

(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	II-259
	成分名 (一般名)	ランソプラゾール
	販売名	タケプロン OD 錠 15mg・30mg タケプロンカプセル 15mg・30mg
	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 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。)	小児の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
	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回量で1日2回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1日2回1週間経口投与する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" 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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本邦小児の <i>H.pylori</i> 感染率は年齢と共に上昇し、10歳台で10～20%<sup>32)</sup>であり、十二指腸潰瘍の約80%、胃潰瘍の約40%は <i>H.pylori</i> 陽性である<sup>23)</sup>。両者において <i>H.pylori</i> 感染が関連することが統計学的に証明されている<sup>31)</sup>。みぞおちの痛み、はきけ、嘔吐、胸やけなどの潰瘍症状<sup>33)</sup>が現れる場合もあり、不登校・食思不振・貧血など二次的に小児の日常生活に及ぼす影響は著しいと考える。</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>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>一般的に成人では <i>H.pylori</i> の除菌療法として、第一にプロトンポンプ阻害剤とアモキシシリン、クラリスロマイシンの3剤併用療法（PAC療法）が実施されている。小児の胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるPAC療法の実施に関しては、イギリスの <b>British National Formulary for children(2011-2012年版)</b><sup>9)</sup>においてオフラベルでの適応が既に認められており、アメリカ・イギリス・ドイツ・フランス・カナダを含む海外ガイドライン<sup>1)10)12)29)30)</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>31)</sup>」においても、高いエビデンスを根拠にPAC療法が推奨されている現状があり、標準的療法に位置づけられていると考えられる。なお、PAC療法の不成功例に対しては、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した3剤併用療法（PAM療法）が同様に推奨されている。</p>
<p>備考</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)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		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		

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							
	①北米-欧州合同小児 GL-2011 <sup>1)</sup> (北米小児栄養消化器肝臓学会 : NASPGHAN 及び欧州小児栄養消化器肝臓学会 : ESPGHAN 作成)							
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)							
	①[推奨番号 12] <u>H.pylori 感染が陽性の胃・十二指腸潰瘍患者への除菌療法の実施を推奨する (推奨同意率: 100%、エビデンス:高レベル)</u>							
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)							
	①[推奨番号 17] <u>第一選択として、(1)プロトンポンプ阻害剤(PPI) + アモキシシリン + メトロニダゾール、(2)PPI + アモキシシリン + クラリスロマイシン、又は (3)ビスマス塩 + アモキシシリン + メトロニダゾールの 3 剤療法、又は(4)PPI + アモキシシリンを 5 日間、続けて PPI + クラリスロマイシン + メトロニダゾールを 5 日間連続投与する療法の四つの投薬法を推奨する (推奨同意率:100%、エビデンス:中レベル)</u> <u>投薬期間は 7 日から 14 日間とし、副作用、服薬遵守や経済性を考慮すること (推奨同意率 : 93%、エビデンス:中レベル)</u> 推奨する用量を下表に示す							
	<table border="1"> <tr> <td>小児における <i>H.pylori</i> 一次除菌の推奨用量</td> </tr> <tr> <td>(1)PPI(1-2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*</td> </tr> <tr> <td>(2)PPI(1-2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+クラリスロマイシン(20mg/kg/日)*</td> </tr> <tr> <td>(3)ビスマス塩(次サリチル酸ビスマス又は次クエン酸ビスマスを 8mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*</td> </tr> <tr> <td>(4) PPI (1-2 mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)を 5 日間投与後、PPI (1-2 mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)を 5 日間投与</td> </tr> <tr> <td>(注 1) 最大投与量 : アモキシシリン(2000mg/日)、メトロニダゾール(1000mg/日)、クラリスロマイシン(1000mg/日)</td> </tr> <tr> <td>(注 2) * : 1 日 2 分服し 10-14 日間投与</td> </tr> </table>	小児における <i>H.pylori</i> 一次除菌の推奨用量	(1)PPI(1-2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*	(2)PPI(1-2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+クラリスロマイシン(20mg/kg/日)*	(3)ビスマス塩(次サリチル酸ビスマス又は次クエン酸ビスマスを 8mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*	(4) PPI (1-2 mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)を 5 日間投与後、PPI (1-2 mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)を 5 日間投与	(注 1) 最大投与量 : アモキシシリン(2000mg/日)、メトロニダゾール(1000mg/日)、クラリスロマイシン(1000mg/日)	(注 2) * : 1 日 2 分服し 10-14 日間投与
小児における <i>H.pylori</i> 一次除菌の推奨用量								
(1)PPI(1-2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*								
(2)PPI(1-2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+クラリスロマイシン(20mg/kg/日)*								
(3)ビスマス塩(次サリチル酸ビスマス又は次クエン酸ビスマスを 8mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*								
(4) PPI (1-2 mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)を 5 日間投与後、PPI (1-2 mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)を 5 日間投与								
(注 1) 最大投与量 : アモキシシリン(2000mg/日)、メトロニダゾール(1000mg/日)、クラリスロマイシン(1000mg/日)								
(注 2) * : 1 日 2 分服し 10-14 日間投与								

		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>①（成人消化性潰瘍に対する除菌療法のメタ解析による有効性）Ford AC<sup>2)</sup> Leodolter A<sup>3)</sup>、（非除菌時の小児潰瘍再発）Drumm B<sup>4)</sup>、（小児消化性潰瘍患者での除菌効果）Shcherbakov PL<sup>5)</sup>、（小児消化性潰瘍の特徴）Dohil R<sup>6)</sup>、（3 剤療法の選択）Gottrand F<sup>7)</sup>（投与期間）Khurana R<sup>8)</sup></p>
		<p>備考</p>	<p>（検査についての推奨要旨）</p> <p>[推奨番号 7]  <i>H. pylori</i> 感染の初回診断は組織病理検査陽性＋迅速ウレアーゼ試験陽性、又は細菌培養検査陽性をもって行う（推奨同意率：100%、エビデンス：中レベル）</p> <p>[推奨番号 8 及び 9]      尿素呼気試験は <i>H.pylori</i> が除菌されたかを測定する信頼性の高い非侵襲的試験法である（推奨同意率：94%、エビデンス：高レベル）。糞中の <i>H.pylori</i> 抗原を検出する ELISA 法は <i>H.pylori</i> 除菌測定において信頼性の高い方法である（推奨同意率：86%、エビデンス：中レベル）</p> <p>[推奨番号 11]      除菌効果の測定は、PPI 投与終了後 2 週間以上後、そして、抗生物質投与後 4 週間以上後に生検法と非侵襲法（尿素呼気試験、糞試料を用いた ELISA 法）で実施することを推奨する（推奨同意率：100%、エビデンス：高レベル）</p>

	英国	ガイドライ ン名	<p>①北米-欧州合同小児 GL-2011<sup>1)</sup> (北米小児栄養消化器肝臓学会及び欧州小児栄養消化器肝臓学会作成)</p> <p>②BNF(British National Formulary) for children 2011-2012 年版<sup>9)</sup> (英国医学会、英国薬学会発刊)</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①米国の効能・効果欄①を参照</p> <p>②BNF for children *:45 頁、**:43 頁、***:46 頁</p> <p>「ランソプラゾール」 承認された適応には小児が入っていない。 [適応]* (オフラベルの適応として); 逆流性食道炎、多酸性胃症、十二指腸潰瘍・胃潰瘍 (NSAID 関連の潰瘍も含む)、嚢胞性線維症における膵酵素補充療法不応答性の脂肪吸収不全、<u>ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌** (オメプラゾール製剤が適切でない場合、使用してもよい)</u></p> <p>「オメプラゾール」 小児でのカプセル及び錠剤の適応は 12 歳以上の重度潰瘍性食道炎のみ [適応]*** (オフラベルの適応として); 逆流性食道炎、多酸性胃症、十二指腸潰瘍・胃潰瘍 (NSAID 関連の潰瘍も含む)、嚢胞性線維症における膵酵素補充療法不応答性の脂肪吸収不全、<u>ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>①米国の用法・用量欄①を参照</p> <p>②BNF for children 42 頁、*:46 頁、**:45 頁</p> <p>小児に対するオメプラゾールの「<u>ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌</u>」適応： <u>小児における除菌療法は専門医の管理下で実施すること。オメプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤を 1 週間投与する 3 剤療法を推奨する。アモキシシリンと比較しクラリスロマイシンやメトロニダゾールの耐性菌は多く存在し、また、治療中に耐性菌が発現する。この為、アモキシシリンとクラリスロマイシン投与を第 1 選択として実施し、この投与により除菌が失敗したときにはアモキシシリンとメトロニダゾールを使用する投与を行う。通常、胃酸分泌抑制薬を継続する必要はないが、潰瘍が大きい場合や出血や穿孔を伴う重篤な症例では 3 週間投与を継続する。ランソプラゾールの使用はオメプラゾールが適切でない場合に考慮して良い。</u></p>

			推奨用量を下表に示す																																	
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>年齢 (歳)</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">オメ プラ ゾー ル*</td> <td>1-12</td> <td>1-2mg/kg(最大 40mg)/回, 1回/日</td> </tr> <tr> <td>12-18</td> <td>40mg/回, 1回/日</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">アモキ シシ リン (AMPC)</td> <td rowspan="2">1-6</td> <td>250mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)</td> </tr> <tr> <td>125mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">6-12</td> <td>500mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)</td> </tr> <tr> <td>250mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">12-18</td> <td>1g/回, 2回/日 (CAM 併用 時)</td> </tr> <tr> <td>500mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">クラ リス ロマ イシ ン (CAM)</td> <td>1-12</td> <td>7.5mg/kg(最大 500mg)/ 回, 2回/日 (MNZ 併用時)</td> </tr> <tr> <td>12-18</td> <td>500mg/回, 2回/日 (MNZ 又は AMPC 併用時)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">メト ロ ニ ダ ゾ ー ル (MNZ)</td> <td rowspan="2">1-6</td> <td>100mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)</td> </tr> <tr> <td>100mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">6-12</td> <td>200mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)</td> </tr> <tr> <td>200mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">12-18</td> <td>400mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)</td> </tr> <tr> <td>400mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(参考 ; BNF for children に記載されたランソプラゾールの小児適応に対する用法用量**)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 体重 30kg 以下 : 経口で 1 日あたり 0.5-1mg/kg (最大 15mg) を午前中に投与</li> <li>● 体重 30kg 超 : 経口で 1 日あたり 15-30mg を午前中に投与</li> </ul>	薬剤	年齢 (歳)	用法・用量	オメ プラ ゾー ル*	1-12	1-2mg/kg(最大 40mg)/回, 1回/日	12-18	40mg/回, 1回/日	アモキ シシ リン (AMPC)	1-6	250mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)	125mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)	6-12	500mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)	250mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)	12-18	1g/回, 2回/日 (CAM 併用 時)	500mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)	クラ リス ロマ イシ ン (CAM)	1-12	7.5mg/kg(最大 500mg)/ 回, 2回/日 (MNZ 併用時)	12-18	500mg/回, 2回/日 (MNZ 又は AMPC 併用時)	メト ロ ニ ダ ゾ ー ル (MNZ)	1-6	100mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)	100mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)	6-12	200mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)	200mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)	12-18	400mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)	400mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)
薬剤	年齢 (歳)	用法・用量																																		
オメ プラ ゾー ル*	1-12	1-2mg/kg(最大 40mg)/回, 1回/日																																		
	12-18	40mg/回, 1回/日																																		
アモキ シシ リン (AMPC)	1-6	250mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)																																		
		125mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)																																		
	6-12	500mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)																																		
		250mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)																																		
	12-18	1g/回, 2回/日 (CAM 併用 時)																																		
		500mg/回, 3回/日 (MNZ 併用時)																																		
クラ リス ロマ イシ ン (CAM)	1-12	7.5mg/kg(最大 500mg)/ 回, 2回/日 (MNZ 併用時)																																		
	12-18	500mg/回, 2回/日 (MNZ 又は AMPC 併用時)																																		
メト ロ ニ ダ ゾ ー ル (MNZ)	1-6	100mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)																																		
		100mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)																																		
	6-12	200mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)																																		
		200mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)																																		
	12-18	400mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)																																		
		400mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)																																		
		ガイドラインの根拠論文	①米国のガイドラインの根拠論文欄①を参照 ②BNF for children に根拠論文の記載なし。																																	
		備考																																		

	独国	ガイドライ ン名	①北米-欧州合同小児 GL-2011 <sup>1)</sup> (北米小児栄養 消化器肝臓学会及び欧州小児栄養消化器肝臓学 会作成) ②ドイツ GL2009 <sup>10)</sup> (ドイツ消化器代謝性疾患 学会ほか作成)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	①米国の効能・効果欄①を参照 ②[VI章・推奨番号 11] <u>胃潰瘍や十二指腸潰瘍の小児でヘリコバクテ ー・ピロリ感染が確認された患者には除菌療法 を実施すべきである (推奨度：B、エビデンス： 2b、推奨同意率：95%以上)</u>
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	①米国の用法・用量欄①を参照 ②[VI章・推奨番号 16, 17] ヘリコバクター・ピロリ感染が確認された小児 の除菌療法には、 <u>プロトンポンプ阻害剤(PPI)と アモキシシリンと共に、抗生物質感受性試験の 結果を基に十分な高用量のクラリスロマイシン 又はメトロニダゾールを加えた 3 剤併用療法の 1 週間投与が第一選択 (推奨度：B、エビデンス： 2b、推奨同意率：95%以上)</u> <u>用量として、1 日にアモキシシリン 50mg/kg、 クラリスロマイシン及びメトロニダゾールが 20mg/kg を各 2 分服して投与すれば十分な高用 量とみなすことができる。投与期間を延長して も効果改善は期待できない。</u> <u>抗生物質感受性試験の結果がない場合、PPI+ア モキシシリン+クラリスロマイシン、PPI+アモ キシシリン+メトロニダゾール、又は PPI+ク ラリスロマイシン+メトロニダゾールを 1 から 2 週間投与する。この場合の薬剤の選択は、こ れら薬剤の服用経験や小児の出生国を考慮する こと (推奨度：B、エビデンス：2b、推奨同意 率：75-95%)</u>
		ガイドライン の根拠論文	①米国のガイドラインの根拠論文欄①を参照 ② (成人胃・十二指腸潰瘍の除菌療法メタ解析) Ford AC <sup>2)</sup> , Laine L <sup>11)</sup> 、(非除菌時の小児潰瘍再 発率) Drumm B <sup>4)</sup>
		備考	



仏国	ガイドライ ン名	①北米-欧州合同小児 GL-2011 <sup>1)</sup> (北米小児栄養 消化器肝臓学会及び欧州小児栄養消化器肝臓学 会作成)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	①米国の効能・効果欄①を参照
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	①米国の用法・用量欄①を参照
	ガイドライ ンの根拠論文	①米国のガイドラインの根拠論文欄①を参照
	備考	
加国	ガイドライ ン名	①北米-欧州合同小児 GL-2011 <sup>1)</sup> (北米小児栄養 消化器肝臓学会及び欧州小児栄養消化器肝臓学 会作成) ②カナダ小児 GL2005 <sup>12)</sup> (カナダ <i>H.pylori</i> 研究 グループ、カナダ消化器病学会など)
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	①米国の効能・効果欄①を参照 ②(引用：401頁：推奨番号1及び2の考察) 医師は、 <u>小児に対し、患者背景をもとに <i>H.pylori</i> 感染の検査や治療を選択することを推奨する。</u> 患者背景として出生国が胃癌の高リスク国(例 えば日本)か否か、又は人種などを考慮するこ と(同意及びエビデンス評価の記載なし)
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	①米国の用法・用量欄①を参照 ②[推奨番号12] <u>除菌療法の第1選択はPPI+2つの抗生物質(ク ラリスロマイシンと、アモキシシリン又はメト ロニダゾール)の1日2回投与(推奨同意率： 95%、エビデンス寄与：97%、エビデンス品質： 97%)</u>  [推奨番号13] 最適投与期間は14日間(推奨同意率：97%、エ ビデンス寄与：97%、エビデンス品質：97%)  注：同意及びエビデンスは5段階評価で評価さ れ各段階の%がGLに記載されている。本表で は本上位2段階の合計%を示す
	ガイドライ ンの根拠論 文	①米国のガイドラインの根拠論文欄①を参照 ②(3剤療法の選択に関して) Gottrand F <sup>7)</sup> 、(投 与期間14日の選択) Calvet X <sup>13)</sup>
	備考	

	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		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・書等の選定理由の概略等＞  
文献の検索方法

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：2011/11/24

①小児の胃・十二指腸患者におけるランソプラゾールを用いた *H.pylori* の除菌療法  
検索式：(gastric ulcer OR duodenal ulcer OR peptic ulcer) AND (child\* OR infant OR pediatric) AND Helicobacter pylori AND (eradication OR cure) AND lansoprazole

検索結果：13 件

内 4 件が除菌効果を検討する臨床試験であったが、胃・十二指腸潰瘍患者での検討は加藤ら<sup>14)</sup>が報告した 15 名の小児に対する 3 剤療法によるオープン試験のみであり、胃炎患者での検討が 2 件、また 1 件は疾患名が不明であった。また、小児患者におけるランソプラゾールの薬物動態や薬力学の総説が 2 件（Gibbons TE<sup>15)</sup>、Gremse DA<sup>16)</sup>）発表されていた。また、上記の検索式中の疾患名（胃潰瘍など）を gastritis（胃炎）に変更し、ランソプラゾールを用いた除菌療法の臨床試験を検索したところ、10 件が抽出された。この内 6 件が臨床試験であり、この中には 149 名の日本人小児患者を対象とした多施設共同後ろ向き試験（日本小児栄養消化器肝臓学会ランソプラゾール要望書の参考文献 7）が含まれていた。以上のランソプラゾールを対象とした検索から抽出された小児胃炎患者での除菌療法の臨床試験は 3 件（米国 Shashidhar H<sup>17)</sup>、イタリア Oderda G<sup>18)</sup>、トルコ）であった。

② その他のプロトンポンプ阻害剤と胃・十二指腸潰瘍の小児患者における *H. pylori* の除菌療法

検索式 : (gastric ulcer OR duodenal ulcer OR peptic ulcer) AND (child\* OR infant OR pediatric) AND Helicobacter pylori AND (eradication OR cure) AND (omeprazole OR esomeprazole OR rabeprazole OR pantoprazole)

検索結果 : 43 件

①の検索で抽出された文献を除くと、臨床試験は13件であったがほとんどが胃炎や消化器障害症状の患者であり、十二指腸潰瘍患者が含まれる臨床試験は3件(すべてPPIとしてオメプラゾールを使用)であった。2件は、3剤療法での除菌率を検討した比較的大きな試験であったが用量反応性を検討した試験(全394例)では除菌率の差異は認められていない。1件は治療例における再発を検討した試験であるが被験者のほとんどが成人であり小児は2例しか含まれていなかった。

2) オランダのエルゼビアサービス (Elsevier Science B.V.) が運営する EMBASE (1974～) を用い検索した。

検索日 : 2011/12/08

PubMed と同じ条件で検索し、同じ結果は除いて 29 件抽出した。

学会要望書の参考文献 8) (Khurana R<sup>8)</sup>) やガイドライン関連文献 (Dohil R<sup>6)</sup>) が抽出された。

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 : 2011/11/16

検索式

① “Helicobacter pylori ” or “*H.pylori* ” or ヘリコバクター

② 十二指腸潰瘍 or duodenal ulcer or 胃潰瘍 or gastric ulcer or 消化性潰瘍 or peptic ulcer

③ 乳児 or 小児 or 新生児 or 幼児 or infant or child or newborn or pediatric

④ (lansoprazole or ランソプラゾール or タケプロン) or (PPI or Proton pump)

① and ② and ③ and ④ : 24 件

① and ② and ③ : 277 件

以上の検索結果から要望内容に係わる文献を抽出し、以下に内容を説明する。また国内外の診療ガイドラインにおいて、要望内容に関連する項目の根拠となった文献の概要を記載する。

#### <海外における臨床試験等>

1) 「*H. pylori* 感染と小児十二指腸潰瘍の再発」 Drumm B<sup>4)</sup>ら

(北米-欧州合同小児 GL-2011 の引用文献番号 114、ドイツ GL2009 の引用文献番号 433)

*H.pylori* 感染と一次 (原発) 性十二指腸潰瘍や前庭部胃炎との間には相関があるが、*H.pylori* 感染と二次性胃炎や潰瘍との間には相関がない。一次性十二指腸潰瘍の小児患者の 2/3 は、H<sub>2</sub>拮抗剤の治療を行っても持続性又は再発性の症状を示す。*H.pylori* 感染は一次 (原発) 性十二指腸潰瘍を持った年長少年における慢性化の原因に大きく関与している可能性がある。成人においても、*H.pylori* 感染の十二指腸潰瘍患者は通常、慢性症状の病歴を持っており、また H<sub>2</sub>拮抗剤休薬後の再発率も高いとの報告がある。

2)「無作為化法によるオメプラゾールとラニチジンの3剤療法の比較試験」Shcherbakov PL<sup>5)</sup>ら (北米-欧州合同小児 GL 2011 の引用文献番号 115)

本文献は学会要望書中の(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の欄中の文献3)に相当

3)「無作為化二重盲検法によるオメプラゾール3剤療法と抗生物質のみの2剤療法との比較試験」Gottrand F<sup>7)</sup> (北米-欧州合同小児 GL-2011 の引用文献：番号 132)

本文献は学会要望書中の(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の欄中の文献4)に相当

4)「米国小児患者でのランソプラゾールの除菌効果の検討」Shashidhar H<sup>17)</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)

*H.pylori* 除菌の3剤療法を小児で実施した使用例が少なく、消化器症状を有する *H.pylori* 陽性の小児胃炎患者を対象に非ランダム化オープン試験を実施した。3剤療法として、ランソプラゾール 0.45mg/kg/日(最大量 30mg)を2分服、アモキシシリン 40mg/kg/日(最大量 2g)を2分服、及びクラリスロマイシン 250mg/日(10歳未満)、500mg/日(10歳以上)を2週間投与した。治療後内視鏡検査が行われた28例のうち、除菌成功例は15例(54%)であった。投与前に認められた嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振及び口臭は顕著に改善されていた。内視鏡診断でも胃炎状態は全例で改善した。軽度の副作用は25%の症例で認められた。

5)「無作為化二重盲検法によるランソプラゾール3剤療法と抗生物質のみの2剤療法との比較試験」Oderda G<sup>18)</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)

ランソプラゾール+アモキシシリン+チニダゾールの3剤投与群とプラセボ+アモキシシリン+チニダゾールの2剤投与群の効果の比較、及び除菌療法による症状軽減の長期効果の評価を目的とし実施された。対象は消化不良症状を持つ *H.pylori* 感染性胃炎の小児患者(8歳から14歳)で43名が組入れられた。試験はイタリアで多施設による無作為化二重盲検法により実施された。各薬剤を以下の用法・用量により7日間投与した。ランソプラゾール 15mg(体重20kg以下)及び30mg(20kg以上)を1日1回朝食前に投与し、アモキシシリン 50 mg/kg/日及びチニダゾール 20mg/kg/日は1日2分服で投与する。

*H.pylori* 感染は、試験前に鏡検法及び迅速ウレアーゼ法又は培養法で診断し、除菌療法前、除菌後6-8週目及び6ヵ月目に、尿素呼気法を行い除菌効果を測定した。

除菌療法6週間後における除菌率は、3剤療法が15例/22例(68.2%)、2剤療法が15例/21例(71%)、除菌療法6ヵ月後の除菌率は3剤療法が16/22(72.7%)、2剤療法が15/21(71%)であった。消化不良症状は除菌成功例でも失敗例でも同様に消失しており、両療法間に有意差は認められなかった。副作用は7例(3剤投与群6例、2剤投与群1例)で9件(下痢、頭痛、吐き気、眠気、めまい)発生したが、いずれも軽度であり投薬中止例はなかった。3剤及び2剤の1週間投与による除菌療法は同様な効果を示し、治療開始後すぐにほとんどの症例で症状が改善した。

6)「ベトナム小児患者でのランソプラゾール3剤療法の除菌効果の検討」Nguyen TVHら<sup>19)</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)

消化器系症状を持ち、*H. pylori* 感染陽性のベトナム人小児（年齢：3-15 歳、平均 8.6 歳）238 例を対象に無作為化二重盲検 2 群比較試験を実施し、クラリスロマイシン又はメトロニダゾールのどちらかを含むランソプラゾール 3 剤療法の除菌効果を比較した。本試験はスウェーデン（カロリンスカ大学）とベトナム（ハノイ医科大学）の医師により共同で実施された。試験薬を 2 週間投与し、用法・用量は、小児の体重により変更した。詳細を下表に示す

	メトロニダゾール群		クラリスロマイシン群	
	13-22kg	23-45kg	13-22kg	23-45kg
小児体重	13-22kg	23-45kg	13-22kg	23-45kg
ランソプラゾール	15mg, 1 回/日	15mg, 2 回/日	15mg, 1 回/日	15mg, 2 回/日
アモキシシリン	500mg, 2 回/日	750mg, 2 回/日	500 mg, 2 回/日	750mg, 2 回/日
メトロニダゾール	250mg, 2 回/日	500mg, 2 回/日		
クラリスロマイシン			250mg, 1 回/日	250mg, 2 回/日

割付表や試験薬包装、及び *H. pylori* 菌感染の測定（培養法、血清法、便中抗原法）はスウェーデンで実施された。

除菌率はメトロニダゾール群で 62.1%、クラリスロマイシン群で 54.7%と同等の効果が示された。体重 23kg 以上（除菌率：70.9%）の群は 22kg 以下（同：45.7%）の群に比べて高い除菌効果が示された。この体重差による除菌効果の差は、低体重群で用いたランソプラゾールやクラリスロマイシンが 1 日 1 回投与とした為か、あるいはより低体重群で多かった若い小児において菌耐性株保有者が多かった為かもしれない。投薬中止となった有害事象は発生しなかった。試験を終了した 233 例で多かった副作用は、頭痛（11.8%）、下痢（11.3%）、めまい（9.2%）、腹痛（8%）、悪心（5.9%）であり、両薬剤群間では差異が認められなかった。すべての副作用は軽度で短期に回復し、本試験中止に至ったものはなかった。

#### <日本における臨床試験等>

1) 「日本人小児の胃・十二指腸潰瘍患者に対するランソプラゾールの除菌効果と安全性及び潰瘍治癒の検討」 Kato S<sup>14)</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）

本試験は *H. pylori* に感染した小児の消化性潰瘍患者における 3 剤療法による除菌効果とその安全性、また除菌による潰瘍治癒の可能性の検討を目的とした。2 歳から 17 歳の日本人小児 15 例（胃潰瘍：5 例、十二指腸潰瘍：8 例、結節性胃炎のみ：2 例）を対象とし、比較群なしのオープン試験で実施された。用量は成人の用量を 40kg で除算し求め、1 回の投与当り、ランソプラゾール：0.75mg/kg（最大量 30mg）、アモキシシリン 25 mg/kg（最大量 1000mg）及びクラリスロマイシン 10 mg/kg（最大量 1000mg）を朝食後と夕食後に 1 日 2 回、7 日間投与した。*H. pylori* 感染は、培養法、ウレアーゼ法及び鏡検法で診断したが、細菌感受性試験は実施しなかった。除菌効果は、内視鏡による生検試料の培養法及び鏡検法と尿素呼気法の 3 試験法ですべて陰性の場合、除菌と判定した。投薬された 15 例中 13 例（87%）が除菌され、結節性胃炎の 3 歳と十二指腸潰瘍の 11 歳の患者では除菌に失敗した。副作用は 5 例（33%）で発生し、下痢（3 例）、異味（1 例）下痢と異味（1 例）であった。軟便や水様便が投与 2 日目から 5 日目に 4 例で発生したが、試験中又は投与終了後すぐに治まった。投薬中止例はなく、試験終了後の臨床検査値は正常であった。消化性潰瘍があった 13 例のうち 12 例は試験開始後数日以内に消化器症状が消失し、試験終了の 4-8 週後に実施した内視鏡検査により潰瘍が完治していた。持続する上腹部痛が残った 1 例は、本試験後も十二指腸潰瘍が残存しており、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した 3 剤療法を 2 週間実施し、続いて 4 週間のランソプラゾール投与を行った結果、この 6 週間の治療により除菌に成功し潰瘍の治癒を確認した。この 1 週間治療法は *H. pylori* 除菌法として安全で有効であり、小児での除菌療法として 2 週間治療法より妥当かもしれない。小児での潰瘍治癒は *H. pylori* 除菌と密接に相関しており、*H. pylori* が除菌されれば、追加治療は必要としないことを示している。

2) 「日本人小児胃・十二指腸潰瘍患者におけるオメプラゾールの2剤療法と3剤療法による除菌効果の比較」Kato S<sup>20)</sup>, (要望された医薬品の類薬を用い要望内容を検討した試験報告)

本試験の目的は *H.pylori* 感染が陽性で胃・十二指腸疾患を持つ小児患者での、オメプラゾールをベースとした3剤及び2剤療法の有効性と安全性の比較である。8歳から16歳の日本人小児患者22例(胃潰瘍:3例、十二指腸潰瘍:12例、結節性胃炎のみ:7例)を対象とした非盲検比較試験(最初の10例は2剤療法を、後の12例は3剤療法を実施)が行われた。消化性潰瘍患者15例のうち12例は結節性胃炎を併発していた。今回の用量は成人での高用量(20mgを1日2回投与)を参考に設定した。2剤療法群にはオメプラゾール0.6mg/kg(最大量20mg)とアモキシシリン30mg/kg(最大量1000mg)を朝食及び夕食後に1日2回、14日間投与した。3剤療法群には2剤療法の薬剤と共にクラリスロマイシン15mg/kg(最大量500mg)を同様に1日2回、14日間投与した。活動性潰瘍の患者は14日間の除菌療法後も、オメプラゾール0.6mg/kg(最大量20mg)を4週間投与した。内視鏡と生検検査は試験前と試験終了4週間後に実施し、個々の患者は6ヵ月以上のフォローアップを実施した。*H. pylori*感染の診断は、培養法、迅速ウレアーゼ法及び鏡検法で診断し、いずれかの方法で陽性の場合感染ありとした。6週目にすべての試験で陰性の場合には除菌されたと判定した。*H.pylori*除菌例は、2剤療法群では10例中7例(70%)で3剤療法群では12例中11例(92%)であった。活動性潰瘍の患者10例は、除菌療法開始後数日で症状が消失し、潰瘍も6週間の薬剤投与後には完治した。胃炎スコアは除菌成功例で有意に改善したが、不成功例では改善が認められなかった。服薬遵守も全患者で良好であった。23%の患者で副作用が報告された;2剤療法群:下痢(1例)、3剤療法群:金属味、口渇、下痢(計4例)。これらの副作用は軽度であり、投薬の中止は必要としなかった。臨床検査値も投薬中あるいは投薬後においても異常値は認められなかった。血清ガストリン値が、投与開始後、正常値の2-4倍まで上昇したが、3ヵ月以内に正常値に回復した。オメプラゾールをベースとした投与計画は、小児での*H.pylori*除菌において安全であり有効性に優れた治療法である。

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

### 1) メタ・アナリシス

① 「*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍患者に対する除菌療法」Ford AC<sup>2)</sup>(北米-欧州合同小児GL-2011の引用文献番号112、ドイツGL-2009年:引用文献番号142)

上記文献の筆者であるFord ACらが、2010年8月現在までの最新文献を加えて改訂した2011年版<sup>21)</sup>が発表されており、本改訂版の要旨を以下に示す:

#### (要旨)

2006年版から変更なく同じ結論となった。メタ解析の対象として抽出された文献は57文献である。主な解析は、短期の有効性評価としての潰瘍治癒効果の比較であり、もう一つは、長期の有効性評価として治癒した潰瘍の再発抑制効果を比較した。

「短期潰瘍治癒効果」:十二指腸潰瘍では、除菌療法は、抗潰瘍薬のみの治療と比較し、潰瘍の治癒率は優っており(34試験、3910例:潰瘍持続の相対リスク=0.66、95%信頼区間(CI), 0.58-0.76)、また無治療との比較でも優っていた(2試験、207例:潰瘍持続の相対リスク=0.37、95%CI, 0.26-0.53)。胃潰瘍では除菌療法と抗潰瘍薬との潰瘍治癒率の比較において有意差が認められなかった。

「長期潰瘍再発抑制効果」:十二指腸潰瘍における潰瘍再発抑制に関しては、除菌療法と抗潰瘍薬持続療法との比較において有意差が認められなかったが、無治療群との比較では優れた効果を示した(27試験、2509例:潰瘍再発の相対リスク=0.20、95%CI, 0.15-0.26)。胃潰瘍でも無治療群と比較し再発抑制効果が認められた(12試験、1476例:潰瘍再発の相対リスク=0.31、95%CI, 0.22-0.45)。

以上の解析から、1 週から 2 週間の *H. pylori* 除菌療法は、*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍に有効な治療法であると結論できる。

②「*H. pylori* 感染患者の治癒及び再発率：除菌療法試験のメタ解析」Leodolter A<sup>3)</sup> (北米・欧州合同小児 GL-2011 の引用文献番号 113)

胃潰瘍 (GU) と十二指腸潰瘍 (DU) の治療や再発抑制に対する除菌療法の効果の比較をメタ解析にて行った。MEDLINE (—1998 年) などのデータベースより文献を検索し、文献選択基準として、PPI 使用の除菌療法、GU と DU の双方を含む試験、1 年以上の再発観察などをもとに 24 論文を選択した。2102 例の患者の成績を用いて GU と DU における効果を比較した。除菌率は GU で 69.4% (95% CI, 66.1-72.8)、DU で 69.3% (95% CI, 66.8-71.7) であった。治癒率は GU で 87.4% (95% CI, 84.2-90.5)、DU で 92.5% (95% CI, 90.5-94.4) であった。

除菌療法 1 年後における潰瘍の無再発患者から寛解率を求めた。除菌療法による除菌成功患者 (非感染) において、寛解率は GU で 97.1% (95% CI, 95.1-99.1)、DU で 98% (95% CI, 96.9-99.0) となった。また除菌不成功 (感染) 患者においては、GU で 60.9% (95% CI, 52.9-69.8)、DU で 57.5% (95% CI, 50.1-64.8) となった。除菌率の GU と DU の比較において、統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比 1.23 ; 95% CI, 0.98-1.54)。また、再発 (寛解) 率も、除菌成功患者 (非感染者) 又は除菌不成功患者 (感染者) にかかわらず、GU と DU の間には統計学的な有意差が認められなかった。ただし治癒率は、不均質性のため比較しなかった。これらの成績から、*H. pylori* 除菌療法は胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対し同様の治癒効果を示すと結論できる。

③「*H. pylori* 除菌療法での 3 剤療法の短期療法と長期療法の比較のメタ解析」Calvet X<sup>13)</sup> (カナダ小児 GL2004 の引用文献番号 89)

PPI+クラリスロマイシン+ (アモキシシリン又はメトロニダゾール) からなる 3 剤療法の最適投与期間を設定するため、短期 (7 日間) と長期 (10-14 日間) における除菌効果の比較を、臨床試験成績に関する公表文献を用いたメタ解析によって実施した。本解析のため文献や学会講演要旨から 13 件の無作為化比較試験を抽出した。除菌率において 14 日投与は 7 日投与より有意に優れた効果を示したが、14 日投与対 10 日投与と 10 日投与対 7 日投与では、共に有意差はなかったが、より長期の投与群は治療効果が高い傾向を示した。

④「米国における潰瘍に対する *H. pylori* 療法の効果は誇張されていなかったか？」Laine L<sup>11)</sup> (ドイツ GL-2009 の引用文献番号 143)

北米の十二指腸患者に対する *H. pylori* 除菌療法による潰瘍再発に対する効果の評価のためメタ解析を実施した。臨床試験資料の収集は電子化データベース (1983 年以降)、学会抄録集及び医薬関連会社の未公開資料を使用した。北米で実施された *H. pylori* 感染した十二指腸潰瘍患者を対象とした無作為化二重盲検で、6 ヶ月以上の内視鏡診断など厳密にデザインされた臨床試験に関する 7 件の文献が抽出された。これら試験で用いられた薬剤 (抗菌薬以外) はオメプラゾールが 3 件とラニチジン・クエン酸ビスマスが 4 件であった。7 件の試験において、除菌療法を実施し除菌に成功した (非感染) 患者は、除菌療法後 6 ヶ月間の再発率が 8%~40% であり、除菌不成功 (感染) 患者では 43%~65% となった。7 件の試験において、再発率は感染患者と比べ非感染患者では低い値となり、そのうち 5

件では、有意な差が示された。7件のデータを集計し解析すると、感染患者に対する非感染患者のオッズ比は0.2 (95% CI, 0.13-0.31) であり、感染患者における6ヵ月間の再発率として56% (7件の試験成績より) を用いると、6ヵ月間に1患者の潰瘍再発を予防するために2.8患者 (NNT: Number needed to treat=2.8) が必要とされる。

⑤ 「メタ解析：小児における *H. pylori* 除菌療法の治療効果」 Khurana R<sup>8)</sup>  
(北米-欧州合同小児 GL-2011 の引用文献番号 7)

本文献は学会要覧書中の総説・メタ・アナリシス欄の1) 公表文献に相当

2) Peer-reviewed journal の総説

① 「(総説) 小児消化性潰瘍」 Dohil R<sup>6)</sup>

(北米-欧州合同小児 GL-2011 の引用文献番号 116)

本総説は小児消化性潰瘍を成人の潰瘍と比較し、更に潰瘍誘発性の環境や薬剤など (*H. pylori* を除く) を原因とする二次性潰瘍とそれ以外の一次性潰瘍に分け、それぞれの疫学、病理及び疾患症状や診療法について解説している。主な内容を以下に示す；小児の消化性潰瘍は、成人に比べ発症率はかなり低く、十二指腸潰瘍が胃潰瘍に比べて多い。ほとんどの一次性潰瘍は、8-17歳の年代で発症 (平均12歳) し、8-10歳以上の年代では成人と同様な症状を示す。*H. pylori* 感染の確認試験は、消化性潰瘍の存在をうかがわせる症状を持つ患者に対してのみ実施すること。治療は、カナダ及び欧州の小児ガイドライン (各々、1999年及び2000年) を参照し、*H. pylori* 感染した消化性潰瘍は除菌療法の対象となる。しかし、治療薬については、試験成績のエビデンスのレベルが低く、今後適切な試験の実施が望まれる。

② 「(総説) 小児におけるプロトンポンプ阻害剤の使用、薬物動態・薬力学・臨床効果」 Gibbons TE<sup>15)</sup>

本文献はMEDLINE (2001年末まで) 検索及び2001年の米国消化器系学会の年会アブストラクト調査からの文献を纏めた総説。1997-2001年までの文献をもとに、小児におけるオメプラゾール及びランソプラゾールの薬物動態、代謝や薬物相互作用、及び同じ薬剤による *H. pylori* 除菌や胃食道逆流症の臨床試験成績を整理し解説されている。

本総説で検討した小児における *H. pylori* 除菌に関する臨床試験での投与量\*は、ランソプラゾールが0.6-1.2mg/kg/日 (最大30mg/日) でオメプラゾールが0.5-1.5mg/kg/日 (最大40mg/日) であった。除菌率はそれぞれ56-87%と75-94%となった。酸が関与する消化器系疾患の治療にPPIが小児でも有効性との報告があるが、十分な検出力を持った比較試験は発表されていない。PPIは小児でも成人と同様に忍容性プロファイルが良いと思われるが、長期の忍容性試験が必要であり、また多施設共同試験も必要と結論している。

\*:参考として胃食道逆流症に関する臨床試験での投与量は、ランソプラゾールは0.73-1.66mg/kg/日 (最大30mg/日) でオメプラゾールは0.3-3.5mg/kg/日 (最大80mg/日) であった。

③ 「(総説) ランソプラゾールの薬物動態、薬力学と臨床応用」 Gremse DA<sup>16)</sup>

本総説はランソプラゾールの薬力学、薬物動態・代謝及び適応疾患での有効性と安全性・忍容性を解説している。小児 (66名; 年齢1-15歳) に15mg (体重30kg以下) 又は30mg (体



重 30kg 超)を 5 日間投与したとき、pH は投与前の 2.3-2.5 から 3.6-3.8 へ上昇し、pH 値が 3-4 以上となる時間が有意に延長した。消失半減期は成人の  $1.2 \pm 0.5$  時間に対し、 $0.7 \pm 0.5$  時間となった。12-17 歳では  $0.84-0.95$  時間となり成人と同様な値となった。

④「(総説) 小児の *Helicobacter pylori* 感染症」今野 武津子<sup>22)</sup>

(学会要望書に記載、追記)

本総説は小児の *H. pylori* 感染症について、疫学、適応疾患、感染診断法、除菌治療、除菌判定法について解説し、現時点での課題と対処法を提示した。

わが国の小児の *H. pylori* 感染率は 10% 前後であるが、年齢とともに上昇する。小児の十二指腸潰瘍の *H. pylori* 陽性率は 83% であり、思春期に多く見られる。内視鏡検査で十二指腸潰瘍の診断が確定したら直ちに酸分泌抑制薬投与を開始し、潰瘍からの出血が止まり内服が可能になれば *H. pylori* 感染診断確定後に除菌療法を行う。小児の胃潰瘍も除菌適応であるが、*H. pylori* 陽性率は 43% と報告され、成人より低率である。低年齢小児ではむしろストレスによる急性胃潰瘍が多い。

小児の除菌における注意点：5 歳未満の小児ではたとえ除菌に成功してもその後 *H. pylori* 再感染が高率で起きることが報告されているため通常は除菌治療を行わない。

⑤「(総説) The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease.」Kato S<sup>23)</sup>

小児の十二指腸潰瘍の *H. pylori* 陽性率は 83% であり、思春期 (10-16 歳) に多く見られる。対象は 283 例の日本人小児で、平均年齢は 11.5 歳であった。

*H. pylori* の感染の有無は生検により診断した。非結節性胃炎、結節性胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍症例の *H. pylori* 感染率はそれぞれ 28.8%、98.5%、83.0%、44.2% であった。10-16 歳の症例では十二指腸潰瘍及び胃潰瘍例に *H. pylori* 感染率が有意に高かった。9 歳以下の症例では疾患による感染率の差は統計学的に有意ではなかった。*H. pylori* 感染小児では胃潰瘍症例の 26.3%、十二指腸潰瘍症例の 74.7% に非結節性胃炎が認められ、感染率の差は統計学的に有意であった。*H. pylori* の感染は、貧血の有無と有意に相関した。

⑥「(総説) 幼児・学童への *Helicobacter pylori* 感染症の病態と治療」加藤晴一<sup>24)</sup>

*H. pylori* 感染は慢性胃炎、消化性潰瘍及び胃癌の主要な病原因子として確立している。*H. pylori* 陽性の十二指腸潰瘍は、初発・再発を問わず除菌治療が第一選択である。感染が証明されれば、除菌療法が適応となる。

診断法：

侵襲的検査法：組織検査、ウレアーゼ試験及び培養法

非侵襲的検査法：<sup>13</sup>C-尿素呼気試験、便中抗原検査、抗体検査

除菌治療法：

保険適用上は「小児に対する安全性は確立していない」とされている。したがって、小児の除菌治療を行う際は安全性を考慮し、実施の妥当性を検討する必要がある。

1 次除菌法：

プロトンポンプ阻害薬(PPI)と 2 種類の抗菌薬(アモキシシリンとクラリスロマイシン)を併用する 3 剤療法(PAC 療法)が標準的治療法である。

用量は成人量を最大量とし、7 日間投与する。

約 14% の症例で PAC 療法の副作用がみられるが、重篤な副作用は報告されていない

⑦「(総説)【小児の治療指針】 消化器 胃十二指腸潰瘍、*Helicobacter pylori* 感染症」青柳陽<sup>25)</sup>

小児において胃十二指腸潰瘍の頻度は高くはないが、容易には内視鏡検査を施行できないため確定診断に至らない症例が存在することが予想される。また、*H.pylori* 感染症は小児科医にとってはなじみが薄い、消化性潰瘍以外にも鉄欠乏性貧血、特発性血小板減少性紫斑病など様々な疾患の原因となるため、念頭において診察することが大切である。感染の確認には侵襲的検査法(検鏡法、ウレアーゼ試験、培養法)と非侵襲的検査法(尿素呼吸気試験、便中抗原検出法、血清抗体検査)がある。小児においては内視鏡検査の負担も考慮すると、非侵襲的検査法が第一選択となってくる。その際の単一検査としては、尿素呼吸気試験、便中抗原検査が推奨されている。しかし、消化管病変が疑われる場合は粘膜や病理所見での評価も必要となってくるため、内視鏡検査を施行することが望ましい。治療：*H.pylori* 感染の確認を行い、陽性であれば除菌療法を行う。陰性である場合、原因の除去、原疾患の治療を並行して行う。

*H.pylori* の除菌

除菌療法の適応は再感染の可能性を考慮して、原則として5歳以上とされている。適応疾患は胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、たん白漏出性胃症、鉄欠乏性貧血、慢性特発性血小板減少性紫斑病とされている。

小児においては、プロトンポンプ阻害薬にクラリスロマイシン、アモキシシリンの抗菌薬2剤を組み合わせる PAC 療法(7日間若しくは14日間)が一般的となっているが、無効例にはクラリスロマイシンの代わりにメトロニダゾールを使用した PAM 療法(14日間)を施行する(下表)。

*H. pylori* 除菌療法使用薬剤

	一般名	商品名	投与量(分2)
抗菌薬	クラリスロマイシン	クラリス	20mg/Kg/日 (最大量: 800mg/日)
	アモキシシリン	パセトシン	50mg/Kg/日 (最大量: 1500mg/日)
	メトロニダゾール	フラジール	10~20mg/Kg/日 (最大量: 1000mg/日)
プロトンポンプ阻害薬	オメプラゾール	オメプラール	1.0mg/Kg/日 (成人量: 40mg/日)
	ランソプラゾール	タケプロン	1.5mg/Kg/日 (最大量: 60mg/日)
	ラベプラゾール	バリエット	1.0mg/Kg/日 (最大量: 40mg/日)

注：顆粒が必要であればランソプラゾールを脱カプセルして使用  
錠剤内服可能であれば、オメプラゾール、ラベプラゾールの10mg錠やラベプラゾールの15mg錠を使用することもある

除菌療法後の維持療法は基本的には不要である。

(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>

1) Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition.(Richard E.Behrman)<sup>26)</sup>

*H.pylori* 感染があり、胃十二指腸潰瘍がある患者は治療を必要とする。推奨される小児の除菌治療の第一選択薬として抗菌薬2剤とプロトンポンプ阻害剤と記載されている。

小児の <i>H. pylori</i> 感染症において推奨される除菌治療		
薬剤	用量	治療期間
アモキシシリン	50mg/kg/日 分2	14日
クラリスロマイシン	15mg/kg/day 分2	14日
プロトンポンプ阻害薬	1mg/kg/day 分2	1ヵ月
又は		
アモキシシリン	50mg/kg/day 分2	14日
メトロニダゾール	20mg/kg/day 分2	14日
プロトンポンプ阻害薬	1mg/kg/day 分2	1ヵ月
又は		
クラリスロマイシン	50mg/kg/day 分2	14日
メトロニダゾール	20mg/kg/day 分2	14日
プロトンポンプ阻害薬	1mg/kg/day 分2	1ヵ月

出典：Gold BD, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;3:490-497<sup>29)</sup>

<日本における教科書等>

1) 今日の小児治療指針 第14版 東京：医学書院：2006 p.337-338<sup>27)</sup>

1970年刊行され、最新・最高の治療法を解説した治療年鑑の小児版（第15版は2012年2月発刊予定）。「広く、深く」知識を求められる小児科診療に必携の書とされる。

胃・十二指腸潰瘍の治療の実際例として以下の記述がある。

### 3. *H. pylori* 陽性潰瘍の治療

5歳未満の再感染率が高率であることより、原則として下記の新3剤併用療法の適応は、5歳以上である（ただし、小児へは保険適用なし）。

処方例（新3剤併用療法）

- (1) オメプラール 1.0mg/kg/日（最大 40 mg/日）または、  
タケプロン 1.5mg/kg/日（最大 60 mg/日）
- (2) サワシリン 50mg/kg/日（最大 2000 mg/日）
- (3) クラリス 20mg/kg/日（最大 800 mg/日）

以上の組み合わせを分2で7日間または14日間投与

2) 小児薬物療法ハンドブック 東京：中外医学社：2001 p.466<sup>28)</sup>

小児に対して薬を使用する際に必要な知識を実践的に解説した臨床書。

小児で用いられる消化器用薬の消化性潰瘍治療薬としてオメプラゾール、ランソプラゾールの記述がある。抗菌薬、抗真菌薬各論の資料として2000年、日本小児栄養消化器病学会の小児の *H. pylori* 除菌療法ガイドライン（案）より作成した「小児の *H. pylori* 除菌療法」を紹介している。

対象	原則として5歳以上で <i>H. pylori</i> 感染が証明されたもの
適応疾患	十二指腸潰瘍 胃潰瘍（難治性、再発性、合併症を伴うもの）
除菌療法	下記の3剤を7～14日間、分2（朝食後、夕食後）で服用する。

	①プロトンポンプインヒビター オメプラゾールまたは ランソプラゾール	1.0mg/kg/日（最大 40 mg/日） 1.5mg/kg/日（最大 60 mg/日）
	②アモキシシリン（AMPC）	50mg/kg/日（最大 2000 mg/日）
	③クラリスロマイシン（CAM）	20mg/kg/日（最大 800 mg/日）

注意事項：小児の除菌療法には現時点で保険適応がなく、患児と家族に次の点に関して十分な説明を行い承諾を得なければならない。

- ①必ず服用することが重要であり、1回でも欠かしたら除菌率は低下する。
- ②除菌成功率は100%ではないこと。70～90%程度である。
- ③除菌療法の副作用：下痢、嘔吐、味覚異常など
- ④再感染の可能性について

#### （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) 北米-欧州合同小児ガイドライン（GL）2011<sup>1)</sup>

北米小児栄養消化器肝臓学会（NASPGHAN）と欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN）はそれぞれ2000年に*H. pylori*感染の診療に関する小児GLを発表したが、2006年に、これらのGLの改訂を両学会が合同して行うこととした。本合意に基づき、両学会が設置した合同専門家グループにより、北米及び欧州を対象とした本GLが作成され発表された（2011年）。NASPGHANは、米国、カナダ及びメキシコにおける小児の消化器や肝臓の疾患を専門とする医師、1400名からなる学会（設立1972年）で、ESPGHANは、東欧を含む全欧州の小児の消化器や肝臓の疾患分野の専門医約500名からなる学会（設立1968年）である。

本改訂版は8つのデータベースから2009年12月までの文献を検索し、関連する文献を抽出後、エビデンスレベルを判定し推奨項目の作成に利用した。最終的に診断対象患者、使用する診断法、治療対象者、治療法と治療時期の分野に関して、計21件の推奨項目が設定された。

今回の要望内容に関連する、本GL中の推奨項目を以下に示す；

##### [推奨番号 12]

*H. pylori*感染陽性の胃・十二指腸潰瘍患者への除菌療法の実施を推奨する（推奨同意率：100%、エビデンス：高レベル）。

（推奨理由）

成人消化性潰瘍患者に対する*H. pylori*除菌療法が潰瘍疾患や反復出血性潰瘍の再発を有意に減少することが、複数のメタ解析により一貫して示されている<sup>2), 3)</sup>。小児消化性潰瘍患者における*H. pylori*感染者の再発率は高い<sup>4)</sup>。小児消化性潰瘍での無作為化比較試験により除菌療法の効果が確認されている<sup>5)</sup>。消化性潰瘍は成人と小児の間には病因や臨床所見に相違点<sup>6)</sup>があるが、小児でも除菌療法により*H. pylori*感染関連消化性潰瘍は再発が抑制されるとみなすことができる。

##### [推奨番号 17]

第一選択として、(1)プロトンポンプ阻害剤（PPI）＋アモキシシリン＋メトロニダゾール\*、(2)PPI＋アモキシシリン＋クラリスロマイシン、又は(3)ビスマス塩＋アモキシシリン＋メトロニダゾール\*の3剤療法、又は(4)PPI＋アモキシシリンを5日間、続けてPPI＋

クラリスロマイシン+メトロニダゾール\*を 5 日間連続投与する療法の四つの投薬法を推奨する（推奨同意率：100%、エビデンス：中レベル）。（\* GL 中にはイミダゾール類として記載されているが日本で承認されているメトロニダゾールを例示した）

（推奨理由）

抗菌薬 2 剤と PPI の 3 剤療法は初期の小児 GL 以降、第 1 選択として推奨されてきたが、小児での様々な療法を比較した試験は数が限られている。この様な状況下、オメプラゾール、アモキシシリンとクラリスロマイシンの 3 剤療法はアモキシシリンとクラリスロマイシンの 2 剤療法より除菌率が有意に優れていることが、多施設共同の無作為化二重盲検試験<sup>7)</sup>で確認された。

【推奨番号 19】

投薬期間は 7 日から 14 日間とし副作用、服薬遵守や経済性に注意すること（推奨同意率：93%、エビデンス：中レベル）。推奨する用量を次表に示す。

小児の <i>H. pylori</i> 除菌療法における推奨する 1 次療法の用量
(1)PPI (1–2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*
(2)PPI (1–2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+クラリスロマイシン(20mg/kg/日)*
(3)ビスマス塩(次サリチル酸ビスマス又は次クエン酸ビスマスを 8mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)*
(4) PPI (1–2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)を 5 日間投与後、PPI (1–2mg/kg/日)+アモキシシリン(50mg/kg/日)+メトロニダゾール(20mg/kg/日)を 5 日間投与
(注 1) 最大投与量：アモキシシリン(2000mg)、メトロニダゾール(1000mg)、クラリスロマイシン(1000mg)
(注 2) *：1 日 2 分服し 10 から 14 日間投与

（推奨理由）

成人で一次治療の長期の投与期間について、相反する成績が発表されている。小児でも、治療期間に関するメタ解析により、長期投与では除菌率は改善しないとの解析結果が出ていたが、最近、14 日投与により除菌率が改善するとの解析結果<sup>8)</sup>も発表された。これらの成績をもとに推奨する投与期間は 7 日間から 14 日間までとし、経済性、服薬遵守や副作用を考慮して投与期間を設定することとした。

## 2) 北米小児 GL2000<sup>29)</sup>

北米小児栄養消化器肝臓学会から 2000 年に発表された小児 GL。本 GL は欧州小児栄養消化器肝臓学会との合同改訂作業により上記 1) の北米-欧州合同小児 GL2011 に改訂された。

今回の要望内容に関連する、2000 年時点の推奨項目を以下に示す；

【推奨（文献 494 頁）】

内視鏡的に胃又は十二指腸潰瘍が診断され、組織病理学的に確認された *H. pylori* 感染を持つ小児に対し除菌療法の実施を推奨する。また、胃又は十二指腸潰瘍の病歴のある *H.pylori* 感染患者に対しても除菌療法を推奨する。X 線造影検査で明確な潰瘍が確認され、*H. pylori* 感染が非侵襲的あるいは侵襲的手法検査により陽性であった場合も除菌療法が適応となる。感染の確認は組織病理学的検査による菌の同定や培養法で行う。活動期の疾患において血清法は信頼性がない。

（推奨理由）

除菌療法は *H.pylori* 感染が確認され胃腸管疾患の症状のある小児に対して推奨される。ただし、小児において、*H.pylori* 感染を除菌療法の適応症として設定するために実施された無作為化比較試験結果はないが、現在入手可能なデータから上記の推奨が裏付けられる。

### 3) 欧州小児 GL2000<sup>30)</sup>

2000年に欧州小児栄養消化器肝臓学会から発表された小児 GL で、北米小児栄養消化器肝臓学会との合同改訂作業により 1) 北米-欧州合同小児 GL2011 を新たに発表した。今回の要望内容に関連する、2000年時点の合意項目を以下に示す；

[合意 (文献 212 頁) ]

- *H. pylori* 感染は十二指腸潰瘍と関連している
- 除菌療法は十二指腸潰瘍の長期治癒をもたらす
- 小児において、症状が器質的疾患を示唆する場合や、症状の重篤度が治療リスクを十分に妥当化できる場合のみ、*H. pylori* 検査や治療を検討すること
- 基質性疾患による消化器症状を持った小児患者の診断において、生検を含む上部消化管内視鏡検査は推奨される手法である
- 内視鏡で *H. pylori* 菌感染が確認された場合、患者に除菌を勧めること
- 小児患者での治療後、信頼性ある無侵襲試験法により除菌を確認すること (推奨理由)

上記合意に関し文献を引用した詳細説明なし

### 4) ドイツ GL2009<sup>10)</sup>

2009年にドイツ消化器代謝性疾患学会やドイツ小児消化器栄養学会などより発表された、*H. pylori* 感染と消化性潰瘍に関するガイドライン。対象は成人のみならず小児を含み、小児に関しても別途詳細な記述がされている。今回の要望内容に関連する、本 GL 中の推奨項目を以下に示す；

[VI 章・推奨番号 11]

胃潰瘍や十二指腸潰瘍の小児で *H. pylori* 感染が確認された患者には除菌療法を実施すること (推奨度：B、エビデンス：2b、推奨同意率：95%以上)

(推奨理由)

消化性潰瘍は *H. pylori* 感染の重篤な致死の可能性のある合併症で、小児において、プラセボ対照の比較臨床試験は、倫理面から許されていない。成人での介入試験において、除菌療法は消化性潰瘍の治癒や再発率に関し優れた有用性を示している<sup>2), 11)</sup>。除菌されない場合、*H. pylori* 感染性の潰瘍は再発しやすいことが報告されている<sup>4)</sup>。なお除菌療法では、療法後における除菌の確認が必要である。

[VI 章・推奨番号 16,17]

*H. pylori* 感染が確認された小児に対する除菌療法には、PPI とアモキシシリンと共に、抗生物質感受性試験の結果を基にした十分な高用量のクラリスロマイシン又はメトロニダゾールを加えた 3 剤併用療法の 1 週間投与が第一選択である (推奨度：B、エビデンス：2b、同意度：95%以上)。

用量として、1日にアモキシシリンが 50mg/kg、クラリスロマイシンとメトロニダゾールが 20mg/kg をそれぞれ 2 分服して投与すれば十分な高用量とみなすことができる。投与期間を延長しても効果改善は期待できない。

抗生物質感受性試験の結果がない場合、PPI+アモキシシリン+クラリスロマイシン、PPI

＋アモキシシリン＋メトロニダゾール、又は PPI＋クラリスロマイシン＋メトロニダゾールを 1 から 2 週間投与する。この場合の薬剤の選択は、これら薬剤の服用経験や小児の出生国を考慮し行うこと（推奨度：B、エビデンス：2b、推奨同意率：75-95%）。

#### 5) カナダ小児 GL2005<sup>12)</sup>

本 GH を作成した Canadian Helicobacter Study Group は消化器、小児科の専門医と共に基礎医学、細菌学の研究者及び一次医療医からなる学会で 1997 年よりコンセンサス会議を開催してきた。1999 年に小児の GL を発表し、2005 年に新規情報を加えた改訂版である本 GL を公表した。本 GL では推奨内容の同意度やエビデンスの品質や推奨内容への寄与の程度を GL 作成専門家が 5 段階で評価し、段階ごとの百分率が記載されている。下記推奨項目に関しては上位 2 段階の合計%を示す。

今回の要望内容に関連する、本 GL 中の推奨項目及び解説を以下に示す。

[引用：推奨番号 1 及び 2 に関する考察]

現在のエビデンスから、医師は、小児に対し、患者背景をもとに *H. pylori* 感染の検査や治療を選択することを推奨する。患者背景に関しては出生国が胃癌の高リスク国（例えば日本）か、又は人種などを考慮すること。（上記考察に対して同意度及びエビデンスの評価の記載なし）

（推奨理由）

カナダでは先住民や移民は小児の *H. pylori* 感染率が高いが、小児全体として感染率は低く、小児全体に検査や治療を広げることは妥当でなく医療経済的にも問題。

[推奨番号 12]除菌療法の第 1 選択は PPI＋2 つの抗生物質（クラリスロマイシンと、アモキシシリン又はメトロニダゾール）の 1 日 2 回投与

（推奨同意度：95%、エビデンス寄与：97%、エビデンス品質：97%）

[推奨番号 13]最適投与期間は 14 日間

（推奨同意度：97%、エビデンス寄与：97%、エビデンス品質：97%）

（推奨理由）

一件の無作為化二重盲検試験など、公開された小児の 72 試験成績を用いメタ解析を実施し（未発表）、また成人における推奨 1 次療法を参考に小児に対する治療法を推奨した。投薬期間は、現在も議論があるが、耐性菌の出現も考慮し、高除菌率が可能と思われる 14 日間とした。

#### 6) British National Formulary(BNF) for children, 2011-2012<sup>9)</sup>

BNF は英国医師会、英国薬学会から刊行されている医薬品集で英国内の保険医療システムの中で広く用いられている。編集は英国厚生省の専門家も参加した委員会が最新の情報を加えて改訂を行い年 2 回出版されている。小児用の医薬品に関しては BNF for children が発行されている。本書の特徴として、承認された適応以外の疾患、対象者や用法も BNF からのアドバイスとして「適応欄」に記載されており、承認された適応のみでは薬剤の使用が限られた小児領域における医師の臨床的必要性を満たしている。

今回の要望内容に関連する、本書中の推奨項目及び解説を以下に示す；

[効能・効果：BNF for children \*：45 頁、\*\*：43 頁、\*\*\*：46 頁]

・ランソプラゾール

小児に対する承認された適応はない

[適応]\*（訳注：オフラベルの適応として）；

逆流性食道炎、多酸性胃症、十二指腸潰瘍・良性胃潰瘍（NSAID 使用による潰瘍も含む）、嚢胞性線維症における腓醇素補充療法不応答性の脂肪吸収不全、ヘリコバクター・ピロリ

菌の除菌（オメプラゾール製剤が適切でない場合、使用してもよい） \*\*

・オメプラゾール

小児でのカプセル及び錠剤の承認された適応は 12 歳以上の重度潰瘍性食道炎のみ  
[適応]\*\*\*（訳注：オフラベルの適応として）

逆流性食道炎、多酸性胃症、十二指腸潰瘍・良性胃潰瘍（NSAID 関連の潰瘍も含む）、嚥下性肺炎の予防、Zollinger-Ellison 症候群、嚢胞性線維症における膵酵素補充療法不応答性の脂肪吸収不全、ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌

[用法・用量：BNF for children 42 頁、\*46 頁、\*\*45 頁]

オメプラゾール

*H. pylori* の除菌は胃潰瘍や十二指腸潰瘍の再発や再出血の危険性を抑制する。除菌療法開始前に、*H. pylori* 感染を確認すること。可能ならば内視鏡検査や生検実施時に、*H. pylori* 菌の抗菌薬感受性試験を実施すること。抗菌薬と酸抑制薬の併用は優れた除菌効果があり、再感染はまれである。抗生物質起因性大腸炎はまれな危険要因である。

小児における *H. pylori* 除菌療法は専門医の管理下で実施すること。オメプラゾール、アモキシシリンと共にクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの 3 剤を 1 週間投与する 3 剤療法を推奨する。アモキシシリンと比較しクラリスロマイシンやメトロニダゾールの耐性菌は多く存在し、また、治療中に耐性菌が発現する。このため、アモキシシリンとクラリスロマイシンの投与を第一選択として実施し、この投与により除菌が失敗したときにはアモキシシリンとメトロニダゾール投与を行う。通常、酸分泌抑制薬を継続する必要はないが、潰瘍が大きい場合や出血や穿孔を伴う重篤な症例では 3 週間投与を継続する。ランソプラゾールの使用はオメプラゾールが適切でない場合に考慮して良い。除菌の失敗は耐性菌や服薬の不順守によることが多い。

2 週間投与は 1 週間投与と比較し、高い除菌率となる可能性があるが、副作用が発生し易く、服薬順守が低下し全体として相殺される。2 週間の 2 剤（PPI と抗菌薬 1 剤）療法は除菌率が低く推奨しない。

推奨用量を下表に示す

薬剤	年齢（歳）	用法・用量
オメプラゾール*	1-12	1-2mg/kg(最大 40mg)/回, 1 回/日
	12-18	40mg/回, 1 回/日
アモキシシリン(AMPC)	1-6	250mg/回, 2 回/日 (CAM 併用時)
		125mg/回, 3 回/日 (MNZ 併用時)
	6-12	500mg/回, 2 回/日 (CAM 併用時)
		250mg/回, 3 回/日 (MNZ 併用時)
	12-18	1g/回, 2 回/日 (CAM 併用時)
		500mg/回, 3 回/日 (MNZ 併用時)
クラリスロマイシン (CAM)	1-12	7.5mg/kg(最大 500mg)/回, 2 回/日 (MNZ 又は AMPC 併用時)
	12-18	500mg/回, 2 回/日 (MNZ 又は AMPC 併用時)
メトロニダゾール(MNZ)	1-6	100mg/回, 2 回/日 (CAM 併用時)
		100mg/回, 3 回/日 (AMPC 併用時)
	6-12	200mg/回, 2 回/日 (CAM 併用時)
		200mg/回, 3 回/日 (AMPC 併用時)



	12-18	400mg/回, 2回/日 (CAM 併用時)
		400mg/回, 3回/日 (AMPC 併用時)

(参考 ; 本書に記載されたランソプラゾールの小児適応に対する用法用量\*\*)

- 体重 30kg 以下 : 経口で 1 日当り 0.5-1mg/kg (最大 15mg) を午前中に投与
- 体重 30kg 超 : 経口で 1 日当り 15-30mg を午前中に投与

<日本におけるガイドライン等>

1) 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 (2005 年 : 日本小児栄養消化器肝臓学会) <sup>31)</sup>

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の患者に対し、初発・再発を問わず除菌療法を治療の第一選択と推奨した。また活動性潰瘍においては、除菌治療後に PPI などの酸分泌抑制薬の投与を 1~2 ヶ月間行うことが望ましいと推奨している。

1 次除菌療法は PPI (ランソプラゾール又はオメプラゾール)、アモキシシリン及びクラリスロマイシンによる 3 剤併用療法 (PAC 療法) で行う。下表に示した 1 日用量を 7 日間、2 分服にて経口投与する (14 日間投与を推奨する意見もある)。約 14% の症例に下痢・軟便や味覚異常、又は悪心などの副作用がみられる。PAC 療法で除菌不成功になった症例に対しては、2 次除菌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 PPI + アモキシシリン + メトロニダゾールを 1 週間投与する PAM 療法が用いられ、下記表に示した用量を 2 分服にて経口投与する。

薬剤	一般名	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)
プロトンポンプ阻害薬 (PPI)	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

(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

1) 特記なし

(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>

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が妥当と考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

小児の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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

(1) 5 歳未満の再感染率が高率であることより、原則として 5 歳以上の小児を対象とする。

【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

実態を海外およ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、イギリスのBritish National Formulary for children(2011-2012年版)<sup>9)</sup>においてオフラベルでの適応が既に認められており、アメリカ・イギリス・ドイツ・フランス・カナダを含む海外ガイドライン<sup>1)10)12)29)30)</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>31)</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。

- ◆一般に、除菌成功後の再感染率は低く、5歳以上の小児では患者当たり約2%/年である。しかし、5歳未満の小児の再感染率は高いと報告されている<sup>31)34)35)</sup>。

### <要望用法・用量について>

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

#### 【用法・用量】

小児にはランソプラゾールとして1回0.75mg/kg、アモキシシリン水和物として1回25mg/kg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、ランソプラゾール60mg/日、アモキシシリン水和物1,500mg/日、クラリスロマイシン800mg/日を上限とする。

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、小児にはランソプラゾールとして1回0.75mg/kg、アモキシシリン水和物として1回25mg/kg（力価）及びメトロニダゾールとして1回5～10mg/kg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、ランソプラゾール60mg/日、アモキシシリン水和物1,500mg/日、メトロニダゾール1,000mg/日を上限とする。

#### 【設定の妥当性】

現在までに臨床試験成績および臨床使用経験より、以下の知見が得られており、上記用法・用量を設定することが適当と考える。

- ◆ランソプラゾールは米国・加国・豪国において、小児の胃食道逆流症(GERD)、びらん性食道炎、胃食道逆流疾患に対する承認（次頁参照）を取得しており、本剤の小児に対する安全性については十分な検討がなされている。

〔米国〕

#### PEDIATRIC DOSAGE :

Pediatrics: 12-17 yrs: Short-Term Treatment of Symptomatic GERD: Nonerosive GERD: 15mg qd for up to 8 weeks. EE: 30mg qd for up to 8 weeks. 1-11 yrs: Short-Term Treatment of Symptomatic GERD/EE: 15mg qd for up to 12 weeks. Titrate: May increase after 2 weeks of treatment if remain symptomatic. Max: 30mg bid. >30kg: 30mg qd for up to 12 weeks. Titrate: May increase after 2 weeks of treatment if remain symptomatic. Max: 30mg bid. Severe Hepatic Impairment: Consider dose adjustment. Take before eating (出典: Drugs@FDA PDR.net) .

〔加国〕

Pediatric GERD (erosive and non-erosive esophagitis) (1 to 17 years of age): PREVACID is indicated for treatment of erosive and non-erosive GERD in children, aged 1 to 17 years. The clinical trial treatment period did not extend beyond 12 weeks (出典: Health Canada) .

〔豪国〕

■ ZOTON® Capsules 15mg, 30mg, and Granules for Suspension 30mg  
Paediatric patients 1 to 17 years of age.

1. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease, including all grades of oesophagitis.
2. Healing of erosive oesophagitis

■ ZOTON® FasTabs 15 mg and 30 mg tablets

Paediatric patients 6 to 17 years of age.

1. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease, including all grades of oesophagitis.
2. Healing of erosive oesophagitis.

(出典：Therapeutic Goods Administration)

◆本邦で小児の胃・十二指腸潰瘍患者 15 例を対象に実施された臨床試験<sup>14)</sup>において、1 回の投与当たりランソプラゾール:0.75mg/kg(最大量 30mg)、アモキシシリン 25mg/kg(最大量 1,000mg) およびクラリスロマイシン 10mg/kg(最大量 400mg) を朝食後と夕食後に 1 日 2 回、7 日間用いられ、安全性に問題なく一定の有効性(除菌率 87%) が確認された。

◆小児における 1996~2003 年のヘリコバクター・ピロリ 3 剤併用除菌療法の効果についての後ろ向き解析で、PAC(PPI+アモキシシリン+クラリスロマイシン)療法としてランソプラゾール 1.0~1.5(mg/kg/日): 1 日最大投与量 60(mg/日) [オメプラゾールの場合 1.0~1.3(mg/kg/日): 1 日最大投与量 40(mg/日)]、アモキシシリン 40~60(mg/kg/日): 1 日最大投与量 2,000(mg/日)、クラリスロマイシン 20~24(mg/kg/日): 1 日最大投与量 1,000(mg/日)が 123 例に用いられたが、治療の中止が必要となる副作用の発現はなく、一定の有効性(除菌率 77.4%) が認められた(学会要望書の参考文献 7))。副作用は約 14%にみられており、内訳(複数回答)は下痢が 9%、味覚異常 5%、悪心 2%、そして皮疹 0.1%であった。重篤な副作用の報告はなく、治療を中止した例はなかった。

◆本邦で実施された小児の胃・十二指腸潰瘍患者 22 例を対象としたオメプラゾールの 2 剤療法と 3 剤療法による除菌効果を検討する試験<sup>20)</sup>において、オメプラゾールと共にアモキシシリン 30mg/kg(最大 1,000mg)、クラリスロマイシン 15mg/kg(最大量 500mg)が 1 日 2 回、14 日間用いられたが安全性に問題は認められなかった。

◆ランソプラゾールの薬力学、薬物動態・代謝等に関する海外報告<sup>16)</sup>において、小児(66 名:年齢 1-15 歳)に 15mg(体重 30kg 以下)又は 30mg(体重 30kg 超)を 5 日間投与したところ、消失半減期は成人の  $1.2 \pm 0.5$  時間に対して  $0.7 \pm 0.5$  時間であるが、両者で pharmacokinetics に差異は認められなかった。

◆投与期間に関して、投与期間の延長により除菌率の上昇は認められなかったとの報告がある<sup>8)</sup>。一方で、長期投与の方が高い治療効果を示したとの報告もなされている<sup>13)</sup>。本邦で承認されている成人でのヘリコバクター・ピロリ除菌に対しての PAC 療法における投与期間が 7 日間であることを勘案し、小児の投与期間も 7 日間と設定することが妥当であると判断した。

国内での使用実態、海外の主な試験成績及びガイドラインを踏まえ、体重換算あたりの投与量としてランソプラゾールとして 1 回 0.75mg/kg、アモキシシリン水和物として 1 回 25mg/kg(力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 10mg/kg(力価)、メトロニダゾールとして 1 回 5~10mg/kg(力価)が妥当であると判断した。抗菌剤の一日最大投与量に関して、北米-欧州合同小児 GL-2011<sup>1)</sup>ではアモキシシリン 2,000mg/日、クラリスロマイシン 1,000mg/日、メトロニダゾール 1,000mg/日、BNF for children<sup>9)</sup>ではアモキシシリン 1,500mg/日、クラリスロマイシン 1,000mg/日、メトロニダゾール 1,200mg/日、本邦の「小児期のヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針<sup>31)</sup>」では、アモキシシリン 1,500mg/日、クラリスロマイシン 800mg/日、メトロニダゾール 1,000mg/日が推奨されている。いずれの用量についても安全性に問題があるとの報告はなされていないが、各国の推奨用量の中で最も低用量である「アモキシシリン 1,500mg/日、クラリスロマイシン 800mg/日、メトロニダゾール 1,000mg/日」を採用することは妥当であると判断した。

### <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、イギリスの **British National Formulary for children**(2011-2012 年版)<sup>9)</sup>においてオフラベルでの適応が既に認められている。また、アメリカ・イギリス・ドイツ・フランス・カナダを含む海外ガイドライン<sup>1)10)12)29)30)</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>31)</sup>」においても高いエビデンスに基づいて要望内容が推奨されており、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る。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おらず、本剤の要望に対する有効性および安全性は、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錠剤のみであり、小児に利便性の高い細粒等は販売されていない。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Koletzko S, et al. Evidence-based Guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:230-243.
- 2) Ford AC, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003840.
- 3) Leodolter A, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol ther.* 2001; 15:1949-1958
- 4) Drumm B, et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics.* 1988; 82(3 Pt 2):410-4.
- 5) Shcherbakov PL, et al. A randomized comparison of triple therapy Helicobacter pylori eradication regimens in children with peptic ulcers. *J Int Med Res.* 2001; 29: 147-53.
- 6) Dohil R, Hassal E. Peptic ulcer disease in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000; 14: 53-73
- 7) Gottrand F, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of Helicobacter pylori in children with gastritis: A prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr.* 2001; 139: 664-8
- 8) Khurana R, Fishbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 523-536
- 9) British Medical Association. *BNF for children 2011-2012*, BMJ group. 2011, p42-p46
- 10) Fischbach W, et al. S3-guideline "helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease". *Z Gastroenterol.* 2009; 47: 1230-63
- 11) Laine L, Hopkins RJ, Girasch LS. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated. *Meta-analysis of*

- rigorously designed trials. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 1409-1415
- 12) Jones N, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-an evidence-based evaluation. Can J Gastroenterol. 2005; 19: 399-408.
  - 13) Calvet X et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 603-609
  - 14) Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, et al. Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating Helicobacter pylori in children. Helicobacter. 1998;3:278-82
  - 15) Gibbons TE, Gold BD, The use proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. Paediatr Drugs. 2003;5:25-40
  - 16) Gremse DA. Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses. Expert Opin Pharmacother. 2001; 2:1663-1670.
  - 17) Shashidhar H, A prospective trial of lansoprazole triple therapy for pediatric Helicobacter pylori infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30: 276-282.
  - 18) Oderda G, et al. Dual vs. triple therapy for childhood Helicobacter pylori gastritis: a double-blind randomized multicentre trial. Helicobacter. 2004; 9: 293-301.
  - 19) Nguyen TVH, et al. Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of H. pylori infection in Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial. Helicobacter. 2008;13:550-556
  - 20) Kato S, Takeyama J, Ebina K, et al. Omeprazole-based Dual and Triple regimens for Helicobacter pylori Eradication in Children. Pediatrics. 1997;100:E3
  - 21) Ford AC, Delaney B, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub4
  - 22) 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
  - 23) Kato S, The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol. 2004; 39: 734-738
  - 24) 加藤晴一, 幼児・学童への Helicobacter pylori 感染症の病態と治療, 小児科 : 2010;51:817-823
  - 25) 青柳陽, 【小児の治療指針】 消化器 胃十二指腸潰瘍、Helicobacter pylori 感染症, 小児科診療, 2010 : 73:620-622
  - 26) Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition.(R.E.Behrman), Elsevier Saunders, 2011, 1292-1293p
  - 27) 今日の小児治療指針 第14版 東京 : 医学書院 : 2006, 337-338p
  - 28) 小児薬物療法ハンドブック 東京 : 中外医学社 : 2001, 466p
  - 29) Gold BD, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:490-497
  - 30) Drumm B, et al. Helicobacter pylori Infection in Children: A Consensus Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:207-213
  - 31) 加藤一, 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
  - 32) Kato S, Okamoto H, Nishino Y, et al. Helicobacter pylori and TT virus in Japanese children. J Gastroenterol 2003 ; 38 : 1126-1130.
  - 33) 竹内義人、他 : 日本小児心身医学会 小児の心身症－総論 (6)消化性潰瘍

- 34) Kato S, Abukawa D, Furuyama N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:543-546
- 35) Rorland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology.* 1999;117:336-341