

## オメプラゾール（医療用販売名 オメプラゾン錠、オメプラール錠）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せられた医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用についての意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

（対策等に関して本文では下線を引いた部分に反映させたので参照のこと）

### 医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
①CYP2C19 欠損者の多い日本人では PPI の血中濃度が容易に上昇し、副作用の発現に十分な注意が必要。	日本薬理学会	<p>本成分のスイッチ OTC 医薬品の用途と想定している「胸やけ、胃痛、胃部不快感」等に対する短期的な使用における安全域は広い。また CYP2C19 機能欠損者では血中濃度の上昇が見られるが、CYP3A4 による代替酸化代謝が過度の上昇を抑制している。</p> <p>さらに CYP1A2 代謝活性の上昇がカフェインを指標薬物として確認されているが正常者間の個人差の範囲内にとどまっている。</p> <p>このような観点から薬剤師に対面で関与させる第一類医薬品としての販売であれば指摘されたような懸念は未然に防止できると考える。</p>
②他の多くの薬剤と相互作用があるので併用薬に注意が必要	日本薬理学会	<p>上記同様、薬剤師に生活者からの情報収集及び情報提供に直接関与させることで併用薬チェックは十分可能と考えられる。</p>
③酸分泌抑制剤の長期服用で肺炎のリスク上昇が報告されており定期的検査が必要	日本薬理学会	<p>服用者は「胸やけ、胃痛、胃部不快感」という自覚症状の消失で使用を中止するので不適切な長期使用はおこりにくいと考えられる。</p> <p>また、1 回に販売できる包装単位を制限することで長期連用の防止は可能である。</p> <p>あわせて、薬剤師に漫然使用の防止や適切な受診勧奨を行わせることで、指摘された懸念には十分対処できると考えられる。</p>

## 概要

ストレス社会において胸やけ、胃痛に悩む人が増えている。従来の H<sub>2</sub> ブロッカーより短期間の使用で自覚症状を改善することができるオメプラゾールは、海外で一般用医薬品としての使用実績が増大している。CYP2C19 機能欠損が多いといわれる日本人が使用すれば血中濃度の上昇ならびに多剤との相互作用発現が懸念されるとの指摘があるが、最近の研究ではそのリスクは低いことが判明している。また短期間の服用に限定し、薬剤師に併用薬や漫然服用のチェックを行わせることで一般用医薬品としての適正使用は可能であると考えられる。

### 1. 一般用医薬品への転用の合理性

#### (1) スイッチ化の合理性及びリスクーベネフィット評価

オメプラゾールは、1980 年代に開発され、日本でも 1991 年から使用がされている。現在世界各国で多くの使用実績がある。肝臓で CYP2C19 がこの薬物の代謝に関わるため、体内動態には遺伝子代謝に由来する個人差が認められる。

しかしながらこの薬物のプロトンポンプ阻害を目的とした使用における安全域は広く、このため薬物併用時の CYP2C19 多型の影響を知るための指標薬物として臨床薬理領域で汎用されている。CYP2C19 機能を欠くあるいは低下した患者では血中濃度の上昇が見られるが、CYP3A4 による代替酸化代謝が過度の上昇を抑制している。CYP2C19 機能を欠く服用者で CYP1A2 代謝活性の上昇がカフェインを指標薬物として確認されているが、その上昇は、正常者間の個人差の範囲内にとどまっている。

このような観点から安全性に関する情報は既に蓄積されており、適切に使用される範囲において安全性に関する懸念は極めて低いと判断される。

また H<sub>2</sub> 阻害薬に比べてプロトンポンプ阻害薬はより短期間の使用で自覚症状の軽減等の有用性が期待され、服用者は痛み、不快感の消失で使用を中止するので不適切な長期使用はおこりにくいと考えられる。

また他薬との併用によって薬物相互作用がおこる頻度は、H<sub>2</sub> 阻害薬よりも低いと判断される。

#### (2) 医療用医薬品としての開発の経緯

スウェーデンのアストラグループ（現 AstraZeneca 社）は、1967 年より従来のものとは異なる新しい作用機序による胃酸分泌抑制剤をめざして研究を進めた結果、ベンズイミダゾール誘導体が強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用を持っていることを発見した。

さらにこれらの誘導体の作用機序を詳細に研究したところ、本誘導体が、胃酸分泌の最終過程においてプロトンポンプと呼ばれる酵素、H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase を阻害することにより強力な胃酸分泌抑制作用を示すことが明らかにされ、1979 年、一連の誘導体の中からこれまでにない強力な胃酸分泌抑制剤としてオメプラゾールが選ばれた。

1982 年よりオメプラゾール製剤の前臨床試験を開始し、その後臨床試験により本剤の 1 日 1 回 20mg での有効性、安全性ならびに有用性が確認され、1991 年 1 月に製造承認を取

得し発売するに至った。

2002年4月、オメプラゾール製剤とアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンを用いた「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認され、2007年1月には「用法・用量」の一部変更（クラリスロマイシン用量の変更）が承認された。

2007年8月には、オメプラゾール製剤とアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを用いた二次除菌療法の「用法・用量」の追加が承認された。

### （3）当該分野における位置付け

胃潰瘍ならびに胃炎の治療薬には、攻撃因子抑制薬として、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬に代表される酸分泌抑制薬と酸中和薬があり、防御因子強化薬として、粘膜抵抗強化薬、粘液産生・分泌促進薬ならびに胃粘膜微小循環改善薬がある。

胃粘膜は常に強力な胃酸にさらされており、わずか0.5～2.5mmの粘液層が胃酸による侵襲を防いでいるが、何らかの要因により、この攻撃因子と防御因子のバランスが崩れたとき、胃粘膜障害として症状が現れる。攻撃因子として胃酸分泌とともに重要な役割を果たしているのがヘリコバクター・ピロリであり、消化性潰瘍のみならず胃がんの要因として注目されており、陽性である場合には除菌治療が基本とされる。

本剤は、アモキシシリン、クラリスロマイシンと共にヘリコバクター・ピロリ除菌に用いられると同時に、単剤でも強力な酸分泌抑制作用を示す。胃酸分泌の刺激物質としてはヒスタミン、ガストリン、ムスカリンがあるが、プロトンポンプ阻害薬はこれら全ての刺激による胃酸分泌を強力に抑制し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎を改善する。

### （4）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、長期保存試験において室温・48ヵ月安定である。また、加速試験40℃・75%RHにおいて微量の類縁物質の増加を認めたものの6ヵ月間安定である。また、無包装状態で、40℃（遮光・気密容器）の条件下にて3ヵ月間保存、あるいは60万ルクス・時間（曝光・気密容器）にて保存した場合、外観、含量、硬度、崩壊性及び溶出性に変化は認められなかった。また、25℃/75%RH（遮光・開放）の条件下にて3ヵ月間保存した場合、外観、含量、硬度及び崩壊性に変化は認められなかった。

### （5）当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

- AstraZeneca社は、1997年3月に再審査申請を行った。その結果、1999年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」ならびに「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（1999年3月3日付厚生省医薬安全局長通知）。
- その後、海外での使用成績及び国内での臨床試験成績に基づき、2000年12月に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」の用法・用量が追加となり、2001年2月にオメプラール錠10が発売された。なお、「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」は、2008年6月に薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）の

いずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（2008年6月17日付厚生労働省医薬食品局長通知）。

## 2. 一般用医薬品としての有効性について

### (1) 想定される一般用医薬品の有効性

非びらん性胃食道逆流症患者 37 例を対象とした 24 時間食道内 pH モニタリング試験において、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与により、いずれにおいても胸やけの改善との関連性が認められている食道内 pH4 未満の時間割合は減少した。また、アメリカの承認規格は 20mg だが、ノルウェーやイギリスでは 10mg 製剤が用いられており、一般用医薬品としての効能においては 1 日 1 回 10mg で有効性が期待できると考える。

### (2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

#### ① 用量反応試験

びらん潰瘍型逆流性食道炎で H2 受容体拮抗剤の常用量以上を 2 ヶ月間以上投与したにもかかわらず未治癒であった患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg 及びオメプラゾール 20mg を 6 ヶ月間投与した時の、再発抑制効果が認められている。

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg を 4 週間投与したときの投与 4 週時の胸やけ完全消失率および十分な胸やけ改善率はそれぞれ 32.3% (31/96 例)、45.8% (44/96 例) であった。

#### ② 比較試験

非びらん性胃食道逆流症：非びらん性胃食道逆流症患者 284 例を対象とし、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与時の有効性、安全性をプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験にて検討した。その結果、主要評価項目である投与 4 週目の胸やけ完全消失率は、10mg/日群 32.3%、20mg/日群 25.8%であり、プラセボ群 12.0%に比べ有意に高かった。10mg/日と 20mg/日群に有意な差は認められなかった。また、両群とも安全性に対する問題はなく、忍容性は良好であった。

24 時間食道内 pH モニタリング試験：非びらん性胃食道逆流症患者 37 例を対象とし、オメプラゾール 10mg/日及び 20mg/日 4 週間投与時の 24 時間食道内 pH モニタリングによる薬力学的作用、有効性、安全性を無作為化二重盲検並行群間試験にて検討した。その結果、10mg/日群、20mg/日群いずれにおいても食道内 pH4 未満の時間割合は減少した。オメプラゾールによる食道内 pH4 未満の時間割合減少と胸やけの改善には関連が認められた。また、両群とも安全性に対する問題はなく、忍容性は良好であった。

## 3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

### (1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用：総症例数 15,180 例中 283 例 (1.86%) 399 件の副作用が報告された（オメプラゾン錠の調査結果と合算）。主な副作用は、ALT (GPT) 上昇 57 件 (0.38%)、AST (GOT) 上

昇 32 件 (0.21%) 等の肝障害、下痢・軟便 27 件 (0.18%)、白血球減少 (症) 27 件 (0.18%)、発疹 13 件 (0.09%)、便秘 12 件 (0.08%)、BUN 上昇 10 件 (0.07%) 等であった。

②重大な副作用：

1) ショック、アナフィラキシー様症

状、血管浮腫、気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

3) 急性肝不全、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

4) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

5) 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

6) 間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値 (BUN、クレアチニン等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

7) 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

8) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

9) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。

10) せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

③高齢者への投与：本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与する。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験 (ウサギ経口 138mg/kg) で胎児毒性 (死亡吸収胚率の増加) が報告されている。〕

2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット経口 5mg/kg) で母乳中へ移行することが報告されている。〕

⑤小児に対する投与：小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

⑥禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。アタザナビル硫酸塩を投与中の患者。

⑦慎重投与：薬物過敏症の既往歴のある患者。肝障害のある患者〔肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕。高齢者。

⑧相互作用（併用禁忌のみ）：アタザナビルの作用が減弱するおそれがある。本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

## （2）一般用医薬品とした場合の安全性

### ①薬剤間相互作用：

1) 本剤の胃酸分泌抑制作用により硫酸アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

2) 本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物（ジアゼパム、フェニトイン、ワルファリン）の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。

3) タクロリムスの血中濃度が上昇することがある（作用機序不明）。

4) 本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。

5) 本剤とイトラコナゾール、ゲフィチニブを併用した場合、本剤の胃酸分泌抑制作用により、これらの薬剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下するおそれがある。

6) ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19 及び CYP3A4)を阻害し、本剤の Cmax 及び AUC が増加することが考えられる。

7) ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある（作用機序不明）。

②留意すべき副作用とその対処方法：重大な副作用にアナフィラキシー反応、ショックがあるため、「本人及び家族がアレルギー体質の人」「薬でアレルギーを起こしたことがある人」は「薬剤師に相談すること」とする必要がある。また、重大な副作用である血球系の障害、肝機能障害、皮膚症状、視力障害、間質性腎炎、急性腎不全、低ナトリウム血症、間質性肺炎、横紋筋融解症、錯乱状態があるため、これらの初期症状の説明を説明し、異常を認めた場合には直ちに投与を中止し、受診を勧奨する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：胸やけ、胃部不快感等の症状は消費者が自覚する症状であることから消費者自ら把握することは可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：重篤な他の疾患として胃がんが挙げられるが、自覚症状が類似しているため3～4日間の継続使用によっても症状が改善する傾向がない場合には、専門の医療機関への受診を勧奨する。黒色便や軟便傾向等の症状の進行を示唆する兆候を見逃さないよう指導する。

⑤医師の初回診察の必要性：とくに必要なし

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、胃がん等の本剤により治癒できない疾患が潜在することも否定できず、薬剤師に定期的なモニタリングを実施させることによる継続使用の可否判断が必要である。

#### 4. 総合評価と承認にあたっての条件

##### (1) 安全性

・ショック、アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。

・治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤を3～4日間服用しても症状の改善する傾向がない場合には、受診勧奨する。特に、黒色便が続くような場合には他の疾患の可能性も考慮し、早急に医療機関を受診するよう指導する。

・暴飲暴食やストレスなどが誘因になるため、食事やストレスケアなどの生活習慣の改善に対する助言を行う。

・3～4日の服用により症状の改善する傾向を認めた場合には、最大14日まで継続服用可能であるが、その後も症状が残る場合には他の疾患の可能性が否定できないため、受診を勧奨する。

##### (2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、胃粘膜障害に伴う部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等に有効であると考えられる。

##### (3) 想定される用法・用量と効能・効果

###### ① 用法・用量

オメプラゾールとして、成人1日1回10mgを服用する。継続服用は最大14日。

###### ② 効能・効果

胸やけ、胃痛、胃部不快感等

##### (4) 包装単位

10mg/錠（最大包装4日分4錠/箱）

##### (5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤は、胃がんを隠ぺいする可能性があり、また消化管出血が疑われる消費者に対しては禁忌であるなど、消費者の状態や現在の併用薬など薬歴を把握することが必要である。また、服用開始3～4日後に本剤の有効性を評価し、継続服用の可否の判断が必要であることから、薬剤師に関与させることは必須である。

##### (6) 薬剤師の研修

適切な販売を行うために、下記の項目について薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ①胃粘膜障害を伴う疾患の病態生理に関する情報
- ②治療効果のモニタリングに関する情報
- ③重篤な副作用を回避するための情報
- ④対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報
- ⑤繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報

##### (7) 販売実践ガイドンスの要否

症状の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイドンスが必要である。

## (8) 参考文献

- 1) 添付文書
- 2) インタビューフォーム
- 3) 今日の治療指針 2008 (医学書院)
- 4) 治療薬マニュアル 2008 (医学書院)
- 5) Kinoshita, Y., et al : J Gastroenterol 41 554 (2006)

## 5. 一般用医薬品としての海外での販売状況

以下のとおり海外ではこの10年間、本成分が一般用医薬品として広く用いられ始めている。多くが胸焼け改善のための短期間使用である。包装単位も小包装に限定し連用・乱用を防ぐ手立てを行っている。

### (1) 一般用医薬品としての販売の有無

スウェーデン (1999)、スペイン (2003)・米国 (2003)、英国 (2004)・中国 (2004)、アルゼンチン (2005)、ノルウェー (2006)、オランダ (2008)、ベルギー (2009)・ドイツ (2009)・ポーランド (2009)、フィンランド (2010)・フランス (2010)・オーストラリア (2010)・ニュージーランド (2010)、メキシコ、スイス

### (2) 有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、候補成分との比較

- オーストラリア 1回 20mg 以下、胸焼けの改善および胃食道逆流症の症状、最大包装量 14日分、一般広告は認められていない。
- 中国 1回 10mg 錠とカプセル
- ニュージーランド 1日最高量 20mg、最大 14回分包装、分類 pharmacy-only medicine、18歳以上、短期間の胃逆流症の改善、“consult a pharmacist or doctor”.という表示を義務付け
- 米国 1日 20mg、頻回の胸焼けの改善
- フィンランド 20mg、胃酸逆流の短期間治療、最大治療期間 2週間、成人のみ。
- フランス 1回 20mg、胸焼けおよび胃酸逆流の治療、最大包装 14錠
- ドイツ 1回 20mg、1日最大 20mg、胸焼けおよび胃酸逆流の治療、最大包装 14錠
- オランダ UAD (pharmacy and druggist)での販売
- スペイン 10mg、胸焼けの短期間治療、1日最大 20mg、最大治療期間 4週間
- スウェーデン 1回 10mg あるいは 20mg、胃食道逆流症 (例 胸焼け、嘔吐) の症状の短期間治療、最大 14日
- 英国 pharmacy-only medicine 18歳以上の成人、胸焼けのような逆流症の改善、最長治療期間 14日。1日最大用量 20mg、最大包装 28錠
- ノルウェー 10mg 錠

## 付帯資料

添付文書



\*\*2010年6月改訂(第19版)  
\*2010年4月改訂

日本標準商品分類番号
872329

処方せん医薬品：  
注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：室温保存  
使用期限：ケース等に表示

プロトンポンプ・インヒビター  
**オメプラール錠10**  
**オメプラール錠20**  
オメプラゾール錠  
Omepral<sup>®</sup> Tablets 10, Omepral<sup>®</sup> Tablets 20

	オメプラール錠10	オメプラール錠20
承認番号	21200AMZ00641	21300AMZ00054
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	1991年4月
再審査結果	2009年3月	
** 効能追加	2010年6月	

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**







1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【組成・性状】**

1. 組成

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
成分・含量 (1錠中)	オメプラゾール10mg	オメプラゾール20mg
添加物	ラウリル硫酸ナトリウム、セタノール、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、カルナウバロウ	

2. 性状

販売名	オメプラール錠10	オメプラール錠20
剤形	白色のフィルムコート錠 (腸溶錠)	白色のフィルムコート錠 (腸溶錠)
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約6.2mm	約7.2mm
厚さ	約2.8mm	約3.3mm
重量	約0.097g	約0.143g
識別コード	△311	△312

**【効能・効果】**

<オメプラール錠10>

○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

<オメプラール錠20>

○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

\*\* <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

**【用法・用量】**

<オメプラール錠10>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群  
通常、成人にはオメプラール錠として1日1回20mg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、成人にはオメプラール錠として1日1回20mg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10～20mgを経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはオメプラール錠として1日1回10mg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、成人にはオメプラール錠として1回20mg、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。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、成人にはオメプラール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<オメプラール錠20>

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群  
通常、成人にはオメプラール錠として1日1回20mg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、成人にはオメプラール錠として1日1回20mg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10～20mg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、成人にはオメプラール錠として1回20mg、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。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、成人にはオメプラール錠として1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<参考>

効能・効果	オメプラール錠 10	オメプラール錠 20	1回投与量	用法
胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群	○	○	20mg	1日1回
逆流性食道炎 逆流性食道炎(維持療法)	○	○	20mg 10～20mg	1日1回
非びらん性胃食道逆流症	○	—	10mg	1日1回
** 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	○	○	20mg	1日2回

○:効能あり、—:効能なし

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
  - (2) 肝障害のある患者[肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。]
  - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - (1) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
  - (2) 再発の既往のない逆流性食道炎患者では、逆流性食道炎治療後直ちに維持療法に移行せず、経過観察により、維持療法の必要性を判断すること。
  - (3) 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を目的として本剤を投与する場合は、経過観察(定期的な内視鏡検査等を含む)を十分行うとともに、次の事項に十分注意すること。
    - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
    - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
    - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。治療後の維持療法においても再発の既往歴、症状の程度等を考慮して用量を選択すること。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
    - 4) 定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を行うことが望ましい。
  - (4) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。
    - 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
    - 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。
- \*\* (5) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

## 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

## (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタツツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

## (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム フェニトイン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトンポンプ阻害剤標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの溶解性がpHに依存することから、本剤を含む胃酸分泌抑制剤との併用により、ゲフィチニブの吸収が低下し、作用が減弱する可能性が考えられる。	高用量のH <sub>2</sub> 受容体拮抗剤(ランチジン)による低胃酸状態により、ゲフィチニブの血中濃度が低下したとの報告がある。
ポリコナゾール	本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCが増加したとの報告がある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビル	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
*クロビドグレル硫酸塩	クロビドグレル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、クロビドグレル硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。

## 4. 副作用

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

総症例数15,180例中283例(1.86%)399件の副作用が報告されている(オメプラゾン錠の調査結果と合算)。

主な副作用は、ALT(GPT)上昇57件(0.38%)、AST(GOT)上昇32件(0.21%)等の肝障害、下痢・軟便27件(0.18%)、白血球減少(症)27件(0.18%)、発疹13件(0.09%)、便秘12件(0.08%)、BUN上昇10件(0.07%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時の集計)

○逆流性食道炎(維持療法)

維持療法の総症例数1,435例中53例(3.7%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計)

○非びらん性胃食道逆流症

国内で行われた試験では、226例中9例(4.0%)に副作用が認められている。(承認時までの集計)

○胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内で行われた試験(オメプラゾール、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)では、総症例数513例中273例(53.2%)に副作用が認められている。(承認時まで及び製造販売後臨床試験終了時の集計)

市販後の高齢者に対する特定使用成績調査(オメプラゾール、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)では、473例中40例(8.5%)に副作用が認められている。(再審査終了時の集計)

また、プロトンポンプ阻害剤、アモキシシリン水和物及びメロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

\*\* ○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におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
プロトンポンプ阻害剤、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

## (1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣(いずれも頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明):無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 急性肝不全(頻度不明)、黄疸(0.1%未満):急性肝不全、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*\*4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 視力障害(頻度不明):視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性腎炎、急性腎不全(いずれも頻度不明):間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 低ナトリウム血症(頻度不明):低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 錯乱状態(頻度不明):せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦躁、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

○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症候群の場合

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、蕁麻疹、そう痒感	多形紅斑、光線過敏症
消化器	下痢・軟便	便秘、悪心、嘔吐、鼓腸放屁、腹部膨満感、カンジダ症、口渇、腹痛、口内炎	舌炎
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTPの上昇	LDH上昇	
血液	白血球数減少	血小板数減少、貧血	
精神神経系		頭痛、眠気、しびれ感	めまい、振戦、傾眠、不眠症、異常感覚、うつ状態
その他		霧視、発熱、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセリド、血清カリウム、総コレステロールの上昇	頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

\*\*○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 <sup>注2)</sup>			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 <sup>注2)</sup>			好酸球数増多、血小板数減少、貧血、白血球数増多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

\*\*表中の頻度は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理

機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ウサギ経口138mg/kg)で胎児毒性(死亡吸収胚率の増加)が報告されている。]
- (2) 授乳婦:授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット経口5mg/kg)で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

徴候、症状:オメプラゾールの過量投与により、悪心、嘔吐、めまい、腹痛、下痢、頭痛等が報告されている。

処置:症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 服用時:

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、嚥んだり、砕いたりせずに、飲みくだすよう患者に指導すること。

(2) 薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) ラットに1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特异性が認められている。
- (2) 本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:オメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、<sup>13</sup>C-尿素呼吸試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- (6) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

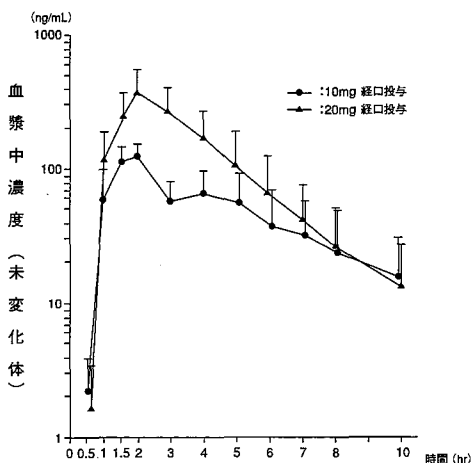
1. 血漿中濃度

(1) オメプラゾール単独投与時のデータ

健康成人(6例)にオメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後約2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期はそれぞれ2.8時間及び1.6時間であった<sup>1)</sup>。

(健康成人6例、10mg及び20mg単回経口投与(平均値±SE))

投与量	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC <sub>0-10hr</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10mg	184.1±31.5	2.3±0.6	480.7±160.2	2.8
20mg	406.2±152.0	2.3±0.2	1160.4±646.3	1.6



健康成人(6例)にオメプラゾール20mgを朝食前に1日1回7日間投与したとき、第7日目のCmax及び血中濃度曲線下面積(AUC)はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した<sup>1)</sup>。

また、胃潰瘍患者(5例)及び十二指腸潰瘍患者(4例)にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に14日間投与したとき、第7日目のAUCは第1日目に比べ有意な増加が認められたが、第7日目と第14日目の間ではCmax、AUCのいずれも増加は認められなかった<sup>2)</sup>。

## (2) オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン投与時のデータ<sup>3)</sup>

健康成人(11例)にオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg(力価)及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約2.5時間後にCmaxを示し、約2時間の半減期で消失した。オメプラゾールのCmax及びAUCは、単回投与時に比して反復投与により上昇したが、投与4日目と7日目ではほぼ同様で、4日目までには定常状態に達した。

### (健康成人11例、3剤併用反復投与(平均値±SD))

Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
794±410	2.7±1.6	2936±1752	1.78±0.62

## 2. 効果発現時間

胃潰瘍患者にオメプラゾール20mgを1日1回朝食後に経口投与したとき、投与2~6時間後より胃酸分泌抑制効果が認められた<sup>4)</sup>。

## 3. 代謝

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった<sup>5)6)</sup>。また、ヒト肝ミクロソームによるin vitro試験の結果から、ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主にCYP2C19及びCYP3A4が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている<sup>7)</sup>。CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴル系人種で13~20%、コーカサス系人種で3~4%と報告されている<sup>8)</sup>。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤<sup>9)10)</sup>と同様である。

## 4. 排泄

外国人のデータでは、<sup>14</sup>C標識オメプラゾールを投与したとき、投与放射線の約80%が尿中に、約20%が糞中に排泄された<sup>5)</sup>。

## 5. 相互作用

外国人のデータでは、オメプラゾールは、主にチトクロームP450 2C19(CYP2C19)及び一部3A4(CYP3A4)を介して肝臓で代謝を受ける。オメプラゾールの血漿中濃度は、クラリスロマイシンとの併用により、Cmax及びAUCは約2倍に上昇した。一方、アモキシシリン水和物との併用は、オメプラゾールの血漿中動態に影響しなかった<sup>11)</sup>。ジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)、フェニトインもCYP2C19によって代謝されるため本剤との併用により、ジアゼパム<sup>12)</sup>及びフェニトイン<sup>13)</sup>のクリアランスはそれぞれ27%及び15%低下し、ワルファリン<sup>14)</sup>の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。

## 6. 蛋白結合率

96~98%(限外過法)

## 7. 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾールを1日1回20mg経口投与し、血漿中濃度を検討した試験において、血液透析による除去はほとんど認められず、透析日及び非透析日で体内薬物動態に影響はみられなかった<sup>15)16)17)</sup>。

## 8. 生物学的同等性<sup>18)</sup>

オメプラゾールの20mg錠×1錠と10mg錠×2錠は生物学的に同等である。

### 【臨床成績】

## 1. 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

716例を対象に実施された一般臨床試験の概要は次のとおりである<sup>19)20)21)22)23)24)25)26)</sup>。

また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有効性が認められている。

疾患名	有効率	治癒率
胃潰瘍	98.0%(388/396例)	92.5%(359/388例)
十二指腸潰瘍	98.3%(238/242例)	95.7%(223/233例)
吻合部潰瘍	100%(34/34例)	97.1%(33/34例)
逆流性食道炎	97.5%(39/40例)	100%(37/37例)
Zollinger-Ellison症候群	100%(4/4例)	100%(3/3例)

(有効率は“中等度改善以上”を集計、治癒率は内視鏡判定による。)

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験においてオメプラゾール10mg及び20mgを6か月間投与した時の再発抑制効果が認められている<sup>27)</sup>。

投与群	24週後再発率(Kaplan-Meier法)
オメプラゾール10mg群	59.8%
オメプラゾール20mg群	87.3%

海外において、逆流性食道炎を対象にオメプラゾール10mg及び20mg投与による6か月から12か月の維持療法が実施された臨床試験において再発の危険因子が検討され、治療開始時の逆流性食道炎の程度、年齢、喫煙、治療開始時の逆流症状の程度が再発の危険因子であることが報告されている<sup>28)</sup>。

## 2. 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール10mgを4週間投与したときの投与4週時の胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率はそれぞれ32.3%(31/96例)、45.8%(44/96例)であった<sup>29)</sup>。

## 3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである<sup>30)</sup>。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	75.9% (44/58例)	81.8% (45/55例)	78.8% (89/113例)

なお、海外において、活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者、活動期の胃潰瘍患者を対象とした試験<sup>31)</sup>においても同程度の成績が得られている。

注1) 各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量(「用法・用量」の項参照)とは異なる。

オメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の市販後臨床試験において、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン200mg又はオメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物750mg及びクラリスロマイシン400mgを1日2回7日間経口投与した時の除菌率は下表のとおりである<sup>31)</sup>。

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	86.3% (63/73例)	75.7% (53/70例)	81.1% (116/143例)

各薬剤の1回投与量	投与回数	胃潰瘍における除菌率	十二指腸潰瘍における除菌率	合算の除菌率
オメプラゾール20mg アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	77.1% (54/70例)	82.7% (62/75例)	80.0% (116/145例)

## 【薬効薬理】

## 1. ヒトでの作用

## (1) 胃酸分泌抑制作用

1) 基礎分泌<sup>32)</sup>

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与により基礎胃酸分泌をそれぞれ93%及び94%抑制する。

2) テトラガストリン刺激<sup>33)</sup>

健康成人において、20mg投与によりテトラガストリン(4μg/kg、筋注)刺激後2時間までの胃酸分泌を93%抑制する。

3) インスリン刺激<sup>34)</sup>

健康成人及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりインスリン(0.2U/kg、静注)刺激後2時間までの胃酸分泌を70~88%抑制する。

4) 夜間分泌<sup>35)</sup>

健康成人において、20mg投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制する。

5) 24時間分泌<sup>4),36),37)</sup>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により24時間にわたり胃酸分泌を抑制する。

(2) ペプシン分泌抑制作用<sup>35)</sup>

健康成人において、20mg投与により夜間8時間のペプシン分泌を39%抑制する。

## (3) 食道内pHに及ぼす影響

逆流性食道炎患者において、20mg投与により24時間中に食道内pHが4以下を示す時間の割合は、投与前の32.6%に比し、投与後では0.7%に減少する。

(4) 胃排出能に及ぼす影響<sup>38)</sup>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健康成人において、20mg投与により胃排出能にはほとんど影響を及ぼさない。

(5) 内分泌ホルモンに及ぼす影響<sup>38),39),40),41)</sup>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison症候群患者において、20~60mg投与により血清ガストリン値の上昇がみられることがあるが、投与終了後、投与前値への回復あるいは回復傾向が認められる。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与によりその他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさない。

## 2. 動物での作用

(1) H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase阻害作用<sup>42),43)</sup>

ウサギ及びラットの胃粘膜H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaseに対し阻害作用を示す。

(2) 胃酸分泌抑制作用<sup>42),44),45)</sup>

ウサギ分離胃底腺を用いたdibutyryl cyclic AMP刺激酸分泌に対して抑制作用を示す。

幽門結紮ラット、胃瘻ラット、迷走神経切断ラットにおけるベンタガストリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch犬におけるヒスタミン刺激、胃瘻犬におけるベンタガストリン刺激による胃酸分泌に対し、強い抑制作用を示す。

(3) 実験潰瘍に対する作用<sup>44),46)</sup>

ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、ブレドニゾロン及びエタノール胃潰瘍並びにメピラゾール十二指腸潰瘍に対し、強い抗潰瘍作用を示す。また、酢酸胃及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示す。

## 3. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

## (1) ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

マウスヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、アモキシシリン水和物単独、又はクラリスロマイシンとの2剤併用群では除菌率は低く(除菌率:各々6%)、オメプラゾールを添加することにより除菌率は著しく上昇し、アモキシシリン水和物とオメプラゾールの2剤併用で約50%、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の3剤併用では約80%であった<sup>47)</sup>。

(2) ヘリコバクター・ピロリ除菌治療におけるオメプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、併用されるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの抗菌活性を高めると考えられる。

4. 作用機序<sup>42),43)</sup>

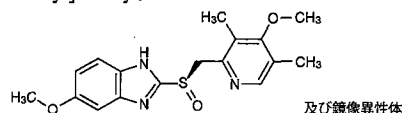
胃腺の壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ、各種酸分泌刺激物質が結合することにより、壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、壁細胞内からH<sup>+</sup>を放出し、代わりにK<sup>+</sup>を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaseが働いている。オメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : オメプラゾール (Omeprazole) (JAN) (日局)

化学名 : (R,S)-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

構造式 :



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

融点 : 約150°C(分解)

分配係数 : ∞ [クロロホルム/緩衝液(pH7.0)]

性状 : オメプラゾールは、白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。オメプラゾールのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→25)は旋光性を示さない。オメプラゾールは、光によって徐々に黄白色となる。

## 【包装】

オメプラゾール錠10 : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ] 500錠

オメプラゾール錠20 : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、300錠(10錠×30)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ] 500錠

## 【主要文献】

- 1) 中島光好 他:臨床薬理, 19(4), 667, 1988
- 2) 芦田 潔 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 671, 1988
- 3) 社内資料 (3剤併用反復投与時の薬物動態, 2002)
- 4) 井上正規 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 691, 1988
- 5) Regårdh, C.G.:Scand. J. Gastroenterol., 21(Suppl.118), 99, 1986
- 6) Cederberg, C., et al.:Scand. J. Gastroenterol., 24(Suppl.166), 33, 1989
- 7) Andersson, T., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 36, 521, 1993
- 8) 佐藤哲男 他:医薬品トキシコロジー, 33, 南江堂, 1996
- 9) Katsuki, H., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 391, 1997
- 10) Yasuda, S., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143, 1995
- 11) 社内資料 (2剤併用投与時の体内動態試験, 2002)
- 12) Andersson, T., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 39, 51, 1990
- 13) Gugler, R., et al.:Gastroenterology, 89, 1235, 1985
- 14) Suttin, T., et al.:Ther. Drug Monit., 11, 176, 1989
- 15) 蜂巣 忠 他:腎と透析, 35, 819, 1993
- 16) 松本 博 他:診療と新薬, 30, 1394, 1993
- 17) 三瀬直文 他:透析会誌, 29(9), 1275, 1996
- 18) 社内資料 (10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験, 2000)
- 19) 森瀬公友 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 593, 1988
- 20) 浅木 茂 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 583, 1988
- 21) 中澤三郎 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 679, 1988
- 22) 三好秋馬 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 691, 1988
- 23) 長町幸雄:薬理と治療, 16(Suppl.3), 711, 1988
- 24) 岸田泰弘 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 727, 1988
- 25) 岸 清一郎 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 757, 1988
- 26) 関口利和 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 745, 1988
- 27) 関口利和 他:臨床医薬, 16(9), 1387, 2000
- 28) Carlsson, R., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther., 11, 473, 1997
- 29) Uemura, N., et al.:J. Gastroenterol., 43, 670, 2008
- 30) Kuwayama, H., et al.:Clin. Drug Invest., 25(5), 293, 2005

- 31) Higuchi, K., et al.:Clin. Drug Invest., 26(7), 403, 2006
- 32) 西川貴之:薬理と治療, 16(Suppl.3), 643, 1988
- 33) 金丸光隆 他:臨床医薬, 5(1), 13, 1989
- 34) 杉山 貢 他:診断と治療, 76, 1732, 1988
- 35) 三好秋馬 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 479, 1988
- 36) 大原秀一 他:日本消化器病学会雑誌, 85, 1353, 1988
- 37) 多田正弘 他:臨床成人病, 18, 1349, 1988
- 38) 原澤 茂 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 767, 1988
- 39) 松田芳郎 他:消化器科, 10(5), 583, 1989
- 40) 小林淳晃 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 719, 1988
- 41) 三澤 正 他:薬理と治療, 16(Suppl.3), 621, 1988
- 42) 友井正明 他:日薬理誌, 92, 105, 1988
- 43) Wallmark, B., et al.:J. Biological Chemistry, 260, 13681, 1985
- 44) 芳賀慶一郎 他:日薬理誌, 92, 39, 1988
- 45) Larsson, H., et al.:Gastroenterology, 85, 900, 1983
- 46) Yamamoto, O., et al.:Dig. Dis. Sci., 29, 394, 1984
- 47) 社内資料 (マウスにおけるヘリコバクター・ピロリ除菌作用試験, 1998)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®:アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 1991

AstraZeneca 

製造販売元  
**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大淀中1丁目1番88号