

(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	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-④-13
	成分名 (一般名)	メトロニダゾール
	販売名	フラジール内服錠
	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。)	小児(12歳以上)には、ヘリコバクター・ピロリの二次除菌治療として、下記の表に示すようにアモキシシリン水和物(AMPC)として1日量50mg/kg、メトロニダゾール(MNZ)として1日量500mg、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。

	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
MNZ	500mg/日 (25kg 以上)	500mg/日

40 kg以上に関しては、成人用量に準じる。

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg（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。

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。

備 考
(該当する場合はチェックする。)

小児に関する要望

(特記事項等)

小児・青年期(12歳以上)に限定する。

以下にその理由を記載する。

① 安全性

MNZの用法・用量には小児適応がなく、小児における安全性に関するエビデンスが確立されていない状況にある。

② *Helicobacter Pylori (H. pylori)* 耐性菌と適正使用

- ・本邦ではMNZ耐性*H. pylori*は拡がっていない。しかし、MNZは*in vitro*で1/2MIC(Minimum Inhibitory concentration)による9回の継代培養にて4MICに上昇し、耐性株が確認されることから、1週間を越える投与を避けるという適正使用が求められる¹⁾。
- ・小児に対する除菌療法を行う場合、多剤投与による副作用の発現、コンプライアンス不良による治療脱落、それに伴う除菌の失敗ならびに耐性菌の増加などのリスクが伴う。

③ 貴重な薬剤

本邦において、MNZは抗原虫薬(トリコモナス症、アメーバ赤痢あるいはランブル鞭毛虫感染症)として貴重な治療薬であり、*H. pylori*一次除菌に用いてMNZ耐性が広がることは避けるべきである。

よって、一次除菌に関してはPAC(Proton Pump Inhibitor (PPI))

		<p>+ AMPC + Clarithromycin) 療法で 80%以上の除菌率が得られており、現時点では一次除菌に関する新たなレジメンを追加する必要性は低いと考えられることから、PAM (PPI + AMPC + MNZ) 療法の一次除菌療法としての適応は、基本的には必要ないとする。</p> <p>以上の 3 点から、小児に対しては慎重に使用する必要があり、安易な抗菌薬の濫用を誘発する危険性も孕んでいるため、12 歳以上に限定することがよいと判断される。</p> <p>さらに 12 歳以下では、以下の点の問題点も指摘されているので安易な使用を避けるべきである。</p> <p>① H. pylori 再感染</p> <ul style="list-style-type: none"> • H. pylori の感染経路として家族内感染、特に母子感染や同胞内感染を示唆する報告が多い。また、家族内感染があると、小児の除菌後の再感染も高頻度となる可能性がある。 • 5 歳未満の小児患者では再感染率が高いと報告されている (9 歳未満の小児患者という報告もある) ため、H. pylori 除菌療法の臨床的な意義は小さいと考える。 <p>② H. pylori 感染の判定</p> <p>(H. pylori 除菌療法に対するコンプライアンスの低さ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹³C-尿素呼気試験(UBT)は幼児あるいは 6 歳未満では信頼性が低く、偽陽性率が高くなる²⁾。 • 小児では 4~75%程度の自然消失があるため、除菌成功と判断を間違っている可能性がある³⁾。 • 除菌判定ミスによる持続感染症例を 1 年後の再感染と判断した可能性がある³⁾。 • 12 歳以下の小児を除菌しても家族、特に母親が感染したままでは再感染する可能性がある⁴⁾。
<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 1 万人 <推定方法></p> <p>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%¹⁾として 42 万人が H. pylori 感染胃炎である。小児・未成年者の場合 H. pylori 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²⁾、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³⁾。従って、H. pylori 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。</p>

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 type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等) 既に成人に対する効能・効果が承認されており、要望内容については国内外の研究報告が多数あることから、公知による申請が可能であると考ええる。
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) ただし、公知申請による開発のみ。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該	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) <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持続する。感染経過と共に胃粘膜には萎縮あるいは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 リンパ腫あるいは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> 感染による胃・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 ⁴⁾ 。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 ⁵⁾ 。 <i>H. pylori</i> 除菌によって胃・十二指腸潰瘍の再発を抑制しないと、再発と治癒を長期に渡って繰り返す可能性がある ⁶⁾ 。

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。)

胃 MALT リンパ腫

未成人の発症はまれではあるが、胃に限局している場合には *H. pylori* 除菌によって 70~80%は寛解する⁶⁾。これを放置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

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⁶⁾。しかし、*H. pylori* 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⁶⁾。

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^{7,8)}。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⁹⁾、海外では 20 倍以上¹⁰⁾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%¹¹⁾、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%¹²⁾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、分化型胃癌あるいは未分化型胃癌のいずれのリスクも上昇させる^{7, 13, 14)}。

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えられる
- 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 2009⁶⁾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 の

1 剤に加え、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン (CAM) 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 CAM を MNZ 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⁶⁾。日本消化器病学会の消化性潰瘍診療ガイドライン（2014）¹⁵⁾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除菌としている。日本小児科学会のガイドライン(2005)¹⁶⁾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

胃に局限している MALT リンパ腫は除菌治療にて 70-80%は寛解となり⁶⁾、寛解によって長期の良好な予後が期待できる¹⁷⁾。

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⁶⁾。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¹⁸⁾。

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^{19, 20)}。

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^{21, 22)}。

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^{19, 20)}、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²³⁾。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¹⁴⁾。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²⁴⁾、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^{25, 26, 27)}。青少年期においては胃癌発生まで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^{28, 29, 30, 31)}。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³²⁾。

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	<p>MNZ の投与対象として 12 歳以上の小児に限定する理由：</p> <p>現在、MNZ の用法・用量には小児適応がなく、小児における安全性に関するエビデンスが確立されていない状況にあること、原虫症に対する貴重な薬剤で耐性菌の蔓延が懸念されること、小児のガイドラインの推奨用量と MNZ 1 錠用量から体重 25kg 以上でなければ投与できないことなどから、使用の蔓延化を防止するためにも使用年齢に制限があったほうがよいと考えられる。12 歳未満の小児を除菌しても家族、特に母親が感染したままでは再感染する可能性があること、海外の小児における <i>H. pylori</i> 除菌療法の報告を検討した結果、<i>H. pylori</i> 除菌率において、年少の小児 (<23kg) の 45.7% に比べて年長の小児 (≥23kg) では 70.9% と高値を示したこと^{21, 27)}、12 歳以下に内視鏡検査を実施することの困難性などを考慮して、除菌対象は小児・若年期 (12 歳以上) とする。</p>
----	---

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)	<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)	

記載する。)		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>

文献の検索方法

海外の文献検索は、米国国立衛生研究所（National Institute of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を利用して以下のように実施した。

Sent on: Mon Oct 31 20:36:04 2016

検索式: (("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])) AND ("helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR ("helicobacter"[All Fields] AND "pylori"[All Fields]) OR "helicobacter pylori"[All Fields]) AND ("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields])

今回の検索では 2000 年以降に限定し、小児/*Helicobacter pylori*/metronidazole が組み合わせた結果、264 文献が抽出された。さらに、その中から海外の小児のランダム化比較試験（RCT : Randomized Controlled Trial）、ガイドラインならびに総説などを引用した。

日本国内の文献検索は、医学中央雑誌を利用して以下のように実施した。

検索日：2016 年 11 月 17 日

検索式： (((@ヘリコバクター感染症/TH and @"*Helicobacter pylori*"/TH) or ヘリコバクターピロリ感染/AL) and (Metronidazole/TH or メトロニダゾール/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and ((FT=Y) AB=Y PT=原著論文((SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) OR (治療/TI or 手術/TI)))

この結果、殆どの文献は症例報告であったので、国内のガイドラインならびに総説を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 無作為化比較試験

<日本における臨床試験等* >

無作為化比較試験の報告無し

1) レトロスペクティブ研究

文献番号	33																																																																																																			
公表文献	Pediatrics International 2016; 0: 1-5																																																																																																			
表題	Nationwide survey of <i>Helicobacter pylori</i> treatment for children and adolescents in Japan																																																																																																			
著者名	Masumi Okuda, Shogo Kikuchi, Katsuhiko Mabe, Takako Osaki, Shigeru Kamiya, Yoshihiro Fukuda and Mototsugu Kato																																																																																																			
概要	<p>【背景】 胃癌の撲滅のためには、<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の除菌治療が提案された。本研究では、小児ならびに未成年者対象の <i>H. pylori</i> 感染の除菌療法の臨床的特徴、有効性ならびに安全性を評価した。</p> <p>【治験デザイン】 後ろ向きコホート研究（レトロスペクティブ研究）</p> <p>【方法】 2013年、全国の医師に小児ならびに未成年者（18歳以下）の臨床的特徴ならびに <i>H. pylori</i> 除菌治療に関するアンケート調査を実施した。1097名の医師にアンケート調査を実施し、409名の医師（37.3%）から回答が得られた。最終的には、332症例（平均年齢 11.6 ± 3.4歳、男性=200名）について解析した（1997年から2013年までに治療した症例）。</p> <p>Table 1 <i>H. pylori</i>-associated diseases reported in the questionnaires</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>%</th> <th>1-6 years (group I)</th> <th>%</th> <th>7-12 years (group II)</th> <th>%</th> <th>13-18 years (group III)</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HpAG</td> <td>89</td> <td>26.8</td> <td>3</td> <td>9.1</td> <td>47</td> <td>38.2</td> <td>39</td> <td>22.2</td> </tr> <tr> <td>IDA</td> <td>83</td> <td>25.0</td> <td>5</td> <td>15.2</td> <td>15</td> <td>12.2</td> <td>63</td> <td>35.8</td> </tr> <tr> <td>DU</td> <td>82</td> <td>24.7</td> <td>7</td> <td>21.2</td> <td>37</td> <td>30.1</td> <td>38</td> <td>21.6</td> </tr> <tr> <td>GU</td> <td>24</td> <td>7.2</td> <td>3</td> <td>9.1</td> <td>9</td> <td>7.3</td> <td>12</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>GU and DU</td> <td>6</td> <td>1.8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.8</td> <td>5</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>ITP</td> <td>29</td> <td>8.7</td> <td>12</td> <td>36.4</td> <td>10</td> <td>8.1</td> <td>7</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>MALT lymphoma</td> <td>2</td> <td>0.6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>Gastric cancer</td> <td>1</td> <td>0.3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>Others</td> <td>16</td> <td>4.8</td> <td>3</td> <td>9.1</td> <td>4</td> <td>3.3</td> <td>9</td> <td>5.1</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>332</td> <td></td> <td>33</td> <td></td> <td>123</td> <td></td> <td>176</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>DU, duodenal ulcer; GU, gastric ulcer; HpAG, <i>H. pylori</i>-associated gastritis; IDA, iron deficiency anemia; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.</p> <p>【結果（有効性）】 <i>H. pylori</i> 関連の胃炎、鉄欠乏性貧血ならびに十二指腸潰瘍の疾患頻度が高かった。<i>H. pylori</i> の1次ならびに2次除菌療法の成功率は、それぞれ73.1%、79.6%であった。なお、1次除菌療法におけるPAC療法とPAM療法を検討した結果、PAM療法の除菌率（100%、96.8%）がPAC療法の除菌率（72.5%、70.6%）に比べて高かった。<i>H. pylori</i> 66株について amoxicillin (AMPC)ならびに clarithromycin (CAM), <i>H. pylori</i> 64株について metronidazole(MNZ)の薬剤感受性試験を実施した結果、CAM耐性菌の割合が最も高く、43.4%であり、MNZ耐性菌は21.9%であった。</p>		Total	%	1-6 years (group I)	%	7-12 years (group II)	%	13-18 years (group III)	%	HpAG	89	26.8	3	9.1	47	38.2	39	22.2	IDA	83	25.0	5	15.2	15	12.2	63	35.8	DU	82	24.7	7	21.2	37	30.1	38	21.6	GU	24	7.2	3	9.1	9	7.3	12	6.8	GU and DU	6	1.8	0	0	1	0.8	5	2.8	ITP	29	8.7	12	36.4	10	8.1	7	4.0	MALT lymphoma	2	0.6	0	0	0	0	2	1.1	Gastric cancer	1	0.3	0	0	0	0	1	0.6	Others	16	4.8	3	9.1	4	3.3	9	5.1	Total	332		33		123		176	
	Total	%	1-6 years (group I)	%	7-12 years (group II)	%	13-18 years (group III)	%																																																																																												
HpAG	89	26.8	3	9.1	47	38.2	39	22.2																																																																																												
IDA	83	25.0	5	15.2	15	12.2	63	35.8																																																																																												
DU	82	24.7	7	21.2	37	30.1	38	21.6																																																																																												
GU	24	7.2	3	9.1	9	7.3	12	6.8																																																																																												
GU and DU	6	1.8	0	0	1	0.8	5	2.8																																																																																												
ITP	29	8.7	12	36.4	10	8.1	7	4.0																																																																																												
MALT lymphoma	2	0.6	0	0	0	0	2	1.1																																																																																												
Gastric cancer	1	0.3	0	0	0	0	1	0.6																																																																																												
Others	16	4.8	3	9.1	4	3.3	9	5.1																																																																																												
Total	332		33		123		176																																																																																													

【結果（安全性）】

有害事象は 13.8%に認められた。 *H. pylori* 感染者の有害事象 587 件を解析した結果、重篤なイベントは認められなかった。

Table 2 First- and second-line treatment success rates

	Drug combination	No. treated children	Eradication rate (%)
First line	PAC	282	70.6
	PAM	31	96.8
	Others	7	71.4
	Total	320	73.1
Second line	PAC	8	50
	PAM	45	84.4
	Others	1	100
	Total	54	79.6

PAC, proton pump inhibitor + amoxicillin + clarithromycin; PAM, proton pump inhibitor + amoxicillin + metronidazole.

Table 3 First-line treatment success rate vs time period

Drug combination	1997–2005		2006–2013	
	Treated patients	Success rate (%)	Treated patients	Success rate (%)
PAC	51	72.5	228	70.6
PAM	5	100	26	96.2
Antibiotic	Tested patients	Resistance rate (%)	Tested patients	Resistance rate (%)
CAM	9	22.2	65	47.7
AMPC	9	0	65	9.2
MNZ	4	0	60	23.3

Patients without information on treatment period were excluded. AMPC, amoxicillin; CAM, clarithromycin; MNZ, metronidazole; PAC, proton pump inhibitor + AMPC + CAM; PAM, proton pump inhibitor + AMPC + MNZ.

Table 4 *H. pylori* antibiotic resistance rates

Antibiotic	Resistance	Tested patients	Resistance rate (%)
CAM	≥1 µg/mL	76	43.4
AMPC	>0.125 µg/mL	76	2.6
MNZ	>8 µg/mL	64	21.9

Table 5. HP 除菌療法中ならびに後に発現した有害事象

有害事象名	N	%
アナーフィラキシー	0	0
全身疲労	1	0.3
食欲不振	0	0
発熱	1	0.3
痒み	1	0.3
消化管		
軟便	12	3.7
中程度の下痢	17	5.2
重度の下痢	0	0
血便	0	0
嘔吐	0	0
味覚異常	1	0.3
悪心	4	1.2
皮膚		
発疹（処置中）	7	2.2
発疹（処置後）	1	0.3
蕁麻疹	0	0
その他	6	1.8

【結論】

小児ならびに未成年者対象の *H. pylori* 除菌療法の安全性は確認されたが、治療処方除菌率は改善され、増加する CAM 耐性菌のモニタリングは実施されるべきである。

※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

<海外におけるメタ・アナリシス>

<国内におけるメタ・アナリシス>
報告無し

<海外における総説>

<国内における総説>

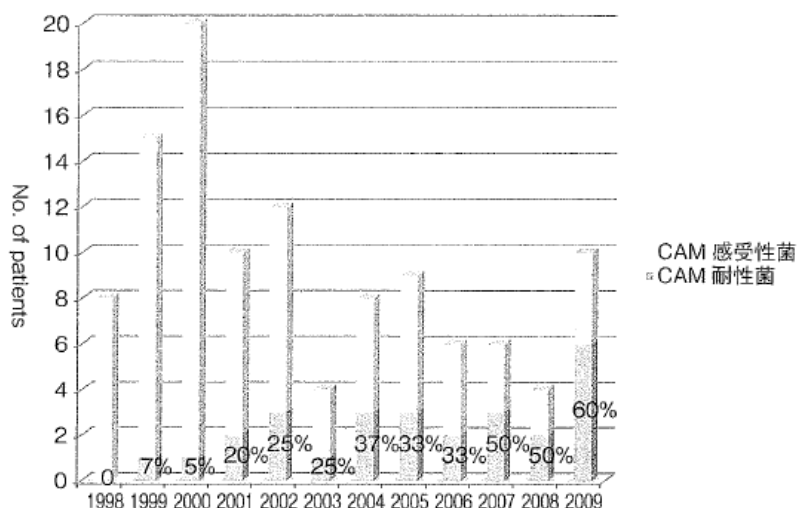
1)

文献番号	34																								
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 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の一次除菌法は、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.)。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が、ラベプラゾールが追加承認(H19.1.26)された。</p> <p>二次除菌療法</p> <p>2007年8月にPAC療法で <i>H. pylori</i> 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>																								
<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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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>ランソプラゾール*</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール**</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">40</td> </tr> <tr> <td colspan="3">抗菌薬*</td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">800</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td style="text-align: center;">10~20</td> <td style="text-align: center;">1,000</td> </tr> </tbody> </table>			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
	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																							
<p>* いずれのカプセルははずして腸溶顆粒として、OD錠は粉碎して投与可。 ** 腸溶錠の粉碎投与は不可。</p>																									

(除菌療法における問題点)

図 5. に示すように、年次別クラリスロマイシン (CAM) 耐性率は 2006 年に 40%, 2007 年以降 50~70% に達している。従って、小児の除菌療法において一次除菌療法で半数近くが不成功になる可能性があるため、二次除菌療法を実施せざるを得ないことが大きな問題である。

なお、CAM 耐性の場合、メトロニダゾールを含む PAM 療法を実施するが、殆んど全例が除菌に成功している。



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

2)

文献番号	35
公表文献	小児科臨床 60(12); 2307(181)-2411(185), 2007
表題	各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方 1 1. 消化性潰瘍薬 - 酸分泌抑制薬と <i>H. pylori</i> 除菌療法 -
著者名	加藤 晴一
概要	PAC 療法 (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) で除菌に失敗した症例に対する 2 次除菌療法としては、 <u>PAC 療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに替えた PAM 療法が有用である。</u> しかし、小児におけるメトロニダゾールの長期的な安全性は確立していないこと、また抗菌薬感受性試験の施行が望ましいことなどにより、現時点では <u>2 次除菌療法の実施は専門施設に委ねる</u> のが賢明である。

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

*いずれの薬剤も分2投与

(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>

<日本における教科書等>

(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)

文献番号	36
公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497
表題	Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment
著者名	Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
概要	<p>小児 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の望ましい治療法とは?</p> <p>今まで小児 <i>H. pylori</i> を除菌する最適な治療法は無かった。成人における有効な除菌治療とは、最低 80% の <i>H. pylori</i> 除菌率を示すことであると定義されている。成人で有効な除菌療法は小児にも有効であると考えられることから、小児における比較試験でこれを確認している。</p> <p>しかしながら、現在小児の限られたデータでは、非盲検、症例報告および非対照、症例の観察であったため、有効性を検証する最低条件を満たさなかった。</p> <p><i>In vitro</i> の <i>H. pylori</i> に対する感受性試験のデータだけでは、ヒト胃内で <i>H. pylori</i> を除菌できることを保証できない。それ故に、現在の <i>H. pylori</i> 除菌の治療戦略は、主に臨床試験の試行錯誤の方法に頼らざるを得ない。</p> <p>初期治療は、3 剤併用による 1~2 週間の 1 日 2 回投与が推奨されている。特に Table 3. に示すように、3 つの first-line の治療法が小児あるいは若年層のヒトへの適応が推奨されている。初期治療が失敗した場合、2 つの他のオプション、即ち 4 剤併用療法によるオプションが推奨されている。</p> <p>Nitroimidazole 系薬物の <i>H. pylori</i> 耐性問題は、metronidazole を用いている療法での治療失敗の割合を増加させる原因である。</p> <p>欧州における clarithromycin への耐性率の増加は、最終的にこの <i>H. pylori</i> 治療レジメンの有効性を阻害する可能性があった。</p> <p>Table 3. の下段脚注に記載されているように推奨される除菌療法では、「12 歳以上の小児に限定する」と規定している。小児の除菌療法の実施にあたっては、いろいろな危険因子の相対的な重要性（関与）を考慮することが必要である（慎重に対処すべきである）。</p>

TABLE 3. Recommended eradication therapies for *H. pylori* disease in children

First-line options	Medications	Dosage
1	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
2	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
3	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
Second-line options		
4	bismuth subsalicylate	1 tablet (262 mg) qid or 15 ml (17.6 mg/mL) qid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
	plus, an additional antibiotic: amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	or tetracycline ^a	50 mg/kg/day up to 1 g bid
5	ranitidine bismuth-citrate	1 tablet qid
	clarithromycin	15 mg/kg/day–500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid

Initial treatment should be provided in a twice daily regimen (to enhance compliance) for 7 to 14 days.

^a Only for children 12 years of age or older.
bid, twice daily; qid, four times daily.

<日本におけるガイドライン等>

1)

文献番号	37
公表文献	先端医学社（2016年8月1日発行），p.62～63
表題	<i>H. pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン 2016改訂版
著者名	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 胃癌予防から，</p> <p>B 青少年期</p> <p>生涯の胃癌リスクを低下させる対策として，この時期の <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，この時期は一般診療で対応することが難しいので，自治体が施策として実施することが考えられている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 <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． 4. 青少年期の <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． 5. 我が国の青少年では <i>H. pylori</i> のクラリスロマイシン（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．薬剤感受性試験を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． <p>（5.の解説）</p> <p><u>本邦小児における CAM 耐性率は 29～43.4%と報告されている．</u></p> <p><u>PPI+AMPC+CAM(PAC)療法における除菌率は 77%，70.6%と報告されている．PPI+AMPC+MNZ(PAM)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．</u></p>

(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

現在、国内で中高生対象の臨床研究が実施されている。これらが登録されている UMIN CTR 臨床試験登録情報から各研究の概略をまとめた。

1) 「中学生に対するヘリコバクター・ピロリ菌感染検査」³⁸⁾

試験名	中学生における尿中ピロリ菌抗体と便中ピロリ菌抗原検査診断能の比較
種類	観察研究(検証的試験)
対象疾患	ヘリコバクターピロリ感染
症例数	500 例
目的	・中学生においてヘリコバクター・ピロリ感染検査における尿中抗体検査と便中抗原検査の精度を比較すること。 ・有効性
主要評価項目	尿中抗体検査と便中抗原検査の陽性割合の比較
適性性	年齢：12 歳以上，18 歳以下 性別：男女両方 選択基準：尿中抗体検査を受けた者で、本研究への参加に同意を得られた者 除外基準：本事業への参加を拒否した場合
責任者	草野央 東京医科大学 消化器内科
実施責任組織	東京医科大学
登録日	2015/03/27

2) 「中学生，高校生に対するヘリコバクターピロリ菌除菌症例についての全国前向き調査」³⁹⁾

試験名	中学生，高校生に対するヘリコバクターピロリ菌除菌症例についての全国前向き調査
種類	観察研究(検証的試験)
対象疾患	ヘリコバクターピロリ胃炎
症例数	3000 例
目的	・日本における中学生，高校生に対するピロリ菌の除菌療法における除菌率，副作用を明らかにする。 ・安全性・有効性
アウトカム	・除菌治療の内容，服薬率，副作用，除菌率の確認 ・副次アウトカム評価項目： 除菌治療の薬剤毎の除菌率，副作用，重篤な副作用の頻度，内容，治療と転帰
適性性	年齢：12 歳以上，18 歳以下 性別：男女両方 選択基準：12 歳以上，18 歳以下の中学生，高校生のうち， <i>H.pylori</i> 除菌治療を実施する全ての患者。性別及び除菌治療の対象疾患（胃炎，消化性潰瘍など）は問わない。 除外基準：患者と代諾者が、本研究への参加を拒否した場合

責任者	加藤元嗣 北海道大学病院 光学医療診療部
実施責任組織	日本ヘリコバクター学会
登録日	2014/11/09

2013年2月、「*H. pylori*感染胃炎」が保険適応されるようになったことで、*H. pylori*除菌療法は「胃がん予防ができる」という方向に大転換した。

「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」の報告³³⁾では、PAM (PPI + Amoxicillin(AMPC) + metronidazole(MNZ))療法とPAC(PPI + AMPC + Clarithromycin)療法とを比較した結果、PAM療法では100%の除菌率が得られたが、PAC療法では60%と明らかな有意差が認められた。なお、中高生対象のtest & treatは、病院で *H. pylori*感染を確認し、*H. pylori*陽性者の同意を取って除菌治療を実施する。但し、内視鏡検査を実施しないので保険を適応せず*。すべての医療費は各自治体が補助する。

*：添付文書の使用上の注意に「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合は、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。」

厚労省研究班（「胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成」代表：加藤元嗣）において、全国の小児科医に対して後ろ向きの研究（アンケート調査、retrospective study）、*H. pylori*除菌治療を実施した500例の中高生に対して副作用調査を実施した。MNZは1/4くらいに使用されたが重篤な副作用はなかった。さらに日本ヘリコバクター学会では、2)に示すように中高生対象の*H. pylori*除菌を実施する認定医療機関では、全例登録させるという前向き研究（prospective study）を現在実施している。

(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・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染胃炎を背景に様々な関連疾患が発症するが、各疾患における除菌治療の効果は異なるが、それらはすべて *H. pylori* 感染症すなわち *H. pylori* 感染胃炎と捉えるべきものである。わが国のヘリコバクター学会ガイドラインでは、*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治療だけでなく、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の理由から *H. pylori* 感染症が推奨度 A として除菌治療の対象とされている⁶⁾。これまでのガイドラインにおける *H. pylori* 感染に伴って出現する疾患単位としての扱いから、大きな括りとして感染症と捉えるようになった。これに伴い、成人においては 2013 年にこれまでの疾患ごとの適応からヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が保険の適用拡大となった。小児におけるガイドラインでは ESPGHAN/NASPGHAN⁴⁰⁾ やわが国のガイドライン¹⁶⁾ が報告されているが、いずれも胃・十二指腸潰瘍への記載に留まっているが、成人と同様に小児・未成年者においても *H. pylori* 感染者は全員が下記の理由にて除菌治療の対象となり得る。

① **胃潰瘍・十二指腸潰瘍**

小児の十二指腸潰瘍の 80% 以上、胃潰瘍の 40% 以上が *H. pylori* 感染が原因で、除菌治療によって再発が著明に抑制され治癒に至る。

② **胃 MALT リンパ腫**

多くは成人に発症するが、小児においても症例の報告はある。除菌治療によって *H. pylori* 陽性胃 MALT リンパ腫の 70~80% は消失する。

③ **特発性血小板減少性紫斑病**

除菌治療によって *H. pylori* 陽性特発性血小板減少性紫斑病の 50% は、血小板の増加が認められる。

④ **早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃**

早期胃癌のほとんどは成人に発症するが、小児に発症した場合でも除菌治療によって、異時癌の発症が抑制される。

⑤ **ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎**

小児の場合にも慢性胃炎の原因は *H. pylori* 感染であり、特に鳥肌胃炎が小児における有症状の *H. pylori* 感染胃炎の特徴とされる。*H. pylori* 感染胃炎の除菌によって胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の予防に非常に有用であり、さらには感染経路の抑制に役立つ。小児の *H. pylori* 除菌は、主に 5 歳以下の小児期に感染が成立することから、少しでも早く除菌するほうが疾病予防効果は高く、かつ将来の胃がんのリスク因子を減らすという予防効果が期待されていると考えられる。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 *H. pylori* 除菌治療により貧血の改善が得られる。

<要望用法・用量について>

下記の内外の小児ガイドラインで示されている除菌治療のプロトンポンプ阻害薬の用量は体重換算となっている^{16,40)}。しかし、現在発売されているプロトンポンプ阻害薬の特徴から体重換算による用量は現実的には不可能である。海外で4歳を超える小児及び青年の除菌治療として保険適用となっている承認用量は、欧米のガイドラインの推奨量とは異なり、保険適用の承認用量は体重換算になっていない。

従って、今回の申請に際してプロトンポンプ阻害薬の推奨量は、海外で4歳を超える小児及び青年に保険適用となっているオメプラゾールの承認用量を参照にして、1回当たりの用量は15～30kg未満でオメプラール10mgと30～40kg未満でオメプラール20mgとした。タケプロン、パリエットの用量については、成人での標準用量（オメプラール40mg/日、タケプロン60mg/日、パリエット20mg/日）を基に比例計算して算出した。

また、下記のおが国の小児ガイドライン¹⁶⁾で示されている除菌治療のクラリスロマイシンの用量は20mg/kg/日で推奨されている。しかし、おが国でのクラリスロマイシン小児用製剤の承認内容は15mg/kg/日である（添付文書）。クラリスロマイシン15mg/kg/日の国内外の成績が報告されており、20mg/kg/日と変わりが無い成績であるので、今回の申請に際しては15mg/kg/日とした。

1) 一次除菌療法

アモキシシリンの4歳を超える小児及び青年の除菌治療としては、一日量は海外でもおが国でも50mg/kg/日であり、15-30kgでは50mg/kg/日で、30kg以上は成人量と同じ1500mg/日となる。

オメプラゾールは、海外で4歳を超える小児及び青年の除菌治療として保険適用となっているが、その1回当たりの承認用量は15～30kgで10mg、31kg以上で20mgと設定されている。おが国の成人における除菌治療時の1回当たりの承認用量はオメプラールで20mg、ランソプラゾールで30mg、ラベプラゾール10mgである。これにより比例計算して1回当たりの投与量を算出した。

クラリスロマイシンの用量は、学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況において記載した国内外におけるガイドライン等では、20mg/kg/日で推奨されている。しかし、クラリスロマイシン小児用製剤の承認内容は15mg/kg/日であるので、承認用量に合わせた。海外の報告例によるクラリスロマイシン15mg/kg/日による除菌は効果が示されている。またおが国の成人の成績からはクラリスロマイシンの1日量400mgと800mgの除菌率には有意差はなく、むしろ800mgの方が有意に副作用の頻度が高く、成人では低用量のレジメが多く使用されている。

2) 二次除菌療法

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実施して治療薬を選択することは有用であり、PAC 療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更する 3 剤併用療法が有効である。よって、一次除菌に失敗した小児（12 歳以上）に対して、アモキシシリン水和物として 1 日量 50 mg/kg、メトロニダゾールとして 1 日量 500 mg、プロトンポンプ阻害薬との三剤を 1 日 2 回に分けた 1 週間療法を行う。

	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
ラベプラゾール	0.5	20
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

① 海外情報

イギリスにおいて BNF 69 に小児 *H. pylori* 除菌療法が記載され⁴¹⁾、metronidazole 懸濁剤「Norzol 200mg/5ml Oral Suspension」が上市されている。なお、アメリカ⁴²⁾、カナダ⁴³⁾あるいはオーストラリア⁴⁴⁾において文献あるいは薬用量ハンドブックなどに小児の *H. pylori* 除菌について記載されている。

② 国内情報

2013 年 2 月から世界に先駆けて慢性胃炎患者の *H. pylori* 除菌治療が医療保険の適用を受けた。北海道の稚内市では、2014 年度から中学 2 年生～高校 3 年生を対象に *H. pylori* の検査と除菌を導入している。岡山県真庭市などの自治体が導入しているほか、秋田県にかほ市、同県由利本荘市、兵庫県ささやま市などでも実施が決まるなど、各地で *H. pylori* 除菌を始める動きが出ている。従来のがん検診に *H. pylori* 検査を加える自治体が増加している。

③ 小児・青年期に対する Metronidazole(MNZ)の投与量

・小児・青年期に対する MNZ の 1 日最大投与量は、国内外の報告から 500 ~1000mg の範囲で設定されているが、MNZ の安全性を考慮して 1 日の最大投与量を 500mg に設定することが妥当であると考え。また、MNZ の投与量も、国内外の報告から 10~20mg/kg/day の範囲に収まっている。日本の中高生（12 歳以上）の平均体重（乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）及び学校保健統計報告書（文部科学省）、2000 年）⁴⁵⁾が 40kg 以

上でほぼ成人に近いと考える。

- ・中高生（10～20mg/kg/day）に対する MNZ の投与量が 400～800mg/day になるが、最大投与量が 500mg であることから 400～500mg/day（1 回 200～250mg 投与）と想定される。よって MNZ の 1 回投与は 250mg とする（1 回 250mg 錠 1 錠を使用する）。
- ・現在、国内で 3 つの臨床研究が実施されており、その中の「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」の報告⁴²⁾では、PAM (PPI + amoxicillin(AM) + MNZ) 療法と PAC(PPI + AM + Clarithromycin)療法とを比較した。この時、MNZ 250mg x 2/day を投与した結果、PAM 療法では 100%の除菌率が得られた。PAC 療法では 60%と明らかな有意差が認められた。

④ MNZ の安全性

現在、承認されている MNZ の適応症において小児適応は含まれていない。また、MNZ の小児における安全性を担保できる動物あるいはヒトでのエビデンスも確立されていないのが現状である。

MNZ のヒトでの発癌性は、1987 年 WHO の国際がん研究機関（IARC: International Agency for Research on Cancer）のヒトに対する発癌リスク分類において **Group 2B** (Metronidazole is possibly carcinogenic to humans) と評価されていた⁴⁶⁾（2011 年 12 月、WHO サイトで MNZ は group B (Possibly carcinogenic to humans) の評価のままであることを確認した）。

2014 年 4 月にフランスで開催された会議の報告書「Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015-2019」では、MNZ について “Metronidazole is clearly genotoxic” と評価された結果、

【Recommendation: Medium priority】と記載されていた⁴⁷⁾（「Medium priority」の定義が「placement of an agent in the medium- or low- priority categories did not necessarily reflect the Advisory Group’s long-term concerns about the agent」である）。

以前の IARC のリスク分類では、MNZ は「ヒトでの発癌の可能性あり」から「明確に遺伝毒性あり」に変更されたが、その評価は大きく変わっていないと考える。なお、MNZ による *H. pylori* 除菌療法が行われた国内の症例ではこれまでに発癌の自発報告（塩野義製薬）はありません。

日本ヘリコバクター学会で作成された「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 年改訂版」⁶⁾では MNZ の発癌性について、「MNZ の使用頻度の増加による耐性菌の増加が危惧されること、可能性はきわめて低いが MNZ の発癌性の報告があること」と注意を喚起している。

よって、MNZの用法・用量は、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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「小児（12歳以上）にはメトロニダゾールとして1回250mg、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」

<臨床的位置付けについて>

小児・青年期の *H. pylori* 除菌療法は必要である

① 小児・若年期からの *H. pylori* 検査と除菌療法の実施

胃がんの発症は塩分の取り過ぎなど、複数の要因が複雑にからみあっていると考えられており、*H. pylori* はそのリスク要因の一つにすぎない。しかし、*H. pylori* 検査を早い時期に実施し、*H. pylori* が陽性になれば速やかに除菌療法を行うことにより、慢性萎縮性胃炎の発症を阻止する可能性があり、確実に胃がんのリスクを減らすことにつながる。

② *H. pylori* 除菌療法の適応年齢

海外文献³⁶⁾では、3剤併用療法の投与開始時の適用年齢を「12歳以上に限定する」と規定されている。一方、国内では2005年日本小児栄養消化器肝臓学会がまとめた「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」¹⁶⁾によると、「*H. pylori* 感染が証明された症例で、再感染を考慮し、原則的に5歳以上の小児を対象とする」と規定している。小児の*H. pylori* 除菌に関しては、胃がんの予防のために小児の*H. pylori* 感染者の除菌を薦める意見がある。また、浅香ら⁴⁸⁾は、日本人の年代別の*H. pylori* 感染率とペプシノーゲンとの関係について報告した。20歳代（1992年当時）までの若年層において、10～19歳では0～9歳の*H. pylori* 感染率に比べて高いことが報告されている。よって、*H. pylori* 除菌の治療対象は中高生（12歳以上）に規定するのが妥当であると考えられる。

以上のことから、現在のところ、本邦において*H. pylori* の一次除菌のPAC療法で80%以上の除菌率が得られている。一方、MNZの用法・用量には小児適応がなく、小児における安全性に関するエビデンスが確立されていない状況にあること、12歳未満の小児を除菌しても家族、特に母親が感染したままでは再感染する可能性があることから、除菌対象は小児・未成年者（12歳以上）とする。

海外では*H. pylori* に対するMNZ耐性化が進んでおり、先進国で10～50%に達することがあるとされている。欧米のようなMNZ耐性化の進行は本邦においては可能な限り回避すべきである。

本邦において、MNZは抗原虫薬（トリコモナス症、アメーバ赤痢あるいはランブル鞭毛虫感染症）として貴重な治療薬であり、*H. pylori* の一次除菌に用

いてMNZ耐性が広がることは避けるべきであること、一次除菌に関してはPAC療法で80%以上の除菌率が得られており、現時点では一次除菌に関する新たなレジメンを追加する必要性は低いと考える。よって、基本的にMNZの適応は*H. pylori*の二次除菌療法である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

特に無し

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

< 要望内容に関する事項 >

1. 藤村茂
Helicobacter pylori 感染・治療・予防に関する検討
東北薬科大学研究誌 2012; 59: 13-22. 【要望-01】
2. Yang HR, Ko JS, Seo JK
Does the diagnostic accuracy of the 13C-Urea breath test vary with age even after the application of urea hydrolysis rate?
Helicobacter 2008; 13: 239-244. 【要望-02】
3. 間部克裕
ボリビアにおける住民を対象とした *Helicobacter pylori* の “Screen and Treat” プログラムにおける小児と成人の再感染
Helicobacter 2014; 19: 343-348. 【要望-03】
4. 杉山敏郎 ピロリ菌と胃がん
日本消化器病学会 北陸支部 <http://www.jsge.or.jp/citizen/2007/hokuriku2007.html>
【要望-04】
5. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, Konno M, Maisawa S, Toyoda S, Tajiri H, Ida S, Fujisawa T, Iinuma K
The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease.
J Gastroenterol. 2004; 39: 734-8. 【要望-5】
6. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition.
Helicobacter. 2010; 15:1-20. 【要望-6】
7. Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, Rocha GA, Carvalho SD, Bittencourt PF, de Castro LP, Villagrán A, Serrano C, Kelleher D, Crabtree JE
Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study
PLoS One. 2013 ;8: e68833. 【要望-7】
8. Choe YH, Kim SK, Hong YC
The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children
Arch Dis Child. 2003; 88: 178. 【要望-8】
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.
Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer.
N Engl J Med 345: 784-789, 2001. 【要望-9】
10. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE et al.
Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection.
Gastroenterology 2001;121: 784-91. 【要望-10】

11. Ono S, Kato M, Suzuki M, Ishigaki S, Takahashi M, Haneda M, Mabe K, Shimizu, Y. Frequency of *Helicobacter pylori* -negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy
Digestion. 2012; 86:59-65. 【要望-11】
12. Matsuo T, Ito M, Takata S et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* -negative gastric cancer among Japanese.
Helicobacter. 16:415-419, 2011. 【要望-12】
13. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T et al.
Serum anti -*Helicobacter pylori* antibody and gastric cancer among young adults.
Cancer 75:2789-93, 1995. 【要望-13】
14. Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, et al.
Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori* .
Jpn J Cancer Res 2000;91:774-9. 【要望-14】
15. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 (改訂第2版)
2015; 日本消化器病学会編 南江堂【要望-15】
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-16】
17. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al.
Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *H. pylori*:
a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan.
Gut 2012; 61: 507-513. 【要望-17】
18. 藤村欣吾、宮川義隆、倉田義之他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド.
臨床血液 2012; 53: 433-442. 【要望-18】
19. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group.
Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial.
Lancet 372: 392-7, 2008. 【要望-19】
20. Yoon SB, Park JM, Lim CH et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: A meta-analysis. Helicobacter 2014; 19: 243-8. 【要望-20】
21. Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *H. pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996; 1:52-56. 【要望-21】
22. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al.
Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *H. pylori* eradication.

- J Gastroenterol 2012; 47 (4): 394-403. 【要望-22】
23. Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, et al.
Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils.
Cancer Sci 94: 235-239, 2003. 【要望-23】
24. 厚生労働省人口動態統計. 【要望-24】
25. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al.
Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases.
J Gastroenterol 42 (Suppl 17): 21-27, 2007. 【要望-25】
26. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al.
Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial.
JAMA. 2004;291:187-94. 【要望-26】
27. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.
Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis.
Gut 2015; 64:1353-67. 【要望-27】
28. Kato S, Kikuchi S, Nakajima S.
When does gastric atrophy develop in Japanese children?
Helicobacter. 2008;13: 278-81. 【要望-28】
29. Asaka M, Kato M, Graham DY.
Strategy for eliminating gastric cancer in Japan.
Helicobacter. 2010; 15: 486-90. 【要望-30】
30. Asaka M.
A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan.
Int J Cancer. 2013; 132: 1272-6. 【要望-31】
31. Asaka M, Kato M, Sakamoto N.
Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. J Gastroenterol. 2014; 49: 1-8. 【要望-32】
32. 加藤元嗣（代表）；
厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究（平成 22-24 年度） 【要望-33】

< 要望内容に係る欧米での承認等の状況 >

追加無し

<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論文としての報告状況

33. Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, Osaki T, et al.
Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan.
Pediatrics International 2016; 0: 1-5. 【企業-1】

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

34. 今野 武津子
小児の *Helicobacter pylori* 感染症
日本小児科学会雑誌 2010; 114(10): 1487-1496. 【要望-43】
35. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 (改訂第2版)
2015; 日本消化器病学会編 南江堂 【要望-35】

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況
追加無し

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

36. Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.
Helicobacter pylori Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497. 【要望-46】
37. 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
先端医学社 (2016年8月1日発行), p.62~63 【企業-2】

(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

38. UMIN CTR 臨床試験登録情報
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&rcptno=R000019654&language=J> 【企業-3】
39. UMIN CTR 臨床試験登録情報
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&rcptno=R000018184&language=J> 【企業-4】

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

40. 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 Aug;53(2):230-43. 【要望-47】

41. BNF 69 (March 2015 – September 2015),
British National Formulary(BNF) and BNF for children
Helicobacter pylori, p.50-51, Metronidazole, p.404-405. 【要望-45】
42. AHFS DRUG INFORMATION 2015
Metronidazole, 815-826. 【要望-44】
43. Richard H., Carlo F, Sander V v Z, et al.
Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the management of
Helicobacter pylori –An evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes
in patients evaluated for *H pylori* infection
Can J Gastroenterol, 2004; 18(9): 547-554. 【企業-5】
44. Björn Stenström, Aruni Mendis, Barry Marshall
Helicobacter pylori The latest in diagnosis and treatment
Australian Family Physician, 2008; 37(8): 608-612. 【企業-6】
45. 日本小児内分泌学会 平均身長・平均体重およびその標準偏差と横断的成長曲線
2000年 厚生労働省の乳幼児身体発育調査報告書（0歳～6歳）と文部科学省の学校
保健統計報告書（6歳～17歳）のデータをもとにして作成. 【企業-7】
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO), INTERNATIONAL AGENCY FOR
RESEARCH ON CANCER(IARC),
Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Overall Evaluations of
Carcinogenicity : An Updating of IARC Monographs,
1998;Vol. 1 to 42(Suppl 7):Pharm. Newslett., 3/4:15. 【要望-48】
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO), INTERNATIONAL AGENCY FOR
RESEARCH ON CANCER(IARC)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Report of the Advisory
Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015-2019.
IARC Scientific Publ, Internal Report 14/002, p.28, 2014. 【企業-8】
48. Asaka M., Kimura T., Kudo H., et al.
Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese
population.
Gastroenterology 1992;102:760-766. 【企業-9】