

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成(一部2018に準拠)

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

プロトンポンプ・インヒビター

オメプラール<sup>®</sup>錠10オメプラール<sup>®</sup>錠20

日本薬局方 オメプラゾール腸溶錠

Omepral<sup>®</sup> Tablets 10, Omepral<sup>®</sup> Tablets 20

剤形	腸溶性フィルムコーティング錠
規格・含量	オメプラール錠10 : 1錠中 オメプラゾール10mg オメプラール錠20 : 1錠中 オメプラゾール20mg
一般名	和名: オメプラゾール(JAN)(日局) 洋名: Omeprazole (JAN)(日局)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日: オメプラール錠10(10mg錠): 2000年12月12日 オメプラール錠20(20mg錠): 2001年1月19日 薬価基準収載年月日: オメプラール錠10(10mg錠): 2001年2月2日 オメプラール錠20(20mg錠): 2001年2月2日 発売年月日: オメプラール錠10(10mg錠): 2001年2月2日 ..... 【医薬発935号(平成12年9月19日付)に係る販売名変更前】 旧販売名: オメプラール錠(20mg錠) 製造・輸入承認年月日: 1991年1月18日 薬価基準収載年月日: 1991年3月15日 発売年月日: 1991年4月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 太陽ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL: 0120-533-030 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.taiyo-pharma.co.jp">https://www.taiyo-pharma.co.jp</a>

本IFは2021年12月作成(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって、新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF の策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

## 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
2. 製品の特徴及び有用性	2	2. 禁忌内容とその理由	37
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	37
3. 構造型式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	39
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
7. CAS登録番号	3	10. 過量投与	56
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	57
1. 有効成分の規制区分	4	12. その他の注意	57
2. 物理化学的性質	4	IX. 非臨床試験に関する項目	59
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 一般薬理	59
4. 有効成分の確認試験法	6	2. 毒性	59
5. 有効成分の定量法	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	62
IV. 製剤に関する項目	7	1. 有効期間又は使用期限	62
1. 剤形	7	2. 貯法・保存条件	62
2. 製剤の組成	7	3. 薬剤取扱い上の注意点	62
3. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 承認条件	62
4. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 包装	62
5. 溶出試験	9	6. 同一成分・同効薬	62
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	7. 国際誕生年月日	62
7. 製剤中の有効成分の定量法	9	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	62
8. 容器の材質	9	9. 薬価基準収載年月日	63
V. 治療に関する項目	10	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	63
1. 効能又は効果	10	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	63
2. 用法及び用量	12	12. 再審査期間	64
3. 臨床成績	14	13. 長期投与の可否	64
VI. 薬効薬理に関する項目	25	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	64
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	15. 保険給付上の注意	64
2. 薬理作用	25	XI. 文献	65
VII. 薬物動態に関する項目	28	1. 引用文献	65
1. 血中濃度の推移・測定法	28	2. その他の参考文献	66
2. 薬物速度論的パラメータ	33	XII. 参考資料	67
3. 吸収	33	XIII. 備考	73
4. 分布	34		
5. 代謝	35		
6. 排泄	36		
7. 透析率による除去率	36		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

スウェーデンのアストラグループ・Astra Hässle 社(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、 $H^+,K^+-ATPase$  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年より藤沢アストラ株式会社(現アストラゼネカ株式会社)、他2社と共同で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。発売後、オメプラゾール製剤として全国の医療機関2,774施設から14,118例の調査票を収集し、安全性解析対象例は13,847例、有効性解析対象例は10,588例の使用成績調査解析結果を基に、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。

尚、オメプラール錠10の発売に伴い、2000年9月19日付医薬安全局通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、「オメプラール錠<sup>※</sup>(20mg 錠)」の「名称変更に関わる代替新規申請」を実施し、2001年1月19日に承認を受け、本剤の名称を「オメプラール錠20」に変更した。

※ オメプラール錠は2002年3月31日経過措置終了

2002年4月、オメプラール錠10及び20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5月、オメプラール錠10に「非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果が追加承認され、2007年8月、オメプラール錠10及び20とアモキシシリン水和物及びメロニダゾールを用いた二次除菌療法の「用法・用量」が追加承認された。

2010年6月、「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・ピロリの除菌の補助」の効能・効果が追加承認された。

その後、2013年2月に「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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号イからハマで(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)。

また、「ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」について、2009年3月に薬事法第14条第2項第3号イからハマで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「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(2009年3月30日付厚生労働省医薬食品局長通知)。

2021年12月、太陽ファルマ株式会社はアストラゼネカ株式会社から製造販売を承継した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- ① 世界初のプロトンポンプ・インヒビター
- ② 24時間安定した胃酸分泌抑制作用
- ③ 高い内視鏡的治癒率
- ④ 自覚症状の早期改善
- ⑤ ヘリコバクター・ピロリ除菌療法において、一次・二次除菌のいずれにおいても高い除菌効果実現
- ⑥ 副作用

○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：  
国内臨床試験（一般臨床試験、二重盲検比較試験および用量検索試験）における安全性評価対象1,333例中29例（2.2%）39件の副作用が報告されている。  
主な副作用は、下痢・軟便9件（0.7%）、発疹・皮疹4件（0.3%）、頭痛4件（0.3%）、便秘3件（0.2%）、悪心・嘔気2件（0.2%）等であった。

○逆流性食道炎（維持療法）：  
国内第Ⅲ相試験における安全性評価対象61例中3例（4.9%）に副作用が認められている。

○非びらん性胃食道逆流症：  
国内第Ⅲ相試験における安全性評価対象96例中5例（5.2%）に副作用が認められている。

○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：  
国内第Ⅲ相試験及び国内市販後臨床試験（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）の除菌療法期では、総症例数401例中192例（47.9%）に副作用が認められている。  
また、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。

○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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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。

なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、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）、視力障害、間質性腎炎、急性腎障害、低ナトリウム血症、間質性肺炎、横紋筋融解症、錯乱状態が報告されている。

## II. 名称に関する項目

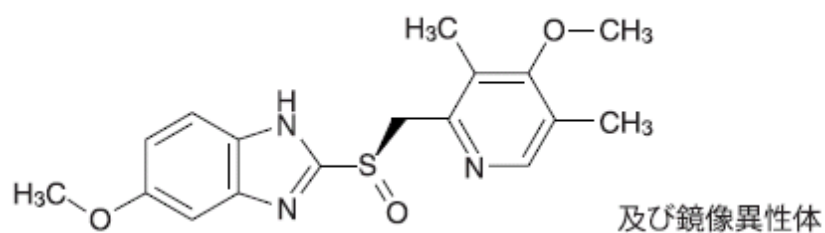
### 1. 販売名

- (1) 和名  
オメプラール® 錠10、オメプラール® 錠20
- (2) 洋名  
Omepral® Tablets10、Omepral® Tablets20
- (3) 名称の由来  
一般名 (Omeprazole)より

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)  
オメプラゾール(JAN)(日局)
- (2) 洋名(命名法)  
Omeprazole(JAN)(日局)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名(命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

H168/68(研究コード番号)

### 7. CAS 登録番号

73590-58-6

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

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。

##### (2) 溶解性

(20°C)

溶 媒	オメプラゾール 1g を溶解 するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の 溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	9	溶けやすい
エタノール(99.5)	60~75	やや溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

20°C, 相対湿度 93% で 1 箇月保存するとき、重量変化は 0.01% 以下であり、本品は吸湿性を示さなかった。

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 150°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>: 4.5 (ピリジン), pKa<sub>2</sub>: 8.9 (ベンズイミダゾール)

##### (6) 分配係数

(20°C)

溶 媒	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0
分配係数 (クロロホルム/緩衝液#)	∞	∞	∞	∞	254	36.4	4.58

#: Britton-Robinson 緩衝液

##### (7) その他の主な示性値

光学異性:

オメプラゾールには、スルフィニル基の不斉硫黄原子に由来する 2 種の光学異性体が存在するが、光学的には不活性なラセミ体であるため旋光性は示さなかった。

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果		
	温度	湿度	光					
長期保存試験	5℃	—	—	ポリエチレン製袋 +アルミニウム袋	36ヵ月	変化なし		
加速試験	25℃	60%RH	—		6ヵ月	変化なし		
苛酷試験	40℃	—	—	褐色ガラス瓶、 密栓	6ヵ月	1ヵ月後より外観が僅かに黄色味を帯び、経時的に褐色味が増加した他、類縁物質の増加を認めた。また、TLCにおいて微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。		
	30℃	—	—		12ヵ月	2ヵ月後より外観が僅かに黄色味を帯び、経時的に褐色味が増加した他、類縁物質の増加を認めた。また、TLCにおいて微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。		
	30℃	75%RH	—	シャーレ、開放	3ヵ月	1ヵ月後より外観が僅かに黄色味を帯び、経時的に褐色味が増加した。類縁物質の増加(1ロット)及びTLCにおいて微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。		
	—	—	室内散光		3ヵ月	1ヵ月後より外観が僅かに黄色味を帯び、経時的に褐色味が増加した。TLCにおいて微量の分解物を認めた。その他の項目は変化なし。		
強制分解試験	固体状態	60℃	—	—	無色透明ガラス瓶、密栓	50日	外観の変化及び分解物を認めた。	
		40℃	82%RH	—	無色透明ガラス瓶、開放	50日	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。	
		—	—	約2500lx	シャーレ、開放	50日	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。	
	液体状態	—	—	遮光*	酸性 (pH5)	小試験管、 密栓	0.5時間	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。
		—	—	露光**			0.5時間	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。
		—	—	遮光*	中性 (pH7)		8時間	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。
		—	—	露光**			3時間	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。
		—	—	遮光*	塩基性 (pH9)		48時間	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。
—	—	露光**	6時間	外観の変化、定量値の低下及び分解物を認めた。				

\*:アルミラッピング、\*\*:約3万lx

試験項目

長期保存試験、加速試験:性状、類縁物質、乾燥減量、定量法

苛酷試験、強制分解試験:性状(外観)、類縁物質、乾燥減量、定量、薄層クロマトグラフィー(TLC)



#### 4. 有効成分の確認試験法

日局「オメブラゾール」の確認試験による。

- ①紫外可視吸光度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

#### 5. 有効成分の定量法







日局「オメブラゾール」の定量法による。

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

試料	色	外形			剤形
		表面	裏面	側面	
オメプラール錠10 (10mg 錠)	白色				フィルムコーティング錠 (腸溶錠)
		直径:約 6.2mm、厚さ:約 2.8mm、重量:約 0.097g			
オメプラール錠20 (20mg 錠)	白色				フィルムコーティング錠 (腸溶錠)
		直径:約 7.2mm、厚さ:約 3.3mm、重量:約 0.143g			

#### (2) 製剤の物性

[崩壊試験] オメプラール錠10、オメプラール錠20は腸溶性のフィルムコーティング錠のため、日本薬局方一般試験法、崩壊試験法の2.2.1. 腸溶錠及び腸溶性カプセル剤(i)の項に従い試験するとき、第1液による試験(120分で崩壊せず)に適合した。また、オメプラール錠10、オメプラール錠20は第2液による試験(60分以内に崩壊する)にも適合した。

[硬 度] オメプラール錠10:約14KgW  
オメプラール錠20:約15KgW

#### (3) 識別コード

オメプラール錠10:OMP10

オメプラール錠20:OMP20

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

オメプラール錠10、1錠中 主薬:オメプラゾール10mg を含有する。

オメプラール錠20、1錠中 主薬:オメプラゾール20mg を含有する。

#### (2) 添加物

オメプラール錠10、オメプラール錠20は、添加剤として乳糖水和物、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、ラウリル硫酸ナトリウム、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、セタノール、タルク、カルナウバロウを含有する。

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

#### オメプラール錠10 (10mg 錠)

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	36ヵ月	安定
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6ヵ月	安定

試験項目:性状、溶出性、定量法

#### オメプラール錠20 (20mg 錠)

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	36ヵ月	安定	
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6ヵ月	安定	
苛酷試験	温度	50℃	—	PTP-アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	3ヵ月	2ヵ月で微量の類縁物質を認めた。	
		30℃	—		12ヵ月	安定	
	温度及び湿度	30℃	82%RH	—	PTP	3ヵ月	湿度により水分量の増加傾向と外観のわずかな着色及び微量の類縁物質を認めた。
	光	25℃	—	室内散光 (約 500lx)	PTP	3ヵ月	安定

試験項目

長期保存試験、加速試験:性状、溶出性、定量法

苛酷試験(温度):性状、確認試験、崩壊性、溶出性、定量法、薄層クロマトグラフィー

苛酷試験(温度及び湿度、光):性状、確認試験、乾燥減量、崩壊性、溶出性、定量法、薄層クロマトグラフィー

#### <参照:無包装時の安定性>

オメプラール錠 10 を無包装状態で、40℃(遮光・気密容器)あるいは 25℃/75%RH(遮光・開放)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、硬度及び溶出性に変化は認められなかった。

オメプラール錠 20 を無包装状態で、40℃(遮光・気密容器)の条件下にて 3 ヶ月間保存、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 ヶ月間保存した場合、外観、含量、硬度及び崩壊性に変化は認められなかった。

#### 4. 混入する可能性のある夾雑物

急性毒性及び薬理作用上問題となる類縁物質の混入はない。

#### 5. 溶出試験

日局「オメプラゾール腸溶錠」の溶出性による。

試験条件:パドル法、毎分50回転

①試験液:溶出試験第1液 900mL

溶出規格:120分間の溶出率 5%以下

②試験液:溶出試験第2液 900mL

溶出規格:20分間の溶出率 85%以上(10mg 錠)

15分間の溶出率 85%以上(20mg 錠)

#### 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「オメプラゾール腸溶錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

#### 7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「オメプラゾール腸溶錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

#### 8. 容器の材質

PTP: ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1)効能又は効果

〈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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

#### (2)効能又は効果に関連する注意とその理由

##### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

5.1 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。

〈解説〉

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の適応となる胃 MALT リンパ腫は、限局期 (Lugano 国際会議分類の stage I もしくは II 1) の症例であり、進行期症例におけるヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立されていないため、注意喚起を設定した。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療抵抗例が報告されていることや、除菌療法による長期間の寛解維持については有効性が不明確であるため、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療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。

5.2 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。

〈解説〉

ヘリコバクター・ピロリ除菌治療の対象は原則として18歳以上の慢性 ITP 症例であること、及び重篤な出血のリスクが予測される場合には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療よりも対症療法が優先されると考えられることから、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が行われるよう、注意喚起のため設定した。なお、ITP の治療にあたっては、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)」を参照すること。このガイドラインでは、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適応症例は、ヘリコバクター・ピロリ陽性の原則として18歳以上の血小板数が1万/ $\mu$ L を超える慢性 ITP 症例であり、除菌療法の副作用(皮疹、消化器症状、出血傾向の悪化など)に注意し、除菌療法を行うことが望ましいとされている。

\*藤村欣吾ら: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・分担研究報告書 血液凝固異常症に関する調査研究(班長 池田 康夫), 2005;16・26

5.3 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。

〈解説〉

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、注意喚起を設定した。なお、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法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、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療後も内視鏡検査等による定期的な観察を行うこと。

**5.4** ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

<解説>

本剤を適正に使用するために、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認が必要であることから記載している。

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、1)及び2)の両方を実施する必要がある。

- 1) ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。  
迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定
- 2) 胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照すること。

## 2. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量

#### 〈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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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。

注意) オメプラール製剤は腸溶錠であるため、分割・粉砕して投与できない。よって、10mg用量を投与する際には、20mg錠を分割・粉砕する等せず、必ず10mg錠を用いること。

#### <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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	○	○	20mg	1日2回

(2)用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

〈逆流性食道炎〉

7.1 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。治癒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。

〈解説〉

1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は20mgでの再治療を考慮することが必要である。また、治癒後の維持療法においても開始時と同様に再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択する必要がある。

逆流性食道炎の維持療法中には、1日10～20mg投与でも6ヵ月後には再発する患者が報告されている<sup>9)</sup>。このような症例では、外科的手術を含め他の適切な治療法への切り替えも考慮する必要がある。

また、長期治療中に予期しない嚥下障害、体重減少、吐血等の症状が現れた場合には、再発もしくは重大な疾病による可能性も考えられるため、内視鏡検査等により適切な診断を行い、これに基づき適切な治療を考慮することが推奨される。

〈非びらん性胃食道逆流症〉

7.2 投与開始2週間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。

〈解説〉

胸やけ症状の発現には様々な要因が関与しており、酸逆流が原因ではない場合、本剤の投与により酸分泌を抑制しても症状の消失・改善は難しいと考えられる。したがって、治療のできるだけ早い段階で胸やけ症状の原因が酸逆流ではない患者を鑑別することは重要である。

今回実施された臨床試験では、投与2週目を目安に効果を確認することが、最終的な治療効果をより正確に推測できることが確認されたため、本注意事項を記載している。



### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

〈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〉

①治療効果(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)

##### 国内臨床試験

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>1)~8)</sup>。また、二重盲検比較試験(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)において本剤の有用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。

一般臨床試験、二重盲検比較試験および用量検索試験における安全性評価対象 1,333 例中 29 例(2.2%) 39 件の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢・軟便 9 件(0.7%)、発疹・皮疹 4 件(0.3%)、頭痛 4 件(0.3%)、便秘 3 件(0.2%)、悪心・嘔気 2 件(0.2%)等であった。

②治療効果(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法)

##### 国内第Ⅲ相試験(逆流性食道炎[維持療法])

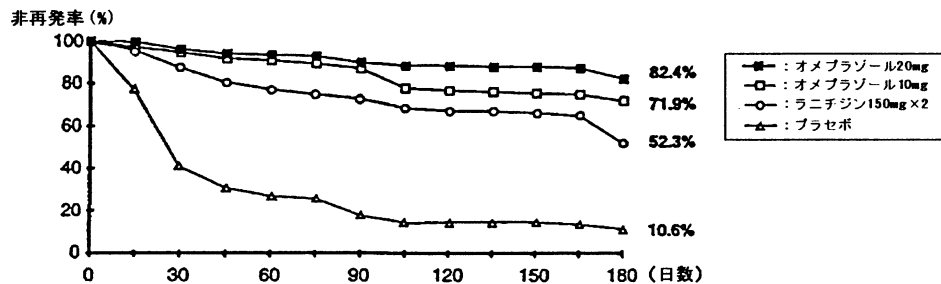
H<sub>2</sub>受容体拮抗剤抵抗性(H<sub>2</sub>受容体拮抗剤の常用量以上を2ヵ月間以上投与したにもかかわらず未治癒)の逆流性食道炎を対象とした国内の臨床試験において、オメプラゾール 10mg 及び 20mg を6ヵ月間投与した時の再発抑制効果が認められている。<sup>9)</sup> 安全性評価対象 61 例中 3 例(4.9%)に副作用が認められている。

投与群(症例数)	24 週後非再発率*(Kaplan-Meier 法)
オメプラゾール 10mg 投与群(28 例)	59.8%
オメプラゾール 20mg 投与群(26 例)	87.3%

\*:内視鏡所見による非再発率

##### 海外臨床試験(逆流性食道炎[維持療法])

海外において、逆流性食道炎(H<sub>2</sub>受容体拮抗剤抵抗性逆流性食道炎を除く)を対象に5試験のメタアナリシスを行った結果、6ヵ月時の内視鏡的非再発率は各々、オメプラゾール 20mg:82.4%、オメプラゾール 10mg:71.9%、ラニチジン 150mg×2:52.3%、プラセボ:10.6%であったと報告されている(下図参照)。なお、6ヵ月から12ヵ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も検討されたが、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>10)</sup>。



## 〈非びらん性胃食道逆流症〉

### ③治療効果(非びらん性胃食道逆流症)

#### 国内第Ⅲ相試験

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<sup>11)</sup>。

安全性評価対象 96 例中 5 例 (5.2%) に副作用が認められている。

## 〈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〉

### ④治療効果(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)

国内第Ⅲ相試験及び国内市販後臨床試験(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)の除菌療法期では、総症例数401例中192例(47.9%)に副作用が認められている。

また、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メトロニダゾールの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。

#### 国内第Ⅲ相試験

ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒痕期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>12)</sup>

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
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)

( )内は除菌例数/評価例数

感染診断: 迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。

除菌判定: 除菌療法後6週における培養検査、組織学的検査および尿素呼気試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

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においても同程度の成績が得られている。(20 ページ [用法・用量設定時に参考とした外国で行われた臨床試験成績]の項参照)

### 国内市販後臨床試験

ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒痕期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>13)</sup>。

各薬剤の 1 回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
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)
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)

( )内は除菌例数/評価例数

感染診断:迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。  
除菌判定:除菌療法後 6 週における培養検査、組織学的検査および尿素呼気試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・陰性と判定。

### オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤投与

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審 第 104 号)に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、関連する製品の共同申請を行い、当該「用法・用量」は医学薬学上公知であるとして承認されたものである。

プロトンポンプインヒビター(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム)とアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの 3 剤投与の有効性について、承認された用法・用量内のエビデンスで評価した結果、PPI の種類に関係なく、いずれの報告においても 80%を超える良好な除菌効果(81.7~100%)が得られている。

- i) Shimoyama, T., et al.: J Gastroenterol. 2004; 39: 927
- ii) 沖本 忠義 他: 第 9 回日本ヘリコバクター学会抄録集. 2003; 46
- iii) Isomoto, H., et al.: Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 101
- iv) 桜井 宏一 他: 日本消化器病学会雑誌. 2004; 101(Suppl): A692
- v) 横地 眞: Frontiers in Gastroenterology. 2004; 9(3): 264
- vi) Shirai, N., et al.: Gastroenterology. 2005; 128(4 Suppl 2): A430
- vii) 白土 綾佳 他: 日本消化器病学会雑誌. 2005; 102(Suppl): A717
- viii) 今瀬 教人 他: 新薬と臨床. 2002; 51(8): 743
- ix) 丸岡 直隆 他: 日本消化器病学会雑誌. 2003; 100(Suppl): A235
- x) Kawai, T., et al.: Gastroenterology. 2005; 128(4 Suppl 2): A428

〈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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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。

⑤治療効果(胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、早期胃癌における内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助)

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審 第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知)に則り、公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、関連する製品の共同申請を行い、当該「効能・効果」は医学薬学上公知であるとして承認されたものである。

国内での承認用法・用量内のプロトンポンプインヒビター(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム)と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剤併用療法の除菌率は、ITPの1報を除き、胃 MALT リンパ腫、ITP、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃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。

○胃 MALT リンパ腫

国内での承認用法・用量内の公表論文において、ヘリコバクター・ピロリ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。

- i) Ono, S., et al.:Gastrointest Endosc. 2008; 68(4): 624
- ii) Shiozawa, E., et al.: J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(2): 307
- iii) 大薬 尚弘 他:胃と腸. 2004; 39(3): 277

○特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

国内での承認用法・用量内の公表論文において、ヘリコバクター・ピロリ陽性例に対する除菌治療施行全 626 例の合計 responder 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。

\*除菌治療後の血小板数または血小板増加が一定の基準以上に達した症例 (responder) の割合

- i) Suzuki, T., et al.:Am J Gastroenterol. 2005; 100(6): 1265
- ii) Sato, R., et al.: Arch Intern Med. 2004; 164(17): 1904
- iii) Inaba, T., et al.: Eur J Clin Invest. 2005; 35(3): 214
- iv) Asahi, A., et al.:Haematologica. 2006; 91(10): 1436
- v) Kodama, M., et al.:Helicobacter. 2007; 12(1): 36
- vi) Ando, K., et al.:Int J Hematol. 2003; 77(3): 239
- vii) Fujimura, K., et al.: Int J Hematol. 2005; 81(2): 162
- viii) Hashino, S., et al.:Int J Hematol. 2003; 77(2): 188
- ix) Ishiyama, M., et al.:Int J Hematol. 2006; 83(2): 147
- x) Satake, M., et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22(12): 2233
- xi) 野村 昌作 他:MHC. 2007; 14(2): 201.
- xii) 稲垣 直子 他:臨床血液. 2007; 48(9): 1145
- xiii) 末盛 晋一郎 他:川崎医学会誌. 2005; 31(4): 243

○早期胃癌における内視鏡的治療後胃

国内での承認用法・用量内の公表論文のうち、大規模多施設共同無作為化比較試験<sup>i)</sup>を主に評価した。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(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、ヘリコバクター・ピロリ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。

i) Fukase, K., et al.:Lancet. 2008; 372: 392

⑥治療効果(ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助)

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審 第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知)に則り、公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、関連する製品の共同申請を行い、当該「効能・効果」は医学薬学上公知であるとして承認されたものである。

国内 2 文献(承認用法・用量内 1 文献、承認用法・用量外 1 文献)、海外 7 文献が評価され承認を受けた。

i) Watanabe, H., et al.: J. Int. Med. Res. 2003; 31(5): 362

ii) Kodama, M., et al.: J. Gastroenterol. 2012; 47(4): 394

iii) Sung, JJ., et al.: Gastroenterology. 2000; 119(1): 7

iv) Mazzoleni, LE., et al.: Dig. Dis. Sci. 2006; 51(1): 89

v) Vakil, N., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24(1): 55

vi) Koskenpato, J., et al.: Scand. J. Gastroenterol. 2002; 37(7): 778

vii) Ercin, CN., et al.: Anatol. J. Clin. Investig. 2008; 2(3): 118

viii) Milutinovic, AS., et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003; 15(7): 755

ix) van der Schaar, PJ., et al.: Dig. Dis. Sci. 2001; 46(9): 1833

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

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:

オメプラゾール 10mg、20mg、40mg の単回投与試験及び 20mg の 7 日間連続投与試験を行った結果、本剤は自他覚症状、血圧、脈拍、体温、呼吸数、体重及び心電図に特に臨床上問題と考えられる変化を及ぼさなかった。また、臨床検査値については変化の認められた項目があったが、その程度はわずかで、忍容性に問題となる所見は無かった<sup>14)</sup>。

②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:

<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>

健康成人男子 12 例に、オメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 1000mg 及びクラリスロマイシン 400mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した結果、体重、血圧、脈拍数、体温、心電図、眼科検査、聴力検査、自他覚症状及び臨床検査に臨床上特に問題となる変化は認められず、忍容性に問題となる所見は無かった。また、臨床的に問題となる腸内細菌叢への影響は認められなかった。

注)オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。  
オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。

(3) 探索的試験:用量反応探索試験

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:

オメプラゾールの臨床至適用量の検討を目的として、胃潰瘍(121例)・十二指腸潰瘍(109例)を対象に2用量二重盲検群間比較試験を実施した。本剤10mg又は20mgを1日1回朝食後に、胃潰瘍では8週間、十二指腸潰瘍では6週間経口投与した。オメプラゾールは胃・十二指腸潰瘍治療において極めて有用性の高い薬剤であり、1日1回20mg投与が妥当な用量であると考えられた。<sup>15)</sup>

②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:

＜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＞

日本とスウェーデンで実施されたスウェーデン・日本国際共同試験で、スウェーデンにおける承認用量オメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物2000mg/日及びクラリスロマイシン1000mg/日の1週間投与(以下、OAC1000群)と、日本における用量オメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物1500mg/日及びクラリスロマイシン800mg/日の1週間投与(以下、OAC800群)は、両群ともに90%以上の高い除菌率が得られたことから、日本人においてはオメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物1500mg/日及びクラリスロマイシン800mg/日の1週間投与で十分な除菌率が得られると考えられ、また投与回数は海外での用法及び患者のコンプライアンスを考慮して1日2回投与とし国内での第Ⅲ相臨床試験を実施した。癒痕期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者を対象として、日本人におけるOAC800群及び海外承認用量であるOAC1000群の除菌効果及び安全性を検討した結果、低用量群又は高用量群の1週間投与によるヘリコバクター・ピロリ除菌率はいずれの用量群も高い除菌効果が示され<sup>12)</sup>、国内においては、オメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物1500mg/日及びクラリスロマイシン800mg/日の1週間投与(OAC800)の適応が承認された。

ヘリコバクター・ピロリ除菌の適応追加後、市販後臨床試験<sup>13)</sup>として、オメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物1500mg/日及びクラリスロマイシン400mg/日とオメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物1500mg/日及びクラリスロマイシン800mg/日の1週間投与での有効性、安全性を評価した結果、両群において高い除菌率と、良好な忍容性が確認されたため、オメプラゾール40mg/日、アモキシシリン水和物1500mg/日及びクラリスロマイシン400mg/日の用法・用量追加に至った。

オメプラゾール+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン3剤併用療法におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率(国内開発時)<sup>12)</sup>

投与量(1日用量)	オメプラゾール 40mg アモキシシリン水和物 1500mg クラリスロマイシン 800mg (OAC800群)	オメプラゾール 40mg アモキシシリン水和物 2000mg クラリスロマイシン 1000mg (OAC1000群)
	除菌率	78.8% (89/113例)
95%信頼区間	70.1%~85.9%	74.8%~89.5%

[用法・用量設定時に参考とした外国で行われた臨床試験成績]  
 海外臨床試験での胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における除菌率

	1日投与量			投与期間	対 象	ヘリコバクター・ピロリ除菌率※
	オメプラゾール	アモキシシリン水和物	クラリスロマイシン			
MACH1	40mg	2000mg	500mg	1週間	活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍	83.8% (93/111例)
	40mg	2000mg	1000mg	1週間	活動期又は癒痕期の十二指腸潰瘍	96.4% (106/110例)
MACH2	40mg	2000mg	1000mg	1週間	癒痕期の十二指腸潰瘍	93.7% (119/127例)
DU-MACH	40mg	2000mg	1000mg	1週間	活動期の十二指腸潰瘍	78.0% (39/50例)
GU-MACH	40mg	2000mg	1000mg	1週間	活動期の胃潰瘍	79.2% (38/48例)

( )内は除菌例数/評価例数

※MACH1: APT解析、MACH2・DU-MACH・GU-MACH: ITT解析(文献より一部改変)

MACH1: Lind, T., et al.: Helicobacter. 1996; 1 (3): 138

MACH2: Lind, T., et al.: Gastroenterology. 1999; 116: 248

DU-MACH: Malfertheiner, P., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 703

GU-MACH: Veldhuyzen van Zanten SJO., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 289

オメプラゾール+アモキシシリン水和物+クラリスロマイシン 3剤併用療法におけるヘリコバクター・ピロリ除菌率(市販後臨床試験)<sup>13)</sup>

投与量(1日用量)	オメプラゾール 40mg アモキシシリン水和物 1500mg クラリスロマイシン 400mg	オメプラゾール 40mg アモキシシリン水和物 2000mg クラリスロマイシン 800mg
	(OAC400群)	(OAC800群)
除菌率	81.1% (116/143例)	80.0% (116/145例)
90%信頼区間	74.9%~86.3%	73.7%~85.3%

注) オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。  
 オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

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:

胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対し、本剤 1 日 1 回 10mg 投与又は 1 日 1 回 20mg 投与の有効性及び安全性を二重盲検群間比較法により検討した<sup>15)</sup>。

胃潰瘍:

本剤 10mg 錠又は 20mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に原則として 8 週間経口投与した結果、内視鏡判定では 6 週間後において 20mg 群が 10mg 群より有意に優れていた ( $P < 0.05$ , U 検定)。また、最終全般改善度で 20mg 群は 10mg 群よりも有意に優れていた ( $P < 0.05$ , U 検定)。

また、著明改善率も 20mg 群が有意に優れていた ( $P < 0.05$ , Fisher 直接確率法)。自覚症状改善度、概括安全度、有用度においては両群間に有意差を認めなかった。

十二指腸潰瘍:

本剤 10mg 錠又は 20mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に原則として 6 週間経口投与した結果、内視鏡判定、自覚症状改善度、最終全般改善度、概括安全度、有用度においていずれも両群間に有意差を認めなかったが、症状別に効果をみると心窩部痛の消失が 10mg 群より 20mg 群で早い傾向 ( $P < 0.10$ , log-rank 検定) にあった。

以上の成績より、胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対する臨床至適用量として 1 日 1 回 20mg と判断された。

②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:

<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>

第Ⅲ相臨床試験:

ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒痕期の消化性潰瘍患者 225 例を対象とし、オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日及びクラリスロマイシン 800mg/日投与時(以下、低用量群)の除菌効果及び安全性を確認するため、海外における承認用量であるオメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 2000mg/日及びクラリスロマイシン 1000mg/日投与群(以下、高用量群)を対照に、ヘリコバクター・ピロリ除菌率及び有害事象を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は低用量群で 78.8%、高用量群で 83.0%と、両群とも高い除菌率を示した。なお、クラリスロマイシンの感受性以外の症例において除菌率が低い傾向が見られたが、オメプラゾールの遺伝子多型は除菌率に大きな影響を与えなかった。

安全性については、高用量群と低用量群の有害事象発現頻度はほぼ同程度で、ほとんどの有害事象は治験薬の中止に至るものではなく、欧米での承認用量と同程度の有効性及び、国内での安全性が確認された<sup>12)</sup>。

各薬剤の 1 回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
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)
オメプラゾール 20mg アモキシシリン水和物 1000mg(力価) クラリスロマイシン 500mg(力価)	2 回/日	75.4% (43/57 例)	90.9% (50/55 例)	83.0% (93/112 例)

( )内は除菌例数/評価例数

感染診断:迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。

除菌判定:除菌療法後 6 週における培養検査、組織学的検査および尿素呼気試験のすべての検査で

陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

注)オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。

オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。



第Ⅳ相市販後臨床試験：

ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒痕期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者288例を対象とし、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 (OAC400群)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 (OAC800群)を1日2回7日間経口投与時の除菌効果及び安全性を検討した。

その結果、ヘリコバクター・ピロリ除菌率は OAC800群で80.0%、OAC400群で81.1%と、両群とも高い除菌率を示した。

安全性については、両群での発現率は同等であったが、低用量群で若干発現率が低かった<sup>13)</sup>。

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	合 算
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)
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)

( )内は除菌例数/評価例数

感染診断：迅速ウレアーゼ試験及び培養検査で陽性と判定された場合、ヘリコバクター・ピロリ陽性と判定。  
除菌判定：除菌療法後6週における培養検査、組織学的検査および尿素呼吸気試験のすべての検査で陰性の場合、ヘリコバクター・ピロリ陰性と判定。

2) 比較試験

胃潰瘍・十二指腸潰瘍、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎維持療法：

胃潰瘍<sup>16)</sup>・十二指腸潰瘍<sup>17)</sup>、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎<sup>\*</sup>の維持療法<sup>9)</sup>に対するオメプラゾールの有効性及び安全性は、対照薬剤を用いた二重盲検群間比較法により確認されている。

※ びらん潰瘍型逆流性食道炎で H<sub>2</sub>受容体拮抗剤の常用量以上を2カ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に実施。

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<sup>11)</sup>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、忍容性に問題となる所見は無かった。

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<sup>18)</sup>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、忍容性に問題となる所見は無かった。

### 3) 安全性試験

びらん潰瘍型逆流性食道炎でH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の常用量以上を2ヵ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6ヵ月間の維持療法で、オメプラゾール10mg及び20mgの安全性が確認されている<sup>9)</sup>。

また、オメプラゾールの市販後調査成績<sup>19)</sup>や、海外で、オメプラゾールの逆流性食道炎に対する維持療法における有害事象の発生を検討した報告においても、有害事象の発現率は投与期間の延長においても増加しなかったこと<sup>20)</sup>、また胃粘膜の異形成や悪性新生物の発現は認められなかったこと<sup>21)</sup>が報告されている。

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査:

1991年1月18日の承認から1997年1月17日までの6年間で、全国2,774施設から14,118例の症例を収集した。

有効性の解析対象症例は10,588例で、有効性の判定は主治医判定による全般改善度を指標とした。

	有効率(中等度改善以上)
胃潰瘍	98.3% (7,430/7,560)
十二指腸潰瘍	99.0% (2,447/2,471)
吻合部潰瘍	96.0% (121/126)
逆流性食道炎	94.8% (404/426)
Zollinger-Ellison 症候群	100% (5/5)

安全性評価対象症例13,847例中副作用発現例率は1.83%(254/13,847例)であった<sup>19)</sup>。

副作用の詳細については、「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目」参照。

特別調査:

腎障害を有する胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍患者8例にオメプラゾール20mgを1日1回投与した結果、腎機能障害を有さない患者と同様に有効性が確認され、また安全性についても、腎機能の異常変動及び重篤な副作用は認めなかった。

慢性肝疾患を伴う胃潰瘍患者7例、十二指腸潰瘍患者1例にオメプラゾール20mgを1日1回投与した結果、薬剤投与開始後来院がないため除外した1例を除く7例中、副作用発現症例はなく、全例とも概括安全度は「安全」であった。また、最終評価時に「肝疾患への影響あり」と評価された症例はなく、また、7例中6例(有効率85.7%)で改善が認められた<sup>22)</sup>。

市販後臨床試験:

○再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法:再発・再燃を繰り返すために維持療法が必要な逆流性食道炎患者を対象とし、オメプラゾール10mg及び20mgを1日1回長期(6ヵ月~1年)投与した時の安全性・有効性及びチトクロームP450 2C19(CYP2C19)の遺伝子多型が与える影響を検討した。その結果、遺伝子多型による有害事象の発生頻度の差は認められず、逆流性食道炎の内視鏡所見、自覚症状についても高い改善または寛解維持効果を示し、遺伝子型群間で有意差は認められなかった。CYP2C19の遺伝子多型に関わらず、オメプラゾール長期投与時の忍容性は良好であり、遺伝子多型に応じた用量調節は不要であることが示された<sup>23)</sup>。

○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：  
＜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＞  
ヘリコバクター・ピロリ陽性の癒痕期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者 288 例を対象とし、オメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日及びクラリスロマイシン 400mg/日とオメプラゾール 40mg/日、アモキシシリン水和物 1500mg/日及びクラリスロマイシン 800mg/日の1週間投与での有効性、安全性を評価した結果、両群において、高い除菌率が確認され、忍容性に問題となる所見は無かった<sup>13)</sup>。

また、市販後の高齢者(65歳以上)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、除菌率は83.8%(330/394例、90%信頼区間:80.4~86.7%)であった。副作用は473例中40例(8.5%)であり、承認時までと比べ著しく増加した副作用はなかった。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロトンポンプ・インヒビター

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

胃酸分泌抑制作用:

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  $H^+$  を放出し、代わりに  $K^+$  を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素  $H^+, K^+-ATPase$  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。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助作用:

オメプラゾールが胃壁細胞の  $H^+, K^+-ATPase$  を阻害し、胃酸分泌反応を抑制することにより胃内 pH を上昇させる。その結果、胃粘液層に棲息するヘリコバクター・ピロリは定常期から増殖期に移行し、アモキシシリン感受性が亢進する。また、クラリスロマイシンは非解離型(活性分子型)比率の増加とそれに伴う胃粘液層濃度の上昇がみられる。これら一連の結果により、抗菌剤アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの胃粘液層での十分な抗菌活性が得られるものと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

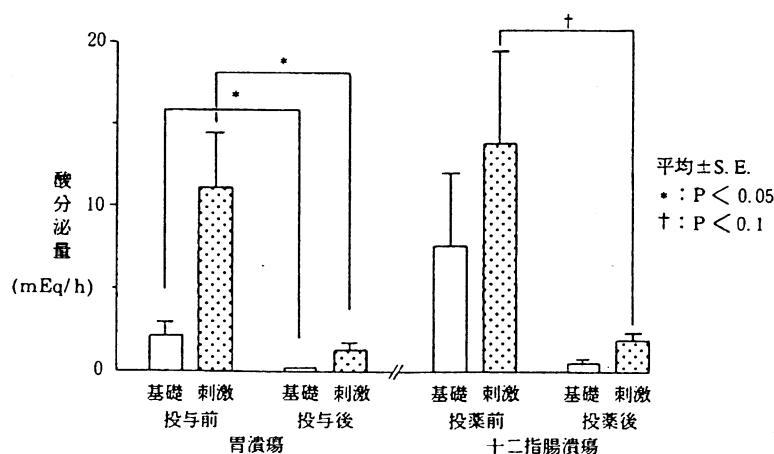
##### 1) ヒトでの作用

##### ①胃酸分泌抑制作用

##### i) 基礎分泌

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%抑制した。(下図)<sup>24)</sup>

健常人において、10mg 又は20mg 投与により、胃液量に変化は認められなかったが、20mg 投与で酸分泌量が、10mg 又は20mg 投与で総酸度が有意に低下した<sup>25)</sup>。



##### ii) 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>26)</sup>。

iii) テトラガストリン刺激

健常人において、10mg 又は20mg 投与によりテトラガストリン(4 $\mu$ g/kg、筋注)刺激後2時間までの胃酸分泌を各々、約52%、93%抑制した<sup>25)</sup>。

iv) インスリン刺激

健常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%抑制した<sup>27)</sup>。

v) 夜間分泌

健常人において、20mg 投与により夜間8時間の胃酸分泌を73%抑制した<sup>28)</sup>。

vi) 24時間分泌

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健常人において、20mg 投与により24時間にわたり胃酸分泌を抑制した<sup>26)29)30)</sup>。

②ペプシン分泌抑制作用

健常人において、20mg 投与により夜間8時間のペプシン分泌を39%抑制する<sup>28)</sup>。

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%に減少した。

④胃排出能に及ぼす影響

胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者及び健常人において、20mg投与により胃排出能にはほとんど影響を及ぼさなかった<sup>31)</sup>。

⑤内分泌ホルモンに及ぼす影響

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<sup>31)~33)</sup>。

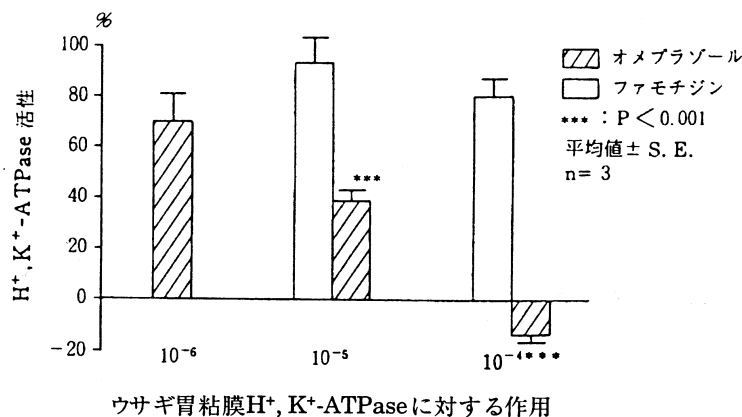
胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者において、20mg投与により、その他の内分泌ホルモンにはほとんど影響を及ぼさなかった<sup>34)</sup>。

注) オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。  
オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。

2) 動物での作用

①H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 阻害作用

ウサギ及びラットの胃粘膜 H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase に対し、オメプラゾールは阻害作用を示した<sup>35)36)</sup>。



## ②胃酸分泌抑制作用

ウサギ分離胃底腺を用いた dibutyryl cyclic AMP 刺激酸分泌に対して、オメプラゾールは抑制作用を示す。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ペントガストリン及びカルバコール刺激、Heidenhain pouch イヌにおけるヒスタミン刺激、胃瘻イヌにおけるペントガストリン刺激による胃酸分泌に対し、オメプラゾールは、強い抑制作用を示した<sup>35)37)38)</sup>。

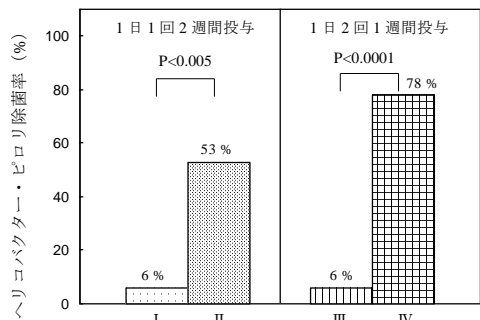
## ③実験潰瘍に対する作用

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、プレドニゾロン及びエタノール胃潰瘍ならびにメピリゾール十二指腸潰瘍に対し強い抗潰瘍作用を示す。また酢酸胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対しても治癒促進効果を示した<sup>37)39)</sup>。

## ④ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

### i) 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>40)</sup>。



- I:アモキシシリン水和物(50mg/kg),1日1回2週間投与(n=18)
- II:アモキシシリン水和物(50mg/kg)+オメプラゾール(138mg/kg),1日1回2週間投与(n=17),
- III:アモキシシリン水和物(10mg/kg)+クラリスロマイシン(5mg/kg),1日2回1週間投与(n=18),
- IV:アモキシシリン水和物(10mg/kg)+クラリスロマイシン(5mg/kg)+オメプラゾール(69mg/kg),1日2回1週間投与(n=18)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

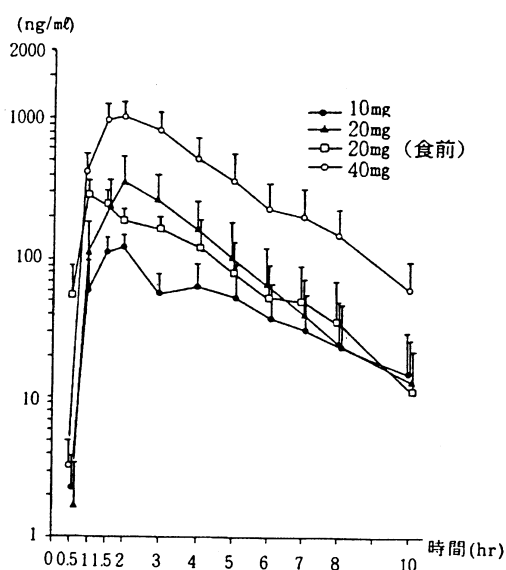
#### (1) 血中濃度の推移・測定法

##### 1) オメプラゾール単剤投与時:

##### [単回投与]

健常人にオメプラゾール10、20及び40mg を空腹時に経口投与した場合、血漿中オメプラゾール濃度は下図のごとく推移し、投与後1.7～2.3時間で最高血漿中濃度に到達、1.6～2.8時間の半減期で消失した。またAUCは、20mgまでは用量比例性がみられたが、それを越える投与量では用量比以上に増大した。20mg を食前に投与した場合の  $T_{max}$  は1.3時間で、空腹時投与に比べ短縮したが有意差はなかった。また  $C_{max}$ 、AUC にも差は認められなかった<sup>14)</sup>。

オメプラゾール 10,20 及び 40mg 投与後の  
血漿中未変化体濃度推移(平均±S.E., n=6)



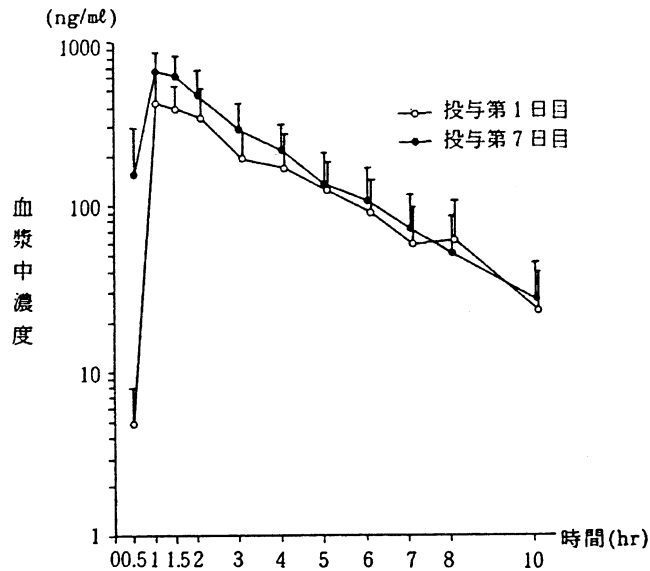
投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-10hr}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
10mg	184.1±31.5	2.3±0.6	480.7±160.2	2.8
20mg	406.2±152.0	2.3±0.2	1160.4±646.3	1.6
20mg (食前)	356.3±78.9	1.3±0.4	984.5±364.9	1.9
40mg	1136.4±261.7	1.7±0.2	3921.3±1465.2	2.0

注) オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。  
オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。

[連続投与]

健常人に対し、オメプラゾール20mg を朝食前15分に1日1回7日間連続投与したところ、第7日目の  $C_{max}$  及びAUC はいずれも第1日目の約1.4倍に増加した。また、連続投与により代謝パターンはほとんど変化しなかった<sup>14)</sup>。

オメプラゾール 20mg1日1回7日間食前投与時の  
血漿中未変化体濃度推移(平均±S.E., n=6)



	試験日	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-10hr}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
食前 (n=6)	第1日目	517.5±230.5	1.8±0.6	1413.2±691.0	2.2
	第7日目	737.9±225.4	1.2±0.2	1997.7±783.6	2.0

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に対し、オメプラゾール 20mg 錠を朝食後 30 分に 1 日 1 回 14 日間連続投与したところ、7 日目の AUC においてのみ有意な増加が認められたが、 $C_{max}$ 、AUC ともに7日目と 14 日目の間では増加は認められず、オメプラゾールの血漿中濃度は 7 日以内に定常状態に達しているものと考えられる<sup>4)</sup>。

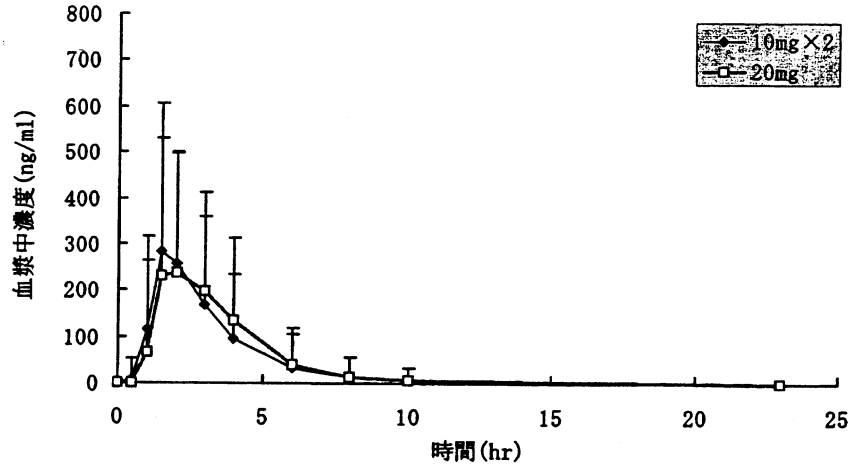
		$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-10hr}$ (ng·hr/mL)
胃潰瘍 (n=5)	投薬開始日	3.2±1.8	427±374	1497±1492
	投薬 1 週後	2.8±1.1	780±198	2743±994
	投薬 2 週後	2.4±0.9	678±441	2464±1788
十二指腸 潰瘍 (n=4)	投薬開始日	3.5±1.0	646±670	2103±2178
	投薬 1 週後	3.0±1.2	434±268	1456±849
	投薬 2 週後	2.5±1.0	712±370	2404±1528

平均±S.D.



[オメプラール錠20とオメプラール錠10の生物学的同等試験]

健康人男子に対し、オメプラール20mg錠1錠またはオメプラール錠10mg錠2錠を朝空腹時に単回経口投与し、生物学的同等性をクロスオーバー法により検討した結果、平均血中濃度の推移、薬物動態パラメーターから、生物学的に同等であることが確認された。



投与	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
20mg 錠×1	457.7±262.7	878.2±979.2	2.3±1.1
10mg 錠×2	442.3±263.2	848.3±1035.8	2.0±1.2

(平均値+S.D., n=24)

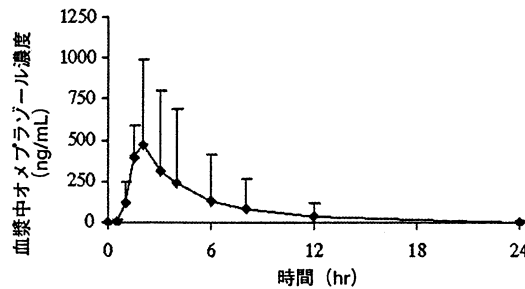
2) オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3 剤併用投与时:

[単回投与]

健康成人(12例)に、オメプラゾール20mg、アモキシシリン水和物1000mg 及びクラリスロマイシン400mg を併用投与した場合、血漿中オメプラゾール濃度は下図のごとく推移し、投与後1.5時間で最高血中濃度に到達し、1.3時間の半減期で消失した。(「VIII.7.相互作用」の項参照)

単回投与時の血漿中オメプラゾール濃度

(平均値±S.D., n=12)



3 剤併用単回投与時のオメプラゾール薬物動態値

(平均値±S.D., n=12)

C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
584.1±477.5	1.5±0.4	2132±3392	1.3±1.0

[反復投与]<sup>42)</sup>

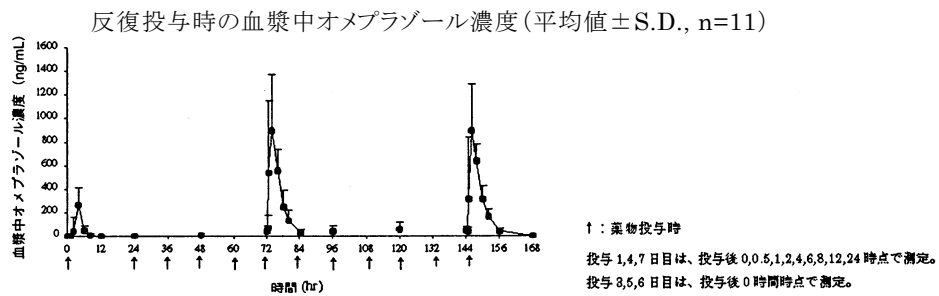
健康成人(11例)に、オメプラゾール 20mg、アモキシシリン水和物 750mg 及びクラリスロマイシン 400mg を1日2回7日間反復経口投与後の血漿中オメプラゾール濃度は、投与約 2.5 時間後に C<sub>max</sub> を示し、約 2 時間の半減期で消失した。

3 剤併用反復投与時のオメプラゾール薬物動態値  
(平均値±S.D., n=11)

C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (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

投与 7 日目の測定値

オメプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC は、単回投与時に比し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。(「VIII.7.相互作用」の項参照)



[相互作用]

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、C<sub>max</sub> 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。

オメプラゾールと抗生剤の併用で反復経口投与した場合、オメプラゾールとクラリスロマイシンの 2 剤併用により両薬物の血中濃度は上昇するが、アモキシシリン水和物の併用による更なる相互作用はないと考えられた。

併用経口投与後のオメプラゾール血中動態パラメータ<sup>43)</sup>

併用薬物	オメプラゾール 20mg アモキシシリン水和物 750mg 1日2回7日間	オメプラゾール 20mg クラリスロマイシン 400mg 1日2回7日間
症例数	20	11
T <sub>max</sub> (h)	3.3±1.2	2.6±0.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	556±373	1060±394
t <sub>1/2</sub> (h)	1.2±0.5(n=18)	2.0±0.9
AUC <sub>(0-∞)</sub> (ng·hr/mL)	1723±1257	3877±2300

(平均値±S.D.)

3) 食物、併用薬による影響:

[食事による影響]

オメプラゾール20mg を空腹時、朝食前15分又は朝食後30分に経口投与し、食事の影響を検討した。朝食後投与において  $T_{max}$  が有意に延長したが、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-10hr}$  は3群に有意差は認められず、食事の影響は認められなかった。

$T_{max}$  が延長したのは、食事により胃内滞留時間が延長したためと考えられる<sup>44)</sup>。

投与時間	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-10hr}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
空腹時	406.2±372.4	2.3±0.5	1160±1583.1	1.6
朝食前	356.3±193.2	1.3±0.9	984.5±893.9	1.9
朝食後	301.5±297.6	3.8±1.3**	1055.7±1321.5	1.5

\*\* : P<0.01

[併用薬による影響]

外国人のデータでは、ジアゼパム、ワルファリン (R-ワルファリン)、フェニトインが CYP2C19により代謝されるため、本剤との併用によってジアゼパム<sup>45)</sup>及びフェニトイン<sup>46)</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>47)</sup>の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。(「VIII.7(2) 併用注意とその理由」の項参照)

(2) 治療上有効な血中濃度

オメプラゾールの胃酸分泌抑制効果は血中濃度には関連しない。

(3) 最高血中濃度到達時間

「VII.1(1)血中濃度の推移・測定法」の項参照

(4) 通常用量での血中濃度

「VII.1(1)血中濃度の推移・測定法」の項参照

(5) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

「VII.1 血中濃度の推移・測定法」の項参照

外国人でのデータ<sup>48)</sup>ではオメプラゾール10mg 単回静脈内投与時、及び20mg 単回経口投与時の血漿中濃度の比較から求めたバイオアベイラビリティは平均53.6%であった。

(3) 消失速度定数

資料なし

(4) クリアランス

外国人でのデータ<sup>48)</sup>(健常人にオメプラゾール10mg を単回静脈内投与した場合)  
530±289mL/min

(5) 分布容積

外国人でのデータ<sup>48)</sup>(健常人にオメプラゾール10mg を単回静脈内投与した場合)  
 $V_B=0.31\pm0.09L/kg$

(6) 血漿蛋白結合率

96.0～97.8%(オメプラゾール20mg 単回投与、限外ろ過法)<sup>49)</sup>

## 3. 吸収

吸収部位:消化管

吸収率:

外国人でのデータ<sup>48)</sup>

健常人にオメプラゾール20mg を経口投与したときの尿中排泄率は約80%であるので、少なくとも80%以上は吸収されているものと考えられる。

#### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに<sup>14</sup>C 標識オメプラゾール 5mg/kg を経口投与したとき、放射能は胎盤及び胎仔組織に移行したが、その濃度は母体血漿中濃度の 1/2 以下であり、投与 24 時間後には最高値の 1/10 以下に低下した<sup>50)</sup>。

(3) 乳汁中への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考>

授乳中のラットに<sup>14</sup>C 標識オメプラゾール 5mg/kg を投与した試験では、乳汁中に血漿中濃度の 1~4 倍の放射能が移行したが、乳汁中放射能は血漿中の放射能とほぼ並行して消失し、24 時間後では最高濃度の約 4%であった<sup>50)</sup>。

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

(5) その他組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C 標識オメプラゾール 5mg/kg を経口投与すると、甲状腺、脂肪では2時間後、回腸、結腸では6時間後、その他の組織では30分後に放射能濃度の最高値を示した。その分布は肝、腎、膀胱及び消化管では高濃度であったが、他の組織では血漿中濃度と同程度かそれ以下であり、投与24時間後には最高濃度の1/8以下に減少、4日後には投与した放射能のほとんどが消失した<sup>50)</sup>。また、マウスに<sup>14</sup>C 標識オメプラゾール 5.2mg/kg を静脈内投与したとき、放射能は、肝、腎、膀胱及び消化管にすみやかに高濃度に分布したが、投与16時間後に高濃度に分布しているのは胃粘膜のみであった<sup>51)</sup>。

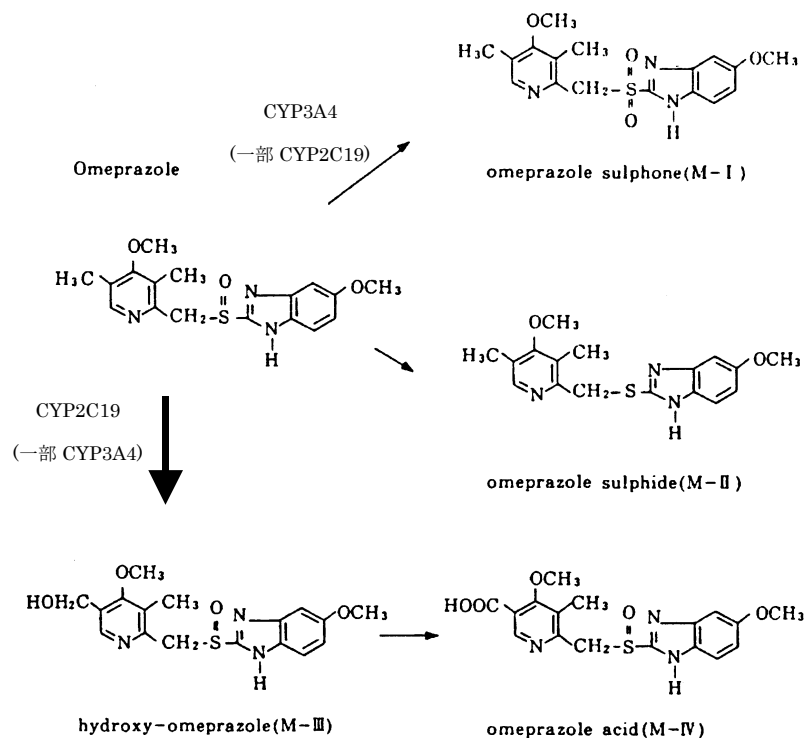
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 肝臓

代謝経路:

外国人でのデータでは、健康人にオメプラゾールを投与した場合の血漿中の代謝物は omeprazole sulphone(M-I)、omeprazole sulphide(M-II)、hydroxy-omeprazole(M-III)であり、そのうち主なものは M-I 及び M-III であった<sup>48)52)</sup>。



### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

主に CYP2C19 及び一部 CYP3A4 により代謝を受ける。

ヒト肝マイクロソームによる *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>53)</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>54)</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>55)56)</sup>と同様である。(「VIII.7.相互作用」の項参照)

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

有、43% (オメプラゾール 20mg 経口投与時)

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性なし<sup>48)</sup>

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

ほとんどが腎で排泄されるが、一部は腸肝循環を経て糞中に排泄される。

### (2) 排泄率・排泄速度

健常人にオメプラゾールを20mg 経口投与した場合の尿中の主な代謝物は、M-III及びM-IVであり、投与後24時間でそれぞれ13及び8%が排泄される<sup>49)</sup>。

外国人でのデータ<sup>48)</sup>では、<sup>14</sup>C 標識オメプラゾールを経口投与したとき、4日間で尿中に投与量の約80%、糞中に約20%が回収された。

## 7. 透析率による除去率

### (1) 腹膜透析

腹膜透析患者2例を含む慢性腎不全患者7例を対象に、オメプラゾール20mgを単回投与し血中動態を検討した試験において血漿中濃度の推移は健常人と変わらなかった<sup>57)</sup>。

### (2) 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾール20mg/日を投与し、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、透析日および非透析日で体内動態に影響は認められなかった<sup>58)-60)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

##### 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

一般に薬剤によるアレルギーを起こした患者に再投与すると重篤なアレルギーを起こす可能性がある。

##### 2.2 アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩を投与中の患者[10.1 参照]

アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。

(「VIII. 7 相互作用 (1)併用禁忌とその理由」の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

##### 8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

血液像、肝機能、腎機能等については、8.2.3 参照。

##### 〈逆流性食道炎〉

8.2 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

8.2 再発の既往のない患者では、再発性であるかどうか判定するのが困難であるので、治癒後、一旦、治療を終了し、経過観察を行った上で、維持療法を開始することが適切であると考えられるため記載している。

維持療法中に、経過観察(内視鏡、上部消化管造影の定期的検査など)をより確実にを行うよう注意喚起している。



- 8.2.1 逆流性食道炎の再発の危険因子として重症度や逆流症状の程度、年齢等が報告されている<sup>10)</sup>。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必要がある。
- 8.2.2 寛解状態が良好に維持されている患者に漫然と投与を継続することは好ましくないと考えられることから、寛解状態が良好に保たれている場合は、本剤の休薬又は減量を考慮する必要がある。
- 8.2.3 長期投与中は定期的に肝機能、腎機能、血液像等の検査を実施し、経過観察を十分行うことが重要であることから、記載している。

**〈非びらん性胃食道逆流症〉**

8.3 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。

非びらん性胃食道逆流症においては、胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し発症していることを確認し本剤の投与を開始するが、胃癌・食道癌等の悪性疾患による症状や他の消化器疾患による症状を、本剤の投与が隠蔽することがあるため、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よう注意喚起する必要があると考え、本注意事項を記載している。

**6. 特定の背景を有する患者に関する注意**

(1) 合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者**

薬物過敏症の既往歴のある患者では既往歴のない患者に比較して、一般に発疹等の過敏症状の頻度が高くなるといわれているため、上記のような患者では、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。

本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者において、本剤の消失半減期が延長し、AUCが増大すると報告されている<sup>61)</sup>。従って、肝障害のある患者においては、慎重に投与する必要がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

本剤は、ラットの器官形成期投与試験<sup>62)</sup>にて、催奇形性は認められていないが、妊娠ラットに経口投与した試験で、胎盤及び胎仔組織に移行することが認められている。また、ウサギによる試験では、催奇形性は認められていないが、138mg/kg 投与群で、母動物の摂餌量減少に伴う変化と考えられる死亡吸収胚率の増加が認められている。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

現在まで、授乳婦に投与した報告はない。ラットの授乳期投与試験において母体及び新生仔に本剤の影響は認められなかったが<sup>62)</sup>、ラットの体内動態を検討した試験で本剤が乳汁中へ移行することが認められている<sup>50)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

記載どおり

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

低用量から投与を開始すること。一般に肝機能、その他生理機能が低下していることが多い。

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、薬剤の投与にあたっては十分な注意が必要である。オメプラゾールは、肝代謝性の薬剤であり、高齢健康成人(外国人)に投与した場合、本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長したとの報告がある<sup>63)</sup>。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。

また、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。[16.4 参照]

<参考>

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ある<sup>48)52)</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>53)</sup>。主代謝経路は CYP2C19 による水酸化と考えられ、オメプラゾールの代謝における CYP3A4 の関与は CYP2C19 の 4 分の 1 程度であるとされている<sup>64)</sup>。(「VII.5.代謝」の項参照)

本剤の胃酸分泌抑制作用により併用薬剤の吸収に変化を与えることがあるので、併用には注意が必要である。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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) [2.2 参照]	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。

<参考>

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<sup>65)</sup>。(「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照)

10.2 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
リルピビリン塩酸塩 (エジュラント) [2.2 参照]	リルピビリン塩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リルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。

<参考>

本剤の胃酸分泌抑制作用によりリルピビリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピビリンの血中濃度が低下することがある。\*) (「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項参照)

\*) ヤンセンファーマ株式会社 エジュラント錠 25mg インタビューフォーム

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 シロスタゾール [16.7.1 参照]	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。
ワルファリン [16.7.1 参照]	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比(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。	

<参考>

オメプラゾール(経口)との併用により、ジアゼパム及びフェニトインのクリアランスが各々27%<sup>45)</sup>及び15%<sup>46)</sup>低下したとの報告がある。また、シロスタゾールとの併用により、シロスタゾールのC<sub>max</sub>及びAUCが、それぞれ18%及び26%上昇し、シロスタゾールの活性代謝物がそれぞれ29%及び69%上昇することが報告されている<sup>66)</sup>。

同様に、ワルファリンとの併用ではワルファリンの血中濃度は12%上昇、しかしワルファリンのR体、S体のうち、薬理作用の弱いR体のみ作用することが報告されている<sup>47)</sup>。

(「VII.1(1) 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物	タクロリムスの作用を増強することがある。	相互作用の機序は不明である。これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
メトトレキサート	高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	

<参考>

国内で、タクロリムスとオメプラゾールとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、副作用が発現した症例が報告されており<sup>67)</sup>、また、海外においても併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇したと報告されている<sup>68)</sup>。

海外において、高用量メトトレキサート(静注量0.968~12.7g/m<sup>2</sup>、平均6.34g/m<sup>2</sup>)と、プロトンポンプ阻害剤との併用によるメトトレキサート排泄遅延が報告されている<sup>69)</sup>。また、高用量メトトレキサート(静注量1~12.35g/サイクル)で排泄遅延を起こした症例のうち、53%がプロトンポンプ阻害剤を併用していたと報告されている<sup>70)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

<参考>

オメプラゾール(経口)とジゴキシンの併用により、ジゴキシンのC<sub>max</sub>及びAUCが約10%上昇したとの報告がある<sup>71)</sup>。また、外国において相互作用によると考えられる有害事象が報告されたこと、またジゴキシンの治療域と中毒域の差が狭いことから、併用には注意が必要である。

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 チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ	これらの薬剤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これらの薬剤の溶解性が低下し、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。

<参考>

オメプラゾール(経口)とイトラコナゾールの併用により、イトラコナゾールのC<sub>max</sub>及びAUCがおよそ1/3に減少するという報告がある<sup>72)</sup>。

ゲフィチニブは胃内pHが持続的に上昇した条件下では吸収が低下するおそれがあり、胃酸分泌抑制作用により胃内pHを上昇させる、オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤やH<sub>2</sub>受容体拮抗剤との併用は注意が必要である。また、エルロチニブの海外添付文書に、エルロチニブとオメプラゾールとの併用により、エルロチニブのAUCが46%、C<sub>max</sub>が61%低下したことが報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール	本剤の作用を増強することがある。	本剤の $C_{max}$ 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。

<参考>

オメプラゾールとポリコナゾールとの併用により、オメプラゾールの  $C_{max}$  が約 2.2 倍、AUC が 3.8 倍増加したとの報告がある<sup>73)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの作用を減弱することがある。	相互作用の機序は不明である。ネルフィナビルの血中濃度が低下することがある。

<参考>

オメプラゾールとネルフィナビルメシル酸塩との併用により、ネルフィナビルの AUC、 $C_{max}$  及び  $C_{min}$  がそれぞれ、36%、37%及び 39%低下したとの報告がある<sup>74)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロピドグレル硫酸塩	クロピドグレル硫酸塩の作用を減弱することがある。	本剤が CYP2C19 を阻害することにより、クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物の血中濃度が低下する。

<参考>

オメプラゾールとクロピドグレルとの併用により、クロピドグレル単独群に比べオメプラゾール併用群でクロピドグレル活性代謝物の量が 46% (1 日目)、42% (5 日目) 低下し、抗血小板凝集能が 47% (24 時間)、30% (5 日目) 低下した。また、オメプラゾールとクロピドグレルの投与間隔をあけても相互作用を回避できなかったとの報告がある<sup>75)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用を減弱することがある。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を誘導し、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下することが考えられる。

<参考>

オメプラゾールとセイヨウオトギリソウ含有食品との併用により、オメプラゾールの AUC (PM で 37.9%、EM で 49.6% 低下) 及び  $C_{max}$  (PM で 37.5%、EM で 49.6% 低下) をそれぞれ低下させたとの報告がある<sup>76)</sup>。

## 8. 副作用

### 副作用の概要

#### 承認時までの集計

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;  
国内臨床試験(一般臨床試験、二重盲検比較試験および用量検索試験)における安全性評価対象1,333例中29例(2.2%)39件の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢・軟便9件(0.7%)、発疹・皮疹4件(0.3%)、頭痛4件(0.3%)、便秘3件(0.2%)、悪心・嘔気2件(0.2%)等であった。

逆流性食道炎(維持療法);

国内第Ⅲ相試験における安全性評価対象61例中3例(4.9%)に副作用が認められている。

#### 承認事項一部変更承認時

非びらん性胃食道逆流症;

国内第Ⅲ相試験における安全性評価対象96例中5例(5.2%)に副作用が認められている。

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;

国内第Ⅲ相試験及び国内市販後臨床試験(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)の除菌療法期では、総症例数401例中192例(47.9%)に副作用が認められている。

また、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。

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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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。

## 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(血管浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがある。

##### 11.1.2 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)

##### 11.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明)

##### 11.1.4 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)

##### 11.1.5 視力障害(頻度不明)

##### 11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害(いずれも頻度不明)

腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意すること。

##### 11.1.7 低ナトリウム血症(頻度不明)

##### 11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### 11.1.9 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

##### 11.1.10 錯乱状態(頻度不明)

せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがある。

##### 11.1.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

初期症状:呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、皮膚の発疹・紅潮など。

発現機序:本剤に対する I 型アレルギー反応と考えられる。

対処方法: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。

##### 11.1.1.2 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少(いずれも頻度不明)

初期症状:無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎など)、溶血性貧血(貧血症状、黄疸など)、血小板減少(紫斑、鼻出血、歯肉出血など)。

発現機序:不明。

対処方法: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。

##### 11.1.1.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明)

初期症状:精神症状、黄疸、腹水など。

発現機序:本剤に対するアレルギー反応と考えられる。

対処方法: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。

##### 11.1.1.4 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)

初期症状:中毒性表皮壊死症(全身皮膚の痛みとびまん性の潮紅)、皮膚粘膜眼症候群(口腔、陰部等の粘膜面の水疱)。

発現機序:不明。

対処方法: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。

- 11.1.5 視力障害(頻度不明)  
初期症状:視力障害。  
発現機序:不明。  
対処方法: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。
- 11.1.6 間質性腎炎、急性腎障害(いずれも頻度不明)  
初期症状:発熱、発疹、消化器症状、乏尿・無尿、浮腫、全身倦怠感など。  
発現機序:本剤に対するアレルギー反応と考えられる。  
対処方法:本剤投与時には腎機能検査(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。
- 11.1.7 低ナトリウム血症(頻度不明)  
初期症状:急性の場合、頭痛、悪心、痙攣等の中樞神経症状。  
発現機序:不明。  
対処方法: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。
- 11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)  
初期症状:発熱、咳、息切れなど。  
発現機序:本剤に対するアレルギー反応と考えられる。  
対処方法: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。
- 11.1.9 横紋筋融解症(頻度不明)  
初期症状:筋肉痛、脱力感など。  
発現機序:不明。  
対処方法: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。
- 11.1.10 錯乱状態(頻度不明)  
初期症状:せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性など  
発現機序:不明。  
対処方法: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

### 11.2 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〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	蕁麻疹	多形紅斑、光線過敏症、そう痒感
消化器	下痢・軟便、便秘、悪心	嘔吐、鼓腸放屁、腹痛、口内炎	舌炎、顕微鏡的大腸炎 (collagenous colitis、lymphocytic colitis)、腹部膨満感、カンジダ症、口渇
肝臓			AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇
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	発熱	脱毛、倦怠感、関節痛	頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、低マグネシウム血症、霧視、浮腫、女性化乳房、及びBUN、クレアチニン、尿酸、トリグリセライド、血清カリウム、総コレステロールの上昇

### 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

	5%以上	1～5%未満	1%未満 <sup>注1)</sup>
過敏症		発疹	
消化器	下痢・軟便(33.4%)、味覚異常(10.5%)	口内炎、腹痛、食道炎、悪心、腹部膨満感、便秘	舌炎、口渇、十二指腸炎
肝臓		AST 上昇	肝機能異常、ALT 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇
血液			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		尿糖陽性	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、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) 頻度不明を含む。

〈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〉

#### ① 過敏症：

多形紅斑、光線過敏症、発疹、蕁麻疹、そう痒感の報告があるが、本剤に対するアレルギー反応と考えられる。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないよう注意すること。(「禁忌」の項参照。)

#### ② 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、顕微鏡的大腸炎 (Collagenous colitis, Lymphocytic colitis) の報告があるが、副作用の発現機序は不明である。

③ 肝臓:

AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP の上昇、LDH 上昇といった肝機能検査異常の報告がある。重大な副作用として、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があり、重大な副作用の発生を未然に防止するためにも、肝機能検査値に注意すること。

④ 血液:

白血球数減少、貧血の報告がある。重大な副作用として、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少があり、本剤を投与する際には、血液像に注意すること。

⑤ 精神神経系:

めまい、振戦、傾眠、不眠(症)、異常感覚、うつ状態、頭痛、眠気、しびれ感の報告がある。副作用の発現機序は不明である。

⑥ その他:

頻尿、味覚異常、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、低マグネシウム血症、霧視(かすみ目)、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、トリグリセライド、血清カリウム、総コレステロールの上昇が報告されている。

〈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〉

① 下痢・軟便:

下痢(水様便を含む)及び軟便の報告があるが、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法中に発現する下痢は、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びメトロニダゾールの抗菌剤による腸内細菌叢のバランスの変化、あるいは腸管刺激作用が原因と考えられている。国内第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅳ相市販後臨床試験で発現した下痢・軟便はほとんどの症例が軽度であり、除菌療法終了後に全ての症例で消失している。患者から訴えがあった場合には、症状に応じて次のように対応することが望ましい。

1)軟便又は軽度の下痢の場合

除菌療法終了後には症状は消失すること、またヘリコバクター・ピロリを確実に除菌するためには、薬を最後まで継続して服用することが望ましいことを患者に説明した上で、症状の変化に注意しながら、投与を継続する。

2)服用を続けることにより下痢が悪化した場合

症状の程度を確認し、主治医の判断により投与を中止し、適切に処置を行う。

3)発熱、腹痛を伴う下痢、あるいは下痢に粘液や血液が混ざっている場合

重篤な大腸炎を発症したことによる症状である可能性がある。

従って、重篤な大腸炎の発症が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、適切に処置を行う。

一般的に、整腸剤、止痢剤、止血薬の投与とともに、脱水傾向がある場合は補液投与等が行われている。

② 味覚異常:

味覚異常(苦味、酸味を含む)の報告があるが、副作用の発現機序は不明である。

患者から味覚異常の訴えがあった場合は、除菌療法終了後には症状は消失すること、またヘリコバクター・ピロリを確実に除菌するためには、薬を最後まで継続して服用することが望ましいことを説明し、症状の変化に注意しながら、投与を継続する。

### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時申請資料(胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, 逆流性食道炎, Zollinger-Ellison 症候群承認時まで)及び再審査終了時の集計

	承認時までの調査	使用成績調査の累計	計
(1)調査施設数	244	2,742	2,986
(2)調査症例数	1,333	13,847	15,180
(3)副作用発現症例数	29	254	283
(4)副作用発現件数	39	360	399
(5)副作用発現症例率	2.18%	1.83%	1.86%
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.45)	18 (0.13)	24 (0.16)
紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
湿疹	—	2 (0.01)	2 (0.01)
蕁麻疹	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.02)
そう痒(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
かゆみ	—	2 (0.01)	2 (0.01)
脱毛(症)	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.02)
発疹・皮疹	4 (0.30)	7 (0.05)	11 (0.07)
皮膚乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋・骨格系障害	1 (0.08)	—	1 (0.01)
関節痛	1 (0.08)	—	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	6 (0.45)	4 (0.03)	10 (0.07)
頭痛	4 (0.30)	2 (0.01)	6 (0.04)
口唇しびれ(感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
足のしびれ	1 (0.08)	—	1 (0.01)
手指しびれ(感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ふらつき	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭部拍動感	1 (0.08)	—	1 (0.01)
頭部浮遊感	1 (0.08)	—	1 (0.01)
視覚障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
霧視(感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
精神障害	2 (0.15)	2 (0.01)	4 (0.03)
眠気	1 (0.08)	2 (0.01)	3 (0.02)
自発性・活動性低下	1 (0.08)	—	1 (0.01)
消化管障害	15 (1.13)	35 (0.25)	50 (0.33)
下痢・軟便	9 (0.68)	18 (0.13)	27 (0.18)
口渇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
胃膨満	—	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	3 (0.23)	9 (0.06)	12 (0.08)
腹部膨満感	—	4 (0.03)	4 (0.03)
悪心・嘔気	2 (0.15)	—	2 (0.01)
嘔吐	1 (0.08)	—	1 (0.01)
心窩部痛	1 (0.08)	—	1 (0.01)
放屁	1 (0.08)	—	1 (0.01)
口角炎	1 (0.08)	—	1 (0.01)
口内異常感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血清ガストリン上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
肝臓・胆管系障害	—	121 (0.87)	121 (0.80)
黄疸	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	—	7 (0.05)	7 (0.05)
肝機能検査異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	—	18 (0.13)	18 (0.12)
肝障害	—	6 (0.04)	6 (0.04)
AST(GOT)上昇	—	32 (0.23)	32 (0.21)
ALT(GPT)上昇	—	57 (0.41)	57 (0.38)
チモール混濁反応異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ビリルビン血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ビリルビン値上昇	—	5 (0.04)	5 (0.03)
血清トランスアミナーゼ上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
硫酸亜鉛混濁反応異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	—	20 (0.14)	20 (0.13)
Al-P 上昇	—	17 (0.12)	17 (0.11)
LDH 上昇	—	13 (0.09)	13 (0.09)
代謝・栄養障害	—	29 (0.21)	29 (0.19)
血清カリウム上昇	—	8 (0.06)	8 (0.05)
高コレステロール血症	—	2 (0.01)	2 (0.01)
血清コレステロール上昇	—	5 (0.04)	5 (0.03)
高尿酸血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血中尿酸上昇	—	5 (0.04)	5 (0.03)
トリグリセライド上昇	—	9 (0.06)	9 (0.06)
低クロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血中ナトリウム低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
高クロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
内分泌障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
女性化乳房	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心・血管障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ショック(状態)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心房粗動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血管(心臓外)障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢静脈血栓	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	1 (0.08)	—	1 (0.01)
咽頭違和感	1 (0.08)	—	1 (0.01)
赤血球障害	—	8 (0.06)	8 (0.05)
血色素減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
貧血	—	2 (0.01)	2 (0.01)
赤血球減少	—	4 (0.03)	4 (0.03)
ヘモグロビン減少	—	3 (0.02)	3 (0.02)
網赤血球減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット値減少	—	3 (0.02)	3 (0.02)
白血球・網内系障害	—	32 (0.23)	32 (0.21)
白血球減少(症)	—	27 (0.19)	27 (0.18)
汎血球減少(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多(症)	—	3 (0.02)	3 (0.02)
好酸球増多(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
血小板・出血凝血障害	—	6 (0.04)	6 (0.04)
血小板減少(症)	—	5 (0.04)	5 (0.03)
血小板増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	—	19 (0.14)	19 (0.13)
腎機能悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇	—	10 (0.07)	10 (0.07)
血中クレアチニン上昇	—	3 (0.02)	3 (0.02)
尿蛋白増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿蛋白陽性	—	4 (0.03)	4 (0.03)
排尿困難	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	3 (0.23)	3 (0.02)	6 (0.04)
顔面浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発熱	3 (0.23)	1 (0.01)	4 (0.03)
倦怠(感)	1 (0.08)	—	1 (0.01)
下腿浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
抵抗機構障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
カンジダ症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
帯状疱疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)

<参考>承認時申請資料:臨床検査値異常

項目		異常例/測定例数(%)
血液学的検査	赤血球数	3/ 1,021 (0.3)
	ヘモグロビン量	3/ 1,022 (0.3)
	ヘマトクリット値	2/ 1,019 (0.2)
	白血球数	11/ 1,018 (1.1)
	白血球分類	7/ 623 (1.1)
	血小板数	1/ 872 (0.1)
血液生化学検査	AST(GOT)上昇	31/ 1,049 (3.0)
	ALT(GPT)上昇	42/ 1,048 (4.0)
	Al-P	13/ 1,027 (1.3)
	γ-GTP	19/ 974 (2.0)
	LDH	9/ 997 (0.9)
	総ビリルビン	7/ 953 (0.7)
	BUN	5/ 953 (0.5)
	クレアチニン	0/ 919 (0.0)
	総蛋白	2/ 917 (0.2)
	A/G	1/ 717 (0.1)
	総コレステロール	6/ 950 (0.6)
	尿酸	6/ 769 (0.8)
	トリグリセライド	13/ 688 (1.9)
	電解質	Na
K		5/ 870 (0.6)
Cl		1/ 862 (0.1)
尿検査	蛋白	2/ 756 (0.3)
	糖	0/ 755 (0.0)
	ウロビリノーゲン	3/ 717 (0.4)
	沈渣	1/ 505 (0.2)
脈拍	0/ 449 (0.0)	
血圧	1/ 531 (0.2)	

逆流性食道炎(維持療法)

承認時申請資料及び再審査終了時の集計

	承認時迄の 調査	特別調査の 累計	市販後 臨床試験 の累計	計
調査症例数	61	1253	121	1435
副作用等の発現症例数	3	38	12	53
副作用等の発現件数	3	56	15	74
副作用等の発現症例率	4.9%	3.0%	9.9%	3.7%

副作用一覧:承認時申請資料及び特別調査の集計

	承認時迄の 調査	特別調査の 累計	計
副作用の種類	副作用の発現症例数又は件数(%)		
感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
咽頭炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
貧血	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
代謝および栄養障害	0(0.0)	3(0.2)	3(0.2)
糖尿病	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
食欲減退	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
高脂血症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
精神障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
不安障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
神経系障害	1(1.6)	4(0.3)	5(0.4)
浮動性めまい	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
頭痛	1(1.6)	2(0.2)	3(0.2)
感覚減退	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
心臓障害	0(0.0)	3(0.2)	3(0.2)
うっ血性心不全	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
動悸	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
上室性頻脈	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
心室性期外収縮	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血管障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
高血圧	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血栓性静脈炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	3(0.2)	3(0.2)
咳嗽	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
喀血	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
咽頭腫瘍	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
胃腸障害	1(1.6)	13(1.0)	14(1.1)
腹部膨満	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
下腹部痛	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
便秘	0(0.0)	4(0.3)	4(0.3)
下痢	1(1.6)	2(0.2)	3(0.2)
鼓腸	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
舌炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
軟便	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
悪心	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
胃不快感	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
口内炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
頬粘膜のあれ	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
高ガストリン血症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)

副作用の種類	副作用の発現症例数又は件数(%)		
皮膚および皮下組織障害	1(1.6)	6(0.5)	7(0.5)
湿疹	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
そう痒症	1(1.6)	2(0.2)	3(0.2)
発疹	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
蕁麻疹	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
単関節炎	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
リウマチ性多発筋痛	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
腎および尿路障害	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
神経因性膀胱	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
全身障害および投与局所様態	0(0.0)	2(0.2)	2(0.2)
倦怠感	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
末梢性浮腫	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
臨床検査	0(0.0)	4(0.3)	4(0.3)
血中アミラーゼ増加	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血中コレステロール増加	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血小板数減少	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
握力低下	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)

#### 市販後臨床試験の副作用内容

鼓腸、口の感覚鈍麻、腹部膨満、咽喉刺激感、咳嗽、鼻漏、慢性気管支炎の急性増悪、そう痒症、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、結膜炎、感音性難聴、不眠症、食道の良性新生物が各1件報告された。

#### 承認事項一部変更承認時の副作用集計

投与群	10mg 錠/日	20mg 錠/日	合算
症例数*	113例	113例	226例
副作用発現例数(率)	5例(4.4%)	4例(3.5%)	9例(4.0%)
副作用発現件数	6件	4件	10件
副作用の種類	副作用発現件数		
皮膚および皮下組織障害	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
蕁麻疹	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
胃腸障害	2(1.8%)	4(3.5%)	6(2.7%)
便秘	1(0.9%)	1(0.9%)	2(0.9%)
下痢	1(0.9%)	1(0.9%)	2(0.9%)
軟便	0(0.0%)	2(1.8%)	2(0.9%)
臨床検査	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
尿中蛋白陽性	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
全身障害および投与局所様態	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
口渇	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
感染症および寄生虫症	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)
単純ヘルペス	1(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)

\*国内臨床2試験<sup>11)18)</sup>の合算

注) 非びらん性胃食道逆流症は「オメプラール錠10」のみの適応である。  
オメプラールの用法・用量外の情報が含まれる。  
オメプラールの効能又は効果、用法及び用量を確認すること。

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

<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>

承認時申請資料、第IV相市販後臨床試験(製造販売後臨床試験)および特定使用成績調査での副作用発現状況(合算)

時期	除菌療法期 (0~1週)	観察期 (1~7週)	除菌療法期 ~観察期 (0~7週)	特定使用成績 調査 (65歳以上)	総計
投与群	n=513	n=508	n=513	n=473	n=986
発現例数(発現率)	258(50.3)	35(6.9)	273(53.2)	40(8.5)	313(31.7)
皮膚および皮下組織障害	7(1.4)	3(0.6)	10(1.9)	2(0.4)	12(1.2)
湿疹	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
発疹	5(1.0)	2(0.4)	7(1.4)	1(0.2)	8(0.8)
蕁麻疹	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
冷汗	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
神経系障害	71(13.8)	2(0.4)	72(14.0)	11(2.3)	83(8.4)
口の錯感覚	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
頭痛	4(0.8)	1(0.2)	5(1.0)	0(0.0)	5(0.5)
浮動性めまい	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
味覚異常	67(13.1)	0(0.0)	67(13.1)	10(2.1)	77(7.8)
眼障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
霧視	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
精神障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
睡眠障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	207(40.4)	28(5.5)	226(44.1)	29(6.1)	255(25.9)
悪心	5(1.0)	0(0.0)	5(1.0)	2(0.4)	7(0.7)
嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
異常便	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
胃炎	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
下痢	174(33.9)	2(0.4)	175(34.1)	21(4.4)	196(19.9)
過敏性腸症候群	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
逆流性食道炎	0(0.0)	15(3.0)	15(2.9)	1(0.2)	16(1.6)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
鼓腸	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
口の感覚鈍麻	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
口腔内不快感	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
口唇炎	2(0.4)	2(0.4)	4(0.8)	1(0.2)	5(0.5)
口内炎	4(0.8)	1(0.2)	5(1.0)	1(0.2)	6(0.6)
口内乾燥	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
脂肪便	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
痔核	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
痔出血	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
十二指腸炎	0(0.0)	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
消化不良	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
上腹部痛	6(1.2)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	6(0.6)
舌炎	3(0.6)	1(0.2)	4(0.8)	0(0.0)	4(0.4)
舌障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
舌苔	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
腸雑音異常	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
腹痛	4(0.8)	1(0.2)	5(1.0)	1(0.2)	6(0.6)
腹部不快感	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
腹部膨満	8(1.6)	0(0.0)	8(1.6)	0(0.0)	8(0.8)
便秘	7(1.4)	2(0.4)	8(1.6)	1(0.2)	9(0.9)
裂肛	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)



時期	除菌療法期 (0~1週)	観察期 (1~7週)	除菌療法期 ~観察期 (0~7週)	特定使用成績 調査 (65歳以上)	総計
投与群	n=513	n=508	n=513	n=473	n=986
発現例数(発現率)	258(50.3)	35(6.9)	273(53.2)	40(8.5)	313(31.7)
肝胆道系障害	5(1.0)	0(0.0)	5(1.0)	2(0.4)	7(0.7)
肝機能異常	4(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	2(0.4)	6(0.6)
肝障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
代謝および栄養障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
高コレステロール血症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
心臓障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
動悸	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血管障害	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
高血圧	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
ほてり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
貧血	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
臨床検査	29(5.7)	0(0.0)	29(5.7)	0(0.0)	29(2.9)
AST(GOT)増加	6(1.2)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	6(0.6)
ALT(GPT)増加	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
リンパ球百分率減少	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血小板数減少	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
ALP増加	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
血中コレステロール増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血中ビリルビン増加	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
LDH増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血中尿酸増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
好酸球数増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
心電図QT延長	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	4(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	4(0.4)
尿中蛋白陽性	4(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	4(0.4)
白血球数増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
白血球百分率数異常	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
腎および尿路障害	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
蛋白尿	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
慢性糸球体腎炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
関節痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
全身障害および投与局所様態	8(1.6)	0(0.0)	8(1.6)	5(1.1)	13(1.3)
異常感	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	2(0.2)
倦怠感	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	3(0.3)
口渇	3(0.6)	0(0.0)	3(0.6)	3(0.6)	6(0.6)
熱感	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
発熱	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
末梢性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)
感染症および寄生虫症	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	1(0.2)	3(0.3)
口腔カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
陰カンジダ症	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
鼻咽頭炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.1)

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

オメプラール錠再審査結果に基づく(ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助は含まない)

1) 使用理由別副作用発現率

使用理由	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
胃潰瘍	9,672	186	1.92
十二指腸潰瘍	3,319	55	1.66
吻合部潰瘍	164	4	2.44
逆流性食道炎	670	8	1.19
ZE*症候群	12	1	8.33
その他	10	0	0.00

\*ZE: Zollinger-Ellison

2) 性別副作用発現率

性別	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
男	9,542	174	1.82
女	4,305	80	1.86

3) 年齢別副作用発現率

年齢別	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
19歳以下	125	2	1.60
20～29歳	691	10	1.45
30～39歳	1,593	30	1.88
40～49歳	3,194	47	1.47
50～59歳	3,121	53	1.70
60～69歳	2,726	52	1.91
70歳以上	2,397	60	2.50

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

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-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼気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。

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-尿素呼気試験の判定に影響を及ぼし偽陰性になる可能性がある。

日本ヘリコバクター学会の *H.pylori* 感染の診断と治療ガイドライン<sup>\*</sup>においても、「除菌判定は除菌治療薬中止後 4 週以降に行う。」と定めている。

<sup>\*</sup>日本ヘリコバクター学会の *H.pylori* 感染の診断と治療ガイドライン: 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: 先端医学社 (2016)

## 10. 過量投与

設定されていない

### 〈参考〉

米国添付文書の過量投与の項には次のように記載されている。

ヒトにおけるオメプラゾールの過量投与についての報告がある。投与量は2400mg (通常推奨される臨床用量の120倍) で、認められた所見は、錯乱、傾眠状態、霧視、頻脈、吐き気、嘔気、発汗、潮紅、頭痛、口渇と多彩であった。症状は一過性で重篤な結果は報告されていない。特別な解毒剤は知られていない。オメプラゾールは蛋白結合率が高いので透析することはできない。過量投与した場合には対症療法を行うこと。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

オメプラゾール原末は酸性溶液中では不安定であり、原末のまま経口投与すると胃内で急速に分解される。オメプラール錠は、吸収される前の崩壊を防ぎバイオアベイラビリティを向上させるため、様々な検討がなされた結果、胃で分解されずに通過し小腸上部で溶解し吸収されるよう腸溶錠の形態となった。従って、服用にあたっては、嚙んだり、砕いたりせずに、飲みくたすよう患者に指導して頂く必要がある。

14.1.2 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ある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

###### 〈効能共通〉

15.1.1 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。

本剤との関連性は明確ではないが、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ため記載している。

15.1.2 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。

本剤の投与により早期胃癌の自覚症状が隠蔽されたり、本剤投与患者で胃癌の内視鏡的徴候がはっきりしなかったとの報告がある。また、治癒可能な早期胃癌の患者を誤って診断しないためにも、プロトンポンプ・インヒビターを投与する前には、内視鏡検査を実施するべきであると報告されている。

胃酸分泌抑制作用を示す薬剤に共通した注意事項として H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤や他のプロトンポンプ・インヒビターの使用上の注意にも同様のことが記載されている。

15.1.3 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

プロトンポンプインヒビター(PPI)治療における骨折リスク増加の可能性について、米国食品医薬品局(FDA)は、複数の疫学試験のレビュー結果に基づき、PPI 製剤共通の注意事項として2010年5月に安全性通知<sup>7)</sup>を発出し、2010年9月には全てのPPI製剤の米国添付文書に追記された。

米国の措置を受けて、本邦においても注意喚起の必要性があると判断し記載している。

15.1.4 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

米国食品医薬品局 (FDA) が、2012 年 2 月 8 日付で胃酸分泌抑制に用いられるプロトンポンプインヒビター (PPI) について、クロストリジウム・ディフィシル感染症関連下痢症 (CDAD) リスクの増加と関連性があるとする安全性通知<sup>78)</sup>を発出したことから、本邦でも PPI 共通の注意として注意喚起が必要と判断し記載している。

#### 〈非びらん性胃食道逆流症〉

15.1.5 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。

国内臨床試験において、食道内酸逆流のリスク因子として可能性があると考えられている背景因子のうち、「年齢が 40 歳以上」または、「食道裂孔ヘルニアを有する」の因子を一つも有さない患者での本剤投与 4 週時の胸やけ完全消失率は 27.7% (13/47 例) であり、いずれか一つ以上の因子を有する患者の 36.7% (18/49 例) よりも有効性が低い傾向が認められたため、食道内酸逆流のリスク因子に関する情報を記載している。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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異性が認められている。

(「IX. 非臨床試験に関する項目 (4) その他の特殊毒性 2) がん原性試験」の項参照)  
ラットの一生涯に相当する長期間 (2 年間) の投与により、ECL 細胞由来のカルチノイドがみられたと報告されている<sup>79)</sup>。  
胃カルチノイドの発生機序は、高度の胃酸分泌抑制が長時間持続することにより、高ガストリン血症となり、ガストリンの栄養効果により胃粘膜 ECL 細胞の過形成が生じ、小結節を経て、結果としてカルチノイドが発生すると考えられている。同様のことが H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤でも報告されている。  
カルチノイドの発生は、ラットのみにもみられ、マウス、イヌではみられていない。これはラットでは、胃酸分泌抑制による血中ガストリンの上昇が著しく、また胃粘膜の ECL 細胞の密度が高いという、種差によると考えられている。  
一方、ヒトにおいては、ECL 細胞の密度がラットと比較して極めて低く、ガストリンに対する感受性が低く、胃カルチノイド発生の可能性は少ないと考えられる。海外で、オメプラゾールを 40~60mg で 8~16 ヶ月治療した患者 (18 人) で投与前及び投与後に生検を実施したところ、ECL 細胞密度の増加は認められなかった<sup>80)</sup>。また 4 年以上の長期投与 (20~120mg) を行った ZE 症候群患者においても胃に明らかな組織学的変化はみられず、カルチノイドも認められていないとする報告がある<sup>81)</sup>。

15.2.2 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。

類薬であるランソプラゾールにおいて、ラットにアモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンと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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

オメプラゾール単剤投与時:

オメプラゾールは *in vivo* では 100mg/kg(経口投与)又は 10mg/kg(静脈内投与)までの投与量において、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、血液系等に対し、明らかな作用を示さなかった。一方、自律神経系では、ネコのアドレナリン投与による昇圧反応に対し昇圧の増強傾向及び降圧の抑制傾向(10mg/kg *i.v.*)また、泌尿器系ではラットの尿量並びに  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ 排泄の軽度増加(10mg/kg 以上経口投与)を示した。

*in vitro* では、最高濃度( $1.0 \times 10^{-4}$ g/mL)で循環器系、自律神経系、消化器系及び生殖器系に対し、作用の認められたものもあったが対応する生体位での作用は認められなかった<sup>82)</sup>。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3 剤併用投与時:

ラット(単回投与;臨床用量の約60~600倍、4週間反復投与)及びイヌ(4週間反復投与)への高用量投与の3剤併用毒性試験において、認められた主な薬理作用は自発運動低下(ラット単回投与)等であり、いずれもオメプラゾール、クラリスロマイシン又はアモキシシリン水和物単独投与でも認められる変化であり、3剤併用による増強も認められなかった。その他、単回及び反復投与毒性試験期間中、一般症状及び行動、肝及び腎機能、血液系、心電図(イヌ)への影響は認められず、新たな薬理作用の発現も認められなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

オメプラゾール単剤投与時:

##### 1) 急性毒性

動物種 性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)			
	マウス	ラット		
投与経路	雄	雌	雄	雌
経口 <sup>83)</sup>	>4000	>4000	2210	2638
皮下 <sup>84)</sup>	>2000	>2000	>2000	>2000
腹腔内 <sup>84)</sup>	1429~2000	1020	919	615

一般状態の変化は、経口投与、腹腔内投与でマウス及びラットともほぼ共通であり、投与10~30分後に自発運動量の減少、眼瞼下垂、その後うずくまり姿勢、呼吸緩徐、腹臥位、外来刺激に対する反応性の消失及び体温低下などがみられた。ラットでは閉眼と流涙も認められた。皮下投与ではオメプラゾール投与による影響は認められなかった。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3 剤併用時:

ラットにオメプラゾール500mg/kg、クラリスロマイシン1000mg/kg 及びアモキシシリン水和物2000mg/kg を単独あるいは併用(オメプラゾール+クラリスロマイシン、オメプラゾール+アモキシシリン水和物及びオメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物)で単回経口投与した。死亡はいずれの群にもみられなかった。オメプラゾール及びクラリスロマイシン単独投与群、オメプラゾール+クラリスロマイシン及びオメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物併用投与群で自発運動の低下又は体重増加抑制がみられたが、いずれも一過性で、併用による所見の増悪もみられなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

オメプラゾール単剤投与時:

### 1) 亜急性毒性

ラットに2mg, 8mg, 32mg, 125mg, 500mg/kg を13週間連続経口投与した試験では、8mg/kg 以上の雌雄で副腎球状層の淡染色性細胞の増加、雄で胃主細胞分泌顆粒の好酸性化と胃重量増加、32mg/kg 以上の雄及び125mg/kg 以上の雌で肝重量の増加等がみられた。本試験による無影響量は2mg/kg と考えられた<sup>85)</sup>。

また、イヌに0.5mg, 5mg, 50mg/kg を13週間連続経口投与した試験では、5mg/kg 以上でよろめき歩行、胃重量増加、胃粘膜皺襞の増大及び主細胞分泌顆粒の減少、50mg/kg で総コレステロール及びビリルミン値の増加等が認められた。本試験による無影響量は0.5mg/kg と考えられた<sup>86)</sup>。

### 2) 慢性毒性

ラットに 0.4mg, 2mg, 16mg/kg を 12 ヶ月間連続経口投与した試験では、0.4mg/kg 以上で胃の ECL 細胞の肥大・増殖、2mg/kg 以上の雄で慢性腎症の増加等が認められた。本試験による無影響量は 0.4mg/kg と考えられた。

また、イヌに 0.7mg, 5.5mg, 27.6mg/kg を 12 ヶ月間連続経口投与した試験では、5.5mg/kg 以上で胃粘膜皺襞の肥厚及び過形成、27.6mg/kg で ALT(GPT) の増加傾向、主細胞の萎縮及び ECL 細胞の増殖等が認められた。しかし、これらのいずれの変化もほとんど回復性のものであった。本試験による無影響量は、5.5mg/kg と考えられた。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン 3 剤併用時:

ラットにオメプラゾール10mg/kg、クラリスロマイシン200mg/kg、アモキシシリン水和物375mg/kg を4週間単独又は併用(オメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物)経口投与した。3剤併用投与群で認められた毒性は、いずれもオメプラゾール、クラリスロマイシン又はアモキシシリン水和物単独投与においても認められた所見にすぎず、オメプラゾールの併用により毒性所見が著明に増強されたり、予期し得ない新たな毒性所見が認められることはなかった。

イヌに、オメプラゾール5mg/kg、クラリスロマイシン25mg/kg、アモキシシリン水和物500mg/kg を4週間単独又は併用(オメプラゾール+クラリスロマイシン+アモキシシリン水和物)経口投与で認められた所見は、オメプラゾール投与によって発現することが知られている胃重量の増加、胃の膨大などの変化のみであり、3剤併用によりこの所見が増強されることはなく、新たな毒性の発現もみられなかった。

## (3) 生殖発生毒性試験

オメプラゾール単剤投与時:

### 1) 妊娠前・妊娠初期投与試験(ラット 3.2, 32, 320mg/kg 経口)

320mg/kg で親動物の一過性の流産、体重増加抑制、摂餌量の減少がみられたが、親動物の生殖能、胎仔には影響は認められなかった<sup>62)</sup>。

### 2) 器官形成期投与試験(ラット 3.2, 32, 320mg/kg 経口)

ラットでは、仔の生存率、発育分化、機能、行動及び次世代動物(F<sub>2</sub>)への影響ならびに催奇形性はいずれの投与群でも認められなかった<sup>62)</sup>。

3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット 3.2, 32, 320mg/kg 経口)

320mg/kg で母動物の体重増加の抑制及び新生仔の授乳期間中の体重増加抑制がみられたが、その他、仔の生存率、発育分化、機能、行動及び次世代動物(F<sub>2</sub>)には影響は認められなかった<sup>62)</sup>。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用時:

3剤併用の生殖発生毒性試験については、3剤併用の反復投与毒性試験において併用による毒性の増強や、新たな毒性発現が認められていないことを考慮し(「(2)反復投与毒性試験」の項参照)実施していない。

また、他のプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール)、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の3剤併用投与による生殖発生毒性試験では、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報告されている。

(4) その他の特殊毒性

オメプラゾール単剤投与時:

1) 変異原性試験

細菌及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトのリンパ球及びマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験について検討した結果、いずれも陰性であった<sup>80)</sup>。

2) がん原性試験

マウスに78週間投与した試験では、がん原性はみられなかった。

ラットに2年間投与した試験では、胃カルチノイド(ECL細胞由来)が43.2mg/kg以上投与の雄及び1.7mg/kg以上投与の雌で、用量依存的にみられた<sup>80)</sup>。

なお、胃カルチノイドの発生機序として、酸分泌抑制作用により高ガストリン血症が誘発され、ガストリンの栄養効果(trophic effect)に伴い、カルチノイドが発生することが考えられている。

オメプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン3剤併用時:

マウスを用いた小核試験では、オメプラゾール、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の3剤を2日間併用経口投与したところ、一般状態及び体重に影響は認められず、また小核の増加も認められなかった。



## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

有効期間

オメプラール錠10:3年

オメプラール錠20:3年

使用期限はケース等に表示しているので参照のこと。

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分:処方箋医薬品(注意・医師等の処方箋により使用すること)

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

〈オメプラール錠10〉

100錠[10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

140錠[14錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

500錠[10錠(PTP)×50、乾燥剤入り]

〈オメプラール錠20〉

100錠[10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

140錠[14錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

500錠[10錠(PTP)×50、乾燥剤入り]

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分:オメプラゾン錠10mg、20mg等

同効薬:ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール、ボノプラザン

### 7. 国際誕生年月日

1987年4月15日

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

オメプラール錠10

製造承認年月日:2000年12月12日

承認番号:21200AMZ00641

オメプラール錠20

名称変更に関わる代替新規承認:2001年1月19日

承認番号:21300AMZ00054

オメプラール錠(2002年3月31日経過措置終了)

製造承認年月日:1991年1月18日

## 9. 薬価基準収載年月日

オメプラール錠10:2001年 2月 2日

オメプラール錠20:2001年 2月 2日

[オメプラール錠:1991年 3月 15日(2002年 3月 31日経過措置終了)]

## 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

オメプラール錠20(オメプラール錠)

一部変更承認:2000年 12月 12日

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の追記

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2002年 4月 11日

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追記

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2007年 1月 31日

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

用法・用量の追記:クラリスロマイシン用量の変更

オメプラール錠10

一部変更承認:2007年 5月 24日

非びらん性胃食道逆流症の追記

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2007年8月23日

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

用法・用量の追記: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、オメプラゾール、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールを用いる除菌療法

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2010年6月18日

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・ピロリの除菌の補助の追記

オメプラール錠20・オメプラール錠10

一部変更承認:2013年2月21日

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の追記

## 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

オメプラール錠20(オメプラール錠)

1999年3月3日

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。

オメプラール錠10・20(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する用法用量)

2008年6月17日

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。

オメプラール錠20(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)

2009年3月30日

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。

**12. 再審査期間**

オメプラール錠20(オメプラール錠)

6年間(1991年1月18日～1997年1月17日(終了))

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対する用法用量

4年間(2000年12月12日～2004年12月11日(終了))

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

4年間(2002年4月11日～2006年4月10日(終了))

**13. 長期投与の可否**

該当しない

**14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード**

オメプラール錠10:2329022H2023

オメプラール錠20:2329022H1043

[オメプラール錠:2329022H1027(2002年3月31日経過措置終了)]

**15. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) ML-3502-JP-1324 森瀬 公友 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 593-608
- 2) ML-3502-JP-1741 浅木 茂 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 583-592
- 3) ML-3502-JP-1325 中澤 三郎 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 679-690
- 4) ML-3502-JP-1742 三好 秋馬 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 691-700
- 5) ML-3502-JP-1326 長町 幸雄:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 711-718
- 6) ML-3502-JP-1327 岸田 泰弘 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 727-733
- 7) ML-3502-JP-1743 岸 清一郎 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 757-765
- 8) ML-3502-JP-1744 関口 利和 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 745-756
- 9) ML-3502-JP-1695 関口 利和 他:臨床医薬. 2000; 16(9): 1387-1404
- 10) ML-3502-JP-1752 Carlsson, R., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11, 473-482
- 11) ML-3502-JP-1766 Uemura, N., et al.:J. Gastroenterol. 2008; 43(9), 670-678
- 12) ML-3502-JP-1761 Kuwayama, H., et al.:Clin. Drug Invest. 2005; 25(5): 293-305
- 13) ML-3502-JP-0664 Higuchi, K., et al.:Clin. Drug Invest. 2006, 26(7): 403-414
- 14) ML-3502-JP-1315 中島 光好 他:臨床薬理. 1988; 19(4): 667-679
- 15) ML-3502-JP-1381 三好 秋馬 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 517-541
- 16) ML-3502-JP-1375 三好 秋馬 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 543-561
- 17) ML-3502-JP-1348 三好 秋馬 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 563-582
- 18) ML-3502-JP-1762 Kinoshita, Y., et al.:J Gastroenterol. 2006; 41(6), 554-561
- 19) ML-3502-JP-1510 竹内 利江子 他:新薬と臨牀. 1999; 48(5): 632-647
- 20) ML-3502-JP-1397 Joelson, S., et al.: Digestion. 1992; 51(suppl. 1): 93-101
- 21) ML-3502-JP-1753 Klinkenberg-Knol, E. C.:Gastroenterology. 2000; 118(4): 661-669
- 22) ML-3502-JP-1371 加藤 道夫 他:医学と薬学. 1997; 31(3): 511
- 23) ML-3502-JP-0498 Ohkusa, T., et al.:Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 21(11): 1331-1339
- 24) ML-3502-JP-1328 西川 貴之:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 643-659
- 25) ML-3502-JP-1329 金丸 光隆 他:臨床医薬. 1989; 5(1): 13-28
- 26) ML-3502-JP-1317 井上 正規 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 493-503
- 27) ML-3502-JP-1408 杉山 貢 他:診断と治療. 1988; 76(7): 1732-1740
- 28) ML-3502-JP-1330 三好 秋馬 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 479-492
- 29) ML-3502-JP-1331 大原 秀一 他:日消病会誌. 1988; 85(7): 1353-1359
- 30) ML-3502-JP-1332 多田 正弘 他:臨床成人病. 1988; 18(8): 1349-1355
- 31) ML-3502-JP-1333 原澤 茂 他:薬理と治療.1988; 16(suppl. 3): 767-773
- 32) ML-3502-JP-1334 松田 芳郎 他:消化器科. 1989; 10(5): 583-590
- 33) ML-3502-JP-1745 小林 淳晃 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 719-726
- 34) ML-3502-JP-1335 三澤 正 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 621-632
- 35) ML-3502-JP-1336 友井 正明 他:日薬理誌. 1988; 92(2): 105-111
- 36) ML-3502-JP-1337 Wallmark, B., et al.:J. Biol. Chem. 1985; 260: (25) 13681-13684
- 37) ML-3502-JP-1338 芳賀 慶一郎 他:日薬理誌. 1988; 92(1): 39-47
- 38) ML-3502-JP-1339 Larsson, H., et al.:Gastroenterology. 1983; 85: (4) 900-907
- 39) ML-3502-JP-1340 Yamamoto, O., et al.:Dig. Dis. Sci. 1984; 29: (5) 394-401
- 40) ML-3502-JP-1299 社内資料:マウス *H.pylori* 感染モデルにおける除菌効果. 1998
- 41) ML-3502-JP-1316 芦田 潔 他:薬理と治療. 1988; 16(suppl. 3): 671-678
- 42) ML-3502-JP-1301 社内資料:オメプラゾール・アモキシシリン及びクラリスロマイシン 3 剤併用における臨床薬理試験. 2002
- 43) ML-3502-JP-1304 社内資料:オメプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 2 剤併用及びオメプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシンの 3 剤併用投与時における体内動態. 2002
- 44) ML-3502-JP-0915 社内資料:Omeprazole 食後投与時の bioavailability 試験, 2009
- 45) ML-3502-JP-1318 Andersson, T., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 39(1), 51-54
- 46) ML-3502-JP-1319 Gugler, R., et al.:Gastroenterology. 1985; 89(6):1235-1241
- 47) ML-3502-JP-1320 Sutfin, T., et al.:Ther Drug Monit. 1989 11; 176-184
- 48) ML-3502-JP-1469 Regårdh, C.G.:Scand.J.Gastroenterol. 1986; 21(suppl. 118): 99-104
- 49) ML-3502-JP-1302 社内資料:Omeprazole の in vivo におけるヒト血漿タンパクとの結合 (岩崎 一秀 他:フジサワ開発研究所報告)

- 50) ML-3502-JP-1346 有馬 徳行 他:薬物動態.1988; 3(6): 723-738
- 51) ML-3502-JP-1468 Helander, H. F., et al.:Scand. J.Gastroenterol. 1985; 20(suppl. 108): 95-104
- 52) ML-3502-JP-1740 Cederberg, C., et al.:Scand. J. Gastroenterol.1989; 24(Suppl. 166) 33-40
- 53) ML-3502-JP-0572 Andersson, T., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1993; 36(6): 521-530
- 54) ML-3502-JP-1578 佐藤哲男 他:医薬品トキシコロジー, 南江堂, 1996, 33-33
- 55) ML-3502-JP-1576 Katsuki, H., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997, 52, 391-396
- 56) ML-3502-JP-1577 Yasuda, S., et al.:Clin. Pharmacol. Ther. 1995, 58, 143-154
- 57) ML-3502-JP-1367 鈴木 誠 他:Pharma Medica. 1992; 10(10):114-118
- 58) ML-3502-JP-1321 蜂巢 忠 他:腎と透析. 1993; 35(5): 819-823
- 59) ML-3502-JP-1322 松本 博 他:診療と新薬. 1993; 30(7): 1394-1398
- 60) ML-3502-JP-1751 三瀬 直文 他:透析会誌. 1996; 29(9): 1275-1279
- 61) ML-3502-JP-1470 Andersson, T., et al.:Clin. Pharmacokinet. 1993; 24(1): 71-78
- 62) ML-3502-JP-1345 島津 宏 他:応用薬理. 1988; 36(3): 189-208
- 63) ML-3502-JP-1607 Landahl, S., et al.:Clin. Pharmacokinet. 1992; 23(6): 469-476
- 64) ML-1008-JP-0315 Bertz, J.R., et al.:Clin. Pharmacokinet. 1997; 32(3): 210-258
- 65) ML-3502-JP-0571 EMEA Public Statement. 2004; 1-2
- 66) ML-3502-JP-0353 Suri, A.:Clinical Pharmacokinetics. 1999; 37(Suppl 2): 53-59
- 67) ML-3502-JP-0208 内藤 宏 他:日本精神神経学会. 2003; 182
- 68) ML-3502-JP-0573 McLachlan, A.J., et al.:The Drug Monit. 1999; 21, 441
- 69) ML-3502-JP-1077 Santucci, R.:Anticancer Research. 2010; 30(3): 963-965
- 70) ML-3502-JP-1032 Santucci, R.:Anticancer Research. 2010; 30(9): 3807-3810
- 71) ML-3502-JP-1356 Oosterhuis, B., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1991; 32(5): 569-572
- 72) ML-3502-JP-1710 Jaruratanasirikul, S., et al: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54(2): 159-161
- 73) ML-3502-JP-0680 Wood, N., et al.:Abstract of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001; A-19
- 74) ML-3502-JP-0802 Fang, A.F., et al.:Pharmacotherapy. 2008; 28(1): 42-50
- 75) EMA 文書(2010.1.20) Questions and answers on Losec and associated names  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-losec-associated-names-omeprazole-10-20-40-mg-capsules-tablets-40-mg-solution\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-losec-associated-names-omeprazole-10-20-40-mg-capsules-tablets-40-mg-solution_en.pdf)  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/losec-article-30-referrals-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/losec-article-30-referrals-annex-iii_en.pdf)
- 76) ML-3502-JP-0302 Wang, L.S.:Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2004; 75(3): 191-197
- 77) FDA 文書(2011.3.23:FDA Drug Safety Communication)  
<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>
- 78) FDA 文書(2012.2.8:FDA Drug Safety Communication)  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
- 79) ML-3502-JP-1467 Ekman, L., et al.:Scand. J. Gastroenterol. 1985; 20(suppl. 108): 53-69
- 80) ML-3502-JP-1746 Lamberts, R., et al.:Digestion. 1988; 39(2): 126-135
- 81) ML-3502-JP-1747 Maton, P. N., et al.:Gastroenterology. 1989; 97(4): 827-836
- 82) ML-3502-JP-1347 西森 司雄他:基礎と臨床. 1988; 22(14): 4697-4715
- 83) ML-3502-JP-1341 中村 優 他:応用薬理. 1988; 36(5): 369-375
- 84) ML-3502-JP-1303 社内資料:Omeprazole のマウスおよびラットにおける皮下投与ならびに腹腔内投与における急性中毒(概要). 2002
- 85) ML-3502-JP-1343 中村 優 他:応用薬理. 1988; 36(5): 377-400
- 86) ML-3502-JP-1344 長島 吉和 他:応用薬理. 1988; 36(3): 209-229

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

(2006年5月現在)

オメプラゾールの経口製剤は、1987年フランスで承認されたのを初めとして、スウェーデン、イギリス、アメリカ、ドイツ等110か国以上の国々で承認されている。

### 外国での添付文書

イギリス、アメリカの添付文書を記載しているが、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

〈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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

#### 6. 用法及び用量

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、成人にはオメプラゾールとして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〈オメプラール錠 10のみ〉

通常、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、成人にはオメプラゾールとして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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	○	○	20mg	1日2回

○: 効能あり、—: 効能なし

国名	イギリス	会社名	AstraZeneca
販売名	Losec	剤形・規格	10、20、40mg カプセル、10、20、40mg 錠
承認・発売年	1989年	改訂年	2017年
効能・効果	<p>(成人)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 十二指腸潰瘍</li> <li>・ 十二指腸潰瘍の再発予防</li> <li>・ 胃潰瘍</li> <li>・ 胃潰瘍の再発予防</li> <li>・ 消化性潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌</li> <li>・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍</li> <li>・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍のリスクのある患者での予防</li> <li>・ 逆流性食道炎</li> <li>・ 逆流性食道炎治療患者での長期管理</li> <li>・ 胃食道逆流症状</li> <li>・ Zollinger-Ellison 症候群</li> </ul> <p>(小児)</p> <p>○1歳以上且つ10kg以上の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 逆流性食道炎</li> <li>・ 胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状</li> </ul> <p>○4歳以上の小児および青年</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌</li> </ul>		
用法・用量	<p>(成人)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 十二指腸潰瘍 活動性十二指腸潰瘍では20mg 1日1回。ほとんどが2週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに2週間投与する。効果不十分な患者では40mg 1日1回が推奨され、通常4週間以内に治癒が達成される。</li> <li>・ 十二指腸潰瘍の再発予防 ヘリコバクター・ピロリ陰性かヘリコバクター・ピロリ除菌が不可能な場合の十二指腸潰瘍再発予防では20mg 1日1回。10mg 1日1回でも十分かもしれない。再発した場合は40mgに増量できる。</li> <li>・ 胃潰瘍 20mg 1日1回。ほとんどが4週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに4週間投与する。治療反応に乏しい患者では40mg 1日1回が推奨され、通常8週間以内に治癒が達成される。</li> <li>・ 胃潰瘍再発予防 効果不十分な胃潰瘍再発予防では20mg 1日1回。増量が必要な場合は40mg 1日1回。</li> <li>・ 消化性潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌 ヘリコバクター・ピロリ除菌では、抗生剤の選択は個々の患者の薬剤耐性を検討し、全国的や地方の耐性パターンや治療ガイドラインに合致するようにすべきである。 ・本剤20mg+クラリスロマイシン500mg+アモキシシリン1,000mg それぞれ1日2回1週間 ・本剤20mg+クラリスロマイシン250mg(あるいは500mg)+メトロニダゾール400mg(あるいは500mg)かチニダゾール500mg)それぞれ1日2回1週間 ・本剤40mg 1日1回+アモキシシリン500mgとメトロニダゾール400mg(あるいは500mg)かチニダゾール500mg)の両剤を1日3回1週間 以上の各レジメンでヘリコバクター・ピロリ陽性の場合、除菌療法は繰り返されるかもしれない。</li> <li>・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍 20mg 1日1回。ほとんどが4週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに4週間投与する。</li> <li>・ NSAID 起因性胃十二指腸潰瘍のリスクのある患者での予防 リスク(60歳以上、胃十二指腸潰瘍既往歴、上部消化管出血既往歴)のある患者では20mg 1日1回。</li> <li>・ 逆流性食道炎 20mg 1日1回。ほとんどが4週間以内に治癒する。初期治療後完治していない場合は、さらに4週間投与する。 重症の食道炎では40mg 1日1回が推奨され、通常8週間以内に治癒が達成される。</li> <li>・ 逆流性食道炎治療患者での長期管理 10mg 1日1回。必要に応じ20-40mg 1日1回まで増量可能</li> </ul>		

- 胃食道逆流症状  
20mg1日1回。10mg1日1回でも十分に反応するかもしれないので個々の用量調節を考慮すべきである。  
20mg1日1回を4週間投与後に症状コントロールが達成できていない時は、更なる検査が推奨される。
- Zollinger-Ellison 症候群  
推奨用量は 60mg 1日1回。用量は患者毎に調整し、臨床上必要な限り継続投与する。1日量 20mg~120mg で、重症例及び他の治療に抵抗性の患者の 90%以上がコントロールできる。1日量が 80mg を越える場合は 2回に分けて投与する。

(小児)

○1歳以上且つ 10kg 以上の小児

- 逆流性食道炎
- 胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状

【推奨用量】

年齢	体重	用量
1歳以上	10・20kg	10mg1日1回。必要に応じ 20mg1日1回に増量可能
2歳以上	20kg 以上	20mg1日1回。必要に応じ 40mg1日1回に増量可能

逆流性食道炎では 4-8 週間

胃食道逆流症における胸やけ・呑酸症状では 2-4 週間。2-4 週間投与後に症状コントロールが達成できていない時は、更なる検査が必要。

○4歳以上の小児および青年

- ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌  
適切な併用療法を選択する時、耐性菌に関しての公式ガイダンスや治療期間（一般的には 7 日間だが、最大で 14 日間）、抗生物質の適正使用について考慮すべきである。  
専門医によって管理されるべきである。

【推奨用量】

体重	用量
15・30kg	2つの抗生剤と併用:本剤 10mg、アモキシシリン 25mg/kg、クラリスロマイシン 7.5mg/kg を1日2回1週間投与
31・40kg	2つの抗生剤と併用:本剤 20mg、アモキシシリン 750mg、クラリスロマイシン 7.5mg/kg を1日2回1週間投与
40kg 以上	2つの抗生剤と併用:本剤 20mg、アモキシシリン 1g、クラリスロマイシン 500mg を1日2回1週間投与



国名	アメリカ	会社名	AstraZeneca																																			
販売名	Prilosec	剤形・規格	10、20、40mg カプセル																																			
承認・発売年	1989年	改訂年	2016年																																			
効能・効果	<p>(成人)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 十二指腸潰瘍</li> <li>・ ヘリコバクター・ピロリ起因性十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ除菌</li> <li>・ 胃潰瘍</li> <li>・ 胃食道逆流症(びらん性食道炎、症候性胃食道逆流症)</li> <li>・ びらん性食道炎の維持療法</li> <li>・ 胃酸分泌過多症(Zollinger-Ellison 症候群、多発性内分泌腺腫、全身性肥満細胞症等)</li> </ul> <p>(小児)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃食道逆流症(1~16歳)、びらん性食道炎(1ヵ月~16歳)</li> </ul>																																					
用法・用量	<p>(成人)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>十二指腸潰瘍</b> 成人の推奨経口用量は、20mg 1日1回。ほとんどが4週間以内に治癒する。更に4週間の治療を要する患者もいる。</li> <li>・ <b>ヘリコバクター・ピロリ除菌による十二指腸潰瘍の再発リスクの軽減</b> (3剤療法) 成人の推奨経口用量は、本剤 20mg、アモキシシリン 1000mg 及びクラリスロマイシン 500mg の1日2回10日間投与。除菌療法開始時に潰瘍を発生している場合は、潰瘍治癒と症状緩解の目的で本剤 20mg 1日1回を更に18日間投与することが望ましい。 (2剤療法) 成人の推奨経口用量は、本剤 40mg 1日1回及びクラリスロマイシン 500mg 1日3回14日間投与。除菌療法開始時に潰瘍を発生している場合は、潰瘍治癒と症状緩解の目的で本剤 20mg 1日1回を更に14日間投与することが望ましい。</li> <li>・ <b>胃潰瘍</b> 成人の推奨経口用量は、40mg 1日1回、4~8週間。</li> <li>・ <b>胃食道逆流症</b> 食道粘膜病変のない症候性胃食道逆流症における成人の推奨経口用量は、1日量 20mg、4週間。びらん性食道炎における成人の推奨経口用量は、1日量 20mg、4~8週間。</li> <li>・ <b>びらん性食道炎の維持療法</b> 成人の推奨経口用量は、1日量 20mg。</li> <li>・ <b>胃酸分泌過多症</b> 成人の投与開始時の推奨経口用量は、60mg 1日1回。患者毎に投与量を調節し、临床上必要な限り継続投与する。1日 80mg 以上を投与する場合は分服する。</li> </ul> <p>(小児)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>小児における胃食道逆流症及びびらん性食道炎</b> &lt;推奨用量&gt;</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適応</th> <th>年齢</th> <th>患児体重</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">症候性胃食道逆流症</td> <td rowspan="3">1~16歳</td> <td>5kg~10kg 未満</td> <td>5mg 1日1回 4週間</td> </tr> <tr> <td>10kg~20kg 未満</td> <td>10mg 1日1回 4週間</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上</td> <td>20mg 1日1回 4週間</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">びらん性食道炎</td> <td rowspan="3">1~16歳</td> <td>5kg~10kg 未満</td> <td>5mg 1日1回 4~8週間</td> </tr> <tr> <td>10kg~20kg 未満</td> <td>10mg 1日1回 4~8週間</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上</td> <td>20mg 1日1回 4~8週間</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1ヵ月~1歳未満</td> <td>3kg~5kg 未満</td> <td>2.5mg 1日1回 6週間</td> </tr> <tr> <td>5kg~10kg 未満</td> <td>5mg 1日1回 6週間</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上</td> <td>10mg 1日1回 6週間</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">びらん性食道炎の維持療法</td> <td rowspan="3">1~16歳</td> <td>5kg~10kg 未満</td> <td>5mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>10kg~20kg 未満</td> <td>10mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上</td> <td>20mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table>			適応	年齢	患児体重	用法・用量	症候性胃食道逆流症	1~16歳	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回 4週間	10kg~20kg 未満	10mg 1日1回 4週間	20kg 以上	20mg 1日1回 4週間	びらん性食道炎	1~16歳	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回 4~8週間	10kg~20kg 未満	10mg 1日1回 4~8週間	20kg 以上	20mg 1日1回 4~8週間	1ヵ月~1歳未満	3kg~5kg 未満	2.5mg 1日1回 6週間	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回 6週間	10kg 以上	10mg 1日1回 6週間	びらん性食道炎の維持療法	1~16歳	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回	10kg~20kg 未満	10mg 1日1回	20kg 以上	20mg 1日1回
適応	年齢	患児体重	用法・用量																																			
症候性胃食道逆流症	1~16歳	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回 4週間																																			
		10kg~20kg 未満	10mg 1日1回 4週間																																			
		20kg 以上	20mg 1日1回 4週間																																			
びらん性食道炎	1~16歳	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回 4~8週間																																			
		10kg~20kg 未満	10mg 1日1回 4~8週間																																			
		20kg 以上	20mg 1日1回 4~8週間																																			
	1ヵ月~1歳未満	3kg~5kg 未満	2.5mg 1日1回 6週間																																			
		5kg~10kg 未満	5mg 1日1回 6週間																																			
		10kg 以上	10mg 1日1回 6週間																																			
びらん性食道炎の維持療法	1~16歳	5kg~10kg 未満	5mg 1日1回																																			
		10kg~20kg 未満	10mg 1日1回																																			
		20kg 以上	20mg 1日1回																																			

## 海外における臨床支援情報

### 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

	記載内容	
米国の添付文書 (2016年12月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <i>Risk Summary</i></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies with PRILOSEC in pregnant women. Available epidemiologic data fail to demonstrate an increased risk of major congenital malformations or other adverse pregnancy outcomes with first trimester omeprazole use. Reproduction studies in rats and rabbits resulted in dose-dependent embryo-lethality at omeprazole doses that were approximately 3.4 to 34 times an oral human dose of 40 mg (based on a body surface area for a 60 kg person). Teratogenicity was not observed in animal reproduction studies with administration of oral esomeprazole (an enantiomer of omeprazole) magnesium in rats and rabbits during organogenesis with doses about 68 times and 42 times, respectively, an oral human dose of 40 mg esomeprazole or 40 mg omeprazole (based on body surface area for a 60 kg person). Changes in bone morphology were observed in offspring of rats dosed through most of pregnancy and lactation at doses equal to or greater than approximately 34 times an oral human dose of 40 mg esomeprazole or 40 mg omeprazole. When maternal administration was confined to gestation only, there were no effects on bone physal morphology in the offspring at any age.</p> <p>The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>	
オーストラリア 分類基準: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	分類:B3 (2018年12月)	参考:分類の概要 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国とは異なる。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

	記載内容
米国の添付文書 (2016年12月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of PRILOSEC have been established in pediatric patients 1 to 16 years for the treatment of symptomatic GERD, treatment of EE due to acid-mediated GERD, and maintenance of healing of EE due to acid-mediated GERD. Use of PRILOSEC in this age group is supported by adequate and well-controlled studies in adults and uncontrolled safety, efficacy and pharmacokinetic studies performed in pediatric and adolescent patients.</p> <p>The safety and effectiveness of PRILOSEC have been established in pediatric patients 1 month to less than 1 year of age for the treatment of EE due to acid-mediated GERD and is supported by adequate and well-controlled studies in adults and safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies performed in pediatric patients.</p> <p>In the pediatric population, adverse reactions of the respiratory system were frequently reported in the entire (1 month to 16 year) age group. Otitis media was frequently reported in the 1 month to &lt;1 year age group, fever was frequently reported in the 1 to &lt;2 year age group, and accidental injuries were frequently reported in the 2 to 16 year age group.</p> <p>The safety and effectiveness of PRILOSEC have not been established in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•patients less than 1 year of age for: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment of symptomatic GERD</li> <li>○ Maintenance of healing of EE due to acid-mediated GERD</li> </ul> </li> <li>•pediatric patients for: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment of active duodenal ulcer</li> <li>○ <i>H. pylori</i> eradication to reduce the risk of duodenal ulcer recurrence</li> <li>○ Treatment of active benign gastric ulcer</li> <li>○ Pathological hypersecretory conditions</li> </ul> </li> <li>•patients less than 1 month of age for any indication.</li> </ul> <p>Esomeprazole, an enantiomer of omeprazole, was shown to decrease body weight, body weight gain, femur weight, femur length, and overall growth at oral doses about 34 to 68 times a daily human dose of 40 mg esomeprazole or 40 mg omeprazole based on body surface area in a juvenile rat toxicity study. The animal to human dose multiples are based on the assumption of equal systemic exposure to esomeprazole in humans following oral administration of either 40 mg esomeprazole or 40 mg omeprazole.</p> <p>A 28-day toxicity study with a 14-day recovery phase was conducted in juvenile rats with esomeprazole magnesium at doses of 70 to 280 mg/kg/day (about 17 to 68 times a daily oral human dose of 40 mg esomeprazole or 40 mg omeprazole on a body surface area basis). An increase in the number of deaths at the high dose of 280 mg/kg/day was observed when juvenile rats were administered esomeprazole magnesium from postnatal day 7 through postnatal day 35. In addition, doses equal to or greater than 140 mg/kg/day (about 34 times a daily oral human dose of 40 mg esomeprazole or 40 mg omeprazole on a body surface area basis), produced treatment-related decreases in body weight (approximately 14%) and body weight gain, decreases in femur weight and femur length, and affected overall growth. Comparable findings described above have also been observed in this study with another esomeprazole salt, esomeprazole strontium, at equimolar doses of esomeprazole.</p>

### XIII.備考

OMP 030.01