

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児栄養消化器肝臓学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>6位 (全 6 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>フラジール (メトロニダゾール)</p>
	<p>販売名</p>	<p>塩野義製薬株式会社</p>
	<p>会社名</p>	<p>同上</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本ヘリコバクター学会 (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p><i>Helicobacter pylori</i> 1次除菌療法が失敗した場合、通常、小児にはランソプラゾールとして、0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1回5-10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性</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)</p>	

<p>に係る基準」への該当性                  (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患                  (上記の基準に該当すると考えた根拠)                  小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリ陽性の胃十二指腸潰瘍患者は多数おり、これらの患者における日常生活は不登校、食思不振、避難血など二次的に多くの障害をもたらしている。</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 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)                  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。</p>
<p>備考</p>	

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>[欧米等6か国での承認内容]</p>																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="391 1332 1388 1377">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1377 502 1579" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="502 1377 1388 1422">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1422 1388 1467">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1467 1388 1512">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1512 1388 1579">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1579 502 1780" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="502 1579 1388 1624">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1624 1388 1668">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1668 1388 1713">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1713 1388 1780">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1780 502 1960" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="502 1780 1388 1825">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1825 1388 1870">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1870 1388 1915">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1915 1388 1960">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1960 502 2004">仏国</td> <td data-bbox="502 1960 1388 2004">販売名 (企業名)</td> </tr> </tbody> </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)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	独国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	仏国	販売名 (企業名)
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																			
米国	販売名 (企業名)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		
	備考																		
英国	販売名 (企業名)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		
	備考																		
独国	販売名 (企業名)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		
	備考																		
仏国	販売名 (企業名)																		

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" 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 checked="" 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	AHFS Drug Information 2010	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	<i>H. pylori</i> 感染	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	metronidazole 15~20 mg/kg/day (1日2分割), amoxicillin 並びに bismuth subsalicylate との3剤 併用療法, 4~6週間投与	
	ガイドライン の根拠論文	AHFS Drug Information 2010 p.879-889	
	備考		
	ガイドライ ン名	Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	Eradication therapies for <i>H. pylori</i> disease in children	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	metronidazole 20 mg/kg/day (1日最大量 500 mg) 1日2分割で経口投与. 7~14日間投与	
	ガイドライン の根拠論文	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000: 31; 490-497	

		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	<i>Helicobacter pylori</i> The latest in diagnosis and treatment
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	小児の <b>H. pylori</b> 感染
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	小児の用法・用量の記載無し
		ガイドライ ンの根拠論 文	<i>Helicobacter pylori</i> The latest in diagnosis and treatment Australian Family Physician Vol. 37, No. 8, August 2008, 608-612
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<文献の検索方法>

文献調査は、Pub Med を利用して以下のように実施した。

This message contains search results from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the U.S. National Library of Medicine (NLM). Do not reply directly to this message

Sent on: Thu Jul 28 01:38:42 2011

Search: ((metronidazole[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) OR (metronidazole[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields] OR "flagyl"[All Fields])) AND ((child[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR (Childhood[Journal] OR "childhood"[All Fields]) OR (infant[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) OR (pediatrics[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) OR offspring[All Fields] OR kids[All Fields]) AND (((("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields]) AND ("instrumentation"[Subheading] OR "instrumentation"[All Fields] OR "apparatus"[All Fields])) OR (("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields]) AND ("Organ"[Journal] OR "organ"[All Fields])) OR (digestive system[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields]) OR (digestion[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields]) OR gastrointestinal[All Fields])

この結果、199 件が抽出でき、海外の臨床試験報告、ガイドラインならびにレビューを選択し引用した。

文献調査は、医学中央雑誌を利用して以下のように実施した。

(ヘリコバクターピロリ or Helicobacter pylori or ヘリコバクターピロリ感染 or Helicobacter pylori 感染) & (メトロニダゾール or フラジール)

((("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクターピロリ/AL)) or ((Helicobacter/TH or Helicobacter/AL) and pylori/AL)) or ((ヘリコバクターピロリ感染/AL) or ((Helicobacter/TH or Helicobacter/AL) and pylori 感染/AL))) and ((小児/TH or 小児/AL) or (小児/TH or 子供/AL)) and ((Metronidazole/TH or メトロニダゾール/AL) or (Metronidazole/TH or フラジール/AL))

この結果、50件が抽出でき、国内の臨床試験報告を選択し引用した。

(ヘリコバクターピロリ or Helicobacter pylori or ヘリコバクターピロリ感染 or Helicobacter pylori 感染) & (ガイドライン or ガイダンス)

((("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクターピロリ/AL)) or ((Helicobacter/TH or Helicobacter/AL) and pylori/AL)) or ((ヘリコバクターピロリ感染/AL) or ((Helicobacter/TH or Helicobacter/AL) and pylori 感染/AL))) and ((小児/TH or 小児/AL) or (小児/TH or 子供/AL)) and ((ガイドライン/TH or ガイドライン/AL) or (ガイダンス/AL))

この結果、39件が抽出でき、国内のガイドラインならびにレビューを選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

文献番号	1
公表文献	Helicobacter 13: 550-556, 2008
表題	Evaluation of Two Triple-Therapy Regimens with Metronidazole or Clarithromycin for the Eradication of <i>H. pylori</i> infection in Vietnamese Children: a Randomized, Double-Blind Clinical Trial
著者名	Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, Thi Thu Ha Hoang, Dac Cam Phung, Mikael Sorberg and Marta Granstrom

【背景】開発途上国における小児の推奨できる *H. pylori* 除菌療法を検討する必要がある。この治験では無作為二重盲検試験によって2つの3剤併用療法を比較した。

【方法】

対象：*H. pylori* 感染の3～15歳の小児238例（平均8.6歳）

処置：下記の表に示すように4群に分けた。

治療	LAM 処方		LAC 処方	
	2週間 13～22kg	2週間 ≥23～<45kg	2週間 13～22kg	2週間 ≥23～<45kg
PPI	Lansoprazole 15 mg 1日1回	Lansoprazole 15 mg 1日1回	Lansoprazole 15 mg 1日1回	Lansoprazole 15 mg 1日1回
抗菌薬1	Amoxicillin 500 mg x 2	Amoxicillin 750 mg x 2	Amoxicillin 500 mg x 2	Amoxicillin 750 mg x 2
抗菌薬2	<b>Metronidazole 250 mg x 2</b>	<b>Metronidazole 500 mg x 2</b>	Clarithromycin 250 mg 1日1回	Clarithromycin 250 mg x 2

*H. pylori* の検出は、培養法と便中モノクロナール抗体法を用いて評価した。各々の併用療法の副作用はアンケート用紙で調査した。

【結果（有効性）】

Metronidazole 含有処方の除菌率は62.1%，clarithromycin 含有処方では54.7%を示した。除菌率において、年長の小児（≥23kg）のほう（70.9%）が年少の小児（<23kg，45.7%）より高値を示した。

年長の小児（≥23kg，n=117）の中では，metronidazole 含有処方が69.5%の除菌率を，clarithromycin 含有処方が72.4%の除菌率を示した。

【結果（安全性）】

有害事象による投与を中止した症例は認められなかった。一般的な副作用は下記の表に示す。両投与群で副作用の発現の差がなく、軽度かつ治験から脱落するほどではなかった。

副作用	(%)
頭痛	11.8
下痢	11.3
めまい	9.2
腹痛	8.0
嘔吐	5.9

2つの処方による *H. pylori* 除菌率は同程度であった。両者の中で除菌率の違いが認められたのは、体重差であり、より年少の小児での除菌率が低値であった。

文献番号	2								
公表文献	Clinical Infectious Diseases 2005; 41: 1261-1268								
表題	A Randomized Trial of Triple Therapy for Pediatric <i>Helicobacter pylori</i> Infection and Risk Factors for Treatment Failure in a Population with a High Prevalence of Infection								
著者名	Bradford D. Gessner, Michael G. Bruce, Alan J. Parkinson, Benjamin D. Gold, Pam T. Muth, Eitel Dunaway, and Henry C. Baggett								
概要	<p>【背景】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染に対する治療に関する治験は小児で実施されてなかった。</p> <p>【方法】 .</p> <p>対象：小児（7～11歳）690例，西アラスカの10村より無作為かつオープンラベルの治療を実施した。</p> <p>小児690例の中で，鉄欠乏症並びに <i>H. pylori</i> 感染の219例は，治験の治療期に登録された。</p> <p>処置：小児は以下のように区分し，2週間投与した。</p> <table border="1" data-bbox="434 918 1329 1361"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control group 113例</td> <td>硫酸鉄のみ 3 x 2 mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td>Intervention group 106例</td> <td>硫酸鉄 3 x 2 mg/kg/day Lansoprazole 30 x 2 mg/kg/day Amoxicillin 40 x 2 mg/kg/day Clarithromycin 7.5 x 2 mg/kg/day</td> </tr> <tr> <td></td> <td>なお, amoxicillinあるいはmacrolideにアレルギーを示す小児には代わりに <b>metronidazole</b> 10 x 2 mg/kg/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>また，この併用療法で除菌できなかった小児に対しては，quadruple療法（Lansoprazole, amoxicillin, metronidazole, bismuth subsalicylate）を行なった。</p> <p>【結果（有効性）】</p> <p>除菌開始2ヶ月後，Intervention群の104例の34%並びに対照群の111例の0.9%は，<i>H. pylori</i>感染が陰性であった。Table 2.に示すように，Intervention群では，治療失敗の危険因子は，metronidazoleが含まれていなかったことであり，投与用量の不足，大家族および低い体格指数BMIであった。</p> <p>再除菌を受けた50例の中で，84%の小児は8ヶ月間のフォローアップ時で <i>H. pylori</i> が陰性を示した。</p> <p>【結果（安全性）】 記載無し</p>	Group	Treatment	Control group 113例	硫酸鉄のみ 3 x 2 mg/kg/day	Intervention group 106例	硫酸鉄 3 x 2 mg/kg/day Lansoprazole 30 x 2 mg/kg/day Amoxicillin 40 x 2 mg/kg/day Clarithromycin 7.5 x 2 mg/kg/day		なお, amoxicillinあるいはmacrolideにアレルギーを示す小児には代わりに <b>metronidazole</b> 10 x 2 mg/kg/day
Group	Treatment								
Control group 113例	硫酸鉄のみ 3 x 2 mg/kg/day								
Intervention group 106例	硫酸鉄 3 x 2 mg/kg/day Lansoprazole 30 x 2 mg/kg/day Amoxicillin 40 x 2 mg/kg/day Clarithromycin 7.5 x 2 mg/kg/day								
	なお, amoxicillinあるいはmacrolideにアレルギーを示す小児には代わりに <b>metronidazole</b> 10 x 2 mg/kg/day								

【結論】

*H. pylori* 感染の有病率が高い発展途上国の小児では、標準的な治療処方に対する反応は低いようである。コンプライアンス、住宅密集あるいは再治療が除菌治療の成功に影響する。Metronidazole は、適切な第 1 次選択薬であることが示唆された。

**Table 2. Results of unadjusted analysis of categorical risk factors for failure to resolve *Helicobacter pylori* infection 2 months after initiation of triple therapy for 104 Alaska Native children, 2002–2004.**

Risk factor	Proportion (%) of children with treatment failure <sup>a</sup>	Risk ratio (95% CI)
Receipt of metronidazole		
No	68/96 (71)	5.7 (0.90–36)
Yes	1/8 (13)	Reference
Sex		
Male	44/55 (80)	1.6 (1.2–2.1)
Female	25/49 (51)	Reference
Receipt of systemic antibiotic treatment during 30 days before initial screening		
Yes	7/11 (64)	0.96 (0.60–1.5)
No	62/93 (67)	Reference
Use of community well as primary water source <sup>b</sup>		
Yes	51/76 (67)	0.89 (0.49–1.6)
No	17/27 (63)	Reference
Household water storage <sup>c</sup>		
Yes	28/42 (67)	0.98 (0.57–1.7)
No	41/62 (66)	Reference
Presence of abdominal symptoms at initial screening <sup>d</sup>		
Yes	8/13 (62)	1.2 (0.55–2.5)
No	61/91 (67)	Reference

**NOTE.** The standard regimen included amoxicillin, clarithromycin, and lansoprazole; metronidazole was replaced by amoxicillin for 7 children allergic to penicillin and by clarithromycin for 1 child allergic to macrolides.

<sup>a</sup> Data are no. of children who did not respond to treatment/total no. of children (%).

<sup>b</sup> Data were missing for 1 child.

<sup>c</sup> Some study villages did not have public or well water connected to individual residences. Traditional practice in these communities was to store water in large containers inside the house.

<sup>d</sup> Abdominal pain, vomiting, loose stools, and excessive gas.

文献番号	3																																																			
公表文献	Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18(5): 511-514																																																			
表題	Evaluation of triple and quadruple <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial																																																			
著者名	Shahla Bahremand, Laleh Razavi Nematollahi, Hossein Fourutan, Faroukh Tirgari, Shamsollah Nouripour, Elham Mir and Shahriar Aghakhani																																																			
概要	<p>【背景】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の除菌療法に関する小児治験の報告は極めて少ない。本研究の目的は、イランの小児を対象に PPI (プロトンポンプインヒビター) を含む 3 剤併用療法の効果を評価することである。また、4 剤療法 (PPI + metronidazole + amoxicillin + bismuth citrate) の効果も検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>本試験は 2003~2004 年にかけて実施された。                  対象：組織学的に <i>H. Pylori</i> 感染が認められた小児 122 例                  (平均 12.36±3.06 歳) を対象にし、2 つのグループに分けられた。</p> <table border="1" data-bbox="432 958 1273 1267"> <thead> <tr> <th></th> <th>Triple regimen group (mg/kg)</th> <th>Quadruple regimen group (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Omeprazole</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Clarithromycin</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td><b>Metronidazole</b></td> <td></td> <td><b>20</b></td> </tr> <tr> <td>Bismuth citrate</td> <td></td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれも 10 日間経口投与であった。                  除菌率は <sup>13</sup>C 尿素呼気試験を用いて治療 4 週後に判定した。</p> <p>【結果 (有効性)】</p> <p>100 例の小児が各投与を完遂した (それぞれ 50 例)。3 剤併用療法の除菌率は 92% を示し、4 剤併用療法は 75.5% であった。</p> <p>【結果 (安全性)】</p> <p>投与後の臨床所見から、右図に示すように、両投与群において 98% に慢性腹部痛、84% に夜間腹部痛、48% に嘔気嘔吐、25% に鉄欠乏貧血が認められた。</p> <div data-bbox="826 1525 1347 1966"> <p>Fig. 1</p> <table border="1"> <caption>Data for Fig. 1: Adverse Effects (%)</caption> <thead> <tr> <th>Adverse Effect</th> <th>Triple regimen (%)</th> <th>Quadruple regimen (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronic abdominal pain</td> <td>98</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>50</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Nocturnal abdominal pain</td> <td>84</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Dysphagia</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Hematemesis</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Melena</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Hematochezia</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Occult blood</td> <td>15</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table> </div>		Triple regimen group (mg/kg)	Quadruple regimen group (mg/kg)	Omeprazole	1	1	Clarithromycin	15		Amoxicillin	50	50	<b>Metronidazole</b>		<b>20</b>	Bismuth citrate		8	Adverse Effect	Triple regimen (%)	Quadruple regimen (%)	Chronic abdominal pain	98	98	Nausea	30	25	Vomiting	50	48	Nocturnal abdominal pain	84	84	Dysphagia	5	5	Hematemesis	2	2	Melena	2	2	Hematochezia	2	2	Occult blood	15	15	Anemia	25	25
	Triple regimen group (mg/kg)	Quadruple regimen group (mg/kg)																																																		
Omeprazole	1	1																																																		
Clarithromycin	15																																																			
Amoxicillin	50	50																																																		
<b>Metronidazole</b>		<b>20</b>																																																		
Bismuth citrate		8																																																		
Adverse Effect	Triple regimen (%)	Quadruple regimen (%)																																																		
Chronic abdominal pain	98	98																																																		
Nausea	30	25																																																		
Vomiting	50	48																																																		
Nocturnal abdominal pain	84	84																																																		
Dysphagia	5	5																																																		
Hematemesis	2	2																																																		
Melena	2	2																																																		
Hematochezia	2	2																																																		
Occult blood	15	15																																																		
Anemia	25	25																																																		

文献番号	4															
公表文献	Gastroenterology 2005; 129(5): 1414-1419															
表題	Improved Efficacy of 10-Day Sequential Treatment for <i>Helicobacter pylori</i> Eradication in Children: A Randomized Trial															
著者名	Ruggiero Francavilla, Elena Lionetti, Stefania Paola Castellaneta, Anna Maria Magista, Giuseppe Boscarelli, Domenico Piscitelli, Annacinzia Amoruso, Alfredo Di Leo, Vito leonardo Miniello, Antonio Francavilla, Luciano Cavallo and Enzo Ierardi															
概要	<p>【背景】 小児の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の除菌療法では、約 75% の除菌率を示す。成人の場合、10 日間投与により 95% の除菌率が得られている。本治験の目的は、小児を対象に従来の標準投与 (Standard 7-day triple therapy) と逐次投与 (10-day sequential treatment) を比較検討することである。</p> <p>【方法】 対象： <i>H. pylori</i> 感染が認められた小児 78 例を無作為に下記の 2 つの群に分けた。</p> <table border="1" data-bbox="379 958 1326 1415"> <thead> <tr> <th></th> <th>10-day sequential treatment</th> <th>Standard 7-day triple therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児数 (n)</td> <td>38</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>平均年齢(年)</td> <td>11.0 (3.3 - 18)</td> <td>9.9 (4.3 - 17.6)</td> </tr> <tr> <td>性 (M/F)</td> <td>15/23</td> <td>15/21</td> </tr> <tr> <td>投与内容</td> <td>Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day), 5 日間投与 Omeprazole(1 mg/kg/day) + Clarithromycin(15 mg/kg/day) + Tinidazole(20 mg/kg/day), 5 日間投与</td> <td>Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day) + Metronidazole(15 mg/kg/day), 1 週間投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与終了 8 週間後に <i>H. pylori</i> の有無を評価した。</p> <p>【結果 (有効性)】 小児 74 例が治験を完遂した。小児 36 例に逐次投与が行なわれ、97.3% の除菌率を示した。また、小児 28 例には標準投与が行なわれ、75.7% の除菌率を示した。いずれの投与群も服薬コンプライアンスは良好であった。</p> <p>【結果 (安全性)】 特に記載なし よって、小児の場合、逐次投与のほうが標準的な 3 剤療法よりも高い除菌率が得られた。</p>		10-day sequential treatment	Standard 7-day triple therapy	小児数 (n)	38	37	平均年齢(年)	11.0 (3.3 - 18)	9.9 (4.3 - 17.6)	性 (M/F)	15/23	15/21	投与内容	Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day), 5 日間投与 Omeprazole(1 mg/kg/day) + Clarithromycin(15 mg/kg/day) + Tinidazole(20 mg/kg/day), 5 日間投与	Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day) + Metronidazole(15 mg/kg/day), 1 週間投与
	10-day sequential treatment	Standard 7-day triple therapy														
小児数 (n)	38	37														
平均年齢(年)	11.0 (3.3 - 18)	9.9 (4.3 - 17.6)														
性 (M/F)	15/23	15/21														
投与内容	Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day), 5 日間投与 Omeprazole(1 mg/kg/day) + Clarithromycin(15 mg/kg/day) + Tinidazole(20 mg/kg/day), 5 日間投与	Omeprazole(1 mg/kg/day) + Amoxicillin(50 mg/kg/day) + Metronidazole(15 mg/kg/day), 1 週間投与														

文献番号	5																										
公表文献	The Journal of International Medical Research 2001; 29: 147 – 153																										
表題	A Randomized Comparison of Triple Therapy <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers																										
著者名	PL SHCHERBAKOV, VA FILIN, IA VOLKOV, PA TATARINOV and YB BELOUSOV																										
概要	<p>【背景】消化性潰瘍を有する小児を対象に <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) の除菌療法について 3 つの投与方法による有効性を比較するために、オープン無作為化試験を実施した。</p> <p>【方法】</p> <p>対象：小児 106 例（5～15 歳）を対象に、下記の表のように年齢に応じた投与量を 1 週間経口投与した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 25%; background-color: #ffffcc;">Ranitidine</th> <th style="width: 25%; background-color: #ffffcc;">Proprietary omeprazole</th> <th style="width: 30%; background-color: #ffffcc;">Generic omeprazole</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢(年)</td> <td>9.3 ± 1.1</td> <td>8.9 ± 1.4</td> <td>9.2 ± 0.9</td> </tr> <tr> <td>性 (Males/Females)</td> <td>16/19</td> <td>17/19</td> <td>14/21</td> </tr> <tr> <td>十二指腸潰瘍の 履歴(年)</td> <td>0.8 ± 0.1</td> <td>0.9 ± 0.2</td> <td>0.8 ± 0.2</td> </tr> <tr> <td>潰瘍の大きさ (mm)</td> <td>6.1 ± 0.3</td> <td>5.7 ± 0.2</td> <td>6.2 ± 0.2</td> </tr> <tr> <td>処方内容 ( )は小児の年齢</td> <td>Ranitidine 150 x2 mg/day  Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day</b> <b>(5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day</b> <b>(12-15)</b></td> <td>Omeprazole (Losec®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day (5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day (12-15)</b></td> <td>Omeprazole (Omez®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day (5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day(12-15)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>【結果（有効性）】</p> <p><i>H. pylori</i> の除菌率は、後発品 omeprazole 投与群で 80.0%，ranitidine 投与群で 74.3%であり，先発品 omeprazole 投与群が他の投与群に比べて有意に高く，88.9%を示し，より早期に潰瘍が治癒する傾向が認められた。</p> <p>【結果（安全性）】</p> <p>いずれの投与群も忍容性には問題なかった。先発品 omeprazole 投与群の 1 例，後発品 omeprazole 投与群の 2 例並びに ranitidine 投与群の 2 例に有害事象（嘔吐，頭痛）が認められた。すべての有害事象は治療せず消失した。重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>よって，消化性潰瘍のある小児に対する 3 剤併用療法では，先発品 omeprazole の 3 剤併用療法が <i>H. pylori</i> の除菌並びに潰瘍治療に最も有効であると結論付けられた。</p>				Ranitidine	Proprietary omeprazole	Generic omeprazole	年齢(年)	9.3 ± 1.1	8.9 ± 1.4	9.2 ± 0.9	性 (Males/Females)	16/19	17/19	14/21	十二指腸潰瘍の 履歴(年)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	潰瘍の大きさ (mm)	6.1 ± 0.3	5.7 ± 0.2	6.2 ± 0.2	処方内容 ( )は小児の年齢	Ranitidine 150 x2 mg/day  Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day</b> <b>(5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day</b> <b>(12-15)</b>	Omeprazole (Losec®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day (5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day (12-15)</b>	Omeprazole (Omez®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day (5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day(12-15)</b>
	Ranitidine	Proprietary omeprazole	Generic omeprazole																								
年齢(年)	9.3 ± 1.1	8.9 ± 1.4	9.2 ± 0.9																								
性 (Males/Females)	16/19	17/19	14/21																								
十二指腸潰瘍の 履歴(年)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2																								
潰瘍の大きさ (mm)	6.1 ± 0.3	5.7 ± 0.2	6.2 ± 0.2																								
処方内容 ( )は小児の年齢	Ranitidine 150 x2 mg/day  Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day</b> <b>(5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day</b> <b>(12-15)</b>	Omeprazole (Losec®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day (5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day (12-15)</b>	Omeprazole (Omez®) 20 mg/day (5 - 11) 40 mg/day (12 - 15) Amoxicillin 750 mg/day  <b>Metronidazole</b> <b>30 mg/kg/day (5 - 11)</b> <b>40 mg/kg/day(12-15)</b>																								

文献番号	6				
公表文献	Pediatrics 1998;102:e14				
表題	One-Week Triple Therapy With Omeprazole, Clarithromycin, and Nitroimidazole for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children and Adolescents				
著者名	Menachem Moshkowitz, Shimon Reif, Shlomo Brill, Yehuda Ringel, Nadir Arber, Zamir Halpern and Yoram Bujanover				
概要	<p>【背景】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の解明は、消化性潰瘍の治療において重要であり、思春期の子供と小児の両方の消化性潰瘍の再発を減らすことができる。各種の抗 <i>H. pylori</i> 治療法が提案され、不完全ながら臨床的成功に反映される。Omeprazole, clarithromycin および tinidazole の併用投与 (1 週間投与) は有効であり、成人では &gt;90% の除菌率を示す。</p> <p>(目的) 本試験は、小児および思春期の子供に対して短期療法の効果を評価することである。</p> <p>【方法】</p> <p>対象：消化不良症状の小児 35 例 (19 男/16 女, 平均 15.9 歳 (10~19 歳)) 全例, 上部消化管内視鏡検査を受けた</p> <p>(<i>H. pylori</i> 感染が迅速ウレアーゼ試験および組織学的染色により確認した)</p> <table border="1" data-bbox="486 992 1220 1348"> <tr> <td>Group 1</td> <td>                     1 次除菌療法として                      Omeprazole 20 mg x2/day                      Clarithromycin 250 mg x2/day                      Tinidazole or Metronidazole 500 mg x2/day                      1 週間経口投与                 </td> </tr> <tr> <td>Group 2</td> <td>                     Group 1 で <i>H. pylori</i> 除菌に失敗した小児に対して                      Omeprazole 20 mg x2/day                      Clarithromycin 250 mg x2/day  <b>Metronidazole 500 mg x2/day</b>                      Bismuth citrate                      1 週間経口投与                 </td> </tr> </table> <p>併用療法完了の 4 週間後, <sup>13</sup>C 尿素呼気試験によって有効性を評価した。</p> <p>【結果 (有効性)】</p> <p><i>H. pylori</i> の検出で Group 1 には, 27 例 (77.1%), Group 2 に 8 例 (22.9%) が認められた。内視鏡検査では, 結節性胃炎 (14), 胃炎 (11), 胃潰瘍 (1), 十二指腸潰瘍 (5) および十二指腸炎 (4) が判明した。</p> <p><i>H. pylori</i> 感染の解明は, Group 2 (1/8, 12.5%) に比べて Group 1 (24/27, 88.9%) のほうが有意に高かった。</p> <p>【結果 (安全性)】</p> <p>両群の服薬コンプライアンスは良く, 重篤な副作用を認められなかった。</p> <p>結論:</p> <p>1 週間の omeprazole/clarithromycin/tinidazole の 3 剤併用療法は, 小児の <i>H. pylori</i> 除菌に有効である。</p>	Group 1	1 次除菌療法として Omeprazole 20 mg x2/day Clarithromycin 250 mg x2/day Tinidazole or Metronidazole 500 mg x2/day 1 週間経口投与	Group 2	Group 1 で <i>H. pylori</i> 除菌に失敗した小児に対して Omeprazole 20 mg x2/day Clarithromycin 250 mg x2/day <b>Metronidazole 500 mg x2/day</b> Bismuth citrate 1 週間経口投与
Group 1	1 次除菌療法として Omeprazole 20 mg x2/day Clarithromycin 250 mg x2/day Tinidazole or Metronidazole 500 mg x2/day 1 週間経口投与				
Group 2	Group 1 で <i>H. pylori</i> 除菌に失敗した小児に対して Omeprazole 20 mg x2/day Clarithromycin 250 mg x2/day <b>Metronidazole 500 mg x2/day</b> Bismuth citrate 1 週間経口投与				

文献番号	7								
公表文献	J Pediatr Surg 2001; 36(7): 1008-1011								
表題	A Prospective Study of a One-Week Nonbismuth Quadruple Therapy for Childhood <i>Helicobacter pylori</i> Infection								
著者名	K.L. Chan, H. Zhou, Daniel K.K. Ng, and Paul K.H. Tam								
概要	<p>【背景】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の除菌治療では、薬物の 1 週間投与で患者のコンプライアンスを改善できるが、薬剤耐性は効果を阻害する可能性がある。Metronidazole 耐性が高い集団における小児の <i>H. pylori</i> 感染において 1 週間の bismuth を入れない 4 剤併用療法の有効性が予測検討された。</p> <p>【方法】</p> <p>1997 年 6 月～2000 年 2 月まで内視鏡検査により急性および慢性上部消化管疾患と診断された小児患者 420 例について将来を含めて検討した。胃生検標本は、迅速ウレアーゼ試験および病理組織学的検査により <i>H. pylori</i> を分析した。<i>H. pylori</i> 陽性反応を示した小児 33 例（平均 11.5 歳，3～19 歳）に対して 1 週間の 4 剤併用療法を実施した。</p> <table border="1" data-bbox="387 943 1305 1131"> <tr> <td>Omeprazole</td> <td>20 x2 mg/day (20kg 以下の小児には 10 mg x2/day)</td> </tr> <tr> <td>Clarithromycin</td> <td>7.5 x3 mg/kg/day (最大投与量 400 mg)</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin</td> <td>20 x3 mg/day (最大投与量 500 mg)</td> </tr> <tr> <td><b>Metronidazole</b></td> <td><b>7.5 x5 mg/kg/day (最大投与量 250 mg)</b></td> </tr> </table> <p>治療終了 1 ヶ月後に、内視鏡および胃生検標本を評価した。この時、<i>H. pylori</i> の陽性反応を示した場合は、同じ治療を 2 週間繰り返した。</p> <p>【結果（有効性）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>H. pylori</i> 感染の小児において、患者の症状および内視鏡検査所見の変化と相関性が認められた。</li> <li>• <i>H. pylori</i> の除菌療法を実施すると潰瘍は治癒した。</li> <li>• 急性（重症心窩部痛 14 例，消化管出血 9 例）および慢性（反復性腹痛 7 例，貧血 3 例）の疾患を抱えた 33 例の小児が <i>H. pylori</i> 除菌療法を受けた。</li> <li>• 1 週間の 4 剤併用療法によって 31(94%)例が <i>H. pylori</i> 除菌が確認されたが、1 例の患者はさらに 2 週間の併用療法によって除菌できた。 もう 1 例の無反応患者では、clarithromycin 並びに metronidazole の両方に耐性を有する <i>H. pylori</i> が確認された。</li> </ul> <p>【結果（安全性）】</p> <p><i>H. pylori</i> 除菌を行ったが、3 例の小児には持続性の反復性腹痛が認められた。</p> <p>【結論】</p> <p>Omeprazole, clarithromycin, amoxicillin および metronidazole の 1 週間の 4 剤併用療法は、高率に metronidazole 耐性株が認められる小児に対して有効な治療法である。<i>H. pylori</i> 除菌と共に消化性潰瘍も治癒した。</p>	Omeprazole	20 x2 mg/day (20kg 以下の小児には 10 mg x2/day)	Clarithromycin	7.5 x3 mg/kg/day (最大投与量 400 mg)	Amoxicillin	20 x3 mg/day (最大投与量 500 mg)	<b>Metronidazole</b>	<b>7.5 x5 mg/kg/day (最大投与量 250 mg)</b>
Omeprazole	20 x2 mg/day (20kg 以下の小児には 10 mg x2/day)								
Clarithromycin	7.5 x3 mg/kg/day (最大投与量 400 mg)								
Amoxicillin	20 x3 mg/day (最大投与量 500 mg)								
<b>Metronidazole</b>	<b>7.5 x5 mg/kg/day (最大投与量 250 mg)</b>								

文献番号	8
公表文献	Am J Med 2004; 117(5A): 30S-35S
表題	Appropriate Strategies for Testing and Treating <i>Helicobacter pylori</i> in Children: When and How?
著者名	Philip M. Sherman
概要	<p><i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染はまず小児の頃に感染し、生涯にわたる感染のリスクを獲得される。開発途上国では、約 70%の小児に 15 歳の誕生日までに細菌感染を起こす。アメリカでは、小児の <i>H. pylori</i> 感染率は、全 10 歳児のほぼ約 10%である。しかしながら、この図式はアメリカの移民の小児あるいは最近生まれた移民の小児集団では実質的により高率である。<i>H. pylori</i> 感染経路は、強力な感染源として汚染水が示唆されるエビデンスにより、糞便-経口、胃-口あるいは口-口を経由して主として「ヒト-ヒト」である。</p> <p>小児の感染リスクは、家族の感染、2 組以上の兄妹（姉妹）、狭い住居環境、社会経済レベルの低さそしてデイケア施設への参加が挙げられる。</p> <p><i>H. pylori</i> 感染した消化性潰瘍を示す小児あるいは成人において、この感染を治療すると、潰瘍再発率は 5%以下である。小児期の <i>H. pylori</i> 除菌の理想的な対処法は不明であるが、現在のところ、North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 学会が 10~14 日間の 3 剤併用療法を用いるべきであると推奨している (Table 2.)。</p> <p><b>Table 2.</b> North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Statement: Recommended First-Line Regimens for <i>Helicobacter pylori</i> Treatment</p> <hr/> <p>Each regimen should be administered twice daily for 10-14 days:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPI (1-2 mg/kg/day) + amoxicillin (50 mg/kg/day) + clarithromycin (15 mg/kg/day)</li> <li>• PPI (1-2 mg/kg/day) + amoxicillin (50 mg/kg/day) + metronidazole (20 mg/kg/day)</li> <li>• PPI (1-2 mg/kg/day) + metronidazole (20 mg/kg/day) + clarithromycin (15 mg/kg/day)</li> </ul> <hr/> <p>PPI = proton pump inhibitor. Adapted from <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i><sup>18</sup></p> <p><i>H. pylori</i> 感染の小児に対する除菌療法を実施しても失敗するケースがある。この主な原因が薬剤耐性菌の発現である。事前に耐性菌のアセスメントを実施することを薦める。上記以外に、Proton pump inhibitor(PPI)をベースにした 4 剤併用療法あるいはラニチジンをベースとした 3 剤併用療法も検討すべきである。</p> <p>【結果 (安全性)】 記載無し</p>

文献番号	9																																																																															
公表文献	Pediatrics International 2010: 52; 187–190																																																																															
表題	Primary antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in children during the past 9 years																																																																															
著者名	Seiichi Kato and Shigeru Fujimura																																																																															
概要	<p>【背景】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 除菌における抗菌薬の耐性は、臨床現場で拡大しており、特にクラリスロマイシン耐性が問題である。本研究の目的は、日本人の小児における <i>H. pylori</i> 除菌に用いる抗菌薬に対する耐性を有する患者数を調査することである。</p> <p>【方法】  対象：1999～2007年の間に小児 61 例(平均年齢, 12.6 年)を調査。  処置：58 例を2つの群（7日間投与群と 10 or 14 日間投与群）に分けた。3 剤併用投与の内容は以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="533 831 1174 1104"> <thead> <tr> <th>薬物</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>1 日最大投与量 (mg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lansoprazole</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td>50</td> <td>1500 or 2000</td> </tr> <tr> <td>clarithromycin</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td><b>metronidazole</b></td> <td><b>10 ~ 20</b></td> <td><b>750</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>【結果（有効性）】  ・ Clarithromycin, amoxicillin および metronidazole の耐性率は、それぞれ 36.1%, 0% および 14.8% であった。Clarithromycin と metronidazole の両方に耐性を示す菌株は 6.6% であった (Table 1.)</p> <p>Table 1 <i>H. pylori</i> resistance rates and MIC (µg/mL) vs time</p> <table border="1" data-bbox="365 1375 1347 1581"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Period (year)</th> <th>No. of strains</th> <th>Resistant strains (%)</th> <th>MIC<sub>50</sub></th> <th>MIC<sub>80</sub></th> <th>MIC<sub>90</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Clarithromycin</td> <td>Overall</td> <td>61</td> <td>36.1</td> <td>0.03</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>1999–2002</td> <td>34</td> <td>32.4<sup>‡</sup></td> <td>0.03</td> <td>4</td> <td>4**</td> </tr> <tr> <td>2003–2007</td> <td>27</td> <td>40.7<sup>‡</sup></td> <td>0.03</td> <td>8</td> <td>16**</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Amoxicillin</td> <td>Overall</td> <td>61</td> <td>0</td> <td>≤0.015</td> <td>0.03</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>1999–2002</td> <td>34</td> <td>0</td> <td>≤0.015</td> <td>0.06</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>2003–2007</td> <td>27</td> <td>0</td> <td>≤0.015</td> <td>≤0.015</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Metronidazole</td> <td>Overall</td> <td>61</td> <td>14.8</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>1999–2002</td> <td>34</td> <td>17.6<sup>‡</sup></td> <td>4</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>2003–2007</td> <td>27</td> <td>7.4<sup>‡</sup></td> <td>4</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>‡</sup>P = 0.50; **P &lt; 0.005; <sup>‡</sup>P = 0.24.  MIC, minimum inhibitory concentration.</p> <p>・ Clarithromycin 耐性株の割合について、1999～2002 年では 32.4%, 2003～2007 年では 40.7% と、clarithromycin 耐性株が上昇していたが、metronidazole の耐性株は、低い耐性を示した。なお、amoxicillin には耐性株は全く認められなかった (Table 1.)</p>	薬物	投与量 (mg/kg/day)	1 日最大投与量 (mg/day)	lansoprazole	1.5	60	amoxicillin	50	1500 or 2000	clarithromycin	20	800	<b>metronidazole</b>	<b>10 ~ 20</b>	<b>750</b>	Agent	Period (year)	No. of strains	Resistant strains (%)	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	Clarithromycin	Overall	61	36.1	0.03	4	8	1999–2002	34	32.4 <sup>‡</sup>	0.03	4	4**	2003–2007	27	40.7 <sup>‡</sup>	0.03	8	16**	Amoxicillin	Overall	61	0	≤0.015	0.03	0.06	1999–2002	34	0	≤0.015	0.06	0.06	2003–2007	27	0	≤0.015	≤0.015	0.03	Metronidazole	Overall	61	14.8	4	8	16	1999–2002	34	17.6 <sup>‡</sup>	4	8	16	2003–2007	27	7.4 <sup>‡</sup>	4	8	8
薬物	投与量 (mg/kg/day)	1 日最大投与量 (mg/day)																																																																														
lansoprazole	1.5	60																																																																														
amoxicillin	50	1500 or 2000																																																																														
clarithromycin	20	800																																																																														
<b>metronidazole</b>	<b>10 ~ 20</b>	<b>750</b>																																																																														
Agent	Period (year)	No. of strains	Resistant strains (%)	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>																																																																										
Clarithromycin	Overall	61	36.1	0.03	4	8																																																																										
	1999–2002	34	32.4 <sup>‡</sup>	0.03	4	4**																																																																										
	2003–2007	27	40.7 <sup>‡</sup>	0.03	8	16**																																																																										
Amoxicillin	Overall	61	0	≤0.015	0.03	0.06																																																																										
	1999–2002	34	0	≤0.015	0.06	0.06																																																																										
	2003–2007	27	0	≤0.015	≤0.015	0.03																																																																										
Metronidazole	Overall	61	14.8	4	8	16																																																																										
	1999–2002	34	17.6 <sup>‡</sup>	4	8	16																																																																										
	2003–2007	27	7.4 <sup>‡</sup>	4	8	8																																																																										

**Table 2** Eradication rate of LAC regimen in *H. pylori* strains vs susceptibility

Duration (days)	Susceptible strain <sup>†</sup>			Resistant strain <sup>‡</sup>			Total		
	Success/failure	Rate (%)	<i>P</i>	Success/failure	Rate (%)	<i>P</i>	Success/failure	Rate (%)	<i>P</i>
7	25/1	96.2		4/4	50.0		29/5	85.3	
10-14	9/0	100	0.55 <sup>‡</sup>	4/2	66.7	0.53 <sup>‡</sup>	13/2	86.7	0.90 <sup>‡</sup>
Total	34/1	97.1***		8/6	57.1***		42/7	85.7	

\*\*\**P* < 0.001 for susceptible versus resistant strains. <sup>†</sup>MIC of the susceptible strains, <0.015-0.13 µg/mL; those of the resistant strains, 1-16 µg/mL. <sup>‡</sup>7 day course vs 10 or 14 day course.

LAC, lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin.

- Amoxicillin および clarithromycin を含む 3 剤併用療法では, clarithromycin 耐性株で 57.1%の除菌率であったが, clarithromycin 感受性菌株では 97.1%という高い除菌率を示した (Table 2).
- Amoxicillin および metronidazole を含む 3 剤併用療法は, 9 例全てで除菌に成功した.

【結果 (安全性)】 特に記載無し

【結論】 *H. pylori* 除菌療法において clarithromycin 耐性は高く, 感受性テストの結果に基づいて, 3 剤併用療法に clarithromycin を組入れるか否かを検討すべきである.

文献番号	10
公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Jan;28(1):59-62.
表題	Accuracy of the [ <sup>13</sup> C]-urea breath test in diagnosing <i>Helicobacter pylori</i> gastritis in pediatric patients.
著者名	Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Source
概要	<p>【背景】 現在，胃粘膜上の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) のコロニー形成と胃炎との因果関係は確立されている．内視鏡による生検標本の組織学的検査は，長年診断のゴールドスタンダードである．しかし，生検標本の変化は，限局的であり，生検できない部位では見逃される可能性がある．安定した放射性同位元素を用いる [<sup>13</sup>C]-urea 呼気テストは，非侵襲的であり，<i>H. pylori</i> 活性を測定できる点で，独特の利点を示している．<i>H. pylori</i> 感染の初期診断並びに <i>H. pylori</i> 除菌を確認する際に可能性のある重要なツールである．</p> <p>【方法】</p> <p>対象：小児 79 例 平均年齢 12.4±3.8 歳 (mean±SD)，33 例♂/46 例♀ <i>H. pylori</i> 感染を診断するために Warthin-Starry 染色による 胃前庭部の生検標本の病理組織診断を実施した</p> <p>治療：12 例 (<i>H. pylori</i> 胃炎の陽性と判定) の中から 8 例に 3 剤併用療法を実施した．治療後， [<sup>13</sup>C]-urea 呼気テストによって <i>H. pylori</i> の除菌を判定した．</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Omeprazole 0.7~1.4mg/kg/day, 1 ヶ月投与</li> <li>・Metronidazole 25~35 mg/kg/day, 7~14 日間投与</li> <li>・Clarithromycin 125~500mg x2/kg/day (Amoxicillin 40mg/kg/day) 7~14 日間投与</li> </ul> </div> <p>【結果】</p> <p>67 例は組織学的並びに [<sup>13</sup>C]-urea 呼気テストで陰性と判定された．陽性と判定された 8 例の小児に対して 3 剤併用療法を実施した結果， [<sup>13</sup>C]-urea 呼気テストにより 4 例は陽性，4 例は陰性と判定された．</p> <p>【結論】</p> <p>[<sup>13</sup>C]-urea 呼気試験は，小児並びに成年の <i>H. pylori</i> 胃炎診断に高い信頼性のある，非侵襲的な方法である．</p>

文献番号	11
公表文献	J Pediatr. 1997 Dec;131(6):815-20.
表題	Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection in children
著者名	Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, Durnin M, Drumm B.
概要	<p>【目的】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) は小児期に感染し、疫学研究では、小児の検査は非侵襲的な診断方法が必要である。本研究は、<sup>13</sup>C-urea 呼気試験(UBT)を用いて小児の感染評価に使えるかを検討することが目的である。</p> <p>【方法】</p> <p>(1) 本試験と培養あるいは rapid urease 検査と組織学的検査との比較  (2) 本試験は食後あるいは絶食が適切か否か  (3) <i>H. pylori</i> 除菌治療の有用性を検討する。</p> <p>対象：内視鏡検査を受けた小児 88 例 (平均年齢, 10.6±4.19 歳)</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>・Colloidal Bismuth Subcitrate  480 mg/1.73m<sup>2</sup> body surface area/day 分割投与, 4W 投与</p> <p>・Amoxicillin 250 x3 mg/day (5 歳以上), 2W 投与 (5 歳未満は 1 日 125mg を 3 分割投与)  あるいは <b>Metronidazole 20 mg/kg/day 3 分割投与 (最大 600 mg/day), 2W 投与</b></p> </div> <p>【結果】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の呼気サンプルは 30 分後が最適時間であった。</li> <li>・サンプルがロウレアーゼ産生微生物の障害によって 15 分で得られ、おそらく引き起こした時、特異性にある有意な減少があった。</li> </ul> <p>試験は 100%敏感でした、そして <i>H. pylori</i> 感染に対する治療の後の 20 人の子供がはっきりしている。</p> <p>【結論】</p> <p>UBT テストは、高度な感受性を有する小児の <i>H. pylori</i> 感染の診断法である。</p>

文献番号	12							
公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Jan;28(1):76-80							
表題	Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before and after eradication of <i>Helicobacter pylori</i>							
著者名	Huang FC, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Shun CT							
概要	<p>【背景】<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) は慢性洞胃炎の既知の原因であり、成人の消化性潰瘍性疾患の病因において重要な役割を果たしている。小児の十二指腸潰瘍の発生率は比較的低い、具体的に小児の <i>H. pylori</i> 感染の治療と十二指腸潰瘍との関係についてほとんど研究されていない。</p> <p>【方法】</p> <p>対象：36 例 (30 例♂/6 例♀, 12.5±2.1 歳) の十二指腸潰瘍の小児患者 <i>H. pylori</i> 陽性は 31 例 (86%) で、この中から 26 例が治験に参加した。 患者は十二指腸潰瘍並びに <i>H. pylori</i> 胃庭部胃炎を伴っている。</p> <p>処置：3 剤併用療法(amoxicillin, bismuth および metronidazole)を行い、<i>H. pylori</i> 除菌が小児の潰瘍治癒を促進し、さらに潰瘍再発を防ぐことができるかどうかを検討した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;"><u>Triple therapy</u></td> <td>Colloidal bismuth substrate</td> <td>120 x 4 mg/day, 4W</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin</td> <td>250 x 4 mg/day, 4W</td> </tr> <tr> <td><b>Metronidazole</b></td> <td><b>250 x 4 mg/day, 2W</b></td> </tr> </table> <p>【結果】</p> <p>小児に 3 剤併用療法を行なった結果、服薬コンプライアンスが良好で、副作用もほとんど認められなかった。<i>H. pylori</i> 除菌の内視鏡的フォローアップを実施すると 25 例/26 例(96%)に <i>H. pylori</i> 除菌が確認できた。また、臨床的改善および潰瘍治癒は 24 例/26 例(92%)を達成した。約 2 年間のフォローアップした結果、潰瘍再発率は 9%と推定された。</p>	<u>Triple therapy</u>	Colloidal bismuth substrate	120 x 4 mg/day, 4W	Amoxicillin	250 x 4 mg/day, 4W	<b>Metronidazole</b>	<b>250 x 4 mg/day, 2W</b>
<u>Triple therapy</u>	Colloidal bismuth substrate		120 x 4 mg/day, 4W					
	Amoxicillin		250 x 4 mg/day, 4W					
	<b>Metronidazole</b>	<b>250 x 4 mg/day, 2W</b>						

	Triple therapy (n = 26)	Sucralfate (n = 18)	P value
年齢(性別, ♂:♀)	9~17 (12.2 ± 2.1) (20 : 6)	9~17 (12.5 ± 2.1) (15 : 3)	
Short-term			
臨床的改善	24 (92%)	9 (50%)	0.0007
<i>H. pylori</i> 陽性率	1 (4%)	18 (100%)	
潰瘍治癒	24 (92%)	14 (78%)	0.2077
Long-term			
投与期間	3 ~ 46 months (23.2 ± 13.3)	3 ~ 42 months (20.1 ± 12.5)	
<i>H. pylori</i> 陽性率	2 (11%)	17 (100%)	
潰瘍再発率	3 (17%)	16 (94%)	0.0000

**【結論】**

3 剤併用療法により, 小児の十二指腸潰瘍の治癒促進並びに *H. pylori* 除菌が認められ, 3 剤併用療法による副作用は少なく, 潰瘍の再発率も低かった.

<日本における臨床試験等>

文献番号	13
公表文献	J Gastroenterol 2004; 39: 838-843
表題	Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study
著者名	Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Shigeru Toyoda, Yoshiko Nakayama, and Kazuie Inuma

【背景】小児における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌療法の大規模臨床試験が欠如していた。本目的は、日本の小児におけるプロトンポンプ阻害薬(PPI)を基本にした3剤併用療法の効果を評価することである。

【方法】これは、1996～2003年小児消化管部門から first-line あるいは second-line の PPI を基本とした3剤併用療法の後向き解析である。集積されたデータには、用量、投与期間、服薬コンプライアンス、除菌あるいは潰瘍治癒の成功あるいは失敗などがあつた。各薬物の投与量は下記の表にまとめた。

除菌療法	薬物	投与量 (mg/kg/day)	1日最大投与量 (mg/day)
PAC or PAM	lansoprazole	1.0 ~ 1.5	60
	omeprazole	1.0 1.3	40
	rabeprazole	—	—
	pantoprazole	—	—
PAC or PAM	amoxicillin	40 ~ 60	2000
PAC	clarithromycin	20 ~ 24	1000
PAM	<b>metronidazole</b>	<b>10 ~ 20</b>	<b>1000</b>

【結果 (有効性)】

・対象患者： 149例の小児 (平均年齢 12.6歳) →123例が PAC 療法を受けた。

・治療法 : PAC (PPI + Amoxicillin + Clarithromycin) 療法 ; 115例, PAM (PPI + Amoxicillin + Metronidazole) 療法 ; 8例

	PAC 療法	PAM 療法
First-line の3剤併用療法による除菌率	77.4%	87.5%
Second-line による3剤併用療法による除菌率	77.8%	100%

小児患者から amoxicillin, clarithromycin あるいは metronidazole に対する耐性菌の発現率が、それぞれ 0%, 34.7%あるいは 12.5%認められた。

*H. pylori* 除菌は、潰瘍の治癒ならびに胃炎のみの患者の症状改善に関係

している. 17例の鉄欠乏性貧血患者において, 治療後のヘモグロビン値は, 治療前のレベルより高かった.

【結果 (安全性)】

除菌療法	概要										
PAC 療法	<p>PAC 療法を受けた小児患者の 13.8%に副作用が報告された.</p> <p>その内容は右表にまとめた.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>発現率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下痢</td> <td>8.9</td> </tr> <tr> <td>味覚異常</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>皮膚発疹</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれも軽度でかつ治療を中止する症例も無かった.</p>	副作用	発現率 (%)	下痢	8.9	味覚異常	4.8	嘔吐	1.6	皮膚発疹	0.1
副作用	発現率 (%)										
下痢	8.9										
味覚異常	4.8										
嘔吐	1.6										
皮膚発疹	0.1										
PAM 療法	PAM 療法を受けた小児患者では, 副作用報告は無かった.										

【結論】

PAC療法は小児に有効である. Clarithromycin 耐性菌の出現は, *H. pylori* 除菌の失敗に繋がる. Metronidazole は, 小児 *H. pylori* 除菌療法の second-line として, clarithromycin の優れた代替薬である.

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

<海外>

1) メタ・アナリシス

文献番号	14
公表文献	Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069-3079
表題	Sequential Therapy or Triple Therapy for <i>Helicobacter pylori</i> Infection: systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children
著者名	Luigi Gatta, Nimish Vakil, Giocchino Leandro, Francesco Di Mario, and Dino Vaira

**【目的】** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の3剤併用療法(TT)による除菌率は容認し難いレベルまでに減少した。逐次(連続)療法(ST)は、幾つかの試験で期待できる、新規の治療法である。今回は、systematic review あるいは meta-analysis によって、成人並びに小児における ST と TT の有効性を評価する。

**【方法】** データソースは、Cochrane Trial Register, MEDLINE, EMBASE 並びに欧米アジアの消化器病雑誌の Abstract である。少なくとも7日間連続して ST あるいは TT の無作為試験並びに並行群間試験を取り上げた。

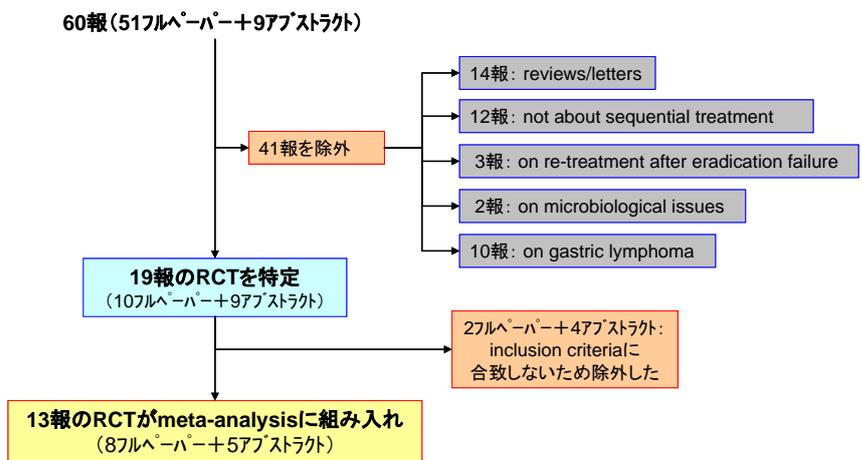


Figure 1. Meta-analysis flow. RCT, randomized controlled trial.

Table 1. Characteristics of the RCTs included in the meta-analysis から抜粋

Reference	Country	Multi-centers	Type of publication	Population	No. of patients	Duration of compared therapy	Follow-up	Jadad score
Francavilla et al.	Italy	No	Paper	Children	75	7 days	4 weeks and 6 months	3
Lerro et al.	Italy	No	Abstract	Children	50	7 days	6 weeks	1
Hurduc et al.	Romania	No	Abstract	Children	135	7 and 14 days	4 - 6 weeks	1

(In Jadad scale, the scores range from 1 to 5, with a higher score quality. We considered RCTs with a core of 4 or 5 to be of good quality.)

**Table 2. Dosages and scheme of medications used in the RCTs included in the meta-analysis から抜粋**

Reference	Sequential treatment		Compared therapy
	First 5 days	Second 5 days	
Francavilla et al.	Omeprazole 1 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + clarithromycin 15 mg/kg/day + tinidazole 20 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + metronidazole 15 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day
Lerro et al.	Omeprazole 1 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + clarithromycin 15 mg/kg/day + tinidazole 20 mg/kg/day	Omeprazole 1 mg/kg/day + tinidazole 20 mg/kg/day + amoxicillin 50 mg/kg/day
Hurduc et al.	Omeprazole + amoxicillin (dosages not reported)	Omeprazole + clarithromycin + tinidazole (dosages not reported)	Proton pump inhibitor plus 2 antibiotics (dosages and type of medication not reported)

**【結果】**

108 例の小児には ST 療法, 152 例の小児には TT 療法が実施された結果, 小児における除菌率は, ST 療法で 90.7%, TT 療法で 82.9%であった. 統計的には有意ではなかった. また, 副作用の出現率でも ST 療法では 13.5%, TT 療法では 10.8%で有意差は認められなかった.

**【結論】**

小児対象の ST 療法は有効かつ安全であり, first-line の療法であるかもしれないが, [Table 1.](#)で試験の品質 (Jadad score) がレベル 1 あるいは 3 であることから, 品質の高い RCT のもとで検討する必要がある.

(Reference)

Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP et al.

Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-9.

Lerro P, Kuvidi M, Bladi M et al.

A 10-day sequential therapy: new option for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Dig Liver Dis* 2006;38:A87.

Hurduc V, Gradomir D, Leseanu G et al.

Comparison of sequential and triple therapies in the eradication of *H. pylori* infection in symptomatic children. *Gut* 2007;56:A243.