

(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	協和発酵キリン株式会社							
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						
	販売名	パセトシン細粒 10% 錠剤 250 mg カプセル 125 mg カプセル 250 mg						
	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						
	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(PPI)、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="502 1870 1380 2016"><tr><td></td><td>15-30kg 未満</td><td>30-40kg 未満</td></tr><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></table>			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
	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
		<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。</p> <p>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。</p> <p>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> <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 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>		
	備 考	(特記事項等)		
		<p>■小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</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>約 2 万 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>本邦の <i>H.pylori</i> 感染率は、出生年別にみると 1960 年より前は 40%以上であるが、1960 年代では約 30%、1970 年代では約 20%、1980 年代では約 10%と年々低下していることが報告されている<sup>企業-1)</sup>。このことから、現在の小児における感染率を 10%と仮定し、総務省統計局での人口推定では平成 28 年 11 月 1 日現在、10 歳代 (10～19 歳) は 1,148 万人とされていることから、約 100 万人の小児が <i>H.pylori</i> 感染と算出できる。また、要望書において <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%と推定されていることから、対象患者数は年間約 2 万人と算出できる。</p>			

<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                      )    <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) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし    (開発が困難とする場合、その特段の理由)  ヘリコバクター・ピロリに関する除菌は、欧米で標準療法とされているため除菌効果は期待できると考えるが、以下の観点で小児に対する除菌療法について慎重な考えが示されており、現時点では小児を対象とした開発は困難と考えている。 </p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>H.pylori</i> 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、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<sup>要望-16)</sup>。</li> <li>2. 胃 MALT リンパ腫及び特発性血小板減少性紫斑病（慢性型）を対象とした小児臨床試験は、患者数が極めて少なく実施が困難である。</li> <li>3. 近年、小児でのクラリスロマイシン耐性による PAC 療法での 1 次除菌の成功率低下が報告されており<sup>要望-16), 企業-2)</sup>、2 次除菌への移行が増加するが、2 次除菌に用いられているメトロニダゾールの小児への安全性は確立されていない。</li> </ol> <p> なお、要望された効能・効果において本剤と併用するプロトンポンプインヒビター（オメプラゾール、ランソプラゾール及びラベプラゾール）及びメトロニダゾールは、本邦における小児に対する有効性・安全性が確立されていない。 </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」の該当性（該当す）</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）  <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  <input 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)  小児における胃炎や胃・十二指腸潰瘍は、腹痛、胸焼け等の各種消化器症状により日常生活への影響はあるものの、日常生活に著しい影響を及ぼす程の重篤なものではないと考えられる。  一方、今回要望を受けた疾患の内、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病のうち慢性型に関しては、小児での発症は稀であるため<sup>要望-16)</sup>症状経過 </p>

<p>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>は不明であるものの、発症した場合、成人と同様の経過を辿るのであれば不可逆的で日常生活には著しい影響を及ぼす可能性があると考えられ、イを選択した。</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>欧米のガイドラインにおいて、ヘリコバクター・ピロリに関する胃・十二指腸潰瘍の小児患者に対する治療として、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールの3剤併用による除菌療法が推奨されており、国内においても同様の除菌効果が期待される(企業-3), 4)。</p> <p>一方、慢性特発性血小板減少性紫斑病と <i>H.pylori</i> 感染との関連、<i>H.pylori</i> 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、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(要望-16)。また、除菌療法には下痢や味覚異常などの副作用が報告されている(企業-4)。</p> <p>なお、今回の要望には含まれないが、<i>H.pylori</i> 感染者は必ずしも将来、胃癌になるわけではなく、若い世代への除菌が胃癌を減らす効果はまだ実証されていない。</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

<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>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1827 1385 2016"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </table>		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	
	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）	Amoxil Capsules 250mg (GlaxoSmithKline UK)		
		効能・効果	<p>本剤は成人及び小児における以下の感染症の治療を適応とする（4.2、4.4 及び 5.1 項を参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性細菌性副鼻腔炎</li> <li>・急性中耳炎</li> <li>・急性連鎖球菌性扁桃炎及び咽頭炎</li> <li>・慢性気管支炎の急性増悪</li> <li>・市中肺炎</li> <li>・急性膀胱炎</li> <li>・妊娠中の無症候性細菌尿</li> <li>・急性腎盂腎炎</li> <li>・腸チフス及びパラチフス</li> <li>・びまん性蜂巣炎を伴う歯膿瘍</li> <li>・人工関節感染症</li> <li>・ヘリコバクター・ピロリ除菌</li> <li>・ライム病</li> </ul> <p>また、本剤は心内膜炎予防を適応とする。 抗菌薬の適正使用に関する公式のガイダンスを考慮すること。</p>		
		用法・用量	<p>各感染症の治療に用いる本剤の用量は、以下を考慮して選択する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・予想される起炎菌及びそれらの起炎菌の抗菌薬感受性（4.4 項を参照）</li> <li>・感染症の重症度及び感染部位</li> <li>・患者の年齢、体重及び腎機能（下記参照）</li> </ul> <p>治療期間は感染症の種類及び患者の反応によって決定し、通常はできるだけ短期間とする。一部の感染症では長期間の治療が必要となる（長期治療については 4.4 項を参照）。</p> <p><b>体重 40 kg 以上の成人及び小児</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">適応症*</th> <th style="width: 50%;">用量*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>急性細菌性副鼻腔炎</td> <td>250 mg～500 mg を 8 時間ごと、又は</td> </tr> </tbody> </table>	適応症*	用量*
適応症*	用量*				
急性細菌性副鼻腔炎	250 mg～500 mg を 8 時間ごと、又は				

			妊娠中の無症候性細菌尿	750 mg～1 g を 12 時間ごとに投与
			急性腎盂腎炎	重症感染症の場合、750 mg～1 g を 8 時間ごとに投与 急性膀胱炎に対しては、1 回 3 g を 1 日 2 回 1 日間投与してもよい。
			びまん性蜂巣炎を伴う歯膿瘍	
			急性膀胱炎	
			急性中耳炎	500 mg を 8 時間ごと、又は 750 mg～1 g を 12 時間ごとに投与
			急性連鎖球菌性扁桃炎及び咽頭炎	
			慢性気管支炎の急性増悪	重症感染症の場合、750 mg～1 g を 8 時間ごとに 10 日間投与
			市中肺炎	500 mg～1 g を 8 時間ごとに投与
			腸チフス及びパラチフス	500 mg～2 g を 8 時間ごとに投与
			人工関節感染症	500 mg～1 g を 8 時間ごとに投与
			心内膜炎予防	手技を行う 30～60 分前に 2 g を経口単回投与
			ヘリコバクター・ピロリ除菌	<u>プロトンポンプインヒビター（オメプラゾール、ランソプラゾール等）及び別の抗菌薬（クラリスロマイシン、メトロニダゾール等）と併用して 1 回 750 mg～1 g を 1 日 2 回 7 日間</u>

				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>投与</td> </tr> <tr> <td>ライム病（4.4項参照）</td> <td>           早期：1日最大4gを分割し、1回500mg～1gを8時間ごとに14日間（10～21日間）投与            晩期（全身感染）：1日最大6gを分割し、1回500mg～2gを8時間ごとに10～30日間投与         </td> </tr> <tr> <td colspan="2">*各適応症に関する公式の治療ガイドラインを考慮すること。</td> </tr> </table>		投与	ライム病（4.4項参照）	早期：1日最大4gを分割し、1回500mg～1gを8時間ごとに14日間（10～21日間）投与 晩期（全身感染）：1日最大6gを分割し、1回500mg～2gを8時間ごとに10～30日間投与	*各適応症に関する公式の治療ガイドラインを考慮すること。					
	投与													
ライム病（4.4項参照）	早期：1日最大4gを分割し、1回500mg～1gを8時間ごとに14日間（10～21日間）投与 晩期（全身感染）：1日最大6gを分割し、1回500mg～2gを8時間ごとに10～30日間投与													
*各適応症に関する公式の治療ガイドラインを考慮すること。														
<p><b>体重 40 kg 未満の小児</b></p> <p>小児には Amoxil カプセル、分散錠、懸濁液又は分包を投与できる。</p> <p>Amoxil 小児用懸濁液は6ヵ月未満の小児への使用が推奨される。</p> <p>体重 40 kg 以上の小児には、成人用量を処方する。</p> <p>推奨用量：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適応症<sup>+</sup></th> <th>用量<sup>+</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>急性細菌性副鼻腔炎</td> <td rowspan="6">1日 20～90 mg/kgを分割投与*</td> </tr> <tr> <td>急性中耳炎</td> </tr> <tr> <td>市中肺炎</td> </tr> <tr> <td>急性膀胱炎</td> </tr> <tr> <td>急性腎盂腎炎</td> </tr> <tr> <td>びまん性蜂巣炎を伴う歯膿瘍</td> </tr> <tr> <td>急性連鎖球菌性扁桃炎及び咽頭炎</td> <td>1日 40～90 mg/kgを分割投与*</td> </tr> </tbody> </table>				適応症 <sup>+</sup>	用量 <sup>+</sup>	急性細菌性副鼻腔炎	1日 20～90 mg/kgを分割投与*	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膿瘍	急性連鎖球菌性扁桃炎及び咽頭炎	1日 40～90 mg/kgを分割投与*
適応症 <sup>+</sup>	用量 <sup>+</sup>													
急性細菌性副鼻腔炎	1日 20～90 mg/kgを分割投与*													
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膿瘍														
急性連鎖球菌性扁桃炎及び咽頭炎	1日 40～90 mg/kgを分割投与*													

				<table border="1"> <tr> <td>腸チフス及びパラチフス</td> <td>1日 100 mg/kg を3回に分けて投与</td> </tr> <tr> <td>心内膜炎予防</td> <td>手技を行う 30～60分前に 50 mg/kg を経口単回投与</td> </tr> <tr> <td>ライム病（4.4項参照）</td> <td>           早期：1日 25～50 mg/kg を3回に分けて 10～21日間投与            晩期（全身感染）：1日 100 mg/kg を3回に分けて 10～30日間投与         </td> </tr> </table> <p><sup>+</sup>各適応症に関する公式の治療ガイドラインを考慮すること。</p> <p>*1日2回投与は上限用量の場合のみ考慮すること。</p>	腸チフス及びパラチフス	1日 100 mg/kg を3回に分けて投与	心内膜炎予防	手技を行う 30～60分前に 50 mg/kg を経口単回投与	ライム病（4.4項参照）	早期：1日 25～50 mg/kg を3回に分けて 10～21日間投与 晩期（全身感染）：1日 100 mg/kg を3回に分けて 10～30日間投与						
腸チフス及びパラチフス	1日 100 mg/kg を3回に分けて投与															
心内膜炎予防	手技を行う 30～60分前に 50 mg/kg を経口単回投与															
ライム病（4.4項参照）	早期：1日 25～50 mg/kg を3回に分けて 10～21日間投与 晩期（全身感染）：1日 100 mg/kg を3回に分けて 10～30日間投与															
				<p><b>高齢者</b></p> <p>用量調整を必要としない。</p> <p><b>腎障害</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>GFR (mL/min)</th> <th>40 kg 以上の成人及び小児</th> <th>40 kg 未満の小児*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;30</td> <td>調整不要</td> <td>調整不要</td> </tr> <tr> <td>10～30</td> <td>1回 500 mg 1日2回を上限とする</td> <td>1回 15 mg/kg を1日2回投与 (1回 500 mg 1日2回を上限とする)</td> </tr> <tr> <td>&lt;10</td> <td>1日 500 mg を上限とする</td> <td>15 mg/kg を1日1回投与</td> </tr> </tbody> </table>	GFR (mL/min)	40 kg 以上の成人及び小児	40 kg 未満の小児*	>30	調整不要	調整不要	10～30	1回 500 mg 1日2回を上限とする	1回 15 mg/kg を1日2回投与 (1回 500 mg 1日2回を上限とする)	<10	1日 500 mg を上限とする	15 mg/kg を1日1回投与
GFR (mL/min)	40 kg 以上の成人及び小児	40 kg 未満の小児*														
>30	調整不要	調整不要														
10～30	1回 500 mg 1日2回を上限とする	1回 15 mg/kg を1日2回投与 (1回 500 mg 1日2回を上限とする)														
<10	1日 500 mg を上限とする	15 mg/kg を1日1回投与														



					(500 mg を上限と する)				
				*多くの場合、非経口投与が望ましい。					
			<p><b>血液透析患者</b></p> <p>アモキシシリンは血液透析によって全身循環から除去されることがある。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血液透析</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>40 kg 以上の成人及び小児</b></td> <td>15 mg/kg を 1 日 1 回投与 血液透析前に 15 mg/kg を 1 回追加投与する。循環血 中の薬物濃度を回復させ るため、血液透析後に更 に 15 mg/kg を投与する。</td> </tr> </tbody> </table>				血液透析	<b>40 kg 以上の成人及び小児</b>	15 mg/kg を 1 日 1 回投与 血液透析前に 15 mg/kg を 1 回追加投与する。循環血 中の薬物濃度を回復させ るため、血液透析後に更 に 15 mg/kg を投与する。
	血液透析								
<b>40 kg 以上の成人及び小児</b>	15 mg/kg を 1 日 1 回投与 血液透析前に 15 mg/kg を 1 回追加投与する。循環血 中の薬物濃度を回復させ るため、血液透析後に更 に 15 mg/kg を投与する。								
			<p><b>腹膜透析患者</b></p> <p>アモキシシリンとして 1 日最大 500 mg を投与する。</p> <p><b>肝障害</b></p> <p>慎重に投与し、肝機能を定期的にモニタリングする（4.4 及び 4.8 項参照）。</p> <p><b>投与方法</b></p> <p>本剤は経口投与する。</p> <p>本剤の吸収は食事に影響されない。</p> <p>静注製剤の推奨用法・用量に従って非経口投与により治療を開始し、その後経口剤で治療を継続してもよい。</p> <p>カプセルを開けずに水とともに服用する。</p>						
		備考							
独国	販売名（企業名）	Amoxicillin STADA 経口懸濁液用散剤							
	効能・効果	β-ラクタマーゼ非産生アモキシシリン（AMPC）感性 [又はアンピシリン（ABPC）感性] グラム陽性菌及びグラム陰性が原因で							

		<p>あり、様々な部位及び重症度の急性及び慢性の感染症のうち、経口投与治療が利用可能な以下の感染症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・耳鼻咽喉科領域の感染症（例えば中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽頭炎）</li> <li>・上下気道の感染症（百日咳を含む）</li> <li>・腎臓及び尿路の感染症</li> <li>・生殖器の感染症（淋病を含む）</li> <li>・胆道の感染症</li> <li>・消化管の感染症及び<u>確定診断された <i>H.pylori</i> 感染症における 3 剤併用療法</u></li> <li>・皮膚・軟部組織の感染症</li> <li>・心内膜炎の予防</li> <li>・腸チフス（慢性保菌者の除菌も含む）</li> <li>・骨炎、骨髄炎</li> <li>・リステリア症</li> </ul>
	用法・用量	<p>体重 40kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50～100mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 3～4 回に分けて投与する。</p> <p><u>確定診断された <i>H.pylori</i> 感染症の治療において、体重 40kg 以下の小児には、体重 1kg 当たり AMPC 1 日 50mg（1 日用量 2000mg を上限とする）を 2 回に分けて（12 時間おきに投与）7 日間投与する。他の抗菌剤（通常 CAM 又は MNZ）及び PPI（例えば OPZ）との 3 剤併用で使用する。</u></p> <p><u><i>H.pylori</i> の除菌は、薬剤投与終了後 4～6 週の時点で適切な検査を実施して確認する。</u></p> <p><u>除菌に失敗した場合には、再度治療を開始する前に胃粘膜生検を実施し、耐性の有無について調べること。</u></p>
	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	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>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		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<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）</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>

1) アモキシシリンの小児に対するヘリコバクター・ピロリの除菌に係るエビデンスレベルが高い報告を調査するため、以下の方法で文献を検索した結果、海外論文においてはMEDLINEで219件、国内論文においては医学中央雑誌にて18件抽出され、その後目視によって関係性の高い文献を選択した。

#### 【文献検索方法】

検索エンジン：MEDLINE

検索日：2016年11月2日

検索キーワード及び検索式：

- 1 ((h or helicobacter\$) adj1 pylori\$.tw,hw. (40170)
- 2 Helicobacter Infections/ (27277)
- 3 Helicobacter pylori/ (31392)
- 4 Amoxicillin/ or (Amoxicillin\$ or Amoxicilin\$ or Pasetocin\$ or AMPC or AMOX or SAWACILLIN\$ or SAWACILIN\$.mp. (19318)
- 5 (or/1-3) and 4 (3478)
- 6 (japan\$.mp. or (nippon\$ or nihon\$ or japan or tokyo\$ or kyoto\$ or osaka\$ or nagoya\$ or fukuoka\$.in.) and 5 (484)
- 7 limit 5 to japanese (146)
- 8 6 or 7 (559)
- 9 limit 8 to "all child (0 to 18 years)" (49)
- 10 exp child/ and 8 (25)
- 11 (child\$ or pediater\$ or paediatr\$ or boy\$1 or girl\$1 or infant\$ or baby or babies or juvenil\$ or adolescen\$ or newborn\$ or preschool\$.tw. and 8 (24)
- 12 9 or 10 or 11 (52)
- 13 remove duplicates from 12 (50)
- 14 exp controlled clinical trials as Topic/ or cross-over studies/ or double-blind

method/ or Single-Blind Method/ or random allocation/ or Matched-Pair Analysis/ (377834)

- 15 (controll\$ or randomiz\$).pt. (521460)
- 16 COMPARATIVE STUDY.pt. (1773916)
- 17 Clinical Trials, Phase III as Topic/ (7688)
- 18 clinical trial, phase iii/ (12081)
- 19 (compar\$ or comparison\$ or comparativ\$ or comparing\$).mp. or (versus\$ or vs or vr).ti. (5281889)
- 20 13 and (or/14-19) (22)
- 21 13 not 20 (28)
- 22 (5 not 7) and (or/14-19) (1731)
- 23 limit 22 to "all child (0 to 18 years)" (385)
- 24 exp child/ and 22 (127)
- 25 (child\$ or pediater\$ or paediatric\$ or boy\$1 or girl\$1 or infant\$ or baby or babies or juveniles\$ or adolescents\$ or newborn\$ or preschool\$).tw. and 22 (130)
- 26 23 or 24 or 25 (399)
- 27 remove duplicates from 26 (387)
- 28 randomized controlled trial.pt. (434446)
- 29 randomized controlled trials as topic/ (111321)
- 30 (random\$ adj4 controll\$).mp. (608962)
- 31 RCT.mp. (14278)
- 32 (randomized\$ or randomised\$ or randomly\$).mp. (871476)
- 33 27 and (or/28-32) (246)
- 34 limit 33 to english language (219)

検索エンジン：医学中央雑誌

検索日：2016年11月2日

検索キーワード及び検索式：

- 1 "Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター感染症/TH or ヘリコバクターピロリ/al or "Helicobacter pylori"/al or "h.pylori"/al or "H. pylori"/al or "Helicobacter pylori"/al [25,623 件]
- 2 (Helicobacter/TH or Helicobacter/al or ヘリコバクター/al) and (pylori/al or ピロリ/al) [24,366 件]
- 3 ピロリ菌/al or ピロリ除菌/al or pylori 除菌/al or pylori 菌/al [6,476 件]
- 4 Amoxicillin/TH or amoxicillin/AL or アモキシシリン/AL or AMPC/AL or pasetocin/AL or パセトシン/AL or サワシリン/al or sawacillin/al or アモリン/al or amolin/al or amoxicilin/AL or sawacilin/al [5,649 件]
- 5 (1 or 2 or 3) and 4 [1,975 件]
- 6 5 and (小児/TH or 乳児/TH or 新生児/TA or 乳児/TA or 未熟児/TA or 低体重児/TA or 幼児/TA or 園児/TA or 小児/TA or 子供/TA or 子ども/TA or 児

童/TA or 中学生/TH or 小学生/TH or 学童/TA or 女児/TA or 男児/TA or 患児/AL or (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) or 少年/TA or 少女/TA or 幼年/TA or 13歳/TA or 14歳/TA or 15歳/TA) [174件]

7 (6) and (PT=会議録除く) [119件]

8 7 not ((CK=動物) not (CK=ヒト)) [118件]

9 (8) and (LA=日本語) [103件]

10 8 not 9 [15件]

11 2011079367/ui or 2011039405/ui or 2007331703/ui or 2007158428/ui or 2006233829/ui or 2005287749/ui or 2005063794/ui or 1995194158/ui [8件]

⇒10(英語文献)より、国内施設の文献を抽出

12 9 or 11 [111件]

13 (準ランダム化比較試験/TH or 比較/AL or compare/AL or comparison/AL or comparativ/AL or ランダム割付け/TH or ランダム化比較試験/TH or 無作為/AL or ランダム/AL or ランダマイズ/AL or ランドマイズ/AL or random/AL or 第III相試験/TH or 第3相/AL or 第III相/AL or phase3/AL or "phase 3"/AL or phaseIII/AL or "phase III"/AL or 二重盲検法/TH or 二重盲検/AL or ダブルブラインド/AL or double-blind/AL or "double blind"/AL or メタアナリシス/RD or ランダム化比較試験/RD or 準ランダム化比較試験/RD or 比較研究/RD or 多施設共同研究/TH or controll/AL) and 12 [18件]

#### <海外における臨床試験等>

1) Assessment of Sequential and Standard Triple Therapy in Treatment of Helicobacter pylori Infection in Children Dependent on Bacteria Sensitivity to Antibiotics. Adv Clin Exp Med. 2016; 25(4): 701-8. 企業-5)

[試験デザイン] 無作為化二重盲検試験 (ポーランド)

[目的]

標準3剤療法 (PPI+AMPC+CAM 又は PPI+AMPC+MNZ) と4剤を用いた sequential 療法 (PPI+AMPC+CAM+MNZ) の除菌率比較

[対象]

消化不良や胃潰瘍、十二指腸潰瘍の症状のあるヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 感染小児 69例 (5-17歳)

[対象除外基準]

- ・PPIや抗菌薬を4週間以内に服用している患者
- ・抗菌薬へ過敏症を示す患者

[用法・用量]

- ・グループ1: 標準3剤療法としてPPI (オメプラゾール) +AMPC+CAMを7日間服用
- ・グループ2: 標準3剤療法としてPPI+AMPC+MNZを7日間服用
- ・グループ3: sequential 療法としてPPI+AMPCを5日間服用後に

## PPI+CAM+MNZ を 5 日間服用 (Table1)

Table 1. Sequential therapy and dosage of the medicament used in children

Days of the treatment	Medicament	Dosage
1-5	PPI-omeprazole	1 mg/kg of body weight per 24 h, max 20 mg/24 h twice daily
	amoxicillin	50 mg/kg of body weight per 24 h, max 1000 mg/24 h twice daily
6-10	PPI-omeprazole	1 mg/kg of body weight per 24 h, max 20 mg/24 h twice daily
	clarithromycin	15 mg/kg of body weight per 24 h, max 500 mg/24 h twice daily
	metronidazole	20 mg/kg of body weight per 24 h, max 500 mg/24 h twice daily

PPI - proton pump inhibitor.

### [有効性評価]

除菌治療終了 6-8 週間後に、胃粘膜の組織学的な評価と組織培養後のグラム陽性菌の検出及び耐性菌の検出検査

### [結論]

小児での *H. pylori* 感染に対する治療効果は、CAM に対する感受性に依存しており、CAM 感受性患者では、標準 3 剤療法(PPI+AMPC+CAM)と 4 剤を用いた sequential 療法ともに高い除菌率が得られた。一方、MNZ に対する感受性は除菌率に有意な影響を及ぼさなかった。

(有効性)

除菌率

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	
全体	78.2% (18/23)	78.2% (18/23)	91.3% (21/23)	グループ間で有意差なし
CAM 感受性	100% (18/18)	75.0% (15/20)	90.5% (19/21)	グループ 1 と 2 で有意差あり (p=0.023)
MNZ 感受性	77.7% (14/18)	78.9% (15/19)	94.7% (18/19)	グループ間で有意差なし

(安全性) グループ間で差なし

2) Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(6): 646-50.<sup>企業-6)</sup>

[試験デザイン] 多施設共同オープンラベル無作為化比較試験 (ベルギー、フランス、イタリア)

### [目的]

Sequential 療法と抗菌剤感受性試験 (AMPC、CAM、MNZ) 後の 3 剤併用療法との除菌率の比較。

### [対象]

165 例の小児 (女児 95, 男児 70)、平均 10.4 歳 (2.7 歳-17 歳)



[対象除外基準]

内視鏡検査前の4週間以内にPPI、H<sub>2</sub>ブロッカー、抗生剤を服用した患者

[用法・用量]

・ Sequential 療法：オメプラゾール (30kg 以下: 10 mg, 30kg より上: 20mg)+AMPC (25 mg/kg, 1日最大量 2 g)を1日2回、5日間服用後、オメプラゾール (30kg 以下: 10 mg, 30kg より上: 20mg)+CAM (7.5 mg/kg, 1日最大量 1 g)+MNZ (10 mg/kg, 1日最大量 1.5 g)を1日2回、5日間服用

・ 3剤併用療法 (用量は sequential 療法に同じ)

CAM 感受性 *H. pylori* 感染：オメプラゾール+AMPC+CAM を7日間服用

MNZ 感受性かつ CAM 耐性 *H. pylori* 感染：オメプラゾール+AMPC+MNZ を7日間服用

[有効性評価]

除菌治療終了8週間以上後に尿素呼気試験 (<sup>13</sup>C-UBT) を実施。

[結論]

CAM 耐性菌を除き、小児には Sequential 療法の方がより効果が高いため、CAM 耐性率が低い地域では Sequential 療法が第一選択となり得る。

(有効性) 除菌率

	Sequential N (%)	Triple therapy N (%)
No. patients	83	82
Lost to follow-up	6 (7.2)	9 (10.9)
Successful eradication (ITT)	68/83 (81.9)	59/82 (71.9)
Successful eradication (PP)	68/77 (88.3)	59/73 (80.8)
CLA-resistant strains (ITT)	9/16 (56)*	8/11 (73)
CLA-resistant strains (PP)	9/14 (64)**	8/10 (80)
MET-resistant strains (ITT)	14/16 (88)	12/15 (80)
MET-resistant strains (PP)	14/15 (93)	12/15 (80)
Strains susceptible to both MET and CLA (ITT)	43/49 (88)*	37/54 (69)
Strains susceptible to both MET and CLA (PP)	43/46 (93)**	37/46 (80)
Antimicrobial susceptibility testing failure (ITT)	2/2	2/2
Antimicrobial susceptibility testing failure (PP)	2/2	2/2

(安全性) 群間で差は無し。

	Sequential 療法	3剤併用療法
腹痛	24%	17%
下痢	12%	16%
悪心	8%	5%
嘔吐	4%	0%

3) *Helicobacter pylori* chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate? J Pediatr. 2011; 159(1): 50-6. 企業-7)

[試験デザイン] 無作為化単盲検試験 (イタリア)

[目的]

*H. pylori* による慢性活動性胃炎の小児患者における 3 剤併用療法と対症療法の薬効比較

[対象]

内視鏡検査により慢性活動性胃炎と診断され、病理所見により *H. pylori* 感染を確認した小児 30 例 (3-17 歳)

[対象除外基準]

- ・内視鏡検査前の 4 週間以内に抗生物質 (AMPC、テトラサイクリン、MNZ、CAM、アジスロマイシンなど)、抑酸剤、H<sub>2</sub> ブロッカー、PPIs、ビスマス化合物、NSAIDs を服用した患者。
- ・胃食道逆流症、胃・十二指腸潰瘍、IBD、好酸球性胃腸炎、血便、関連慢性疾患の患者
- ・コンプライアンス不良や追跡不可能な患者

[用法・用量]

- ・3 剤併用療法：オメプラゾール (1 mg/kg/day)+AMPC (50 mg/kg/day)+CAM (15 mg/kg/day) を 2 週間服薬 (一次療法)。除菌に失敗した場合は、二次療法としてオメプラゾール (1 mg/kg/day)+AMPC (50 mg/kg/day)+MNZ (20 mg/kg/day) を処置。
- ・対症療法：水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム合剤 (112.5 mg/kg/day) を 2 週間服薬

[有効性評価]

- ・登録時 (T0) と除菌一次療法もしくは対症療法終了 6 週間後 (T1) に尿素呼気試験 (<sup>13</sup>C-UBT) を実施。
- ・T0、T1、登録 1 年後 (T2) に質問表による消化器症状の確認
- ・T2 に上部消化管内視鏡検査

[結論]

*H. pylori* 感染慢性活動性胃炎小児患者において、質問表による消化管症状では、3 剤併用療法による *H. pylori* 除菌群と対症療法群との間に有意な差は認められなかったが、1 年のフォローアップ後の肉眼的所見では除菌を行っていない対症療法の小児で慢性炎症が高率に発症している傾向にあった。

(有効性)

	3 剤併用療法 (除菌群)	対症療法
除菌率 (T1)	66.7% (10/15)	0% (0/15)

- ・3 剤併用療法の一次療法で除菌に失敗した 5 例に二次療法を施し、除菌終了 4 週間後に尿素呼気試験を実施したところ、2 例 (40%) は陰性となった。
- ・除菌成功例のうち T2 時点で再感染が確認されたのは 1 例。

・3剤併用療法群では T1 時点での消化器症状が T0 時点と比べて有意に改善したが、対症療法群では有意な改善は認められなかった。T2 時点では、両群ともに T0 時点との有意な差は認められなかった。各時点での消化器症状は、両群間での差は無かった。

・T2 時点の検鏡下での肉眼的所見において、対症療法群では慢性炎症、胃炎活動度、*H. pylori* の密度に関するスコアが 3 剤併用療法群よりも有意に高かった。

(安全性)

記載なし

4) Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2014; 159: 45-9.<sup>企業-8)</sup>

[試験デザイン] 無作為化二重盲検試験 (ポーランド)

[目的] 小児における Sequential 療法と標準 3 剤療法との除菌率の比較

[対象]

*H. pylori* 感染小児 107 例 (3-18 歳)

[対象除外基準]

- ・4 週間以内に抗菌薬か PPI、または両方を服用した患者。
- ・除菌療法履歴のある患者。

[用法・用量]

・標準 3 剤療法：オメプラゾール (1 mg/kg/day) + AMPC (50 mg/kg/day) +CAM (20 mg/kg/day) を 7 日間服用

・Sequential 療法：オメプラゾール (1 mg/kg/day) +AMPC (50 mg/kg/day) を 5 日間服用後に、オメプラゾール (1 mg/kg/day) +CAM (20 mg/kg/day) +チニダゾール (20 mg/kg/day) を 5 日間服用

(1 日最大投与量：オメプラゾール 40 mg、AMPC 2 g、CAM 1 g、チニダゾール 1 g)

[有効性評価]

除菌治療終了 6-8 週間後に尿素呼気試験 (<sup>13</sup>C- UBT)

[結論]

*H. pylori* 感染小児において、標準 3 剤療法と Sequential 療法で除菌率に有意な差は無かったが、Sequential 療法でより高い除菌率が得られた。

(有効性)

除菌率

	標準 3 剤療法	Sequential 療法
Per-protocol 解析	68.6% (35/51)	86.5% (45/52)

(安全性) 群間で差は無し。

- ・標準療法：9/51 (悪心 6、味覚異常 1、腹部の膨張 1、便秘 1)
- ・Sequential 療法：10/52 (悪心 5、味覚異常 4、腹部の膨張 1)

5) Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2005; 129(5): 1414-9. 企業-9)

[試験デザイン] 無作為化試験 (イタリア)

[目的]

標準 3 剤療法と Sequential 療法の除菌率比較

[対象]

*H. pylori* 感染小児 75 例 (3.3-18 歳、平均 12.3 歳)

[対象除外基準]

- ・PPI や抗菌薬を 4 週間以内に服用した患者
- ・胃の手術を実施した患者
- ・抗菌薬にアレルギーを示す患者

[用法・用量]

- ・標準 3 剤療法：オメプラゾール (1 mg/kg/day) + AMPC (50 mg/kg/day) + MNZ (15 mg/kg/day) を 7 日間服用
- ・Sequential 療法：オメプラゾール (1 mg/kg/day) + AMPC (50 mg/kg/day) を 5 日間服用後に、オメプラゾール (1 mg/kg/day) + CAM (15 mg/kg/day) + チニダゾール (20 mg/kg/day) を 5 日間服用

[有効性評価]

除菌治療終了 8 週間及び 6 カ月後に尿素呼気試験 (<sup>13</sup>C-UBT)

[結論]

本試験において、標準 3 剤療法に比べ Sequential 療法でより高い除菌効果が認められた。

(有効性)

除菌率

	標準 3 剤療法	Sequential 療法	
Intention-to-treat 解析	75.7% (28/37)	94.7% (36/38)	P<0.04
per-protocol 解析	75.7% (28/37)	97.3% (36/37)	P<0.02

(安全性) 両群間で差はなし。

- ・標準 3 剤療法：4/37 (食後の腹痛 2、悪心 1、下痢 1)
- ・Sequential 療法：5/37 (食後の腹痛 2、下痢 1)

<日本における臨床試験等\* >

1) 若年者の *Helicobacter pylori* 感染対策-目的と具体的方法- 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. <sup>企業-3)</sup>

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 <sup>企業-4)</sup>

[試験名] 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

UMIN000006949

[試験デザイン] 無作為化非盲検並行群間比較試験

[目的]

PPI+AMPC+CAM (PAC 群) と PPI+AMPC+MNZ (PAM 群) の除菌率の比較

[対象] *H. pylori* に感染している若年者 (13歳以上 40歳未満)

[対象除外基準]

- ・ 使用する薬剤に対するアレルギー。
- ・ 過去に除菌治療の既往があるもの
- ・ 胃手術歴のあるもの、胃がん症例、高度の腎障害、血液疾患、伝染性単核球症の患者

[用法・用量]

・ PAC 群: ランサップ 400 (ランソプラゾール 30 mg、AMPC 750 mg、CAM 200 mg) を 1 日 2 回、1 週間投与

・ PAM 群: ランピオン (ランソプラゾール 30 mg、AMPC 750 mg、MNZ 250 mg) を 1 日 2 回、1 週間投与

[有効性評価]

4 週間以上後に尿素呼気試験 (<sup>13</sup>C-UBT) 等

[結論]

PAM 群の除菌率は PAC 群よりも有意に高かった。

(有効性)

13-19 歳除菌率

	PAC 群	PAM 群
Intention-to-treat 解析	60.5%	98.3%
Per-protocol 解析	<u>63.4%</u>	<u>100%</u>

(安全性)

副作用は両群で差なし。最も多かったのは下痢であり、次いで、発疹、味覚異常であった。

2) *Helicobacter pylori* infection in children with idiopathic thrombocytopenic purpura and the efficacy of eradication therapy. *J Tokyo Wom Med Univ*. 2007; E40-5. <sup>企業-10)</sup>

[試験デザイン] オープン試験

[目的]

*H. pylori* 感染が認められた慢性小児特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する除菌法の有効性の検討

[対象]

11 例の小児慢性 ITP のうち、*H. pylori* 感染が確認された小児 3 例 (7.9、2.8、10.6 歳)

[用法・用量]

PPI (ランソプラゾール 1.5 mg/kg/day 又はオメプラゾール 1 mg/kg/day) +AMPC (50 mg/kg/day)+CAM (20 mg/kg/day)を約 2 週間服用。

[有効性評価]

除菌終了後、3 カ月後に実施。尿素呼気試験 (<sup>13</sup>C-UBT)、*H. pylori* に対する血清中抗体価 (HpAb)、又は血清中へ *H. pylori* 由来抗原 (HpSA) の測定。血中血小板数の測定。

[結論]

小児慢性 ITP 患者の *H. pylori* 感染率は 27% であり、除菌療法は既存療法耐性の *H. pylori* 陽性慢性 ITP 患者に適している可能性が示唆された。

(有効性)

除菌率：100% (3/3)

血小板数の改善：33% (1/3)

(安全性) 記載なし

※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) *Helicobacter pylori* 感染症の臨床試験—いま、明らかにされるべきことは何か— 若年者に対する *Helicobacter pylori* の除菌 (小児を含めて). *Helicobacter Research*. 2013; 17(4): 322-325.<sup>企業-2)</sup>

【背景】

若年者と小児の *H. pylori* 除菌治療に関する新たなエビデンスとして、どのようなテーマが一般社会および一般臨床におけるニーズが高いかを小児科医の立場で検討。その中で薬剤感受性検査の結果にもとづく除菌治療レジメン選択の費用効果分析について論述。

【CAM 耐性率の上昇】

小児における *H. pylori* 感染を伴う胃・十二指腸潰瘍、反復性鉄欠乏性貧血に対する除菌治療は有効な治療であり、成人で保険収載されているレジメンに準じ PPI+AMPC+CAM による治療が一次除菌として行われてきた。しかし、最近の CAM 耐性率の上昇は特にアジア地域で顕著であり、国内でも一施設における 2003~2007 年の小児患者の CAM 耐性率は 40.7%まで上昇、2008 年の日本小児 *H. pylori* 研究会の多施設研究でも CAM 耐性率は 45~47%と高率であった。*H. pylori* 薬剤耐性率の上昇は除

菌成功率の低下につながり、連続治療などの新たな除菌レジメンが小児領域でも検討されているが、CAM 耐性の高い地域での連像療法の有効性には否定的な見解が示されている。

### (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>

追加報告なし

<日本における教科書等>

追加報告なし

### (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>

追加報告なし

<日本におけるガイドライン等>

#### 1) *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版<sup>企業-11)</sup>

診断と治療に関しては成人を対象としたガイドラインであるが、「提言 胃癌予防」の中で青少年期について以下の記載がされている。

#### B 青少年期

1. *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
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
3. 青少年期の *H. pylori* 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
4. 青少年期での *H. pylori* 感染検査として精度の高い尿素呼気試験が推奨される
5. わが国の青少年では *H. pylori* 感染の 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。

解説：

本邦小児における CAM 耐性率は 29～43.4%と報告されている。  
PPI+AMPC+CAM (PAC)療法による除菌率は 77%、70.6%と報告されている。PPI+AMPC+MNZ (PAM)療法は一次除菌として 87.5%、96.8%、二次除菌で 84.4%、100%と高い除菌率である。治療法は、感受性、除菌率、安全性など、最新の情報に基づいて選択する。

### (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

追加報告なし

### (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>

小児においても国内外のデータからプロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールの3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌の有効性が確認されており、同様の効果が期待できると考えられる。ただし、除菌効果が今回要望されている全ての疾患のQOL向上につながっているかは不明である。

#### <要望用法・用量について>

国内外のガイドラインにおいて、3剤併用療法時のアモキシシリン水和物の用量は50 mg/kg/日（最大量：1500 mg/日）とされており、国内外の臨床試験においても同程度の用量で有効性が確認されていることから、アモキシシリン水和物の用量を50 mg/kg/日（最大量：1500 mg/日）とすることは妥当であると考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールの3剤併用療法は、海外のガイドラインにおいて、小児におけるヘリコバクター・ピロリ除菌治療の第一選択として推奨されている。一方、国内の診断・治療指針<sup>要望-16)</sup>では「小児において安全性は確立していない」との位置づけであり、要望書に記載されている日本ヘリコバクター学会が主導で行っている前向き調査（UMIN000015643）の結果により、本邦での臨床的位置づけが明確になると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦において、要望された用法・用量での小児に対するアモキシシリン水和物の安全性は確立されており、国内外の臨床試験において小児のヘリコバクター・ピロリ除菌に対する3剤併用療法の有効性も確認されていることから、本剤について新たな試験を実施する必要性はないと考える。しかし、3剤併用療法で本剤と併用されるプロトンポンプインヒビター及びメトロニダゾールについては、本邦において小児に対する安全性が十分に確立されていないことから、その安全性を確認する試験の実施が考慮されるべきと考えられた。

#### 5. 備考

<その他>  
特になし

#### 6. 参考文献一覧

企業-1) Ueda J, Goshō M, Inui Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter*. 2014; 13: 105-110



- 企業-2) *Helicobacter pylori* 感染症の臨床試験—いま、明らかにされるべきことは何か— 若年者に対する *Helicobacter pylori* の除菌（小児を含めて）. *Helicobacter Research*. 2013; 17(4): 322-5.
- 企業-3) 間部 克裕, 加藤 元嗣. 若年者の *Helicobacter pylori* 感染対策-目的と具体的方法- 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-4) Mabe K: 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 (UMIN000006949) [Internet]. Hokkaido: Hokkaido University Hospital; c2011 Dec 26 [updated 2016 Aug 28; cited 2016 Dec 5]. Available from:<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007902&language=J>
- 企業-5) Iwanczak BM, Borys-Iwanicka A, Biernat M, et al. Assessment of Sequential and Standard Triple Therapy in Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children Dependent on Bacteria Sensitivity to Antibiotics. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25(4): 701-8.
- 企業-6) Bontems P, Kalach N, Oderda G, et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(6): 646-50.
- 企業-7) Buonavolonta R, Miele E, Russo D, et al. *Helicobacter pylori* chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate? *J Pediatr*. 2011; 159(1): 50-6.
- 企業-8) Albrecht P, Kotowska M, and Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2014; 159: 45-9.
- 企業-9) 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(5): 1414-9.
- 企業-10) Kato F, Arai A, Wada E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with idiopathic thrombocytopenic purpura and the efficacy of eradication therapy. *J Tokyo Wom Med Univ*. 2007; E40-5.
- 企業-11) *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編. 先端医学社