

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H28-11、H28-12、H28-16	
要望内容	成分名 (一般名)	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
	効能・効果	<p>オメプラゾール： 胸やけ（胃酸の逆流）、胃痛、もたれ、むかつき</p> <p>ランソプラゾール： 繰り返しおこる胸やけ（食道への胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃もたれ、むかつき、胃の痛み</p> <p>ラベプラゾールナトリウム： 胸やけ、胃痛、げっぷ、胃部不快感、はきけ・むかつき、もたれ、のどのつかえ、苦い水（胃酸）が上がってくる</p>

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について  短期間投与（14 日以内）を前提とし、軽度の胃食道逆流症に伴う症状の改善を目的とした本剤の OTC 化は可と考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕  胃食道逆流症の主症状は繰り返しおこる酸逆流症状であり、胸やけ及び呑酸等の特徴的な自覚症状を有することから、生活者自身又は相談を受けた薬剤師がその症状を判断することができる。</p> <p>一方、本疾患に対して既存の一般用医薬品の胃腸薬（以下、一般用胃腸薬）の主成分である制酸薬の作用発現は速やかであるものの大量投与されても短時間で胃排出されるため、繰り返しおこる胸やけ及び呑酸症状等に対しては十分に対処できない。また、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体阻害剤についても、胃食道逆流症のリスク要因である日中の食事による酸分泌抑制効果が弱く、連続投与によって酸分泌抑制効果が減弱することが知られており、胃食道逆流症の臨床試験のメタアナリシスにおいて、プロトンポンプ阻害剤はヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体阻害剤に対して優れた治療効果を示すことが報告されてい</p>
----------------	--

る(表1)。ゆえに欧米ではプロトンポンプ阻害剤が症候性の胃食道逆流症の治療を目的として一般用胃腸薬に転用されており、セルフケアに対する有用性が示されている。

表1 胃食道逆流症(GERD)に対するプロトンポンプ阻害剤(PPI)とヒスタミンH<sub>2</sub>受容阻害剤(H<sub>2</sub>RA)の治療効果の比較

メタ分析	対象疾患	評価指標	薬剤		治療期間
			PPI	H <sub>2</sub> RA	
Gastroenterology 1997; 112:1798-1810	びらん性 GERD	治癒率	84%	52%	12週間 以下
		胸やけの寛解率	77%	48%	12週間 以下
Cochrane Database Syst Rev 2013; (5):CD002095	非びらん性 GERD	胸やけのリスク比 (対プラセボ)	0.71	0.84	1~12週間
	症候性 GERD	胸やけのリスク比 (対プラセボ)	0.37	0.77	1~12週間

以上より、既存の一般用胃腸薬では胃食道逆流症に対する効果が不十分であると考えられ、軽度の胃食道逆流症に伴う症状の緩和を目的としたプロトンポンプ阻害剤の要指導・一般用医薬品への転用の意義は大きいと考える。

一方、安全性に関してはプロトンポンプ阻害剤の長期服用により、食道がんや胃がん等の悪性腫瘍のマス킹、肺炎、偽膜性腸炎、骨脆弱化、マグネシウム吸収阻害等の副作用リスクが報告されている。

しかしながら、これらの副作用リスクについては、海外の消化器病専門医らのグループにより検証されており、医療用医薬品およびOTCとして国際的な30年近い使用実績に基づくエビデンスの評価により下記の提言がなされている。(Drugs(2017)77:547-561)

- (1) プロトンポンプ阻害剤をOTCの効能・効果および用法・用量どおり適正に使用した場合、食道がんまたは胃がんの症状をマスクする可能性は低い。
- (2) OTCとして適正使用されたプロトンポンプ阻害剤は、マグネシウム等の微量栄養素の吸収や骨密度に影響を及ぼしたり、市中肺炎、クロストリジウム・ディフィシル感染および心血管系の有害事象を引き起こす可能性は低い。
- (3) しかしながら、OTCのプロトンポンプ阻害剤の使用により、感染性下痢、特定の特異体質性反応および肝硬変関連突発性細菌性腹膜炎のリスクが増大することがある。

感染性下痢については、アジアや中東など衛生環境の悪い場所への旅行者を対象としたものである。海外のプロトンポンプ阻害剤のOTCでは服用後に下痢があらわれた場合は、医療機関を受診するよ

う注意喚起されているため、本邦での OTC 化においても安全性を確保するため同様の注意喚起が必要である。なお、感染性下痢は胃酸分泌抑制による消化管内の殺菌作用の減弱によるものと考えられ、本邦において同じく胃酸分泌抑制作用のあるヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体阻害剤の OTC にも「使用上の注意」として同様の注意喚起がなされている。

また、肝硬変関連突発性細菌性腹膜炎のリスクについては肝硬変患者が対象であることから、これらハイリスク対象者を適用外とすることで、安全性面での問題はないと考える。

以上より、プロトンポンプ阻害剤は、海外の OTC と同様に短期間使用において安全性が高い薬剤であり、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体阻害剤と比べ有効性が高いことから、軽度の胃食道逆流症の症状改善を目的とした要指導・一般用医薬品へ転用できると考える。

## 2. OTC とする際の留意事項について

### (1) 効能・効果及び用法・用量

本剤は軽度の胃食道逆流症の症状改善を目的とすることから、その適正使用の観点から、既存の一般用胃腸薬とは異なる効能・効果を設定する必要があると考えられる。

また、一般生活者が自身の症状から適切に購入できるよう効能・効果を理解しやすい表現とする必要がある。

以上を踏まえ、要指導・一般用医薬品への転用にあたり、効能・効果及び用法・用量は下記が妥当であると考ええる。

#### < 効能・効果 >

繰り返しおこる胸やけ（胃酸の逆流）、呑酸（喉や口の中まで胃酸がこみ上げ、酸味や苦い感じがすること）、胃痛、もたれ、むかつき

#### < 用法・用量 >

オメプラゾール : 成人（15 歳以上）、1 日 1 回 10mg

ランソプラゾール : 成人（15 歳以上）、1 日 1 回 15mg

ラベプラゾールナトリウム : 成人（15 歳以上）、1 日 1 回 10mg

### (2) 使用期間

14 日間（2 週間）

プロトンポンプ阻害剤は、医療において短期間投与であれば安全性の高い薬剤とされており、海外と同様に一般用医薬品の使用期間を 2 週間までとし、症状が改善しない場合は医療機関への受診勧奨をする。このことで、関連学会や学術論文等で報告されている長期間投与による副作用リスクや悪性腫瘍等の重篤な疾患の隠蔽等に対する懸念はないと考えられる。

以上を踏まえ、添付文書の「使用上の注意」に下記のとおり明記

し、適正使用の注意喚起をはかる。

- ・ 2週間を越えて服用しないこと
- ・ 3日間服用しても改善が認められない場合には、服用を中止すること

(3) 適正使用について

購入時に胃食道逆流症の診断に使用されている問診 (QUEST、GERD-Q など) を参考としたセルフチェックシートにより、自己症状を確認することで適正使用を確保する。

[上記と判断した根拠]

(1) 下記薬剤は逆流性食道炎の維持療法や非びらん性胃食道逆流症に対して有効性が確認されている。

オメプラゾール	: 1日1回 10mg
ランソプラゾール	: 1日1回 15mg
ラベプラゾールナトリウム	: 1日1回 10mg

しかしながら、胃食道逆流症は食道内への胃酸逆流が原因となる疾患であり、胸やけ及び呑酸が慢性的におこるため、既存の一般用胃腸薬の制酸剤やヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体阻害剤で承認されている胃炎や食事等に起因する一過性の「胸やけ」とは発生機序等から本質的に異なる。したがって、既存の一般用胃腸薬と異なる効能・効果を設定し、適正使用を確保する必要がある。

また、胃食道逆流症の患者は定型症状である胸やけ症状のみでなく、「胃もたれ」、「むかつき」、「胃の痛み」といったディスペプシア症状を高頻度で併せもつこと、繰り返しおこるこれらの症状に対してもプロトンポンプ阻害剤を用いた治療が有効であることが報告されている。

(2) 医療用医薬品の使用実績からプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール、ランソプラゾールおよびラベプラゾールナトリウムは、短期間の使用であれば安全性の高い薬剤とされている。一般にプロトンポンプ阻害剤は長期間投与により、下記の副作用や病態の発症リスクが懸念されているが、これらは長期間にわたり胃酸分泌を抑制したためにおこる生態変化に起因した病態である。

- ・ 高ガストリン血症
- ・ 吸収阻害 (カルシウム、ビタミン B12 およびマグネシウム) に伴う疾患
- ・ 偽膜性腸炎 (クロストリジウム・ディフィシル感染)
- ・ 胃潰瘍や胃がんなどの重篤な消化器疾患のマスキング
- ・ Collagenous colitis (慢性の水様性下痢)

要指導・一般用医薬品への転用にあたり使用期間を2週間まで

	<p>とすることで、これらの長期間投与に伴う副作用および病態の発症リスクに対する懸念はほとんどないと考えられる。</p> <p>また、プロトンポンプ阻害剤の使用者に市中肺炎を発症しやすいとの研究報告があり、誤嚥性肺炎のリスクが高い80歳以上の高齢者については、一般用医薬品のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体阻害剤と同様に対象外とすることも検討する。</p> <p>(3) セルフチェックシートの活用等により、適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。</p> <p>3. その他</p>
備考	