

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週間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 ・ 血漿中 T3 濃度の減少（雌雄不明）	・ PCV のわずかな減少
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	・ 胃粘膜の肥厚性の皺襞形成	・ 胃粘膜の肥厚性の皺襞形成
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>
	・ 胃底粘膜の単位面積当たり ECL 細胞数の増加（雌雄合計）	

## （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>・小葉中心性及び多巣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>・小葉中心性及び多巣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。