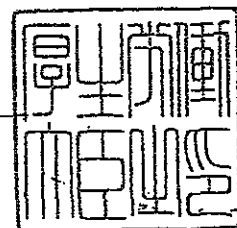


厚生労働省発食安第1204006号
平成20年12月4日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

オメプラゾール

平成20年12月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

、平成20年12月4日付け厚生労働省発食安第1204006号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくオメプラゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

オメプラゾール

1. 概要

(1) 品目名：オメプラゾール(Omeprazole)

(2) 用途：馬の胃酸分泌阻害剤

(胃潰瘍の治療、胃潰瘍の再発率の低下及び胃潰瘍悪化の軽減)

オメプラゾールは胃酸分泌阻害剤であり、国内外においてヒト用医薬品として使用されている。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 (H⁺, K⁺-ATPase) 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。馬における吸収や作用経路は明らかとなっていないが、ヒトと同様の機構によると考えられている。馬の胃潰瘍治療薬として欧米等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。

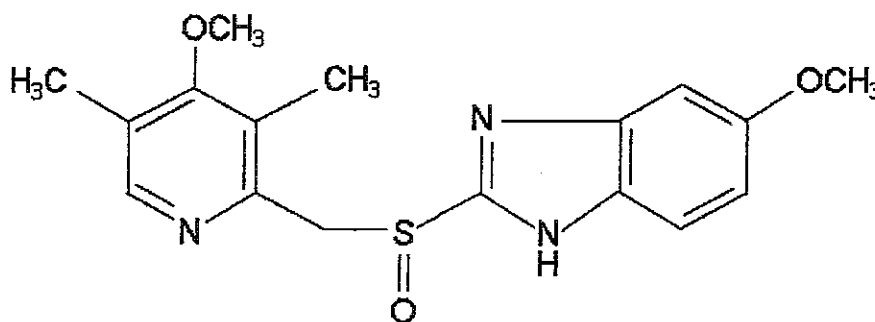
一般の残留基準設定については、農林水産省よりオメプラゾールを有効成分とする製剤 (ガストロガード) の承認申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてオメプラゾールについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

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

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

(4) 構造式及び物性

分子式 : C₁₇H₁₉N₃O₃S

分子量 : 345.42

常温における性状 : オメプラゾールは白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

融点 (分解点) : 約 150°C (分解)

溶解性：クロロホルム又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又は2-プロパノールに溶けにくく、ジメチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

オメプラゾールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。
今回動物用医薬品として承認申請されたものについて、下線を付した。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
馬	4 mg/kg 体重/日を28日間連続して経口投与	日本	5日
		EU	1日
		米国	なし*
		オーストラリア	なし*
		カナダ	なし*

*食用に供する馬には使用しないこととされ、休業期間は設定されていない。

2. 対象動物等における分布、代謝

・ウマにおける分布、代謝試験

交配種ポニー（雄10頭、雌9頭）に、³H標識オメプラゾールを7日間連続して静脈内投与（0.5 mg/kg体重/日）又は経口投与（1.0 mg/kg体重/日）を行った。初回投与及び最終投与後0.033、0.125、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24時間及び剖検まで24時間毎に採血し、剖検後可食部組織における放射活性濃度を測定した。

(1) 薬物動態（静脈内投与）

1日目の血漿中放射活性濃度は急速に低下し、見かけの消失半減期 ($T_{1/2}$)（おそらく α 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。また、投与後2から7日の血漿中放射活性濃度を測定した結果、投与後6日で定常状態に達していることが示唆された。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を以下に示す。

試料番号	静脈内投与群					
	クリアランス (ml/min/kg)		$T_{1/2\beta}$ (時間)		AUC (nmol·h/L)	
	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目
101M	-*	17.6	-*	0.52	-*	1330
102F	12.8	13.9	1.1	0.41	1820	1670
103M	12.6	18.3	0.88	0.42	1850	1280
平均値±標準偏差	12.7±0.1	16.6±2.4	0.99±0.16	0.45±0.06	1840±20	1430±210

*血漿濃度プロフィー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データは除外した。

(2) 薬物動態 (経口投与)

1日目の血漿中放射活性の最高濃度 (C_{max}) は、雄で投与1時間後1.000及び1.264 μg 相当量/mL、雌で投与1時間後0.533及び0.792 μg 相当量/mLであった。その後、血漿中放射活性濃度は雌雄とも2相性に急速に低下し、投与24時間後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 $T_{1/2}$ (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。また、投与後2から7日の血漿中放射活性濃度を測定した結果、投与後4日で定常状態に達していることが示唆された。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を以下に示す。

7日間経口投与後の血漿中放射活性 C_{max} 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であった。

試料番号	経口投与群							
	C_{max} (nmol/L)		最高血漿中濃度到達時間(時間)		$T_{1/2\beta}$ (時間)		AUC(nmol·h/L)	
	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目
201M	234	253	1	1.00	0.71	0.69	310	379
202M	771	1620	1	0.50	0.65	0.63	1360	1690
203F	263	454	1	0.50	0.91	0.45	498	432
204F	328	375	1	1.00	0.78	1.0	510	516
平均値±標準偏差	399±251	676±635	1	0.75±0.29	0.76±0.11	0.69±0.23	670±469	754±626

(3) 排泄

静脈内投与及び経口投与後の排泄率の総放射活性の割合を以下に示す。

主要な排泄経路は腎臓を経る尿中排泄で、一部は腸管循環を経て糞中排泄される。

投与経路	静脈内投与			経口投与			
	101M	102F	103M	201M	202M	203F	204F
試料番号	101M	102F	103M	201M	202M	203F	204F
最終投与後(時間)	168	72	24	168			
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及び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 μg 相当量/gであった。腎臓の放射活性濃度 (0.064、0.021、0.011 μg 相当量/g) は肝臓より低く、時間とともに低下した。筋肉の放射活性濃度において、投与後24時間 (0.012 μg 相当量/g) は肝臓及び腎臓より低く、投与後72及び168時間では検出限界以下 (数値不明) であった。

7日間経口投与の各組織の放射活性濃度は、最終投与後1時間が最も高く、腎臓で4.575-7.762 μg 相当量/g、肝臓で2.792-3.885 μg 相当量/g、筋肉で0.135-0.186 μg 相当量/gであった。その後急速に減少し、最終投与後24時間には全ての組織で最終投与後1時間の値よ

り低く肝臓で0.263-0.421 μg 相当量/g、腎臓で0.073-0.084 μg 相当量/g、筋肉で検出限界(数値不明)-0.023 μg 相当量/gであり、最終投与後72時間には肝臓で0.157-0.544 μg 相当量/g、腎臓で0.030-0.042 μg 相当量/g、筋肉で検出限界-0.016 μg 相当量/g、最終投与後168時間の放射活性濃度は肝臓で0.109-0.197 μg 相当量/g、腎臓で0.027-0.032 μg 相当量/gであり、筋肉中放射活性濃度は検出限界-0.011 μg 相当量/gであった。

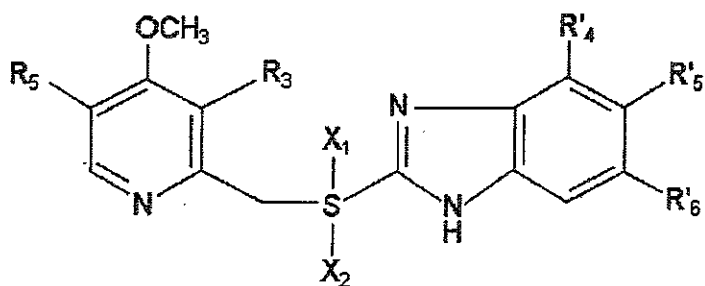
(5) 代謝物

尿、糞、組織をHPLCにより分析した暫定同定結果を表1、オメプラゾールと代謝産物の構造を表2に示す。

(表1) 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)、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 (総放射活性濃度に対する比率、%)	<p>肝臓(n=4) : 還元型オメプラゾール(33-41)、代謝物J(8-10)、代謝物E(0.7-1.5)、代謝物I(0.8-1.6)、代謝物H(1検体のみ2.6)、代謝物F(1検体のみ2.2)</p> <p>腎臓(n=4) : 代謝物J(2.4-20)、還元型オメプラゾール(2.1-3.3)、代謝物F(1.1-4.7)、代謝物H(1検体のみ4.3)、代謝物E(1.6-6.5)、代謝物I(3検体で1.0-6.8)</p> <p>筋肉(n=4) : 還元型オメプラゾール(26-34)、代謝物J(3.8-6.3)、代謝物E(3検体で7.3-12)、代謝物I(3検体で1.9-3.0)、代謝物H(1検体で10)、代謝物F(1検体で4.9)</p> <p>脂肪(n=4) : 還元型オメプラゾール(4.0-14)、代謝物J(3検体で1.9-6.9)、代謝物E(2.8-37)、代謝物I(2検体で1.3-18)、代謝物H(1検体で4.7)、代謝物F(2検体で1.8-3.2)</p>

(表2) オメプラゾールと代謝産物の構造



	R' ₅	R' ₆	R ₃	R ₅	X ₁	X ₂	R' ₄
オメプラゾール	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	O		H
代謝物 A H168/66 (オメプラゾールスルホン)	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	O	O	H
代謝物 B H168/22 (オメプラゾールスルフィド)	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃			H
代謝物 C H195/80 (ヒドロキシオメプラゾール)	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ OH	O		H
代謝物 D H193/48 (カルボン酸)	OCH ₃	H	CH ₃	COOH	O		H
代謝物 E H195/69 (ヒドロキシオメプラゾール スルフィド)	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ OH			H
代謝物 F H195/77	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ OH	O	O	H
代謝物 G H215/02	OH	H	CH ₃	CH ₃	O		H
代謝物 H H153/95 (ピリジン環の N→NH)	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃			H
代謝物 I H182/68	OH	H	CH ₃	CH ₃			H
代謝物 J H193/48R	OCH ₃	H	CH ₃	COOH			H

・各種動物におけるオメプラゾールの代謝（マウス、ラット、イヌ、ヒト及びウマ）
 オメプラゾールの代謝がマウス、ラット、イヌ、ヒト及びウマで検討されている。各動物種の代謝を以下に示す。

動物種		マウス	ラット	イヌ	ヒト	ウマ
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 (%)		-	0.1未満	0.1未満	0	0
主要代謝物		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	代謝物C 代謝物が酸化されたカルボン酸 (代謝物D)	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

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化（代謝物C、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も薬力学的な動態に変化は認めなかったとされている。

オメプラゾールの代謝物の薬理活性、毒性について実験動物で検討した結果、薬理活性を有する可能性がある代謝物はオメプラゾールスルフィド（代謝物B）のみであった。オメプラゾールスルフィドは、オメプラゾールに変換されるか、活性体であるスルフェナミドに酸化されることにより薬理活性を有する。馬においてオメプラゾールスルフィドは多くの代謝産物の中の一つで、実質的には馬の可食組織中の総放射活性の少量を占めるに過ぎず、マイナーな代謝経路である。スルフィド代謝産物が薬効を有するためには酸化されなければならないが、実際には薬効作用に

寄与しないと考えられている。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：オメプラゾール

② 分析法の概要：

オメプラゾールを試料からアセトニトリル抽出、n-ヘキサンによる脱脂後、高速液体クロマトグラフ・質量分析計により測定した。

定量限界 0.005 ppm

(2) 組織における残留

ウマにオメプラゾールとして4 mg/kg 体重/日を28日間連続して経口投与した。最終投与後1、3及び5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオメプラゾール濃度を以下に示す。

オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日を28日間連続して経口投与した時の食用組織中のオメプラゾール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005 (5), 0.028
3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
5	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

数値(n=6)は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.005 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号に基づき、平成20年3月11日付け厚生労働省発食安第0311014号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたオメプラゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.7 mg/kg体重/日

(動物種)

イヌ

(投与方法)

強制経口投与

(試験の種類)

慢性毒性試験

(期間)

1年間

安全係数：100

ADI：0.007 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、米国、EU、豪州、カナダにおいて馬に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成 20 年 11 月現在)。

6. 残留基準の設定

基準値については、①使用される動物種が馬に限られており頻繁に食用に供される動物種ではないこと、②残留試験結果から馬の食用組織にはほとんど残留しないこと、③EU において毒性、使用形態、吸収排泄、代謝及び蓄積性に関する評価結果に基づき、基準値を設定する必要がない物質とされていること、④米国、オーストラリア、カナダにおいて食用に供する馬への使用は認められておらず基準値は設定されていないことから、本剤については残留基準を設定しないこととする。

本剤が食品に残留した場合の取り扱いについては、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が定める量 (0.01 ppm、以下「一律基準」という) が適用される。

なお、馬の食用組織において一律基準まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、0.001%未満である。

(参考)

これまでの経緯

平成20年 3月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 3月13日	第230回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年 4月23日	第93回動物用医薬品専門調査会
平成20年 5月23日	第94回動物用医薬品専門調査会
平成20年 9月30日	第98回動物用医薬品専門調査会
平成20年11月 6日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年12月 4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年12月 9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成20年12月18日	第267回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

オメプラゾールについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。