

(案)

動物用医薬品評価書

オメプラゾール

2008年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験（馬、単回経口・静脈内）	6
(2) 薬物動態試験（馬、反復経口）	7
(3) 摂食時及び絶食時の生物学的利用率の比較（馬、単回経口）	8
(4) 薬物動態試験（馬、反復経口・静脈内）	9
(5) 各動物種におけるオメプラゾールの代謝（マウス、ラット、イヌ、ヒト及び馬）	12
2. 残留試験（馬）	13
3. 急性毒性試験	14
4. 亜急性毒性試験	14
(1) 13週間亜急性毒性試験（ラット）	14
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	16
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）	18
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	19
(5) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、回復試験）	20
5. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間亜急性毒性試験（イヌ）	21
(2) 104週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）①	22
(3) 104週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）②	24
(4) 104週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）③	25
(5) 7年間慢性毒性/発がん性試験（イヌ）	27

6. 生殖発生毒性試験	27
(1) 1世代繁殖試験(ラット)	27
(2) 催奇形性試験(ウサギ)	29
7. 遺伝毒性試験	29
8. 一般薬理試験	31
(1) 中枢神経に対する作用(ラット、マウス、ウサギ及びイヌ)	31
(2) 呼吸・循環器系に対する作用(イヌ、ネコ、ラット及びモルモット)	32
(3) 自律神経系及び運動神経系に対する作用(ネコ、ウサギ、イヌ、ラット及びモルモット)	32
(4) 消化器系に対する作用(ウサギ、マウス及びラット)	33
(5) 消化器及び生殖器系に対する作用(ラット)	33
(6) 血液系に対する作用(マウス、ラット及びウサギ)	33
(7) その他の作用(ラット及びウサギ)	33
9. ヒトにおける知見について	34
(1) ヒトへのオメプラゾール長期投与	34
(2) ヒトにおけるオメプラゾールの胃酸分泌阻害	34
(3) ヒトにおける胃カルチノイドについて	34
Ⅲ. 食品健康影響評価	35
1. 毒性学的影響について	35
(1) 亜急性毒性試験	35
(2) 慢性毒性/発がん性試験	35
(3) 生殖発生毒性試験	35
(4) 遺伝毒性試験	35
2. 一日摂取許容量(ADI)の設定について	36
3. 食品健康影響評価について	36
・別紙1: 検査値等略称	37
・別紙2: オメプラゾールと代謝産物の構造	38
・参照	39

### 〈審議の経緯〉

2008年 3月 11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0805005号）、関係書類の接受

2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年 4月 23日 第93回動物用医薬品専門調査会

2008年 5月 23日 第94回動物用医薬品専門調査会

2008年 9月 30日 第98回動物用医薬品専門調査会

2008年11月 6日 第261回食品安全委員会（報告）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2007年4月1日から）

見上 彪 （委員長）

小泉 直子 （委員長代理）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

本間 清一

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31日まで）

三森 国敏 （座長）

井上 松久 （座長代理）

青木 宙 寺本 昭二

今井 俊夫 頭金 正博

今田 由美子 戸塚 恭一

江馬 眞 中村 政幸

小川 久美子 林 眞

下位 香代子 山崎 浩史

津田 修治 吉田 緑

寺岡 宏樹

（2008年4月1日から）

三森 国敏 （座長）

井上 松久 （座長代理）

青木 宙 寺本 昭二

今井 俊夫 頭金 正博

今田 由美子 戸塚 恭一

江馬 眞 中村 政幸

小川 久美子 能美 健彦

下位 香代子 山崎 浩史

津田 修治 吉田 緑

寺岡 宏樹

## 要 約

胃酸分泌阻害薬である「オメプラゾール」(CAS No. 73590-58-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態（マウス、ラット、イヌ、馬及びヒト）、残留（馬）、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット及びイヌ）、1世代繁殖（ラット）、催奇形性（ウサギ）、遺伝毒性、一般薬理試験等である。

試験結果から、オメプラゾール投与による影響は胃酸分泌阻害からカルチノイド発生に至る一連の影響等で主に胃に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。

慢性毒性/発がん性試験では、ラットに胃カルチノイドが認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌの13週間亜急性毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったが、より長期間及び用量設定の公比が小さいイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.7 mg/kg 体重/日がより適切であると判断した。これを根拠として、安全係数100で除した0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

胃酸分泌阻害薬

### 2. 有効成分の一般名

和名：オメプラゾール

英名：Omeprazole

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(RS)-5-Methoxy-2-[[ (4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl) methyl]-sulfinyl]benzimidazole

CAS (No. 73590-58-6)

英名：5-Methoxy-2-[[ (4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl) methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

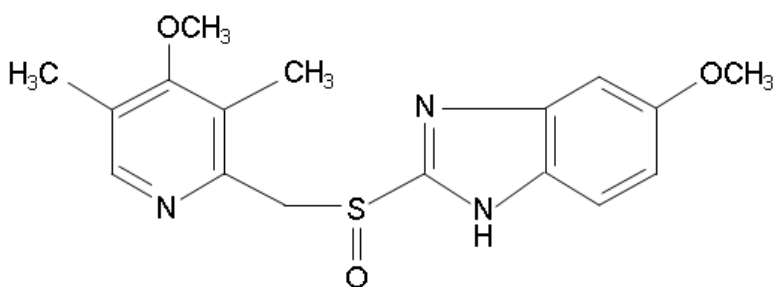
### 4. 分子式

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

### 5. 分子量

345.42

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯 (参照 1)

オメプラゾールは、スウェーデンのアストラグループ (現アストラゼネカ社) が開発した胃酸分泌阻害剤である。

一連の胃液分泌反応は、ヒスタミン、ガストリンあるいはムスカリン等の胃酸分泌刺激物質が胃腺の壁細胞に存在する受容体に結合することによって起こる。そして胃酸分泌の最終過程において、壁細胞から H<sup>+</sup>を放出し、K<sup>+</sup>イオンを取り込む H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase がプロトンポンプとして作動する。ヒトではオメプラゾールは経口投与後、小腸から吸収され、血液によって胃の壁細胞に運ばれプロトンポンプの働きを阻害することにより胃酸分泌を強力に抑制する。

国内外においてヒト用医薬品として使用されているが、国内では、1991年に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群に関する効能・効果について承認された後、2000年に逆流性食道炎の維持療法、2002年にヘリコバクター・ピロリの除菌の補助についての効能・効果が追加承認されている。

動物におけるオメプラゾールを主剤とする製剤は、馬の胃潰瘍治療薬として24カ国で承認されている（2005年11月現在）が、国内では承認されていない。馬における吸収や作用経路は明らかとされていないが、おそらくヒトと同様の作用機序によると考えられる。

オメプラゾール製剤の効能・効果は、各国共通で胃潰瘍の治療及び再発予防であり、米国及びイギリスにおける用法及び用量は、胃潰瘍の治療では4 mg/kg 体重/日を1日1回28日間経口投与であるが、胃潰瘍の再発・悪化防止では1~2 mg/kg 体重/日を28~30日間経口投与となっている。残留基準については、イギリスを含むEU加盟国では設定する必要はないと結論付けており、1日の休薬期間が設定されている。なお、米国及びオーストラリアでは馬は食用動物とみなされないため、馬に関する残留基準及び休薬期間は設定されていない。

今般、オメプラゾールを主剤とする製剤の承認申請が行われたことから、厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価の要請がされた。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（馬、単回経口・静脈内）（参照2）

雌馬（スタンダードブレッド種2頭及びサラブレッド種4頭、8~18歳齢、3頭/群）を用いて、単回静脈内投与（グリセロールに溶解させた25 mg/mL オメプラゾールを0.5 mg/kg 体重）及び単回経口投与（オメプラゾールペースト剤<sup>1</sup>を1.76 g/頭）試験を実施した。試験は14日間間隔の交差試験とし、血液及び尿を経時的に採取し、薬物動態について検討した。採血は、投与前、静脈内投与直後（1~2分以内）、静脈内投与約5、10、20、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165、180、240、300、360、480分後に実施した。採尿は、投与前、投与8時間後までは1時間毎、及び投与24、48、72時間後に実施され、投与前、投与2、4、6、8、24、48、72時間後の尿についてはTLC及びGC/MSに供された。

薬物動態パラメーターの推定値を静脈内投与した被験動物6頭中5頭<sup>2</sup>のデータから算出した結果を表1に示した。

また、尿サンプルのTLC分析結果を表2に示した。

<sup>1</sup> 最終製剤と同一ではないが類似の製剤。8 mL中に有効成分としてオメプラゾール1.76 g（22%w/w）を含有

<sup>2</sup> 1頭のデータは血管以外の部位での吸収を示していたため、薬物動態解析には用いられなかった。

表 1 薬物動態パラメーター

全身クリアランス (mL/min/kg)	定常状態での分布容積 (mL/kg)	経口ペースト剤の 生物学的利用率 (%)
6.99~13.15 (中央値 : 7.67)	248.3~478.1 (中央値 : 342.9)	4.1~12.7 (中央値 : 10.5)

表 2 尿中における静脈内投与後及び経口投与後の TLC 結果

時間	供試馬番号											
	静脈内投与						経口投与					
	#1	#52	#81	#11	#36	#77	#1	#52	#81	#11	#36	#77
投与前	+ <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NC	-
2	NC	NC	+	+	+	+	+	NC	+	NC	+	+
3	/	/	/	/	/	/	NC	NC	NC	+	NC	NC
4	NC	NC	+	+	+	+	+	+	NC	+	+	+
6	NC	NC	NC	+	+	+	NC	NC	NC	+	NC	NC
7	+	+	+	NC	NC	NC	/	/	/	/	/	/
8	NC	NC	NC	+	+	+	NC	NC	NC	+	+	NC
24	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ : 陽性、- : 陰性、NC : 採取せず、■ : GC/MS に選択したサンプル

静脈内投与後、オメプラゾール類縁体は、投与 24 時間後に採取した尿で、6 頭中 5 頭から検出された。#52 の動物では投与 7 時間後に採取した尿中にオメプラゾール類縁体が認められたが、投与 24 時間後に採取した尿からは検出されなかった。経口投与後のオメプラゾール類縁体は、投与 24 時間後に採取したすべての尿試料において検出された。投与 48 時間後には、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても全て陰性となった。

GC/MS 分析の結果、TLC 分析で陽性を示した尿試料は、オメプラゾール類縁体と推定される 2 種類の物質、ヒドロキシオメプラゾール代謝物及び O-デスメチルオメプラゾール代謝物の特性を示した。

## (2) 薬物動態試験 (馬、反復経口) (参照 3)

雌馬 (スタンダードブレッド種 2 頭及びサラブレッド種 4 頭、8~18 歳齢、3 頭/群) を用いて、22 %w/w オメプラゾールペースト剤 8 mL の 1 日 1 回 21 日間反復経口投与 (オメプラゾールとして 1.76 g/頭/日) 試験を実施した。被験動物からは投与前、最終投与 1、2、3、4、5 日後に尿を採取し、TLC、ELISA、FPIA により分析して、オメプラゾール反復経口投与後のクリアランス及び尿

<sup>3</sup> オメプラゾールではない類似物質の影響による陽性



中オメプラゾールの検出期間を検討した。

最終投与 1 日後に採取したすべての尿試料の TLC 分析において、オメプラゾール類縁体は陽性であったが、最終投与 2 日後以降に採取された尿においてはすべて陰性であった。

ELISA 及び FPIA による分析ではいずれも陽性の結果は認められなかった。

### (3) 摂食時及び絶食時の生物学的利用率の比較 (馬、単回経口) (参照 4)

サラブレッド種馬 (雌及び去勢雄各 6 頭、6~9 歳齢、6 頭/群) を用いて絶食中と摂食中にオメプラゾールペースト剤の経口投与 (約 4.5 mg/kg 体重/日) 試験を実施した。絶食時と摂食時の投与は 7 日間間隔で表 3 のように割付を交換した。試験第 1 日及び試験第 8 日に各被験馬から、経時的 (投与前、投与直後、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、9 時間後) に血漿を採取し、オメプラゾール濃度を HPLC により測定した。

表 3 試験設定

試験群	被験物質	投与時期	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与 経路	動物 数
1	オメプラゾール ペースト剤	試験第 1 日 (絶食時：投与前 17 時間、投与後 6 時間絶食中)	4.5	経口	6 頭
		試験第 8 日 (摂食時：飼料摂取中)			
2	オメプラゾール ペースト剤	試験第 1 日 (摂食時：飼料摂取中)	4.5	経口	6 頭
		試験第 8 日 (絶食時：投与前 17 時間、投与後 6 時間絶食中)			

平均血漿中オメプラゾール濃度を表 4 に示した。

AUC は、オメプラゾールを摂食馬に投与した時より絶食馬に投与した時の方が、有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。生物学的利用率の幾何平均は、絶食時で 10.9 %、摂食時で 4.0 %であった。

表 4 平均血漿中オメプラゾール濃度 (ng/mL)

	投与後時間 (時間)											
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	9
絶食時	0	88.63	119.84	126.22	119.97	118.47	111.21	94.09	83.96	63.42	52.27	27.55
摂食時	0	128.98	126.04	105.60	82.36	44.76	32.07	21.57	15.61	9.25	7.44	0.65

#### (4) 薬物動態試験 (馬、反復経口・静脈内) (参照 5)

交配種ポニー (12 歳齢以下、雄 10 頭、雌 9 頭) を用いて  $^3\text{H}$  標識オメプラゾールの 7 日間経口投与 (1.0 mg/kg 体重/日) 及び静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重/日) 試験を実施した。経時的 (初回投与及び最終投与 0.033、0.125、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 時間後及び剖検まで 24 時間毎) に採血し、1 日目の投与後の吸収、分布、代謝及び排泄と 7 日間投与後の蓄積性について検討した。さらに、可食部組織における放射活性濃度を測定し、選択した組織に残留した主要放射性物質の性質について明らかにした。

表 5 試験設定

群	試験内容	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	供試頭数	最終投与後から と殺までの時間
A	排泄/薬物動態	静脈内	0.5	3	24、72、168 時間
B	排泄/薬物動態	経口	1.0	4	168 時間
C	組織分布	経口	1.0	4	1 時間
D	組織分布	経口	1.0	4	24 時間
E	組織分布	経口	1.0	4	72 時間

##### ① 薬物動態 (静脈内投与)

1 日目の静脈内投与後における血漿中放射活性濃度は指数関数的に急速に低下し、見かけの  $T_{1/2}$  (おそらく  $\alpha$  相) は、雄で 1.27 及び 1.78 時間、雌で 3.45 時間であった。オメプラゾール及びその代謝物のクリアランスは非常に速やかで、血漿中放射活性濃度は投与後 24 時間以内に検出限界 (数値不明) 未満となった。 $AUC_{0-t}$  は雄で 1.472 及び 1.654  $\mu\text{g}$  相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.381  $\mu\text{g}$  相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、対応する  $AUC_{0-\infty}$  は雄で 1.494 及び 1.700  $\mu\text{g}$  相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.381  $\mu\text{g}$  相当量 $\cdot\text{h/mL}$  であった。血漿中放射活性のクリアランスは雄で 5.590 及び 4.894  $\text{mL/min/kg}$ 、雌で 6.062  $\text{mL/min/kg}$  であった。分布容積は、雄で 0.61 及び 0.76  $\text{L/kg}$ 、雌で 1.81  $\text{L/kg}$  であった。

また、投与 2 日から投与 7 日後の血漿中放射活性濃度を測定した結果、おそらく投与 6 日後には定常状態に達していることが示唆された。

7 日間静脈内投与後における血漿中放射活性濃度は多重指数関数的に急速に低下し、見かけの  $T_{1/2}$  (おそらく  $\beta$  相) は、雄で 80.17 及び 30.73 時間、雌では 122.4 時間であった。投与間隔間の  $AUC_{0-\tau}$  は雄で 1.539 及び 1.893  $\mu\text{g}$  相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.847  $\mu\text{g}$  相当量 $\cdot\text{h/mL}$  であった。

1 日目及び 7 日間静脈内投与後のオメプラゾールの薬物動態パラメーターを表 6 に示した。1 日目投与と 7 日間投与による差異は認められなかった。

表 6 1 日目及び 7 日間静脈内投与後のオメプラゾールの薬物動態パラメーター

馬番号	静脈内投与群					
	クリアランス (mL/min/kg)		T <sub>1/2</sub> β (時間)		AUC (nmol·h/L) *	
	1 日目	7 日間	1 日目	7 日間	1 日目	7 日間
101M	—**	17.6	—**	0.52	—**	1,330
102F	12.8	13.9	1.1	0.41	1,820	1,670
103M	12.6	18.3	0.88	0.42	1,850	1,280
平均	12.7	16.6	0.99	0.45	1,840	1,430

\* : <sup>3</sup>H オメプラゾール初回投与後に測定可能であった最終時点

\*\* : 被験動物の 1 頭 (雄) の血漿濃度プロファイルは被験物質の一部または全部が皮下に投与されたことを示す吸収相を示したためそのデータは除外した。

## ② 薬物動態 (経口投与)

1 日目の経口投与後の血漿中放射活性 C<sub>max</sub> は雄で投与 1 時間後に 1.000 及び 1.264 µg 相当量/mL、雌で投与 1 時間後に 0.533 及び 0.792 µg 相当量/mL であった。血漿中放射活性濃度はその後雌雄とも 2 相性に急速に低下し、投与 24 時間後には 4 例中 1 例が検出限界 (数値不明) 未満、他 3 例は検出限界付近の値を示した。見かけの T<sub>1/2</sub> (おそらく α 相) は、雄で 5.79 及び 2.59 時間、雌で 8.09 及び 9.99 時間であった。AUC<sub>0-t</sub> は雄で 2.093 及び 3.037 µg 相当量·h/mL、雌では 1.904 及び 2.112 µg 相当量·h/mL で、対応する AUC<sub>0-∞</sub> は雄で 2.159 及び 3.111 µg 相当量·h/mL、雌で 1.977 及び 2.256 µg 相当量·h/mL であった。血漿中放射活性のクリアランスは雄で 8.446 及び 5.384 mL/min/kg、雌で 8.374 及び 7.361 mL/min/kg であった。分布容積は、雄で 4.22 及び 1.20 L/kg、雌で 5.85 及び 6.35 L/kg であった。

また、投与 2 日から投与 7 日後の血漿中放射活性濃度を測定した結果、おそらく投与 4 日後には定常状態に達していることが示唆された。

7 日間経口投与後の血漿中放射活性 C<sub>max</sub> は、雌雄いずれも最終投与 0.5~1 時間後に雄で 0.930 及び 2.041 µg 相当量/mL、雌で 1.181 及び 0.866 µg 相当量/mL が認められた。

1 日目及び 7 日間経口投与後のオメプラゾールの薬物動態パラメーターを表 7 に示した。1 日目投与と 7 日間投与による差異は認められなかった。

表 7 単回及び 7 日間経口投与後のオメプラゾールの薬物動態パラメーター

馬番号	経口投与群							
	C <sub>max</sub> (nmol/L)		T <sub>max</sub> (時間)		T <sub>1/2</sub> β (時間)		AUC (nmol·h/L)	
	1 日目	7 日間	1 日目	7 日間	1 日目	7 日間	1 日目	7 日間
201M	234	253	1	1.00	0.71	0.69	310	379
202M	771	1,620	1	0.50	0.65	0.63	1,360	1,690

203F	263	454	1	0.50	0.91	0.45	498	432
204F	328	375	1	1.00	0.78	1.0	510	516
平均	399	676	1	0.75	0.76	0.69	670	754

### ③ 排泄

静脈内投与及び経口投与後の排泄率を表 8 に示した。両投与経路において排泄速度及び排泄経路に大きな差異は認められなかった。

表 8 静脈内及び経口投与後に回収された総放射活性 (%)

投与経路	静脈内			経口			
馬番号	101M	102F	103M	201M	202M	203F	204F
最終投与後時間	168 時間	72 時間	24 時間	168 時間			
糞	42.42	34.09	36.11	37.65	35.79	48.63	39.37
尿	47.27	54.74	50.96	52.14	61.00	42.70	50.54
ケージ洗浄物	0.984	0.635	1.633	0.606	1.025	0.774	3.015
合計	90.67	89.49	88.70	90.40	97.81	92.09	92.93

### ④ 組織分布

7 日間静脈内投与 24、72、168 時間後の組織中放射活性濃度は肝臓においてそれぞれ 0.152、0.132、0.065  $\mu\text{g}$  相当量/g であった。腎臓の残留濃度は全例で肝臓より低く、時間とともに低下した。投与 24 時間後の筋肉内濃度は肝臓及び腎臓より低く、投与 72 及び 168 時間後ではすべての組織でオメプラゾールは認められなかった。

7 日間経口投与後の各組織の放射活性濃度は、最終投与 1 時間後が最も高く、腎臓で 4.575~7.762  $\mu\text{g}$  相当量/g、肝臓で 2.792~3.885  $\mu\text{g}$  相当量/g、筋肉で約 0.2  $\mu\text{g}$  相当量/g であった。その後急速に減少し、最終投与 24 時間後にはすべての組織で最終投与 1 時間後の値より低く（肝臓で 0.2~0.4  $\mu\text{g}$  相当量/g、腎臓で 0.08  $\mu\text{g}$  相当量/g、筋肉で 0.02  $\mu\text{g}$  相当量/g）なり、最終投与 72、168 時間後にさらに低くなった。最終投与 168 時間後の放射活性濃度は肝臓で 0.109~0.197  $\mu\text{g}$  相当量/g、腎臓で約 0.02~0.03  $\mu\text{g}$  相当量/g となり、筋肉中放射活性濃度は 4 頭中 3 頭が約 0.01  $\mu\text{g}$  相当量/g で残りは検出限界（数値不明）未満であった。放射活性の分布に性差はなく、組織中放射活性濃度は各と殺時点において各組織で非常に類似していた。

### ⑤ 代謝物

被験動物の尿、糞、組織を HPLC により分析した結果、性差や投与経路間に代謝物プロファイルの顕著な差は認められなかった。

尿、糞、組織における暫定同定結果を表 9 に示した。

表 9 尿、糞、組織の HPLC 結果

試料	暫定同定結果
尿	オメプラゾール（静脈内投与の 1 頭のみから検出された。）、 代謝物 J、代謝物 G、代謝物 C、代謝物 H、 代謝物 E、代謝物 I、代謝物 D、代謝物 F
糞	還元型オメプラゾール、代謝物 H
組織	肝臓：還元型オメプラゾール、代謝物 J、代謝物 E、 代謝物 I、代謝物 H、代謝物 F 腎臓：代謝物 J、還元型オメプラゾール、代謝物 F、 代謝物 H、代謝物 E、代謝物 I 筋肉：還元型オメプラゾール、代謝物 J、代謝物 E、 代謝物 I、代謝物 H、代謝物 F 脂肪：還元型オメプラゾール、代謝物 J、代謝物 E、 代謝物 I、代謝物 H、代謝物 F

(5) 各動物種におけるオメプラゾールの代謝（マウス、ラット、イヌ、ヒト及び馬）（参照 6）

オメプラゾールの代謝がマウス、ラット、イヌ、ヒト及び馬で検討されている。各動物種の代謝を表 10 に示した。

表 10 各動物種の代謝

動物種		マウス	ラット	イヌ	ヒト	馬
排泄率 (%)	尿	55.5±8.5	43.3±4.7	38.0±2.8	約 80	51.6
	糞	28.1±8.9	49.1±7.1	55.1±4.5	約 20	40.36
未変化体排泄率 (%) (尿)		—	0.1 未満	0.1 未満	0	0
主要代謝物 (尿)		代謝物 A 代謝物 B	脂肪ヒドロキシ オメプラゾール	芳香ヒドロキシ オメプラゾール	ヒドロキシ オメプラゾール  ヒドロキシ オメプラゾール が酸化された カルボン酸	脱メチル化 オメプラゾール スルフィドの グルクロン酸抱合物 ヒドロキシ化 オメプラゾール スルフィドの グルクロン酸抱合物

オメプラゾールの代謝パターンは動物種間（マウス、ラット、イヌ及びヒト）で質的に同じであると考えられている。マウス、ラット及びイヌの代謝パターンで差が認められたのは主に量的な点であった。すべての動物種で量的な差はあるが、オメプラゾールは以下のように代謝される。

- ① ベンズイミダゾールの 6 位の芳香族ヒドロキシル化（その後グルクロン酸化）
- ② メトキシ基のいずれかの O-脱アルキル化（その後ベンズイミダゾール環についた水酸基の硫酸エステル生成）
- ③ 5-ピリジンメチル基の脂肪族ヒドロキシル化の後、得られたアルコールが対応するカルボン酸に酸化
- ④ スルホキシドがスルフィドに還元あるいはスルホキシドがスルホンに酸化

また、ヒトにおける尿中の主要な 2 種類の代謝物は、ピリジン環の 5-メチル基のヒドロキシル化（ヒドロキシオメプラゾール）とこの代謝物がさらに酸化されたカルボン酸であり、イヌやマウスの代謝経路と同様であった。ラット排泄量の約 50 %及びイヌ排泄量の約 70 %を構成する 7 つの主要代謝物が科学的に同定されている。イヌにおける主要代謝経路は芳香族ヒドロキシル化とグルクロニド形成であり、ラットにおいては脂肪族ヒドロキシル化とそれに続く酸化がより顕著であるが両経路は両動物種に認められた。マウスにおいては、代謝物 A（オメプラゾールスルホン）及び代謝物 B（オメプラゾールスルフィド）が主要代謝物であった。これらは投与 30 分以内にピークとなり、それぞれオメプラゾールの 25~67 %及び 2~9 %の濃度となる。代謝物 A の半減期は約 10 分であるのに対して代謝物 B の半減期はより長く 2 時間以上の終末半減期を有するが、ラット及びヒトで 7 日間投与後に蓄積性はなく、イヌに 7 年間毎日投与した後でも薬力学的な動態に変化は認めなかったとされている。

## 2. 残留試験（馬）（参照 7、8）

サラブレッド種馬（3~7 歳齢、雄・雌・去勢雄、412~509 kg、3 頭/群、1 頭/対照群）を用いて、本製剤の 1 日 1 回 28 日間連続経口投与（0、4 mg/kg 体重/日）試験を実施した。

最終投与 1、3 及び 5 日後に各 3 頭より筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸について試料を採取し、HPLC・質量分析法により組織内の残留性について検討した。

最終投与 1 日後の小腸において 3 例中 1 例でオメプラゾールが検出されたが（0.028 µg/g）、その他はいずれの時点においても定量限界（0.005 µg/g）未満であった。また、同一個体の脂肪、腎臓及び筋肉から検出限界（0.002 µg/g）以上定量限界未満の微量が検出された。（参照 7）

サラブレッド種馬（3~14 歳齢、雄及び去勢雄、463~545 kg、3 頭/群、1 頭/対照群）を用いて、本製剤の 1 日 1 回 28 日間連続経口投与（0、4 mg/kg 体重/日）試験を実施した。

最終投与 1、3 及び 5 日後に各 3 頭より筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸について試料を採取し、HPLC・質量分析法により組織内の残留性について検討した。

いずれの時点においても、各組織のオメプラゾールは定量限界（0.005 µg/g）未満であった。しかし、最終投与 1 日後の腎臓 1 例からのみ検出限界（0.002

μg/g) 以上であるが定量限界未満の微量が検出された。(参照 8)

### 3. 急性毒性試験 (参照 9,10)

ICR 系マウス及び SD 系ラットを用いてオメプラゾールに対する経口、皮下、腹腔内あるいは静脈内投与による急性毒性試験を実施した。それぞれの動物種、投与経路における LD<sub>50</sub> は表 11 のとおりである。

表 11 マウス及びラットにおけるオメプラゾールの LD<sub>50</sub>

動物種	系統	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
			雄	雌
マウス	ICR	経口	>4,000	>4,000
		皮下	>100	>100
		腹腔内	>100	>100
		静脈内	>50	>50
ラット	SD	経口	2,210	2,638
		皮下	>100	>100
		腹腔内	>100	>100
		静脈内	>50	>50

死亡例は経口投与のみにみられ、マウスでは雄の 2,314 mg/kg 体重以上及び雌の 3,333 mg/kg 体重以上で、ラットでは雌雄の 1,339 mg/kg 体重以上で認められ、自発運動の低下、眼瞼下垂、腹臥/うずくまり姿勢あるいは呼吸緩徐などの症状が認められた。剖検所見では、経口投与の死亡例でマウス、ラットともに胃及び小腸内に被験物質の色調と考えられる灰白色から黒紫色あるいは赤褐色の内容物がみられ、ラットには組織学的に回腸下部から盲腸にかけて粘膜表層部のうっ血ないし部分的出血、粘膜下組織への好中球の浸潤が認められた。

一方、EMA の SUMMARY REPORT にもマウス及びラットを用いたオメプラゾールの経口急性毒性試験結果が記載されている。LD<sub>50</sub> は、雄マウスでは 1,520 mg/kg 体重、雌マウスにおいては 1,380 mg/kg 体重であった。また、雄ラットでは 5,010 mg/kg 体重以下であり、雌ラットでは 3,320 mg/kg 体重であった。死亡例は投与 1 及び 2 日後以内に認められ、また生存動物のほとんどは無症状であった。得られた毒性症候は、活動低下、体温及び呼吸低下、痙攣、振戦であった。

### 4. 亜急性毒性試験

#### (1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 11)

SD 系ラット (5 週齢、雌雄各 16 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、8、32、125、500 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 12 のとおりであった。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態の観察では、32 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤褐色尿の排泄と投与直後に一過性の咀嚼様運動、グルーミング様動作及び流涎が認められた。また、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で投与直後に一過性の不穏状態が認められた。

体重では、500 mg/kg 体重/日投与群で、雄は投与 1 週間後から、雌は投与 4 週間後から投与終了まで増加抑制が認められた。

摂餌量及び飲水量では、投与に起因する影響は認められなかった。

尿検査では、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で投与 5 週間後及び雌で投与 13 週後に尿の赤褐色化が認められた。

血液学的検査では、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht の低下、雄で MCV、MCH 及び好酸球比率の低下、雌で MCHC の低下が認められた。125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で網状赤血球比率の上昇が認められた。

血液生化学的検査では、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌で T.Chol 及びリン脂質の上昇が認められた。また、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で鉄の低下が認められた。

眼科学的検査及び剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胃の比重量<sup>4</sup>の増加、雌で胃の絶対及び比重量の増加が認められた。32 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、雌で腎臓の比重量の増加が認められた。125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の比重量の増加、肺の絶対及び比重量の増加、雌で甲状腺及び肺の比重量の増加、肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胸腺の絶対及び比重量の減少、雄で甲状腺の絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 32 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化が認められた。また、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃底腺領域に ECL 細胞の増加が認められ、胃重量の増加も同時に認められていることから、血中ガストリン濃度の上昇が関与していると推察された。腎臓では 32 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で尿細管上皮の明調化が、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿細管内に褐色の結晶様物質が認められた。副腎では、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で球状帯細胞の腫大及び明調化が認められた。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃の比重量の増加、胃底腺領域に ELC 細胞の増加、副腎の球状帯細胞の腫大及び明調化、雄で胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化、雌で胃の絶対重量の増加が認められたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は、雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると

---

<sup>4</sup> 体重比重量のことを比重量という。以下同様。



考えられた。

表 12 13 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
500	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht の低下</li> <li>・ MCV、MCH 及び好酸球比率の低下</li> <li>・ 鉄の低下</li> <li>・ 胸腺の絶対及び比重量の減少、甲状腺の絶対及び比重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht の低下</li> <li>・ MCHC の低下</li> <li>・ T.Chol 及びリン脂質の上昇</li> <li>・ 鉄の低下</li> <li>・ 胸腺の絶対及び比重量の減少</li> </ul>
125 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一過性の不穏状態</li> <li>・ 尿の赤褐色化</li> <li>・ 網状赤血球比率の上昇</li> <li>・ T.Chol 及びリン脂質の上昇</li> <li>・ 腎臓の比重量の増加、肺の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 尿細管内に褐色の結晶様物質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一過性の不穏状態</li> <li>・ 尿の赤褐色化</li> <li>・ 甲状腺及び肺の比重量の増加、肝臓の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 腎臓の尿細管上皮の明調化</li> <li>・ 尿細管内に褐色の結晶様物質</li> </ul>
32 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 赤褐色尿の排泄</li> <li>・ 一過性の咀嚼様運動</li> <li>・ グルーミング様動作</li> <li>・ 流涎</li> <li>・ 肝臓の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 腎臓の尿細管上皮の明調化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 赤褐色尿の排泄</li> <li>・ 一過性の咀嚼様運動</li> <li>・ グルーミング様動作</li> <li>・ 流涎</li> <li>・ 腎臓の比重量の増加</li> <li>・ 胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化</li> </ul>
8 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃の比重量の増加</li> <li>・ 胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化</li> <li>・ 胃底腺領域に ECL 細胞の増加</li> <li>・ 副腎の球状帯細胞の腫大及び明調化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 胃底腺領域に ECL 細胞の増加</li> <li>・ 副腎の球状帯細胞の腫大及び明調化</li> </ul>

## (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）（参照 12）

SD 系ラット（2ヶ月齢、雌雄各 50 匹/群）を用いた強制経口投与（0、13.8、43.1、138、414 mg/kg 体重/日）による 3ヶ月間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 13 のとおりであった。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態の観察では、投与後 1ヶ月で 138 及び 414 mg/kg 体重/日投与群の数匹に投与に関連した刺激に伴う症候が認められた。

体重及び摂餌量では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、13.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で MCHC 及び Hb の低下、138 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でナトリウムの増加、雌で TP の増加、クロライドの低下及び A/G 比の低下、414 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Glu 濃度の低下、雄では PCV 及び RBC の低下が認められた。

ホルモン分析では、138 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T3 の減少、414 mg/kg 体重/日投与群の雄で TSH の増加が認められた。

臓器重量では、43.1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で甲状腺の比重量の増加、138 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎臓の絶対及び比重量の増加、雄では肝臓の絶対及び比重量の増加、胸腺の比重量の減少、雌で胸腺の絶対及び比重量の減少、甲状腺の絶対重量の増加が認められた。414 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺の絶対及び比重量の増加、胸腺の絶対重量の減少、雌で肝臓の絶対及び比重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化が高率にすべての投与群の雌及び 43.1 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に発生していた。414 mg/kg 体重/日投与群の雌雄数例で胸腺の萎縮が認められ、前・腺胃境界縁の扁平上皮の角質増殖が促進される傾向が認められた。

本試験において、13.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化、雄で MCHC 及び Hb の低下が認められたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は、雌雄とも 13.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 13 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
414	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu 濃度の低下</li> <li>・ PCV 及び RBC の低下</li> <li>・ TSH の増加</li> <li>・ 胸腺の絶対重量の減少、甲状腺の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 胸腺の萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu 濃度の低下</li> <li>・ 肝臓の絶対及び比重量の減少</li> <li>・ 胸腺の萎縮</li> </ul>
138 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ナトリウムの増加</li> <li>・ T3 の減少</li> <li>・ 腎臓の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 胸腺の比重量の減少</li> <li>・ 肝臓の絶対及び比重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP の増加</li> <li>・ クロライドの低下</li> <li>・ A/G 比の低下</li> <li>・ T3 の減少</li> <li>・ 腎臓の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 胸腺の絶対及び比重量の減少</li> <li>・ 甲状腺の絶対重量の増加</li> </ul>
43.1 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺の比重量の増加</li> </ul>
13.8 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 及び Hb の低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化</li> </ul>

### (3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 13)

ビーグル犬 (6 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、0.5、5、50 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 14 のとおりであった。また、各群 2 匹の 13 週間回復群を別に設けて観察と検査を行った。

5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が投与 44 日後に回腸捻転による腸閉塞により死亡した。その他に投与に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

一般状態の観察では、5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与 1~2 週間後に散発的なよろめき歩行及び嘔吐が認められた。50 mg/kg 体重/日投与群の投与 1~2 時間後に雌雄でよろめき歩行、散発的な嘔吐及び振戦、雌で流涎が認められた。回復期間中は投与群に異常は認められなかった。

体重及び摂餌量に影響はみられなかった。

飲水量では、5 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 2、7、8、10、11 週後に、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与 1~4、7、9、12、13 週後に有意な減少が認められたが、用量依存性は認められず、投与との関連性は不明であった。

尿検査、血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与 5~13 週後に T.Chol が有意な増加ないし増加傾向が認められた。この変化は回復期間 7 週間後には低下したことから、回復可能な軽度な変化と考えられた。

臓器重量では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、50 mg/kg 体重/日投与群の雌の胃で比重量の増加が認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の胃重量の変化は剖検及び病理組織学的検査で異常が認められず、正常範囲内の変化であるとみなされることから、投与に起因する影響ではないと考えられた。

剖検では、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胃の肥大、雌雄で胃の粘膜皺襞の肥厚及び粘膜皺の数の増加が認められた。また、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で胃の肥大が認められた。

病理組織学的検査では、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃底腺における主細胞の減少、腺底部の腺細胞の散在性の変性壊死、腺底部の好酸性顆粒細胞の出現、腺底部粘膜固有層にびまん性の浮腫及び炎症細胞浸潤が認められた。これらは回復期間終了後の検査所見では認められなかったことから回復可能な変化であると考えられた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でよろめき歩行、嘔吐、胃の粘膜皺襞の肥厚及び粘膜皺数の増加、胃底腺の主細胞の減少、胃底部の腺細胞の散在性の変性壊死、腺底部の好酸性顆粒細胞の出現、腺底部粘膜固有層の浮腫及び炎症細胞浸潤、雄で胃の肥大が認められたことから、NOAEL は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 14 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
50	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦</li> <li>・ T.Chol の増加ないし増加傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦、流涎</li> <li>・ T.Chol の増加ないし増加傾向</li> <li>・ 胃の比重量の増加</li> <li>・ 胃の肥大</li> </ul>
5 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ よろめき歩行、嘔吐</li> <li>・ 胃の肥大あるいは胃の粘膜皺襞の肥厚と粘膜皺数の増加</li> <li>・ 胃底腺の主細胞の減少</li> <li>・ 腺底部の腺細胞の散在性の変性壊死</li> <li>・ 腺底部の好酸性顆粒細胞の出現</li> <li>・ 腺底部粘膜固有層にびまん性の浮腫及び炎症細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡（回腸捻転による腸閉塞、50mg/kg 体重/日投与群を除く）</li> <li>・ よろめき歩行、嘔吐</li> <li>・ 胃の粘膜皺襞の肥厚と粘膜皺数の増加</li> <li>・ 胃底腺の主細胞の減少</li> <li>・ 腺底部の腺細胞の散在性の変性壊死</li> <li>・ 腺底部の好酸性顆粒細胞の出現</li> <li>・ 腺底部粘膜固有層にびまん性の浮腫及び炎症細胞浸潤</li> </ul>
0.5	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （４）３ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）（参照 14）

ビーグル犬（9~13 ヶ月齢、雌雄各 2 匹/群）を用いた強制経口投与（0、1、5.5、27.6、138 mg/kg 体重/日）による 3 ヶ月間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 15 のとおりであった。

一般状態の観察では、5.5 mg/kg 体重/日以上投与群で嘔吐が認められており、138 mg/kg 体重/日投与群の投与後 1 週で最も多く嘔吐が認められた。

体重、摂餌量、直腸温、心電図及び眼科的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

オメプラゾール血漿中濃度では、投与 24 時間後におけるオメプラゾールの蓄積性は認められなかった。

血液学的検査では、138 mg/kg 体重/日投与群の雌で PCV、雄で TP のわずかな減少が認められた。また、TP のわずかな減少が 27.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた。

T4 及び T3 については、138 mg/kg 体重/日投与群で投与 83~84 日後に T3 の血漿中濃度がわずかに減少した。

臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、5.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でわずかな胃底粘膜の萎縮が認められた。この変化では胃小窩の萎縮によるものであり、壁細胞の変化は認められなかった。

本試験において、5.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でわずかな胃底粘膜の

萎縮、雌で嘔吐が認められたことから、NOAEL は、雌雄ともに 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 15 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
138	・ TP のわずかな減少	・ PCV のわずかな減少
	・ 血漿中 T3 濃度の減少（雌雄不明）	
27.6 以上	・ 嘔吐	・ TP のわずかな減少
5.5 以上	・ わずかな胃底粘膜の萎縮	・ 嘔吐 ・ わずかな胃底粘膜の萎縮
1	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （5）3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、回復試験）（参照 15）

ビーグル犬（7ヶ月齢、雌雄各2匹/群）を用いた強制経口投与（0、138 mg/kg 体重/日）による3ヶ月間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。また、3ヶ月間回復群を別に設けて観察と検査を行った。

一般状態の観察では、投与群では投与後の嘔吐の頻度が増加し、下痢及び軟便が対照群と比較して頻繁に観察された。また、投与1ヵ月後から終了時まで不規則に振戦が認められ、不随意の頭部の振動として発現した。

摂餌量では、一般状態の悪化した雄1頭で、投与56~63日にわずかな摂餌量の減少が認められた。

体重及び直腸温では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、投与群の雌雄でPCV、Hb濃度、雄でRBCのわずかな減少が認められた。

臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与群の雌雄で中程度の胃底粘膜の萎縮性変化が認められたが、この変化では胃小窩の主細胞の大きさの減少が認められる一方で壁細胞は良好に保持されていた。胃小窩の崩壊は対照群でも少数認められたが、投与群でより頻繁に認められた。リンパ球主体の白血球浸潤が粘膜固有層に軽度びまん性あるいは限局性に認められた。また、肥厚による皺襞形成が雌1例で認められた。

回復群において、投与に関連した一般状態及び血液学的検査値は回復が認められたが、病理学的検査において主細胞の変化は完全に回復したものの、雌雄で粘膜固有層のわずかな線維化及び雄で皺襞形成は残存していた。

本試験において、138 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、振戦、頭部の振動、PCV 及び Hb のわずかな減少、胃底粘膜の萎縮性変化、雄では摂餌量の減少、RBC のわずかな減少、雌では粘膜固有層におけるリンパ球主体の白血球浸潤、肥厚による皺襞形成が認められたことから、NOAEL は求められ

なかった。

表 16 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、回復試験）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
138	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、振戦、頭部の振動</li> <li>・摂餌量の減少（一般状態が悪化した1例）</li> <li>・PCV、Hb 及び RBC のわずかな減少</li> <li>・胃底粘膜の萎縮性変化</li> <li>・胃の粘膜固有層におけるリンパ球主体の白血球浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、振戦、頭部の振動</li> <li>・PCV 及び Hb のわずかな減少</li> <li>・胃底粘膜の萎縮性変化</li> <li>・胃の粘膜固有層におけるリンパ球主体の白血球浸潤、肥厚による皺襞形成</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢及び軟便（雌雄不明）</li> <li>・胃小窩の崩壊（雌雄不明）</li> </ul>	
138（回復群）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃の粘膜固有層のわずかな線維化及び皺襞形成の残存</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃の粘膜固有層の僅かな線維化</li> </ul>

## 5. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）（参照 16、17）

ビーグル犬（8~13ヶ月齢、雌雄各5匹/群）を用いた強制経口投与（0、0.7、5.5、28 mg/kg 体重/日）による1年間慢性毒性試験で認められた毒性所見は表 17 のとおりであった。また、28 mg/kg 体重/日投与群について4ヶ月間回復群を別に設けて検査を行った。

一般状態の観察では、28 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐数の増加傾向が認められた。

体重、摂餌量、直腸温、心電図及び眼科学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、28 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALT の軽度な増加傾向が認められたが、回復期間中に低下した。

尿検査では、28 mg/kg 体重/日投与群の投与38週後の雄及び投与51週後（投与終了時）の雌雄で尿の浸透圧に軽度の上昇が認められた。

血液学的検査及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、5.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃粘膜の肥厚性の皺襞形成が認められた。なお、胃粘膜の変化は回復群においても残存していた。

病理組織学的検査では、28 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胃底粘膜における主細胞の萎縮が認められた。また、5.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃粘膜の肥厚性の皺襞形成が認められた。回復群の雌雄において主細胞の変化は認められなかったが、胃粘膜の肥厚性の皺襞形成及び固有層の線維化は残

存した。(参照 16)

オメプラゾールの長期投与により二次的な高ガストリン血症誘発に伴い内分泌性の ECL 細胞数の増加が報告されていることから、本試験において胃底の ECL 細胞に及ぼす影響が検討された。その結果、28 mg/kg 体重/日投与群で胃底粘膜の単位面積当たり ECL 細胞数の有意な増加が認められた。4 ヶ月間の休薬期間後、ECL 細胞数は軽度に減少したが、対照群との間には依然として有意差が認められた。(参照 17)

本試験において、5.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃粘膜の肥厚性の皺襞形成が認められたことから、NOAEL は、雌雄ともに 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 16)

表 17 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
28	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT の軽度な増加傾向</li> <li>・ 尿の浸透圧の軽度の上昇</li> <li>・ 胃底粘膜における主細胞の萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT の軽度な増加傾向</li> <li>・ 尿の浸透圧の軽度の上昇</li> <li>・ 胃底粘膜における主細胞の萎縮</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐数の増加傾向 (雌雄合計)</li> <li>・ 胃底粘膜の単位面積当たり ECL 細胞数の増加 (雌雄合計)</li> </ul>	
5.5 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃粘膜の肥厚性の皺襞形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃粘膜の肥厚性の皺襞形成</li> </ul>
0.7	毒性所見なし	毒性所見なし
28 (回復群)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃粘膜の肥厚性の皺襞形成の残存</li> <li>・ 胃の粘膜固有層の線維化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃粘膜の肥厚性の皺襞形成の残存</li> <li>・ 胃の粘膜固有層の線維化</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃底粘膜の単位面積当たり ECL 細胞数の増加 (雌雄合計)</li> </ul>	

## (2) 104 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) ① (参照 18、19)

SD 系ラット (雌雄各 60 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、13.8、43.2、138.2 mg/kg 体重/日) による 104 週間慢性毒性/発がん性試験で認められた毒性所見は表 18 のとおりであった。

試験期間中、138.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な生存率の減少が認められた。

一般状態の観察では、投与に起因する影響は認められなかった。

体重では、138.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 13、26、52 及び 78 週後に低値が認められた。43.2 mg/kg 体重/日投与群の雄、138.2 mg/kg 体重/日投与群の雌では、投与 52 及び 78 週後に低値が認められた。

摂餌量では、43.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、投与後 4 週までの総摂餌量が増加した。

眼科的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的及び血液生化学的検査では、138.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で Ht、RBC が投与 13 及び 78 週後に有意に低下した。また、138.2 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与 52 週後に Ht、RBC 及び Hb が、投与 78 週後には血小板数が有意に低下した。

剖検では、投与に起因する所見が胃（肥厚）及び腎臓（淡色化、表面の顆粒状／陥没状／粗状化、腎盂拡張又は嚢胞形成）に認められた。試験期間中に死亡した動物では、上皮小体の明瞭化及び腸間膜の結節が認められ、慢性進行性腎疾患に関連するものと考えられた。

臓器重量では、13.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃の絶対及び比重量が増加した。138.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、43.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の比重量の増加が認められた。また、138.2 mg/kg 体重/日投与群の雌では、腎臓の絶対及び比重量、心臓の比重量の増加が認められた。138.2 mg/kg 体重/日投与群の雄では、甲状腺／上皮小体の絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、13.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌 56 例（各群それぞれ 13/60、19/60、24/60）、43.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄 7 例（各群それぞれ 1/60、6/60）で胃の好銀性の内分泌細胞（ECL 細胞）の過形成及び好銀性 ECL 細胞のカルチノイドが認められた。胃以外へのカルチノイドの転移は認められなかった。その他の胃の病変は、肥厚性／過形成性の胃障害、粘膜の皺襞形成、壁細胞の過形成、主細胞の萎縮及び細胞質内好酸性顆粒が特徴的であった。肝臓では 138.2 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた肝細胞の腫瘍性結節が対照群に比べて多かったが、本試験の対照群における発生は背景データと比較して著しく少なかった。また、13.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に好酸性細胞増殖域の増加あるいは小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加が認められた。

本試験において、13.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で剖検所見（胃の肥厚）、胃の絶対及び比重量の増加、病理組織学的所見（肥厚性／過形成性の胃障害－粘膜の皺襞形成、壁細胞の過形成、主細胞の萎縮、細胞質内好酸性顆粒、小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加）、雌で病理組織学的所見（胃の好銀性 ECL 細胞の過形成及びカルチノイド、肝臓の好酸性細胞増殖域の増加が認められたことから、NOAEL は求められず LOAEL は、雌雄とも 13.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 18 104 週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
138.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生存率の減少</li> <li>・ Ht、RBC の低下</li> <li>・ 肝臓の絶対及び比重量の増加</li> <li>・ 甲状腺／上皮小体の絶対及び比</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重低値</li> <li>・ Ht、RBC、Hb 及び血小板数の低下</li> <li>・ 腸間膜の結節</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>重量の増加</li> <li>・上皮小体の明瞭化</li> <li>・肝臓の好酸性細胞増殖域の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓の絶対重量の増加</li> <li>・腎臓の絶対及び比重量の増加</li> <li>・心臓の比重量の増加</li> <li>・肝細胞の腫瘍性結節</li> </ul>
43.2 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低値</li> <li>・摂餌量の増加</li> <li>・腸間膜の結節</li> <li>・胃の好銀性 ECL 細胞の過形成及びカルチノイド</li> <li>・腎臓（淡色化、表面の顆粒状／陥没状／粗状化、腎盂拡張、嚢胞形成）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮小体の明瞭化</li> <li>・肝臓の比重量の増加</li> <li>・腎臓（淡色化、表面の顆粒状/陥没状/粗状化、腎盂拡張、嚢胞形成）</li> </ul>
13.8 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃の肥厚</li> <li>・胃の絶対及び比重量の増加</li> <li>・小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加</li> <li>・肥厚性／過形成性の胃障害（粘膜の皺襞形成、壁細胞の過形成、主細胞の萎縮、細胞質内好酸性顆粒）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃の肥厚</li> <li>・胃の絶対及び比重量の増加</li> <li>・胃の好銀性 ECL 細胞の過形成及びカルチノイド</li> <li>・肝臓の好酸性細胞増殖域の増加</li> <li>・小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加</li> <li>・肥厚性／過形成性の胃障害（粘膜の皺襞形性、壁細胞の過形成、主細胞の萎縮、細胞内好酸性顆粒）</li> </ul>

### （3）104 週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）②（参照 20~22）

SD 系ラット（雌 50 匹/群）を用いた強制経口投与（0、1.7、3.4、13.8 mg/kg 体重/日）による 104 週間慢性毒性/発がん性試験で認められた毒性所見は表 19 のとおりであった。なお、0 及び 13.8 mg/kg 体重/日を投与し 52 週後にと殺する群（以下 52 週対照群、52 週高用量群）と投与 52 週後からプラセボ投与を 52 週間行う群（以下 52 週回復群）の 3 群を追加し試験を行った。

一般状態の観察では、投与に起因する影響は認められなかった。

摂餌量では、13.8 mg/kg 体重/日投与群で投与後 52 週の摂餌量が減少した。

体重では、13.8 mg/kg 体重/日投与群の投与 13 週後、3.4 mg/kg 体重/日以上投与群の投与 52 週後に減少した。

血液学的及び血液生化学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。ガストリンの測定では、13.8 mg/kg 体重/日投与群で増加が認められた。

剖検では、投与に関連する影響が胃に認められ、3.4 mg/kg 体重/日以上投与群で粘膜の肥厚が認められた。

臓器重量では、3.4 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の絶対及び比重量が増加した。52 週回復群では 13.8 mg/kg 体重/日投与群と比較して胃の絶対及び比重

量が減少した。

病理組織学的検査における非腫瘍性変化については、肝臓及び腎臓で投与に起因する影響は認められず、3.4 mg/kg 体重/日以上投与群及び 52 週高用量群で胃の肥厚性／過形成性障害、腺管内の線維性又は結晶性物質及び主細胞の好酸性化の増加が認められた。また、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群及び 52 週高用量群では胃での好銀性細胞の過形成の増加が認められた。腫瘍性変化については、1.7、3.4、13.8 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 1/50、4/50、12/50 で胃の ECL 細胞にカルチノイドを有する個体が認められたが、52 週高用量群及び 52 週回復群では認められなかった。

本試験において、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の好銀性細胞の過形成の増加、胃の ECL 細胞にカルチノイドが認められたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は、雌で 1.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 19 104 週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雌
13.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量の減少</li> <li>・ガストリン濃度の増加</li> </ul>
3.4 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の減少</li> <li>・胃粘膜の肥厚</li> <li>・胃の絶対及び比重量が増加</li> <li>・胃の肥厚性／過形成性障害</li> <li>・胃腺管内の線維性又は結晶性物質及び主細胞の好酸性化の増加</li> </ul>
1.7 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃の好銀性細胞の過形成の増加</li> <li>・胃の ECL 細胞にカルチノイド</li> </ul>
13.8 (52 週高 用量群)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃の肥厚性／過形成性害</li> <li>・胃腺管内の線維性又は結晶性物質及び主細胞の好酸性化の増加</li> <li>・胃の好銀性細胞の過形成の増加</li> </ul>
13.8 (52 週回 復群)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・13.8 mg/kg 体重/日投与群と比較して胃の絶対及び比重量が減少</li> </ul>

#### (4) 104 週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）③（参照 23、24）

SD 系ラット(雌 30~50 匹/群)を用いた強制経口投与(0、1.7、3.4、13.8 mg/kg 体重/日)による 104 週間慢性毒性/発がん性試験により血漿中のガストリン濃度と胃粘膜組織に及ぼす影響を調べた。なお、13.8 mg/kg 体重/日を投与し、投与 52 週後から 52 週間プラセボ投与を行う群（以下回復群）を追加し試験を行った。

ガストリン濃度では、1.7 及び 13.8 mg/kg 体重/日投与群で投与 5 及び 27

週後に、13.8 mg/kg 体重/日投与群では投与 106 週後にも平均値の増加が認められた。回復群では、投与 55 週後に平均値の増加が認められたが、投与 106 週後には低下した。

剖検では、13.8 mg/kg 体重/日投与群及び回復群で胃粘膜の肥厚の発生率が対照群と比較して増加した。回復群の最終と殺時には胃粘膜の肥厚は認められなかった。その他の胃の所見では、粘膜の暗調化、隆起領域及び陥没が認められた。

臓器重量では、投与 104 週後において 3.4 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の絶対重量の増加、13.8 mg/kg 体重/日投与群で比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、投与後 5 週までは好銀性細胞の過形成は認められなかったが、13.8 mg/kg 体重/日投与群の投与 27 週後には好銀性細胞の過形成の発生率に増加が認められた。また、投与 55 週後及び投与 106 週後では好銀性細胞の過形成に用量依存性の増加が認められ、投与 106 週後では 1.7、3.4、13.8 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれで 12/20 例、17/19 例、15/15 例の好銀性細胞の過形成が認められた。

カルチノイドを有する個体が 13.8 mg/kg 体重/日投与群で 1/15 みられ、この個体では 2 つの好銀性細胞のカルチノイドを有していたが、いずれも小さく、このうち 1 つは非常に小さかったが、他方は粘膜筋板への初期の浸潤を示した。カルチノイドの粘膜下組織への広がり又は転移は認められなかった。

本試験において、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でガストリン濃度の増加、好銀性細胞の過形成が認められたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は、雌で 1.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。(表 20)

表 20 104 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雌
13.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃粘膜の肥厚</li> <li>胃の比重量の増加</li> <li>胃の好銀性細胞のカルチノイド</li> </ul>
3.4 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃粘膜の隆起領域</li> <li>胃の絶対重量の増加</li> </ul>
1.7 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガストリン濃度の増加 (3.4mg/kg 体重/日投与群を除く)</li> <li>胃粘膜の暗調化</li> <li>胃粘膜の陥没</li> <li>好銀性細胞の過形成</li> </ul>
13.8 (回復群)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガストリン濃度の増加</li> <li>胃粘膜の肥厚 (最終と殺時は発生なし)</li> <li>胃粘膜の暗調化</li> <li>胃粘膜の陥没</li> </ul>

## (5) 7年間慢性毒性/発がん性試験 (イヌ) (参照 25)

ビーグル犬 (12.5~13.5 ヶ月齢、雌雄各 8 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、0.17 mg/kg 体重/日) による 7 年間発がん性試験を実施した。

一般状態、体重、摂餌量、直腸温、心電図所見、眼科学的検査、胃鏡検査、血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血漿中オメプラゾールの動態では、吸収の遅延により個体によっては  $T_{max}$  が 1~2 時間から 4~6 時間に延長することが時折認められたが、7 年間のオメプラゾール反復投与が体内動態に影響を与えるという徴候はなかった。

血漿中ガストリン濃度では、基礎ガストリン濃度にも食事刺激性ガストリン濃度についても投与群と対照群の間で有意差は認められず、7 年間の投与期間を通じて変化の傾向は認められなかった。

投与開始約 5 年後に実施された胃酸分泌試験では、オメプラゾール投与群において、投与後 4 から 7 時間で約 50% の胃酸分泌阻害が認められた。

胃鏡生検では、投与に起因する形態的な影響は認められず、また、好銀性細胞の密度には、投与群と対照群の間で確定的な差異は認められなかった。

剖検所見では、投与に起因する肥大性の胃疾患の誘導は認められず、投与に起因する変化は認められなかった。臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、老齢犬に共通して認められる種々の加齢性変化が認められたが、過形成、良性腫瘍及び悪性腫瘍について分析したところ、投与群と対照群の間に実質的な違いは認められなかった。胃の検体について、投与に起因した変化は観察されなかった。投与群と対照群の間で好銀性細胞の密度に差は認められず、胃内分泌細胞の過形成、異形成及び腫瘍変化も観察されなかった。

本試験において、投与群で胃酸分泌阻害が認められたことから、LOAEL は 0.17 mg/kg 体重/日であると考えられた。

## 6. 生殖発生毒性試験

FDA の 3 節試験及び催奇形性試験が実施されている。

### (1) 1 世代繁殖試験 (ラット) (参照 26)

#### ① 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節) (ラット)

SD 系ラット (雌雄各 24 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) による試験を行った。雄では 6 週齢から交配前 9 週間、交配期間中及び交尾後剖検前日まで投与を行った。雌では 13 週齢から交配前 2 週間、交配期間中及び交尾成立後妊娠 7 日まで投与を行い、妊娠 20 日に胎児を検査した。

親動物では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で一過性の流涎、投与期間中の体重増加抑制、雄で投与 3、7 及び 10 日後に、雌で投与期間の前半に摂餌

量の減少が認められた。生殖能力への影響は認められなかった。

胎児では、生存及び発育に対する影響はみられず、外表、内臓及び骨格検査の結果でも奇形及び変異の発現頻度、骨化状態に投与の影響は認められなかった。

本試験において、320 mg/kg 体重/日投与群の親動物で一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたことから、NOAEL は、親動物で 32 mg/kg 体重/日、胎児で 320 mg/kg 体重/日であると考えられた。

## ② 器官形成期投与試験（第Ⅱ節）（ラット）

SD 系ラット（雌 36 匹/群）を用いて妊娠 7 日から 17 日に強制経口投与（0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日）を行い、妊娠 20 日に各群の母動物の約 2/3 を帝王切開して胎児について調べた。母動物の約 1/3 については自然分娩させ、児（F<sub>1</sub>）は生後 10 週まで飼育し、さらに同群内の F<sub>1</sub> 雌雄を交配させ生殖への影響を調べた。

母動物では、320 mg/kg 体重/日投与群で一過性の流涎、投与期間中の体重増加抑制、投与初期に摂餌量の減少が認められた。

胎児では、生存及び発育に対する影響は認められず、外表、内臓及び骨格検査の結果でも奇形及び変異の発現頻度、骨化状態に投与の影響は認められなかった。F<sub>1</sub> 児の生後の発育、行動及び生殖能検査の結果にも悪影響は認められなかった。

本試験において、320 mg/kg 体重/日投与群の母動物で一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたことから、NOAEL は、母動物で 32 mg/kg 体重/日、胎児及び F<sub>1</sub> 児では 320 mg/kg 体重/日であると考えられた。

## ③ 周産期及び授乳期投与試験（第Ⅲ節）（ラット）

SD 系ラット（雌 36 匹/群）を用いて妊娠 17 日から分娩 21 日後まで強制経口投与（0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日）を行い、自然分娩させ、児（F<sub>1</sub>）は生後 10 週まで飼育した。さらに同群内の雌雄の児動物を交配させ生殖への影響を調べ、妊娠 20 日に F<sub>1</sub> を帝王切開して F<sub>2</sub> 胎児を検査した。

母動物では、320 mg/kg 体重/日投与群の哺育期間中の投与直後に一過性の流涎、妊娠末期投与期間中に体重増加抑制、妊娠 20 日に摂餌量の減少が認められた。

F<sub>1</sub> 児動物の生後の成長、分化、発育に投与に起因する影響は認められなかった。F<sub>1</sub> の生殖にも投与の影響は認められず、F<sub>2</sub> 胎児の生存及び発育にも投与の影響は観察されなかった。

本試験において、320 mg/kg 体重/日投与群の母動物で一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたことから、NOAEL は、母動物で 32 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 児及び F<sub>2</sub> 胎児で 320 mg/kg 体重/日であると考えられた。

## (2) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 27)

ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌、10~14 匹/群) を用いて妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与 (0、6.9、27.6、69.1、138.2 mg/kg 体重/日) を行い、妊娠 29 日に帝王切開して、胎児に対する影響を調べた。なお、138.2 mg/kg 体重/日投与群では強い母体毒性のため妊娠 14 日以降の投与は中止した。

母動物では、138.2 mg/kg 体重/日投与群の投与 2 日後に 7/10 例で食欲不振及び飲水量の著しい減少が認められ、投与期間中は体重の減少が認められた。27.6 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中の摂餌量が減少したが、投与終了後の妊娠 19~28 日には対照群に比べ増加した。

同腹児数は 69.1 mg/kg 体重/日以上投与群で減少し、138.2 mg/kg 体重/日投与群では胎児死亡率が増加した。胎児における外表、内臓及び骨格奇形の発現頻度、骨格変異の発現頻度に投与群と対照群との間で有意差は認められなかった。

本試験において、27.6 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量の減少、69.1 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で同腹児数の減少が認められたことから、NOAEL は、母動物で 6.9 mg/kg 体重/日、胎児で 27.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

## 7. 遺伝毒性試験 (参照 28~34)

オメガプラズールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 21、22 にまとめた。

表 21 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 28、29)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538	1、10、100、500、1,000、 2,500、5,000、10,000 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 29)	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538	3.18、9.55、31.8、95.5、 318、955、3,180、9,550 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 29)	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	50、100、500、1,000、 5,000 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 29)	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537 <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate (± S9)	陰性

前進突然変異試験 (参照 29、3)	L5178Y/TK <sup>+/+</sup> マウスリンパ腫細胞	18.8、75、200、300、400 mg/L (-S9)	陰性
		4.69、18.8、75、150、200、300 mg/L (+S9)	
染色体異常試験 (参照 29)	ヒトリンパ球	86.4、172.7、345.4 mg/L 48h	陰性
染色体異常試験 (参照 29)	ヒトリンパ球	172.7、345.4、690.8 mg/L 72h	陰性
染色体異常試験 (参照 31)	培養ヒトリンパ球	0.25、0.5、1.0 m mol/L (-S9) 48h	陰性
		0.5、1.0、2.0 m mol/L (-S9) 72h	
		0.25、0.5、1.0 m mol/L (+S9) 72h	
DNA 修復試験 (参照 32)	ヒト培養細胞	10、18、33、56、100 mg/L	陰性
	ラット培養細胞		
小核試験 (参照 32)	ヒトリンパ球	0.78、1.56、3.125、6.25、12.5 mg/L	陰性
小核試験 (参照 32)	初代培養ヒト肝細胞	10、18、33、56 mg/L	陽性 <sup>1)</sup>
	初代培養ラット肝細胞	10、18、33、56、100 mg/L	陽性 <sup>2)</sup>
小核試験 (参照 33)	ヒトリンパ芽球細胞 (MCL-5)	0.34、0.69、1、1.73、2、3.45、5、5.18 µg/mL	陽性 <sup>3)</sup>
	ヒトリンパ芽球細胞 (AHH-1)	1、5、20、25、50、100 µg/mL	陽性 <sup>4)</sup>
	ヒトリンパ芽球細胞 (MCL-5)	1、5、20、25、50、100 µg/mL	陽性 <sup>5)</sup>

1) : 2人のドナー由来の初代培養肝細胞について小核試験を行い、一方では18 mg/Lで有意差あり、他方では陰性

2) : 33 mg/Lで有意差あり

3) : 1.73 µg/mLで有意差あり

4) : 100 µg/mLで有意差あり

5) : 100 µg/mLで有意差あり

表 22 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験 (参照 29、34 : 参考 8-7、18)	マウス骨髄細胞 (CD-1)	500、2,750、5,000 mg/kg	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞 (NMRI)	79.4、397.2、794.2 mg/kg	陰性

(参照 29 : 参考 8-18)		(24h、48h、72h)	
小核試験 (参照 29 : 参考 8-18)	マウス骨髄細胞 (NMRI)	34.5、69.1、138.2 mg/kg (24h、48h)	陰性
小核試験 (参照 29 : 参考 8-18)	マウス骨髄細胞 (Slc:ddY)	500、1,000、2,000 mg/kg	陰性
小核試験 (参照 32 : 参考 8-17)	ラット肝細胞、ラット骨髄多 染性赤血球	500、1000 mg/kg	陽性 <sup>6)</sup>
染色体異常試験 (参照 29 : 参考 8-18)	マウス骨髄細胞 (NMRI)	1,036 mg/kg (6h、24h、48h)	陰性
染色体異常試験 (参照 29 : 参考 8-18)	マウス骨髄細胞 (CD-1)	110、367、1,100 mg/kg (6h、24h、48h)	陰性
アルカリ溶出試験 (参照 29 : 参考 8-18)	SD ラット	140.8、1,056、3,169 mg/kg	陰性

6) : 部分肝切除をしたラットに 1,000 mg/kg 投与し、肝で小核頻度の上昇に有意差あり。骨髄では 1,000 mg/kg 投与で小核頻度は 2 倍に上昇したが有意差はなし。

上記のように、*in vitro* の復帰突然変異試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、DNA修復試験ではいずれも陰性であったが、小核試験の一部は陽性であった。また、*in vivo* のマウスを用いた小核試験、染色体異常試験では陰性、部分肝切除を行った肝臓の小核試験でのみ陽性であった。*in vivo* で得られた陽性結果は、高用量群のみであり、オメプラゾールの残留性を考慮すると事実上、オメプラゾールが高濃度で生体内に残留する可能性は無視できると考えられる。このことから、オメプラゾールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

## 8. 一般薬理試験 (参照 35)

### (1) 中枢神経に対する作用 (ラット、マウス、ウサギ、ネコ及びイヌ)

ラット (雄、10 匹/群) を用いた経口投与 (1、10、100 mg/kg 体重) 試験において、全身症状の観察が実施されたが異常は認められなかった。マウス (雄、各試験系毎に 10 匹/群) を用いた経口投与 (1、10、100 mg/kg 体重) 試験において、自発運動、筋弛緩、麻酔強化、鎮痛及び抗痙攣作用は認められなかった。また、ラット (雄、各試験系毎に 6~10 匹/群) を用いた経口投



与（1、10、100 mg/kg 体重）試験において、カタレプシー誘起作用、抗アポモルフィン作用及び条件回避反応は認められなかった。その他、ウサギ（雄、5 匹/群）の体温、ネコの脊髄反射（雌雄各 3 匹/群）及び脳波（雄、3 匹/群）、さらにイヌ（雄、3 匹/群）の脳波において、それぞれの最高投与量（10 mg/kg 体重、静脈内）でも作用を示さなかった。

## **（2）呼吸・循環器系に対する作用（イヌ、ネコ、ラット及びモルモット）**

麻酔下のイヌ（雄、3 匹/群）を用いた静脈内投与（0.3、1、3、10 mg/kg 体重）試験、麻酔下のネコ（雄、3 匹/群）を用いた静脈内投与（1、3、10 mg/kg 体重）試験、無麻酔下のイヌ（雄、3 匹/群）及びラット（雄、10 匹/群）を用いた経口投与（1、10、100 mg/kg 体重）試験のいずれにおいても呼吸、循環器系に対する明らかな影響は認められなかった。

摘出器官への試験（ $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL）においてモルモット（雄、3 匹/群）の摘出心房では  $10^{-4}$ g/mL のみで陽性変力性作用と陰性変時性作用がともに軽度に認められた。イヌ（雄、3 匹/群）の摘出伏在動脈では、 $10^{-4}$ g/mL のみで KCl 収縮に対して中等度の弛緩作用が認められた。

以上の結果からオメプラゾールは呼吸、循環器系に対してほとんど作用を示さないとされている。

## **（3）自律神経系及び運動神経系に対する作用（ネコ、ウサギ、イヌ、ラット及びモルモット）**

ネコ（雄、3 匹/群）を用いた静脈内投与（1、3、10 mg/kg 体重）試験において、アセチルコリン及びヒスタミンによる降圧反応、さらに交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮に対する作用は認められなかった。アドレナリンによる昇圧及び降圧反応へは 10 mg/kg 体重投与で昇圧反応の増加傾向と降圧反応の抑制傾向が認められたが、明らかな作用は認められなかった。

瞳孔径ではウサギ（雄、5 匹/群）での 2%点眼及びイヌ（雄、3 匹/群）での 100 mg/kg 体重の経口投与に対しても作用は認められなかった。

モルモット（雄、5 匹/群）の摘出回腸及び摘出気管、ラット（雄、5 匹/群）の摘出輸精管及び摘出胃条片では、オメプラゾール（ $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL）の適用により、 $10^{-4}$ g/mL のみそれぞれのアゴニストによる収縮が軽度に抑制された。摘出気管の抑制はプロプラノールの交感神経  $\beta$  遮断作用によって影響されなかった。ラット（雄、5 匹/群）の横隔膜神経筋標本に対しては、オメプラゾール  $10^{-4}$ g/mL でも明らかな作用は認められなかった。

#### (4) 消化器系に対する作用（ウサギ、マウス及びラット）

ウサギ（雄、3匹/群）の摘出回腸の自動運動ではオメプラゾールの $10^{-4}$ g/mLで全例に中等度の抑制作用が認められたが、ウサギ（雄、5匹/群）の生体位胃腸管運動では最高用量（10mg/kg 体重）の静脈内投与でも明らかな作用は認められなかった。

マウス（雄、10匹/群）の小腸炭末輸送能（静脈内）、ラット（雄、8匹/群）の腸管内水分貯留作用（静脈内及び経口）には、それぞれオメプラゾールの最高用量（10、100 mg/kg 体重）においても作用は認められなかった。

ラット（雄、6匹/群）を用いた静脈内投与（1、3、10 mg/kg 体重）における胆汁分泌及びウサギ（雄、5匹/群）を用いた静脈内投与（1、3、10 mg/kg 体重）における唾液分泌ではいずれも投与による影響は認められなかった。

#### (5) 消化器及び生殖器系に対する作用（ラット）

ラット（雄、6匹/群）を用いた経口投与（1、10、100 mg/kg 体重）試験では、10及び100 mg/kgで尿量、尿中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ あるいは $\text{K}^+$ の軽度の有意な増加を認めたが、pHに変化は認められなかった。

ラット（雌、5匹/群）を用いた *in vitro* 試験（ $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL）の摘出非妊娠子宮及び妊娠子宮の自動運動に対しては、 $10^{-4}$ g/mL でともに抑制作用がみられ、その作用は妊娠子宮でより強かった。しかし、非妊娠ラット（雌、5匹/群）を用いた静脈内投与（1、3、10 mg/kg 体重）における生体位子宮の自動運動に作用は認められなかった。

#### (6) 血液系に対する作用（マウス、ラット及びウサギ）

マウス（雄、10匹/群）を用いた経口投与（1、10、100 mg/kg 体重）により出血時間、ラット（雄、7~10匹/群）を用いた経口投与（1、10、100 mg/kg 体重）により血液凝固について調べられたが、投与による影響は認められなかった。ウサギ（雄、3匹/群）を用いた血小板凝集試験では投与（ $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  g/mL）に起因した影響は認められなかった。

#### (7) その他の作用（ラット及びウサギ）

ラット（雄、3匹/群）を用いた経口投与（1、10、100 mg/kg 体重）によるカラゲニン足浮腫、ラット（雄、3匹/群）を用いた静脈内投与（0.3、1、10 mg/kg 体重）によりレアギンPCA反応について調べられたが、投与による影響は認められなかった。ウサギ（雄、5匹/群）への点眼投与（0.02、0.2、2%）試験では、局所麻酔作用は認められなかった。

## 9. ヒトにおける知見について（参照 10、36、37、38）

### （1）ヒトへのオメプラゾール長期投与（参照 36）

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の長期投与で効果が得られなかった重度の逆流性食道炎患者にオメプラゾールを 20 mg/日、平均 6.5 年間（範囲 1.4~11.2 年）投与を行った。患者 230 名（平均年齢 63 歳、70 歳以上が全体の 36 %）のうち、158 名に食道炎の再発が認められたが、ヘリコバクター・ピロリの陰性患者と陽性患者で大きな相違は認められなかった。すべての患者は同量もしくはそれ以上の投与量で再治療を行った。また、胃粘膜萎縮の年間発現率は、ヘリコバクター・ピロリの陽性及び陰性患者でそれぞれ 4.7 %及び 0.7 %であり、中程度／重度の胃炎を発症していた高齢の患者で主に認められた。好銀性細胞の微小結節型過形成は、オメプラゾールの投与開始前後でヘリコバクター・ピロリ陽性患者で 3 %から 29 %に増加し、陰性患者では 3 %から 11 %に増加した。血清ガストリン値は投与開始 1 年間での増加が観察されている。しかし、異形成あるいは腫瘍は認められず、副作用の態様は、高齢の患者群に予測されるものであると思われた。したがって、11 年までのオメプラゾール投与は、逆流性食道炎の非常に有効で安全な治療法であると結論された。

### （2）ヒトにおけるオメプラゾールの胃酸分泌阻害（参照 10）

健常人に対してオメプラゾールを投与（10 mg/人）した結果、胃酸分泌の減少が認められたが統計学的に有意な減少ではなかった。また、健常人（男性）に対してオメプラゾール 0、5、10、20 mg/人を 5 日間投与し、胃酸分泌及び空腹時ガストリン濃度を最終投与後 6 時間及び 24 時間に測定した。5 mg/人投与群では、血漿中ガストリン濃度に投与前及び胃酸分泌ピーク時ともに対照群との差はなかったが、20mg/人投与群では明らかな上昇が認められた。

5 mg/人投与群において血漿中ガストリン濃度の変化が認められず、10 mg/人投与群において有意な胃酸分泌阻害が認められなかったことから、NOAEL は 5mg/人（体重 60kg として 0.083mg/kg 体重/日）と考えられた。

### （3）ヒトにおける胃カルチノイドについて（参照 10、37、38、39）

オメプラゾールのヒト用医薬品の承認の際の審査において、オメプラゾールの長期投与では、ヒトでは血清ガストリン濃度の上昇とそれに伴う ECL 細胞の過形成は認められるが、異形成への進展や胃カルチノイドの発生の危険性はないと考えられるとされており、有害事象の解析においても、胃ガン及びその他の腫瘍性病変の発生率が増加することはないと考えられるとされている。

一方、海外においてオメプラゾールを 40 mg/日の用量で 4 年間服用し、逆流防止手術が考慮されていた患者（女性、56 歳）において胃のカルチノイドが認められたとの症例が 1 例コレスポンデンスとして報告されており、偶発的な発生と考えられるが、より正確な検討が必要との議論もされている。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. 毒性学的影響について

##### (1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、ラット及びイヌを用いた13週間及び3ヶ月間の試験が実施されている。最も低い投与量で認められた毒性影響はイヌを用いた13週間亜急性毒性試験における胃の腺底部への影響等であり、NOAELは0.5 mg/kg 体重/日であった。

##### (2) 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験については、イヌを用いた1年間の試験が実施されている。5.5 mg/kg 体重/日投与群で胃粘膜の肥厚性の皺襞形成が認められた。この試験で得られたNOAELは0.7 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性/発がん性試験については、ラットを用いた3試験及びイヌを用いた1試験が実施されている。

ラットを用いた試験の病理組織学的検査では、胃に好銀性ECL細胞の腫瘍性変化であるカルチノイドを有する個体が認められ、また血中ガストリン濃度の有意な増加が認められた。胃酸分泌阻害薬であるオメプラゾールとラットの胃におけるカルチノイドの発生機序については、すでに多くの報告がある。胃酸分泌阻害薬の投与を受けたラットでは、胃酸分泌阻害による二次的な高ガストリン血症となり、この状態が持続すると胃のECL細胞が増殖し、長期投与によりECL細胞の過形成に至り、さらにはカルチノイドが発生すると考えられている。先述のラットを用いた慢性毒性/発がん性試験においても、ECL細胞の増加及びカルチノイドが発生した用量での血中ガストリン濃度の増加が確認されており、これまでの報告と同様の機序で胃のカルチノイドが増加したと考えられた。

イヌを用いた7年間慢性毒性/発がん性試験では、血漿中のガストリンレベルに影響はみられず、好銀性細胞の過形成及び腫瘍性変化も認められなかった。なお、投与群で胃酸分泌阻害が認められたことから、この試験のLOAELは0.17 mg/kg 体重/日であった。

##### (3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットを用いたFDAの3節試験及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。オメプラゾールについては、親動物の生殖能に影響は認められず、催奇形性も認められなかった。これらの試験で得られた最も低いNOAELは、ウサギを用いた催奇形性試験の母動物に対する6.9 mg/kg 体重/日であった。

##### (4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro*における復帰突然変異試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、DNA修復試験のいずれも結果は陰性であったが、小核

試験の一部は陽性結果であった。また、*in vivo* におけるマウスの骨髄細胞の小核試験、染色体異常試験及びアルカリ溶出試験のいずれも結果は陰性であったが、ラットの肝臓を用いた小核試験のみ陽性であった。しかし、高用量群のみ陽性であり、オメプラゾールの残留性を考慮するとオメプラゾールが高濃度で生体内に残留する可能性は無視できると考えられる。

以上のことから、オメプラゾールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

## 2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

オメプラゾールについては、ラットに胃カルチノイドが認められているがカルチノイドの発生機序は遺伝毒性機序でないこと、また、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないことから、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADI を設定することが可能である。また、ラットで認められた胃カルチノイドについては、胃酸分泌阻害による二次的な高ガストリン血症により ECL 細胞の過形成、さらにはカルチノイドの発生に至ると考えられている。

従って、胃酸分泌阻害による高ガストリン血症から ECL 細胞の過形成へと至る一連の影響については、ADI を設定するための根拠として胃酸分泌阻害及び血漿中ガストリン濃度を指標としたヒトにおける NOAEL 0.083 mg/kg 体重/日を採用するのが適当であると考えられる。この NOAEL に安全係数として個体差 10 を適用すると ADI は 0.0083 mg/kg 体重/日と算出される。

一方、必ずしも胃酸分泌阻害による一連の影響とは考えられない毒性影響を基にイヌの 13 週間亜急性毒性試験であり NOAEL 0.5 mg/kg 体重/日、イヌの 1 年間慢性毒性試験では NOAEL 0.7 mg/kg 体重/日が得られている。このうち、13 週間亜急性毒性試験は投与期間が短期間であること、及び用量設定の公比が大きいことを考慮すると ADI を設定するための NOAEL として、1 年間慢性毒性試験における 0.7 mg/kg 体重/日を採用するのが適当であると考えられる。この NOAEL に安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用すると ADI は 0.007 mg/kg 体重/日と算出される。

以上のように算出された二つの ADI のうち、より低い値であるイヌの 1 年間慢性毒性試験を根拠とした 0.007mg/kg 体重/日を ADI として採用することが適当であると考えられる。

## 3. 食品健康影響評価について

以上より、オメプラゾールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

オメプラゾール 0.007 mg/kg 体重/日