

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 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	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 薬理作用	15
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移、測定法	18
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメーター	20
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	20
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	21
5. 化学名(命名法)	2	5. 代謝	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排泄	23
7. CAS登録番号	2	7. 透析等による除去率	23
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 有効成分の規制区分	3	1. 警告内容とその理由	24
2. 物理化学的性質	3	2. 禁忌とその理由	24
3. 有効成分の各種条件下における 安定性	4	3. 効能・効果に関する使用上の注意と その理由	24
4. 有効成分の確認試験法	4	4. 用法・用量に関連する使用上の注意と その理由	24
5. 有効成分の定量法	4	5. 慎重投与内容とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	25
1. 剤形	5	7. 相互作用	25
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	30
3. 注射剤の調製法	6	9. 高齢者への投与	35
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与	35
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	11. 小児等への投与	35
6. 溶解後の安定性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	13. 過量投与	36
8. 電解質の濃度	11	14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	36
9. 混入する可能性のある夾雑物	11	15. その他の注意	37
10. 生物学的試験法	11	16. その他	38
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	IX. 非臨床試験に関する項目	39
12. 製剤中の有効成分の定量法	11	1. 一般薬理	39
13. 力価	11	2. 毒性	39
14. 容器の材質	11		
15. その他	11		
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		
2. 用法及び用量	12		
3. 臨床成績	12		

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目		11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
.....	4 1	その内容.....	4 2
1. 有効期間又は使用期限.....	4 1	12. 再審査期間.....	4 2
2. 貯法・保存条件.....	4 1	13. 長期投与の可否.....	4 2
3. 薬剤取扱い上の注意点.....	4 1	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	4 2
4. 承認条件.....	4 1	15. 保険給付上の注意.....	4 2
5. 包装.....	4 1	XI. 文献.....	4 3
6. 同一成分・同効薬.....	4 1	1. 引用文献.....	4 3
7. 国際誕生年月日.....	4 1	2. その他の参考文献(基礎及び臨床).....	4 4
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	4 1	3. 文献請求先.....	4 4
9. 薬価基準収載年月日.....	4 1	XII. 参考資料.....	4 5
10. 効能・効果追加、用法・用量変更・		XIII. 備考.....	4 7
追加等の年月日及びその内容.....	4 1		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オメプラゾールは、スウェーデンのアストラグループ・Astra Hässle 社(現:アストラゼネカ メルンダール社)により開発された Benzimidazole 骨格を有するプロトンポンプ・インヒビターである。

オメプラゾールは抗コリン剤やH₂受容体拮抗剤など従来の胃酸分泌抑制剤とは異なる新しい作用機序を有し、胃酸分泌の最終過程でプロトンポンプとして働く壁細胞の酵素であるH⁺,K⁺-ATPase を阻害することにより胃酸分泌を抑制する薬剤である。

1980年より、開発母国スウェーデンをはじめ各国において、消化性潰瘍等を対象にオメプラゾール経口投与製剤で臨床試験が開始され、本邦では、1991年1月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群を適応として承認されている。一方、注射剤も、消化性潰瘍等において、経口投与できない患者を対象に世界80か国以上で承認されている。

上部消化管出血の治療は、胃内の pH を高値に保つための、確実かつ迅速な処置が必要とされ、酸分泌抑制剤の非経口投与が奏効することが臨床的に認められている。注射剤の臨床試験は、本邦では1989年より開始された結果、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、Zollinger-Ellison 症候群に対し、臨床効果を示すことが認められ2001年4月に注射剤としての製造承認を受けた。

尚、経口剤(オメプラゾールのフリー体)と異なり、注射剤にはオメプラゾールナトリウム塩を使用している。

なお、2010年6月に薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「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(2010年6月29日付厚生労働省医薬安全局長通知)。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 日本初のプロトンポンプ・インヒビター注射剤
- (2) 持続的で優れた胃内 pH コントロール
- (3) 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する優れた止血効果
- (4) 止血術後の優れた再出血抑制効果
- (5) 副作用発現率:

国内臨床試験において、850例中11例(1.3%)に副作用が認められた。

主な副作用は嘔気3件(0.4%)、下痢3件(0.4%)などの消化器症状、血管痛2件(0.2%)等であった(承認時までの集計)。

特定使用成績調査において、1130例中17例(1.5%)に副作用が認められた。

主な副作用は肝機能異常3件(0.3%)、発疹2件(0.2%)であった。(再審査終了時の集計)

尚、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、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、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

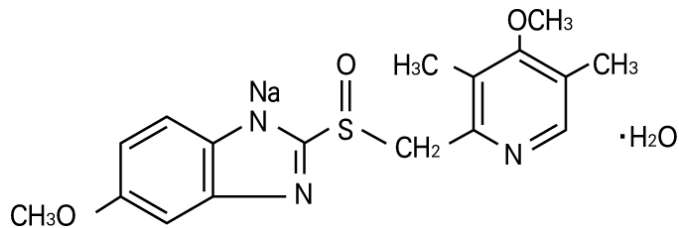
1. 販売名

- (1) 和名
オメプラール®注用 20
- (2) 洋名
Omepral® Injection 20
- (3) 名称の由来
一般名 (Omeprazole)より命名

2. 一般名

- (1) 和名
オメプラゾールナトリウム水和物 (命名法 JAN)
- (2) 洋名
Omeprazole Sodium Hydrate (命名法 JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₇H₁₈N₃NaO₃S·H₂O
分子量: 385.42

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究コード番号: H168/68

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

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

測定温度: 20±5°C

溶 媒	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日局の溶解性の表現
水	0.7	極めて溶けやすい
エタノール(95)	1.6	溶けやすい
2-プロパノール	4	溶けやすい
メタノール	13~14	やや溶けやすい
アセトニトリル	600	溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25°Cで 21 日間保存するとき、相対湿度 75%でわずかな吸湿を認め、相対湿度 85%以上では著しい吸湿性を示したが、相対湿度 60%以下ではほとんど吸湿は認められなかった。また乾燥条件下では、水の離脱はほとんどなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 194°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数(オメプラゾールとして)

pKa₁: 4.5(ピリジニウムイオン)、pKa₂: 8.9(ベンズイミダゾール)

(6) 分配係数

(オメプラゾール: 20°C)

緩衝液の pH	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	11.0
分配係数*	∞	∞	∞	∞	254	34.2	4.64

*: クロロホルム/Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

旋光性 : 本品の水溶液(1→10)は、旋光性を示さなかった。(ラセミ体)

吸光度 : 紫外吸収スペクトルの極大吸収波長は 275nm 及び 301nm。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態の安定性

試験項目：外観、旋光度、確認試験、溶状、類縁物質、水分、定量、薄層クロマトグラフィー(TLC)他

温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
50℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 密栓	3ヶ月	いずれの項目も、ほとんど変化を認めず安定。
40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶 開放	2ヶ月	外観のわずかな黄色味の増加、溶状で着色・濁り、水分量の増加、含量のわずかな低下をみたが、類縁物質、TLCに変化なし。
室温	—	室内散光 (約 1000Lux)	シャーレ開放	75日	溶状でわずかに黄味の増加、類縁物質のわずかな増加、TLCのわずかな変化をみた。
25℃	—	暗所	アルミニウム袋、 ポリエチレン袋	36ヶ月	いずれの項目も、ほとんど変化を認めず安定。
40℃	75%RH	暗所	2重包装 (シリカゲル入り)	6ヶ月	いずれの項目も、ほとんど変化を認めず安定。

(2) 溶液状態の安定性

試験項目：外観、pH、定量

溶解液		濃度	保存条件	保存期間	結果
緩衝液	イオン強度				
pH 5~12	$\mu=0.30$	1mg/mL	40℃、暗所	5分~ 70日	本品の溶液中の安定性はpHに大きく依存し、pHが低い程、分解が促進された。
pH 10	$\mu=0.30$	0.1mg/mL	25℃、暗所	21日間	低濃度の方が分解の反応速度定数が大きく、安定性は濃度依存性であった。
		1mg/mL		21日間	
		10mg/mL		23日間	
pH 10	$\mu=0.15$	1mg/mL	25℃、暗所	21日間	分解の反応速度定数はイオン強度で差は認められず、安定性はイオン強度に依存しなかった。
	$\mu=0.30$				
	$\mu=0.50$				
pH 10	$\mu=0.15$	1mg/mL	25℃、暗所	21日間	いずれも外観が経時的に着色、含量の低下をみた。分解の反応速度定数と温度は直線の相関。
	$\mu=0.30$		40℃、暗所	14日間	
	$\mu=0.50$		50℃、暗所	7日間	
pH 10	$\mu=0.30$	1mg/mL	25℃、暗所	21日間	光により分解の反応速度定数はわずかに差が認められるのみ。本品の分解は光に依存しなかった。
			25℃、 約 1000Lux		

4. 有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル(極大吸収波長:273~277nm、299~303nm)

赤外吸収スペクトル(KBr錠剤法)

定性反応(ナトリウム塩)

2,4-ジニトロクロルベンゼンとの反応で、液は赤色を呈する。(ピリジン環の確認)

過マンガン酸カリウム試液と反応し、試液の赤色が消える。(スルフィニル基の二重結合の確認)

5. 有効成分の定量法

電位差滴定法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

オメプラール注用 20 は白色の塊又は粉末の用時溶解して用いる注射剤で、透明のバイアル(ガラス)に封入されている。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解時の pH :本品 1 瓶の内容物を、水 20mL に溶かした液の pH は 9.5~11.0 である。

溶解時の浸透圧比 :本品 1 瓶の内容物を生理食塩液 20mL に溶かした液の浸透圧比は、約 1 である。

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

オメプラール注用 20 は、1 瓶中にオメプラゾールナトリウム水和物 22.3mg(オメプラゾールとして 20mg)を含有する。

(2) 添加物

pH 調節剤 (適量)

(3) 添付溶解液の組成及び容量

なし

3. 注射剤の調製法

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。

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。（「IV. 7. 他剤との配合変化」の項参照）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、溶状、色調および濁度、類縁物質、乾燥減量、不溶性異物検査、定量、薄層クロマトグラフィー (TLC)

温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
25℃	—	暗所	無色 ガラス バイアル	36ヶ月	類縁物質の増加(規格内)、TLC の変化以外の項目にはほとんど変化なし。
40℃	75%RH	暗所		6ヶ月	外観わずかに着色、類縁物質の増加、TLC の変化、乾燥減量の増加、含量の低下を認めたが、外観、類縁物質、乾燥減量、含量の変化は規格内。
50℃	—	暗所		3ヶ月	外観わずかに着色、類縁物質の増加、TLC の変化、含量の低下を認めたが、外観、類縁物質、含量の変化は規格内。
室温	—	白色蛍光灯下 (約 1000Lux)		75日	外観わずかに着色、類縁物質の増加、TLC の変化、含量のわずかな低下を認めたが、類縁物質、含量の変化は規格内。

6. 溶解後の安定性

試験項目：外観、浸透圧比、pH、溶状、色調及び濁度、類縁物質、定量

溶解液	濃度	温度・光	保存形態	保存期間	結果
生理食塩液	1mg/mL	室温 室内散光	無色 ガラス 容器	48時間	経時的に、外観の着色、類縁物質の増加、含量の低下をみたが、6時間保存では、ほとんど変化を認めなかった。
5%ブドウ糖注射液	0.2mg/mL				
生理食塩液	1mg/mL	5℃ (冷蔵庫)	無色 ガラス 容器	48時間	ほとんど変化を認めなかった。
5%ブドウ糖注射液	0.2mg/mL				

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) 使用上の注意

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

(2) オメプラール注用20の pH 変動試験結果

[pH 変動試験]

オメプラール注用20、1瓶を生理食塩液20mL で溶かした液を10mL とり、0.1mol/L 塩酸(HCl) 試液または0.1mol/L 水酸化ナトリウム(NaOH) 試液を加え外観と pH の変化を観察した。

外観変化を認めた場合には、輸液での希釈効果を考慮し、希釈試験も実施した。

[オメプラール注用20の pH 変動試験結果]

試料	規格 pH	試料 pH	添加試液	変化点 pH または 最終 pH	移動 指数 ¹⁾	変化 所見	希釈試験 ²⁾³⁾			
							希釈直後	30分後	1時間後	3時間後
オメプラール溶液 (20mg/20mL 生理食塩液 10mL)	9.5 ~11.0	10.14	0.1mol/L・HCl 0.35mL	5.28 (変化点 pH)	4.86	微黄色 ・澄明	無色 ・澄明	—	+	+
			0.1mol/L・NaOH 10.0mL	12.70 (最終 pH)	2.56	変化なし				

1): 試料 pH と変化点 pH 又は最終 pH との差を示す。

2): 0.1mol/L・HCl の添加で、外観が変化した試料溶液に、蒸留水500mL を加え、室温下で外観を経時観察した。

3): 外観変化を認めない場合は—、外観変化を認めた場合は+で、試験結果を表示した。

国内臨床開発時試験結果
アストラゼネカ分析製剤開発部

(3) 他剤との配合変化

●配合変化試験方法(A)

■配合方法: オメプラール注用20を下記の方法で溶解し、各配合薬剤(調製方法等は表中に記載)と混合した。

- 〈溶解方法〉
- ①: オメプラール注用20+生理食塩液20mL
 - ②: オメプラール注用20+生理食塩液100mL
 - ③: オメプラール注用20+5%ブドウ糖注射液20mL
 - ④: オメプラール注用20+5%ブドウ糖注射液100mL

■試験方法: 1) 試験項目

外観、pH、定量(オメプラール残存量)試験

2) 配合液の処理・測定時点

室温(なりゆきの室内散光下)で保存。

試験は、配合直後、1、3、6、24時間後に実施。試験の何れかに変化が認められた時点までとする。

3) 判定方法

外観: 沈殿、濁り、着色または変色により、プラセボとの差を生じた場合「変化」と判定する。

含量: オメプラール残存量が配合直後から5%以上低下した場合「変化」と判定する。

(申請時実施試験)

●配合変化試験方法(B)

■配合方法: オメプラール注用20を生理食塩液20mL で溶解し、各配合薬剤(調製方法等は表中に記載)と混合した。

■試験方法: 1) 試験項目

外観、pH、定量(オメプラール残存量)試験

2) 配合液の処理・測定時点

室温(なりゆきの室内散光下)で保存。

試験は、配合直後、15分、30分、1、3、6及び24時間後に実施。試験の何れかに変化が認められた時点までとする(定量については15分時点をスキップ)。

3) 判定方法

外観: 沈殿、濁り、着色または変色により、プラセボとの差を生じた場合「変化」と判定する。

含量: オメプラール残存量が配合直後から5%以上低下した場合「変化」と判定する。

(追加試験)

●結果:市販の輸液・栄養剤などとの配合変化を実施した結果は以下のとおりである。

■オメプラール注用20配合変化試験成績

・配合変化試験成績(A)

分類	商品名	製造販売	配合薬剤		溶解方法※1	配合変化※2					残存率※3 (%)		
			pH※4	含量・容量・調製方法		配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後			
高カロリー輸液	トリバレン2号	大塚	4.0~5.0	100mL	①	変色						100	
			4.0~5.0	500mL	①	—	変色						
	ハイカリック液-1号	テルモ	3.5~4.5	100mL	①	変色・懸濁						100	
			3.5~4.5	500mL	①	変色							
アミノ酸製剤	アミバレン	大塚	6.5~7.5	100mL	①	—	含量低下					76.3	
			6.5~7.5	500mL	①	—	含量低下						
	プロテアミン 12X 注射液	テルモ	5.7~6.7	100mL	①	—	含量低下					84.2	
			5.7~6.7	500mL	①	—	含量低下						
血液代用剤	アクテット注	興和	4.3~6.3	100mL 及び 500mL	①	変色						100	
	ソリター-T3 号	味の素	3.5~6.5	100mL 及び 500mL	①	変色・懸濁						100	
	フィジオゾール-3号	大塚	4.0~5.2	100mL	①	変色・懸濁							
			4.0~5.2	500mL	①	変色							
	ポタコール R	大塚	3.5~6.5	100mL	①	—	変色・沈殿						
			3.5~6.5	500mL	①	—	含量低下・変色					34.2	
	ラクテック注	大塚	6.0~8.5	100mL	①	—	—	—	—	—	変色		97.0
			③	—	—	—	—	—	—	—	—	99.0	
①			—	—	—	—	—	—	—	—	含量低下	94.7	
③			—	—	—	—	—	—	—	—	含量低下	92.0	
抗生物質製剤 (合成ペニシリン系)	ペントシリン注射液	富山化学	5.0~7.0	1 バイアル+生理食塩液 100mL	①	—	—	含量低下				93.4	
			②	—	—	結晶析出							
			5.0~7.0	1 バイアル+5%ブドウ糖注射液 100mL	③	—	—	黄色・結晶析出					
			④	—	—	結晶析出							
抗生物質製剤 (セフェム系)	セファメジンα注射液	アステラス	4.6~6.3	1 バイアル+生理食塩液 100mL	①	—	—	含量低下				93.4	
			②	—	—	結晶析出							
			4.6~6.3	1 バイアル+5%ブドウ糖注射液 100mL	③	—	—	結晶析出					
ビタミン剤	M.V.i.注「アイロム」	アイロム	4.5~5.4	1 バイアル(5mL)+生理食塩液 500mL	①	—	—	含量低下				11.2	
	ネオラミン・マルチV注射液	日本化薬	4.5~5.5※5	1 バイアル(5mL)+ラクテック注 100mL	①	—	—	含量低下・変色・懸濁				81.1	
			4.5~5.5※6	1 バイアル(5mL)+ラクテック注 500mL	①	—	—	含量低下				88.4	
	ビタミン注射液 500mg「タダ」	武田	5.6~7.4	1 アンブル(2mL)	①	—	—	白濁・変色					
					②	—	—	—	—	—	含量低下		94.3
③					結晶析出						100		
循環器疾患用剤	グリセオール注	中外	3.0~6.0	1 バイアル(200mL)	①	—	—	—	—	含量低下・変色		93.1	
					②	—	—	—	—	—	含量低下・変色		90.0
					③	—	—	—	—	—	含量低下・変色		87.5
					④	—	—	—	—	—	含量低下・変色		90.3
	ニコリン注射液 500mg「タダ」	武田	6.5~8.0	1 アンブル(10mL)	①	—	—	—	変色・結晶析出				
					②	—	—	—	結晶析出				
③	結晶析出							100					
去たん剤	ピソルボン注射液	NBI	2.2~3.2	1 アンブル(2mL)	①	懸濁							
消化器疾患用剤	ソルコセル注 2mL	東菱薬品 (輸入元)	約 7.3	1 アンブル(2mL)	①	—	—	—	変色				
					②	—	—	—	—	結晶析出			
					③	—	—	—	—	結晶析出			
	プリンペラン注射液 10mg	アステラス	2.5~4.5	1 アンブル(2mL)	①	—	—	—	変色			98.5	
					③	—	—	—	—	結晶析出			
④	—	—	—	—	—	変色			97.5				
止血剤	アドナ注 10mg	田辺三菱	5.5~6.2	1 アンブル(2mL)	①	—	—	—	—	結晶析出			
					②	結晶析出						100	
					③	—	—	—	—	—	結晶析出		
					④	—	—	—	—	—	結晶析出		
	①	—	—	—	—	—	—	—	—	結晶析出			
②	—	—	—	—	—	—	—	—	結晶析出				
③	結晶析出								100				
肝臓疾患用剤	アデラピン9号	三和化学	5.5~6.5	1 アンブル(2mL)	①	結晶析出					100		
	強カネオミノファーゲンシー	ミノファーゲン	6.0~7.4	1 アンブル(5mL)	①	—	—	含量低下				93.6	
					②	—	—	—	—	結晶析出			
③	結晶析出								100				
ホルモン剤	ソル・メドロール 40	ファイザー	7.0~8.0	1 バイアル(40mg)+添付溶解液 1mL	①	—	—	—	—	変色		98.4	
					②	—	—	—	—	—	結晶析出		
					③	結晶析出							100

※1 オメプラール注用 20 の溶解方法
 ①:オメプラール注用 20+生理食塩液 20mL ③:オメプラール注用 20+5%ブドウ糖注射液 20mL
 ②:オメプラール注用 20+生理食塩液 100mL ④:オメプラール注用 20+5%ブドウ糖注射液 100mL

・配合変化試験成績(B)

分類	配合薬剤				配合変化※2								残存率(%)
	商品名	製造販売	pH※4	含量・容量・調製方法	配合直後	15分後	30分後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後		
高カロリー輸液	アミノトリバ1号	大塚	約 5.6	850mL	含量低下							88.3	
	ネオパレン 2号	大塚	約 6.7	1000mL	—				含量低下			83.0	
	ハイカリック RF	テルモ	4.0~5.0	1000mL	含量低下							77.5	
	ピーエヌツイン-2号	味の素	約 5	1100mL	含量低下							86.1	
	フルカリック 2号	テルモ	4.8~5.8	1003mL	含量低下							84.4	
	ユニカリック L	テルモ	3.8~4.8	1000mL	含量低下							67.3	
アミノ酸製剤	アミカリック	テルモ	4.6~5.6	500mL	含量低下							94.1	
	アミノニク	味の素	6.8~7.8	200mL	—			含量低下				93.9	
	アミノレバン	大塚	5.5~6.5	500mL	含量低下							94.5	
糖質剤	大塚糖液 10%	大塚	3.5~6.5	1アンプル(20mL)	—						変色	96.7	
	大塚糖液 20%	大塚	3.5~6.5	1アンプル(20mL)	—						変色	99.4	
	大塚糖液 50%	大塚	3.5~6.5	1アンプル(20mL)	—					変色		97.0	
	キシリトール注 5%「アソー」	扶桑	4.5~7.5	500mL	—						含量低下	91.2	
	クリニット注 10%	アイロム	4.5~7.5	500mL	—						—	含量低下	93.0
	クリニット注 50%	アイロム	4.5~7.5	20mL	—						変色		99.1
	マルトス-10	大塚	4.0~6.0	500mL	—						含量低下		94.6
血液代用剤	アミノフリード	大塚	約 6.7	500mL	含量低下							92.9	
	EL-3号	味の素	4.0~6.0	500mL	含量低下							94.9	
	ヴィーン 3G 注	興和	4.3~6.3	500mL	—	変色						95.9	
	ヴィーン D 注	興和	4.0~6.5	200mL	含量低下							93.0	
	ヴィーン F 注	興和	6.5~7.5	500mL	—				含量低下			94.4	
	KN 補液 1A	大塚	4.0~7.5	500mL	—						含量低下・変色	84.8	
	KN 補液 2B	大塚	4.0~7.5	500mL	—	含量低下・変色						89.9	
	KN 補液 3A	大塚	4.0~7.5	500mL	含量低下							94.3	
	KN 補液 4A	大塚	4.0~7.5	500mL	—		含量低下・変色					91.1	
	KN 補液 4B	大塚	4.0~7.5	500mL	—		含量低下・変色					90.1	
	ソリター-T1号	味の素	3.5~6.5	500mL	含量低下・変色							85.2	
	ソリター-T3号G	味の素	3.5~6.5	200mL	含量低下							92.3	
	ソリタックス-H	味の素	5.7~6.5	500mL	—		含量低下・変色					89.2	
	ソルデム 3A	テルモ	5.0~6.5	500mL	含量低下							94.8	
	ソララクトD	テルモ	4.5~7.0	500mL	—				含量低下・変色			93.1	
	トリフリード	大塚	4.5~5.5	500mL	含量低下							89.4	
	ハルトマン液-[HD]	ニプロファーマ	6.0~7.5	500mL	—							含量低下・変色	81.1
	フィシザルツ-PL	扶桑	4.5~8.0	500mL	—							含量低下	93.5
	フィジオ 35	大塚	4.7~5.3	500mL	含量低下								91.2
	ラクテックG注	大塚	6.0~8.5	500mL	含量低下								94.3
リプラス-3号	扶桑	4.5~5.5	500mL	含量低下								94.0	
抗生物質製剤(ペニシリン系)	注射用ピクシリン	明治	8.0~10.0※5	1 バイアル(1g)+溶解液 3mL	—					変色		100	
抗生物質製剤(セフェム系)	エボセリン静注用 1g	アステラス	6.0~8.0	1 バイアル(1g)+溶解液 20mL	—	変色						100	
	サンセファール静注用 1g	アステラス	6.0~8.0	1 バイアル(1g)+溶解液 40mL	—					変色		97.8	
	パンスボリン静注用 1g「タケダ」	武田	5.5~7.2	1 バイアル(1g)+溶解液 20mL	—	変色						97.3	
	フルマリン静注用 1g	塩野義	4.0~5.5	1 バイアル(1g(力価))+生食 10mL	—		含量低下					92.9	
	バスターコル静注用 1g「タケダ」	武田	6.4~7.9	1 バイアル(1g)+溶解液 20mL	—			変色				100	
	マキシビーム 1g	プリストル	4.0~6.0	1 バイアル(1g(力価))+生食 20mL	含量低下							93.8	
	モダシン静注用 1g	GSK	5.8~7.8	1 バイアル(1g)+溶解液 20mL	—			変色				95.3	
	ロセフィン静注用 1g	中外	6.0~8.0	1 バイアル(1g)+溶解液 20mL	—						含量低下・変色	95.0	
抗生物質製剤(カルバペネム系)	チエナム点滴用	萬有	6.5~8.0	1 バイアル(0.5g)+生理食塩水 100mL	—					変色		95.4	
抗生物質製剤(モノバクタム系)	アザクタム注射用 1g	イーザイ	4.5~7.5	1 バイアル(1g)+溶解液 20mL	変色								

※2 ー:変化なし 「NT」試験せず(測定時に変化がみられた時点で試験を終了した)。
 ※3 残存率は配合液に変化がみられた時点の値(ただし、試験方法(B)では、15分後に変化がみられた場合の残存率は30分後の値を示した)。
 ※4 pHは試験実施時の各製剤の添付文書より抜粋。
 ※5 日局注射用水で溶解した場合のpH。 ※6 販売中止

●メーカー略名 GSK:グラクソ・スミスクライン NBI:日本ベーリンガーインゲルハイム

・配合変化試験成績(B)

分類	商品名	配合薬剤			配合変化 ^{※2}								残存率 ^{※3} (%)
		製造販売	pH ^{※4}	含量・容量・調製方法	配合直後	15分後	30分後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後		
抗生物質製剤 (アミノ糖系)	硫酸アミカシン注射液「萬有」200mg	萬有	6.0~7.5	1アンブル(2mL)	—	—	変色	変色					99.2
	イセパシム注射液	シェリング・プラウ	5.5~7.5	1アンブル(2mL)	—	—	—						97.0
	パニマシム注射液	明治	5.5~7.5	1アンブル(2mL)	—	—	変色						98.8
抗生物質製剤(その他)	ホスミン S 静注用 1g	明治	7.4~7.5	1バイアル(1g)+溶解液 20mL	—	—	変色・微濁						99.4
ビタミン剤	ネオラミン・スリービー液(静注用)	日本化薬	3.0~5.0	1アンブル(10mL)	含量低下・変色								90.5
	ビスコリン注 25%	第一三共	5.6~7.4	1アンブル(2mL)	—	—	—	—	変色				97.2
	ビタミン注射液 500mg「タケダ」	武田	5.6~7.4	1アンブル(2mL)	—	—	—	変色					99.1
	ビタミン C 注「ヒシヤマ」25%	ニプロファーマ	5.8~7.2	1アンブル(2mL)	—	—	—	変色					100
	ビタミン C 注「フジー」-500mg	扶桑	6.0~7.4	1アンブル(2mL)	—	—	—	変色					100
	ピタメジン静注用	第一三共	約 4.5	1バイアル+生食 20mL	変色								98.6
	マルタミン注射液	第一三共	4.5~5.5	1バイアル+生食 50mL	—	—	含量低下						70.0
無機質製剤	アスパラカリウム注 10mEq	田辺三菱	6.5~7.5	1アンブル(10mL)	—	—	—	—	変色				96.9
	カルチコール注射液 8.5%10mL	大日本住友	6.0~8.2	1アンブル(10mL)	—	—	—	—	—	変色			97.9
催眠鎮静剤	注射用アイオール・ナトリウム(0.2)	日医工	9.7~11.0	1アンブル(200mg)+添付溶解液 4mL	—	—	—	—	—	変色			99.5
	ドルミカム注射液 10mg	アステラス	2.8~3.8	1アンブル(2mL)	不溶物析出								
全身麻酔剤	0.5g イソゾール	日医工	10.5~11.5	1アンブル(500mg)+添付溶解液 20mL	—	—	—	—	—	—	—	変色なし	100
解熱鎮痛消炎剤	ノイロトロン注射液 3.6 単位	日本臓器	7.0~8.0	1アンブル(3mL)	—	—	—	—	—	変色			100
循環器疾患用剤	イノパン注 0.1%シリンジ	協和発酵キリン	3.0~5.0	1シリンジ(50mL)	—	—	—	—	—	含量低下・変色			89.1
	カコージン注 100mg	日本製薬	3.0~5.0	1アンブル(5mL)	—	—	—	—	—	変色			100
	カタボン Low 注 200mg	興和	3.0~5.0	200mL	—	—	含量低下						83.3
	ドブレット注射液 100mg	塩野義	2.7~3.3	1アンブル(5mL)	不溶物析出								
	ネオフィリンM注	エーザイ	5.5~7.5	1アンブル(2mL)	—	—	—	—	—	変色			100
	ネオフィリン注	エーザイ	8.0~10.0	1アンブル(10mL)	—	—	—	—	—	—	—	含量低下	94.9
血液凝固阻止剤	レコグナナ注 500mg	旭化成ファーマ	6.0~8.0	1アンブル(10mL)	—	—	—	—	—	—	変色		99.0
	ヘパリンモチダ ^{※5}	持田	6.5~7.5	1アンブル(5mL)	—	—	—	—	—	—	変色		98.0
酵素製剤	ウロキナーゼ 24 万-Wf	ベネシス	5.5~7.5	1ハイアル(24 万 IU)+溶解液 12.5mL	—	—	変色						99.1
利尿剤	ソルダクトン 200mg	ファイザー	9~10	1アンブル(200mg)+溶解液 20mL	—	—	—	—	—	—	変色		99.1
	ランックス注 20mg	ザンファベンティス	8.6~9.6	1アンブル(2mL)	—	—	—	—	—	変色			99.6
	ルネトロン注射液	第一三共	6.5~7.5	1アンブル(1mL)	—	—	—	—	—	変色			98.9
消化器疾患用剤	ブスコパン注射液	NBI	3.7~5.5	1アンブル(1mL)	—	—	—	—	—	—	—	変色	100
肝臓疾患用剤	アデラピン 9 号	三和化学	6.0±0.5	1アンブル(1mL)	—	—	変色						96.0
	強力ネオミノファーゲンシー	ミノファゲン	6.0~7.4	1アンブル(20mL)	—	—	—	含量低下					90.7
腎臓疾患用剤	ネオアミュー	味の素	6.6~7.6	200mL	—	—	—	含量低下					93.1
代謝性医薬品	アデホス-L コウ注 20mg	興和	8.5~9.5	1アンブル(2mL)	—	—	—	—	—	—	変色		99.0
	ミラクリッド	持田	6.0~7.5	1バイアル(2.5 万 U)+輸液 500mL	—	—	—	—	—	—	—	含量低下・変色	87.2
ホルモン剤	オルガドロン注射液	シェリング・プラウ	7.0~8.5	1アンブル(1mL)	—	—	—	—	—	—	変色		99.1
	ソル・コーテフ	ファイザー	7.0~8.0	1ハイアル(100mg)+添付溶解液 2mL	—	—	—	—	—	—	変色		99.4
	水溶性ハイドロコチン注射液 500mg	日医工	7.5~8.5	1アンブル(10mL)	—	—	—	—	—	—	変色		100
	水溶性プレドニオン 50mg	塩野義	6.5~7.2	1アンブル(50mg)+溶解液 5mL	—	—	—	—	—	—	変色		99.5
	プロスタロン・F 注射液 1000	小野	7.0~9.5	1アンブル(1mL)	—	—	—	—	—	—	—	変色	99.5
	リンデロン注 4mg(0.4%)	塩野義	7.0~8.0	1アンブル(1mL)	—	—	—	—	—	—	—	変色	99.4
酵素阻害剤	注射用エフオーワイ 100	小野	4.0~5.5	1ハイアル(100mg)+5%ドウ糖注射液 500mL	含量低下								93.9
	フサン 50	鳥居薬品	3.5~4.0	1ハイアル(50mg)+5%ドウ糖注射液 500mL	含量低下								69.1
注射用水	大塚蒸留水	大塚	—	500mL	—	—	—	—	—	—	—	含量低下	93.8
抗糖尿病剤	ヒューマリン R 注 U-100	日本イーライリリー	7.0~7.8	1バイアル(10mL)	—	不溶物析出							
微量元素製剤	エレメンツク注	味の素	4.5~6.0	1アンブル(2mL)	不溶物析出								
	ミネラリン注	日本製薬	4.5~6.0	1アンブル(2mL)	結晶析出								
パントール製剤	パントール注射液 500mg	トーアエイコー	4.5~6.5	1アンブル(2mL)	—	—	—	—	—	—	—	変色	100

※2 ー: 変色なし : 「NT」試験せず(測定時に変化がみられた時点で試験を終了した)。
 ※3 残存率は配合液に変化がみられた時点の値(ただし、試験方法(B)では、15分後に変化がみられた場合の残存率は30分後の値を示した)。
 ※4 pHは試験実施時の各製剤の添付文書より抜粋。
 ※5 日局注射液用水で溶解した場合のpH。 ※6 販売中止

●メーカー略名 GSK: グラクソ・スミスクライン NBI: 日本ベーリンガーインゲルハイム

8. 電解質の濃度

該当しない

9. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程中または保存中に下記の類縁物質の混入が予想されるが、本剤の強制劣化品、類縁物質等の急性毒性及び薬理作用には、問題となる所見は認められなかった。

- ・4-メキシ-2-[[[(5-メキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニル]メチル]-3,5-ジメチルピリジン-1-オキシド
- ・2-[[[(5-メキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニル]メチル]-3,5-ジメチル-4(1H)-ピリトナトリウム塩
- ・5-メキシ-2-[(4-メキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルホニル]ベンズイミダゾールナトリウム塩
- ・5-メキシ-2-[(4-メキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルホニル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
- ・6-メキシ-2-[(4-メキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルホニル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
- ・4-メキシ-2-[[[(5-メキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジメチルピリジン-1-オキシド
- ・5-メキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-スルフィン酸

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル(極大吸収波長:273~277nm、299~303nm)

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー(内標準法)により定量する。

操作条件

検出器	紫外吸光光度計(測定波長:280nm)
カラム	内径4mm、長さ約15cmのステンレス管に5 μ mのオクチルシリル化シリカゲルを充填。
カラム温度	室温
移動相	pH7.6のリン酸塩緩衝液・アセトニトリル混液(29:11)
流量	オメガラゾールの保持時間が約8分になるように調整する。
カラムの選定	標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、オメガラゾール、内標準物質の順に溶出し、その分離度が10以上のものを用いる。

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

ガラスバイアル

15. その他

V.治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 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
2. 経口投与不可能な Zollinger-Ellison 症候群

2. 用法及び用量

(1) 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。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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、漫然と投与しないこと。【臨床成績】の項参照

国内臨床試験において承認用量(1回 20mg 1日 2回)が投与された症例のうち、内視鏡的な前処置が行われなかった症例計 170 例中、3日間以内に止血が認められた症例は 154 例(90.6%)、4～7日間で止血が認められた症例は 7 例(4.1%)であり、約 9割の患者において3日以内に十分な止血効果が認められた。

本剤は、内服可能となるまでの短期治療剤であることから、内服可能となった後は経口投与に切りかえる旨も併記した。

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。

止血効果を検討した国内臨床試験における本剤の投与期間については、上部消化管出血患者(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患者)を対象とし、7日間として検討を行っている。そのため、国内臨床試験においては、本剤の7日間を超える使用経験はない。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内臨床開発試験の概要は次のとおりである。

疾患名	投与量	試験名	有効率 ^{†)}	有用率 ^{‡)}
上部消化管出血*)	20mg×2/日	合計	90.8%(314/346)	90.8%(314/346)
疾患名	投与量	試験名	内視鏡判定	有用率 ^{‡)}
Zollinger-Ellison 症候群	20mg×2/日	オープン試験	治癒:1例 未実施:1例	100%(2/2)

†)有効率% [有効以上(投与開始72時間以内に止血)例数/評価対象症例数]

‡)有用率% [有用以上例数/評価対象症例数]

*)文献 1)～8)の内容等に基づき社内集計。

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健常成人男子 25 例に対し、本剤を 10~80mg 単回静注、40mg 点滴静注、さらに 60mg を 1 日 1 回 3 日間投与した結果、単回投与時に「投与部位の痛み」、また「ビリルビンの変動」、「ALT(GPT)の変動」が認められたが、安全性上、問題とするものではなかった。その他、他覚所見、血圧、脈拍数、呼吸、体重、心電図、体重に臨床的問題となる所見は認められなかった。⁹⁾

健常成人男子 12 例に対し、本剤を 10~30mg 単回静注投与¹⁰⁾、また健常成人男子 25 例及び胃潰瘍または十二指腸潰瘍癒痕期患者 10 例に対し、本剤を 10~60mg 単回静注投与¹¹⁾した結果、副作用、臨床的問題となる臨床検査値の異常は認められなかった。

注: 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 20mg1 日 2 回である

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験

1) 臨床薬理試験

健常男子 37 例、胃潰瘍または十二指腸潰瘍癒痕期の患者 10 例を対象に、本剤 10~60mg の投与を行った結果、10mg の胃酸分泌抑制効果は弱く、臨床用量は 20 または 30mg1 日 2 回と考えられた。¹⁰⁾¹¹⁾

2) 前期第Ⅱ相試験

上部消化管出血患者 106 例を対象に、本剤 1 回 20mg または 30mg1 日 2 回投与の止血効果、安全性および有用度を非盲検試験で実施した結果、いずれの投与群においても有用な薬剤であることが示された。¹⁾

注: 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 20mg1 日 2 回である

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

上部消化管出血患者 143 例を対象に、本剤の 20mg または 30mg の 1 日 2 回点滴静脈内投与により、二重盲検比較試験を実施した結果、止血効果、胃内 pH に対する効果、安全性に有意差は認められなかったが、臨床検査値異常例が 30mg 投与群でやや多いことを反映し、20mg 投与群の有用率が 30mg に比べ、有意 ($P < 0.05$) に優っていた。²⁾

よって、本剤の臨床至適投与量は 1 回 20mg1 日 2 回投与であると判断された。

注: 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 20mg1 日 2 回である

2) 比較試験

上部消化管出血患者 247 例を対象に、本剤 20mg または、対照薬を 1 日 2 回静脈内投与により、二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が認められた。³⁾

3) 安全性試験

投与期間が設定されているので、該当しない。

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

特別調査(特定使用成績調査):

2001年7月から2003年6月の期間で連続調査方式により実施した特別調査の概要は次のとおりである。

収集症例数は1,147例であった。

安全性評価対象症例は、1,130例で、副作用発現率は1.50%(17/1,130例)であった。

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」参照のこと。

有効性評価対象例数は1,071例で、再出血発現率は5.32%(57/1,071例)、本剤投与開始1~3日後に出血状態が確認された819例の止血率は93.04%(762/819例)であった。

内視鏡止血術未実施例の検討においても効果に問題はみられなかった。

以上のとおり、特別調査により本剤の製造販売後の安全性、有効性は確認された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

特別調査において、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並びに経口投与不可能な Zollinger-Ellison 症候群を対象に、本薬の安全性、有効性及び再出血率を調査。結果については前項を参照。

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
- ・ランソプラゾール
 - ・ラベプラゾール

2. 薬理作用

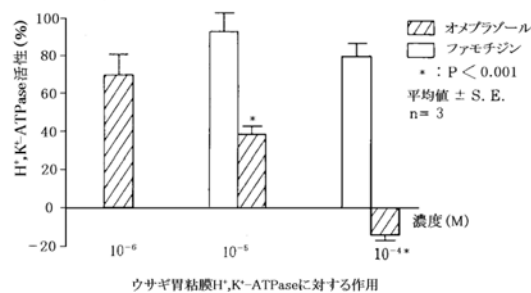
(1) 作用機序¹²⁾¹³⁾

胃腺の壁細胞基底膜上の受容体へ、各種胃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、各種胃酸分泌刺激物質による胃酸分泌を強く抑制する。胃酸は血小板凝集を抑制し、上部消化管出血を増悪させるため、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。

(2) 効力を裏付ける薬理試験

① H^+,K^+ -ATPase 阻害作用¹²⁾¹⁴⁾

ウサギ、ヒトの胃粘膜酵素を用いた *in vitro* 試験において、胃粘膜 H^+,K^+ -ATPase に対し、オメプラゾールは阻害作用を示した。



②胃酸分泌抑制作用¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

ヒトの分離胃底腺を用いた *in vitro* 試験において、オメプラゾールはヒスタミン、dibutyril cyclic AMP 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。

オメプラゾールは、静脈内投与による *in vivo* 試験により、麻酔ラットにおけるヒスタミン刺激、迷走神経切断ラットにおけるペンタガストリン刺激、Heidenhain pouch 犬におけるヒスタミン刺激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 犬への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。

③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¹⁵⁾¹⁷⁾

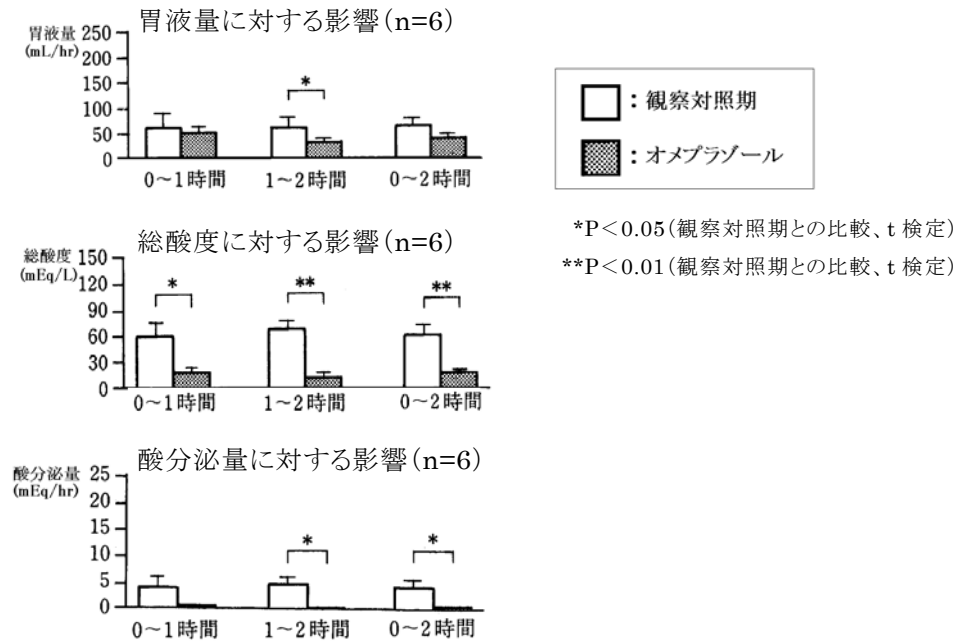
オメプラゾールは、静脈内投与により、寒冷拘束ラットにおける胃出血及び胃酸分泌を抑制した。その他、経口投与により、ラットにおける水浸拘束ストレス、幽門結紮、インドメタシン、アスピリン、プレドニゾロン及びエタノール胃潰瘍、並びに、メピリゾール及び酢酸十二指腸潰瘍など、いずれの実験的潰瘍においても潰瘍発生抑制あるいは治癒促進作用が認められた。

(3) 臨床薬理試験

①胃酸分泌抑制作用

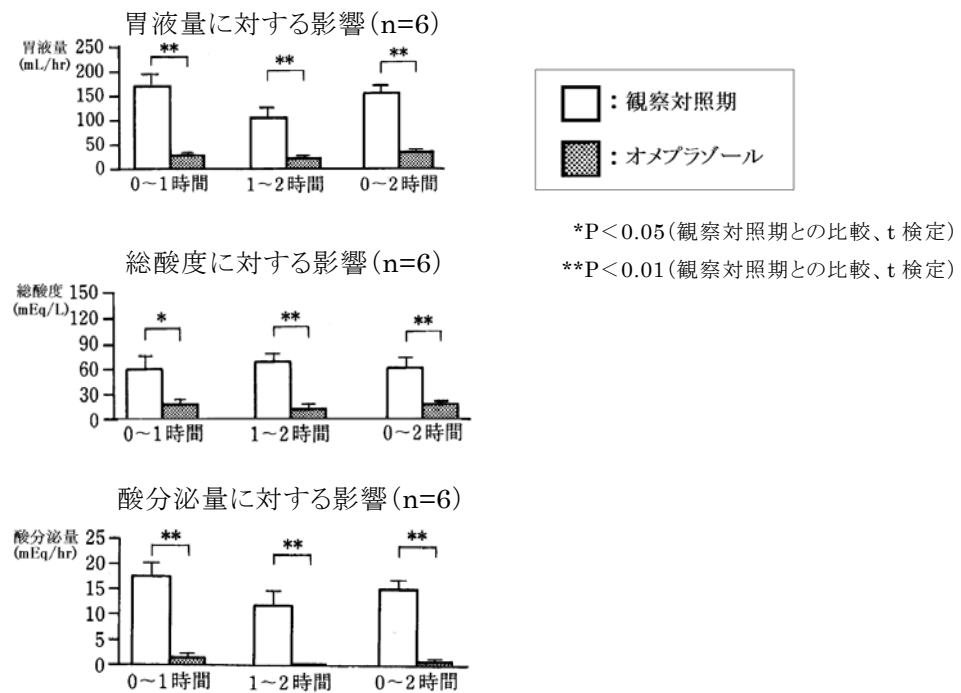
i) 基礎分泌¹⁰⁾

健常人において、20mg 静脈内投与により、胃酸量、総酸度を、有意に低下させ、酸分泌量をほぼ完全に抑制した。



ii) テトラガストリン刺激酸分泌¹⁰⁾

健常人において、20mg 静脈内投与により、胃酸量、総酸度、酸分泌量を、観察対照期に比べ、各々80.5%、69.2%、93.3%抑制した。(投与後2時間までの1時間あたりの抑制率)



②胃内 pH に及ぼす影響

健常人において、20mg 静脈内単回投与により 12 時間にわたり胃酸分泌を抑制した。(下図)¹¹⁾

また、健常人、胃・十二指腸潰瘍患者において、静脈内又は点滴投与の、投与 12 時間後の胃酸分泌抑制効果に差は認められなかった。

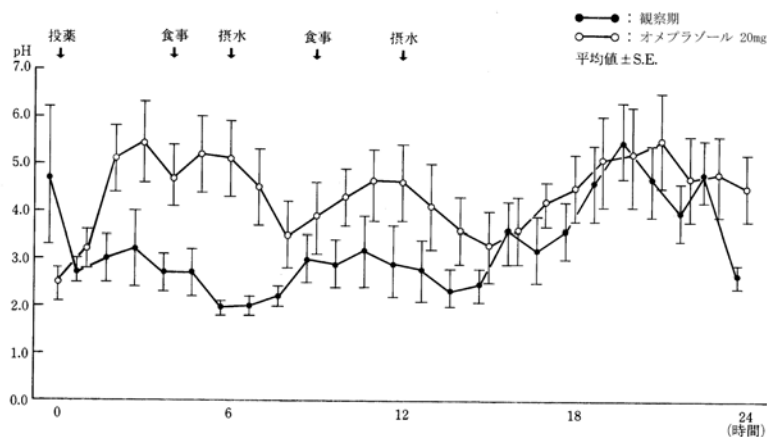


図 連続胃内pHの推移 (オメプラゾール 20mg投与)

上部消化管出血患者において、20mg 静脈内連続投与時の連続胃内 pH 測定に基づく pH5.4 holding time の平均値は 80%以上であった。⁴⁾

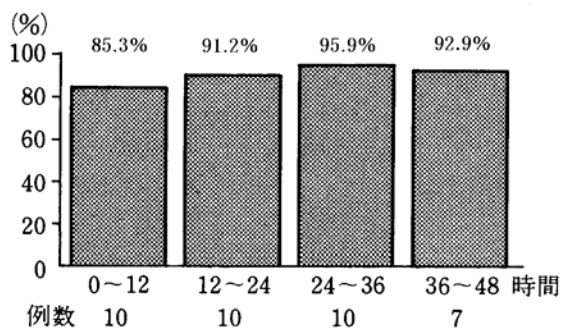


図 pH 5.4 holding time (12時間ごと)

③ペプシン分泌¹⁰⁾

健常人において、20mg 静脈内投与により、ペプシン分泌量を抑制をしたが、ペプシン濃度に対して作用は認められなかった。

④ガストリン分泌⁵⁾⁹⁾¹¹⁾

健常人、上部消化管出血患者において、投与後の血清ガストリン値の一過性の上昇をみるが、多くは有意な変化ではなかった。

⑤内分泌ホルモン⁵⁾

上部消化管出血患者において、1回 20mg、1日 2回静脈内投与により、男性のプロラクチン、テストステロン、コルチゾール、及び、T₃、T₄ が有意に変動したが、投与終了後にはほとんどの症例で正常値となった。これらの変動は疾患に起因するものと考えられ、臨床上問題となる変動は、認められなかった。また男性の LH、FSH、E₂ 及び DHEA-S、成長ホルモン、TSH の有意な変動は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

健常人でオメプラゾールナトリウムの血漿中濃度の推移を検討した結果、代謝には遺伝的多型、EM(extensive metabolizer)と、PM(poor metabolizer)が確認され、EM群に対しPM群の $t_{1/2}$ および $AUC_{0-\infty}$ は有意に大きく、 Cl_{tot} は有意に小さかった。⁹⁾

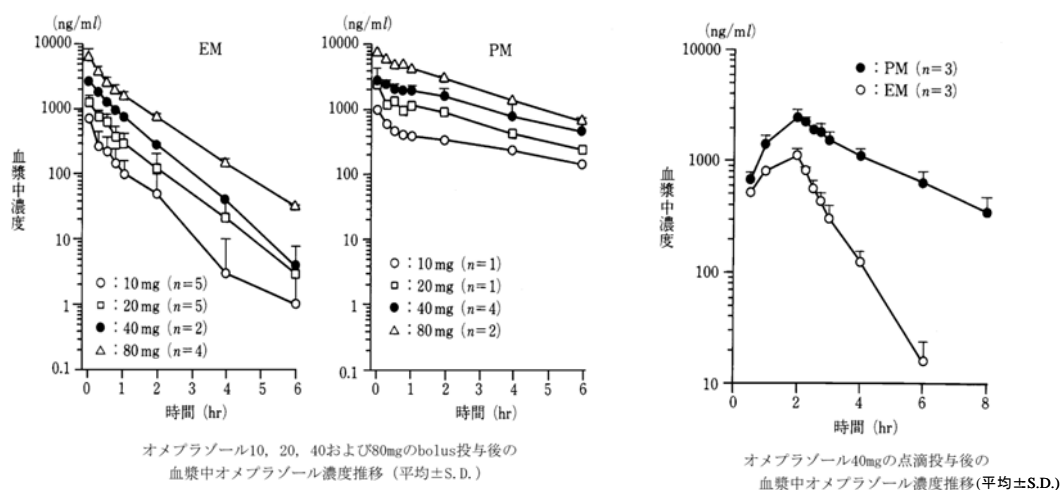
オメプラゾール代謝の一部に関与する CYP2C19 には遺伝的多型が存在し、遺伝学的に CYP2C19 の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴル系人種で 13~20%、コーカサス系人種で 3~4%と報告¹⁸⁾されている。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ・インヒビター¹⁹⁾ ²⁰⁾と同様である。EMとPMの判別法には、遺伝子診断法²¹⁾、CYP2C19 で代謝される他の薬物又は本薬の代謝速度を測定する方法²²⁾等があるが、一般臨床の場で利用できる簡便な判別法は確立されていない。

本剤は国内臨床開発試験における高用量投与例(最高 80mg)においても、用量に起因すると考えられる有害事象はみられていない。また海外でも PM に対する特別な用法・用量は設けられていない。

よって現時点では、本剤の用法・用量において、代謝速度の個人差に基づく用量調節は設定されていない。

①単回投与⁹⁾

健常人にオメプラゾールナトリウム 10、20、40 および 80mg を静注し、さらに 40mg では 2 時間での点滴を行った場合、血漿中濃度は下図のごとく推移した。その結果、EM群に対しPM群の $t_{1/2}$ および $AUC_{0-\infty}$ は有意に大きく、 Cl_{tot} は有意に小さかった。EM群、PM群、ともに $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増大した。bolus 投与と点滴投与時の薬物動態値($t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 Cl_{tot})はほぼ一致していた。



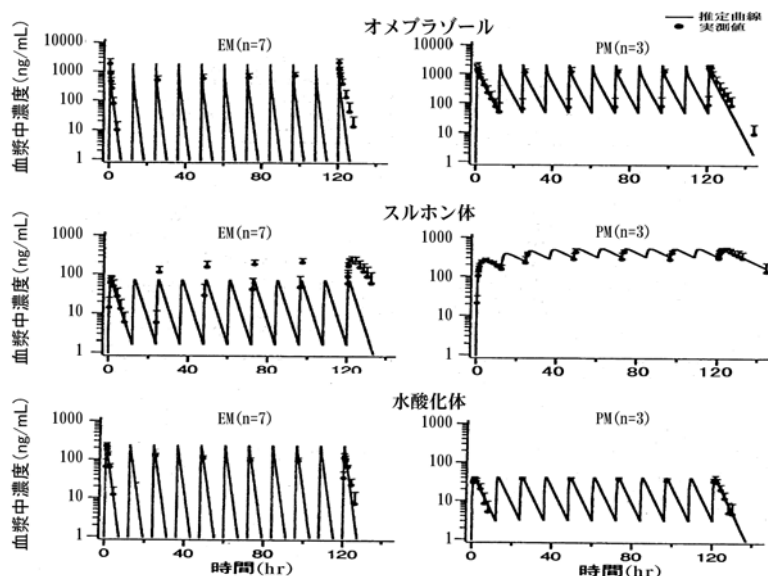
投与	EM 群					PM 群				
	C* (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (h)	Cl _{tot} (L/hr)	V _{dis} (L)	C* (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (h)	Cl _{tot} (L/hr)	V _{dis} (L)
10mg bolus	738±71	421±236	0.73±0.25	27.8±9.2	20.9±5.8	1015	2593	3.23	3.9	17.3
20mg bolus	1260±382	1043±371	0.71±0.15	20.8±6.0	17.8±2.5	1396	5147	2.07	3.9	11.6
40mg bolus	2718	2416	0.72	16.6	15.5	2861±1372	9407±3727	2.21±0.61	4.9±2.2	14.6±3.2
80mg bolus	6350±2098	5495±467	0.88±0.03	14.6±1.3	16.1±1.1	7605	17716	1.86	4.5	11.7
40mg 点滴	1129±137	2425±264	0.69±0.08	16.6±1.9	32.5±1.9	2469±448	9987±2104	2.40±0.45	4.1±0.8	17.2±2.1

*) : bolus 投与は投与開始後 5 分、点滴投与は 2 時間の血漿中濃度

注: 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 20mg 1 日 2 回である

②反復投与²³⁾

健康人にオメプラゾールナトリウムを20mg、1日2回6日間反復静脈内投与した。オメプラゾール、スルホン体代謝物ではEM群に比べPM群の $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は大きかった。一方、水酸化体代謝物では、EM群に比べPM群の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は小さく、 $t_{1/2}$ は長かった。また反復投与により、オメプラゾール、スルホン体代謝物では $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ が増大し、この傾向はEM群で顕著であった。一方、水酸化代謝物については、EM群で反復投与により t_{max} の遅延、 C_{max} の低下がみとめられた。



健康成人男子にオメプラゾールナトリウムを20mg、1日2回、6日間、反復静脈内投与したときの血漿中オメプラゾール及び代謝物濃度の推定曲線と実測値(平均値±標準偏差)

連続投与時の薬物動態値:平均値±標準偏差

投与	EM群 (n=7)					PM群 (n=3)				
	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl_{int} (L/hr)	V_{dis} (L)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl_{int} (L/hr)	V_{dis} (L)
初回	1.83±0.83	1.00±0.27	0.66±0.24	21.4±6.6	14.3±5.1	2.00±0.38	4.87±2.08	2.52±0.52	4.6±1.7	13.7±2.2
最終回	2.15±0.75	2.51±0.92 ^{a)}	1.22±0.47	9.0±3.3	12.2±2.0	1.65±0.35	5.88±2.74 ^{a)}	3.50±1.01	3.7±1.8	13.2±3.1

a) 12時間までの値 平均値±標準偏差

連続投与時の薬物動態値(スルホン体):平均値±標準偏差

投与日	EM群 (n=7)				PM群 (n=3)			
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
初回	0.07±0.02	0.62±0.13	0.26±0.11	1.93±0.80	0.26±0.03	4.67±1.15	4.44±1.46	8.63±3.78
最終回	0.23±0.07	2.29±1.25	1.79±0.82 ^{a)}	3.65±1.17	0.50±0.08	4.00±0.00	4.97±1.24 ^{a)}	9.77±3.45

a) 12時間までの値 平均値±標準偏差

連続投与時の薬物動態値(水酸化体):平均値±標準偏差

投与日	EM群 (n=7)				PM群 (n=3)			
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
初回	0.22±0.04	0.33±0.00	0.35±0.05	0.94±0.20	0.03±0.00	0.89±0.19	0.19±0.05	3.17±1.12
最終回	0.12±0.03	0.52±0.18	0.31±0.04 ^{a)}	1.46±0.62	0.04±0.01	0.67±0.33	0.17±0.06 ^{a)}	3.15±1.12

a) 12時間までの値 平均値±標準偏差

- (1) 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相関しないため、この項目には該当しない。
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当しない。
- (3) 通常用量での血中濃度
「VII. 1. 血中濃度の推移、測定法」の項参照。
- (4) 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ー

- (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
該当資料なし。
- (3) 消失速度定数
該当資料なし。
- (4) クリアランス
「VII. 1. 血中濃度の推移、測定法」の項参照。
- (5) 分布容積
「VII. 1. 血中濃度の推移、測定法」の項参照。
- (6) 血漿蛋白結合率
オメプラゾールの血漿蛋白との結合率は、0.2～20 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲で一定であり、約96%であった。²⁴⁾

3. 吸収

該当資料なし。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

¹⁴C-オメプラゾールナトリウムを雄性ラットに単回静注し、脳、骨髄、下垂体、消化器、肺、肝臓、腎臓等における臓器・組織内放射能濃度を測定したところ、脳の放射能濃度は低く、 $1\mu\text{g Eq/g}$ 以下であった。また反復投与によっても脳組織移行性に変化は認められなかった。

(2) 胎児への移行性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-オメプラゾールナトリウムを 5mg/kg 静脈内投与すると、胎盤及び胎児組織内に放射能が速やかに移行した。投与 5 分後の胎盤及び胎児組織内濃度は母体の血漿中濃度より低く、移行した放射能は経時的に減少した。また羊水中への放射能移行は、少なかった。

(3) 乳汁中への移行性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

授乳期のラットに ¹⁴C-オメプラゾールナトリウムを 5mg/kg 静脈内投与したとき、投与 5 分後では乳汁中濃度が血漿中濃度より低かったが、以降は乳汁中濃度が 1.8~7.8 倍、高濃度であった。乳汁中放射能は血漿中放射能とほぼ平行して消失し、48 時間後には 5 分値の 1.3% に低下した。

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

¹⁴C-オメプラゾールナトリウムを雄性ラットに単回静注し、脳、骨髄、下垂体、消化器、肺、肝臓、腎臓等における臓器・組織内放射能濃度を測定したところ、骨髄の放射能濃度は投与 5 分後、約 $4\mu\text{g Eq/g}$ であったが、2 時間後には $1\mu\text{g Eq/g}$ 以下となり、72 時間後には検出されなかった。尚、反復投与によって、骨髄組織移行性に変化は認められなかった。

(5) その他組織への移行性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

¹⁴C-オメプラゾールナトリウムを雄性ラットに単回静注すると、放射能は速やかに各組織内移行した。投与 5 分後の組織内放射能は、肝、腎で高く、他の組織では血漿中濃度と同程度かそれ以下の濃度であった。以降、各組織内の放射能濃度は経時的に低下し、投与 24 時間後には最高濃度の 1/10 以下となった。

また、マウスに ¹⁴C-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、膀胱およ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。²⁵⁾

5. 代謝

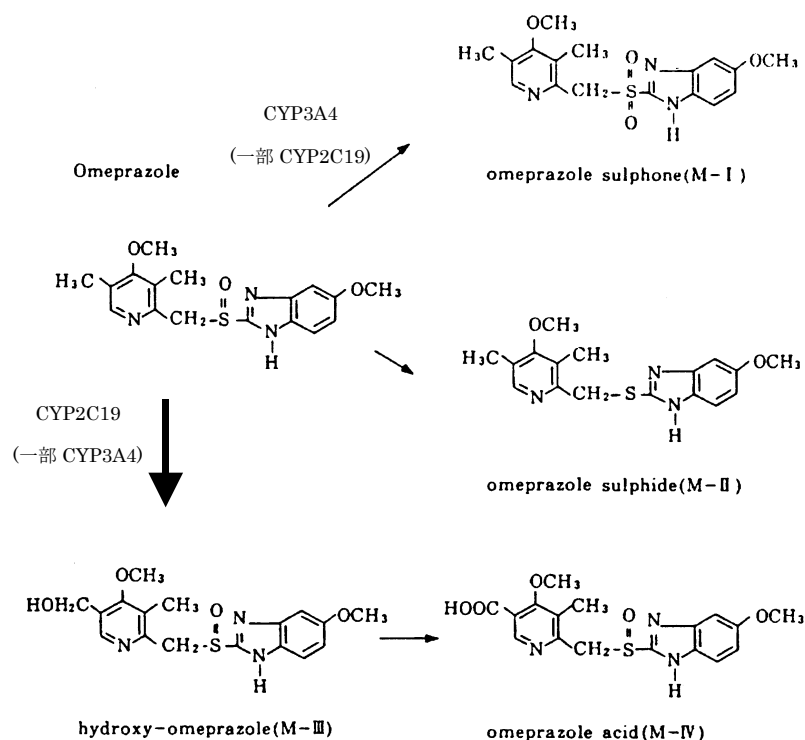
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 肝臓

代謝経路:

【参考】

外国人でのデータでは、健常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 (スルホン化体) およびM-III(水酸化体)であった。^{26) 27)}



(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。²⁸⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無

活性なし。²⁶⁾

(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。

【参考】

¹⁴C-オメプラゾールナトリウムをラット及びイヌに静脈内投与したとき、尿中には投与した総放射能のそれぞれ 35%、43%が、糞中には 61%、54%が排泄された。

またラットで静脈投与後、48 時間以内の胆汁中に 54%が排泄された。また、胆汁中に排泄された放射能の 38%が再吸収された。

(2) 排泄率

ヒトに静脈投与(20mg 単回静注投与または 40mg 単回点滴投与)したときの投与 24 時間までのオメプラゾール及び代謝体(スルホン体、水酸化体、カルボン酸体)の尿中排泄率は、EM(extensive metabolizer)群で約 41%、PM(poor metabolizer)群で約 16%であった。⁹⁾

【参考】

外国人でのデータでは、¹⁴C-オメプラゾール 10mg を健康成人に静脈内投与したところ 96 時間後までに、尿中に 78%、糞中に約 19%が排泄された。²⁹⁾

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」参照

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 を単回経口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。³⁰⁾

(2) 血液透析

慢性透析患者を対象にオメプラゾール 20mg/日を経口投与し、血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。^{31) 32) 33)}

(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

該当しない

2. 禁忌とその理由

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同じ薬剤を再度投与すると重篤なアレルギーを起こす可能性がある。
オメプラゾールでも、本成分に対する過敏症状が原因と考えられるショック症例が報告されている。

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

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・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

一般に、薬物過敏症の既往歴のある患者では、ない患者に比較して薬剤投与後に発疹等の過敏症状の発生する頻度が高くなるといわれている。オメプラゾール以外の薬物に対して薬物過敏症の既往歴のある患者では慎重に投与する必要がある。

(2) 肝障害のある患者〔肝代謝性であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕

本剤は肝代謝性であるため、肝障害のある患者ではオメプラゾールの代謝が遅延し、その結果消失半減期が延長し、クリアランスが低下するおそれがあるので、慎重に投与する必要がある。(外国人のデータ)³⁴⁾

(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

一般に高齢者では、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常に十分な注意が必要である。
〔VIII. 9. 高齢者への投与〕の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には、他の療法に切りかえる。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

一般に、上部消化管出血（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）及び Zollinger-Ellison 症候群では、効果発現後に薬剤を漫然と投与することは好ましくないと考えられる。また、本剤で効果が認められない場合には、他の療法に切り替えたり、内服可能になった後は経口投与に切り替えることが必要である。

なお、血液像、肝機能、腎機能等に対する注意事項については、いずれもオメプラゾールの重大な副作用として報告されており、重篤な状態に至らぬようこれらの検査値には特に注意する必要があることから記載している。

(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。

胃酸分泌抑制剤には直接的な止血作用はないので、急激な出血の危険性がある症例には、内視鏡的に止血処置をした後に使用することが重要である。

(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。

一般に、静脈注射の方が点滴静注に比べ、血中濃度が一過性に上昇することより、安全性の面から、緊急の場合以外は点滴静注の方が望ましいと考えられる。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C19 及び一部 CYP3A4 で代謝される。

(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。^{26,27)}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²⁸⁾。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³⁵⁾。

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

(参考)

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

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(レイアタッツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(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。³⁶⁾

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピピリン塩酸塩(エジュラント)	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。

(参考)

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。*)

*)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

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	これら薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクローム P450 系薬物代謝酵素 CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある(【薬物動態】の項参照)。
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロト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、ジアゼパムおよびフェニトインのクリアランスは各々27%³⁷⁾および15%³⁸⁾低下したとの報告がある。

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体のみに影響することが報告されている³⁹⁾。また、シロスタゾールとの併用により、シロスタゾールのCmax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⁴⁰⁾。

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	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。

(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⁴¹⁾、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⁴²⁾。

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_{max} および AUC が約 10% 上昇したとの報告⁴³⁾がある。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	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。

(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_{max} および AUC がおよそ 1/3 に減少するという報告⁴⁴⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ エルロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	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、吸収が低下することがある。

(参考)

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_2 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_{max} 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 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⁴⁵⁾がある。

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	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。

(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、

Cmax 及び Cmin がそれぞれ、36%、37%及び 39%低下したとの報告⁴⁶⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。

(参考)

オメプラゾールとサキナビルメシル酸塩／リトナビルとの併用により、サキナビルの AUC、Cmax がそれぞれ、82%、75%増加したとの報告⁴⁷⁾がある。

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おそれがある。	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⁴⁸⁾がある。

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・ジョンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	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Cmax (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⁴⁹⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。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。	相互作用の機序は不明である。

(参考)

海外において、高用量メトトレキサート(静注量 0.968~12.7g/m²、平均 6.34g/m²)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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾されている。

- (3) 食物、嗜好品による影響
該当しない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験の総症例数 850 例中、副作用が報告されたのは 11 例(1.3%)であった。その主な症状は嘔気 3 件(0.4%)、下痢 3 件(0.4%)、血管痛 2 件(0.2%)等であった。臨床検査値の変動として AST(GOT)上昇 793 例中 20 件(2.5%)、ALT(GPT)上昇 788 例中 24 件(3.0%)等がみられた。(承認時の集計)

特定使用成績調査の総症例数 1130 例中、副作用が報告されたのは 17 例(1.5%)であった。その主な症状は肝機能異常 3 件(0.3%)、発疹 2 件(0.2%)であった。(再審査終了時の集計)

(1) 重大な副作用

- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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):汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 視力障害(頻度不明):視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性腎炎、急性腎不全(いずれも頻度不明):間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) 低ナトリウム血症(頻度不明):低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎(0.1%未満):間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 錯乱状態(頻度不明):せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	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(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP の上昇		LDH 上昇
血液		白血球数減少、血小板数減少	貧血
精神神経系		頭痛、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

(注 1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること

1) 重大な副作用と初期症状

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。

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。

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。

④ 中毒性表皮壊死融解症/Toxic Epidermal Necrolysis(TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群/Stevens-Johnson 症候群(頻度不明)

初期症状:中毒性表皮壊死融解症(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。

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。

⑥ 間質性腎炎、急性腎不全(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。

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、痙攣等の中枢神経症状。

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。

⑧ 間質性肺炎(0.1%未満)

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。

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。

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

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(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -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、血小板数減少の報告がある。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:

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、血管痛、発熱、味覚異常の報告がある。

(2) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常
承認時まで及び再審査終了時の集計

時 期	承認時迄の 状 況	特別調査の 累 計	合 計
①調査症例数	850	1130	1980
②副作用等の発現症例数	11	17	28
③副作用等の発現件数	16	18	34
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	1.29%	1.50%	1.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率():%		
精神障害	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
不眠症	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
神経系障害	2 (0.35)	1 (0.09)	3 (0.15)
味覚異常	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
頭痛	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
浮動性めまい	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
眼振	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
耳および迷路障害	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
難聴	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
心臓障害	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
心筋梗塞	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
血管障害	2 (0.24)	1 (0.09)	3 (0.15)
血管障害	2 (0.24)	1 (0.09)	3 (0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
胃腸障害	7 (0.82)	2 (0.18)	9 (0.45)
腹部膨満	1 (0.12)	1 (0.09)	2 (0.10)
逆流性食道炎	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
下痢	3 (0.35)	0 (0.00)	3 (0.15)
悪心	3 (0.35)	0 (0.00)	3 (0.15)
胃不快感	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
肝胆道系障害	0 (0.00)	4 (0.35)	4 (0.20)
肝機能異常	0 (0.00)	3 (0.27)	3 (0.15)
肝障害	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.12)	2 (0.18)	3 (0.15)
薬疹	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
発疹	0 (0.00)	2 (0.18)	2 (0.10)
全身障害および投与局所様態	1 (0.12)	1 (0.09)	2 (0.10)
胸痛	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
発熱	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.05)
臨床検査	0 (0.00)	4 (0.35)	4 (0.20)
肝機能検査値異常	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)
膵酵素増加	0 (0.00)	1 (0.09)	1 (0.05)

副作用等の分類は MedDRA ver.11.1 に拠る

承認時までの調査結果(臨床検査異常発現数)

臨床検査実施例数		834
異常変動発現例数(率)		44(5.3%)
異常変動の種類		異常変動発現件数 / 臨床検査実施例数 (率)
血液学的検査	白血球数減少	3 / 833 (0.4%)
	白血球分類	6 / 439 (1.4%)
	血小板数減少	3 / 789 (0.4%)
	血小板数増加	1 / 789 (0.1%)
血液生化学検査	AST(GOT)上昇	20 / 793 (2.5%)
	ALT(GPT)上昇	24 / 788 (3.0%)
	A1-P 上昇	6 / 696 (0.9%)
	γ-GTP 上昇	11 / 617 (1.8%)
	LDH 上昇	4 / 736 (0.5%)
	総ビリルビン値上昇	7 / 759 (0.9%)
	クレアチニン値上昇	2 / 778 (0.3%)
	尿酸値上昇	2 / 465 (0.4%)
	Na 値低下	1 / 770 (0.1%)
	Cl 値上昇	1 / 758 (0.1%)

(3) 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率

年齢別副作用発現率(特定使用成績調査)

年齢	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
成人:15歳以上 65歳未満	616	12	1.9
高齢者:65歳以上	514	5	1.0

肝障害の有無別副作用発現率(特定使用成績調査)

肝機能障害の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
有	113	5	4.4
無	1014	12	1.2

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 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こと。
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
- 3) 発疹(0.1%~5%未満)、蕁麻疹、そう痒感、多形紅斑、光線過敏症(いずれも頻度不明)があらわれることがある。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。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

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、常に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。⁵²⁾

(「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)

10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦等

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

オメプラゾール経口投与によるラットの器官形成期投与試験⁵³⁾では、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、オメプラゾールは胎盤及び胎仔組織に移行することが認められた。⁵³⁾⁵⁴⁾

また、ウサギでは、催奇形性はみられていないが、138mg/kg 投与群で死亡吸収胚率の増加(母動物の摂餌量減少に伴う変化と考えられる)が認められた。

(2) 授乳婦

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

オメプラゾール経口投与時によるラット授乳期投与試験において、オメプラゾールの影響は認められなかったが⁵³⁾、ラットの体内動態を検討した試験で本剤が乳汁中に移行することが認められている。⁵⁴⁾

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

記載どおり

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし。

13. 過量投与

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

処置：症状に応じて適切な処置を行うこと

<参考>

英国:オメプラゾール点滴静注剤添付文書の記載

ヒトでの過量投与の情報がなく、特別な治療法は確立されていない。

単回経口投与では 400mg まで重篤な症状なく、特別な加療が必要でないことが確認されている。また、静脈内投与では、270mg/日、650mg/3 日までの用量が臨床試験で投与されているが、副作用は認められていない。

米国 PDR:オメプラゾールカプセル剤の記載

オメプラゾールの過量投与についてのわずかの報告がある。

用量は 320～900mg (通常用量の 16～45 倍)、所見は、錯乱、傾眠状態、霧視、頻脈、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。

[Physicians' Desk Reference ,584-587(1999)]

14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

投与時：日局生理食塩液及び日局 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。

電解質製剤 5 品目、アミノ酸製剤 2 品目、高カロリー輸液 2 品目、ビタミン製剤 4 品目、消化系用剤 2 品目、肝臓疾患用剤 1 品目、抗生物質製剤 2 品目、止血剤 2 品目、循環器用剤 2 品目、呼吸器用剤 1 品目及びホルモン剤 1 品目合計 24 品目 (62 処方)を選定し、オメプラゾール注用 20 を日局生理食塩液 20mL、100mL 又は日局 5%ブドウ糖注射液 20mL、100mL に溶解したものと各種薬剤との配合変化試験を実施した。その結果、ほとんどの薬剤で、配合直後～3 時間以内に着色、懸濁、結晶析出又は含量の低下(残存率が 90%以下)を認めた。

したがって、オメプラゾール注用 20 は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いて溶解することとし、他の薬剤との配合使用は避ける必要がある旨記載した。

また、追加で実施した 56 品目との配合変化試験結果では、その多くが 6 時間以内に着色又は変色を生じた。

15. その他の注意

- (1) ラットに 1.7mg/kg 以上を 2 年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。

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⁵⁵⁾されている。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 H₂ 受容体拮抗剤でも報告されている。ただし、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。これはラットに比べ、マウスやイヌでは ECL 細胞の密度が低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、胃カルチノイドの発生の可能性は少ないと考えられている⁵⁶⁾。海外で、オメプラゾール 40~60mg を 8~16 か月投与した患者(18 人)において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ていなかった⁵⁷⁾。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⁵⁸⁾。

- (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⁵⁹⁾がある。また、治療可能な早期胃癌患者を誤って診断しないためにも、プロトンポンプ・インヒビター投与前には、内視鏡検査を実施すべきとの報告⁶⁰⁾もある。

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 H₂ 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。

- (3) 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。

1993 年にドイツにおいてオメプラゾールによる聴覚障害が問題となり、欧州医薬品委員会(CPMP)において詳細な検討が行なわれた結果、1994 年 7 月にオメプラゾールと聴覚障害との因果関係は確立されたものではないとの結論が出された。

現時点において本剤と聴覚障害との因果関係については評価が確立されていないが、国内臨床試験で「難聴」が報告されていることより、注意喚起のため記載した。

- (4) 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⁶¹⁾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。

- (5) 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作用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⁶²⁾を発出したことから、本邦でもPPI共通の注意喚起が必要と判断し記載している。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

オメプラゾールナトリウム(オメプラゾール Na)及びオメプラゾール⁵⁹⁾を用い、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経及び運動神経系、消化器系、泌尿器及び生殖器系、血液系に対する作用を検討した結果、下表に示す試験項目において本剤の作用が認められたが、特に問題となる所見は認められなかった。

項目	動物	方法	薬剤	結果
中枢神経系	イヌ	静脈内投与	オメプラゾール Na	32mg/kg で、腹臥姿勢、強直性痙攣、流涎、排便
呼吸循環器系	無麻酔イヌ	静脈内投与	オメプラゾール Na	32mg/kg で、呼吸、心拍数の増加と血圧上昇
			オメプラゾール Na	32mg/kg で、一過性に軽度の血圧低下
	モルモット	摘出心房	オメプラゾール	10 ⁻⁴ g/mL で、収縮力増強、心拍数の軽度減少
			イヌ	摘出伏在動脈
自律神経・運動神経系	麻酔ネコ	静脈内投与	オメプラゾール	10mg/kg で、アドレナリン誘発血圧反応に対し、昇圧の増強傾向、降圧の抑制傾向
消化器系	ウサギ	摘出回腸	オメプラゾール	10 ⁻⁴ g/mL で、自動運動を抑制
泌尿器・生殖器系	ラット	静脈内投与	オメプラゾール Na	32mg/kg で、尿量の増加傾向、Cl ⁻ 排泄量の軽度増加
		摘出子宮	オメプラゾール	10 ⁻⁴ g/mL 自動運動を抑制
血液系	ウサギ	血液	オメプラゾール Na	0.1%以上の濃度で、溶血

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物	性別	投与経路	成績(mg/kg)	
ラット ⁶³⁾	雌	静脈内	LD ₅₀ 値	278
	雄	静脈内	LD ₅₀ 値	309
イヌ ⁶⁴⁾	雌雄	静脈内	概略致死量	200 で死亡例なく 400 で死亡あり

(2) 反復投与毒性試験

オメプラゾールナトリウムを生理食塩水に溶解し、ラットに 0.05、0.5、5、50mg/kg を 13 週間静脈投与した試験では、0.5mg/kg 以上で胃重量の増加、胃の病理組織学的変化(胃底腺伸長、主細胞の好酸性化、ECL 細胞の増生)が認められた。⁶³⁾

また、イヌに 0.5、5、50mg/kg を 13 週間静脈投与した試験では、50mg/kg で間代性痙攣、首振り、振戦、胃の肥大、肝重量の増加などがみられ、5mg/kg 以上で血中総コレステロール値及びリン脂質値の上昇、胃粘膜皺壁の肥厚、胃重量の増加、胃の病理組織学的変化(壁細胞の空胞化、胃底腺拡張、主細胞減少)が認められた。

また、イヌに 0.8、1.2、3.6mg/kg を 13 週間静脈投与し、5 週間休薬し回復をみた試験では、胃の病理学的変化が認められたが、5 週の休薬後には認められず回復が確認された。⁶⁵⁾

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットの妊娠前及び妊娠初期にオメブラゾールナトリウムを 10、32、100mg/kg 静脈内投与したところ、100mg/kg で着床数の減少、生存胎児数の減少が認められたが、親動物の交尾率、受胎等に差は認められなかった。⁶⁶⁾

ラットの器官形成期にオメブラゾールナトリウムを 10、32、100mg/kg 静脈内投与したところ、胎児及び出生児の成長、発達、生殖能、次世代胎児に異常は認められなかった。また、ウサギの器官形成期に 3.2、10、32mg/kg を静脈内投与したところ、着床後死亡率に異常は認められなかった。

ラットの周産期及び授乳期にオメブラゾールナトリウムを 1、3.2、10、32、100mg/kg 静脈内投与したところ、3.2mg/kg 以上の投与量で出生児の体重増加抑制が認められたが、生存率、分化、行動・機能、生殖状態には影響が認められなかった。⁶⁶⁾

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

マウスにオメブラゾールナトリウムを 34.5～138.2mg/kg を静脈内投与し、24 および 48 時間後に骨髓塗抹標本作製、小核を有する多染性赤血球を観察したところ、小核出現頻度の増加は認められなかった。

2) 局所刺激性

ウサギを用い筋肉投与による投与部位での刺激性を検討したところ、オメブラゾールナトリウム 0.4% 溶液では生理食塩液より刺激が強いが、0.425% 酢酸液より弱かった。また 2.0% 溶液では、0.425% 酢酸液より強いが、1.7% 酢酸液より弱かった。⁶⁷⁾

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間:3年 (ケース等に表示の有効期間内に使用すること。)

2. 貯法・保存条件

しゃ光して室温保存

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

市販後調査において、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並びに経口投与不可能な Zollinger-Ellison 症候群を対象に、本薬の安全性、有効性及び再出血率を調査(内視鏡的止血術の有無による層別解析を含む)すること。(終了)

5. 包装

20mg×10 瓶

6. 同一成分、同効薬

同一成分:オメプラール錠(オメプラゾール含有製剤)

同効薬:ランソプラゾール、ファモチジン、塩酸ピレンゼピン、シメチジン、塩酸ラニチジン

7. 国際誕生年月日

1987 年 4 月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造輸入承認年月日:2001 年 4 月 4 日

承認番号:21300AMZ00389

9. 薬価基準収載年月日

2001 年 6 月 1 日

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

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2010年6月29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

8年間(2001年4月4日～2009年4月3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

2329403D1025

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1)110-000624 三好ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)49-59(1995)
- 2)110-000625 三好ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)61-76(1995)
- 3)110-000626 三好ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)77-92(1995)
- 4)110-000623 荒木ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)41-48(1995)
- 5)110-000627 三澤ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)93-100(1995)
- 6)110-000628 森瀬ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)101-111(1995)
- 7)110-000629 牧山ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)113-125(1995)
- 8)110-000630 山西ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)127-137(1995)
- 9)110-000620 中島ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)5-20(1995)
- 10)110-000621 森ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)21-30(1995)
- 11)110-000622 三好ほか:薬理と治療 23(Suppl.8)31-40(1995)
- 12)110-000030 友井 正明ほか:日薬理誌 92 (2)105(1988)
- 13)110-000031 Wallmark,B.,et al.:J.Biol.Chem. 260 (5)13681(1985)
- 14)110-002018 Elander,B.,et al.:Scand. J. Gastroenterol. 21, 268(1986)
- 15)110-000032 芳賀ほか:日薬理誌 92 (1)39(1988)
- 16)110-000033 Larsson,H.,et al.:Gastroenterology 85 (4)900(1983)
- 17)110-000034 Yamamoto,O.,et al.:Dig.Dis.Sci. 29 (5)394(1984)
- 18)110-002023 佐藤 哲男ほか:医薬品トキシコロジー, p.33, 南江堂(1996)
- 19)110-002021 Katsuki C., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 52, 391(1997)
- 20)110-002022 Yasuda S., et al. :Clin. Pharmacol. Ther. 58, 143(1995)
- 21)110-002020 de Morias S.M.F., et al.:J. Biol. Chem. 269, 15419(1994)
- 22)110-000197 Sohn D.R., et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. 262, 1195(1992)
- 23)119-000008 社内資料
- 24)110-002019 Regårdh,C.G., et al. :Scand. J. Gastroenterol.20(suppl.108) 79(1985)
- 25)110-001649 Helander,H.F.,et al.:Scand. J. Gastroenterol.20(suppl.108) 95(1985)
- 26)110-001652 Regårdh,C.G.:Scand.J.Gastroenterol. 21(suppl.118) 99(1986)
- 27)110-000005 Cederberg,C.,et al.:Scand.J.Gastroenterol.24(Suppl.166) 33(1989)
- 28)110-104335 Andersson, T., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol.36 (6) 521(1993)
- 29)119-000002 社内資料
- 30)110-000251 鈴木ほか:Pharma Medica. 10(10)114(1992)
- 31)110-000463 蜂巢ほか:腎と透析 35 (5)819(1993)
- 32)110-000010 松本ほか:診療と新薬 30 (7)1394(1993)
- 33)110-000011 三瀬ほか:透析会誌 29 (9)1275(1996)
- 34)110-001657 Andersson,T.,et al.:Clin.Pharmacokinet. 24(1)71(1993)
- 35)030-201912 Bertz J.R., et al.:Clin. Pharmacokinet. 32(3) 210(1997)
- 36)110-104334 EMEA Public Statement、1-2(2004)
- 37)110-000006 Andersson,T.,et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 39,51(1990)
- 38)110-000007 Gugler,R.,et al.:Gastroenterology 89,1235,(1985)

- 39)110-000008 Sutfin,T.,et al.:Ther.Drug Monit. 11,176(1989)
 40)110-102041 Suri,A.:Clinical Pharmacokinetics, 37(Suppl 2)53-59(1999)
 41)110-100778 内藤ほか:日本精神神経学会 182(2003)
 42)110-104336 McLachlan, A.J.,et al.:The Drug Monit. 21, 441(1999)
 43)110-000142 Oosterhuis B.,et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 32,569,(1991)
 44)110-003039 Jaruratanasirikul S.,etal.:Eur.J.Clin.Pharmacol. 54,159(1998)
 45)110-106123 Wood, N., et al. : Abstract of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy A-19 (2001)
 46)110-107892 Fang, A.F., et al. : Pharmacotherapy, 28 (1) 42,(2008)
 47)110-106283 Winston,A., et al.:Aids,20(10)1401-1406(2006)
 48)110-109828 EMA 文書(2010.1.20) Questions and answers on Losec and associated names
 49)110-101627 Wang,L.S.:Clinical Pharmacology and Therapeutics, 75(3)191-197(2004)
 50)110-110461 Santucci, R:Anticancer Research, 30(3)963-965(2010)
 51)110-110182 Santucci,R.:Anticancer Research, 30(9)3807-3810(2010)
 52)110-002210 Landahl,S.,et al.: Clin. Pharmacokinet. 23(6)469(1992)
 53)110-000042 島津ほか:応用薬理 36 (3)189(1988)
 54)110-000043 有馬ほか:薬物動態 3 (6)723(1988)
 55)110-001648 Ekman L.,et al.: Scand. J. Gastroenterol. 20(suppl.108)53(1985)
 56)111-000001 佐々木ほか:薬理と治療 20,4315(1992)
 57)110-000291 Lamberts,R.,et al.: Digestion. 39(2)126(1988)
 58)110-000293 Maton,P.N.,et al.: Gastroenterology, 97,827(1989)
 59)110-000412 Wayman J.,et al.: N.Engl.J.Med. 338,1924(1998)
 60)111-000002 Griffin,S.M. et al.: BMJ 317,1606(1998)
 61)110-110273 FDA 文書(2011.3.23:FDA Drug Safety Communication)
 62)110-110612 FDA 文書(2012.2.8:FDA Drug Safety Communication)
 63)110-000067 西森ほか:基礎と臨床 22(14)4697(1998)
 64)110-001407 岡崎ほか:応用薬理 49(4)479(1995)
 65)110-001406 長島ほか:応用薬理 49(4)479(1995)
 66)110-000589 島津ほか:応用薬理 49(5)573(1995)
 67)119-000009 社内資料

2. その他の参考文献(基礎及び臨床)

3. 文献請求先

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
 フリーダイヤル : 0120-189-115

XII. 参考資料

主な外国での発売状況(2006年12月現在)

オメプラゾール注射剤は、1987年ルクセンブルグで承認されたのを初めとして、スウェーデン、フランス、ドイツ等80か国以上の国々で販売されている。

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。

【効能・効果】

1. 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

2. 経口投与不可能な Zollinger-Ellison 症候群

【用法・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。

国名	スウェーデン	会社名	AstraZeneca
販売名	Losec [®] Injection Losec [®] Infusion	規格	点滴静注用凍結乾燥製剤: 40mg 静脈注射用凍結乾燥製剤: 40mg
承認年月日	1988年2月5日	発売年月日	1989年10月30日
効能・効果	十二指腸潰瘍 胃潰瘍 逆流性食道炎(2~3日間) Zollinger-Ellison 症候群		
用法・用量	十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎 経口投与が不可能な患者には1日1回 40mg を静注又は点滴投与する。 通常、静脈内投与の期間は2~3日とすること。 Zollinger-Ellison 症候群 患者ごとに投与量を調節すること。高用量あるいは頻回の投与が望ましい。 静脈投与は、少なくとも2分30秒以上かけて、最大 4mL/分緩徐に投与するか、又は、20~30分以上かけて点滴投与する。		

国名	ドイツ	会社名	AstraZeneca
販売名	Antra [®] pro infusione	規格	点滴静注用凍結乾燥製剤: 40mg
承認年月日	1992年5月21日	発売年月日	1994年5月1日
効能・効果	胃十二指腸潰瘍 胃潰瘍 逆流性食道炎 Zollinger-Ellison 症候群 (注: 経口投与不可能な患者に対して使用することが望ましい。)		
用法・用量	十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎 本剤を1日1回 10~20mg の静脈内投与が推奨される。 Zollinger-Ellison 症候群 Zollinger-Ellison 症候群の患者では投与量は各々に決定する必要がある。 患者の状態により、本剤の用量の増加および頻回投与がすすめられる。 重要: 肝機能障害患者、高齢者では、1日量として 10mg を超えないこと (Zollinger-Ellison 症候群に対する治療を除く)。腎機能低下患者に対しては1日投与量の減量は必要ない。		

国名	イギリス	会社名	AstraZeneca
販売名	Losec Infusion 40mg	規格	点滴静注用凍結乾燥製剤:40mg
承認年月日	1998年11月17日	発売年月日	1999年7月7日
効能・効果	経口治療が不可能な胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎における短期治療(5日まで) 誤嚥予防		
用法・用量	経口治療が不可能な胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎 本剤40mgを、1日1回点滴投与する。ただし、5日までの投与とする。 誤嚥予防 本剤40mgを手術開始1時間前までに点滴投与する。 高齢者:投与量の調節は必要でない。		

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「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

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

	分類	参考:分類の概要
米国FDA: Pregnancy Category	C (2012年1月)	Risk can not be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.
オーストラリア分類基準: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3 (2011年5月)	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「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、英国と同様である。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

	記載内容
英国の添付文書 (2012年1月)	Paediatric patients There is limited experience with Losec for intravenous use in children.

XIII. 備考

