

(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	アステラス製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-4
	成分名 (一般名)	アモキシシリン水和物
	販売名	サワシリンカプセル 125 サワシリンカプセル 250 サワシリン細粒 10% サワシリン錠 250
	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	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 (ただし、現状の承認内容から、以下と理解した。 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、 <u>ヘリコバクター・ピロ リ感染胃炎)</u>
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	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

<p>る。)</p>	<p>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。</p>
<p>備 考</p>	<p>(特記事項等)</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</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
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日
MNZ	500mg/日(25kg以上)	500mg/日

40kg 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。
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>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>本要望は小児に対する用法・用量の設定である。要望の疾患に対する既承認の成人の患者数は相当数となり、小児と合わせると希少疾病用医薬品には該当しないと考える。なお、小児の患者数は以下と考える。</p> <p>本邦では公衆衛生の向上と家庭内感染の減少により、各年齢層において <i>H.pylori</i> 感染率の低下が報告されている¹⁾。Okuda ら²⁾は、兵庫県で 2011 年～2012 年に行われた疫学調査結果より 0～11 歳の小児の <i>H.pylori</i> 感染率について 1.8%（28 人/1,524 人）と低率であることを報告している。また、<i>H.pylori</i> に感染している小児のほとんどは無症状であり³⁾、各疾患の患者数は報告されている一部疾患の外来受療率⁴⁾等を考慮すると少ないと考えられる。また、小児の胃 MALT リンパ腫、胃癌は要望書に記載されたとおり発症自体がまれである。</p> <p>表 全国医療施設外来受療率（人口 10 万対）</p> <table border="1" data-bbox="507 862 1385 1120"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>0 歳</th> <th>1～4 歳</th> <th>5～9 歳</th> <th>10～14 歳</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総数</td> <td>5,814</td> <td>6,077</td> <td>4,096</td> <td>2,275</td> </tr> <tr> <td>胃炎，十二指腸炎</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>胃潰瘍，十二指腸潰瘍</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	0 歳	1～4 歳	5～9 歳	10～14 歳	総数	5,814	6,077	4,096	2,275	胃炎，十二指腸炎	2	3	4	6	胃潰瘍，十二指腸潰瘍	0	0	0	1
年齢	0 歳	1～4 歳	5～9 歳	10～14 歳																	
総数	5,814	6,077	4,096	2,275																	
胃炎，十二指腸炎	2	3	4	6																	
胃潰瘍，十二指腸潰瘍	0	0	0	1																	
<p>現在の国内の開発状況</p>	<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>																				
<p>企業としての開発の意思</p>	<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>「医療上</p>	<p>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（致命的な疾患）</p>																				

<p>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>	<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 (上記に分類した根拠)</p> <p>要望者より提出された「適応疾病の重篤性」に補足等なし。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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><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>国内において、小児の <i>H.pylori</i> の除菌で承認を受けた薬剤は存在せず、また、PPI はいずれの適応疾患についても小児に対する適応を有していない。そのため、小児の <i>H.pylori</i> の除菌療法は国内にはないと考えられる。</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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" 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>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Amoxil[®] 3g Sachet, Amoxil[®] Capsules 250mg, Amoxil[®] Capsules 500mg, Amoxil[®] Paediatric Suspension (GlaxoSmithKline UK 社)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>急性細菌性副鼻腔炎</p>

			<p>急性中耳炎 急性連鎖球菌扁桃炎及び咽頭炎 慢性気管支炎の急性増悪 市中肺炎 急性膀胱炎 妊婦における無症候性細菌尿 急性腎盂腎炎 腸チフス及びパラチフス びまん性蜂巣炎を伴う歯の膿瘍 人工関節感染症 <u>ヘリコバクター・ピロリの除菌</u> ライム病</p> <p>Amoxil は心内膜炎の予防としても適応される。使用にあたっては抗生物質の適正使用に関する公式ガイドラインを考慮すること。</p>										
	用法・用量		<p>各感染症の治療において、Amoxil の用量選択には以下の点を考慮すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 予測される病原菌及びそれらの抗生物質に対して想定される感受性（4.4 項参照） • 当該感染症の重症度及び感染部位 • 当該患者の年齢，体重，腎機能：下記参照 <p>治療期間は感染の種類及び患者の反応によって決定し，かつ一般的には可能な限り短期間とすること。感染の種類によっては長期の治療が必要となることがある（4.4 長期治療の項参照）。</p> <p>成人及び体重 40 kg 以上の小児</p> <table border="1" data-bbox="726 1496 1316 1850"> <thead> <tr> <th>適応症*</th> <th>用法・用量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>急性細菌性副鼻腔炎</td> <td rowspan="2">250～500 mg を 8 時間ごとに，あるいは 750 mg～1 g を 12 時間ごとに投与する</td> </tr> <tr> <td>妊婦における無症候性細菌尿</td> </tr> <tr> <td>急性腎盂腎炎</td> <td rowspan="2">重症の感染症に対して，750 mg～1 g を 8 時間ごとに投与する</td> </tr> <tr> <td>びまん性蜂巣炎を伴う歯の膿瘍</td> </tr> <tr> <td>急性膀胱炎</td> <td>急性膀胱炎には 3 g を 1 日 2 回用いることもある。</td> </tr> </tbody> </table>	適応症*	用法・用量*	急性細菌性副鼻腔炎	250～500 mg を 8 時間ごとに，あるいは 750 mg～1 g を 12 時間ごとに投与する	妊婦における無症候性細菌尿	急性腎盂腎炎	重症の感染症に対して，750 mg～1 g を 8 時間ごとに投与する	びまん性蜂巣炎を伴う歯の膿瘍	急性膀胱炎	急性膀胱炎には 3 g を 1 日 2 回用いることもある。
適応症*	用法・用量*												
急性細菌性副鼻腔炎	250～500 mg を 8 時間ごとに，あるいは 750 mg～1 g を 12 時間ごとに投与する												
妊婦における無症候性細菌尿													
急性腎盂腎炎	重症の感染症に対して，750 mg～1 g を 8 時間ごとに投与する												
びまん性蜂巣炎を伴う歯の膿瘍													
急性膀胱炎	急性膀胱炎には 3 g を 1 日 2 回用いることもある。												

急性中耳炎	500 mg を 8 時間ごとに、 750 mg～1 g を 12 時間ごとに投与する
急性連鎖球菌扁桃炎及び咽頭炎	重症の感染症に対して、 750 mg～1 g を 8 時間ごとに 10 日間投与する
慢性気管支炎の急性増悪	
市中肺炎	500 mg～1 g を 8 時間ごとに投与する
腸チフス及びパラチフス	500 mg～2 g を 8 時間ごとに投与する
人工関節感染症	500 mg～1 g を 8 時間ごとに投与する
心内膜炎の予防	2 g を処置の 30～60 分前に経口投与する
ヘリコバクター・ピロリの除菌	750 mg～1 g を 1 日 2 回、プロトンポンプインヒビター（例えばオメプラゾール、ランソプラゾール）及び他の抗生物質（例えば、クラリスロマイシン、メトロニダゾール）とともに 7 日間投与する
ライム病（4.4 項参照）	初期：500 mg～1 g を 8 時間ごとに投与し、最大 1 日 4 g を数回に分け 14 日間（10～21 日間）投与する 後期（全身性病変）：500 mg～2 g を 8 時間ごとに投与し、最大 1 日 6 g を数回に分け 10～30 日間投与する
* 使用にあたっては抗生物質の適正使用に関する公式ガイドラインを考慮すること	

体重 40 kg 未満の小児

小児においては Amoxil カプセル、水分散性錠剤、懸濁液あるいはサシェによって治療される。

6 歳未満の小児には Amoxil 小児用懸濁液が推奨される。

体重 40 kg 以上の小児には成人用量を処方する。

推奨用量：

適応症+	用法・用量+
急性細菌性副鼻腔炎	1 日 20～90 mg/kg を分割投与する*
急性中耳炎	
市中肺炎	
急性膀胱炎	
急性腎盂腎炎	
びまん性蜂巣炎を伴う歯の膿瘍	
急性連鎖球菌扁桃炎及び咽頭炎	

		<table border="1"> <tr> <td>腸チフス及びパラチフス</td> <td>100 mg/kg を 1 日 3 回分割投与する</td> </tr> <tr> <td>心内膜炎の予防</td> <td>50 mg/kg を処置の 30～60 分前に経口投与する</td> </tr> <tr> <td>ライム病(4.4 項参照)</td> <td>初期：25～50 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、10～21 日間投与する 後期（全身性病変）：100 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、10～30 日間投与する</td> </tr> </table> <p>+ 使用にあたっては抗生物質の適正使用に関する公式ガイドラインを考慮すること</p> <p>* 投与量が上限域の場合のみ、1 日 2 回の分割投与を考慮すること</p>	腸チフス及びパラチフス	100 mg/kg を 1 日 3 回分割投与する	心内膜炎の予防	50 mg/kg を処置の 30～60 分前に経口投与する	ライム病(4.4 項参照)	初期：25～50 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、10～21 日間投与する 後期（全身性病変）：100 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、10～30 日間投与する										
腸チフス及びパラチフス	100 mg/kg を 1 日 3 回分割投与する																	
心内膜炎の予防	50 mg/kg を処置の 30～60 分前に経口投与する																	
ライム病(4.4 項参照)	初期：25～50 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、10～21 日間投与する 後期（全身性病変）：100 mg/kg を 1 日 3 回に分割し、10～30 日間投与する																	
		<p>高齢者</p> <p>用量調整の必要はない。</p> <p>腎機能障害</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>GFR (ml/min)</th> <th>成人及び体重 40 kg 以上の小児</th> <th>体重 40 kg 未満の小児#</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30 を超える</td> <td>用量調整不要</td> <td>用量調整不要</td> </tr> <tr> <td>10 以上 30 以下</td> <td>最大 500 mg を 1 日 2 回投与する</td> <td>15 mg/kg を 1 日 2 回投与する (最大 500 mg を 1 日 2 回投与する)</td> </tr> <tr> <td>10 未満</td> <td>最大 1 日 500 mg を投与する</td> <td>15 mg/kg を 1 日 1 回投与する (最大 500 mg を投与する)</td> </tr> </tbody> </table> <p># 多くの場合、非経口治療が推奨される</p> <p>血液透析患者</p> <p>アモキシシリンは、血液透析により、体内循環から除去されると考えられる。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血液透析</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人及び体重 40 kg 以上の小児</td> <td>15 mg/kg を 1 日 1 回投与する 血液透析前に、15 mg/kg を追加投与すべきである。体内循環薬物濃度を維持するため、血液透析後に更に 15 mg/kg を投与すべきである。</td> </tr> </tbody> </table>	GFR (ml/min)	成人及び体重 40 kg 以上の小児	体重 40 kg 未満の小児#	30 を超える	用量調整不要	用量調整不要	10 以上 30 以下	最大 500 mg を 1 日 2 回投与する	15 mg/kg を 1 日 2 回投与する (最大 500 mg を 1 日 2 回投与する)	10 未満	最大 1 日 500 mg を投与する	15 mg/kg を 1 日 1 回投与する (最大 500 mg を投与する)		血液透析	成人及び体重 40 kg 以上の小児	15 mg/kg を 1 日 1 回投与する 血液透析前に、15 mg/kg を追加投与すべきである。体内循環薬物濃度を維持するため、血液透析後に更に 15 mg/kg を投与すべきである。
GFR (ml/min)	成人及び体重 40 kg 以上の小児	体重 40 kg 未満の小児#																
30 を超える	用量調整不要	用量調整不要																
10 以上 30 以下	最大 500 mg を 1 日 2 回投与する	15 mg/kg を 1 日 2 回投与する (最大 500 mg を 1 日 2 回投与する)																
10 未満	最大 1 日 500 mg を投与する	15 mg/kg を 1 日 1 回投与する (最大 500 mg を投与する)																
	血液透析																	
成人及び体重 40 kg 以上の小児	15 mg/kg を 1 日 1 回投与する 血液透析前に、15 mg/kg を追加投与すべきである。体内循環薬物濃度を維持するため、血液透析後に更に 15 mg/kg を投与すべきである。																	

			<p>腹膜透析患者 最大 1 日 500 mg を投与する。</p> <p>肝機能障害 慎重に投与し, 肝機能を定期的にモニターすること (4.4 及び 4.8 項参照)。</p>	
	備考		<p>Summary of Product Characteristics (SPC) は, 以下のサイトで確認できる。 https://www.medicines.org.uk/emc/search/?q=amoxil</p>	
	独 国	販売名 (企業名)		<p>独国では, 先発品の承認及び販売は確認されていないが, 英国 (GlaxoSmithKline 社) と同様の添付文書にて後発品が販売されていることを確認している。</p>
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		<p>以下の後発品の添付文書を根拠資料として提出する。 Amoxicillin STADA® 1000 mg Filmtabletten (STADA 社)</p>
	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 国	販売名 (企業名)		承認なし
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국)	<p>要望者より提出された「欧米等 6 개국での標準的使用状況」に補足等なし。</p>		

<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>	
--	--

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

要望者より提出された報告状況に補足等なし。

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

要望者より提出された報告状況に補足等なし。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

要望者より提出された報告状況に補足等なし。

(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>

要望者より提出された記載状況に補足等なし。

<日本におけるガイドライン等>

要望者より提出された記載内容に追加として、以下ガイドラインに記載されている内容を示す。

「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⁵⁾」のうち、特に各疾患と適応年齢について、以下のとおり記載されている。

- 各疾患

- ① 小児・未成年者（青年）の胃・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

本邦小児において、十二指腸潰瘍の約 80%、胃潰瘍の約 40%が *H.pylori* 陽性であり⁶⁾、両者において *H.pylori* 感染が関連することが統計学的に証明されている。初発・再発を問わず、除菌療法が治療の第一選択である。

- ② 小児・未成年者（青年）の胃 MALT リンパ腫におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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みられる⁷⁾。まれであるが、小児においても同様の報告がある⁸⁾。

H.pylori 感染が証明されれば、除菌療法を考慮する。

③ 小児・未成年者（青年）の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

報告により差異がみられるが、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数の部分的ないし完全回復が認められる⁹⁾。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^{10~12)}。しかし、両者の関連に対して否定的な意見もある⁹⁾。

治療抵抗性の症例あるいは無治療で経過観察中の症例（血小板数が正常化しない）における治療選択の一つと考えられる。

④ 小児・未成年者（青年）の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・ピロリの除菌の補助

大規模な疫学研究⁷⁾やコホート研究¹³⁾などによって、*H.pylori* が重要な病原因子であることが証明されているが、現時点で *H.pylori* 関連の小児例の報告はない¹⁴⁾。

⑤ 小児・未成年者（青年）のヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

成人に比較して低率であるが、本邦小児においても、*H.pylori* が胃粘膜萎縮（中等度以上）を惹起することが報告されている¹⁵⁾。

以下の場合に特に除菌療法が考慮される。

- a) 症状改善を期待し本人及び両親が希望する。
- b) 胃粘膜の萎縮が証明される。
- c) 胃癌の家族歴を有する。

ただし、*H.pylori* 慢性胃炎と腹部症状との関連について確立した見解はなく¹⁴⁾、除菌により症状の消失ないし改善が得られる保証はない。

● 除菌療法の適応年齢

再感染を考慮し原則 5 歳以上の小児を対象とする。

「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版¹⁶⁾」においては、以下のとおり記載されている。

- 学会より要望された各疾患は、「*H.pylori* 除菌が強く勧められる疾患」である。

また、ガイドライン中の「提言 胃癌予防」の項目では以下のとおり記載されている。

「除菌によって胃癌リスクは低下する。感染早期の除菌ほど胃癌予防効果は大きい。」

「*H.pylori* 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。」

- 年少児では、再感染のリスクが高く、抗体測定キットによる感染診断の感度が低い。一方、中学生以降では、抗体による検査も成人と同等の精度であり、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。中学生以降は義務教育であるため、自治体による施策として実施する場合、対象の把握が容易であり、高い受診率を期待できるので検査時期としては中学生が効率的と推測される。

(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

要望者より提出された記載内容に追加として、以下報告に記載されている内容を示す。

「小児の除菌について-胃癌撲滅を目指した全国的な中学生におけるピロリ菌検診の取組み¹⁷⁾」では、以下の報告があった。

- 一部自治体あるいは地域における胃癌撲滅を目指した中学生に対する *H.pylori* 感染検査と除菌治療の取組みが実施されている。
- 症例数、研究手法とも限られたエビデンスにとどまっているものの、年少者に比較すると中学生を含む年長者では、尿中抗体検査の精度は高い傾向にあった。

また最近の学会（JDDW 2016）では、抄録には明確に薬用量に関する記載はないものの発表中において、以下の報告¹⁸⁾があった。

- 中学生の場合には、体重が成人に近く薬用量の変更が不要との考えより、自治体主導で中学2年生に対して成人と同様の薬用量で除菌を実施した。

(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 >

医療上の必要性、並びに国内外のガイドライン及び臨床使用実態を踏まえると、要望の効能・効果は概ね妥当である。しかしながら、*H.pylori* の除菌は高用量の抗生剤を中心とした多剤投与療法であるため、小児においては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う除菌の失敗、それに伴う耐性菌の増加などのリスクを勘案し、一定の年齢制限を設けるべきである。

したがって、以下の効能・効果が妥当と考える。

下記における小児（12歳以上）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

対象患者を12歳以上の小児とする理由は、以下のとおりである。

5歳未満の小児では *H.pylori* 感染除菌後の再感染率が高いと報告されており、国内の小児のガイドライン⁵⁾においても、原則的に5歳以上の小児を対象とすべきとされている。また、5歳以上の小児であっても、副作用の発現やコンプライアンス不良による治療脱落、除菌の失敗による耐性菌の増加等のリスクが高まることが予想される。したがって、安全性及び公衆衛生の観点から、低年齢での除菌療法は、*H.pylori* 感染

が証明された上で、慎重に行われるべきである。*H.pylori* 感染のスクリーニング検査が中学生以降であれば可能であることを踏まえる¹⁶⁾と、12歳以上の小児を対象とすることが望ましいと考える。また、最近の報告では、一部自治体あるいは地域において、胃癌撲滅を目指した中学生に対する*H.pylori* 感染検査と除菌の取組みが実施されており^{17, 18)}、中学生に対する除菌治療には相応の使用実態があると考えられる。

<要望用法・用量について>

国内外のガイドライン^{5, 19)}では、アモキシシリンの用量は1次除菌及び2次除菌ともに50 mg/kg/日を分2投与、最大用量は国内ガイドラインで1500 mg/日、海外ガイドラインで2000 mg/日とされている。アモキシシリンの海外で承認されている用法・用量は、英国及び独国では、40 kg以上の小児については750 mgから1gを1日2回投与、とされている。

以上の国内外のガイドライン及び承認情報を踏まえて、小児の*H.pylori* 除菌療法の用法・用量としては、50 mg/kg/日を分2投与、最大用量は成人の用量を超えない1500 mg/日としたい。本用法・用量は要望されたアモキシシリンの用量（15 - 30 kgでは50 mg/kg/日、30 kg以上は成人量と同じ1500 mg/日）と同様である。

なお、12 - 18歳児の平均体重（平成25年のデータ）は男性で41.2 - 62.0 kg、女児で42.8 - 52.6 kgの範囲であり²⁰⁾、12歳以上の小児の多くは成人と同じ用法・用量となると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

ヘリコバクター学会のガイドラインでは、*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とされており¹⁶⁾、国内では小児における*H.pylori* 除菌療法が存在しないことを踏まえると、本除菌療法が各要望疾患の第一選択となる可能性がある。しかしながら、年少者では副作用や服薬コンプライアンスの不良による除菌の不成立等により耐性菌の増加が懸念されることから、適切な患者に対して実施されることが重要である。一部自治体あるいは地域において、胃癌撲滅を目指した中学生に対する*H.pylori* 感染検査と除菌の取組みが実施されている現状を鑑みると、12歳以上の小児に対し*H.pylori* 除菌を実施することの臨床的意義が大きいと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外承認の実態、国内外のガイドライン及び使用実績を踏まえると、要望の内容は医学的公知と考え、新たな臨床試験を実施せずいわゆる公知申請をすることを検討している。なお、「希少疾病用医薬品の該当性」に記載したとおり、各疾患の患者数は報告されている一部疾患の外来受療率等を考慮すると少なく、臨床試験を実施することは困難である。

5. 備考

<その他>

該当なし

6. 参考文献一覧

- 1) 神谷茂. Helicobacter pylori 感染症の基礎—細菌学的性状、疫学、感染経路、病原因子を中心として—. 小児科臨床. 2015;68:1821-31.
- 2) Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya S, et al. Low prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in children: a population-based study in Japan. Helicobacter. 2015;20:133-8.
- 3) 加藤晴一. ピロリ除菌治療パーフェクトガイド. 2015;91-5.
- 4) 多田明良、新井勝大. 臨床消化器内科. 2015;30:291-8.
- 5) 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. 日本小児科学会雑誌. 2005;109:1297-1300.
- 6) Kato S, Nishino Y, Ozawa K, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol. 2004;39:734-8.
- 7) Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2002;347:1175-86.
- 8) Blecker U, McKeithan TW, Hart J, Kirschner BS. Resolution of Helicobacter pylori-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. Gastroenterology. 1995;109:973-7.
- 9) Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. Helicobacter. 2004;9:342-6.
- 10) T-H Jaing, C-P Yang, I-J Hung, C-H Chiu, K-W Chang. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Paediatr. 2003;92:1153-57.
- 11) 今野武津子、高橋美智子. 日本小児科学会雑誌. 2003;107:687-8.
- 12) Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, et al. Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics International. 2005;47:292-5.
- 13) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345:784-9.
- 14) Kato S, Sherman PM. What is new related to Helicobacter pylori infection in children and teenagers? Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:415-21.
- 15) Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K, Minoura T, Konno M, et al. Association between gastric atrophy and Helicobacter pylori infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. Dig Dis Sci. 2006 51; 99-104
- 16) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会／編. H.pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版. 先端医学社. 2016:9-11, 59-66.

- 17) 中山佳子. 小児の除菌について—胃癌撲滅を目指した全国的な中学生におけるピロリ菌検診の取り組み. 日本ヘリコバクター学会誌. 2015;16:92-6.
- 18) 梶恵美里、奥平尊、青松友槻、余田篤、高槻市小児 H.pylori スタディ. JDDW2016 抄録.
- 19) Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:230-43.
- 20) 厚生労働省. 厚生統計要覧（平成 27 年度）. 第 2-6 表.