

## 審査報告書

平成 22 年 5 月 17 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

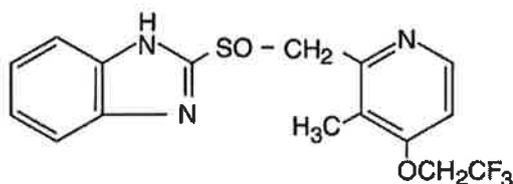
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①タケプロンカプセル 15、同 30  
②タケプロン OD 錠 15、同 30  
③オメプラール錠 10、同 20  
④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg  
⑤パリエット錠 10mg  
⑥パセトシンカプセル 125、同 250  
⑦パセトシン錠 250  
⑧サワシリンカプセル 250  
⑨サワシリン錠 250  
⑩アモリンカプセル 125、同 250  
⑪アモリン細粒 10%  
⑫クラリス錠 200  
⑬クラリシッド錠 200mg  
⑭フラジール内服錠 250mg  
⑮ランサップ 400、同 800
- [一 般 名] ①②ランソプラゾール  
③④オメプラゾール  
⑤ラベプラゾールナトリウム  
⑥⑦⑧⑨⑩⑪アモキシシリン水和物  
⑫⑬クラリスロマイシン  
⑭メトロニダゾール  
⑮ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン
- [申 請 者] ①②⑩⑪⑮武田薬品工業株式会社  
③アストラゼネカ株式会社  
④田辺三菱製薬株式会社  
⑤エーザイ株式会社  
⑥⑦協和発酵キリン株式会社  
⑧⑨アステラス製薬株式会社

	⑫大正製薬株式会社
	⑬アボット ジャパン株式会社
	⑭塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 30 日
[剤型・含量]	①1 カプセル中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有するカプセル剤
	②1 錠中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有する素錠
	③1 錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
	④1 錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
	⑤1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有するフィルムコート錠
	⑥1 カプセル中にアモキシシリン水和物 125mg (力価) 又は 250mg (力価) を含有するカプセル剤
	⑦1 錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有するフィルムコート錠
	⑧1 カプセル中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有するカプセル剤
	⑨1 錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有する素錠
	⑩1 カプセル中にアモキシシリン水和物 125mg (力価) 又は 250mg (力価) を含有するカプセル剤
	⑪1g 中にアモキシシリン水和物 100mg (力価) を含有する細粒
	⑫1 錠中にクラリスロマイシン 200mg (力価) を含有するフィルムコート錠
	⑬1 錠中にクラリスロマイシン 200mg (力価) を含有するフィルムコート錠
	⑭1 錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する糖衣錠
	⑮ランサップ 400 : 1 シート (1 日分) 中にタケプロンカプセル 30 を 2 カプセル、アモリンカプセル 250 を 6 カプセル、クラリス錠 200 を 2 錠組み合わせた製剤
	ランサップ 800 : 1 シート (1 日分) 中にタケプロンカプセル 30 を 2 カプセル、アモリンカプセル 250 を 6 カプセル、クラリス錠 200 を 4 錠組み合わせた製剤
[申請区分]	1- (4) 新効能医薬品

[化学構造]  
 <ランソプラゾール>



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

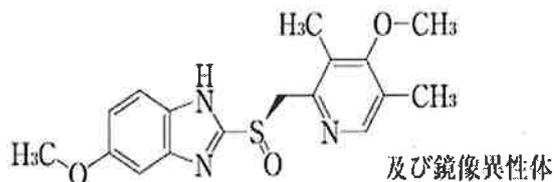
分子量：369.36

化学名：

(日本名) (RS)-2-([3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル)スルフィニル)ベンズイミダゾール

(英名) (RS)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl)sulfinyl)benzimidazole

<オメプラゾール>



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

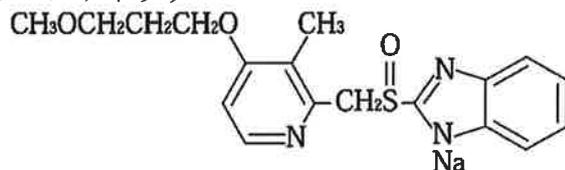
分子量：345.42

化学名：

(日本名) (RS)-5-メトキシ-2-[[4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル]メチル]-スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール

(英名) (RS)-5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl]methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole

<ラベプラゾールナトリウム>



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNa

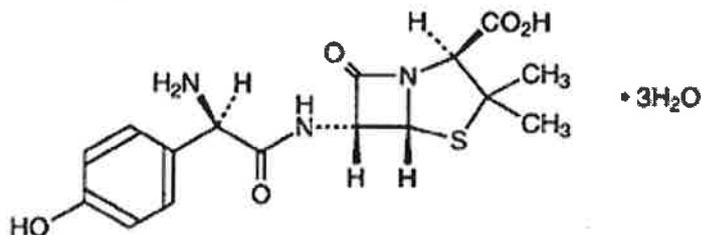
分子量：381.43

化学式：

(日本名) (±)-2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール ナトリウム

(英名) (±)-sodium 2-[{4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl}methylsulfinyl]-1*H*-benzimidazole

<アモキシシリン水和物>



分子式 :  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

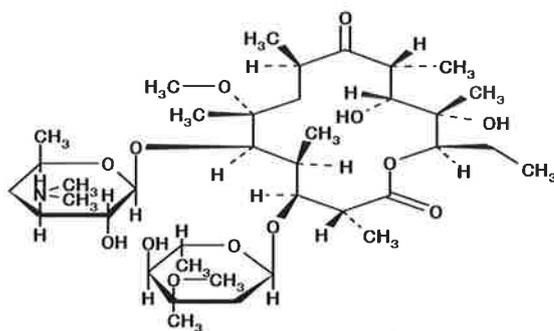
分子量 : 419.45

化学式 :

(日本名) (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセチルアミノ]-3,3-ジメチル-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸三水和物

(英名) (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

<クラリスロマイシン>



分子式 :  $C_{38}H_{69}NO_{13}$

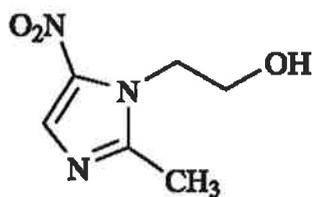
分子量 : 747.95

化学名 :

(日本名) (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-トリデオキシ-3-ジメチルアミノ-β-D-キシロ-ヘキソピラノシロキシ)-3-(2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-α-L-リボ-ヘキソピラノシロキシ)-11,12-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2,4,6,8,10,12-ヘキサメチル-9-オキソペンタデカン-13-オリド

(英名) (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*R*)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

<メトロニダゾール>



分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量 : 171.15

化学名 :

(日本名) 2-(2-メチル-5-ニトロ-1*H*-イミダゾール-1-イル)エタノール

(英名) 2-(2-Methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethanol

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 22 年 5 月 17 日

- [販 売 名] ①タケプロンカプセル 15、同 30  
②タケプロン OD 錠 15、同 30  
③オメプラール錠 10、同 20  
④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg  
⑤パリエット錠 10mg  
⑥パセトシンカプセル 125、同 250  
⑦パセトシン錠 250  
⑧サワシリンカプセル 250  
⑨サワシリン錠 250  
⑩アモリンカプセル 125、同 250  
⑪アモリン細粒 10%  
⑫クラリス錠 200  
⑬クラリシッド錠 200mg  
⑭フラジール内服錠 250mg  
⑮ランサップ 400、同 800
- [一 般 名] ①②ランソプラゾール  
③④オメプラゾール  
⑤ラベプラゾールナトリウム  
⑥⑦⑧⑨⑩⑪アモキシシリン水和物  
⑫⑬クラリスロマイシン  
⑭メトロニダゾール  
⑮ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン
- [申 請 者] ①②⑩⑪⑮武田薬品工業株式会社  
③アストラゼネカ株式会社  
④田辺三菱製薬株式会社  
⑤エーザイ株式会社  
⑥⑦協和発酵キリン株式会社  
⑧⑨アステラス製薬株式会社  
⑫大正製薬株式会社  
⑬アボット ジャパン株式会社  
⑭塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

[審査結果]

提出された資料（公表論文等）を中心に検討を行った結果、胃 MALT（mucosa associated lymphoid tissue）リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び特発性血小板減少

性紫斑病（ITP）に対するヘリコバクター・ピロリ（*H.pylori*）除菌療法は、医学薬学上公知であると判断する。*H.pylori* 除菌療法は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* 感染症に対する除菌療法としては確立されたものであるが、今回、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

①②タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

①②タケプロンカプセル 30、タケプロン OD 錠 30

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

⑤パリエット錠 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

⑥⑦⑧⑨⑩⑪パセトシンカプセル 125、同 250、パセトシン錠 250、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250、アモリンカプセル 125、同 250、アモリン細粒 10%

<適応菌種>

本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑫⑬クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 非結核性抗酸菌症

<適応菌種>

本剤に感性的のマイコバクテリウム属

<適応症>

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

<適応菌種>

本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

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

⑭フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)

2. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

⑮ランサップ 400、同 800

<適応菌種>

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性的のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

(下線部変更・追加)

## 審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 5 日

### I. 申請品目

[販売名]	①タケプロンカプセル 15、同 30 ②タケプロン OD 錠 15、同 30 ③オメプラール錠 10、同 20 ④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg ⑤パリエット錠 10mg ⑥パセトシンカプセル 125、同 250 ⑦パセトシン錠 250 ⑧サワシリンカプセル 250 ⑨サワシリン錠 250 ⑩アモリンカプセル 125、同 250 ⑪アモリン細粒 10% ⑫クラリス錠 200 ⑬クラリシッド錠 200mg ⑭フラジール内服錠 250mg ⑮ランサップ 400、同 800
[一般名]	①②ランソプラゾール ③④オメプラゾール ⑤ラベプラゾールナトリウム ⑥⑦⑧⑨⑩⑪アモキシシリン水和物 ⑫⑬クラリスロマイシン ⑭メトロニダゾール ⑮ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン
[申請者]	①②⑩⑪⑮武田薬品工業株式会社 ③アストラゼネカ株式会社 ④田辺三菱製薬株式会社 ⑤エーザイ株式会社 ⑥⑦協和発酵キリン株式会社 ⑧⑨アステラス製薬株式会社 ⑫大正製薬株式会社 ⑬アボット ジャパン株式会社 ⑭塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 30 日
[剤型・含量]	①1 カプセル中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有するカ

プセル剤

- ②1錠中にランソプラゾール 15mg 又は 30mg を含有する素錠
- ③1錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
- ④1錠中にオメプラゾール 10mg 又は 20mg を含有するフィルムコート錠
- ⑤1錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有するフィルムコート錠
- ⑥1カプセル中にアモキシシリン水和物 125mg (力価) 又は 250mg (力価) を含有するカプセル剤
- ⑦1錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有するフィルムコート錠
- ⑧1カプセル中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有するカプセル剤
- ⑨1錠中にアモキシシリン水和物 250mg (力価) を含有する素錠
- ⑩1カプセル中にアモキシシリン水和物 125mg (力価) 又は 250mg (力価) を含有するカプセル剤
- ⑪1g 中にアモキシシリン水和物 100mg (力価) を含有する細粒
- ⑫1錠中にクラリスロマイシン 200mg (力価) を含有するフィルムコート錠
- ⑬1錠中にクラリスロマイシン 200mg (力価) 含有するフィルムコート錠
- ⑭1錠中にメトロニダゾール 250mg を含有する糖衣錠
- ⑮ランサップ 400 : 1 シート (1日分) 中にタケプロンカプセル 30 を 2 カプセル、アモリンカプセル 250 を 6 カプセル、クラリス錠 200 を 2 錠組み合わせた製剤
- ランサップ 800 : 1 シート (1日分) 中にタケプロンカプセル 30 を 2 カプセル、アモリンカプセル 250 を 6 カプセル、クラリス錠 200 を 4 錠組み合わせた製剤

[申請時効能・効果]

- ①②タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15
  - ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症
  - ・下記疾患におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病
- ①②タケプロンカプセル 30、タケプロン OD 錠 30
  - ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

・下記疾患におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内  
視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん  
性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群

・下記疾患におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内  
視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison  
症候群

・下記疾患におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内  
視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病

⑤パリエット錠 10mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison  
症候群

・下記疾患におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内  
視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病

⑥⑦⑧⑨⑩⑪パセトシンカプセル 125、同 250、パセトシン錠 250、  
サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250、アモリンカプセル 125、  
同 250、アモリン細粒 10%

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、  
淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘ  
リコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、  
慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍  
の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管  
支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前  
立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、  
梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦

粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃・特発性血小板減少性紫斑病におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑫⑬クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 非結核性抗酸菌症

<適応菌種>

本剤に感性のマイコバクテリウム属

<適応症>

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

<適応菌種>

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

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

⑭フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）

2. 以下の疾患におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病

⑮ランサップ 400、同 800

<適応菌種>

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性的ヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

下記疾患におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、特発性血小板減少性紫斑病

[申請時用法・用量] ①②タケプロンカプセル 15、同 30、タケプロン OD 錠 15、同 30

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

・逆流性食道炎の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。

さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30 mg を経口投与することができる。

・非びらん性胃食道逆流症の場合（カプセル 15、OD 錠 15 のみ）

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。

・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg（力価）1 日 2 回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

- ・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 日 1 回 10～20 mg を経口投与する。

- ・非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

- ・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

- ・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・

再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1日1回10～20 mg を経口投与する。

・ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑤パリエット錠10mg

・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10 mg を経口投与するが、病状により1日1回20 mg を経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

・ 逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10 mg を経口投与するが、病状により1日1回20 mg を経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10 mg を経口投与する。

・ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラ

リスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑥⑦⑧⑨パセトシンカプセル 125、同 250、パセトシン錠 250、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250、

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリン水和物として、通常成人1回250 mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40 mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）及びラベ

プラゾールナトリウムとして1回10 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250 mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑩⑪アモリンカプセル 125、同 250、アモリン細粒 10%

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリン水和物として、通常成人1回250 mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40 mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250 mg 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

### ⑫⑬クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

#### 1. 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400 mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 2. 非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800 mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン水和物及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン水和物及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン水和物及びラベプラゾール

ルナトリウム併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

#### ⑭フラジール内服錠250mg

##### 1. トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)

メトロニダゾールとして、通常、成人1クールとして、1回250mg、1日2回、10日間経口投与する。

##### 2. ヘリコバクター・ピロリ感染症

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### ⑮ランサップ400、同800

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

(下線部が今回の申請箇所)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ヘリコバクター・ピロリ(以下、*H.pylori*)は、主に胃粘液及び胃粘膜に生息する微好気性グラム陰性桿菌であり、1983年に慢性活動性胃炎患者の胃粘膜から初めて分離培養され

た。その後の研究により *H.pylori* 感染は胃粘膜の慢性炎症を背景として、胃・十二指腸潰瘍の病因となるだけでなく、胃 MALT (mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫、胃癌などの様々な上部消化管疾患の病因・病態に重要な役割を担っていることが明らかにされた。さらには、特発性血小板減少性紫斑病 (以下、ITP) や鉄欠乏性貧血、慢性蕁麻疹などの消化管以外の疾患との関連性も示唆されている。

本邦において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* の除菌療法として、2000 年 9 月にプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、アモキシシリン水和物 (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM) の 3 剤併用療法 (PAC 療法) が初めて承認された。また、一次除菌療法で除菌不成功であった患者に対して、その最大の原因が *H.pylori* の CAM 耐性菌にあることから、CAM をメトロニダゾール (MNZ) に変えた 3 剤併用療法 (PAM 療法) による二次除菌療法が、2007 年 8 月に承認された。

近年、*H.pylori* 感染が胃癌を含む様々な疾患の病因・病態に重要な役割を担っていることが明らかにされてきたが、本邦では現在、*H.pylori* 除菌療法の対象疾患は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍に限られている。

2008 年 12 月に、日本ヘリコバクター学会は、「胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、早期胃癌の内視鏡治療後の異時性胃癌発生抑制に対して、3 剤併用療法が有効であることは、多くの臨床研究等によって確認されており、また臨床現場においては、適応外使用ながらも日常的に実施されている」として、これら 3 疾患における *H.pylori* 除菌療法が早期に承認され、医療保険の下で使用できるよう求める「*H.pylori* 除菌に関する適応追加の要望書」を厚生労働大臣へ提出した。

これを受けて、関連する 9 社 (アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アボット ジャパン株式会社、エーザイ株式会社、協和発酵キリン株式会社、塩野義製薬株式会社、大正製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社) は、公表論文等を基に、「胃 MALT リンパ腫」、「早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」及び「ITP」における *H.pylori* 除菌療法につき製造販売承認事項一部変更承認を取得することは可能と判断し、今般の申請に至ったとされている。

なお、2010 年 3 月現在、「胃 MALT リンパ腫」、「早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」、及び「ITP」における *H.pylori* 除菌療法が承認されている国はないとされている。

## 2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

### (ii) 薬物動態試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物製剤学的試験成績及び関連する分析法の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、国内外のガイドライン、各種成書及び公表論文が参考資料として提出された。

(1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載

1) 胃 MALT リンパ腫

国内外のガイドライン 5 編及び教科書 5 編が参考資料として提出された。

ガイドライン及び教科書における記載

No.	出典	標題	巻	号	ページ	年
1	日本ヘリコバクター学会誌	<i>H.pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版	10	Sup	1-25	2009
2	日本胃癌学会 胃悪性リンパ腫診療ガイドライン作成委員会	胃悪性リンパ腫の診療手引き(案)				2009
3	Gut (European Helicobacter Study Group)	Current concepts in the management of <i>Helicobacter pylori</i> infection: The Maastricht III Consensus Report	56		772-781	2007
4	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2				2009
5	Am J Gastroenterol	American College of Gastroenterology guideline on the management of <i>Helicobacter pylori</i> infection.	102	8	1808-1825	2007
6	Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition (Churchill Livingstone)	Chapter 217 <i>Helicobacter pylori</i> and Other Gastric Helicobacter Species			2803-2813	2010
7	Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition(McGraw-Hill)	Chapter 87 Gastrointestinal Tract Cancer Chapter 105 Malignancies of Lymphoid Cells Chapter 144 <i>Helicobacter pylori</i> Infections			573 689,694 946-949	2008
8	Cecil Medicine. 23rd edition (W.B.Saunders)	Chapter 202 Neoplasms of the stomach Chapter 196 Non-Hodgkin's Lymphomas			1468 1415	2007
9	内科学 (朝倉書店) 第 9 版	4-5(11)ヘリコバクター・ピロリ ( <i>Helicobacter pylori</i> ) 8-4 10) 胃悪性リンパ腫・胃肉腫			316-318 838-840	2007

No.	出典	標題	卷	号	ページ	年
10	内科学 (医学書院) 第1版	37・1 ヘリコバクター・ピロリ感染症			1416-1420	2006

①日本ヘリコバクター学会の *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版  
(日本ヘリコバクター学会誌 10(Sup):1-25, 2009)

*H.pylori* 陽性胃 MALT リンパ腫の約 60~80%は *H.pylori* 除菌によって病理組織学的所見の改善、内視鏡的所見の改善及びリンパ腫の退縮がみられ、*H.pylori* 除菌治療を胃 MALT リンパ腫の第一選択の治療法とすべきであるとの記載がある。

②日本胃癌学会胃悪性リンパ腫診療ガイドライン作成委員会の胃悪性リンパ腫の診療手引き (案) (2009)

限局期 (Lugano 国際会議分類の I 期及び II<sub>1</sub> 期) MALT リンパ腫においては、現在、*H.pylori* 除菌療法が、第一選択として標準的治療であるが、進行期 MALT リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) についての除菌治療は現時点では推奨されるべきエビデンスはないとの記載がある。

③European Helicobacter Study Group (EHSg) による The Maastricht III Consensus Report (Gut 56:772-781, 2007)

*H.pylori* 陽性の stage I 低悪性度胃 MALT リンパ腫患者に対する第一選択治療は、*H.pylori* 除菌であるとの記載がある。

④National Comprehensive Cancer Network (NCCN) による Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2. (2009)

胃 MALT リンパ腫の一部の症例の病因において、*H.pylori* の感染が中心的役割を果たしており、限局性胃 MALT リンパ腫患者の約 3 分の 2 が抗菌薬治療による *H.pylori* 除菌後に complete tumor remission を達成しているとの記載があり、腫瘍が胃に限局している場合 (stage I<sub>E</sub>, *H.pylori* 陽性) の治療は、PPI と抗菌薬の併用投与から開始することを推奨している。

⑤American College of Gastroenterology による American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection (Am J Gastroenterol 102(8):1808-1825,2007)

*H.pylori* 感染診断及び除菌治療の適応が確立している疾患として、胃 MALT リンパ腫 (低悪性度) を挙げている。

⑥マンデル感染症学第 7 版 (2010)

*H.pylori* の定着は胃リンパ腫<sup>1</sup>と強く関連しており、*H.pylori* 除菌によってしばしば

<sup>1</sup> 本教科書において、胃リンパ腫の多くは B リンパ球由来であり、MALT リンパ腫と呼ばれると述べられている。

腫瘍の組織学的な改善がもたらされるとの記載がある。

⑦ハリソン内科学第 17 版 (2008)

胃 MALT リンパ腫については、*H.pylori* 除菌後には完全あるいは部分的に退縮する可能性があり、他の治療法を行う前に *H.pylori* 感染との関連を確認すべきであるとの記載がある。

⑧セシル内科学第 23 版 (2007)

通常、胃 MALT リンパ腫は *H.pylori* 感染と関連があり、抗菌薬を用いた *H.pylori* 除菌によって胃 MALT リンパ腫の 50%以上が寛解に至るとの記載がある。

⑨内科学 (第 9 版、朝倉書店、2007)

胃 MALT リンパ腫の 60~80%は *H.pylori* 除菌治療のみで退縮するので、胃に限局 (stage II<sub>1</sub>) している場合は除菌治療が第一選択とされるとされている。

⑩内科学 (第 1 版、医学書院、2006)

*H.pylori* 陽性低悪性度胃 MALT リンパ腫の約 50~80%は *H.pylori* 除菌によって病理組織学的所見の改善、内視鏡的所見の改善、リンパ腫の退縮がみられることから、*H.pylori* 除菌治療が第一選択の治療法となるが、除菌後に増悪することがあるので嚴重に経過を観察しなければならないとの記載がある。

2) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

国内外のガイドライン 3 編及び教科書 5 編が参考資料として提出されたが、機構は早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法に関連する記載のある以下の国内外のガイドライン 3 編及び教科書 2 編を確認した。なお、その他の参考資料<sup>2</sup>においては、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法に関する記載はみられなかった。

---

<sup>2</sup> Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition (Churchill Livingstone)、Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition (McGraw-Hill)、Cecil Medicine. 23rd edition (W.B.Saunders)

ガイドライン及び教科書における記載

No.	出典	標題	巻	号	ページ	年
1	日本ヘリコバクター学会誌	<i>H.pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版	10	Sup	1-25	2009
2	Am J Gastroenterol	American College of Gastroenterology guideline on the management of <i>Helicobacter pylori</i> infection.	102	8	1808-1825	2007
3	Gut ( European Helicobacter Study Group)	Current concepts in the management of <i>Helicobacter pylori</i> infection: The Maastricht III Consensus Report	56		772-781	2007
4	内科学 (朝倉書店) 第9版	8-4 9) 胃癌			832-838	2007
5	内科学 (医学書院) 第1版	37・1ヘリコバクター・ピロリ感染症			1416-1420	2006

①日本ヘリコバクター学会の *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版 (日本ヘリコバクター学会誌 10(Sup):1-25, 2009)

早期胃癌内視鏡的治療後の残存胃粘膜における異時性発癌の発症に対して、*H.pylori* 除菌治療が強く勧められるとの記載がある。ただし、早期胃癌内視鏡的治療後の残存胃粘膜は胃癌発症のハイリスクであり、除菌治療時点もしくは除菌後にも異時性胃癌の発症については慎重に留意した経過観察が必要であるとの記載もある。

②American College of Gastroenterology による American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection (Am J Gastroenterol 102(8):1808-1825,2007)

*H.pylori* 感染診断及び除菌治療の適応が確立している疾患の1つとして、早期胃癌の内視鏡的切除後が挙げられている。

③European Helicobacter Study Group (EHSg) による The Maastricht III Consensus Report (Gut 56:772-781, 2007)

The Maastricht II -2000 Consensus Report において *H.pylori* 陽性の胃癌切除後胃における *H.pylori* 除菌療法が推奨されたが、2007年に改定された The Maastricht III-2007 Consensus Report においてもこの推奨が再確認されたとの記載がある。

④内科学 (第9版、朝倉書店、2007)

胃癌の予防に係る *H.pylori* 除菌について、内視鏡的切除後に除菌した場合、その後の胃癌の発症までの時間は遅らせるが、発生そのものを抑制する効果は低いとされているとの記載がある。

⑤内科学 (第1版、医学書院、2006)

*H.pylori* 感染が関与する疾患として、早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術後胃の異時性発癌に対して *H.pylori* 除菌が有効であるとの記載がある。

3) ITP

国内外のガイドライン3編及び教科書5編が参考資料として提出された。

ガイドライン及び教科書における記載

No.	出典	標題	巻	号	ページ	年
1	日本ヘリコバクター学会誌	<i>H.pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版	10	Sup	1-25	2009
2	厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、平成 16 年度総括・分担報告書、血液凝固異常症に関する調査研究	成人 ITP 治療ガイドライン(2004 年度)			20-26	2005
3	Gut (European Helicobacter Study Group)	Current concepts in the management of <i>Helicobacter pylori</i> infection: The Maastricht III Consensus Report	56		772-781	2007
4	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition (Churchill Livingstone)	Chapter 217 <i>Helicobacter pylori</i> and Other Gastric Helicobacter Species			2803-2813	2010
5	Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition(McGraw-Hill)	Chapter 109 Disorders of Platelets and Vessel Wall Chapter 144 <i>Helicobacter pylori</i> Infections			721 946-949	2008
6	Cecil Medicine. 23rd edition (W.B.Saunders)	Chapter 179 Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular function			1292	2007
7	内科学 (朝倉書店) 第 9 版	14-10 3) 特発性血小板減少性紫斑病			1691-1692	2007
8	内科学 (医学書院) 第 1 版	37・1 ヘリコバクター・ピロリ感染症 15・2 免疫性血小板減少症			1416-1420 2018-2019	2006

①日本ヘリコバクター学会の *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版 (日本ヘリコバクター学会誌 10(Sup):1-25, 2009)

本邦からの論文では *H.pylori* 陽性慢性 ITP 症例の 40~60% で除菌により血小板増加が観察されているとの記載があり、少なくとも本邦では *H.pylori* 感染が確認された慢性 ITP 患者では *H.pylori* 除菌治療を第一選択とすべきとの記載がある。

②厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人 ITP 治療ガイドライン (2004 年度)」

ITP 診断確定 (急性型、慢性型を問わない) した症例のうち、緊急治療<sup>3</sup>を必要としない症例について *H.pylori* 菌検査にて *H.pylori* 陽性であれば、除菌を行うとの記載がある。

③European Helicobacter Study Group (EHSg) による The Maastricht III Consensus Report (Gut 56:772-781, 2007)

ITP 患者における *H.pylori* 感染診断及び除菌治療の施行が推奨されている。

④マンデル感染症学第 7 版 (2010)

過去 10 年間で、*H.pylori* 感染と ITP 診断との疫学的関連性を示す報告が、主に東

<sup>3</sup> ①著明な出血傾向、重篤な生命を脅かす出血時、②術前、分娩前、③血小板数 1 万以下、粘膜出血を伴う (鼻出血、消化管出血、生理出血、口腔内出血等) 場合等

アジアから数多く発表されているとされ、*H.pylori* 除菌が ITP の治療として試みられており、決定的ではないが、期待できる結果が得られているとされている。現時点では、ITP と診断された患者に対し、医師は *H.pylori* 感染の診断を実施し、陽性の場合には治療アプローチの 1 つとして、*H.pylori* 除菌を検討するべきであるとの記載がある。

#### ⑤ハリソン内科学第 17 版 (2008)

いくつかの小規模試験で *H.pylori* 除菌後に改善又は寛解したとの報告があるとの記載はあるが、*H.pylori* 感染との関連は明らかになっていないとの記載がある。

#### ⑥セシル内科学第 23 版 (2007)

イタリア及び日本における複数の研究では、ITP 患者で *H.pylori* 感染率が高く、*H.pylori* 除菌後に多くの患者で部分寛解あるいは完全寛解したとの報告があるとされている。一方で、米国における 1 つの前向き研究では、*H.pylori* 感染を伴う ITP の割合は低く、除菌後の血小板数の変化も認められなかったと述べられており、結論として、現時点では日常的に *H.pylori* 診断又は *H.pylori* 除菌、あるいはその両方を ITP 患者に施行すべきか否かについて、決定的な勧告はできないとの記載がある。

#### ⑦内科学 (第 9 版、朝倉書店、2007)

標準治療は副腎皮質ステロイド及び摘脾であるとされている。また、最近、*H.pylori* 除菌療法 (保険適応外) の有効性が示されており、*H.pylori* 感染を伴う ITP において除菌療法奏功例のうち約 60~70% に血小板増加が認められるとの記載がある。

#### ⑧内科学 (第 1 版、医学書院、2006)

ITP、鉄欠乏性貧血、慢性蕁麻疹、Raynaud (レイノー) 現象、虚血性心疾患、片頭痛、Guillain-Barré (ギラン・バレー) 症候群などの疾患で、*H.pylori* 除菌治療が有効であることがあるが、*H.pylori* 感染とこれらの疾患の発症機序は十分解明されておらず、今後のさらなる検討が必要であるとされている。

ITP と *H.pylori* 除菌については、*H.pylori* 菌感染者では、除菌により約 60% の症例で ITP が寛解する。*H.pylori* 菌感染の有無を検査し、陽性の場合には除菌療法を行うとの記載がある。

### (2) 公表論文における記載

申請者は、公表論文の検索及び選択基準について以下のように説明している。

文献調査は、以下の文献データを対象として、PPI としてランソプラゾール (LPZ)、オメプラゾール (OPZ)、ラベプラゾールナトリウム (RPZ)、抗菌薬として AMPC、CAM、MNZ の合計 6 剤について、それぞれ、「胃 MALT リンパ腫」、「特発性血小板減少性紫斑病」、「内視鏡治療後の胃癌」又は「(内視鏡に関わらず) 早期胃癌」又は「(内視鏡に関わらず) 二次胃癌」の 3 適応症で限定し、文献を検索した。抗菌薬の 3 剤については、さらに、PPI の 3 剤の記載がある、あるいは“proton pump inhibitor”等

の記載がある文献に限定した。なお、日本語、英語以外の文献及び症例報告を除外した。

- データベース：MEDLINE、EMBASE、JMEDPlus、JSTPlus、JST7580、JAPICDOC、医学中央雑誌（JAPICDOCはJDreamが提供しているものを使用）
- 公表された時期：2009年3月31日まで

文献の選択基準については、原著論文を採用し、学会抄録は原則として除外した。*H.pylori*除菌療法のレジメンがLPZ、OPZ又はRPZのいずれかを含むPAC療法又はPAM療法である文献を抽出し、*H.pylori*除菌治療を実施した症例数が10例以下の文献は原則除外した。また、地方医学雑誌又は特定医療機関内の医学雑誌は原則除外したが、大学が発行している雑誌は採用した。さらに、ITPについては、慢性ITPの選択基準（血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満が6カ月持続）から明らかに外れる文献は除外した。なお、日本ヘリコバクター学会のガイドラインに引用されている文献及び学会抄録については、前記に関わらず重要と考えられるものを選択した。

その結果、胃MALTリンパ腫については国内文献18報及び海外文献10報を、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃については国内文献7報を、ITPについては国内文献19報及び海外文献4報を、本承認申請の公表論文参考資料とした。なお、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における海外のエビデンスとして抽出された文献はなかった。これら3疾患の国内文献は、用いられた*H.pylori*除菌療法のレジメンが今回申請の用法・用量（国内での承認用法・用量）に合致するか否かによって、「用法・用量内」又は「用法・用量外」に分類した。

## 1) 胃MALTリンパ腫

国内における胃MALTリンパ腫に対する*H.pylori*除菌療法の使用経験について報告した公表論文18報が参考資料として提出された。このうちPAC及びPAMの3剤併用療法による用法・用量内が3報、用法・用量外が15報であった。また、海外の報告として10報が提出された。

公表論文

CTD資料番号 (文献番号)	文献タイトル	出典	除菌施行例数
国内症例			
5.3.5-1 (MA-L-1)	Characteristics of magnified endoscopic images of gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue, including changes after treatment.	Gastrointest Endosc. 2008;68(4):624-631.	11
5.3.5-2 (MA-L-2)	Clinicopathological comparison of the World Health Organization/Wotherspoon score to the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult grade for the post-treatment evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(2):307-315.	14
5.3.5-3 (MA-L-3)	胃MALTリンパ腫除菌後の長期経過と予後[Long-term observation and prognosis of gastric MALT lymphomas after <i>H. pylori</i> eradication.]	胃と腸. 2004;39(3):277-283.	47
5.3.5-4 (MA-L-4)	Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .	J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(10):1113-1119.	47
5.3.5-5 (MA-L-5)	Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma: treatment, response, and genetic alteration.	J Gastroenterol. 2003;38(10):921-929.	56
5.3.5-6 (MA-L-6)	除菌無効胃MALTリンパ腫とrituximab抗体療法[Clinical findings of gastric MALT lymphoma not eligible for <i>Helicobacter pylori</i> , eradication with rituximab as second-line treatment.]	胃と腸. 2007;42(8):1217-1223.	84
5.3.5-7	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌非奏効病変の特徴[Clinical management for	胃と腸.	74

CTD 資料番号 (文献番号)	文献タイトル	出典	除菌施行例数
(MA-L-7)	non-responders with gastric low-grade MALT lymphoma after <i>H. pylori</i> eradication therapy.]	2002;37(4):521-529.	
5.3.5-8 (MA-L-8)	胃原発 MALT リンパ腫に対する非外科的治療の多施設共同研究—中間解析結果報告から—[Non-surgical treatment for localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: interim analysis of a multicenter prospective study in Japan.]	癌の臨床. 2004;50(7):565-570.	115
5.3.5-9 (MA-L-9)	胃 MALToma に対する内科的治療施行例の検討—一次治療除菌療法、二次療法放射線療法による非外科的治療の有用性と問題点 [Conservative management of primary gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.]	癌の臨床. 2004;50(7):539-547.	26
5.3.5-10 (MA-O-1)	c-myc gene mutation in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma.	Oncol Rep. 2001;8(2):289-292.	15
5.3.5-11 (MA-P-1)	Serum antibodies to <i>Helicobacter pylori</i> and its heat-shock protein 60 correlate with the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to eradication of <i>H. pylori</i> .	Helicobacter. 2004;9(3):194-200.	33
5.3.5-12 (MA-P-2)	Long-term clinical outcome of <i>Helicobacter pylori</i> eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment.	Cancer. 2005;104(3):532-540.	96
5.3.5-13 (MA-P-3)	Gastrin and <i>Helicobacter pylori</i> in low-grade MALT lymphoma patients.	Scand J Gastroenterol. 2002;37(3):279-286.	13
5.3.5-14 (MA-P-4)	胃 MALT リンパ腫における <i>Helicobacter pylori</i> 除菌治療の効果とその後の経過 [Regression of gastric low-grade MALT lymphoma after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .]	胃と腸. 1999;34(11):1345-1352.	19
5.3.5-15 (MA-P-5)	Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy.	Tohoku J Exp Med. 2008;214(1):79-87.	74
5.3.5-16 (MA-P-6)	胃悪性リンパ腫における API2-MALT1 キメラ遺伝子の発現と <i>H. pylori</i> 除菌療法に対する反応性 [API2-MALT1 chimeric transcript and response to <i>H. pylori</i> eradication in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type.]	消化器科. 2004;38(1):46-52.	39
5.3.5-17 (MA-P-7)	限局期胃 MALT リンパ腫に対する治療法の選択 [The strategy of the treatment for localized gastric MALT lymphoma.]	消化器科. 2009;48(1):33-39.	66
5.3.5-18 (MA-P-8)	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌後の胃 MALT リンパ腫の長期経過—除菌後、3年以上経過観察しえた 24 例の検討— [Long-term follow up of low-grade gastric MALT lymphoma after <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy.]	Gastroenterol Endosc. 2003;45(9):1881-1892.	24
海外症例			
5.3.5-19 (MA-O-2)	Long-term follow up of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endosonography emphasizing the application of a miniature ultrasound probe.	J Gastroenterol Hepatol. 2003;18(2):162-167.	17
5.3.5-20 (MA-O-3)	Treatment of gastric MALT lymphoma by <i>Helicobacter pylori</i> eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography.	Am J Gastroenterol. 1998;93(5):732-736.	17
5.3.5-21 (MA-O-4)	Regression of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> : possible association with p16 hypermethylation.	J Gastroenterol. 2002;37(1):17-22.	20
5.3.5-22 (MA-O-5)	Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy.	J Clin Oncol. 2005;23(22):5061-5066.	34
5.3.5-23 (MA-O-6)	Combined histology and molecular biology for diagnosis of early stage gastric MALT lymphoma.	Chin J Dig Dis. 2006;7(1):12-18.	29
5.3.5-24 (MA-O-7)	Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: treatment strategies based on 10 year follow-up.	World J Gastroenterol. 2004;10(2):223-226.	29
5.3.5-25 (MA-O-8)	Early-stage gastric MALT lymphomas: eradication of <i>H. pylori</i> and outcome.	Rev Esp Enferm Dig. 2002;94(11):674-678.	14
5.3.5-26 (MA-O-9)	Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with <i>Helicobacter pylori</i> eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up.	Haematologica. 2001;86(6):609-617.	19
5.3.5-27 (MA-O-10)	Long-term results of anti- <i>Helicobacter pylori</i> therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma.	J Natl Cancer Inst. 2005;97(18):1345-1353.	56
5.3.5-28 (MA-P-9)	Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome.	Am J Gastroenterol. 2002;97(2):292-297.	48

## 2) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

国内における早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に対する*H.pylori*除菌療法の使用経験を報告した公表論文 7 報が参考資料として提出された。このうちPAC及びPAMの 3 剤併用療法による用法・用量内が 5 報<sup>4</sup>、用法・用量外が 2 報であった。

公表論文

CTD 資料番号 (文献番号)	文献タイトル	出典	除菌施行 例数
国内症例			
5.3.5-29 (GC-L-1)	Effect of eradication of <i>Helicobacter pylori</i> on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial.	Lancet. 2008;372(9636):392-397.	272
5.3.5-30 (GC-L-2)	<i>Helicobacter pylori</i> eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer.	Aliment Pharmacol Ther 2006;24 Suppl 4:S214-218.	356 (除菌 成功例、非 施行例は 2469 例)
5.3.5-31 (GC-O-1)	Gastric cancer detected after <i>Helicobacter pylori</i> eradication.	Dig Endosc 2007;19:167-173.	242 (除菌 成功例う ち内視鏡 的治療後 胃 8 例)
5.3.5-32 (GC-P-1)	Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful <i>Helicobacter pylori</i> eradication.	Digestion. 2008;78(2-3):113-119.	91
5.3.5-33 (GC-P-2)	Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of <i>Helicobacter pylori</i> : results from a 9-year prospective follow-up study in Japan.	Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(9):1121-1126.	2020 (うち 内視鏡的 治療後胃 の除菌成 功例 105 例)
5.3.5-34 (GC-L-3)	<i>Helicobacter pylori</i> と EMR 後の早期胃癌発生に関する検討。	日本消化器内視鏡学会雑誌. 2001;43 Suppl 2:S1731. (第 62 回 日本消化器内 視鏡学会総会 抄録)	10
5.3.5-35 (GC-O-2)	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(8):639-642.	65 例(非施 行例 67 例)

## 3) ITP

国内におけるITPに対する*H.pylori*除菌療法の使用経験を報告した公表論文 19 報が参考資料として提出された。このうちPAC及びPAMの 3 剤併用療法による用法・用量内  
が 13 報<sup>5</sup>、用法・用量外が 6 報であった。また、海外の報告として 4 報が提出された。

<sup>4</sup> 5 報のうち 2 報は、一次除菌療法は用法・用量内、二次除菌療法は用法・用量外であったが、二次除菌治療を施行した患者の割合は低く、有効性の評価に影響をもたらすものではないと判断され、用法・用量内のエビデンスとして分類された。

<sup>5</sup> 13 報のうち 3 報は、一次除菌療法は用法・用量内、二次除菌療法は用法・用量外であったが、二次除菌治療を施行した患者の割合は低く、有効性の評価に影響をもたらすものではないと判断され、用法・用量内のエビデンスとして分類された。

公表論文

CTD 資料番号 (文献番号)	文献タイトル	出典	除菌施行 症例
国内症例			
5.3.5-36 (IT-L-1)	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial.	Am J Gastroenterol. 2005;100(6):1265-1270.	23
5.3.5-37 (IT-L-2)	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.	Arch Intern Med. 2004;164(17):1904-1907.	32
5.3.5-38 (IT-L-3)	Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan.	Eur J Clin Invest. 2005;35(3):214-219.	35
5.3.5-39 (IT-L-4)	Effects of a <i>Helicobacter pylori</i> eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.	Haematologica. 2006;91(10):1436-1437.	37
5.3.5-40 (IT-L-5)	Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after <i>Helicobacter pylori</i> eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.	Helicobacter. 2007;12(1):36-42.	52
5.3.5-41 (IT-L-6)	Can eradication therapy for <i>Helicobacter pylori</i> really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review.	Int J Hematol. 2003;77(3):239-244.	29
5.3.5-42 (IT-L-7)	Is eradication therapy useful as the first line of treatment in <i>Helicobacter pylori</i> -positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan.	Int J Hematol. 2005;81(2):162-168.	228
5.3.5-43 (IT-L-8)	Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .	Int J Hematol. 2003;77(2):188-191.	14
5.3.5-44 (IT-L-9)	Clonally expanded T-cells in the peripheral blood patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and <i>Helicobacter pylori</i> infection.	Int J Hematol. 2006;83(2):147-151.	14
5.3.5-45 (IT-L-10)	The long-term efficacy of <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.	J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(12):2233-2237.	25
5.3.5-46 (IT-O-1)	特発性血小板減少性紫斑病におけるヘリコバクター・ピロリ菌除菌療法と HLA クラス II アレルとの関係 [Correlation with HLA class II alleles and eradication treatment for <i>Helicobacter pylori</i> infection in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.]	MHC. 2007;14(2): 201-207.	46
5.3.5-47 (IT-R-1)	特発性血小板減少性紫斑病に対する <i>H. pylori</i> 除菌療法の有効性に関する前方視的無作為化試験 [Prospective randomized study of <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy for ITP.]	臨床血液. 2007;48(9):1145.	21
5.3.5-48 (IT-P-1)	成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法の臨床病理学的検討 [Clinicopathological study of <i>Helicobacter pylori</i> eradication in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.]	川崎医学会誌. 2005;31(4):243-248.	22
5.3.5-49 (IT-L-11)	Platelet recovery after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.	Ann Hematol. 2003 Jan;82(1):30-32.	24
5.3.5-50 (IT-L-12)	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura.	Br J Haematol. 2002;118(2):584-588.	21
5.3.5-51 (IT-L-13)	特発性血小板減少症に対する <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法の有用性の検討	日本消化器病学会雑誌. 2004;101(11):1209-1216.	20
5.3.5-52 (IT-O-2)	Characteristics of <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastritis and the effect of <i>H. pylori</i> eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.	Helicobacter. 2004;9(5):443-452.	17 (対照消化性潰瘍症例 20 例)
5.3.5-53 (IT-O-3)	The effects of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura.	Eur J Haematol. 2004;72(4):304-305.	28
5.3.5-54 (IT-P-2)	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法による ITP の寛解 [Resolution of idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .]	消化器科. 2005;40(1):47-59.	53
海外症例			
5.3.5-55 (IT-O-4)	Effect of eradication of <i>Helicobacter pylori</i> on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial.	Am J Hematol. 2008;83(5):376-381.	79
5.3.5-56 (IT-O-5)	<i>Helicobacter pylori</i> eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.	Am J Med. 2005;118(4):414-419.	52
5.3.5-57 (IT-O-6)	Absence of platelet response after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic	Br J Haematol. 2001;115(4):1002-1003.	40

CTD 資料番号 (文献番号)	文献タイトル	出典	除菌施行 症例
	purpura.		
5.3.5-58 (IT-O-7)	Platelet response to <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies.	Blood Coagul Fibrinolysis. 2009;20(2):108-113.	16

### <機構における審査の概略>

機構は、申請適応症である胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP の各疾患における、*H.pylori* 除菌療法の海外における承認状況を以下のように確認し、提出された資料、及び関連する公表論文等に基づき、各疾患における *H.pylori* 除菌療法の臨床的位置付け及び有効性を検討した。その結果、以下のように *H.pylori* 除菌療法は、申請各疾患において医学薬学上公知であると判断した。

#### (1) 海外における承認状況

PAC 療法及び PAM 療法の 3 剤併用療法による *H.pylori* 除菌療法の消化性潰瘍再発抑制効果については世界的にコンセンサスが得られており、LAC (LPZ+AMPC+CAM) ・ LAM (LPZ+AMPC+MNZ) 療法及び OAC (OPZ+AMPC+CAM) ・ OAM (OPZ+AMPC+MNZ) 療法は 1995 年以降に、RAC (RPZ+AMPC+CAM) 療法は 2000 年以降に欧米各国で相次いで承認され、2009 年 7 月現在、いずれも世界 25 カ国以上で承認されている。

一方、現在までに、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、又は ITP を *H.pylori* 除菌療法の適応疾患とする承認国はない。ただし、諸外国ではその国又は地域のガイドラインで公表された治療法を実地診療に取り入れることができる点が、本邦とは異なっており、主要な海外のガイドラインにおいては、*H.pylori* 除菌療法が推奨される疾患として分類されている [「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照]。

#### (2) 胃 MALT リンパ腫について

##### 1) 医学薬学上公知とすることについて

機構は、海外の承認状況、ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載等から、本申請を医学薬学上公知とすることの妥当性について検討した。

##### ① 臨床における使用実績

機構は、国内外のガイドライン及び教科書の記載を確認し、また、提出された国内外の公表論文の記載より、胃 MALT リンパ腫に対する投与例として、集積報告 28 報延べ 1136 例(国内 18 報延べ 853 例及び海外 10 報延べ 283 例)の使用実態を確認した。国内における報告例において、18 報中 15 報は国内での承認用法・用量外の報告であることについて、申請者は、多くの文献の試験開始時期が、PPI と抗菌薬 2 剤との 3 剤併用による *H.pylori* 除菌療法が本邦において初めて承認された 2000 年 9 月以前であったためであると説明している。

## ② 医学薬学上公知の妥当性について

機構は、提出された資料（「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照）より、以下のように考える。

限局性胃 MALT リンパ腫に関しては日本ヘリコバクター学会のガイドラインではエビデンスレベルはⅢ（非ランダム化比較試験）とされているようにエビデンスレベルは高くないものの、国内外のガイドライン及び教科書において、*H.pylori* 除菌療法が推奨されている。この理由として①本疾患の重篤性や他の治療法の特徴（「2）臨床的位置付けについて」の項、参照）を踏まえると、*H.pylori* 除菌療法と他の治療法の有効性及び安全性を比較検討することは極めて困難であると考えられること、②悪性疾患である本疾患に対して除菌成功例に対し 80%以上の寛解率が得られていること（「3）有効性について」の項、参照）から、比較対照を設定せずとも臨床的な有効性は十分評価できると判断されているものと考ええる。さらに、国内外において上記疾患における *H.pylori* 除菌療法は、相当の臨床使用実績があることが確認されていること、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法の副作用は、既承認の適応症における *H.pylori* 除菌療法で報告されている副作用と比較して大きな違いはないこと（「5）*H.pylori* 除菌療法について、2）安全性について」の項、参照）を踏まえると、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 2) 臨床的位置付けについて

申請者は、胃 MALT リンパ腫の概要及び *H.pylori* 除菌療法の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MALT リンパ腫は、臨床的には緩徐に発育する indolent lymphoma であり、そのうちの胃原発のものが胃 MALT リンパ腫であり、臨床病期の分類には Lugano 国際会議分類（下表）が汎用されている。なお、Lugano 国際会議分類の Stage I 及び II<sub>1</sub> は限局期、Stage II<sub>2</sub>、II<sub>E</sub>、IV は進行期と定義されている（日本胃癌学会 胃悪性リンパ腫診療ガイドライン作成委員会「胃悪性リンパ腫の診療手引き（案）」）。

**Lugano 国際会議分類 (Modified Ann Arbor 分類) : 消化管悪性リンパ腫の臨床病期分類**

Stage I	消化管に限局した腫瘍で、漿膜への浸潤を認めない。 単発 多発 (非連続性)
Stage II	原発巣から腹腔へ進展 リンパ節浸潤; II <sub>1</sub> : 限局期 (胃または腸管所属リンパ節にとどまる) II <sub>2</sub> : 遠隔性 (大動脈周囲、下大静脈周囲、骨盤腔内あるいは腸間膜リンパ節)
Stage II <sub>E</sub>	漿膜から隣接臓器やリンパ節以外の周辺臓器に浸潤する。 浸潤臓器を stage II <sub>E</sub> (pancreas)、stage II <sub>E</sub> (large intestine)、stage II <sub>E</sub> (postabdominal wall) などと記載する。 穿孔や腹膜炎を合併。 リンパ節浸潤と周辺臓器への浸潤が併存する場合、II <sub>IE</sub> (pancreas) などのように記載する。
Stage IV	リンパ節外への浸潤が播種状に認められる。 消化管病変とともにリンパ節浸潤が横隔膜を超えて認められる。

胃 MALT リンパ腫の多くが限局期で見つかり、化学療法による腫瘍縮小の速度が遅いため、化学療法は胃 MALT リンパ腫治療の一次治療とはならず、病変の広がりを判断するのが困難で多発病巣が多いことから、本邦では従来、胃全摘手術が標準的な療法とされてきた。手術による生活の質 (Quality of Life : QOL) の低下は著しく、手術に伴うリスクには、膵液瘻、縫合不全、腹壁の感染、肺炎、出血、腸閉塞、深部静脈血栓症等がある。また、放射線治療では胃を温存できるが、そのリスクとして、急性期には軽度の悪心や、軽度の白血球減少、血小板減少が懸念されており、放射線による晩期障害も懸念される。

*H.pylori* 除菌療法では、従来の胃全摘治療のリスクを伴わないこと、患者の QOL を大きく損なわないこと、また、放射線療法に比較して治療期間が短いことなどから患者の負担の少ない治療法として、*H.pylori* 除菌療法の意義は大きい。

したがって、本邦では現在、限局期胃 MALT リンパ腫に対しては、*H.pylori* 除菌療法を一次治療とし、*H.pylori* 除菌治療無効例に対しては二次治療として放射線治療を追加し、さらに二次治療無効例に対しては外科的治療、進行症例には化学療法を行うことが推奨されている。

機構は、胃 MALT リンパ腫の症例報告について、ほとんどの症例における臨床病期が早期 (I、II 期) であることから、進行期胃 MALT リンパ腫に対する *H.pylori* 除菌療法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

進行期 MALT リンパ腫は *H.pylori* 除菌療法の対象外であり、限局期の胃 MALT リンパ腫が *H.pylori* 除菌療法の対象と考える。

今回の申請に用いた文献のうち胃 MALT リンパ腫及び進行期 MALT リンパ腫の有効率が併記されている文献は 2 報であり、そのうち公表論文 MA-L-9<sup>6</sup> では、治療前の各病期の患者数は Stage I、II<sub>1</sub>、II<sub>E</sub> 及び IV で各々 19 例、3 例、1 例及び 3 例であり、病期

<sup>6</sup> 「4. (iii) <提出された資料の概略> (2) 公表論文における記載」の項、表中の文献番号を示す (以下同様)。

別の寛解率は各々68% (13/19 例)、33% (1/3 例)、0% (0/1 例) 及び33% (1/3 例) であった。また、公表論文MA-P-5 では、治療前の各病期の患者数はStage I<sub>E</sub> 及びII<sub>E1</sub> で各々69 例及び5 例であり、病期別の寛解率は各々88% (61/69 例) 及び100% (5/5 例) であった。

一方、日本ヘリコバクター学会の「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版」では、「わが国における多施設大規模臨床試験では臨床病期が有効性を予測できる因子とされ、臨床病期が進行することに伴い除菌治療による寛解率が低下する。」ことが記載されている。また、日本胃癌学会の「胃悪性リンパ腫の診療手引き (案)」では、「MALT リンパ腫において除菌対象となるのは、限局期症例である (Lugano 国際会議分類の I 期及びII<sub>1</sub> 期)。」、及び「進行期 MALT リンパ腫についての除菌治療は現時点では推奨されるべきエビデンスはない。」と記載されている。

以上より、進行期 MALT リンパ腫は *H.pylori* 除菌療法の対象としては推奨できないと考える。

機構は、*H.pylori* 陽性の限局期 MALT リンパ腫に対して、手術、放射線療法、化学療法などの治療法は侵襲的であることを踏まえると、*H.pylori* 除菌療法は、これら既存の治療法に比べて非常に侵襲性が少なく、一次治療として第一選択になると考える。しかしながら公表論文からは長期の寛解維持については不明であり、*H.pylori* 除菌治療後も適宜定期的な診察を行い必要に応じ適切な追加治療を行うことが必要であると考え

### 3) 有効性について

機構は、胃 MALT リンパ腫に関して、上述のとおり国内外の教科書、診療ガイドラインでの推奨内容は同様であり、国内ガイドラインでも除菌を推奨していること、及び対象となる病期は限局期とされる記述があることを確認した。

また、機構は、各薬剤を除菌に用いた際の有効性に関する公表論文等より、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法の有効性を以下のように確認した。さらに、これらの傾向は海外公表論文でも同様であることを確認した。

- ①国内での承認用法・用量内の国内公表論文 3 報において、*H.pylori* 陽性例に対する除菌治療施行全 65 例の合計寛解率は 95.4% であり、そのうち除菌成功まで確認されている 23 例の合計寛解率は 87.0% であった。除菌不成功例の寛解率について報告があったのは 3 報中 1 報の 1 例のみで、寛解率 100% (1/1 例) であった。
- ②国内での承認用法・用量外の国内公表論文 15 報では、*H.pylori* 陽性例に対する除菌治療施行全 607 例の合計寛解率は 85.2% であり、除菌成功まで確認されている 443 例の合計寛解率は 86.9% であった。除菌不成功例の寛解率について報告があったのは 15 報中 2 報の 6 例のみで合計寛解率は 0% であった。

以上より、機構は、国内でも胃 MALT リンパ腫に対し *H.pylori* 除菌療法が行われている実態があることを確認し、これまでに除菌施行・非施行群に割り付けした比較試験は行われていなかったものの、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法の有効

性は確認できたと判断した。

機構は、国内外の教科書及びガイドラインでは *H.pylori* 除菌療法において治療抵抗性を示す因子として、t (11 ; 18) (q21 ; q21) 染色体転座及びキメラ遺伝子 API2-MALT1 の発現が記載されていることから、*H.pylori* 除菌療法を施行する前に遺伝子異常の有無について検査する必要性及びキメラ遺伝子陽性例における *H.pylori* 除菌療法の適応について、以下のように考える。

API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性の胃 MALT リンパ腫は、除菌治療抵抗性のもっとも大きな要因と考えられ、*H.pylori* 陰性の胃 MALT リンパ腫の多くはキメラ遺伝子陽性と考えられる (Am J Surg Pathol.2004;28:1560-1567.)。したがって、キメラ遺伝子が陽性であれば *H.pylori* 除菌治療が無効である可能性が高いものの、キメラ遺伝子検査は研究的な検査であること等から、臨床現場では *H.pylori* 陽性例では、まずは除菌治療が行われ、無効であった場合必要に応じてキメラ遺伝子の検索が行われるものと考えられる。また、その他の遺伝子転座症例についても同様であると考えられる。

### (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃について

#### 1) 医学薬学上公知とすることについて

機構は、海外の承認状況、ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載等から、本申請を医学薬学上公知とすることの妥当性について検討した。

#### ①臨床における使用実績

機構は、国内外のガイドライン及び教科書の記載を確認した。また、提出された国内外の公表論文の記載より、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に対する投与例として、国内報告 7 報延べ 907 例の使用実態を確認した<sup>7</sup>。ただし、国内における報告例において、7 報中 2 報は承認用法・用量外であった。

#### ②医学薬学上公知の妥当性

機構は、提出された資料 (「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照) より、以下のように考える。

早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に関しては、2000 年に報告された European Helicobacter Study Group のガイドラインである The Maastricht II-2000 Consensus Report において既に evidence level 3b (individual case-control studies) とされているものの *H.pylori* 陽性の胃癌切除後胃における *H.pylori* 除菌療法が Grade of Recommendation B として推奨されており、また 2007 年に改定された The Maastricht III-2007 Consensus Report においても同様に推奨されている。なお、この推奨の根拠となった文献が本邦から報告された公表論文 GC-O-2 であることを確認した。

一方、海外の代表的教科書であるマンデル感染症学 第 7 版 (2010 年)、ハリソン

<sup>7</sup> 公表論文 GC-O-1,GC-P-2 の症例報告における早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃の症例数はそれぞれ 8 例、105 例であった。

内科学 第17版(2008年)、セシル内科学 第23版(2007年)には *H.pylori* と胃癌の関連性について記載されているものの、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に限った記載はない。国内の代表的教科書である内科学(朝倉書店、第9版、2007年)では「内視鏡的切除後に除菌した場合、その後の胃癌発生までの時間は遅らせるが、発生そのものを抑制する効果は低いとされている。」と記載されている。また、内科学(医学書院 第1版、2006年)では「早期胃癌の内視鏡的粘膜切除胃の異時性発癌に対して *H.pylori* 除菌が有効である」との記載がある。*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版(日本ヘリコバクター学会)ではエビデンスレベルがⅡ(1つ以上のランダム化比較試験)と高く評価されており、その根拠として今回提出された公表論文 GC-L-1 を挙げている。

機構は、*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版及びマンデル感染症学 第7版(2010年)以外は、公表論文 GC-L-1 が報告される以前のエビデンスに基づくものであり、公表論文 GC-L-1 について検討されていなかったと考える。

公表論文 GC-L-1 で報告された結果は、国内で行われた無作為化比較試験の結果であり、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法の有効性評価を行うための一定の情報が含まれていると考えられること、更に国内において上記疾患における *H.pylori* 除菌療法は、相当の臨床使用実績があることが確認されたこと、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法の副作用は、既承認の適応症における *H.pylori* 除菌療法で報告されている副作用と比較して大きな違いはないこと(「(5) *H.pylori* 除菌療法について、2) 安全性について」の項、参照)等を踏まえ、総合的に判断すると、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 2) 臨床的位置付けについて

申請者は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃の概要及び *H.pylori* 除菌療法の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明している。

近年、検診の普及や診断技術の向上により、早期胃癌の段階で発見される割合が増加している。また、早期胃癌に対する治療法としては、開腹手術に比べて低侵襲な EMR (endoscopic mucosal resection : 内視鏡的粘膜切除術) が1980年代から普及してきた。その適応は、リンパ節転移の可能性がほとんどない2cm以下の肉眼的粘膜内癌(cM癌)で、分化型で病巣内に潰瘍がないものとされるが、1990年代後半からは、より大きな病変を一括切除できるESD (endoscopic submucosal dissection : 内視鏡的粘膜下層剥離術) が発達して適応拡大されつつある。早期胃癌に対する内視鏡的治療の予後は従来の外科的手術の場合と同様に良好である一方で、*H.pylori* 感染によって胃全体に炎症が惹起されることで、背景胃粘膜が発癌のハイリスク状態になっているため、必然的に残胃における異時性胃癌発生のリスクが増大していると考えられる。

本邦では胃癌の罹患率、死亡率とも高いが、現時点では、残胃の異時性胃癌の発生を抑制する予防法はなく、長期的に経過観察して再発を認めた場合に治療が行われている。胃癌発生には *H.pylori* の病原因子のみならず宿主因子や他の環境要因も相互に関与しているものと考えられており、*H.pylori* 除菌成功後も異時性胃癌発生に留意した経過観察は必要であるものの、胃癌制圧への新たな戦略として、*H.pylori* 除菌療法が早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における異時性胃癌発生を抑制する予防法として普及する意義は大きいと考えられる。

以上から、機構は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後の胃において、他に異時性胃癌発生を抑制する方法として有用なものがないことから、比較的低侵襲な *H.pylori* 除菌療法が第一選択として推奨されることは理解できると考える。

### 3) 有効性について

機構は、公表論文 GC-L-1 は国内で行われた大規模多施設共同無作為化比較試験であり、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法の有効性評価を行うに際しては、当該試験を主に評価することとした。

本試験において対象症例数 544 例 [intention to treat (ITT) : 除菌施行群、除菌非施行群、各 272 例] の 3 年間の経過観察の結果、除菌施行群で 9 例、除菌非施行群で 24 例の異時性胃癌が発生し、訂正ITT<sup>8</sup> (505 例 : 除菌施行群 255 例、除菌非施行例 250 例) における 1000 例・年あたりの異時性胃癌発生は除菌施行群で 14.1 例、除菌非施行群で 40.5 例 (ハザード比 0.339、95%CI : 0.157-0.729、 $p=0.003$ ) であり、*H.pylori* 除菌治療の施行により異時性胃癌発生が 66.1%低減されたことを確認した。

本試験は、経過観察が 3 年間とやや短く長期の発癌抑制効果は明らかにされていない。本試験が公表される前に出版された教科書であるが、内科学 (朝倉書店、第 9 版、2007 年) では「内視鏡的切除後に除菌した場合、その後の胃癌発生までの時間は遅らせるが、発生そのものを抑制する効果は低いとされている。」と記載されている。当該試験においても胃癌の発生時間を遅らせたのみであり発生そのものを遅らせただけの可能性はないのかについて、本試験を実施した浅香らは、観察期間が 3 年と短いことから本試験で *H.pylori* 除菌治療によって抑制された癌は除菌時には内視鏡的に検出できない大きさで存在していた潜在癌と考えられるものの、観察期間が進むにつれて除菌施行群と非除菌施行群とでは胃癌発症率の差は徐々に広がる傾向にあることから、潜在癌の発育を抑制するだけでなく、発育を停止あるいは退縮させる作用の存在が示唆されると考察している (Helicobacter Research.2009;13(5): 336-343.)。

機構は、内視鏡的治療後の異時性発癌に対して、作用機序は不明であるが、*H.pylori* 除菌治療によって 3 年間で結果的に胃癌の発癌が約 1/3 に減少しており、その効果が経過観察とともに大きくなる傾向であること、*H.pylori* 感染自体が胃癌のハイリスクとし

<sup>8</sup> 無作為化された患者のうち、無作為化後少なくとも 1 回、経過観察された患者集団

て認識されていることから、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法は異時性発癌の抑制に有効であると考えられる。しかし *H.pylori* 除菌治療においても異時性発癌は比較的高率に発生しており、慎重な経過観察が必要と考える。

#### (4) ITP について

##### 1) 医学薬学上公知とすることについて

機構は、海外の承認状況、ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載等から、本申請を医学薬学上公知とすることの妥当性について検討した。

##### ①臨床における使用実績

機構は、現在までに、ITP を *H.pylori* 除菌療法の適応疾患とする承認国はないこと及び海外のガイドライン及び教科書の記載を確認し、また、提出された国内外の公表論文の記載より、ITP に対する投与例として、集積報告 23 報延べ 928 例（国内 19 報延べ 741 例及び海外 4 報延べ 187 例）の使用実態を確認した。

##### ②医学薬学上公知の妥当性について

機構は、提出された資料（「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照）より、以下のように考える。

ITP に関しては、国内ガイドライン及び成書において *H.pylori* 除菌療法により一定の割合の症例で効果が認められる報告がある旨の記載を確認し、また国内ガイドラインでのエビデンスレベルは I（システマティックレビュー／メタ解析）と高いこと、及び国内外において *H.pylori* 除菌療法は相当の臨床使用実績があることが確認された。また、ITP における *H.pylori* 除菌療法の副作用は、既承認の適応症における *H.pylori* 除菌療法で報告されている副作用と比較して大きな違いはないこと（「(5) *H.pylori* 除菌療法について、2) 安全性について」の項、参照）を確認した。

以上を踏まえ、総合的に判断すると、本申請に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

##### 2) 臨床的位置付けについて

申請者は、ITP の概要及び *H.pylori* 除菌療法の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明している。

ITP は、原因や基礎疾患が明らかでないにもかかわらず、血小板破壊が亢進して血小板減少を来す後天性疾患であり、急性型（小児に好発し、上気道炎や胃腸炎等の先行感染を認めることが多く、急激に発症して 6 カ月以内に自然寛解することが多い）と慢性型（成人女性に好発し、6 カ月以上継続し、自然寛解はまれ）に分類され、一般的に ITP といえば慢性型を指す。

*H.pylori* 除菌療法の有効性が明らかとなる以前から、ITP 治療の基本方針は、出血症

状の改善、重篤な出血の予防を目標とし、血小板数と出血症状の程度に基づいて治療方法が決定されてきた。一般的には血小板数が  $30 \times 10^3/\mu\text{L}$  以下の症例において  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上を目標とする治療が行われ、血小板数が  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上ある場合や血小板数が  $30-50 \times 10^3/\mu\text{L}$  でも出血症状がほとんどない場合は無治療で経過観察されてきた。ITP では、出血症状に対する長期間の治療ないし経過観察が必要とされてきた。

従来からの主な治療法には、緊急止血に用いられる血小板輸血のほか、自己抗体産生抑制を目的とした副腎皮質ステロイド投与及びガンマグロブリン大量療法、並びに主な血小板破壊部位であるとともに抗血小板抗体の産生部位である脾臓の摘出（脾摘手術）がある。1984年公表の ITP 治療指針（特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：最新の治療 臨床血液, 2007;48(5):355-362）では、まず副腎皮質ステロイドを投与し、副腎皮質ステロイドの効果が不十分な場合は脾摘手術を行い、脾摘手術も無効の場合は免疫抑制剤を試み、さらに無効の場合には副腎皮質ステロイドを再投与することとされていた。副腎皮質ステロイド投与では多くの症例が副腎皮質ステロイドの減量に伴い血小板数が減少したり、副作用として、免疫能の低下、骨粗鬆症、高血圧、糖尿病、中心性肥満等が認められる。

脾摘手術による永続的な寛解率は 50%–60%とされるが（図説 血栓・止血・血管学—血栓症制圧のために—, 2005:248-254）、本治療は術中の出血リスクを伴い術後に門脈・脾静脈血栓症が起りやすい（臨床血液, 2007;48(5):355-362）。

また、ガンマグロブリン大量療法は、高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急治療に用いられ、投与 2–3 日で血小板増加が認められるが、その効果は一過性で、経済的負担が大きく、維持療法には適さない。

1998年にイタリアの Gasbarrini らが最初に報告して以来、ITP における *H.pylori* 除菌療法の有効性が知られるようになり、安全性の面では、大きなリスクを伴わないことから、*H.pylori* 陽性の ITP の患者が、従来の治療法に先立って *H.pylori* 除菌療法を受けられることが望ましいと考える。

機構は、国内ガイドラインによる以下の記載を確認した。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人 ITP 治療ガイドライン（2004年試案改訂版）」では、著明な出血傾向、重篤な生命を脅かす出血時、術前、分娩前、血小板数が 1 万以下、粘膜出血を伴う場合などでは、ガンマグロブリン療法、血小板輸血、プレドニゾン投与などの緊急治療により一時的に血小板数を増加させ事態を終息させた後に、まずピロリ菌検査を行い陽性であれば除菌療法を行い、陰性あるいは除菌による血小板増加効果無効例に対しては血小板数に応じて、無治療経過観察あるいはステロイド療法あるいは脾摘などの First line 治療を行うとされている。また、「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版」では、少なくとも我が国では *H.pylori* 感染が確認された慢性 ITP 患者では除菌治療を第一選択とすべきであるとされている。

以上を踏まえて、機構は、ITP において緊急治療を必要としない *H.pylori* 陽性例あるいは緊急治療後に血小板数が 1 万以上と安定した *H.pylori* 陽性例では、他の治療と比較

して安全性の面で大きなリスクを伴わないと考えられる *H.pylori* 除菌療法は、第一選択となると考える。

### 3) 有効性について

機構は ITP について、国内外のガイドラインの記載と海外教科書において有効であったという症例報告があるとの記載を確認した。また、機構は、各薬剤を除菌に用いた際の有効性に関する公表論文等より、ITP における *H.pylori* 除菌療法の有効性を以下のように確認した。

- ①国内での承認用法・用量内の国内公表論文 13 報において、*H.pylori*陽性例に対する除菌治療施行全 626 例の合計responder<sup>9</sup>率は 53.0%であり、そのうち除菌成功まで確認されている 381 例の合計responder率は 58.5%であった。除菌不成功例の報告があったのは 69 例でresponder率は 24.6%であった。
- ②国内での承認用法・用量外の国内公表論文 6 報では、*H.pylori* 陽性例に対する除菌治療施行全 183 例の合計 responder 率は 57.4%であり、そのうち除菌成功まで確認されている 110 例の合計 responder 率は 62.7%であった。除菌不成功例の responder 率について報告があったのは 9 例のみで合計 responder 率は 0%であった。

以上より、機構は、国内でも ITP に対し *H.pylori* 除菌療法が行われている実態があることを確認し、これまでに除菌施行・非施行群に割り付けした比較試験は 1 報告しかなかったものの、除菌例の responder 率は 50%を超えていることから ITP における *H.pylori* 除菌療法の有効性は確認できたと判断した。

なお、ITP に対する *H.pylori* 除菌療法の有効性については、民族間で差があることが知られており、本邦とイタリアでは高い有効性が報告されているが、*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版でも、「アメリカやスペイン・フランスの報告では除菌治療の有効率は低い」とされていることから、機構は、ITP における *H.pylori* 除菌療法の有効性に関する民族差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

*H.pylori* 除菌療法による血小板増加に関する菌側の因子の一つとして、cytotoxin-associated gene A (CagA) を発現する *H.pylori* が関与している可能性があると考えられ、*H.pylori* 感染率、除菌治療による寛解率とも高い日本では、その殆どが CagA を発現する *H.pylori* であるが、欧米では CagA 陽性の *H.pylori* の存在は少なく、地域差がみられる。また、CagA 蛋白のアミノ酸配列も国によって異なることが知られている (Blood. 2009; 113(6): 1231-1240)。また、宿主側の因子としては、*H.pylori* 陽性 ITP では、陰性 ITP に比べて HLA-DRB1\*11, \*14 と DQB1\*03 の頻度が高く、DRB1\*03 の頻度が低いこと、DRB1\*03 が除菌効果に関与していることが報告されている (EBM ジャーナル. 2006;7(5):73-77)。このように、菌株、地域差、感染の病原性、宿主側の因子、*H.pylori* 保菌率等が有効性に関与していると考えられるが、その解明は未だ不十分であ

<sup>9</sup> 除菌治療後の血小板数又は血小板増加が一定の基準に達した症例

る。

機構は、国内の日本人症例では菌側の因子に大きな差異が生じる可能性は少ないと考える。その上で、除菌治療の有効性に関与しているとされているその他の因子について明確な結論が得られていないこと、国内報告での *H.pylori* 除菌療法の ITP に対する有効性はいずれも約 50%と再現性があること、*H.pylori* 除菌療法は、他の ITP の治療法と比べて安全性において大きなリスクが認められないことを踏まえると、ITP に対する *H.pylori* 除菌療法の有効性について民族間で差があることが知られているものの、本邦における緊急治療を必要としない *H.pylori* 陽性症例に対しては、*H.pylori* 除菌療法が第一選択として位置付けられると考える。

## (5) *H.pylori* 除菌療法について

### 1) 有効性について

機構は、各申請適応疾患における *H.pylori* 除菌療法について、以下のような検討を行った。

#### ①除菌率について

申請者は、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP における PAC 又は PAM 療法の *H.pylori* 除菌率について、以下のように説明している。

国内での承認用法・用量内の PAC 及び PAM 療法の除菌率は、ITP の 1 報 [RAC : 27.3% (3/11 例)] を除き、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP のいずれの疾患においても 70%を超える成績 (74.6-100%) であった。また、国内での承認用法・用量外の PAC 及び PAM 療法では、ITP の 1 報 [OAC : 42.9% (12/28 例)] を除き、いずれの疾患を対象とした報告でも 75%以上であり、用法・用量内の除菌率と同程度であると考えられた。

また既承認疾患（胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌の補助）における国内での承認用法・用量内の *H.pylori* 除菌率は、一次除菌で 84.6% (851/1006 例、範囲：75.7-91.1%)、二次除菌で 92.4% (330/357 例、範囲：81.7-100.0%) であった（一次除菌及び二次除菌の承認申請資料に記載のエビデンスより）。

以上より、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP における PAC 及び PAM 療法は、今回申請の用法・用量の PPI (LPZ 30 mg × 2 回、OPZ 20 mg × 2 回又は RPZ 10 mg × 2 回)、AMPC 750 mg × 2 回、及び [CAM 200-400 mg × 2 回] 又は [MNZ 250 mg × 2 回]、7 日間で十分な除菌率が期待できる *H.pylori* 除菌療法と考えられた。

また、海外の報告における PAC 及び PAM 療法は、国内の承認用法・用量とは異なるが、海外での承認用法・用量が主に用いられており、胃 MALT リンパ腫、ITP ともに 70%を超える除菌率が得られることが確認された。

機構は、*H.pylori* 菌除率について、ITP の 2 報で除菌率が低い報告が認められたためこれら文献について精査したが、1 報（公表論文 IT-R-1）は会議録のため詳細な記載が認められず、もう 1 報（公表論文 IT-O-3）では、除菌率が低かったがその理由について不明と記載されていることを確認した。ただし、その他の報告では、除菌率について国内での既承認疾患と今回の申請された各疾患との間で大きな差異は認められなかったことを確認した。更にこの傾向は海外でも認められることから、*H.pylori* 除菌率に関しては疾患によって差異はないとする申請者の主張を受け入れ可能であると判断した。

## ②耐性菌の出現について

機構は、*H.pylori* 感染症の国内における耐性菌の出現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

日本ヘリコバクター学会耐性菌サーベイランス委員会により 5 年間（2002～2006 年度）、CAM、AMPC、MNZ の感受性サーベイランスが実施されている。本サーベイランスの結果では、2002～2006 年度の CAM 耐性率（全国平均）は、年度別に各々 18.9%、21.2%、27.7%、29.0%、27.2%であり、各年度の MIC<sub>90</sub> は、各々 16、32、32、32、32μg/mL であった。CAM 耐性菌の頻度は増加傾向であったが、2005 年の 29.0%をピークに 30%程度にとどまっている（小林 寅詰，村上 和成，加藤 元嗣，加藤 晴一，東 健，高橋 信一，他.わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状・平成 18 年度耐性菌サーベイランス集計及び 5 年間の集計報告.日本ヘリコバクター学会誌. 2009;10(2):98-103.)。

耐性率は抗菌薬の使用量と密接な関連があると考えられるが、AMPC は耐性化に関する報告が少ないことから耐性化しにくい抗菌薬と考えられており（各年度の MIC<sub>90</sub> はいずれも 0.06μg/mL である）、MNZ に対する耐性率は 3-5%程度（2002 年度、2003 年度の MIC<sub>90</sub> は 4μg/mL、2004 年度以降の MIC<sub>90</sub> は 2μg/mL）であった。両抗菌薬とも、ここ数年の感受性の推移は横ばいであった（日本ヘリコバクター学会誌. 2008;9(2):80-4.)。

機構は、申請者の上記の回答から、*H.pylori* に対する各抗菌薬の感受性の推移について、近年では大きな変動がないことを確認した。したがって、除菌のレジメンについて現行の胃・十二指腸潰瘍と同様に、一次除菌には PAC の 3 剤併用療法を使用し、PAM の 3 剤併用療法は二次除菌療法に限定することに大きな問題はないと考える（「(6) 用法・用量について」の項、参照）。しかしながら、*H.pylori* に対する各抗菌薬の感受性の変動については、*H.pylori* 除菌効果に関わる重要な問題であることから、今後も引き続き、情報収集する必要があると考える。

## 2) 安全性について

日本ヘリコバクター学会のガイドラインにおいて、*H.pylori* 除菌療法の副作用として PAC 療法では、下痢、軟便（約 10-30%）、味覚異常、舌炎、口内炎（約 5-15%）、皮

疹（約 2-5%）が挙げられており、PAM 療法では、主な副作用として下痢が挙げられている。

機構は、提出された集積報告及び製造販売後の成績を基に、本申請の安全性について以下のような検討を行い、申請された各疾患における *H.pylori* 除菌療法について大きな安全性上の懸念は認められなかったと判断した。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

#### ①公表論文における記載

申請者は、本申請で提出された公表論文で認められた安全性について、以下のとおり説明している。

胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP の患者を対象とした PAC 及び PAM 療法に係る国内エビデンス及び海外エビデンスにより、PAC 及び PAM 療法の安全性を評価した。

今回申請の用法・用量（既承認の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者における *H.pylori* 除菌療法に対するレジメンの用法・用量と同じ）に合致した用法・用量で、PAC 療法でみられた副作用は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃では軟便、下痢、薬疹、ITP では下痢、心窩部不快感、軟便、発疹であり、PAM 療法でみられた副作用の報告はなかった。レジメン別に記載されていない（以下、PAC/PAM 療法でみられた）副作用は、ITP では下痢、便秘、味覚異常であり、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃では報告がなかった。重篤な有害事象の報告はなかった。なお、胃 MALT リンパ腫の国内エビデンスとして抽出した文献のうち、国内での承認用法・用量内のレジメンによる安全性の評価に係る情報が確認できた文献はなかった。

今回申請の用法・用量の 1 日用量を超えた用法・用量での PAC 及び PAM 療法の安全性について、PAC 又は PAM 療法では胃 MALT リンパ腫及び ITP のいずれでも報告がなかった。PAC/PAM 療法でみられた副作用は、胃 MALT リンパ腫では嘔気、肝硬変、下痢及び死亡であり、ITP では皮疹であった。重篤な有害事象の報告が、胃 MALT リンパ腫の PAC/PAM 療法で 2 例<sup>10</sup>（肝硬変 1 例、死亡<他病死>1 例）確認された。なお、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃の国内エビデンスとして抽出した文献のうち、用法・用量外のレジメンによる安全性の評価に係る情報が確認できた文献はなかった。

一方、PAC 及び PAM 療法の海外エビデンスで評価した結果、PAC 療法でみられた副作用は、胃 MALT リンパ腫では肺炎、原発巣不明の癌であり、ITP では便秘、悪心、倦怠感、下痢であった。PAM 療法でみられた副作用はなかった。PAC/PAM 療法でみられた副作用は、胃 MALT リンパ腫では胃癌であり、ITP では腹痛、下痢であった。重篤な有害事象の報告が、胃 MALT リンパ腫の PAC 療法で 3 例（肺炎 2 例、原発巣不明の癌 1 例）、PAC/PAM 療法で 1 例（胃癌）確認された。なお、早期胃癌に対す

<sup>10</sup> 除菌療法との因果関係は記載されていない。

る内視鏡的治療後胃患者を対象とした海外エビデンスはなかった。

以上より、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP の患者を対象とした PAC 及び PAM 療法で認められた副作用は、既承認の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者における *H.pylori* 除菌を対象とした PAC 及び PAM 療法で報告されている下痢、軟便、味覚異常等の副作用と比較してその内容に大きな違いはなく、忍容性は良好であると考えられた。

## ②市販後の安全性情報について

申請者は、市販後の安全性情報について、以下のとおり説明している。

PAC 及び／又は PAM 療法を申請する各社において、国内で入手した PAC 又は PAM 療法で報告された副作用（2 例以上）は、胃 MALT リンパ腫では発疹であり、ITP では出血性素因であり、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃ではみられなかった。また、重篤な有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象は、PAC 療法で胃 MALT リンパ腫では胸部不快感、倦怠感、心室性期外収縮、洞性徐脈であり、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃では出血性腸炎、中毒性皮疹であり、ITP ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、間質性肺疾患、肝障害、偽膜性大腸炎、胸水、胸部 X 線異常、血栓性血小板減少性紫斑病、下痢、呼吸不全、湿疹、多形紅斑、敗血症性ショック、発熱、皮膚腫脹であった。

## (6) 用法・用量について

機構は、「(5) *H.pylori* 除菌療法について」の項における *H.pylori* 除菌療法の有効性及び安全性に関する検討を踏まえて、*H.pylori* 除菌率に対しては各申請疾患と既存の承認疾患とで大きく変わらないこと、また、安全性についても現時点で大きな懸念となる事象は発現していないと考えられることから、国内での既承認の用法・用量を各申請疾患でも用いることは可能と判断した。

なお、PAM 療法の用法・用量については、一次除菌の適応はなく PAC 療法が「不成功の場合」と添付文書の「用法・用量」の項にて規定されており、国内においては二次除菌としての位置付けとされている。

機構は、「(5) *H.pylori* 除菌療法について、1) 有効性について」の項で検討したように、PAC 療法を構成する各抗菌薬の薬剤感受性は大きく変動していないことから、現時点においても PAC 療法は一次除菌としての位置付けであると考えられる。したがって、PAM 療法は、二次除菌との位置付けで大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## (7) 効能・効果について

機構は申請された各疾患の効能・効果について以下のとおり判断したが、その適切性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

### 1) 胃 MALT リンパ腫

機構は、胃 MALT リンパ腫について有効性が認められ、安全性についても特段の問題はないと考えたことから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患に加えることは可能であると考える。しかしながら、「(2) 胃 MALT リンパ腫について、2) 臨床的位置付けについて」の項で議論したとおり、進行期症例に対しての *H.pylori* 除菌療法を推奨することは難しいと考えること及び除菌治療抵抗症例が存在することが考えられるので治療後の効果判定を適切に行うことを添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行うべきと考える。

また、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法後のリンパ腫残存を判定する適切な時期について、申請者は以下のように説明している。

リンパ腫残存を判定する時期は、多くの場合、除菌治療後 3 カ月以内に初回の判定が実施され、その後複数回実施されているが、MALT リンパ腫が消失する期間には個々の病態に応じて差があるため、効果判定時期を明確にすることはできない。したがって、個々の病態に応じて定期的に効果判定を行うことが適切と考える。

機構は、上記申請者の説明を了承するが、胃 MALT リンパ腫に対する除菌治療抵抗症例が報告されていること（「(2) 胃 MALT リンパ腫について、3) 有効性について」の項、参照）、及び *H.pylori* 除菌療法による有効性を長期間維持できるかどうかの情報も不足していることから、*H.pylori* 除菌療法後も経過観察を十分に行い必要に応じて適切な追加治療を行う旨を医療現場に情報提供することが必要と考える。

### 2) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

機構は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃について有効性が認められ、安全性についても特段の問題はないと考えたことから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患に加えることは可能と考える。ただし、「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版」では、予防医学の観点から *H.pylori* 感染症すべてを除菌治療の適応として推奨（推奨度 A）しており、Maastricht III Consensus Report では早期胃癌に対する内視鏡治療を含めた胃癌切除後の残胃すべてに除菌治療を推奨（推奨度 B）しているが、胃癌の抑制効果が検証されているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃のみであることから、その旨を添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行うべきと考える。

機構は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃を有する患者に対する診療において、*H.pylori* 除菌治療の有無で内視鏡等による癌病変の定期スクリーニング・経過観察方法に相違があるか否かについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

*H.pylori* 除菌治療後 5~10 年以降はデータが十分に蓄積されていないものの、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃においては、*H.pylori* 除菌治療後でも癌発症のリスクは依然として高いことから、除菌非実施例と同様に内視鏡検査等による癌病変の定期的経過観察（年 1 回）が必要であると考え

機構は、以下のように考える。

「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版（日本ヘリコバクター学会）」において「早期胃癌内視鏡的治療後の残存胃粘膜は胃癌発症のハイリスクであり、除菌治療時点もしくは除菌後にも異時性胃癌の発症については慎重に留意した経過観察が必要である。」と記載されていること、長期的な予後についての情報は不明であることから、*H.pylori* 除菌治療が行われた後でも内視鏡検査等による定期的な経過観察は、除菌非実施例と同様の頻度で行われることが必須であると考え。したがって、その旨を添付文書、関連学会からの情報提供などを通じて周知徹底する必要があると考える。

### 3) ITP

機構は、ITP について *H.pylori* 除菌療法の有効性が認められ、安全性についても特段の問題はないと考えたことから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患に加えることは可能であると考え。しかしながら、ITP に関する症例報告の大部分が罹病期間 6 カ月以上の慢性症例であったことから、ITP における *H.pylori* 除菌療法の適応対象として「慢性特発性血小板減少性紫斑病」と限定する必要はないか、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

急性型の ITP について、エビデンスが殆どないこと、今回提出した文献のエビデンスは全て成人慢性型 ITP 患者を対象としたものであり、原則として成人慢性型 ITP のみを *H.pylori* 除菌療法の適応対象として考えている。しかしながら、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による「成人 ITP 治療ガイドライン（2004 年度）」に記載のあるとおり、成人 ITP においては、診断時に慢性型、急性型の区別がつきにくい場合があり ITP の確定診断において臨床症状、検査所見が該当すれば本ガイドラインを適応することとなっており、*H.pylori* 陽性例の ITP 患者では、*H.pylori* 除菌療法を第一選択として施行することは有用と考える。また、一般的に ITP といえば慢性型を指すことから、適応症に関しては、「特発性血小板減少性紫斑病」が適切であると考え。

機構は、以下のように考える。

成人 ITP においては、診断時に急性型、慢性型の鑑別が困難な症例も予想されることから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患として ITP とすることは理解できる。また、重篤な症状を呈する場合には *H.pylori* 除菌療法よりも対症療法が優先されると考えられること等から *H.pylori* 除菌療法が対象とされる患者集団、時期については適切な情報提供をす

べきと考える。また、除菌治療による有効性を長期間維持できるかどうかについての情報は十分ではないことから *H.pylori* 除菌療法による寛解後も経過観察を十分に行い必要に応じて適切な追加治療を行うように医療現場に情報提供することが必要と考える。

#### (8) 小児について

機構は、小児を対象とする胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃及び ITP に対する *H.pylori* 除菌療法の開発の必要性及び今後の開発の予定について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小児の *H.pylori* 除菌療法に関しては、現在のところ保険適応を有している薬剤/レジメンは本邦では存在しないが、小児の *H.pylori* 除菌治療のガイドラインが 2005 年に「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」として公表されている<sup>11</sup>。この管理指針では、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃については言及されておらず、胃 MALT リンパ腫及び慢性 ITP については、再感染のリスクの低い 5 歳以上の小児を対象に症状により除菌治療を考慮する疾患に挙げられているものの、有効性を示す報告は少ないとされている。

このように、小児での今回申請した 3 疾患における *H.pylori* 除菌療法については、いずれの疾患に関するエビデンスも現時点では十分なものとはいえず、既承認の胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する除菌療法においても小児の適応は取得していないことから、小児を対象とする胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃及び慢性 ITP については *H.pylori* 除菌療法の適応対象としては考えておらず、現時点では開発の予定はない。

機構は、小児科の代表的教科書とされる Nelson textbook of pediatrics 18th ed. において、小児における *H.pylori* 感染は十二指腸潰瘍、胃癌 (MALT リンパ腫も含む) のリスクを高め、稀ではあるが ITP と関連があり、感染に対しては除菌を行うべきであるとの記載があることや、限定的であるものの有効性を主張する文献報告もあること (日本臨牀. 2009;67(12):2311-2316.) から今後も既承認の胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する除菌療法を含む開発の必要性について関連学会とも連携しながら検討していく必要があると考える。

#### (9) 製造販売後の調査について

機構は、*H.pylori* 除菌療法は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* 感染症に対する除菌療法として相当の使用実績があるものとする。一方、現在までに、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、又は ITP を *H.pylori* 除菌療法の適応疾患とする承認国はないものの、国内外の公表論文において使用実績があることを確認できた。

<sup>11</sup> 加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 他. 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. 日本ヘリコバクター学会誌. 2007;8(2):38-43.

ただし、以下の点については、製造販売後に情報収集を行い、必要に応じて医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

- *H.pylori* に対する各抗菌薬の感受性の推移については、*H.pylori* 除菌効果に関わる重要な問題であることから、今後も引き続き、情報収集する必要があると考える。
- 申請された各疾患における除菌治療による有効性のうち、長期間にわたる有効性の維持については、今後も引き続き、情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、医学薬学上公知のため、適合性書面調査は実施されていない。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、医学薬学上公知のため、GCP 実地調査は実施されていない。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表論文等）を中心に検討を行ったところ、機構は、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP に対する *H.pylori* 除菌療法は、医学薬学上公知であると判断する。*H.pylori* 除菌療法は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* 感染症に対する除菌療法としては確立されたものであるが、今回、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、及び ITP における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、以下の点については、専門協議にて検討が必要と考える。

- 臨床的位置付け及び有効性の検討に基づく医学薬学上公知の妥当性について
- *H.pylori* 除菌療法の有効性及び安全性について
- 用法・用量について
- 効能・効果について
- 小児への適応について
- 製造販売後の検討内容について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 17 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①タケプロンカプセル 15、同 30  
②タケプロン OD 錠 15、同 30  
③オメプラール錠 10、同 20  
④オメプラゾン錠 10mg、同 20mg  
⑤パリエット錠 10mg  
⑥パセトシンカプセル 125、同 250  
⑦パセトシン錠 250  
⑧サワシリンカプセル 250  
⑨サワシリン錠 250  
⑩アモリンカプセル 125、同 250  
⑪アモリン細粒 10%  
⑫クラリス錠 200  
⑬クラリシッド錠 200mg  
⑭フラジール内服錠 250mg  
⑮ランサップ 400、同 800
- [一 般 名] ①②ランソプラゾール  
③④オメプラゾール  
⑤ラベプラゾールナトリウム  
⑥⑦⑧⑨⑩⑪アモキシシリン水和物  
⑫⑬クラリスロマイシン  
⑭メトロニダゾール  
⑮ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン
- [申 請 者] ①②⑩⑪⑮武田薬品工業株式会社  
③アストラゼネカ株式会社  
④田辺三菱製薬株式会社  
⑤エーザイ株式会社  
⑥⑦協和発酵キリン株式会社  
⑧⑨アステラス製薬株式会社  
⑫大正製薬株式会社  
⑬アボット ジャパン株式会社  
⑭塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 9 月 30 日

## II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）の規定により、指名した。

### (1) 医学薬学上公知とすることについて

#### 1) 胃 MALT リンパ腫について

機構は、胃 MALT リンパ腫に対する *H.pylori* 除菌療法に関しては以下のように考えた。

本疾患の重篤性や他の治療法の特徴を踏まえると、*H.pylori* 除菌療法と他の治療法の有効性及び安全性を比較検討することは極めて困難であると考えられること、悪性疾患である本疾患に対して除菌成功例に対し 80%以上の寛解率が得られていること等から、比較対照試験は行わなくても臨床的な有効性は十分評価できると判断した。国内外のガイドライン及び教科書において、*H.pylori* 除菌療法が推奨されていると考えられたこと、国内外において胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法は、相当の臨床使用実績があることが確認されたこと、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法の安全性は、既承認の適応症における *H.pylori* 除菌療法で報告されている安全性と比較して大きな違いはないことを踏まえると、胃 MALT リンパ腫における *H.pylori* 除菌療法に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題はないと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 2) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃について

機構は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に対する *H.pylori* 除菌療法に関しては以下のように考えた。

国内外の代表的教科書及びガイドラインにおいては、その多くで *H.pylori* と胃癌の関連性について記載されているものの、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に限った記載はない。ただし、近年報告された公表論文 GC-L-1 は、本疾患における *H.pylori* 除菌療法の有効性評価を行うための一定の情報が含まれていると考えられること、更に国内において本疾患における *H.pylori* 除菌療法は、相当の臨床使用実績があることが確認されたこと、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法の安全性は、既承認の適応症における *H.pylori* 除菌療法で報告されている安全性と比較して大きな違いはないことを踏まえ、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題はないと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 3) ITP について

機構は、ITP に対する *H.pylori* 除菌療法に関しては、以下のように考えた。

国内の代表的教科書及びガイドラインにおいて *H.pylori* 除菌療法により一定の割合の

症例で効果が認められる報告がある旨の記載を確認したこと、国内ガイドラインでのエビデンスレベルは I（システマティックレビュー／メタ解析）と高いこと、ITP における *H.pylori* 除菌療法の有効性には民族差が認められているが、国内報告での *H.pylori* 除菌療法の ITP に対する有効性はいずれも約 50%と再現性があること、国内外において *H.pylori* 除菌療法は相当の臨床使用実績があること、安全性について既承認の適応症における *H.pylori* 除菌療法で報告されている安全性と比較して大きな違いはないことを踏まえ、ITP に対する *H.pylori* 除菌療法に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題はないと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員から支持された。

## (2) *H.pylori* 除菌療法について

機構は、*H.pylori* 除菌率について、今回提出された公表論文のうち ITP の 2 報（IT-R-1、IT-O-3）において低い除菌率の報告が認められたものの、その他の報告では、除菌率について既承認疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）と今回申請された各疾患との間で大きな差異は認められなかったことを確認した。更に海外でも同様の傾向が認められることから、*H.pylori* 除菌率に関しては疾患によって差異はないと判断した。なお、*H.pylori* に対する各抗菌薬の感受性の推移については、近年では大きな変動がないことから、*H.pylori* 除菌療法について胃・十二指腸潰瘍と同様に、一次除菌には PAC の 3 剤併用療法を使用し、PAM の 3 剤併用療法は二次除菌に限定することに大きな問題はないと判断したが、*H.pylori* に対する各抗菌薬の感受性の推移については、*H.pylori* 除菌効果に関わる重要な問題であることから、今後も引き続き、情報収集する必要があると考えた。

機構は、提出された公表論文及び製造販売後の安全性情報を基に、*H.pylori* 除菌療法の安全性について検討を行った結果、今回申請された各疾患における *H.pylori* 除菌療法について大きな安全性上の懸念は認められなかったと判断した。

専門委員からは、*H.pylori* 除菌療法の有効性は胃・十二指腸潰瘍と同様に問題なく、安全性についても臨床現場でも特段の問題は報告されていないこと、感受性の推移について引き続き情報収集が必要であるとの意見が出され、上記の機構の判断は、専門委員から支持された。

## (3) 効能・効果について

### 1) 胃 MALT リンパ腫について

機構は、胃 MALT リンパ腫に対する *H.pylori* 除菌療法の有効性が認められ、安全性についても特段の問題はないと考えたことから、*H.pylori* 除菌療法の適応疾患に胃 MALT リンパ腫を加えることは可能であると考えた。しかしながら、進行期症例に対して *H.pylori* 除菌療法の有効性を示唆するエビデンスはなく、適応を推奨することは難しいと考えることから、その旨を添付文書にて注意喚起を行うべきと考えた。なお、胃 MALT リンパ腫については遺伝子異常を要因とする除菌治療抵抗症例が報告されていること、及び *H.pylori* 除菌療法による長期間の寛解維持については不明確であることを踏まえると、事

前に遺伝子異常の有無について検査を行う意義は低いものの、*H.pylori* 除菌療法後も経過観察を十分に行い必要に応じて適切な追加治療を行う旨を医療現場に情報提供することが必要と判断した。

専門委員からは、*H.pylori* 除菌療法は、限局した（Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II）症例に限るべきであり、進行期症例における有効性は確立されていないことについて、除菌治療開始にあたって *H.pylori* 感染を確認することとともに、注意喚起する必要があるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

機構は、添付文書等において、進行期症例に対して *H.pylori* 除菌療法の有効性を示唆するエビデンスはなく、推奨することは難しいこと、及び *H.pylori* 除菌療法後も経過観察を十分に行い必要に応じて適切な追加治療を行うことを記載し注意喚起することが必要であると判断し申請者に指示したところ、申請者は適切に医療現場に情報提供の旨を回答した。

## 2) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃について

機構は、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に対する *H.pylori* 除菌療法の有効性が認められ、安全性についても特段の問題はないと考えたことから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患に早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃を加えることは可能と考えた。ただし、胃癌の抑制効果が検証されているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃のみであることから、その旨を添付文書にて注意喚起を行うべきと考えた。

なお、「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版（日本ヘリコバクター学会）」において「早期胃癌内視鏡的治療後の残存胃粘膜は胃癌発症のハイリスクであり、除菌治療時点もしくは除菌後にも異時性胃癌の発症については慎重に留意した経過観察が必要である。」と記載されていること、これまでに本疾患に対して *H.pylori* 除菌治療が行われた症例は限定されており、長期的な予後についての情報は不明であることから、*H.pylori* 除菌治療が行われた後でも内視鏡検査等による定期的な経過観察は、除菌非実施例と同様の頻度で行われることが必須であると考えた。したがって、その旨を添付文書、関連学会からの情報提供などを通じて周知徹底する必要があると考えた。

専門委員からは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃における *H.pylori* 除菌療法の有効性及び安全性は理解できるものの、胃癌そのものに対する抑制効果については検証されておらず、異時性発癌の発症については経過を見ていく必要があるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

機構は、添付文書等において、胃癌の抑制効果が検証されているのは、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃のみであること、胃癌の抑制効果を長期間観察したデータはないことから、除菌施行後も内視鏡検査などによる定期的な観察を行うことを記載し、注意喚起することが必要であると考え申請者に指示したところ、申請者は適切に医療現場に情報提供の旨を回答した。

## 3) ITP について

機構は、ITP に対する *H.pylori* 除菌療法の有効性が認められ、安全性についても特段の

問題はないと考えたことから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患に ITP を加えることは可能であると考えた。提出された公表論文における ITP 症例の多くが罹病期間 6 カ月以上の慢性症例であったものの、成人 ITP においては、診断時に急性型、慢性型の鑑別が困難な症例も予想されることから *H.pylori* 除菌療法の適応疾患として「ITP」とすることは理解した。ただし、重篤な症状を呈する場合には *H.pylori* 除菌療法よりも対症療法が優先されると考えられることから *H.pylori* 除菌療法が対象とされる患者集団、時期については適切な情報提供をすべきと考えた。また、除菌治療による有効性を長期間維持できるかどうかについての情報は十分ではないことから、*H.pylori* 除菌療法による寛解後も経過観察を十分に行い必要に応じて適切な追加治療を行うように医療現場に情報提供することが必要と考えた。

専門委員からは、診断時に急性型と慢性型の鑑別が困難な症例もあることから、慢性期と限定するのではなく ITP を適応症とすることについて理解できるとの意見が出され、長期予後についての情報がない旨を医療現場に情報提供すべきとの機構の判断は支持された。また、急性期にはステロイド投与と同時に PPI を処方することが多く、PPI 単剤での血小板増加が報告されているが、その有効性及び安全性については十分に検討されていないことに注意すべきとの意見が出された。

機構は、急性期にはステロイド投与に伴う消化性潰瘍予防のための PPI が処方されることは想定されるものの *H.pylori* 除菌療法を念頭に置いた投与ではなくその有効性は不明であることや、ガイドラインでも緊急治療を優先すべき旨記載されていることから、添付文書等において、本療法が適用される症例について、及び重篤な症状に対しては他の適切な治療法を考慮することを記載し注意喚起する必要があると考える。なお、寛解後の経過観察についても十分に行うよう他の資料などを用いて情報提供することが必要であると考える。上記の情報提供を申請者に指示したところ、申請者は適切に医療現場に情報提供する旨を回答した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、*H.pylori* 除菌療法の有効性及び安全性に関する検討を踏まえて、*H.pylori* 除菌率に対しては胃・十二指腸潰瘍と申請各疾患とで大きく変わらないこと、また、安全性についても現時点で大きな懸念となる事象は発現していないと考えられることから、国内での既承認の用法・用量を申請各疾患でも用いることは可能であると判断した。

なお、二次除菌である PAM 療法については、一次除菌である PAC 療法が「不成功の場合」と用法・用量にて規定されており、国内においては二次選択としての位置付けとされている。機構は、PAC 療法を構成する各抗菌薬の薬剤感受性は大きく変動していないことから、現時点においても PAC 療法は一次除菌、PAM 療法は二次除菌との位置付けで大きな問題はないと考えた。

### 1) 用法・用量の記載について

現行の「アモキシシリン水和物」及び「クラリスロマイシン」の添付文書において、一次除菌であるPAC療法の用法・用量は、3種類のPPI（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム）毎に各薬剤の用法・用量が記載されている〔アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒10%では、2種のPPI（ランソプラゾール、オメプラゾール）毎に記載されている〕。一方、PAM療法に用いられる「メトロニダゾール」の用法・用量は、PPIの種類によらず「アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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」として1つに纏めて記載されており、各PPIの用量については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の欄に記載されており、より簡潔な記載となっている。

機構は、「アモキシシリン水和物」及び「クラリスロマイシン」の添付文書についても、PPIの種類毎に各薬剤の用法・用量を記載するのではなく、「メトロニダゾール」と同様に各PPIの用量については、使用上の注意に纏めて記載するのが望ましいと考えた。

上記の機構の判断は、専門委員から支持された。

### (5) 製造販売後の検討内容について

機構は、*H.pylori* 除菌療法は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における *H.pylori* 感染症に対する除菌療法として相当の使用実績があるものと考えた。一方、現在までに、胃 MALT リンパ腫、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、又は ITP を *H.pylori* 除菌療法の適応疾患とする承認国はないものの、国内外の公表論文において使用実績があることを確認できたことから、製造販売後に使用成績調査等により投与症例の安全性情報を収集する意義は低いものと判断した。ただし、以下の点については、製造販売後に適宜、情報収集を行い、必要に応じて医療現場に情報提供を行う必要があると考えた。

- *H.pylori* に対する各抗菌薬の感受性の推移については、*H.pylori* 除菌効果に関わる重要な問題であることから、今後も引き続き、情報収集する必要があると考える。
- 申請された各疾患における除菌治療による有効性のうち、長期間にわたる有効性の維持については、今後も引き続き、情報収集する必要がある。

上記の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、製造販売後の情報収集及び必要に応じた医療現場への情報提供を申請者に指示したところ、申請者は了解した。

## III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
40	39	血小板数が1万以上	血小板数>1万

## IV. 総合評価

以下の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認

して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①②タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

①②タケプロンカプセル 30、タケプロン OD 錠 30

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

・下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

⑤パリエット錠 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

⑥⑦⑧⑨⑩⑪パセトシンカプセル 125、同 250、パセトシン錠 250、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250、アモリンカプセル 125、同 250、アモリン細粒 10%

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プ

ロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙嚢炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

⑫⑬クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 非結核性抗酸菌症

<適応菌種>

本剤に感性のマイコバクテリウム属

<適応症>

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

<適応菌種>

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

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

⑭フラジール内服錠 250mg

1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）

2. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

⑮ランサップ 400、同 800

<適応菌種>

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

(下線部変更・追加)

[用法・用量]

①②タケプロンカプセル 15、同 30、タケプロン OD 錠 15、同 30

- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合  
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
- ・逆流性食道炎の場合  
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 8 週間までの投与とする。  
さらに、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30 mg を経口投与することができる。
- ・非びらん性胃食道逆流症の場合 (カプセル 15、OD 錠 15 のみ)  
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 4 週間までの投与とする。
- ・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合  
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。  
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。  
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③④オメプラール錠 10、オメプラゾン錠 10mg

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

- ・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 日 1 回 10～20 mg を経口投与する。

- ・非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

- ・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

③④オメプラール錠 20、オメプラゾン錠 20mg

- ・胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

- ・逆流性食道炎

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 日 1 回 10～20 mg を経口投与する。

- ・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3

剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはオメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### ⑤パリエット錠 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10 mgを経口投与するが、病状により1日1回20 mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10 mgを経口投与するが、病状により1日1回20 mgを経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10 mgを経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### ⑥⑦⑧⑨パセトシンカプセル 125、同 250、パセトシン錠 250、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250、

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリン水和物として、通常成人1回250 mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40 mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイ

シンとして1回200 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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  
通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250 mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑩⑪アモリンカプセル125、同250、アモリン細粒10%

[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]

アモキシシリン水和物として、通常成人1回250 mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40 mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[ヘリコバクター・ピロリ感染症]

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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  
通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250 mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

⑫⑬クラリス錠200、クラリシッド錠200mg

1. 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400 mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800 mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回 200 mg（力価）、アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg（力価）1日2回を上限とする。

### ⑭ フラジール内服錠 250mg

#### 1. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症）

通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250mgを1日2回、10日間経口投与する。

#### 2. ヘリコバクター・ピロリ感染症

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

### ⑮ ランサップ 400、同 800

通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。

（下線部変更・追加）