

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成20年12月5日まで募集

資料6-1

(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]sul -finyl]-1H-benzimidazole

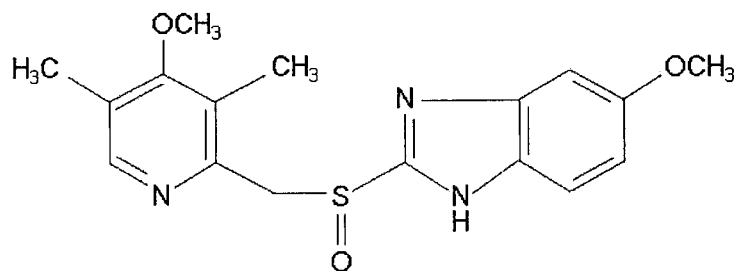
4. 分子式

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

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⁺を放出し、K⁺イオンを取り込む H⁺/K⁺-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¹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²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。

¹ 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

² 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	+ ³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	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 (スタンダードブリード種 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

³ 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 ^3H 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 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 μg 相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.381 μg 相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、対応する AUC_{0- ∞} は雄で 1.494 及び 1.700 μg 相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.381 μg 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 mL/min/kg、雌で 6.062 mL/min/kg であった。分布容積は、雄で 0.61 及び 0.76 L/kg、雌で 1.81 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 β 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- τ} は雄で 1.539 及び 1.893 μg 相当量 $\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.847 μg 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 _{1/2} 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

* : 3H 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_{max} 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_{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。AUC_{0-t} 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_{0-∞} 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_{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 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 _{max} (nmol/L)		T _{max} (時間)		T _{1/2} 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 μg 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 μg 相当量/g、肝臓で 2.792~3.885 μg 相当量/g、筋肉で約 0.2 μg 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 μg 相当量/g、腎臓で 0.08 μg 相当量/g、筋肉で 0.02 μg 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 μg 相当量/g、腎臓で約 0.02~0.03 μg 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 μg 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ィー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 LD₅₀ 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 LD₅₀

動物種	系統	投与経路	LD ₅₀ (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。LD₅₀ 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。