

貯 法：室温保存
有効期間：3年

プロトンポンプ・インヒビター
オメプラゾールナトリウム水和物注射剤

オメプラール® 注用20

Omepral® Injection 20

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21300AMZ00389
販売開始	2001年6月

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
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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オメプラール注用20
有効成分	1バイアル中 オメプラゾール20mg (オメプラゾールナトリウム水和物として 22.3mg)

3.2 製剤の性状

販売名	オメプラール注用20
剤形	凍結乾燥注射剤
色・形状	白色の塊又は粉末
pH	9.5～11.0：水20mLに溶解時
浸透圧比	約1：生理食塩液20mLに溶解時

4. 効能又は効果

○経口投与不可能な下記の疾患：

出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変

○経口投与不可能なZollinger-Ellison症候群

6. 用法及び用量

通常、成人には、オメプラゾールとして1回20mgを、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液に混合して1日2回点滴静注する、或いは日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液20mLに溶解して1日2回緩徐に静脈注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を、「経口投与不可能な、出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変」に対して投与した場合、3日間までの成績で高い止血効果が認められているので、内服可能となった後は経口投与に切りかえること。[17.1参照]
7.2 国内臨床試験において、本剤の7日間を超える使用経験はない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
8.2 動脈性の急激な出血や露出血管を認めるなど急激な出血の危険性のある場合は、ヒータープローブやクリッピング等の適切な処置を行うこと。
8.3 緊急の場合以外には、静脈注射を避け点滴静注によることが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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
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。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に肝機能が低下していることが多い。

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]

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

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。	
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。	

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。
イトラコナゾール	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。
チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ		
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。
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。
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。
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。

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。

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。

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	蕁麻疹、そう痒感、多形紅斑、光線過敏症
消化器		下痢・軟便、悪心、腹部膨満感、便秘、嘔吐、鼓腸放屁、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)
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	めまい、不眠(症)、眠気、しびれ感、振戦、傾眠、異常感覚、うつ状態
その他	血管痛	発熱、味覚異常、霧視、浮腫、女性化乳房、脱毛、倦怠感、関節痛、頻尿、動悸、月経異常、筋肉痛、発汗、筋力低下、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、低マグネシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液以外の溶解液、輸液、補液及び他剤との混合注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 因果関係は明らかではないが、本剤の国内臨床試験において難聴がみられたとの報告がある。

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。

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。

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。

16. 薬物動態

16.1. 血中濃度

オメプラゾールの代謝には遺伝的多型があるため(「16.4 代謝」の項参照)、血漿からの消失の速やかな個体群(Extensive metabolizer : EM)と緩やかな個体群(Poor metabolizer : PM)とに区分して解析した。日本人健康成人男子にオメプラゾールとして20mgを1日2回、6日間反復静脈内投与したときの血漿中濃度(実測値、推定曲線)及び薬物動態パラメータは以下の通りである¹⁾。

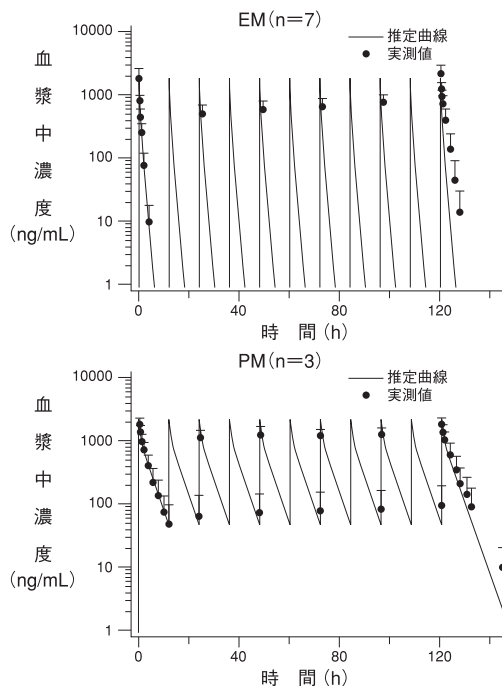


図1 日本人健康成人男子にオメプラゾールナトリウム(オメプラゾールとして20mg)を1日2回、6日間反復静脈内投与時の血漿中濃度¹⁾

表1 日本人健康成人男子にオメプラゾールナトリウム(オメプラゾールとして20mg)を1日2回、6日間反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ¹⁾

群 (例数)	投与回数	投与終了時の血漿中濃度 (μg/mL)	消失半減期 (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)
EM(7)	初回	1.83±0.83	0.66±0.24	1.00±0.27
EM(7)	最終回	2.15±0.75	1.22±0.47	2.51±0.92*
PM(3)	初回	2.00±0.38	2.52±0.52	4.87±2.08
PM(3)	最終回	1.65±0.35	3.50±1.01	5.88±2.74*

※：AUC₀₋₁₂ 平均値±標準偏差

オメプラゾールの消失半減期は、EMで約1時間、PMで約3時間であった。AUCは、EMに比してPMで約2～5倍大きかった¹⁾。日本人健康成人男子に、オメプラゾールとして10～80mg(承認外の用量を含む)を静脈内投与後のAUCは、投与量に比例して増加した²⁾。外国人のデータでは、健康高齢者(75～79歳)³⁾及び腎機能障害患者⁴⁾に、オメプラゾール(20mg)を静脈内投与後の消失半減期は、それぞれ約1時間、0.6時間で若年健康成人との間に顕著な差はみられなかった。また、肝硬変患者におけるオメプラゾールの消失半減期は、約2.8時間に延長した⁵⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

オメプラゾールの血漿蛋白との結合率は、0.2～20μmol/Lの濃度範囲で一定であり、約96%であった⁶⁾。

16.4 代謝

外国人のデータでは、健康成人にオメプラゾールを経口投与したとき、血漿中の主代謝物はオメプラゾールスルホン及びヒドロキシオメプラゾールで、これらの代謝物はいずれも胃酸分泌抑制作用をほとんど示さなかった^{7),8)}。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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^{11),12)}と同様である。[10.参照]

16.5 排泄

外国人のデータでは、¹⁴C標識オメプラゾールナトリウム10mgを健康成人に静脈内投与したとき、96時間後までに尿中には投与量の78%、糞中には19%の放射能が排泄され、主排泄経路は尿であった¹³⁾。

16.7 薬物相互作用

外国人のデータでは、ジアゼパム、ワルファリン、フェニトインがCYP2C19により代謝されるため、EMにおいては、本剤との併用によってジアゼパム¹⁴⁾及びフェニトイン¹⁵⁾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¹⁶⁾の血中濃度は12%上昇したとの報告がある。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈上部消化管出血〉

17.1.1 国内臨床試験

本剤1回20mg、1日2回静脈内投与で3日間以内に止血が認められた症例は、90.8%(314例/346例)であり、内視鏡的な前処置を行わずに3日間以内に止血が認められた症例は90.6%(154例/170例)及び4～7日間で止血が認められた症例は4.1%(7例/170例)であった^{17),18),19),20),21),22),23),24)}。[7.1参照]

国内臨床試験において、本剤1回20mg投与例392例中、副作用が報告されたのは3例(0.8%)であった。その内訳は頭痛1例(0.3%)、薬疹1例(0.3%)及び血管痛1例(0.3%)であった。

〈Zollinger-Ellison症候群〉

17.1.2 国内臨床試験

経口剤による治療が不可能な2例に対しオメプラゾールとして1回20mgを1日2回3日間及び4日間、静脈内投与され、自覚症状の消失、内視鏡所見の改善が認められた。副作用は報告されなかった^{25),26)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

胃腺の壁細胞基底膜上の受容体へ、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ため、各種酸分泌刺激物質による胃酸分泌を強く抑制する^{27),28)}。胃酸は血小板凝集を抑制し、上部消化管出血を増悪するため、オメプラゾールの強力な胃酸分泌抑制作用により、上部消化管出血が抑制されるものと考えられる。

18.2 H⁺,K⁺-ATPase阻害作用

ウサギ²⁷⁾及びヒト²⁹⁾の胃粘膜H⁺,K⁺-ATPaseに対し阻害作用を示した。

18.3 胃酸分泌抑制作用

18.3.1 非臨床試験

ヒト分離胃底腺において、オメプラゾールは、ヒスタミン、dibutyl cAMP及びK⁺のいずれの刺激による胃酸分泌に対しても抑制作用を示した²⁹⁾。

オメプラゾールは、静脈内投与により、麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激³⁰⁾、迷走神経切断ラットにおけるペンタガストリン刺激³¹⁾、Heidenhain pouchイヌにおけるヒスタミン刺激³²⁾のいずれの刺激による胃酸分泌に対しても強い抑制作用を示した。また、Heidenhain pouchイヌへの7日間反復静脈内投与により、オメプラゾールの胃酸分泌抑制作用は増強した³⁰⁾。

18.3.2 臨床薬理試験

健康成人男子12例を対象にオメプラゾールとして10mg、20mg、30mg単回静脈内投与し、テトラガストリン刺激胃酸分泌に対する作用を検討したところ、胃液量、酸度、酸分泌量のいずれにおいても10mg群の抑制効果は弱く、20mg群と30mg群の抑制効果はほぼ同程度であった³³⁾。テトラガストリン刺激酸分泌量に対する抑制率は、オメプラゾール10mg、20mg、30mgの単回静脈内投与で各々61%、93%、94%であった。

18.4 実験的胃出血、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する抑制作用

オメプラゾールは、静脈内投与により、寒冷拘束ラットにおける胃出血及び胃酸分泌を抑制した³⁰⁾。その他、経口投与により、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、エタノール及び酢酸胃潰瘍、並びに、メピリゾール及び酢酸十二指腸潰瘍など、いずれの実験的潰瘍においても潰瘍発生抑制あるいは治癒促進作用が認められた^{32),34)}。

18.5 胃内pH

健康成人男子6例へのオメプラゾールとして1日2回20mg又は30mgのいずれの静脈内投与においても24時間にわたり胃内pH上昇効果が認められた³⁵⁾。また、健康成人男子及び胃、十二指腸潰瘍患者(合わせて11例)へのオメプラゾールとして1日20mg又は40mgの静脈内又は点滴投与のいずれにおいても、投与後12時間の胃内pH4以上維持の胃酸分泌抑制効果に差はみられなかった³⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オメプラゾールナトリウム水和物(Omeprazole Sodium Hydrate) (JAN)

化学名

(*RS*)-Monosodium 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl sulfinyl]benzimidazole monohydrate

分子式

C₁₇H₁₈N₃NaO₃S · H₂O

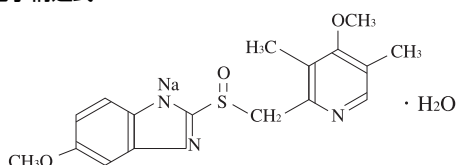
分子量

385.42

性状

オメプラゾールナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。
水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保管すること。

22. 包装

〈オメプラール注用20〉

20mg[10バイアル]

23. 主要文献

- 1) 社内資料(薬物動態試験 -1日2回6日間投与試験-, 2001)
- 2) 中島光好, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):5-20
- 3) Landahl S, et al. Clin Pharmacokinet. 1992;23:469-476
- 4) Naesdal J, et al. Clin Pharmacol Ther. 1986;40:344-351
- 5) Andersson T, et al. Clin Pharmacokinet. 1993;24:71-78
- 6) Regårdh CG, et al. Scand J Gastroenterol. 1985;20 (Suppl.108):79-94
- 7) Regårdh CG. Scand J Gastroenterol. 1986;21 (Suppl.118):99-104
- 8) Cederberg C, et al. Scand J Gastroenterol. 1989;24 (Suppl.166):33-40

- 9) Andersson T, et al. Br J Clin Pharmacol. 1993;36: 521-530
- 10) 佐藤哲男, 他. 医薬品トキシコロジー. 南江堂; 1996:33-33
- 11) Katsuki H, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1997;52:391-396
- 12) Yasuda S, et al. Clin Pharmacol Ther. 1995;58:143-154
- 13) 社内資料(¹⁴C標識による薬物動態試験, 2001)
- 14) Andersson T, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39: 51-54
- 15) Gugler R, et al. Gastroenterology. 1985;89:1235-1241
- 16) Sutfin T, et al. Ther Drug Monit. 1989;11:176-184
- 17) 荒木 譲, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):41-48
- 18) 三好秋馬, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):49-59
- 19) 三好秋馬, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):61-76
- 20) 三好秋馬, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):77-92
- 21) 三澤 正, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):93-100
- 22) 森瀬公友, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):101-112
- 23) 牧山和也, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):113-125
- 24) 山西徹治, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):127-137
- 25) 社内資料(H₂-受容体拮抗剤抵抗性のZollinger-Ellison症候群に対する使用経験, 2001)
- 26) 社内資料(Zollinger-Ellison症候群に対する使用経験, 2001)
- 27) 友井正明, 他. 日薬理誌. 1988;92:105-111
- 28) Wallmark B, et al. J Biological Chemistry. 1985;260: 13681-13684
- 29) Elander B, et al. Scand J Gastroenterol. 1986;21:268-272
- 30) 社内資料(胃酸分泌抑制作用及び実験的胃出血に対する抑制作用試験, 2001)
- 31) Larsson H, et al. Gastroenterology. 1983;85:900-907
- 32) 芳賀慶一郎, 他. 日薬理誌. 1988;92:39-47
- 33) 森 治樹, 他. 薬理と治療. 1995;23(Suppl.8):21-29
- 34) Yamamoto O, et al. Dic Dis Sci. 1984;29:394-401
- 35) 社内資料(24時間胃内pH検討 -1日2回投与試験-, 2001)
- 36) 社内資料(24時間胃内pH検討 -静注/点滴投与試験-, 2001)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2001

AstraZeneca