

(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	武田薬品工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-④-16
	成分名 (一般名)	ランソプラゾール
	販売名	タケプロン OD 錠 15 及びタケプロン OD 錠 30 タケプロンカプセル 15 及びタケプロンカプセル 30
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃・ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	ランソプラゾール、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除菌療法としてCAMをメトロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。

		<table border="1" data-bbox="523 235 1238 461"> <tr> <td></td> <td>15-30kg 未満</td> <td>30-40 kg 未満</td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール</td> <td>30 mg/日</td> <td>60 mg/日</td> </tr> <tr> <td>AMPC</td> <td>50 mg/kg/日</td> <td>1500 mg</td> </tr> <tr> <td>CAM</td> <td>15 mg/kg/日</td> <td>15 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td>500 mg/日 (25 kg 以上)</td> <td>500 mg/日</td> </tr> </table> <p>40 kg 以上に関しては、成人用量に準じる。  通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg（力価）1 日 2 回を上限とする。  プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児（12 歳以上）にはアモキシシリン水和物として 1 回 50 mg/kg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250 mg（力価）、及びランソプラゾールとして 1 回 15 mg（15-30 kg 未満）または 30 mg（30-40 kg 未満）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。</p>		15-30kg 未満	30-40 kg 未満	ランソプラゾール	30 mg/日	60 mg/日	AMPC	50 mg/kg/日	1500 mg	CAM	15 mg/kg/日	15 mg/kg/日	MNZ	500 mg/日 (25 kg 以上)	500 mg/日
	15-30kg 未満	30-40 kg 未満															
ランソプラゾール	30 mg/日	60 mg/日															
AMPC	50 mg/kg/日	1500 mg															
CAM	15 mg/kg/日	15 mg/kg/日															
MNZ	500 mg/日 (25 kg 以上)	500 mg/日															
	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）															
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。）		約 47 万人 <推定方法> 総務省統計局での人口推定では平成 26 年 10 月時点で、12 歳から 19 歳までの日本人は 939 万人 <sup>1)</sup> であり、 <i>H. pylori</i> の感染率を 5% <sup>2)</sup> として約 47 万人に <i>H. pylori</i> 感染胃炎の可能性がある。															
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 （ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中） <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない （ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし） （特記事項等）																

況	
企業としての開発の意思	<p>■あり □なし  (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</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)	<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 (致死的な疾患)</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><b>H. pylori 感染によって胃粘膜に慢性炎症が惹起され、炎症は除菌による介入がなければ一生涯持続する。感染経過と共に胃粘膜には萎縮や腸上皮化生が出現し、この過程で H. pylori 関連疾患である胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃癌などが発症する。</b></p> <p><b>胃・十二指腸潰瘍</b></p> <p>小児ならびに青年期のヒトが H. pylori 感染で胃・十二指腸潰瘍を合併すると、腹痛、吐き気、消化管出血あるいは体重増加不良などの症状がみられる<sup>3)</sup>。小児ならびに青年期において十二指腸潰瘍の 83%、胃潰瘍の 44%が H. pylori 感染が原因であり、成人と同様に胃・十二指腸潰瘍の原因として最も重要である<sup>4)</sup>。除菌によって胃・十二指腸潰瘍の再発を著明に抑制しないと、再発と治癒を長期に渡って繰り返す<sup>5)</sup>。</p> <p><b>胃 MALT リンパ腫</b></p> <p>未成人の発症はまれであるが、胃に限局している場合には除菌治療にて 70-80%は寛解となる<sup>5)</sup>。放置をするとやがてびまん性大型 B 細胞リンパ腫に転化する場合があります、予後が悪くなる。</p> <p><b>特発性血小板減少性紫斑病</b></p> <p>H. pylori 陽性者の半数は除菌治療によって血小板数の上昇が得られる<sup>5)</sup>。除菌に反応しない場合はステロイド治療などに移行する。</p> <p><b>早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</b></p> <p>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</p>

について記載する。）

の対象者はまれと思われるが、内視鏡的治療を施行しないと高率に異時癌の発生が起こる<sup>5)</sup>。

### ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

思春期は体の成長あるいは運動により鉄分を多く必要とするので、鉄欠乏性貧血の方では *H. pylori* 感染率が高く、日常生活で不登校、食欲不振などを招く<sup>6)7)</sup>。また、*H. pylori* 感染胃炎を放置すると胃癌を含む *H. pylori* 関連疾患の発症に結びつく。わが国における *H. pylori* 未感染者に比した現感染者の胃癌リスクは、15倍以上(補正のため過小評価)<sup>8)</sup>、海外では20倍以上<sup>9)</sup>とされている。わが国では *H. pylori* 陰性胃癌の頻度は、分化型早期胃癌の内視鏡治療症例では0.42%<sup>10)</sup>、未分化型胃癌を含む内視鏡治療及び外科手術症例では0.66%<sup>11)</sup>と報告されている。*H. pylori* 感染は、40歳以下の若年者に生じる胃癌を含め、分化型胃癌、未分化型胃癌のいずれのリスクも上昇させる<sup>6)12)13)</sup>。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

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の *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版<sup>14)</sup>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、除菌が強く勧められる疾患として、*H. pylori* 感染胃炎、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、胃 MALT リンパ腫などがあげられている。除菌方法については、成人においては、PPI 1 剤に加え、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤を併用する療法(一次療法)で除菌を行い、一次療法による除菌が不成功の場合は、これに代わる治療として、一次療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した3剤併用療法(二次療法)が行われていることから、小児においても、同様の手順で実施すべきと考えられる。

### 胃・十二指腸潰瘍

*H. pylori* 陽性で NSAID 使用がない胃・十二指腸潰瘍では、除菌治療によって再発が抑制され、再発を繰り返す潰瘍症からの離脱ができる<sup>5)</sup>。日本消化器病学会の消化性潰瘍診療ガイドライン(2015)<sup>15)</sup>では、NSAIDs 使用のない *H. pylori* 陽性の胃・十二指腸潰瘍の第一選択治療は *H. pylori* 除菌としている。日本小児科学会のガイドライン(2005)<sup>16)</sup>では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍を除菌適用としている。

	<p><b>胃 MALT リンパ腫</b> 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<sup>5)</sup>、寛解によって長期の良好な予後が期待できる<sup>17)</sup>。</p> <p><b>特発性血小板減少性紫斑病</b> <i>H. pylori</i> 陽性者の半数は除菌治療によって血小板数の上昇が得られる<sup>5)</sup>。ガイドラインにおいても特発性血小板減少性紫斑病の第一選択とされている<sup>18)</sup>。</p> <p><b>早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</b> 除菌治療による早期胃癌内視鏡治療後の異時再発を 1/3 に抑制される<sup>19)20)</sup>。</p> <p><b>ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</b> <i>H. pylori</i> 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。<i>H. pylori</i> 除菌により、組織学的に胃の炎症所見が改善することが報告されている<sup>21)22)</sup>。<i>H. pylori</i> 除菌により約 1/3 に胃癌発生抑制効果が明らかとなり<sup>19)20)</sup>、その抑制効果は若年での除菌がより効果的と考えられる。スナネズミでは除菌の時期が早いほど、その後の胃癌発生が強く抑制されたことが示されている<sup>23)</sup>。ヒトでは、未分化癌が 80%を占める若年胃癌でも <i>H. pylori</i> 感染との関与が大きい<sup>13)</sup>。40 歳代以下の胃癌死亡数は <i>H. pylori</i> 感染率の低下に伴い、1970 年から 2010 年までで 6 分の 1 に減少しており<sup>24)</sup>、若年者胃癌においても <i>H. pylori</i> 感染の影響を強く受ける。萎縮が進行する前の早い時期に除菌治療を行うほど、胃癌予防効果が高いことが示されている<sup>25)-28)</sup>。青少年期においては胃癌発生ま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<sup>29)-32)</sup>。さらに若年者における除菌治療における経済効果も優れている試算が出ている<sup>33)</sup>。また、小児では <i>H. pylori</i> 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。</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 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> <p>小児・青年の GERD に対して承認されているが、ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助としては承認されていない。</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1928 1383 2018"> <tr> <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> </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)
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	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	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記載する。)

米国   
  英国   
  独国   
  仏国   
  加国   
  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	Evidence-based Guidelines From ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children <sup>34)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	(Recommendation 12) Eradication of the infection is recommended in a child with <i>H pylori</i> infection and PUD. The indication applies also for healed ulcers or a history of PUD.

	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>一次療法及び二次療法</p> <hr/> <p>TABLE 1. First-line treatment recommendations for <i>H pylori</i> eradication in children</p> <hr/> <p>PPI (1–2 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + amoxicillin (50 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + metronidazole (20 mg kg day)*  PPI (1–2 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + amoxicillin (50 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + clarithromycin (20 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>)*  Bismuth salts (bismuth subsalicylate or subcitrate 8 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + amoxicillin (50 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + metronidazole (20 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>)*  PPI (1–2 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + amoxicillin (50 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) for 5 days then PPI (1–2 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + clarithromycin (20 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) + metronidazole (20 mg · kg<sup>-1</sup> · day<sup>-1</sup>) for 5 days</p> <hr/> <p>Maximum daily dose for amoxicillin 2000 mg, for metronidazole 1000 mg, for clarithromycin 1000 mg/day. PPI = proton pump inhibitor.  * Administered twice daily for 10 to 14 days.</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G; <i>H pylori</i> Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for <i>Helicobacter pylori</i> infection in children. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2011 Aug;53(2):230-43.</p>
	備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラインである。
英国	ガイドライン名	米国と同じ
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	米国と同じ
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	米国と同じ
	ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
	備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラインである。

	独 国	ガイドラ イン名	米国と同じ
		効能・効 果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)	米国と同じ
		用法・用 量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)	米国と同じ
		ガイドラ インの根 拠論文	米国と同じ
		備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラ インである。
	仏 国	ガイドラ イン名	米国と同じ
		効能・効 果 (または 効能・効果 に関連の ある記載 箇所)	米国と同じ
		用法・用 量 (または 用法・用量 に関連の ある記載 箇所)	米国と同じ
		ガイドラ インの根 拠論文	米国と同じ
		備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラ インである。
	加 国	ガイドラ イン名	米国と同じ
		効能・効 果	米国と同じ



		(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)	米国と同じ
		ガイドラ インの根 拠論文	米国と同じ
		備考	ESPGHAN と NASPGHAN が共同で更新したガイドラ インである。
	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) 米国国立衛生研究所（National Institutes of Health :NIH）の U.S.National Library of Medicine の文献データベースである PubMed（1950～）を用い検索した（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>）。

検索日：2016/11/10

検索式は、要望書と同様に以下とした。

(children & pediatric) & Helicobacter pylori & proton pump inhibitor (("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND ("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 ("proton pump inhibitors"[Pharmacological Action] OR "proton pump inhibitors"[MeSH Terms] OR ("proton"[All Fields] AND "pump"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "proton pump inhibitors"[All Fields] OR ("proton"[All Fields] AND "pump"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "proton pump inhibitor"[All Fields])

検出文献：115

2) エルゼビアが運営する EMBASE（1974～）を用い検索した。

検索日：2016/12/01

検索式は、小児を対象にランソプラゾール 60 mg/日を投与した文献を検索するため、以下の検索式とした。

①children or pediatric

②lansoprazole

③60

① and ② and ③

検出文献：25 件

3) 日本の医学中央雑誌刊行会が運営する医学中央雑誌（1983～）を用い検索した。

検索日：2016/11/10

検索式は、要望書と類似した検索式とした。

①ヘリコバクターピロリ

②*Helicobacter pylori*

③ヘリコバクターピロリ感染

④*Helicobacter pylori* 感染

⑤小児 or 子供

⑥プロトンポンプ阻害薬

① or ② or ③ or ④ and ⑤ and ⑥

検出文献：211 件

以上の検索結果から要望内容に係わる文献を抽出し、さらに当社で実施した要望内容に係わる臨床試験の結果について以下に内容を説明する。

<海外における臨床試験等>

1) A Study to Evaluate the Effects of Lansoprazole 15mg or 30mg in Pediatric Subjects With Esophagitis (M97-640).<sup>35)</sup>

[対象]

12～17歳の症候性胃食道逆流症（sGERD）患者

[目的]

ランソプラゾール 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回反復投与した際の安全性、薬物動態及び薬理学的作用を検討する。

[試験デザイン]

7 日間の前治療期及び 5 日間の治療期からなる二重盲検群間比較試験

[用法・用量]

ランソプラゾール 15 mg/日×5 日間又はランソプラゾール 30 mg/日×5 日間

[試験結果]

投与 5 日目の薬物動態学的パラメータ（平均±SD）

Pharmacokinetic Parameter (unit)	N	Lansoprazole 15 mg QD	N	Lansoprazole 30 mg QD	N	Healthy Adult Subjects <sup>a</sup>
T <sub>max</sub> (h)	30	1.6 ± 0.7	29	1.7 ± 0.7	345	1.7 ± 0.8
C <sub>max b</sub> (ng/mL)	30	414.8 ± 215.5	29	1005 ± 604.9	515	824 ± 419
Dose-normalized C <sub>max</sub> (ng/mL/mg)	30	27.7 ± 14.4	29	33.5 ± 20.2	515	27.5 ± 14.0
AUC <sub>b</sub> (ng·h/mL)	30	1017 ± 1737	29	2490 ± 2522	513	2133 ± 1797
Dose-normalized AUC (ng·h/mL/mg)	30	67.8 ± 115.8	29	83.0 ± 84.1	513	71.1 ± 59.9
t <sub>1/2c</sub> (h)	30	0.84 ± 0.26	29	0.95 ± 0.31	285	1.19 ± 0.52

SD = Standard Deviation

a Data obtained from Abbott-65006 Drug Metabolism Report No. 32 – Overview and summary of the human pharmacokinetics and biopharmaceutics of lansoprazole.

b For healthy adult subjects normalized to a 30 mg dose.

c Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

12～17歳の症候性胃食道逆流症（sGERD）患者にランソプラゾール 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回反復投与した際の薬物動態学的パラメータは、健康成人で得られた薬物動態学的パラメータと同様であった。

[安全性]

有害事象の発現率は、ランソプラゾール 15 mg 群とランソプラゾール 30 mg 群でそれぞれ 28% 及び 39% であり同様であった。最も多く見られた有害事象は、ランソプラゾール 15mg 群で咽頭炎（6%、2/32）であり、ランソプラゾール 30 mg 群では頭痛（13%、4/31）であった。ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係は否定され、その程度は軽度または中等度であった。

ランソプラゾール 30 mg 群で 1 例に重篤な有害事象がみられ、その内容は胸痛の症状を伴う中等度の胃腸障害、腹痛、及び咳の増加であった。治験薬投与との因果関係は否定されたが、対象疾患の悪化が原因であると考えられた。

ランソプラゾール 15 mg 群で 1 例、3 日間のランソプラゾール投与後、軽度の末梢浮腫、斑状丘疹、及び蕁麻疹の発生のために中止された。被験者の既往歴に環境アレルギーによる蕁麻疹を有していたが、これらの事象は治験薬投与に関連すると判定された。なお、有

害事象は中止 5 日後に消失した。

## 2) NITROFURAN – BASED TRIPLE THERAPY FOR THE ERADICATION OF H. PYLOLY IN CHILDREN. P. Shchherbakov, et al. <sup>36)</sup>

[対象]

*H. pylori* 陽性の 7～17 歳の小児 (225 例)

[目的]

ランソプラゾール／クラリスロマイシン／ニフロキサジドからなる 3 剤併用療法とランソプラゾール／クラリスロマイシン／メトロニダゾールからなる 3 剤併用療法の *H. pylori* 除菌率を比較検討する。

[試験デザイン]

非盲検の群間比較試験

[用法・用量]

7～12 歳

A 群： ランソプラゾール 60 mg/日＋クラリスロマイシン 500 mg/日＋Enterofuril 懸濁液 400 mg/日

B 群： ランソプラゾール 60 mg/日＋クラリスロマイシン 500 mg/日＋メトロニダゾール 500 mg/日

12～17 歳

A 群： ランソプラゾール 60 mg/日＋クラリスロマイシン 1000 mg/日＋Enterofuril 懸濁液 800 mg/日

B 群： ランソプラゾール 60 mg/日＋クラリスロマイシン 1000 mg/日＋メトロニダゾール 1000 mg/日

それぞれ 1 日 2 回、7 日間投与。

[試験結果]

治療 8 週後の <sup>13</sup>C 呼気試験による除菌率は、A 群で 86% (91/106)、B 群で 72% (86/119) であった (p<0.05)。

[安全性]

7～17 歳の *H. pylori* 感染者 225 例のうち、副作用として、A 群で悪心が 8 例、アレルギーが 7 例、下痢が 11 例にみられ、B 群でアレルギーが 16 例、悪心が 12 例、下痢が 9 例、味覚異常が 4 例に見られたが、重篤な副作用は報告されなかった。

## 3) A Study to Evaluate the Effects of Lansoprazole in Pediatric Subjects With Esophagitis Treated for Eight to Twelve Weeks (M97-808). <sup>37)</sup>

[対象]

1～11 歳の症候性胃食道逆流症患者

[目的]

1～11 歳の症状を有する症候性胃食道逆流症患者におけるランソプラゾールの 1 日 1 回 (QD) 投与の安全性、薬物動態及び薬力学を評価し、逆流性食道炎の治療におけるラン

ソプラゾールの有効性を評価する。

[試験デザイン]

非盲検試験

[用法・用量]

I 群：ランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回 ( $\leq 30$  kg)

II 群：ランソプラゾール 30 mg 1 日 1 回 ( $> 30$  kg)

8~12 週間投与し、投与 2 週後に症状が残存していた場合に 60 mg/日まで増量可。

[試験結果]

結果として 12 例の小児にランソプラゾールが 60 mg/日 (1 回 30 mg、1 日 2 回) で投与された。

[安全性]

60 mg/日 (1 回 30 mg、1 日 2 回) で投与された 12 例の小児のうち副作用として 1 例に血中ガストリン増加が見られた。重篤な有害事象が 1 例で見られたが治験薬との因果関係は否定された。当該患者は 8 歳男児であり、Grade 2 の逆流性食道炎で治験にエントリされ 14 日間のランソプラゾール 30 mg 1 日 1 回投与に続いて 72 日間のランソプラゾール 1 回 30 mg 1 日 2 回投与を受けた。投与開始 7 日目に、当該患者は重度の脱水症状を経験したために 23 時間入院した。治験薬との因果関係は否定され、食中毒による嘔吐や悪心に起因していると考えられた。有害事象は 2 日目 (投与開始 8 日目) に軽快した。

4) Enantioselective disposition of lansoprazole in extensive and poor metabolizers of CYP2C19. Clin Pharmacol Ther. Kim KA, et al. <sup>38)</sup>

[対象]

CYP2C19 が poor metabolizer 又は extensive metabolizer である健康成人

[目的]

ランソプラゾール 30 mg を 1 日 1 回単回投与した際のエナンチオ選択性の体内動態を検討する。

[試験デザイン]

単回投与試験

[用法・用量]

ランソプラゾール 30 mg を 1 日 1 回単回投与

[試験結果]

Poor metabolizer (n=6) 又は extensive metabolizer (n=6) のランソプラゾール 30 mg 投与後の薬物動態学的パラメーター (平均 $\pm$ SD)

Parameters	Poor metabolizers	Extensive metabolizers
<i>(+)-Lansoprazole</i>		
$C_{max}$ (ng/mL)	1,283.78 ± 176.56	815.75 ± 160.18**
$t_{max}$ (h)	2.00 ± 0.50	2.08 ± 0.93
Elimination $t_{1/2}$ (h)	5.48 ± 0.96	1.27 ± 0.24**
AUC( $\infty$ ) (ng · h/mL)	11,409.77 ± 2,693.89	2,474.55 ± 381.50**
CL/F (L/h/kg)	0.02 ± 0.01	0.09 ± 0.02**
$V_d/F$ (L/kg)	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.03
MRT (h)	7.75 ± 0.66	3.72 ± 1.25**
<i>(-)-Lansoprazole</i>		
$C_{max}$ (ng/mL)	472.95 ± 67.29††	84.37 ± 50.97**††
$t_{max}$ (h)	1.42 ± 0.34	2.50 ± 0.91*
Elimination $t_{1/2}$ (h)	3.72 ± 1.36†	1.88 ± 0.41†
AUC( $\infty$ ) (ng · h/mL)	2,071.43 ± 471.09††	356.45 ± 212.27**††
CL/F (L/h/kg)	0.10 ± 0.02††	0.80 ± 0.29**††
$V_d/F$ (L/kg)	0.51 ± 0.11††	2.26 ± 1.06**††
MRT (h)	4.97 ± 1.27††	3.70 ± 0.37

\* $P < .05$ , \*\* $P < .01$  compared with the poor metabolizer group.  
† $P < .05$ , †† $P < .01$  compared with the *R*(+)-enantiomer.

Poor metabolizer (n=6)又は extensive metabolizer (n=6)のランソプラゾール 30 mg 投与後の薬物動態学的パラメーター（平均±SD）における *R*(+)/*S*(-)の比率

Parameter	<i>R</i> (+)/ <i>S</i> (-) Ratio	
	Poor metabolizers	Extensive metabolizers
$C_{max}$ (ng/mL)	2.78 ± 0.56	12.11 ± 4.48**
$t_{max}$ (h)	1.53 ± 0.68	0.86 ± 0.28
Elimination $t_{1/2}$ (h)	1.63 ± 0.46	0.72 ± 0.29**
AUC( $\infty$ ) (ng · h/mL)	5.71 ± 1.39	8.54 ± 3.33
CL/F (L/h/kg)	0.19 ± 0.07	0.15 ± 0.08
$V_d/F$ (L/kg)	0.29 ± 0.07	0.10 ± 0.06**
MRT (h)	1.66 ± 0.43	1.01 ± 0.33*

\* $P < .05$ , \*\* $P < .01$  compared with the poor metabolizer group.

*R*(+)の血漿中濃度は一貫して *S*(-)より高値であった。ランソプラゾールの光学異性体の薬物動態は、エナンチオ選択性のタンパク結合及び代謝によって影響を受けると考えられる。

[安全性]

記載なし

5) A Phase 1, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dexlansoprazole Modified Release Capsules (30 mg and 60 mg) in Adolescents with Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) (T-P107-163).<sup>39)</sup>

[対象]

12～17歳の症候性胃食道逆流症患者

[目的]

Dexlansoprazole（ラセミ体であるランソプラゾールの *R*-エナンチオマー；国内未承認）30 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回反復投与した際の安全性、薬物動態及び薬理学的作用を検討する。

[試験デザイン]

7 日間の治療期からなる非盲検試験

[用法・用量]

Dexlansoprazole 30 mg/日×7 日間又は dexlansoprazole 60 mg/日×7 日間

[試験結果]

投与7日目の薬物動態学的パラメータ (平均±SD)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)	AUC(0-tau) (ng-hr/mL)	AUC(0-tau)/ Dose (ng-hr/mL/mg)	T1/2(a) (hr)	CL/F (L/hr)
<b>Regimen A: Multiple 30 mg Dose – Subjects Age 12-17 years – Day 7</b>							
N	17	17	17	16	16	16	16
Mean	4.65	691	23.0	2886	96.21	1.66 [1.32]	12.8
SD	2.909	367.5	12.25	1355.2	45.173	0.871	6.09
Min	1.00	255	8.50	1204	40.12	0.63	5.2
Median	5.00	609	20.30	2520	83.99	1.43	11.9
Max	12.00	1600	53.33	5741	191.36	3.74	24.9
%CV	63	53	53	47	47	52	48
<b>Regimen B: Multiple 60 mg Dose – Subjects Age 12-17 years – Day 7</b>							
N	18	18	18	18	18	18	18
Mean	3.31	1136	18.9	5120	85.3	2.59 [2.04]	15.3
SD	1.519	582.2	9.70	2986.5	49.77	1.379	7.52
Min	1.00	399	6.65	1996	33.27	0.95	4.9
Median	3.50	1045	17.42	4124	68.73	2.36	14.57
Max	6.03	2620	43.67	12246	204.10	6.30	30.05
%CV	46	51	51	58	58	53	49

Regimen A=dexlansoprazole delayed release capsules 30 mg administered QD for 7 days.

Regimen B=dexlansoprazole delayed release capsules 60 mg administered QD for 7 days.

(a) Harmonic mean is shown in brackets.

12～17歳と健康成人の薬物動態学的パラメーターの平均値の比較

	N	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) or AUC(0-tau)(a) (ng-hr/mL)	T1/2 (hr)	CL/F (L/hr)
<b>Multiple 30 mg Dose – Subjects 12 to 17 Years of Age – Day 7 Data(b)</b>						
Mean	17	4.65	691	2886	1.32(c)	12.8
%CV		63	53	47	52	48
<b>Multiple 30 mg Dose – Healthy Adult Subjects – Day 5 Data(d)</b>						
Mean	44	4.45	658.1	3275	1.49(c)	11.4
%CV		37	40	47	49	48
<b>Multiple 60 mg Dose – Subjects 12 to 17 Years of Age – Day 7 Data(b)</b>						
Mean	18	3.31	1136	5120	2.04(c)	15.3
%CV		46	51	58	53	49
<b>Multiple 60 mg Dose – Healthy Adult Subjects – Day 5 Data(d)</b>						
Mean	79	4.64	1396.7	6529.1	1.54(c)	11.6
%CV		46	51	60	52	46

(a) AUC(0-24) for healthy adult subjects and AUC(0-tau) for subjects 12 to 17 years of age (tau was 24 hours in this study).

(b) Study T-P107-163.

(c) Harmonic mean.

(d) Pooled pharmacokinetic parameters from Studies T-P104-071 (Day 5), T-P104-100 (Day 5), and T-P105-122 (Day 5), where applicable.

Dexlansoprazole の一連の曝露量は、投与量と比例の関係に近いものであった。12～17歳の症候性胃食道逆流症 (sGERD) 患者に dexlansoprazole 30 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回反復投与した際の薬物動態学的パラメータは、健康成人で得られた薬物動態学的パラメータと

類似していた。

[安全性]

有害事象の発現率は、dexlansoprazole 30 mg 群と dexlansoprazole 60 mg 群でそれぞれ 39% 及び 28%であった。最も多く見られた有害事象は、dexlansoprazole 30 mg 群で腹痛 (22%; 4/18)、dexlansoprazole 60 mg 群では嘔吐及び頭痛 (それぞれ 11%; 2/18) であり、見られた有害事象の程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、dexlansoprazole 30 mg 群と dexlansoprazole 60 mg 群でそれぞれ 22%及び 11%であった。最も多く見られた副作用は、dexlansoprazole 30 mg 群で腹痛 (22%; 4/18)、dexlansoprazole 60mg 群では嘔吐 (11%; 2/18) であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

6) Dexlansoprazole Delayed-Release Capsules for Healing of Erosive Esophagitis and Maintenance of Healed EE and Relief of Heartburn in Adolescents. (TAK-390MR\_207).<sup>40)</sup>

[対象]

12~17 歳の逆流性食道炎 (EE) 患者

[目的]

Dexlansoprazole 60mg を 1 日 1 回投与した際の逆流性食道炎の治療の安全性及び有効性を検討すること、並びに dexlansoprazole 30mg を 1 日 1 回反復投与した際の逆流性食道炎の治療維持期の安全性及び有効性を検討する。

[試験デザイン]

8 週間の逆流性食道炎の治療期 (非盲検) 後、16 週間の治療維持期 (二重盲検) からなる試験

[用法・用量]

治療期 : Dexlansoprazole 60 mg/日×8 週間投与

治療維持期 : Dexlansoprazole 30 mg/日×16 週間投与又はプラセボ

[試験結果]

結果として 62 例に dexlansoprazole 60 mg/日が投与された。

[安全性]

治療期 : Dexlansoprazole 60 mg/日における有害事象の発現率は、61% (38/62) にみられ、そのうち 3 例に副作用 (胸痛、傾眠、蕁麻疹にそれぞれ 1 例) が見られた。重篤な有害事象は 1 例で見られたが治験薬との因果関係は否定された。当該患者は 16 歳であり、dexlansoprazole 60 mg 投与後 42 日目に物質乱用が見られたが、治験は継続し、治療期を終え治療維持期に参加した。治験薬との因果関係は否定され、併用薬のパラセタモールに起因していると考えられた。

<日本における臨床試験等\* >

1) わが国における小児、若年者の *Helicobacter pylori* 除菌治療の実態と安全性 菊地 正悟ら<sup>41)</sup> (要望された医薬品を用い要望内容を検討した試験報告)



小児に対する *Helicobacter pylori* 除菌治療は保険適用外であるが実際には“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”などに基づいて除菌治療が行われている。小児科専門医研修施設と日本小児栄養消化器肝臓学会会員に対して、小児・若年者に対する除菌治療の有効性と安全性を検討するため後ろ向き症例調査を実施した。12歳以上症例 205 例の解析では PAC(PPI+AMPC+CAM)療法 の除菌率は 71.6%、PAM(PPI+AMPC+MNZ)療法は 100%であった。副作用は 13.7%に認めたが重篤なものはなかった。

岡山県真庭市では 2013 年に中学 2 年生、3 年生を対象として希望者に尿を用いた *H. Pylori* 検診（ラピラン H.ピロリ抗体）を行い、陽性者では二次検診として尿素呼気試験（UBT）を行った。検診は本人あるいは保護者が希望した医療機関で行った。一次・二次検診ともに陽性であった者のうち、希望者に除菌治療を行った。小児における CAM 耐性率が高いことを考慮して、除菌レジメンは PAM 療法としてランピオンパックを用い、副作用軽減目的としてビオフェルミン R、1 回 1 錠 1 日 2 回 7 日間を併用した。317 名が検診を受け（受検率 35.1%）、*H. Pylori* 感染者は 14 名で、全員が治療を希望し、除菌治療を行った。除菌判定は治療終了 6～8 週後に尿素呼気試験で行い、成功率は 100%であった。副作用は 1 名（7.1%）に軟便・下痢を認めた。

※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

## （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

## （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<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>14)</sup>

編集：日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会

「提言 胃癌予防：B 青少年期」の項の概要

#### 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

解説 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。*H. pylori* 感染と確診された場合は、各地域の医療状況、年齢や体質に依存する除菌治療のベネフィットとリスク、本人や保護者の意向を考慮し、できるだけ早期の除菌治療が望ましい。なお、現時点では除菌治療は、小児には保険適用の範囲外である。

#### 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

解説 親になるまでに行う対策として、青少年期に除菌治療をすることは、家族内感染を予防し、次世代への感染対策として非常に有効で、わが国では再感染率も少ないことから確実性も高い。

(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

(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 >

効能・効果については以下の記載が適切と考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【効能・効果の設定の妥当性について】

◆小児の胃潰瘍・十二指腸潰瘍における *H. pylori* 除菌について、ランソプラゾールの使用実態を海外及び国内のガイドライン、文献、成書等により調査したところ、小児へのプロトンポンプインヒビター（以下、PPI）・アモキシシリン・クラリスロマイシンの3剤併用療法は、Evidence-based Guidelines From ESPGHAN、NASPGHAN<sup>34)</sup> 及び日本の「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、及び管理指針<sup>16)</sup>」においても高いエビデンスを根拠に *H. pylori* の除菌が推奨されている。国内外で広く用いられている実態があり、これらの疾患に対する本剤の臨床上的有用性は高く、上記の効能・効果は妥当であると判断した。

< 要望用法・用量について >

用法・用量については、以下の記載が適切と考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

〔体重 30 kg 以上 40 kg 未満の 12 歳以上の小児〕

通常、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の 12 歳以上の小児には、ランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回体重 1 kg あたり 7.5 mg（力価）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、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、通常、ランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

〔体重 30 kg 未満の 12 歳以上の小児〕

通常、体重 30 kg 未満の 12 歳以上の小児には、ランソプラゾールとして 1 回 15 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 1 kg あたり 25 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 1 kg あたり 7.5mg（力価）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、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、通常、ランソプラゾールとして 1 回 15 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 1 kg あたり 25 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg（力価）（体重 25 kg 以上の小児に限る）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

〔体重 40 kg 以上の 12 歳以上の小児〕

成人用量に準じる。

#### 【用法・用量の設定の妥当性について】

現在までに臨床試験成績及び臨床使用経験より、以下の知見が得られており、ランソプラゾールの用法・用量に関しては、要望内容のとおり用法・用量を設定することが適切と考える。文言については既に承認されている成人での用法・用量の記載に合わせたものとした。なお、ランソプラゾールと併用する他の製剤については、各製剤への開発要望が別途検討されていると考えられることから、本企业見解においては、要望内容のとおりとしている。

1) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（1）」で記載した報告<sup>35)</sup>では、「胃がん予防対策として中学・高校生に対して *H. pylori* 検診と除菌治療をおこなわれるようになってきた。」と記述があり、12 歳以上での使用が広まっている。また、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（4）」で記載した *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン<sup>14)</sup>では、「*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」とされており、検査精度の観点においても中学生（12 歳）以上の使用が望ましいと考えられる。

2) ランソプラゾールは米国で症候性胃食道逆流症及び逆流性食道炎の短期治療で小児適応を有しているが、その 1～11 歳児に対する承認用量は体重換算ではなく、体重で層別した固定用量（体重 30 kg 以下：15 mg/回、30kg 超：30 mg/回）であり、12 歳以上は成人と同一用量である。また、12～17 歳を対象にランソプラゾール 15 mg/日、又は 30 mg/日を 5 日間投与した海外の臨床試験では、その薬物動態及び薬力学的作用は成人と類似していた<sup>35)</sup>。*H. pylori* 除菌の補助におけるランソプラゾールの投与目的は、胃内 pH を上昇させて中性領域に近づけることである。成人の逆流性食道炎の治癒の用量が 30 mg/回、1 日 1 回であり、*H. pylori* 除菌の補助における用量が 30 mg/回、1 日 2 回であることから、米国での症候性胃食道逆流症及び逆流性食道炎の短期治療の体重別の用量、12

～17 歳を対象とした海外の臨床試験における薬物動態及び薬力学的作用を参考にする  
と、体重 30 kg 以下で 15 mg/回、30 kg 超で 30 mg/回を 1 日 2 回投与することで、除菌  
補助に必要な胃内 pH の上昇が可能であると推察される。なお、国内外の小児ガイドラ  
インで示されている除菌治療の PPI の用量は体重換算となっているが<sup>16)34)</sup>、現在発売さ  
れている PPI では、体重換算で投与可能な経口製剤はない。ランソプラゾールの経口製  
剤として、タケプロンではカプセル及び口腔内崩壊錠 (OD 錠) の 15mg 及び 30mg 含有  
製剤を販売しているが、脱カプセル及び OD 錠を粉砕して使用することを目的とした製  
剤ではない。

3) 欧州で 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オメプラゾ  
ールの承認用量は、欧米のガイドラインの推奨量とは異なり、体重換算になっておらず、  
15-30 kg でオメプラゾール 10 mg/回、31-40 kg でオメプラゾール 20 mg/回である。オメ  
プラゾールのヘリコバクター・ピロリ除菌に対する成人での承認用量は 20 mg/回であり  
ランソプラゾールのそれは 30 mg/回であることから、これらを基にした比例計算及び上  
述 2) から、1 回当たりのランソプラゾールの用量を 30 kg 未満で 15 mg、30 kg 以上で  
30 mg が妥当と考えた。この用量は国内外のガイドラインの 1 回当たりの推奨用量と一  
致していないが、用量に大きな隔たりは起こっていない<sup>16)34)</sup>。

4) 上述 2) のように、米国におけるランソプラゾールの 1～11 歳児に対する承認用量は  
体重換算ではなく、体重で層別した固定用量 (体重 30 kg 以下 : 15 mg/回、30 kg 超 :  
30 mg/回) であり、12 歳以上は成人と同一用量である。本邦において 5 歳及び 11 歳の  
体重の中央値は、それぞれ男で 18 kg、36 kg、女で 18 kg、37 kg とその差は約 2 倍と大  
きい。一方、12 歳及び 17 歳の体重の中央値は、それぞれ男で、42 kg、60 kg、女で 42 kg、  
51 kg とその増加は緩やかになり、成人の体重へと近づく。また、ランソプラゾール製  
剤として、タケプロンではカプセル又は OD 錠 (15mg 及び 30mg 含有製剤) のみであ  
ることから、比較的 low 体重も存在する 11 歳未満に固定用量を投与するよりも、成人の  
体重に緩やかに近づく 12 歳以上での投与に限定した方が望ましいと考える。なお、12  
歳の 3% タイル値は男で 30 kg、女で 31 kg であることから、12 歳以上であれば概ね 30kg  
以上の体重を有していると考えられる<sup>42)</sup>。

5) ランソプラゾール 60 mg/日投与時の安全性について、国内では「3. 要望内容に係る  
国内外の公表文献・成書等について (1)」で記載した報告<sup>41)</sup>から、*H. Pylori* 感染者 14  
例のうち、副作用として軟便・下痢が 1 例に見られた。海外では、7～17 歳の *H. Pylori*  
感染者 225 例のうち、副作用として、アレルギーが 23 例、悪心が 20 例、下痢が 11 例、  
味覚異常が 4 例に見られたが、重篤な副作用は報告されなかった<sup>36)</sup>。また、11 歳以下  
の症候性胃食道逆流症を有する 12 例のうち、副作用として血中ガストリン増加が 1 例  
に見られたが重篤な副作用はなかった<sup>37)</sup>。さらに、ランソプラゾールには光学異性体 (ラ  
ンソプラゾール 30 mg 投与後の R 体の AUC<sub>∞</sub> は S 体の 5 倍以上あり、S 体に比べ R 体が  
主となっている<sup>38)</sup>) があるが、海外では R 体のみである dexlansoprazole を用いた臨床

試験が実施されており、60 mg/日で 12～17 歳の被験者を対象に投与した試験における投与 7 日目の AUC<sub>tau</sub> の平均値は、5120 (ng h/mL)を示し<sup>39)</sup>、ランソプラゾールを 30 mg/日で 12～17 歳の被験者を対象に投与した試験における投与後 5 日目の AUC<sub>tau</sub> の平均値 2490 (ng h/mL)<sup>35)</sup>の 2 倍程度であったことから、同年代の被験者にランソプラゾールを 1 回 30 mg、1 日 2 回投与した際の AUC と同程度と考えられた。そこで、12～17 歳を対象に海外で実施された逆流性食道炎患者 62 例を対象として dexlansoprazole 60 mg/日を 8 週間投与した臨床試験における安全性を参照すると、副作用として、胸痛、傾眠、蕁麻疹がそれぞれに 1 例に見られた<sup>40)</sup>。これらで報告された副作用は、ランソプラゾールの安全性プロファイル上、いずれも既知の副作用であり、新たに認められた副作用はなかった。

#### <臨床的位置づけについて>

小児の胃潰瘍・十二指腸潰瘍における PPI・アモキシシリン・クラリスロマイシンの 3 剤併用（不成功例に対しては、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した 3 剤併用）の *H. pylori* 除菌は、Evidence-based Guidelines From ESPGHAN、NASPGHAN<sup>34)</sup>及び日本の「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<sup>16)</sup>」においても高いエビデンスを根拠に *H. pylori* の除菌が推奨されている。欧米も含めて標準的療法に位置づけられている実態があり、また、国内・海外で実施された臨床試験において、問題とされる副作用の発現は報告されていないことから、本剤の要望に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断できる。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

## 5. 備考

#### <その他>

現在、ランソプラゾールの剤形はカプセル及び OD 錠のみであり、小児に利便性の高い細粒等は販売されていない。

ランソプラゾールにおける *H. pylori* の除菌治療には、ランソプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンをパック化したランサップ 400（クラリスロマイシンの 1 日量 400 mg）、ランサップ 800（クラリスロマイシンの 1 日量 800 mg）<sup>43)</sup>、ランソプラゾール、アモキシシリン及びメトロニダゾールをパック化したランピオンパック<sup>44)</sup> が販売されている。これら薬剤は、固定用量のためすべての小児に用いることは適切ではないが、体重 30 kg 以上かつ 12 歳以上の小児に対しては、ランサップ 400、同 800、及びランピオンパックを服薬可能にしておくことは、患者の利便性の観点から有用であるとする。

#### 【妥当性について】

ランソプラゾールと併用する他の製剤については、各製剤への開発要望が別途検討されていると考えているが、現時点においては、下記のように考える。

- ・ランサップ 400、同 800

ランソプラゾール、アモキシシリンの用法用量は、本企業見解と同様である。要望書ではクラリスロマイシンは1回体重1 kgあたり7.5 mg（力価）であることから、30 kgの小児には1日あたり30 kg×7.5 mg/kg×2回=450 mg/日を投与することになる。450 mg/日は、ランサップ400に含まれるクラリスロマイシンの1日用量（400 mg）を超えていることから、体重30 kg以上かつ12歳以上の小児に対してランサップ400を使用することは問題ないとする。なお、体重40 kg以上かつ12歳以上の小児は、成人用量に準じることから、通常用量となるランサップ400に加え、必要に応じてランサップ800を使用することが可能となる。

・ランピオンパック

本製剤に含まれる用法用量は、本企業見解に記載した用法用量と同様であり、体重30 kg以上かつ12歳以上の小児に対して本剤を使用することは問題ないとする。

## 6. 参考文献一覧

- 1)\* 人口推計（平成26年10月1日現在）総務省統計局  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001132435>
- 2) Akamatsu T, Ichikawa S, Okudaira S, et al. Introduction of an examination and treatment for *Helicobacter pylori* infection in high school health screening. *J Gastroenterol.* 2011 Dec;46(12):1353-60.
- 3) 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集：表題 胃・十二指腸潰瘍  
著者名 今野武津子. 胃・十二指腸潰瘍
- 4) Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol.* 2004 Aug;39(8):734-8.
- 5) Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter.* 15:1-20. 2010
- 6) Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One.* 2013 Jul 4;8(7):e68833.
- 7) Choe YH, Kim SK, and Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child.* 2003 Feb;88(2):178.
- 8) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Matsuo T, Ito M, Takata S et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric

- cancer among Japanese. *Helicobacter*. 16:415-419, 2011.
- 12) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, et al. Serum anti *-Helicobacter pylori* antibody and gastric cancer among young adults. *Cancer* 75:2789-93, 1995.
  - 13) 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.
  - 14)\* *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 先端医学社
  - 15)\* 消化性潰瘍診療ガイドライン. 2015 年、日本消化器病学会編 南江堂
  - 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* 109 : 1297-1300, 2005
  - 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.
  - 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.
  - 19) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al.; 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*. 2008; 372: 392-397.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 24) 厚生労働省人口動態統計.
  - 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.
  - 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.
  - 27) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64:1353-67.
  - 28) Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children?

- Helicobacter. 2008;13: 278-81.
- 29) IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014 (IARC Working Group Reports, No. 8).  
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.ph>.
- 30) Asaka M, Kato M, and Graham DY.. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter*. 2010 Dec;15(6):486-90
- 31) Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer*. 2013;132:1272-6.
- 32) Asaka M, Kato M, and Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):1-8.
- 33) 代表加藤元嗣；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）
- 34) 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.
- 35)\* Final Study Report (M97-640). A Study to Evaluate the Effects of Lansoprazole 15 mg or 30 mg in Pediatric Subjects With Esophagitis.
- 36)\* ePoster M1122; Digestive Disease Week, DDW 2010. New Orleans, LA United States.
- 37)\* Final Study Report (M97-808). A Study to Evaluate the Effects of Lansoprazole in Pediatric Subjects With Esophagitis Treated for Eight to Twelve Weeks.
- 38)\* Kim KA, Shon JH, Park JY, et al. Enantioselective disposition of lansoprazole in extensive and poor metabolizers of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jul;72(1):90-9.
- 39)\* FINAL REPORT (T-P107-163) A Phase 1, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dexlansoprazole Modified Release Capsules (30 mg and 60 mg) in Adolescents with Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)
- 40)\* CLINICAL STUDY REPORT (TAK-390MR\_207). Dexlansoprazole Delayed-Release Capsules for Healing of Erosive Esophagitis and Maintenance of Healed EE and Relief of Heartburn in Adolescents.
- 41)\* 奥田 真珠美、菊地 正悟、間部 克裕 他. わが国における小児、若年者の *Helicobacter pylori* 除菌治療の実態と安全性.*Helicobacter Research* 2016; 20(2): 131-135
- 42)\* 学校保健統計調査（平成 27 年度）総務省統計局  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001070662&cycode=0>
- 43)\* ランサップ 400、同 800 添付文書 2015 年 12 月改訂（第 24 版）
- 44)\* ランピオンパック添付文書 2015 年 3 月改訂（第 10 版）
- \*企業見解で引用した参考文献