告「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	選択される除菌療法の first-line 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）がある．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）.

除菌失敗の主な原因は *H. pylori* 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、*H. pylori* 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が有用である。なお、PAC 療法の失敗例に対する second-line 治療として、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。

表 2 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量

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

* カプセルははずして腸溶顆粒として、OD 錠は粉砕して投与可。

** 腸溶錠の粉砕投与は不可。

(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>

補足等なし

<日本におけるガイドライン等>

補足等なし

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

補足等なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

近年、クラリスロマイシン耐性のヘリコバクター・ピロリの割合が増加し^{企業-1)}、また除菌後の再感染も問題とされているところであるが、対象とされる小児・未成年者（青年）の胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の患者に関する疫学データは明確ではなく、本剤を含む 3 剤による治療法のヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性及び安全性を示す知見や科学的エビデンスの蓄積が十分とはいえない。

<要望用法・用量について>

小児・未成年者（青年）の胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の患者において、本剤を含む 3 剤による治療法の用法・用量が十分検討されているとは言い難い。

<臨床的位置づけについて>

クラリスロマイシン耐性菌の増加や除菌後再感染の問題もあり、小児・未成人者（青年）の除菌治療にクラリスロマイシンを使用することについて、安全性に関する十分な報告がなく、リスク／ベネフィットの検討が十分とはいえず、他の治療法との違いも明確ではない。

以上より、学会からの要望については、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置づけの何れにおいても十分な妥当性を見出すことができないと考えられた。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<その他>

--

6. 参考文献一覧

企業-1) *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版 2016; 46-48