

## (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)

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

|                       |                                  |                                      |                  |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| 前進突然変異試験<br>(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<br>(参照 29)    | ヒトリンパ球                           | 86.4、172.7、345.4 mg/L<br>48h         | 陰性               |
| 染色体異常試験<br>(参照 29)    | ヒトリンパ球                           | 172.7、345.4、690.8 mg/L<br>72h        | 陰性               |
| 染色体異常試験<br>(参照 31)    | 培養ヒトリンパ球                         | 0.25、0.5、1.0 m mol/L<br>(-S9) 48h    | 陰性               |
|                       |                                  | 0.5、1.0、2.0 m mol/L<br>(-S9) 72h     |                  |
|                       |                                  | 0.25、0.5、1.0 m mol/L<br>(+S9) 72h    |                  |
| DNA 修復試験<br>(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<br>(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<br>(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<br>(参照 33)       | ヒトリンパ芽球細胞<br>(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<br>(AHH-1)             | 1、5、20、25、50、100 µg/mL               | 陽性 <sup>4)</sup> |
|                       | ヒトリンパ芽球細胞<br>(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<br>(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<br>8-18)             |                        | (24h、48h、72h)                       |                  |
| 小核試験<br>(参照 29 : 参考<br>8-18)     | マウス骨髄細胞 (NMRI)         | 34.5、69.1、138.2 mg/kg<br>(24h、48h)  | 陰性               |
| 小核試験<br>(参照 29 : 参考<br>8-18)     | マウス骨髄細胞 (Slc:ddY)      | 500、1,000、2,000 mg/kg               | 陰性               |
| 小核試験<br>(参照 32 : 参考<br>8-17)     | ラット肝細胞、ラット骨髄多<br>染性赤血球 | 500、1000 mg/kg                      | 陽性 <sup>6)</sup> |
| 染色体異常試験<br>(参照 29 : 参考<br>8-18)  | マウス骨髄細胞 (NMRI)         | 1,036 mg/kg<br>(6h、24h、48h)         | 陰性               |
| 染色体異常試験<br>(参照 29 : 参考<br>8-18)  | マウス骨髄細胞 (CD-1)         | 110、367、1,100 mg/kg<br>(6h、24h、48h) | 陰性               |
| アルカリ溶出試験<br>(参照 29 : 参考<br>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 例コレスポネ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 0.007 mg/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。

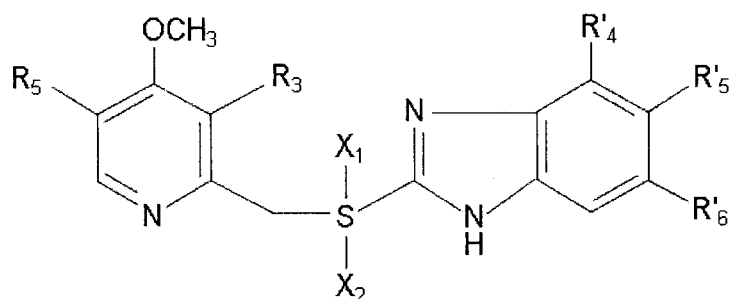
オメプラゾール 0.007 mg/kg 体重/日



<別紙 1：検査値等略称>

| 略称               | 名称                                       |
|------------------|--|
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比                             |
| ADI              | 一日摂取許容量                                  |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ                         |
| ATPase           | adenosine triphosphatase、アデノシントリフォスファターゼ |
| AUC              | 血中薬物濃度—時間曲線下面積                           |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                     |
| ECL              | Enterochromaffin-like、類エンテロクロマフィン        |
| ELISA            | 酵素免疫測定法                                  |
| EMEA             | 欧州医薬品庁                                   |
| FPIA             | 蛍光偏光免疫測定法                                |
| GC/MS            | ガスクロマトグラフィー/質量分析測定法                      |
| Glu              | グルコース                                    |
| Hb               | ヘモグロビン（血色素量）                             |
| Ht               | ヘマトクリット値                                 |
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー                            |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                    |
| LOAEL            | 最小毒性量                                    |
| MCH              | 平均赤血球色血色素量                               |
| MCHC             | 平均赤血球濃度                                  |
| MCV              | 平均赤血球容積                                  |
| NOAEL            | 無毒性量                                     |
| PCA 反応           | 受身皮膚アナフィラキシー反応                           |
| PCV              | 血中血球容積                                   |
| RBC              | 赤血球数                                     |
| T <sub>1/2</sub> | 消失相半減期                                   |
| T3               | トリヨードサイロニン                               |
| T4               | サイロキシン                                   |
| T.Chol           | 総コレステロール                                 |
| TLC              | 薄層クロマトグラフィー                              |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                                 |
| TSH              | 甲状腺刺激ホルモン                                |
| TP               | 総タンパク質                                   |

<別紙 2 : オメプラゾールと代謝産物の構造>



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

<参照>

- 1 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 1 開発の経緯（未公表）
- 2 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 12-2（未公表）
- 3 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 12-1（未公表）
- 4 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 12-3（未公表）
- 5 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 12-4（未公表）
- 6 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：概要（未公表）
- 7 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 15-1（未公表）
- 8 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 15-2（未公表）
- 9 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 6-1（未公表）
- 10 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.  
SUMMARY REPORT: OMEPRAZOLE, 2002.
- 11 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-1（未公表）
- 12 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-5（未公表）
- 13 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-2（未公表）
- 14 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-6（未公表）
- 15 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-7（未公表）
- 16 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-3（未公表）
- 17 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 7-4（未公表）
- 18 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-8（未公表）
- 19 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-9（未公表）

- 20 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-10（未公表）
- 21 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-11（未公表）
- 22 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-12（未公表）
- 23 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-13（未公表）
- 24 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-14（未公表）
- 25 Christer Safholm et al. GENERAL TOXICITY OF OMEPRAZOLE  
(H168/68) GIVEN ORALLY TO DOGS FOR 7 YEARS, ASTRA Safety  
Assessment Project No.826-01, 1992, Study No.84001
- 26 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-3（未公表）
- 27 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-2（未公表）
- 28 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-4（未公表）
- 29 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-18（未公表）
- 30 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-5（未公表）
- 31 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-6（未公表）
- 32 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-17（未公表）
- 33 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-16（未公表）
- 34 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：参考資料 8-7（未公表）
- 35 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
ガストロガード：添付資料 11-1（未公表）
- 36 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, Lloyd  
D, Have N, Frame MH, Roman J, Walan A, and Long-Term Study  
Group. Long-term Omeprazole Treatment in Resistant Gastroesophageal  
Reflux Disease: Efficacy, Safety, and Influence on Gastric  
Mucosa. *Gastroenterology*. 2000, 118, 4, p.661~669.
- 37 平成 12 年 10 月 5 日付け衛研発第 2962 号、「オメプラール錠、同 10、オメプ  
ラゾン錠、同 10mg 審査報告書」

38 オメプラール錠 10、同 20 添付文書（2007 年 8 月改訂第 14 版）

39 Dawson R, Manson JM. Omeprazole In oesophageal reflux disease. The Lancet. 2000, 356, 9243, p.1770-1771