

## 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	アステラス製薬株式会社																															
要望された医薬品	要望番号	II-23																														
	成分名 (一般名)	アモキシシリン水和物 (JAN)																														
	販売名	パセトシン (協和発酵キリン株式会社) サワシリン (アステラス製薬株式会社) アモリン (武田薬品工業株式会社) アモペニキシン (ニプロファーマ株式会社)																														
	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 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。)	ランソプラゾールまたはオメプラゾール、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。  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプ阻害薬*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  lansoprazole</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>  omeprazole</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>一次除菌</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  amoxicillin</td> <td>50</td> <td>1,500</td> </tr> <tr> <td>  clarithromycin</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>二次除菌</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  amoxicillin</td> <td>50</td> <td>1,500</td> </tr> <tr> <td>  metronidazole</td> <td>10-20</td> <td>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*			lansoprazole	1.5	60	omeprazole	1.0	40	一次除菌			amoxicillin	50	1,500	clarithromycin	20	800	二次除菌			amoxicillin	50	1,500	metronidazole	10-20	1,000
		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																													
プロトンポンプ阻害薬*																																
lansoprazole	1.5	60																														
omeprazole	1.0	40																														
一次除菌																																
amoxicillin	50	1,500																														
clarithromycin	20	800																														
二次除菌																																
amoxicillin	50	1,500																														
metronidazole	10-20	1,000																														
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																															

<p>況</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない  <input type="checkbox"/> 承認済み      <input type="checkbox"/> 国内開発中止      <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし  (特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/> あり    <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)  小児の胃・十二指腸潰瘍では、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩がその適応を有しており、これによる治療が実施可能であることから、直ちに除菌すべき重篤性はないと考えられる。  また、HP 感染の有無に関わらず、1980～1988 年の 9 年間における国内小児の胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者は、それぞれ胃潰瘍 479 人・十二指腸潰瘍 747 人・併発 12 人と報告されており、近年の HP 感染率低下の中でその患者数は減少が認められている<sup>1) 2) 3) 4)</sup>。そのため、HP 感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍小児患者の症例集積は困難であると考えられる。  さらに、国内の全てのプロトンポンプ阻害薬は、小児に対する適応を有していない。  これらのことから、アモキシシリンを用いた HP 除菌に対する 3 剤併用療法の臨床試験実施は困難と考える。</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  <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)  <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  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)  本邦における小児の HP 感染率は 10% 前後とされ、公衆衛生の向上と家庭内感染の減少により小児の新規 HP 感染患者が減少することから、今後も感染率は低下していくと考えられている<sup>4) 5)</sup>。また、これらの小児患者の多くは無症状であり、合併症も認められない。一方で胃潰瘍・十二指腸潰瘍を有する小児患者では、胃潰瘍で約 40%、十二指腸潰瘍で約 80% 程度の HP 感染が認められたと報告されている<sup>6)</sup>。しかし、これらの小児患者において、小児胃癌等の長期予後を直ちに悪化させるとの報告はない<sup>1) 2) 7) 8)</sup>。また、小児の胃・十二指腸潰瘍では、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩が小児の適応を有しており、これによる治療が実施可能である。そのため、当該患者に対して、直ちに HP 除菌療法を適応すべき重篤性はないと考えられる。</p>

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</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>日本小児栄養消化器肝臓学会の <i>H.pylori</i> 除菌ガイドラインワーキンググループによる「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>9)</sup> によれば、5歳未満の患者に対しては、除菌の有用性を認めていない。また、胃潰瘍・十二指腸潰瘍を有する5歳以上の患者に対しては、今回要望を受けた用法用量による3剤除菌療法を推奨されているが、国内において、小児のHP除菌で承認を受けた薬剤は存在せず、また、プロトンポンプ阻害薬は小児に対する適応を有していない。そのため、小児のHP除菌療法は国内にないと考えられる。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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 checked="" 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に下線)									
	米国	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">販売名(企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名(企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	販売名(企業名)	承認なし								
効能・効果										
用法・用量										
備考										
英国	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">販売名(企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名(企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		
販売名(企業名)	承認なし									
効能・効果										
用法・用量										
備考										
独国	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">販売名:企業名:承認日</td> <td>           Amoxicillin STADA フィルムコート錠<sup>10)</sup> :            STADA : 1982年11月30日            Amoxicillin STADA 発泡錠<sup>10)</sup> :         </td> </tr> </table>	販売名:企業名:承認日	Amoxicillin STADA フィルムコート錠 <sup>10)</sup> : STADA : 1982年11月30日 Amoxicillin STADA 発泡錠 <sup>10)</sup> :							
販売名:企業名:承認日	Amoxicillin STADA フィルムコート錠 <sup>10)</sup> : STADA : 1982年11月30日 Amoxicillin STADA 発泡錠 <sup>10)</sup> :									

			<p>1995年3月16日 Amoxicillin STADA 経口懸濁液用散剤<sup>10)</sup> : 1995年9月26日</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>βラクタマーゼ非産生アモキシシリン感性（もしくはアンピシリン感性）グラム陽性菌及びグラム陰性菌が原因であり、様々な部位及び重症度の急性及び慢性の感染症のうち、経口投与治療が利用可能な以下の感染症の治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 耳鼻咽喉科領域の感染症（たとえば中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽頭炎）</li> <li>- 上下気道の感染症（百日咳を含む）</li> <li>- 腎臓及び尿路の感染症</li> <li>- 生殖器の感染症（淋病を含む）</li> <li>- 胆道の感染症</li> <li>- 消化管の感染症（アモキシシリン STADA® <b>200mg/4mL 経口懸濁液用散剤</b>は、さらに以下の用途に用いる：確定診断されたヘリコバクター・ピロリ感染症における3剤併用療法）</li> <li>- 皮膚・軟部組織の感染症</li> </ul> <p>アモキシシリン STADA® 1000mg 発泡錠及びアモキシシリン STADA® 200mg/4mL 経口懸濁液用散剤は、さらに以下の用途に用いる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 心内膜炎の予防</li> <li>- 腸チフス（慢性保菌者の除菌も含む）、フルオロキノロンが使用できない場合常に使用する</li> <li>- 骨炎、骨髄炎</li> <li>- リステリア症</li> </ul> <p>アモキシシリン STADA®を使用する際は、抗菌活性を有する有効成分の適正使用に関する国内及び国際的に認められたガイドラインを考慮すること。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>アモキシシリンの用量は、患者の年齢、体重及び腎機能、感染症の重症度及び部位、ならびに推定もしくは同定された病原菌に応じて適宜増減する。</p> <p>投与間隔はできるだけ等間隔にすること：1日3</p>

		<p>回投与の場合は、8時間ごと、1日2回投与の場合は、12時間ごとに投与する。</p> <p><b>成人、青年、及び体重が40 kgを超える小児（概ね12歳以上）</b>  <b>アモキシシリン STADA® 1000mg フィルムコート錠</b>  <b>アモキシシリン STADA® 1000mg 発泡錠</b>  成人、青年、及び体重が40 kgを超える小児に経口投与する場合は、アモキシシリン1日1500～3000 mgを3～4回に分けて投与する。1日用量を2分割（12時間おきに投与）してもよい。2分割する場合は、十分に高いアモキシシリンの血中濃度を維持するために、1日用量を高めに設定すること。</p> <p>重症の感染症に対しては、アモキシシリンの1日用量を4000～6000 mgまで増量することができる。</p> <p><b>アモキシシリン STADA® 200mg/4mL 経口懸濁液用散剤</b>  本剤のバイアルは、小児には開けにくいキャップがついている。このキャップは、下に押すと同時に時計と反対回りにねじって開けることができる。</p> <p>1箱には、以下の目盛がついた4 mLの計量スプーンが同梱されている：  1 mL（アモキシシリン50 mg相当）、2 mL（アモキシシリン100 mg相当）、及び4 mL（1杯、アモキシシリン200 mg相当）。</p> <p>計量スプーン1杯（4 mL）の調製済み懸濁液は、アモキシシリン200 mgに相当する。</p> <p>成人、青年、及び体重が40 kgを超える小児（概ね12歳以上）に懸濁液を投与する場合、推奨される1日用量はアモキシシリンとして1日1500～3000 mg、すなわち懸濁液3～4（～5）匙を1日3回である。1日用量を2分割（12時間おきに投与）してもよい。2分割する場合は、十分に</p>
--	--	---

		<p>高いアモキシシリンの血中濃度を維持するために 1 日用量を高めに設定すること。</p> <p>重症の感染症に対しては、アモキシシリンの 1 日用量を 4000～6000 mg まで増量することができる。</p> <p><b>体重 40 kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）</b>  小児には、適応症、疾患の重症度、病原菌感受性に応じて、体重 1 kg 当たりアモキシシリン 1 日 40～90 mg（1 日用量 3 g を上限とする）を 2～3 回に分けて投与する（下記の「推奨される特殊な用量」も参照のこと）。</p> <p>*PK/PD データによれば、1 日 3 回投与がより有効であることが示唆されている。したがって、1 日 2 回投与は高めの用量の場合にのみ推奨される。</p> <p>体重が 40 kg を超える小児には、通常の成人用量を投与する。</p> <p><b>アモキシシリン STADA® 1000mg フィルムコート錠</b>  アモキシシリン STADA®フィルムコート錠は嚙まずに服用するので、乳児及び概ね 6 歳以下の小児には適していない。これらの患者には、アモキシシリン STADA®の他の剤形が用意されている。</p> <p>表 1 を参照のこと。</p> <p><b>アモキシシリン STADA® 1000mg 発泡錠</b>  表 2 を参照のこと。</p> <p><b>アモキシシリン STADA® 200mg/4mL 経口懸濁液用散剤</b>  本剤のバイアルは、小児には開けにくいキャップがついている。このキャップは、下に押すと同時に時計と反対回りにねじって開けることができる。</p>
--	--	--

		<p>1 箱には、以下の目盛がついた 4 mL の計量スプーンが同梱されている：</p> <p>1 mL (アモキシシリン 50 mg 相当)、2 mL (アモキシシリン 100 mg 相当)、及び 4 mL (1 杯、アモキシシリン 200 mg 相当)。</p> <p>計量スプーン 1 杯 (4 mL) の調製済み懸濁液は、アモキシシリン 200 mg に相当する。</p> <p>体重 1 kg 当たりアモキシシリン 40～90 mg に基づいた用量設定の目安を後段の表に示す。用量決定の要因は患児の体重である。</p> <p>表 3 を参照のこと。</p> <p><b><u>推奨される特殊な用量</u></b></p> <p><b>扁桃炎</b></p> <p>体重 40 kg 以下の小児には、体重 1 kg 当たりアモキシシリン 1 日 50 mg を 2 回に分けて投与する。</p> <p><b>急性中耳炎</b></p> <p>ペニシリン低感受性肺炎球菌の感染率が高い地域では、国内／地域の推奨に従って投与する。</p> <p><b>初期のライム・ボレリア症（孤立性遊走性紅斑）</b></p> <p>体重 40 kg 以下の小児には、体重 1 kg 当たりアモキシシリン 1 日 50 mg を 3 回に分けて、14～21 日間投与する。</p> <p><b><u>確定診断されたヘリコバクター・ピロリ感染症の治療</u></b></p> <p><u>成人、青年、及び体重が 40 kg を超える小児（概ね 12 歳以上）には、アモキシシリン 1000 mg を他の抗生物質（通常クラリスロマイシンまたはメトロニダゾール）及びプロトンポンプインヒビター（たとえばオメプラゾール）との 3 剤併用で 1 日 2 回、7 日間投与する。</u></p> <p><u>体重 40 kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）には、</u>  <u>体重 1 kg 当たりアモキシシリン 1 日 50 mg (1</u></p>
--	--	---

			<p>日用量 2000 mg を上限とする) を 2 回に分けて (12 時間おきに投与) 7 日間投与する。他の抗生物質 (通常クラリスロマイシンまたはメトロニダゾール) 及びプロトンポンプインヒビター (たとえばオメプラゾール) との 3 剤併用で使用する。</p> <p>ヘリコバクター・ピロリの除菌は、薬剤投与終了後 4～6 週の時点で適切な検査を実施して確認する。</p> <p>除菌に失敗した場合には、再度治療を開始する前に胃粘膜生検を実施し、耐性の有無について調べること。</p> <p><b>女性の単純性尿路感染症の治療</b>  女性の単純性尿路感染症に対しては、アモキシシリン 3000 mg を 1 回経口投与することができる。</p> <p>単純性淋病に対しては、アモキシシリン 3000 mg 単独、または場合によってプロベネシドとの併用による単回投与の有効性が確認されている。</p> <p><b>心内膜炎の予防</b>  成人、青年、及び体重が 40 kg を超える小児 (概ね 12 歳以上) は心内膜炎の予防のために、体重と心内膜炎の発症リスクに応じて、外科的処置の 1 時間前にアモキシシリン 2000～3000 mg を服用する。</p> <p>心内膜炎の発症リスクが特に高い場合には、さらに処置後 6 時間後にアモキシシリン 3000 mg を経口投与するとよい。</p> <p>入院中の成人、青年、及び体重が 40 kg を超える小児 (概ね 12 歳以上)  これらの患者では、外科的処置 1 時間前にアモキシシリン 2000 mg、処置後 6 時間後に場合によっては他の抗生物質 (たとえばゲンタマイシン 1.5 mg/kg 静注) との併用でアモキシシリン 1000 mg を非経口投与することができる。</p>
--	--	--	--

体重 40 kg 以下の小児（概ね 12 歳以下）には、外科的処置の 1 時間前に体重 1 kg 当たりアモキシシリン 50 mg を経口投与する。

#### 腎不全患者

腎機能が著しく低下している患者（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 以下）では、アモキシシリンの用量を減量することが推奨される。クレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 以下の場合には、投与間隔を延長し、総用量を減量する。

体重が 40 kg 以下の小児における腎機能障害：

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量	投与間隔
> 30	通常 1 回 用量	調節の必要なし
10~30	通常 1 回 用量	12 時間(用量の 2/3 に相当)
< 10	通常 1 回 用量	24 時間(用量の 1/3 に相当)

#### 肝不全患者

肝機能が低下していても、腎機能が正常であれば用量の調整は必要ない。

#### 用法

##### アモキシシリン STADA® 1000mg フィルムコート錠

フィルムコート錠は噛まずに、十分量の液体（たとえば水グラス 1 杯）とともに服用すること。食事中に服用しても、アモキシシリンの吸収は影響を受けない。

##### アモキシシリン STADA® 1000mg 発泡錠

発泡錠は服用前にグラス 1 杯の水に入れ、攪拌し

て溶解させる。食事中に服用しても、アモキシシリンの効果は影響を受けない。

**アモキシシリン STADA® 200mg/4mL 経口懸濁液用散剤**

懸濁液を調製するには、バイアルの目印の線まで水道水もしくは炭酸を含まない飲料水を満たし、バイアルをしっかりと密封してよく振る。発生する泡が落ち着いたところで、再度水道水または炭酸を含まない飲料水をバイアルの目印の線まで満たす。こうして調製した懸濁液を使用する。使用にあたっては必ずバイアルをよく振り、発生する泡がなくなるまでしばらく放置すること。

**注意**

アモキシシリンは有効成分特有の香りがあるが、その強さはさまざまで、効果に影響はない。

**投与期間**

投与期間については、担当医が決定する。アモキシシリンは通常 7（～10）日間、症状消失後少なくとも 2～3 日間投与する（特殊な用量の項も参照のこと）。

*Streptococcus pyogenes*（β溶血性連鎖球菌）の感染症の治療においては、リウマチ熱、糸球体腎炎等の続発を防ぐためにアモキシシリンを最低 10 日間投与する必要がある。

表 1

小児の体重	年齢の目安	40 ～ 90 mg/kg 体重に相当するアモキシシリンの 1 日用量	フィルムコート錠の推奨用量/日
21～30 kg	6～10 歳	1200～2700 mg	1 日 3 回 1/2 錠（アモキシシリンとして 1500 mg）

31～40 kg	10～12 歳	3000 mg	1 日 3 回 1 錠 (アモキシシリンとして 3000 mg)
----------	---------	---------	----------------------------------

表 2

小児の体重	年齢の目安	40 ～ 90 mg/kg 体重に相当するアモキシシリンの 1 日用量	発泡錠の推奨用量/日
31～40 kg	10～12 歳	3000 mg	1 日 3 回 1 錠 (アモキシシリンとして 3000 mg)

表 3

小児の体重	年齢の目安	40～90 mg/kg 体重に相当するアモキシシリンの 1 日用量	計量スプーンの推奨匙数/日
5 kg 以下	3 カ月以下	200 ～ 450 mg	1 日 2 回 1/2 匙～1 匙 (アモキシシリンとして 200～400 mg)
6 ～ 7.5 kg	3～6 カ月	300 ～ 675 mg	1 日 3 回 1/2 匙～1 匙 (アモキシシリンとして 300～600 mg)
7.6 ～ 10 kg	6 ～ 12 カ月	400 ～ 900 mg	1 日 3 回 1 匙～1+1/2 匙 (アモキシシリンとして 600～900 mg)
11～15 kg	1～3 歳	600～1350 mg	1 日 2～3 回 2 匙 (アモキシシリンとして 800～1200 mg)

		16～20 kg	3～6 歳	800～1800 mg	1 日 3 回 2 匙～3 匙 (アモキシシリンとして 1200～1800 mg)	
		21～30 kg	6～10 歳	1200～2700 mg	1 日 2～3 回 4 匙 (アモキシシリンとして 1600～2400 mg)	
		31～40 kg	10～12 歳	3000 mg	1 日 3 回 5 匙 (アモキシシリンとして 3000 mg)	
	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。)	<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)						
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

追加報告なし

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

追加報告なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

追加報告なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

学会から提供されたガイドラインについて詳細情報を追加する。

1)

公表 文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000: 31; 490-497 <sup>11)</sup>
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
内容	<b>WHEN IS TREATMENT OF H. PYLORI INFECTION INDICATED?</b> Eradication therapy is recommended for children who have both known active H. pylori infection and symptomatic gastrointestinal disease. Known active H. pylori infection is defined as identification of the organisms by histopathologic examination or as a positive culture from endoscopic gastric biopsy. Serology is not a reliable test for active disease, because it may indicate past but not current infection with H. pylori. There are no randomized controlled trials in children that determine the precise clinical settings in which eradication therapy is indicated. Although additional studies in children are needed, the available evidence supports the following recommendations. <b>Duodenal and Gastric Ulcers</b> Eradication treatment is recommended for children who have a duodenal ulcer or gastric ulcer identified at endoscopy and H. pylori documented by histopathology. A prior history of duodenal or gastric ulcer disease is also an indication for treatment if active H. pylori infection is documented. If a definitive ulcer is present on contrast radiography (e.g., an ulcer crater is present), eradication therapy is indicated if either a noninvasive or invasivetest result is positive for H. pylori.

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
	mertnidazole	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
	mertnidazole	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

	<p>pus, an additional antibiotic: 50 mg/kg/day up to amoxicillin 1 g bid or tetracycline a 50 mg/kg/day up to 1 g bid or clarithromycin 15 mg/kg/day-500 mg bid</p> <p>5 ranitidine bismuch-citrate 1 tablet qid clarithromycin 15 mg/kg/day-500 mg bid metronidazole 20 mg/kg/day-500 mg bid</p> <p>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.</p>
--	---

<日本におけるガイドライン等>

1)

公表文献	日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005 <sup>9)</sup>
表題	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
著者名	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
学会名	日本小児栄養消化器肝臓学会 H.pylori 除菌ガイドラインワーキンググループ
要望内容に 関連する 項目	<p>3. 除菌療法の適応疾患</p> <p>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。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る。現時点で、再感染予防のために無症状の家族に除菌療法を行う妥当性はなく、実施すべきではない。</p> <p>1) <u>胃・十二指腸潰瘍。初発・再発を問わず、除菌療法が治療の第一選択である。活動性潰瘍では、除菌治療後プロトンポンプ阻害薬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。潰瘍の治癒確認は内視鏡検査で行い、検査時期は除菌判定も考慮し治療開始後 8 週間後が目安となる。</u></p> <p>2) 慢性胃炎。内視鏡検査と組織検査により診断する必要がある、a) 症状改善を期待し本人および両親が希望する、b) 胃粘膜の萎縮が証明される、c) 胃癌の家族歴を有する場合、特に除菌療法が考慮される。</p>

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

- 3) 胃 MALT リンパ種。*H.pylori* 感染が証明されれば、除菌療法を考慮する。除菌治療無効例には速やかに他の治療法を選択する。
- 4) 蛋白漏出性胃症。*H.pylori* 感染以外に原因が見出されない場合に実施する。
- 5) 鉄欠乏性貧血。鉄剤抵抗例や頻回再発例が適応である。実施に際しては、鉄の摂取不足のほか、内視鏡検査を含めた諸検査により消化管出血を除外する必要がある。
- 6) 慢性 ITP。コンセンサスが十分とは言えないが、治療抵抗性の症例あるいは無治療で経過観察中の症例（血小板数が正常化しない）における治療選択の一つと考えられる。病態解明のためにも可能であれば胃粘膜生検による病理学的検索と試料の保存を行う。また、治療選択・実施にあたっては血液専門医に相談することが望ましい。

#### 4. 除菌療法

現時点で、first-line 治療はプロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾールないしオメプラゾール）、アモキシシリンおよ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。ペニシリンやマクロライド系薬剤にアレルギーの既往を有する症例は除外する。一般に、治療期間は 7 日間であるが、小児においては 14 日間投与を推奨する意見もある。70-80% の除菌率が期待される。用量は成人のものを上限として、年齢や体重に合わせて決定する。おおよその目安（最大量）は、ランソプラゾール 1.5mg/kg/日（60mg/日）、オメプラゾール 1.0mg/kg/日（40mg/日）、アモキシシリン 50mg/kg/日（1500mg/日）、クラリスロマイシン 20mg/kg/日（800mg/日）で、分 2 投与する。約 14% の症例に下痢・軟便、味覚異常、あるいは悪心などの副作用がみられる。服薬コンプライアンスは除菌の成否に大きく影響するため、除菌成功を優先する場合軽度の副作用は治療の中止を意味しないが、出血性大腸炎など重篤な副作用に注意する。

除菌失敗の主な原因は、服薬コンプライアンスの不良ないし *H.pylori* 株のクラリスロマイシン耐性である。地域差があるが、本邦小児からの分離株におけるクラリスロマイシン耐性率は約 30% である。本邦においてクラリスロマイシン耐性率は最近増加傾向にある。*H.pylori* の培養による抗菌薬感受性試験は除菌レジメの決定に有用である。エビデンスが十分とは言えないが、PAC 療法の不成功例に対する second-line 治療として、PAC 療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾール（10-20mg/kg/日）に変更する 3 剤併用療法が有効である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

該当なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望の妥当性について>

「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>9)</sup>において、5歳未満の小児におけるHP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍の除菌療法は、再感染率の高さなどから、実施すべきではないとされているため、5歳未満への適応は妥当ではないと考える。

5歳以上の小児においても、HP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍の除菌療法は、高用量の抗生剤を中心とした多剤投与療法であるため、副作用の発現やコンプライアンス不良による治療脱落とそれに伴う除菌の失敗、耐性菌の増加などのリスクを伴う。これらのリスクは、治療対象が小児であることを考慮すると、成人よりも高いと考えられる。また、HP感染による小児胃癌等の発癌リスクの上昇は報告されておらず、成人におけるHP除菌と比較し小児では除菌実施の緊急性が低いと考えられる。以上の様に、小児の除菌療法に対するコンプライアンスの低さ及びそれに伴うリスク等を鑑みた場合、小児期のHP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者は、胃酸分泌抑制薬による潰瘍治療を優先し、成人後に除菌の可否を検討することも可能と考えられる。

<要望効能・効果について>

現時点におけるアモキシシリン耐性HPの感染率に関しては、日本・欧米ともに低いと報告されている<sup>12)</sup> エラー! 参照元が見つかりません。<sup>13)</sup> エラー! 参照元が見つかりません。<sup>1)</sup>。また、海外と日本の小児HP除菌療法に関する公表論文を比較すると、アモキシシリンを用いた3剤除菌療法による国内外の除菌率に大きな違いは認められていない<sup>14)~21)</sup>。

したがって、国内と海外のアモキシシリン耐性菌の発現状況に大きな違いが認められず、小児においてもアモキシシリンを用いた3剤除菌療法の除菌率に類似性が認められることから、本邦においてもHP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍小児患者のHP除菌を目的としたアモキシシリンの投与は可能であると考ええる。

<要望用法・用量について>

有効性の観点からは、アモキシシリン50mg/kg/日を用いた3剤除菌療法の有効性は海外及び日本でも確認されていることから、アモキシシリンのHP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍小児患者に対する有効な用法・用量は要望通り50mg/kg/日として問題ないと考ええる。

安全性の観点からは、国内の小児のHP感染を除く各種感染症領域において、アモキシシリンは現状でも80mg/kg/日まで投与が可能であり、安全性について大きな問題は生じていない。そのため、HP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍小児患者の除菌療法で要望されているアモキシシリン50mg/kg/日の安全性は問題ないと考ええる。

以上の通り、要望されたアモキシシリンの用法・用量は概ね妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

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ため、HP除菌療法の臨床的な意義は小さいと考える<sup>9)</sup>。

5歳以上の小児患者に関しては、HP感染による小児胃癌等の発癌リスクの上昇は報告されていないことと、小児の除菌療法に対するコンプライアンスの低さ及びそれに伴うリスク等を鑑みた場合、小児期のHP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍患者は胃酸分泌抑制薬による潰瘍治療を優先し、成人後に除菌の可否を検討することも可能と考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

今回要望されている、HP感染を有する胃潰瘍・十二指腸潰瘍小児患者へのアモキシシリン 50mg/kg/日の投与は妥当であると考えられることから、新たに実施すべき臨床試験はないと考える。

#### 5. 備考

<その他>

該当なし

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 豊田 茂. 胃炎・消化性潰瘍—小児の特徴と疫学. 小児内科. 2007;39(3):420-3
- 2) 並木 正義. 子どもの消化性潰瘍. 日本医師会雑誌. 1991;105(9):1476-80.
- 3) 島谷 智彦日本人若年者の H.pylori 感染と内視鏡所見の検討 21世紀日本人胃病変の推測 日本臨床 2005;63 増刊 11:167-171
- 4) 奥田 真珠美, H.pylori 感染率の減少により疾病構造は変化するのか? 小児科領域の疾患 Helicobacter Research 2004;8(6):528-531
- 5) S. Kato et al. Helicobacter pylori and TT virus prevalence in Japanese children. J Gastroenterol. 2003;38(12):1126-30.
- 6) Kato S, et al: The prevalence of Helicobacter pylori in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol. 2004;39(8):734-8.
- 7) 加藤 晴一. 治療 除菌法の進歩 小児の除菌法. 日本臨床. 2009; 67(12): 2311-2316
- 8) 加藤 晴一, 小児期 H.pylori 感染の疫学と臨床, 日本臨床, 2001;59(.2): 337-341
- 9) 加藤 晴一. 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
- 10) Amoxicillin STADA<sup>®</sup> 添付文書 (独国)、STADA pharm 社
- 11) 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
- 12) 和田真太郎, Helicobacter pylori の薬剤感受性試験法の検討と耐性株の出現状況. 感染症学雑誌 2003;77(4):187-194

- 13) Vincenzo De Francesco et al. Worldwide H. pylori Antibiotic Resistance: a Systematic Review. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010 Dec;19(4):409-14.
- 14) Behrens R, et al. Dual versus triple therapy of Helicobacter pylori infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child.*1999; 81: 68-70
- 15) Cadranel S, et al. Improvement of the eradication rate of Helicobacter pylori gastritis in children is by djunction of omeprazole to a dual antibiotherapy *Acta Paediatrica* 2007; 96: 82-86
- 16) Shcherbakov PL, et al. A Randomized Comparison of Triple Therapy Helicobacter pylori Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers. *J Intern Med Res* 2001; 29: 147-153
- 17) 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: 664-668
- 18) Ashorn M, et al. Symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 646-650
- 19) Faber J,et al. Treatment Regimens for Helicobacter pylori infection in children: Is in vitro susceptibility testing helpful. *J Pediatric Gastroenterol Neut.* 2005; 40: 571-574
- 20) Kato S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children:a retrospective multicenter study *J Gastroenterol* 2004; 39: 838–843
- 21) Khurana R et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25; 523–536