

(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	田辺三菱製薬株式会社																						
要望された医薬品	要望番号	II-59																					
	成分名 (一般名)	オメプラゾール																					
	販売名	オメプラゾン錠 10mg 及びオメプラゾン錠 20mg																					
	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。)	オメプラゾール(OMP)、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>15-30kg 未満</th> <th>30-40kg 未満</th> <th>&gt;40kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OMP</td> <td>10mg</td> <td>20mg</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>AMPC</td> <td>25mg/kg</td> <td>750mg</td> <td>1000mg</td> </tr> <tr> <td>CAM</td> <td>7.5mg/kg</td> <td>7.5mg/kg</td> <td>500mg</td> </tr> <tr> <td>MNZ</td> <td colspan="2">5mg/kg</td> <td>10mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>			15-30kg 未満	30-40kg 未満	>40kg	OMP	10mg	20mg	20mg	AMPC	25mg/kg	750mg	1000mg	CAM	7.5mg/kg	7.5mg/kg	500mg	MNZ	5mg/kg		10mg/kg
		15-30kg 未満	30-40kg 未満	>40kg																			
OMP	10mg	20mg	20mg																				
AMPC	25mg/kg	750mg	1000mg																				
CAM	7.5mg/kg	7.5mg/kg	500mg																				
MNZ	5mg/kg		10mg/kg																				
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)																						

企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本件は抗生物質の承認内容にも影響することからオメプラゾールの承認権者のみでの開発は困難である。
「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。)	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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 消化性潰瘍は焼けるような心窩部痛が症候であり、日常生活に影響を及ぼす。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 既に国内外のガイドラインに記載されており、欧州においては「4歳以上の小児及び思春期の患者において、抗生物質との併用によるヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療」の効能が承認されている。また、消化性潰瘍の存在が判明した患者では再発リスクを減らすためにヘリコバクター・ピロリを除菌すべきであるとの世界的なコンセンサスが得られており、国内の小児患者においても有用性が期待できると考える。
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 checked="" 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)	Losec (AstraZeneca)
		効能・効果	成人 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 十二指腸潰瘍の治療</li> <li>● 十二指腸潰瘍の再発予防</li> <li>● 胃潰瘍の治療</li> <li>● 胃潰瘍の再発予防</li> <li>● 適切な抗生物質との併用による、消化性潰瘍におけるヘリコバクターピロリ (H.ピロリ) の除菌</li> <li>● NSAID 起因性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療</li> <li>● リスク患者における NSAID 起因性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防</li> <li>● 逆流性食道炎の治療</li> <li>● 逆流性食道炎治癒後の長期管理</li> <li>● 症候性胃食道逆流症の治療</li> <li>● Zollinger-Ellison 症候群の治療</li> </ul> 小児 <i>年齢 1 歳以上、体重 10kg 以上の小児</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 逆流性食道炎の治療</li> <li>● 胃食道逆流症における胸やけ及び呑酸の対症療法</li> </ul> <u>4 歳以上の小児及び思春期の患者</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>抗生物質との併用による H.ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療</u></li> </ul>

		<p>用法・用量</p>	<p>成人の用量</p> <p><i>十二指腸潰瘍の治療</i>  活動性の十二指腸潰瘍患者における推奨用量は、Losec 20 mg1 日 1 回である。ほとんどの患者では 2 週間以内に治癒がみられる。初期治療で十分治癒しなかったと思われる患者については、さらに 2 週間投与するが、通常この期間中に治癒がみられる。治療効果不良の十二指腸潰瘍患者には Losec 40 mg1 日 1 回が推奨される。この場合通常、4 週間以内に治癒がみられる。</p> <p><i>十二指腸潰瘍の再発予防</i>  H.ピロリ陰性、又は H.ピロリ除菌が不可能な患者における十二指腸潰瘍の再発予防のための推奨用量は、Losec 20 mg1 日 1 回である。患者によっては本剤 10mg1 日 1 回で十分である場合もある。治療が奏功しなかった場合、用量を 40mg に増量してもよい。</p> <p><i>胃潰瘍の治療</i>  推奨用量は Losec 20mg1 日 1 回である。ほとんどの患者では 4 週間以内に治癒がみられる。初期治療で十分治癒しなかったと思われる患者については、さらに 4 週間投与するが、通常この期間中に治癒がみられる。治療効果不良の胃潰瘍患者には Losec 40 mg1 日 1 回が推奨される。この場合通常、8 週間以内に治癒がみられる。</p> <p><i>胃潰瘍の再発予防</i>  治療効果不良の胃潰瘍患者における再発予防の推奨用量は Losec 20mg1 日 1 回である。必要に応じて Losec 40mg1 日 1 回まで増量してもよい。</p> <p><i>消化性潰瘍における H. ピロリ除菌</i>  H. ピロリ除菌に際しては、患者ごとの薬剤に対する忍容性を考慮し、各国、各地域、各</p>
--	--	--------------	--

			<p>地方の耐性パターンと治療ガイドラインに従って抗生物質を選択すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Losec 20mg+クラリスロマイシン 500mg+アモキシシリン 1000mg をそれぞれ 1 日 2 回 1 週間、又は</li> <li>● Losec 20mg+クラリスロマイシン 250mg (あるいは 500mg) +メトロニダゾール 400mg (又は 500mg 又はチニダゾール 500mg) をそれぞれ 1 日 2 回 1 週間、又は</li> <li>● Losec 40mg 1 日 1 回をアモキシシリン 500mg、メトロニダゾール 400mg (もしくは 500mg 又はチニダゾール 500mg) と併用。いずれの抗生物質も 1 日 3 回とし、1 週間投与。</li> </ul> <p>いずれのレジメンにおいても、患者が依然として H. ピロリ陽性である場合は、治療を繰り返してもよい。</p> <p><i>NSAID 起因性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療</i></p> <p>NSAID 起因性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍における推奨用量は Losec 20mg 1 日 1 回である。ほとんどの患者では 4 週間以内に治癒がみられる。初期治療で十分治癒しなかったと思われる患者については、さらに 4 週間投与するが、通常この期間中に治癒がみられる。</p> <p><i>リスク患者における NSAID 起因性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防</i></p> <p>リスク患者 (年齢 60 歳超、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の既往、上部消化管出血の既往) における NSAID 起因性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防のための推奨用量は Losec 20mg 1 日 1 回である。</p> <p><i>逆流性食道炎の治療</i></p> <p>推奨用量は Losec 20mg 1 日 1 回である。ほと</p>
--	--	--	--

			<p>んどの患者では 4 週間以内に治癒がみられる。初期治療で十分治癒しなかったと思われる患者については、さらに 4 週間投与するが、通常この期間中に治癒がみられる。</p> <p>重度の食道炎の患者には Losec 40mg1 日 1 回が推奨される。この場合通常 8 週間以内に治癒がみられる。</p> <p><i>逆流性食道炎治癒後の長期管理</i>  逆流性食道炎治癒後の長期管理における推奨用量は Losec 10mg1 日 1 回である。必要に応じて、Losec 20～40mg1 日 1 回まで増量してもよい。</p> <p><i>症候性胃食道逆流症の治療</i>  推奨用量は Losec 20mg/日である。患者によっては 10mg/日で奏功する場合もあることから、患者ごとの用量調節を検討すること。  Losec 20mg/日の 4 週間投与で症状が管理できない場合、追加の検査を実施することが推奨される。</p> <p><i>Zollinger-Ellison 症候群の治療</i>  Zollinger-Ellison 症候群においては患者ごとに用量を調節し、臨床的に必要である限り治療を継続すること。初回推奨用量は Losec 60mg/日である。重度の患者及び他の治療で効果不十分な患者は、本剤で効果的に管理されてきており、患者の 90% 以上が Losec 20~120mg/日の用量で維持されている。Losec 80mg/日を超える場合は、1 日 2 回の分割投与とすること。</p> <p>小児用量  年齢 1 歳以上、体重 10kg 以上の小児  <i>逆流性食道炎の治療</i>  胃食道逆流症における胸やけ及び呑酸の対症療法</p> <p>推奨用量は以下の通りである。</p>
--	--	--	--

			<table border="1"> <tr> <th>年齢</th> <th>体重</th> <th>用量</th> </tr> <tr> <td>1 歳以上</td> <td>10~20kg</td> <td>10mg1 日 1 回。必要に応じて 20mg1 日 1 回に増量可。</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上</td> <td>20kg 超</td> <td>20mg1 日 1 回。必要に応じて 40mg1 日 1 回に増量可。</td> </tr> </table> <p>逆流性食道炎：投与期間は 4~8 週間。</p> <p>胃食度逆流症における胸やけ及び呑酸の対症療法：投与期間は 2~4 週間。2~4 週間の投与後、症状が管理できない場合は、追加の検査を実施すること。</p> <p><u>4 歳以上の小児及び思春期の患者</u></p> <p><u>H. ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療</u></p> <p><u>適切な併用療法の選択にあたり、菌耐性、投与期間（通常 7 日、14 日までの場合もあり）、及び抗生物質の適正使用に関する国、地域、地方の公式なガイダンスを考慮に入れること。</u></p> <p><u>治療は専門医の管理の下に行うこと。</u></p> <p><u>推奨用量は以下の通りである。</u></p> <table border="1"> <tr> <th>体重</th> <th>用量</th> </tr> <tr> <td>15~30kg</td> <td>抗生物質 2 剤と併用： Losec 10mg、アモキシシリン 25mg/kg（体重）、クラリスロマイシン 7.5mg/kg（体重）の 3 剤を同時に 1 日 2 回 1 週間服用。</td> </tr> <tr> <td>31~40kg</td> <td>抗生物質 2 剤と併用： Losec 20mg、アモキシシリン 750mg、クラリスロマイシン 7.5mg/kg（体重）の 3 剤を 1 日 2 回 1 週間服用。</td> </tr> <tr> <td>40kg 超</td> <td>抗生物質 2 剤と併用： Losec 20mg、アモキシシリン 1g、ク</td> </tr> </table>	年齢	体重	用量	1 歳以上	10~20kg	10mg1 日 1 回。必要に応じて 20mg1 日 1 回に増量可。	2 歳以上	20kg 超	20mg1 日 1 回。必要に応じて 40mg1 日 1 回に増量可。	体重	用量	15~30kg	抗生物質 2 剤と併用： Losec 10mg、アモキシシリン 25mg/kg（体重）、クラリスロマイシン 7.5mg/kg（体重）の 3 剤を同時に 1 日 2 回 1 週間服用。	31~40kg	抗生物質 2 剤と併用： Losec 20mg、アモキシシリン 750mg、クラリスロマイシン 7.5mg/kg（体重）の 3 剤を 1 日 2 回 1 週間服用。	40kg 超	抗生物質 2 剤と併用： Losec 20mg、アモキシシリン 1g、ク
年齢	体重	用量																		
1 歳以上	10~20kg	10mg1 日 1 回。必要に応じて 20mg1 日 1 回に増量可。																		
2 歳以上	20kg 超	20mg1 日 1 回。必要に応じて 40mg1 日 1 回に増量可。																		
体重	用量																			
15~30kg	抗生物質 2 剤と併用： Losec 10mg、アモキシシリン 25mg/kg（体重）、クラリスロマイシン 7.5mg/kg（体重）の 3 剤を同時に 1 日 2 回 1 週間服用。																			
31~40kg	抗生物質 2 剤と併用： Losec 20mg、アモキシシリン 750mg、クラリスロマイシン 7.5mg/kg（体重）の 3 剤を 1 日 2 回 1 週間服用。																			
40kg 超	抗生物質 2 剤と併用： Losec 20mg、アモキシシリン 1g、ク																			

			<p>ラリスロマイシン 500mg の 3 剤を 1 日 2 回 1 週間服用。</p>
			<p>特別な集団 腎機能障害 腎機能障害患者における用量調節は必要でない (5.2 項参照)。</p> <p>肝機能障害 肝機能障害患者においては、10~20mg/日で十分である可能性がある (5.2 項参照)。</p> <p>高齢者 (65 歳超) 高齢者における用量調節は必要でない (5.2 項参照)。</p> <p>用法 Losec カプセルは朝、できれば食前に服用することが推奨される。コップ半分ほどの水とともにそのまま飲み込むこと。カプセルを嚙んだり砕いたりしてはならない。</p> <p>嚥下困難な患者及び、半固形の食物を飲み込める小児 カプセルを開けて中味をコップ半分の水とともに飲み込んでもよい。あるいは、弱い酸性の液体 (フルーツジュースやアップルソース等) 又は炭酸の入っていない水にカプセルの中味を入れ攪拌して飲んでもよい。攪拌後は速やか (あるいは 30 分以内) に服用するよう指導すること。必ずかき混ぜてから飲み、さらにコップ半分の水で胃に流しこむこと。 または、カプセルからペレットを吸い込みコップ半分の水で飲み込んでもよい。腸溶コーティングしたペレットは嚙んではならない。</p>
		備考	EU で共通の効能効果、用法用量の記述となっている。



	独国	販売名（企業名）	Losec (AstraZeneca)
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	EU で共通の効能効果、用法用量の記述となっている。
	仏国	販売名（企業名）	Losec (AstraZeneca)
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	EU で共通の効能効果、用法用量の記述となっている。
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況（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。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）			
ガイドライ			

		ンの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		

		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	

	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>

PubMed のデータベースで以下の条件で検索

検索式：pylori \* eradication \* children \* omeprazole \* randomized \* control \* trial

検索時期：2011 年 11 月 24 日

ヒット数：4 件

検索式：pylori \* eradication \* children \* omeprazole \* amoxicillin \* clarithromycin \* clinical

検索時期：2011 年 11 月 24 日

ヒット数：29 件

検索式：pylori \* eradication \* children \* omeprazole \* amoxicillin \* metronidazole \* clinical

検索時期：2011 年 11 月 24 日

ヒット数：15 件

この中で主要と考えられる文献は、すでに要望書に記載されていた。

これに加え薬物動態試験に係る公表論文として米国の添付文書に記載の薬物動態の成績の元となる論文を追加した。

#### 1) 米国の添付文書に記載の薬物動態の成績の元となる論文<sup>1)</sup>を追加

公表文献	Am J Gastroenterol 2000; 95: 3101-6.
表題	Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children.
著者名	Tommy Andersson, Eric Hassall, Per Lundborg, Ross Shepherd, Michael Radke, Margaret Marcon, Agneta Dalväg, Steve Martin, Rolf Behrens, Sibylle Koletzko, Michael Becker, Eric Drouin, and Gunnar Göthberg
概要	<p>【目的】本試験の目的は、小児患者にオメプラゾールを経口投与したときの薬物動態を検討することである。</p> <p>【方法】年齢 1～16 歳の逆流性食道炎小児患者（内視鏡でびらん性食道炎と診断された患者及び食道内 24 時間 pH モニタリングで病的な酸逆流が確認された患者）25 名を対象とし、定常状態における投与後 6 時間の血漿中オメプラゾール濃度を測定した。オメプラゾールの投与量は、病的な酸逆流のコントロールが可能な用量、すなわち、食道内 24 時間 pH モニタリングで pH 4 未満の時間が 6% 以下であった用量とした。</p> <p>【結果】逆流性食道炎小児患者において必要とされた体重 1 kg あたりのオメプラゾールの用量は、0.7～1.3 mg/kg であり、体重 70～80kg の成人で換算すると約 50～110 mg が必要となり、成人の常用量より高い（表 1）。逆流性食道炎小児患者におけるオメプラゾールの薬物動態パラメータ（表 2）は、概ねこれまでに報告された成人被験者での値の範囲内であった。しかしながら、体重あたりの投与量で補正</p>

	<p>した <math>C_{max}</math> 及び AUC、並びに <math>t_{1/2}</math> はより低い年齢層で低値を示した。また、これらの値については、年齢とともに増加する傾向がうかがわれた。</p> <p>【結論】小児患者におけるオメプラゾールの代謝能力は、特に 1~6 歳の年齢層で最も高く、成長に伴い低下する傾向を示した。したがって、小児、特に 1~6 歳の年齢層の小児では、成人に比べて体重 1 kg 換算のオメプラゾールの用量としてより高い用量が必要であると考えられた。</p>
--	---

表 1 本試験の対象患者の人口統計学データ

年齢層	1~6 歳	7~12 歳	13~16 歳
年齢 (歳) *	4.2	9.6	15.0
体重 (kg) *	14.5	39.0	52.5
投与量 (mg) *	20.0	42.5	50.0
投与量 (mg/kg) *	1.3	0.7	1.1

\* 中央値

表 2 小児逆流性食道炎患者におけるオメプラゾールの薬物動態パラメータ

年齢層	1~6 歳	7~12 歳	13~16 歳
$t_{max}$ (h) *	2.0	1.5	2.0
$C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ ) *	3.7	3.0	2.7
用量/体重で補正した $C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ ) *	2.0	3.3	3.6
AUC ( $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ ) *	5.8	8.3	9.9
用量/体重で補正した AUC ( $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ ) *	3.3	7.3	13
$t_{1/2}$ (h) *	0.85	1.74	1.58

\* 中央値

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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 18<sup>th</sup> Edition <sup>2)</sup>

ヘリコバクター・ピロリ菌起因性の消化性潰瘍の治療

小児では、ヘリコバクター・ピロリ感染の治療に、抗生物質とビスマス塩を PPI と併用して

きた (表 332-1 参照)。小児において二剤療法又は三剤療法を 4~6 週間行った場合の除菌率は 68~92% で、潰瘍の治癒率は 91~100% である。二剤療法に比して三剤療法に高い治癒率がみられている。小児において最適なヘリコバクター・ピロリ除菌のレジメンはまだ確立されていないが、PPI とクラリスロマイシン及びアモキシシリンもしくはメトロニダゾールの 2 週間投与が良好な忍容性を示し、推奨される三剤療法である (表 332-1 参照)。5 歳未満の小児では再感染の可能性があるものの、除菌失敗の主な原因は、服薬順守不良又は抗生物質に対する耐性である。

**TABLE 332-1. Recommended Eradication Therapies for *H. pylori*-associated Disease In Children**

MEDICATIONS	DOSE	DURATION OF TREATMENT
Amoxicillin	50 mg/kg/d ÷ bid	14 days
Clarithromycin	15 mg/kg/d ÷ bid	14 days
Proton pump inhibitor	1 mg/kg/d ÷ bid	1 mo
Amoxicillin	50 mg/kg/d ÷ bid	14 days
Metronidazole	20 mg/kg/d ÷ bid	14 days
Proton pump inhibitor	1 mg/kg/d ÷ bid	1 mo
Clarithromycin	15 mg/kg/d ÷ bid	14 days
Metronidazole	20 mg/kg/d ÷ bid	14 days
Proton pump inhibitor	1 mg/kg/d ÷ bid	1 mo

Adapted from Gold BD, et al: Medical position statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infections: children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:490-497.

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (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) オメプラール錠およびオメプラゾン錠の市販後調査成績において、有効性解析対象 10,588 例中、19 歳以下の症例は 125 例であった。このうち胃潰瘍に使用された症例は 26 例、十二指腸潰瘍では 61 例であった<sup>3)</sup>。

2) 平成 20 年 3 月 31 日付オメプラール錠およびオメプラゾン錠の再審査報告書において、特別な背景を有する患者として小児の症例は 1 例 (10 歳) あり、副作用は発現しなかった。有効性について、維持療法開始約 3 か月後に自覚症状 (軽度) が報告されたが、その後、症状の寛解が得られ、1 年後の内視鏡所見では治癒が認められた。

(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>

1) ヘリコバクター・ピロリは胃潰瘍患者の30~60%、十二指腸潰瘍患者の50~70%に存在するとされている。また、本邦小児では、胃潰瘍の約40%、十二指腸潰瘍の約80%がヘリコバクター・ピロリ陽性と報告されている。

2) 潰瘍形成におけるヘリコバクター・ピロリの関与を裏付けるエビデンスとしては、①本菌の存在が潰瘍形成の危険因子となること、②本菌の非存在下では非NSAID誘発性潰瘍はほとんど進展しないこと、③本菌の除去は潰瘍再発率の劇的な低下をもたらすこと、④本菌をスナネズミに感染させると胃潰瘍を引き起こすこと、があげられる。

3) 消化性潰瘍の存在が判明した患者では、潰瘍が現時点で活動性であるか否かを問わず、再発リスクを減らすためにヘリコバクター・ピロリを除菌すべきであるとの世界的なコンセンサスが得られており、欧州では Losec カプセル(オメプラゾール)は、「4歳以上の小児及び思春期の患者において、抗生物質との併用によるヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療」の効能が承認されている。

4) 以上から、今回要望された「小児の胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリを除菌の補助」の効能は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 小児除菌に用いるPPIの1日用量は、国内ガイドラインでは1.0mg/kg/日、最大量40mg/日(オメプラゾールの場合)、海外ガイドラインではPPIとして1-2mg/kg/日が推奨されている。また、治療期間は国内ガイドラインでは7日間とされているが、14日を推奨する意見もある。また、海外では7~14日が推奨されている。

2) オメプラゾールの薬物動態の検討において、用量/体重で補正したAUCは、6-16歳の小児及び23-29歳の成人と比較して2-5歳の乳幼児で低値を示したが、6-16歳の小児と23-29歳の成人では差は認めなかった。

3) 3~17歳のヘリコバクター・ピロリ胃炎の患児46名(各23名)に7日間OAC(オメプラゾール{1回10mg、1日2回:体重15-29kgの場合、1回20mg、1日2回:体重30kg以上の場合}、アモキシシリン、クラリスロマイシン)療法とAC(アモキシシリン、クラリスロマイシン)療法を二重盲験法にて比較検討したところ、ヘリコバクター・ピロリの陰性率はOAC群で68.8%、AC群で15.0%と、3剤療法群が有意に優れた。

4) オメプラゾールは腸溶錠であり粉碎処方には適さない。また、EUの用量は4歳以上の小児及び思春期の患者にオメプラゾールとして1回10mg、1日2回(体重15-30kgの場合)、1回20mg、1日2回(体重31kg以上の場合)を1週間服用とされている。

5) 以上のことから、学会から要望されたオメプラゾールの用量「オメプラゾールとして1回10mg、1日2回（体重15-29kgの場合）、1回20mg、1日2回（体重30kg以上の場合）を1週間服用」は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

小児における胃潰瘍・十二指腸潰瘍のヘリコバクター・ピロリの除菌療法については、既に国内外のガイドラインに記載されており、特に欧州においては「4歳以上の小児及び思春期の患者において、抗生物質との併用によるヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍の治療」の効能が承認されている。また、消化性潰瘍の存在が判明した患者では再発リスクを減らすためにヘリコバクター・ピロリを除菌すべきであるとの世界的なコンセンサス<sup>4)</sup>が得られており、国内の小児患者においても有用性が期待でき、臨床的有用性は高いと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし（その理由を「5. 備考」に記す。）

#### 5. 備考

<その他>

- 1) オメプラゾールの薬物動態の検討において、用量／体重で補正したAUCは、6-16歳の小児と23-29歳の成人では差を認めなかった。
- 2) オメプラゾールについては海外ですでに多くの臨床試験において小児の除菌療法が報告されておりその有効性と安全性が確認されている。
- 3) EUのオメプラゾールのSmPC<sup>5)</sup>には、臨床試験においてピロリに感染した4歳以上の十二指腸潰瘍患児において安全かつ有効であったとの記載がある。
- 4) 日本においても149例の患児のうち、十二指腸潰瘍50例、胃潰瘍10例にPPIを含む3剤療法がなされたとのレトロスペクティブな集計がある。副作用発現率は13.8%（内訳：下痢、味覚障害、嘔気、皮疹）であった。
- 5) 以上から、本剤については追加すべき臨床試験は不要と考えた。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Tommy Andersson, Eric Hassall, Per Lundborg, Ross Shepherd, Michael Radke, Margaret Marcon et al: Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children.: Am J Gastroenterol 2000; 95: 3101-6.
- 2) NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS (18<sup>th</sup> Edition): Chapter 332, Peptic Ulcer Disease in Children: 1572-5.
- 3) 竹内利江子、木村純、吉矢明人、福本美恵、野口豊、柴山真理、他：オメプラゾール(オメプラール錠およびオメプラゾン錠)の市販後調査成績。新薬と臨床 1999;



48: 632-47.

- 4 ) Sibylle Kolezko, Nicola L. Jones, Karen J. Goodman, Benjamin Gold, Marion Rowland, Samy Cadranet et al. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children. *JPGN* 2011; 53: 230-43.
- 5 ) Summary of Product Characteristic: Losec Capsules 10mg, 20mg & 40mg