



2.6.1 緒言

ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

頁

	目次.....	1
	略語及び専門用語一覧表	2
1	ネキシウム [®] カプセルの特徴.....	3
1.1	エソメプラゾールマグネシウム水和物の化学構造式	3
1.2	予定する効能・効果及び用法・用量.....	3
2	非臨床試験で使用了 D961H の塩基の差異.....	5

図目次

図 1	エソメプラゾールマグネシウム水和物の化学構造式.....	3
-----	------------------------------	---

2.6.1 緒言

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
D961H	エソメプラゾール（オメプラゾールの <i>S</i> 体）
H199/19	オメプラゾールの <i>R</i> 体
OPZ	omeprazole：オメプラゾール（ラセミ体）

2.6.1 緒言

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

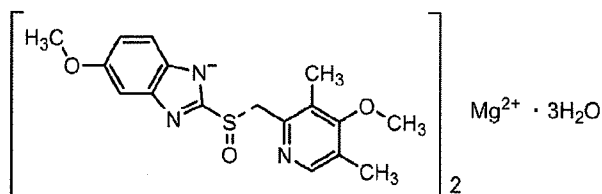
1 ネキシウム[®]カプセルの特徴

ネキシウム[®]カプセル（海外主要国における販売名 Nexium[®]）はプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール（以下、OPZ）の一方の光学異性体（S 体）のみを含有する薬剤として開発され、欧米及び（日本を除く）アジア諸国では既に消化器系胃酸関連疾患の標準的な治療薬として広く使用されている。本剤は、その主成分であるエソメプラゾールマグネシウム水和物が酸性下で分解を受けるため、腸溶性コーティングしたペレットを開発し、それを充填したカプセル剤を投与するように製剤設計した。

1.1 エソメプラゾールマグネシウム水和物の化学構造式

エソメプラゾールマグネシウム水和物（以下、D961H マグネシウム水和物）の化学名は Bis{5-methoxy-2-[(S)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl} monomagnesium trihydrate である。構造式を図 1 に示す。D961H はキラル分子を形成する、非対称に置換されたスルホキシドを有しており、硫黄原子は S 体である。分子式は $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg \cdot 3H_2O$ 、分子量は 767.17 である。

図 1 エソメプラゾールマグネシウム水和物の化学構造式



1.2 予定する効能・効果及び用法・用量（案）

今回申請する本剤の効能・効果及び用法・用量（案）を以下に示した。

効能・効果（案）

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症（ネキシウムカプセル 10 mg のみ）、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

（注）実際には製剤の規格毎に効能・効果を定めているが、本表ではまとめて記載した。

用法・用量（案）

○胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

○逆流性食道炎

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○非びらん性胃食道逆流症（ネキシウムカプセル 10 mg のみ）

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg（力価）1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

（注）実際には製剤の規格毎に用法・用量を定めているが、本表ではまとめて記載した。

本邦では D961H を含有した製剤は未承認であるが、OPZ 製剤であるオメプラール®錠及びオメプラゾン®錠が各種胃酸関連疾患及びヘリコバクター・ピロリの除菌の補助を適応症として承認を得ている。D961H と OPZ の違いは生体内における薬物動態プロファイルとそれに起因する効力差のみと予想され、OPZ に関して得られた情報の多くは D961H にも同様に当てはめられると考える。実際、限られた非臨床試験を実施した結果、D961H と OPZ 間で *in vitro* プロトンポンプ阻害能（作用強度含む）並びに、曝露量が同程度の時の胃酸分泌抑制作用や毒性プロファイルは類似していたことから、D961H の薬理試験及び毒性試験に関する承認申請データの大部分は OPZ の各試験データで代用できると判断した。一方、初期の臨床試験において、OPZ やもう一方の光学異性体（R 体）である H199/19 よりも D961H の薬物動態学的プロファイルが臨床上有用であることが既に示されている。したがって、非臨床薬物動態試験としては、各種動物における D961H の薬物動態プロファイルの R 体及び OPZ との違いを明らかにし、薬理試験結果及び毒性試験結果をサポートする目的で実施した。

2 非臨床試験で使用した D961H の塩基の差異

今回、承認申請を行う製剤に含有されるエソメプラゾールはマグネシウム塩であるが、2.6 非臨床試験の概要文及び概要表に記載した各種非臨床試験で検討された D961H には他の塩基を含有するものもある。したがって、投与量を各試験間で比較することに鑑み、被験投与量は原則的にモル単位、並びにフリー体でのグラム単位のものを併記することとした。なお、モル単位とグラム単位の相互変換式を 2.4 非臨床試験の概括評価の表 1 に示した。



2.6.2 薬理試験の概要文

ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	1
略語及び専門用語一覧表.....	3
1. まとめ.....	5
2. 薬効薬理試験.....	5
2.1 <i>In vitro</i> 試験.....	6
2.1.1 ウサギ由来 H^+/K^+ -ATPase に対する阻害作用.....	6
2.1.2 単離ウサギ胃底腺における胃酸産生抑制作用.....	6
2.2 <i>In vivo</i> 試験.....	7
2.2.1 胃瘻ラットにおける胃酸分泌抑制作用.....	7
2.2.2 胃瘻ラットにおける胃酸分泌抑制作用と薬物動態プロファイルとの関係.....	8
2.2.3 Heidenhain pouch イヌにおける胃酸分泌抑制作用と薬物動態プロファイルとの関係.....	9
2.2.4 非臨床薬理試験にて検討した用量及び申請臨床用量における血漿中濃度の比較.....	10
2.2.5 各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルを用いて D961H の薬理作用を検討する試験を実施しないと判断した妥当性.....	12
2.2.6 各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおけるオメプラゾールの薬理作用.....	13
3. 副次的薬理試験.....	14
4. 安全性薬理試験.....	14
5. 薬力学的薬物相互作用試験.....	19
6. 考察及び結論.....	19
7. 図表.....	20
8. 参考文献.....	20

表目次

表 1	D961H、オメプラゾール及び H199/19 のウサギ由来 H^+/K^+ -ATPase に対する阻害作用.....	6
表 2	胃瘻ラットにおける D961H、オメプラゾール及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用 (1).....	8
表 3	胃瘻ラットにおける D961H、オメプラゾール及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用 (2).....	9
表 4	Heidenhain pouch イヌにおける D961H、オメプラゾール及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用.....	10

2.6.2 薬理試験の概要文

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

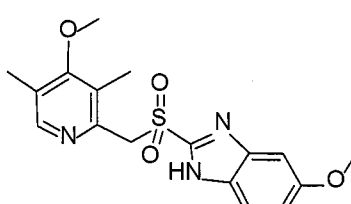
表 5	オメプラゾール及び H ₂ 受容体拮抗薬の各種ラット胃粘膜障害に対する作用.....	13
表 6	ヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける OPZ の除菌効果	14
表 7	オメプラゾールの一般薬理作用	15

図目次

図 1	単離ウサギ胃底腺におけるヒスタミン刺激胃酸産生に対するオメプラゾール、D961H 及び H199/19 の抑制作用.....	7
-----	--	---

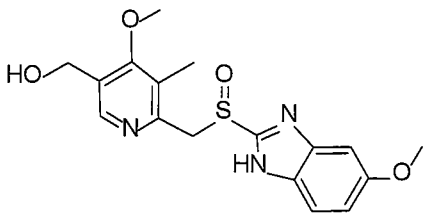
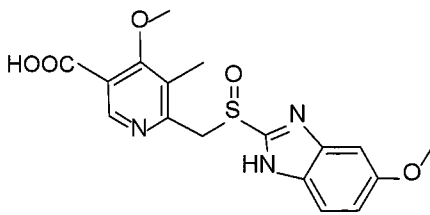
略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AMPC	Amoxicillin：アモキシシリン
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：時間 0 から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _t	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration：時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積。
AUC _τ	Area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval：投与区間の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積。
CAM	Clarithromycin：クラリスロマイシン
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D961H	エソメプラゾール（オメプラゾールの <i>S</i> 体）
ED ₅₀	50% effective dose：50%有効用量
H199/19	オメプラゾールの <i>R</i> 体
h	Hour(s)：時間
IC ₅₀	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
i.d.	Intraduodenal：十二指腸内投与
i.v.	Intravenous：静脈内投与
min	Minute(s)：分
n	Number of subject：例数
OPZ	Omeprazole：オメプラゾール
PD	Pharmacodynamics：薬力学
Pi	Inorganic phosphate：無機リン酸
PK	Pharmacokinetic：薬物動態学
p.o.	per os：経口投与
PPI	Proton pump inhibitor：プロトンポンプ阻害薬
全身曝露 AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（注：測定時間を特定しない、一般的な意味で使用）
ヘテロ extensive metaboliser	Heterozygote extensive metaboliser
ホモ extensive metaboliser	Homozygote extensive metaboliser
プロトンポンプ	H ⁺ /K ⁺ -ATPase
スルフォン体	（OPZ の代謝物） 

2.6.2 薬理試験の概要文

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

略語及び専門用語	用語の説明
水酸化体	(OPZ の代謝物) 
カルボン酸体	(OPZ の代謝物) 

1. まとめ

- D961H (OPZ の *S* 体) は摘出ウサギ胃粘膜層由来の H^+/K^+ -ATPase (以下、プロトンポンプ) に対して阻害作用を示し、その作用は OPZ 及び H199/19 (OPZ の *R* 体) と同等であった。
- D961H は単離ウサギ胃底腺におけるヒスタミン刺激胃酸産生に対して抑制作用を示し、その作用は OPZ 及び H199/19 と同等であった。
- D961H は胃瘻 SD 系ラットのペントガストリン及びカルバコール刺激胃酸分泌に対して抑制作用を示した (2 試験)。うち 1 試験において、H199/19 は OPZ 及び D961H よりも有意に高い胃酸分泌抑制作用を示したが、この差は薬物のラットにおける薬物動態プロファイルの違いに起因していると考えられた。
- D961H は Heidenhain pouch ラブラドール犬のヒスタミン刺激胃酸分泌に対して抑制作用を示し、その効力は OPZ 及び H199/19 と同等であった。また、これら 3 薬物間には薬物動態プロファイルの違いも認められなかった。

以上のことより、D961H は OPZ 同様、胃壁細胞のプロトンポンプを阻害し、強力な胃酸分泌抑制作用を発揮することが示された。また、イヌの試験で観察されたように、全身曝露 AUCⁱが同じであれば、D961H と OPZ の *in vivo* における効力にほとんど差は認められないことから、これまでに明らかにされた OPZ の薬効薬理作用を D961H も同様に有していることが示唆された。したがって、D961H は胃酸分泌反応の最終過程で、プロトンポンプを阻害し、刺激物質誘発の胃酸分泌を強力かつ持続的に抑制すること、また、OPZ が各種病態モデルにおいて優れた胃粘膜障害発生抑制作用及び治癒促進作用、並びにヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用を有することが明らかとなっていることから、D961H は胃酸関連疾患の治療及びヘリコバクター・ピロリ除菌の補助において高い有用性を示すことが期待される。一方、一般薬理試験において、OPZ は臨床用量と比較して十分高用量まで投与されており、その薬理学的安全性が確認されている。OPZ の半量は D961H と見なすことが可能であることから、D961H の薬理学的安全性も既に確認されていると考えられる。

2. 薬効薬理試験

強力な胃酸分泌抑制作用を有するプロトンポンプ阻害薬の OPZ は、2 つの光学異性体 (*S* 体 : D961H、*R* 体 : H199/19) を含有するラセミ体である。本項では、これまでに数多く実施されている OPZ を用いた薬理試験結果が D961H の薬理試験として代用可能であるか否かを検証するために、基本的な薬力学作用であるプロトンポンプ阻害能、胃底腺における胃酸産生抑制作用及び *in vivo* における胃酸分泌抑制作用を D961H、OPZ 及び H199/19 の 3 者間で比較し、更に代用可能とした妥当性について考察した。

ⁱ 本概要文では、「AUC」の意味を「時間 0 から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積」としたため、測定時間を特定しない一般的な意味で「血漿中濃度-時間曲線下面積」を説明する場合、「全身曝露 AUC」と記載することにした。

2.1 *In vitro* 試験

2.1.1 ウサギ由来 H^+/K^+ -ATPase に対する阻害作用

参 4.2.1.1.1 項：試験 PH-2693

方法：摘出ウサギ胃粘膜層より調製した H^+/K^+ -ATPase に対する、D961H、OPZ 及び H199/19（いずれもフリー体）の阻害作用を検討した。本試験では酵素標品と薬物を反応液中（pH5.7）で 15 分間反応させ、遊離した無機リン酸を定量することで酵素活性を算出した。

成績及び結論：表 1 に示すとおり、すべての薬物が H^+/K^+ -ATPase 阻害活性を有し、その作用強度は同程度であった。よって、 H^+/K^+ -ATPase 阻害能に立体選択性はないことが示唆された。

表 1 D961H、オメプラゾール及び H199/19 のウサギ由来 H^+/K^+ -ATPase に対する阻害作用

薬物	濃度		H^+/K^+ -ATPase 活性 (nmol Pi/min/mg 蛋白)	IC ₅₀ 値 (μ mol/L)
	μ mol/L	μ g/mL		
D961H	0 [溶媒対照]		336.1 $\pm$ 91.6	3.7
	1	0.35	250.9 $\pm$ 72.5	
	3.2	1.1	178.3 $\pm$ 74.2	
	10	3.5	118.7 $\pm$ 44.8	
	32	11	21.6 $\pm$ 9.3*	
OPZ	0 [溶媒対照]		365.8 $\pm$ 61.6	5.4
	1	0.35	304.6 $\pm$ 42.1	
	10	3.5	138.2 $\pm$ 32.9*	
	32	11	46.9 $\pm$ 12.4**	
H199/19	0 [溶媒対照]		316.6 $\pm$ 84.6	4.4
	1	0.35	251.4 $\pm$ 59.4	
	3.2	1.1	215.0 $\pm$ 71.2	
	10	3.5	68.6 $\pm$ 9.8*	
	32	11	37.0 $\pm$ 16.3**	

平均 $\pm$ 標準誤差 (n=3)*, **: 溶媒対照群に比して、各々 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ で有意差あり (Student's t 検定：多重性を考慮せず)。

2.1.2 単離ウサギ胃底腺における胃酸産生抑制作用

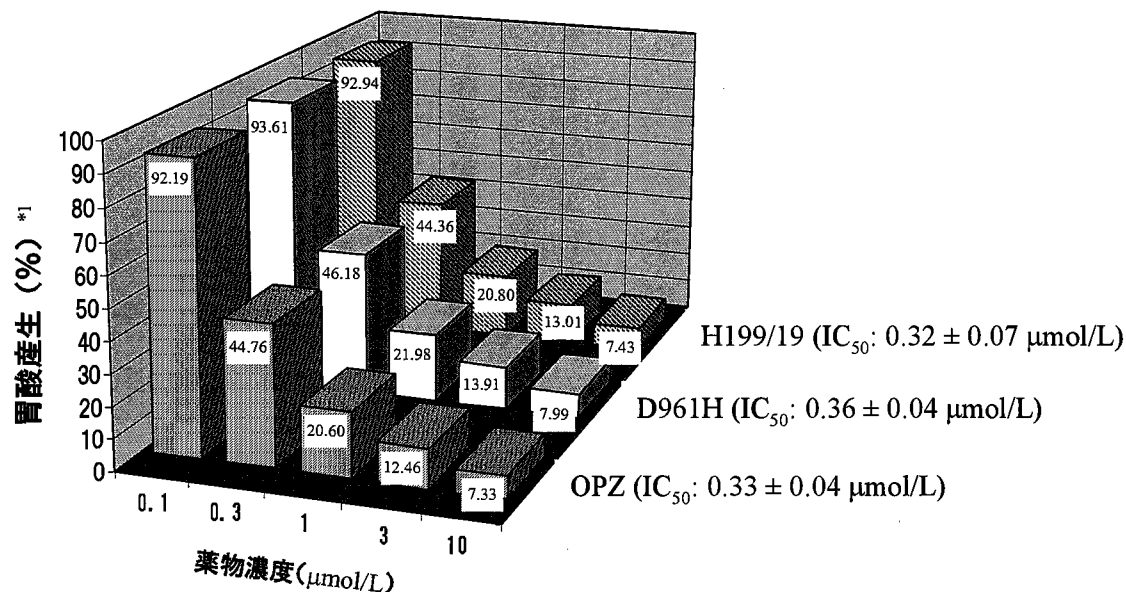
4.2.1.1.2 項：試験 20-23919

方法：Berglindeh らの方法^{1,2}に準じてウサギ胃底腺標品を作成し、薬物（OPZ、D961H 及び H199/19、いずれもナトリウム塩）、胃酸分泌刺激薬（ヒスタミン）及び 14 C-アミノピリンを添加して反応させた。次に、標品に取り込まれた 14 C-アミノピリンを液体シンチレーションカウンターで測定することにより、胃酸産生を測定した。

成績及び結論：図 1 に示すとおり、OPZ、D961H 及び H199/19 はヒスタミンにより誘発されるウサギ胃底腺の胃酸産生を濃度依存的に抑制した。各薬物による胃酸産生に対する抑制作用（IC₅₀ 値）はそれぞれ、0.33、0.36、0.32 μ mol/L であり、3 薬物ともに同程度の胃酸産生抑制作用を示した。また、別の試験でも 3 薬物の胃酸産生抑制作用を検討したが、IC₅₀ 値はほ

ば同じであった³。以上の結果から、*in vitro* 試験で観察される胃底腺における胃酸産生抑制作用には立体選択性はないことが示唆された。

図 1 単離ウサギ胃底腺におけるヒスタミン刺激胃酸産生に対するオメプラゾール、D961H 及び H199/19 の抑制作用



*1: 100 μmol/L ヒスタミンによる胃酸産生を 100%として計算

各カラムに付与した数値は平均値。各薬物の IC_{50} 値は平均±標準誤差 (n=4)

2.2 *In vivo* 試験

2.2.1 胃瘻ラットにおける胃酸分泌抑制作用

参 4.2.1.1.3 項：試験 386

方法：胃瘻 SD 系ラット（雌性）の胃酸分泌反応に対する D961H、OPZ 及び H199/19（いずれもナトリウム塩）の抑制作用について検討した。各薬物の作用は、まず単回静脈内投与により検討した後に 1 週間の休薬期間を設け、更に単回経口投与により検討した。検討する用量は静脈内投与では 1.0 μmol/kg（フリー体として 0.35 mg/kg）、経口投与では 7.0 μmol/kg（同 2.4 mg/kg）に設定し、各投与経路で別途、溶媒投与群も設けた。各薬物の投与 75 分後からペントガストリン及びカルバコールにより胃酸分泌を刺激し（2 時間の持続皮下注）、薬物投与 105-195 分後の胃酸分泌を測定した。

成績及び結論：すべての薬物投与群で胃酸分泌抑制作用が認められ、また、各薬物の作用強度に統計学的有意差は認められなかった（表 2）。両投与経路において D961H の抑制作用強度は OPZ とほぼ同等であったが、H199/19 よりも弱い傾向を示した。

表 2 胃瘻ラットにおける D961H、オメプラゾール及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用 (1)

投与経路	薬物	投与量		胃酸分泌量 ^b ($\mu\text{mol H}^+$ /30 min) [抑制率%] ^c
		$\mu\text{mol/kg}$	mg/kg^a	
静脈内投与	溶媒 (生理食塩液)	0	0	237 $\pm$ 18
	D961H	1.0	0.37 (0.35)	168 $\pm$ 11 [29.1]
	OPZ	1.0	0.37 (0.35)	157 $\pm$ 17 [33.8]
	H199/19	1.0	0.37 (0.35)	143 $\pm$ 10 [39.7]
経口投与	溶媒 (水)	0	0	256 $\pm$ 19
	D961H	7.0	2.6 (2.4)	182 $\pm$ 15 [28.9]
	OPZ	7.0	2.6 (2.4)	181 $\pm$ 14 [29.3]
	H199/19	7.0	2.6 (2.4)	132 $\pm$ 22 [48.4]

a: () 内はフリー体として換算した用量

b: 胃酸度と胃液量の積より算出 (平均 $\pm$ 標準誤差) n=10

c: 各投与経路の溶媒投与群との比較

投与経路別に有意差検定 (Student's t 検定: 多重性を考慮せず) を行ったが、各実薬投与群間に有意差は検出されなかった。

2.2.2 胃瘻ラットにおける胃酸分泌抑制作用と薬物動態プロファイルとの関係

4.2.1.1.4 項: 試験 24957;24977:2-3

上記試験 (2.2.1 項) はいずれの投与経路においても単一用量での薬効比較であり、また観察された胃酸分泌抑制作用も比較的弱かったため、実際には存在する効力の差が通常起こりうる実験手技誤差によりマスクされた可能性があった。そこで、より詳細に検討することで胃酸分泌抑制作用と用量並びに薬物曝露量との相関性を再確認する目的で新たな試験を実施した。

方法: 本試験では、体外からの胃液採取を可能にすべくカニューレを胃に留置した胃瘻 SD 系ラット (雌性) における D961H、OPZ 及び H199/19 (いずれもナトリウム塩) の胃酸分泌抑制効果 (胃酸分泌量、胃液量及び胃液酸度) を検討した。溶媒投与群、並びに各薬物の 4.0、7.0、12 $\mu\text{mol/kg}$ (フリー体として 1.4、2.4、4.1 mg/kg) 投与群を設け (単回経口投与、n=10)、薬物投与を行った 120 分後に、ペントガストリン (20 $\text{nmol/kg}\cdot\text{h}$) 及びカルバコール (110 $\text{nmol/kg}\cdot\text{h}$) の皮下 150 分間持続投与による胃酸分泌刺激を開始した。胃液は胃酸分泌刺激中に 30 分間隔で採取した。試験に供したラットは試験の約 20 時間前から絶食下に置いたが、飲水は自由にさせた。また、胃酸分泌測定を実施しない薬物投与群も別に設け、薬物投与後 180 分までの血漿中薬物濃度測定用に採血を行った。なお、有意差検定は統計学的手法 (Mann-Whitney U 検定: 多重性を考慮せず) を用いて行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

成績及び結論: すべての薬物で用量依存的な胃酸分泌抑制作用が確認された (表 3)。この抑制作用は薬物投与後 120~180 分 (すなわち、胃酸分泌刺激時間の初期) で最大に達した。また、D961H の低用量 (4.0 $\mu\text{mol/kg}$) を除く全薬物・全用量で、胃酸分泌刺激中の最後の 30 分間 (薬物投与後 240~270 分の時間帯) でも有意な抑制作用が確認された。H199/19 の効果 (薬物投与後 150~270 分における、胃酸分泌量に対する抑制作用の ED_{50} 値: 5.1 $\pm$ 0.1 $\mu\text{mol/kg}$) は OPZ のそれ (同: 7.2 $\pm$ 0.7 $\mu\text{mol/kg}$) よりも有意に高く、また OPZ の効果

はD961Hのそれ（同： $>12 \mu\text{mol/kg}$ ⁱⁱ）よりも高かったが、この所見はこれら3薬物のAUC_t値がH199/19>OPZ>D961Hの順で高値となること（2.6.4 薬物動態試験の概要文の3.1項参照）と相関していた。すなわち、D961H及びH199/19というOPZの両光学異性体がラットにおいて異なる薬物動態学的プロファイルを示すことが、今回示された胃酸分泌抑制作用強度の差の主な原因であると考えられる。これは、両異性体とも、胃壁細胞内に移行した後に酸による触媒反応によって全く同一の活性本体（スルフェンアミド体）に変化することからも支持される。

表 3 胃瘻ラットにおける D961H、オメプラゾール及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用（2）

投与経路	薬物	投与量		胃酸分泌量 ^a ($\mu\text{mol H}^+/\text{h}$) [抑制率%] ^b	胃液量 ^a (mL/h)	胃酸度 ^a (mmol H ⁺ /L)
		$\mu\text{mol/kg}$	mg/kg ^c			
経口	溶媒 (生理食塩液)	0		434 ± 18	3.46 ± 0.17	116 ± 3
	D961H	4.0	1.5 (1.4)	386 ± 19 [11.1]	3.54 ± 0.18	110 ± 3
		7.0	2.6 (2.4)	321 ± 35 [26.0]	3.19 ± 0.29	99 ± 6
		12	4.4 (4.1)	268 ± 19 [38.2]	2.51 ± 0.18	107 ± 2
	OPZ	4.0	1.5 (1.4)	343 ± 29 [21.0]	3.21 ± 0.25	107 ± 5
		7.0	2.6 (2.4)	199 ± 27 [54.1]	2.00 ± 0.23	88 ± 6
		12	4.4 (4.1)	130 ± 23 [70.0]	1.63 ± 0.35	77 ± 4
	H199/19	4.0	1.5 (1.4)	264 ± 39 [39.2]	2.67 ± 0.42	103 ± 5
		7.0	2.6 (2.4)	154 ± 25 [64.5]	1.84 ± 0.28	81 ± 4
		12	4.4 (4.1)	67 ± 13 [84.6]	1.21 ± 0.22	58 ± 8

a : 胃酸度は胃液に対する 0.1N NaOH を用いた中和滴定法により測定した。胃酸分泌量は胃液量と胃酸度の積より算出した。各値は薬物投与後 150～270 分の測定値。（平均 ± 標準誤差）
n=10

b : 溶媒投与群との比較。

c : () 内はフリー体として換算した用量

2.2.3 Heidenhain pouch イヌにおける胃酸分泌抑制作用と薬物動態プロファイルとの関係

4.2.1.1.5 項：試験 24942

ラットとは異なる動物種における胃酸分泌抑制作用と用量並びに薬物曝露量との相関性を確認する目的で、イヌを用いて上記と同様の試験を実施した。

方法：本試験では、外科的にハイデンハイン小胃を作成し、そこに体外からの胃液採取を可能にすべくカニューレを留置した Heidenhain pouch ラブラドル犬（雌雄）を用いて D961H、OPZ 及び H199/19（いずれもナトリウム塩）の胃酸分泌抑制効果（胃酸分泌量、胃液量及び胃液酸度）を検討した。溶媒（生理食塩液）投与群、並びに各薬物の 1.0、2.0、4.0 $\mu\text{mol/kg}$ （フリー体として 0.35、0.69、1.4 mg/kg）投与群を設けた（単回経口投与、n=6）。薬物投与若しくは溶媒投与は時間 0 の時点で行い、胃酸分泌刺激はヒスタミン静脈内 390 分間持続投与（-90 分から+300 分まで）により行った。ヒスタミンの用量（200-500 nmol/kg・h）は各イ

ⁱⁱ 本試験で検討した最高用量（12 $\mu\text{mol/kg}$ ）の D961H で抑制率 50%を達成できなかったため、本記載とした。

2.6.2 薬理試験の概要文

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

ヌ毎に最大反応のおよそ 70%の胃酸分泌を惹起させる用量として選択した。胃液はヒスタミン刺激前の 15 分間（胃酸分泌の基準値とする）及びヒスタミン刺激中の 30 分間毎に Heidenhain pouch から採取した。試験に供したイヌは各試験の約 20-24 時間前から絶食下に置いたが、飲水は自由にさせた。血漿中薬物濃度測定用に薬物投与後 180 分までの採血を行った。なお、有意差検定は統計学的手法（Mann-Whitney U 検定：多重性を考慮せず）を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成績及び結論：すべての薬物で用量依存的な胃酸分泌抑制作用が確認された（表 4）。この抑制作用は概して、薬物投与後 120～300 分で最大に達した。また、全薬物・全用量で、胃酸分泌刺激の最後の 30 分間（薬物投与後 270-300 分の時間帯）でも有意な抑制作用が確認され、高用量（ $4.0 \mu\text{mol/kg}$ ）投与群では約 60%の胃酸分泌抑制作用が残存していた。本試験では 3 薬物の効力は同等であったが（薬物投与後 120～300 分における、胃酸分泌量に対する抑制作用の ED_{50} 値は D961H、OPZ、H199/19 でそれぞれ 2.5 ± 0.1 、 2.9 ± 0.1 、 $2.7 \pm 0.1 \mu\text{mol/kg}$ ）、これら 3 薬物の AUC 値も同等であったことが判明している（2.6.4 薬物動態試験の概要文の 3.2 項参照）。

表 4 Heidenhain pouch イヌにおける D961H、オメプラゾール及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用

投与経路	薬物	投与量		胃酸分泌量 ^a に対する抑制率%	胃液量 ^a に対する抑制率%	胃酸度 ^a に対する抑制率%
		$\mu\text{mol/kg}$	mg/kg^b			
経口	D961H	1.0	0.37 (0.35)	17.5 ± 4.2	14.9 ± 3.9	3.3 ± 0.7
		2.0	0.73 (0.69)	37.0 ± 6.2	33.5 ± 5.6	5.9 ± 1.7
		4.0	1.5 (1.4)	71.4 ± 4.8	60.4 ± 6.6	22.5 ± 5.7
	OPZ	1.0	0.37 (0.35)	19.7 ± 4.3	17.6 ± 3.8	2.7 ± 1.1
		2.0	0.73 (0.69)	38.0 ± 6.4	34.0 ± 5.9	6.8 ± 1.6
		4.0	1.5 (1.4)	61.2 ± 4.0	55.1 ± 4.0	14.6 ± 2.0
	H199/19	1.0	0.37 (0.35)	15.2 ± 4.7	12.7 ± 4.6	3.0 ± 0.5
		2.0	0.73 (0.69)	34.8 ± 5.2	30.6 ± 4.7	6.3 ± 1.3
		4.0	1.5 (1.4)	68.3 ± 4.5	63.4 ± 4.0	18.1 ± 3.4

a：胃酸度は胃液に対する 0.1N NaOH を用いた中和滴定法により測定した。胃酸分泌量は胃液量と胃酸度の積より算出した。各値は薬物投与後 120～300 分の値。（平均 ± 標準誤差） $n=6$

b：（）内はフリー体として換算した用量

2.2.4 非臨床薬理試験にて検討した用量及び申請臨床用量における血漿中濃度の比較

本項では、申請臨床用量と非臨床薬理試験で用いた D961H の用量とのおおよその比較を曝露量の観点から行い、更に、非臨床薬理試験における用量選択の妥当性についても考察した。なお、OPZ の胃酸分泌抑制作用の効力は最高血漿中濃度よりも、血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、全身曝露 AUC）に強く相関することが既に明らかとなっていること⁴から、曝露量としては全身曝露 AUC のみの比較とした。

日本人健康男性被験者を対象とした臨床薬理試験（SH-QBE-0098 及び D961HC00004）で得られた、CYP2C19 に関するホモ及びヘテロ extensive metaboliser における全身曝露 AUC（5 日間反復投与後）（2.7.2 臨床薬理試験の表 52 参照）

20 mg（標準用量） 全身曝露 AUC^a：3.28-7.28 [非結合型として 0.0984-0.218^b] $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$

a：本項はおおよその比較を目的とするため、AUC 値及び AUC_t 値の区別なくまとめた。

b：血漿蛋白結合率を 97%として計算（2.6.4 薬物動態試験の概要文の表 5、ヒトのデータ参照）

ラット及びイヌを用いた薬理試験で得られた全身曝露 AUC（単回投与後）

ラット 12 $\mu\text{mol/kg}$ AUC_t 値：0.11 [非結合型として 0.0077^a] $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ （2.6.4 薬物動態試験の概要文の表 1 参照）

（胃酸分泌量に対する抑制率は 38.2%）

イヌ 4.0 $\mu\text{mol/kg}$ AUC 値：1.59 [非結合型として 0.127^b] $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ （2.6.4 薬物動態試験の概要文の表 2 参照）

（胃酸分泌量に対する抑制率は 71.4%）

a：血漿蛋白結合率を 93%として計算（2.6.4 薬物動態試験の概要文の表 5、ラット *in vitro*、濃度＝5 $\mu\text{mol/L}$ のデータ参照）

b：血漿蛋白結合率を 92%として計算（2.6.4 薬物動態試験の概要文の表 5、イヌ *in vitro*、濃度＝5 $\mu\text{mol/L}$ のデータ参照）

イヌの試験（2.2.3 項）で検討した用量のうち、最高用量の 4.0 $\mu\text{mol/kg}$ で認められた非結合型 AUC 値はヒトに D961H の標準用量である 20 mg を投与した際に認められた非結合型全身曝露量 AUC 値（以下、ヒト非結合型 AUC 値）の 1/1.7～1/0.77 倍程度となり、両者の非結合型 AUC 値は同レベルであった。実際にイヌ試験の最高用量 4.0 $\mu\text{mol/kg}$ 投与時に観察された効力は十分なレベルのものであった（胃酸分泌抑制率＝71.4%を観察）。以上のことから、イヌ非臨床薬理試験の用量設定は妥当であったと思われる。

一方、ラットの試験（2.2.2 項）で得られた最高用量 12 $\mu\text{mol/kg}$ での非結合型 AUC_t 値は、ヒト非結合型 AUC 値の 1/28～1/13 倍程度しかなかったが、当該用量ではラットに対して十分な薬力学的効果も発揮できなかったことから、効力と全身曝露 AUC の関係としては妥当なものであった。なお、本ラット試験では、ラットにおいてより高い AUC_t 値が得られた H199/19 の作用も検討し、D961H と同じ最高用量 12 $\mu\text{mol/kg}$ の投与量で AUC_t 値：0.71 [非結合型ⁱⁱⁱとして 0.05] $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ （2.6.4 薬物動態試験の概要文の表 1 参照）、及び 84.6%の胃酸分泌抑制率が観察された。よって、試験全体で考えた場合、非臨床薬理試験として妥当な範囲の用量設定であったと思われる。

以上のことから、D961H の効力と全身曝露 AUC の関係は、臨床試験と非臨床薬理試験においてほぼ同じで、両試験で観察された胃酸分泌抑制を引き起こした機序に相違はなかったと判断している。また、各試験結果に鑑みた場合、非臨床薬理試験で用いた用量は D961H の薬理学的プロファイルを解明する、若しくは D961H の臨床効果を予測する上で妥当なものであったと考える。

ⁱⁱⁱ ラットにおける H199/19 の血漿蛋白結合率は測定していないため、D961H と同じく 93%として計算した。

2.2.5 各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルを用いて D961H の薬理作用を検討する試験を実施しないと判断した妥当性

OPZ に関して既に得られている各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける薬効薬理作用は D961H にも当てはめることができると考え、各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルを用いた D961H の薬理作用の検討は実施していない。本項ではその判断の妥当性について述べる。

D961H はラセミ体である OPZ の一方の光学異性体（S 体）であるが、胃壁細胞内では D961H と OPZ の R 体（H199/19）は全く同一の活性本体（スルフェンアミド体）に変換されることから、当初より D961H の薬理学的プロファイルは OPZ のそれとほぼ同一であると予想されていた。実際に、OPZ の各光学異性体間で *in vitro* 薬理活性（プロトンポンプに対する阻害作用 [2.1.1 項] 及び胃底腺における胃酸産生能に対する抑制作用 [2.1.2 項]）に違いは認められていない。一方、D961H 開発初期の段階で行ったラットを用いた *in vivo* 試験で、D961H が H199/19 よりも胃酸分泌抑制効果が弱い傾向を示すことが判明した（2.2.1 項）。アストラゼネカ社では、この *in vitro* 試験結果と *in vivo* 試験結果の相違の原因を明らかにする目的で、ラット及びイヌを用いた薬物動態及び薬力学的作用の相関関係を調べる試験を実施した。その結果、ラットでは H199/19 の方が D961H よりも曝露、効力のいずれも高かったが（2.2.2 項）、イヌでは H199/19 と D961H に曝露、並びに効力の差はないことが明らかとなった（2.2.3 項）。（ヒト CYP2C19 extensive metaboliser では D961H の方が H199/19 よりも曝露が大きい [2.5 臨床に関する概括評価の 3.1.1.2 項参照]。）すなわち、D961H と H199/19 の *in vitro* 薬理学的プロファイル自体に差はないにもかかわらず、*in vivo* における効力には差が現れ、それは薬物動態学的プロファイルの影響によるものであると強く示唆された。更に、前述のとおり、D961H 及び H199/19 の両者は胃壁細胞内分泌細管内で強酸との反応による構造変化を受け、活性本体（スルフェンアミド体）へと変換される（OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要^{iv} ホー I.1.3）項参照）。この活性本体は光学不活性であり、プロトンポンプに作用する時点で両者は全く同一の物質に変換されることになる。これらのことから、これまでに実施された *in vivo* 薬効薬理試験で明らかとなった OPZ の薬理作用はすべて、作用発現用量に差が生じる可能性はあるものの、D961H にも当てはめることができると考え、D961H を用いた病態モデルにおける薬効薬理試験を改めて実施しなかった（OPZ を用いた各種病態モデルにおける薬効薬理試験の要約については、次項参照）。なお、OPZ にはプロトンポンプ阻害に基づく胃酸分泌抑制作用以外に高活性な副次的薬理作用は観察されておらず（OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要ホ項、表ホ I-4 参照）、また OPZ の物理的特性として胃壁細胞の細胞内分泌細管内に特異的に集積されやすいこと（OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要ホー I.1.3）項参照）から、胃酸関連疾患病態モデルに対する OPZ の予防・治療効果には胃酸分泌抑制以外の機序が関与している割合は低いと考えている。

同様に、ヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける D961H と抗菌薬との併用投与による除菌効果についても、OPZ の試験結果をもって D961H の効果を担保できると考える。その理由は、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法における OPZ 等のプロトンポンプ阻害薬（PPI）併用の意義が、PPI の胃酸分泌抑制作用に起因する胃内 pH 上昇によって抗菌薬の抗菌活性を増強させることにあり（OPZ 2002 年 4 月承認時資料概要（OAC800）、ホ.3. 項参照）、また、前述のとおり *in vivo* において曝露量が同じであれば、D961H と OPZ の胃酸分泌抑制作用は相違ないことが示されているからである。次項では、ヘリコバクター・ピロリ除菌に関する OPZ を用いた試験もまとめた。

^{iv} OPZ のデータを参照する目的で、本申請資料には OPZ の 1991 年 1 月承認時及び 2002 年 4 月承認時（OAC800）の資料概要を参考資料として添付している（それぞれ、第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書の 5.3.8.1.1 項及び 5.3.8.1.3 項）。

OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要ホーⅢ.3.項に示すように、OPZ をヒトに投与したときの血漿中及び尿中に検出された代謝物のうちスルホン体（当該の OPZ 概要では M-I と記載）、水酸化体（同 M-Ⅲ）、カルボン酸体（同 M-Ⅳ）は胃底腺における db-cAMP 刺激胃酸分泌に対する抑制作用を示さないことが明らかとなっていることから、それら代謝物の光学異性体についても新たな試験対象としなかった。

2.2.6 各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおけるオメプラゾールの薬理作用

本項ではこれまでの OPZ 承認申請時に評価された各種胃酸関連疾患病態モデル及びヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける OPZ の薬理作用をまとめた。

雄性 SD あるいは雌雄 Wistar ラットを用い水浸拘束ストレスびらん、幽門結紮潰瘍、エタノールびらん、インドメタシンびらん、アスピリンびらん、プレドニゾロンびらん、メピリゾールびらん及び酢酸潰瘍に対する効果をファモチジンあるいはシメチジンと比較検討した。OPZ はファモチジン及びシメチジンに比べて、いずれの実験モデルにおいても強い胃粘膜障害発生抑制作用あるいは治癒促進作用を示した（表 5）。

表 5 オメプラゾール及び H₂ 受容体拮抗薬の各種ラット胃粘膜障害に対する作用

胃粘膜障害モデル	用量若しくは指標	動物数	投与経路	オメプラゾール	ファモチジン	シメチジン
1. 発生抑制						
水浸拘束ストレスびらん ⁵	ED ₅₀ (mg/kg)	10	p.o.	5.2	28	—
幽門結紮潰瘍 ⁵	ED ₅₀ (mg/kg)	9～10	i.d.	4.5	約 30	—
エタノールびらん ⁵	10 mg/kg	13～16	p.o.	作用なし	—	—
	30 mg/kg			56 % 発生抑制	作用なし	—
インドメタシンびらん ⁶	ED ₅₀ (mg/kg)	10	p.o.	1.8	—	39.9
アスピリンびらん ⁶	ED ₅₀ (mg/kg)	10	i.d.	0.8	—	7.2
プレドニゾロンびらん ⁶	ED ₅₀ (mg/kg)	10	p.o.	25.4	—	70.0
メピリゾールびらん ⁶	ED ₅₀ (mg/kg)	10	p.o.	16.8	—	作用なし
2. 治癒促進						
酢酸潰瘍 ⁵	10 mg/kg	19～21	p.o.	作用なし	作用なし	—
	100 mg/kg			42 % 治癒促進	作用なし	—

ED₅₀：50 %有効用量、—：未実施

各胃粘膜障害モデル名の上付き番号は参考文献番号

また、ヘリコバクター・ピロリ菌感染スナネズミ及びマウスにおいて、OPZ、アモキシシリン（AMPC）及びクラリスロマイシン（CAM）の 3 剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌効果が以下の如く確認されている（表 6）。

表 6 ヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける OPZ の除菌効果

動物種 (n)	被験薬 (用量 : mg/kg)	投与方法	成 績	参考 文献
1) スナネズミヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける除菌効果				
スナネズミ (4~5)	OPZ (10)、 AMPC (1)、 CAM (10)、 OPZ (10)+AMPC (1)、 OPZ (10)+CAM (10)	経口、 1 日 2 回 5 日間	単独処置群 (OPZ、AMPC、CAM) では除菌効果は認められなかったが、2 剤併用群 (OPZ + AMPC、OPZ + CAM) では胃 1 個あたりのヘリコバクター・ピロリ菌数は 10^2 cfu 以下となり (無処置対照群では約 10^5 cfu)、明らかな除菌効果が認められた。	7
2) マウスヘリコバクター・ピロリ菌感染モデルにおける除菌効果				
マウス (10~18)	AMPC (50)、 OPZ (138)+AMPC (50)	経口、 1 日 1 回 2 週間	AMPC 単独及び AMPC+CAM の 2 剤併用群では除菌率はともに低かった (6 %) が、OPZ を添加すると除菌率は明らかに上昇し、AMPC+OPZ 及び OPZ+AMPC+CAM 併用では各々 53 及び 78 % を示した。	8
	AMPC (10)+CAM (5)、 OPZ (69)+AMPC (10) +CAM (5)	経口、 1 日 2 回 1 週間		

3. 副次的薬理試験

該当なし

4. 安全性薬理試験

既にラセミ体である OPZ の一般薬理作用が詳細に検討され、その安全性に懸念を抱かせるような所見は認められていないことから、改めて D961H を用いた安全性薬理試験を実施しなかった。以下に、OPZ の一般薬理試験の結果を要約する。

OPZ の一般薬理作用はマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて検討された (表 7 及び参考文献 9)。OPZ は *in vivo* では 100 mg/kg 経口投与又は 10 mg/kg 静脈内投与までの用法・用量において、中枢神経系、自律神経系、消化器系、血液系等に対し、ほとんど作用を示さなかった。一方、呼吸・循環器系では、ネコのアドレナリン投与による昇圧反応に対し昇圧の増強傾向及び降圧の抑制傾向 (10 mg/kg, i.v.) を、泌尿器系ではラットの尿量並びに Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 排泄の有意な増加 (10 mg/kg 以上, p.o.) を示した。*In vitro* では、最高濃度 (1.0×10^{-4} g/mL) で循環器系、自律神経系、消化器系及び生殖器系に対して作用の認められたものもあったが、*in vivo* で検討した場合には、対応する臓器の機能に特記すべき影響は認められなかった。

表 7 オメプラゾールの一般薬理作用

試験項目		動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系に対する作用	全身症状	ラット Wistar, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
		無麻酔犬 Beagle, ♂ (n=3)	p.o.	1, 10, 100	100mg/kg で 2/3 例に投与 70～153 分後に 2～4 回嘔吐
		ネコ, 雑種, ♂ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	自発運動	マウス, ddY, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	回転棒試験	マウス, ddY, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	麻酔増強作用	マウス, ddY, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	鎮痛作用 1) 酢酸ライジング 2) ハフナー法	マウス ddY, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
				1, 10, 100	作用なし
	抗痙攣作用 1) 電撃痙攣 2) ペンテトラール痙攣	マウス ddY, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
				1, 10, 100	作用なし
	カタレプシー惹起作用	ラット Wistar, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	抗アポモルヒネ作用	ラット Wistar, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	体温	ウサギ, ♂ 日本白色種 (n=5)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	条件回避反応	ラット Wistar, ♂ (n=6)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	脊髓反射	ネコ 雑種, ♂♀ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	脳波	イヌ, ♂ Beagle (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
		ネコ 雑種, ♂ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし

次ページに続く

表 7 オメプラゾールの一般薬理作用（続き）

試験項目		動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸	無麻酔犬 Beagle, ♂ (n=3)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
		麻酔犬, Beagle ♂ ♀ (n=3)	i.v.	0.3, 1, 3, 10	作用なし
		麻酔ネコ 雑種, ♂ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	血圧・心拍数	無麻酔犬 Beagle, ♂ (n=3)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
		麻酔犬, Beagle ♂ ♀ (n=3)	i.v.	0.3, 1, 3, 10	作用なし
		麻酔ネコ 雑種, ♂ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
		無麻酔ラット Wistar, ♂ (n=6)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	心電図（第Ⅱ誘導）	無麻酔犬 Beagle, ♂ (n=3)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
		麻酔犬, Beagle ♂ ♀ (n=3)	i.v.	0.3, 1, 3, 10	作用なし
		麻酔ネコ 雑種, ♂ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	血流量 （総頸及び大腿動脈）	麻酔犬 Beagle ♂ ♀ (n=3)	i.v.	0.3, 1, 3, 10	作用なし
	摘出心房標本	モルモット Hartley, ♂ (n=3)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	収縮力： 10^{-4} g/mL で 30% の増強 拍数： 10^{-4} g/mL で 15%の 軽度減少
	摘出伏在動脈 （KCl 収縮）	イヌ, ♂ ♀ Beagle, (n=3)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 40～61 %の弛緩
	アセチルコリン降圧反応	麻酔ネコ 雑種, ♂ (n=3)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	ヒスタミン降圧反応				作用なし
	アドレナリン昇圧及び 降圧反応				10mg/kg で昇圧作用増強 傾向、降圧作用抑制傾向
	瞬膜収縮反応 1) 節前神経電気刺激 2) アドレナリン刺激				明らかな作用なし 明らかな作用なし

次ページに続く

表 7 オメプラゾールの一般薬理作用（続き）

試験項目		動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
自律神経系に対する作用	アセチルコリンによる回腸収縮	モルモット Hartley, ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 17%の抑制
	ヒスタミンによる回腸収縮	モルモット Hartley, ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 29%の抑制
	BaCl ₂ による回腸収縮	モルモット Hartley, ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 46%の抑制
	ノルアドレナリンによる輪精管収縮	ラット, Wistar ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 22%の抑制
	セロトニンによる胃収縮	ラット, Wistar, ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 39%の抑制
	摘出気管筋 (ヒスタミン収縮)	モルモット Hartley, ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で 2/5 例に 23～37%の抑制（ベース緊張も抑制）
	横隔膜神経筋標本	ラット, Wistar, ♂ (n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	明らかな作用なし
	瞳孔径	ウサギ, ♂ 日本白色種 (n=5)	点眼	0.02, 0.2, 2.0 %	作用なし
消化器系に対する作用		無麻酔犬 Beagle, ♂ (n=3)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	小腸炭末輸送	マウス, ddY, ♂ (n=10)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	腸管内水分輸送	ラット Wistar, ♂ (n=8)	p.o. i.v.	1, 10, 100 1, 3, 10	作用なし 作用なし
	摘出回腸自動運動	ウサギ, ♂ 日本白色種 (n=3)	<i>in vitro</i>	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で約 50%の収縮力抑制
	胆汁分泌	ラット, Wistar, ♂ (n=6)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	唾液分泌 (ピロカルピン刺激)	ウサギ, ♂ 日本白色種 (n=5)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	生体位胃運動	ウサギ, ♂ 日本白色種 (n=5)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	生体位腸管運動	ウサギ, ♂ 日本白色種 (n=5)	i.v.	1, 3, 10	作用なし

次ページに続く

2.6.2 薬理試験の概要文

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

表 7 オメプラゾールの一般薬理作用（続き）

試験項目		動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
泌尿器及び生殖系に対する作用	尿量、尿 pH 及び尿中電解質	ラット Wistar, ♂ (n=6)	p.o.	1, 10, 100	10mg/kg で尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ の有意な増加。 100mg/kg で尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ の有意な増加
	生体位子宮自動運動 (非妊娠)	ラット Wistar, ♀ (n=5)	i.v.	1, 3, 10	作用なし
	摘出非妊娠子宮自動運動	ラット Wistar, ♀ (n=5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で 73% の収縮回数の抑制及び 22% の収縮力抑制
	摘出妊娠子宮自動運動	ラット Wistar, ♀ (n=5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で 55% の収縮回数の抑制及び 75% の収縮力抑制
血液系に対する作用	出血時間	マウス ddY, ♂ (n=10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	血液凝固 (PT, APTT)	ラット Wistar, ♂ (n=7~10)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	血小板凝集 1) ADP 誘発	ウサギ、♂ 日本白色種 (n=3)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	作用なし
	2) コラーゲン誘発				作用なし
その他に対する作用	カラゲニン足浮腫	ラット Wistar, ♂ (n=6~7)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	PCA 反応	ラット Wistar, ♂ (n=6~8)	p.o.	1, 10, 100	作用なし
	局所麻酔作用	ウサギ、♂ 日本白色種 (n=5)	点眼	0.02, 0.2, 2.0 %	作用なし

更に、OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用時の安全性薬理に関しては、次のような成績が毒性試験で得られている。ラット（単回投与、4 週間反復投与）及びイヌ（4 週間反復投与）への高用量投与の 3 剤併用毒性試験において、認められた主な薬理学的変化は自発運動低下（ラット単回投与）のみで、本所見は OPZ、AMPC 又は CAM 単独投与でも認められる変化であり、また 3 剤併用による増強も認められなかった（2.6.6 毒性試験の概要文の 10.6 項参照）。その他、単回及び反復投与毒性試験期間中、一般症状及び行動、肝及び腎機能、血液系、心電図（イヌ）への影響は認められず、新たな非特異的薬理作用の発現も認められなかった。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

6. 考察及び結論

以上の試験結果から、D961H 及び OPZ の *in vivo* における効力は全身曝露 AUC に相関するが、質的には全く同一であることが強く示唆された。すなわち、投与量により規定される全身曝露 AUC のみが OPZ や各光学異性体の *in vivo* における効力を決定すると考えられる。なお、初期に実施したラット試験では D961H 及び H199/19 間で効力差を示唆する結果は得られたが、統計学的に有意なものではなかった (2.2.1 項)。当該試験は OPZ 開発当時に実施した古い試験で、各光学異性体と OPZ の間に効力差が存在するか否かを確認するだけの目的で実施した。したがって、薬物の血漿中濃度を測定しておらず、各薬物の体内動態に差が存在していたかは不明である。ただし、胃酸分泌に対する抑制が比較的弱い単一用量での測定であったこと、並びに、数値の単純比較では D961H は H199/19 よりも胃酸分泌抑制は低くなる傾向を示していること (静脈内投与及び経口投与ともに) から、当該試験においても両光学異性体間にある程度の薬物動態学的な差は生じてはいたが、統計学的に有意な効力差を検出できる程のものではなかったのではないかと推察している。一方、後に実施したラット試験では両光学異性体間に胃酸分泌抑制作用の効力差が存在し、それは AUC_t 値と相関することが示された (2.2.2 項)。なお、イヌにおいてはこれら 3 薬物間でその効力及び AUC 値に明確な違いは認められず (2.2.3 項)、また、ヒト CYP2C19 extensive metaboliser では D961H の方が OPZ よりも効力及び全身曝露 AUC とともに高値を示すこと (2.5 臨床に関する概括評価の 3.1.1.2 項及び 3.2.2.1 項参照) から、これらの結果も効力と全身曝露 AUC の相関を示唆するものとなった。以上のように、OPZ 並びにその光学異性体間の *in vivo* における効力及び全身曝露 AUC の高低関係は動物種によって全く異なる。効力差がある場合、その差は全身曝露 AUC の差のみに依存していると考えているが、この考えは以下の点からも支持される。

OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要ホ項の評価資料¹⁰では、マウスを用いて検討した、OPZ、D961H 及び H199/19 の「自発運動に及ぼす影響」、「筋弛緩作用と協調運動障害作用」、「瞳孔径に及ぼす影響」、並びに「簡易急性毒性 (体重変動及び剖検)」が報告されており、いずれの成績も OPZ、D961H 及び H199/19 に異なる薬理学的プロファイルが存在することを示唆するものではなかった。一方、毒性試験においてはラットの単回経口投与毒性試験 (試験番号：■115) 及び単回静脈内投与毒性試験 (試験番号：■013) と、ラット 1 カ月経口反復投与毒性試験 (試験番号：■148) 及びトキシコキネティクス試験 (試験番号：■170) を実施し、OPZ、D961H 及び H199/19 の毒性変化と曝露量 (最高血漿中濃度も含む) との関連性について比較検討している。また、そのほかの毒性試験についても H199/19 単独群は設けていないものの、D961H 投与と OPZ 投与による変化を比較している。これらの試験において D961H、H199/19 及び OPZ の投与により、いずれも同様の毒性所見が認められている。また、毒性試験において観察された主たる毒性変化は曝露量に相関していることが示されている。実際、いくつかの毒性所見については、同用量の投与で頻度や程度に差異が認められるものの、それらは各薬物の曝露量の差に起因し、高い曝露量により所見の頻度や程度が高くなったと考えられた。即ち、OPZ と 2 つの光学異性体については、同程度の曝露量では、認められる毒性変化は同様であり、OPZ、D961H 及び H199/19 に異なる毒性プロファイルはみられなかった (2.6.6 毒性試験の概要文参照)。以上の一般薬理試験及び毒性試験からの結果を以って、OPZ、D961H 及び H199/19 が全く同一の生物活性プロファイル (プロトンポンプ阻害作用以外の非特異的作用を含む) を示すとは言い切れないが、上記の

試験で検出される作用や変化には多くの生理活性物質や標的タンパクが関与していることが予想され、少なくともそれらに対しては OPZ、D961H 及び H199/19 は同様の作用を示すものと考えられる。したがって、アストラゼネカ社では D961H あるいは H199/19 が互いに異なる生理活性を有しており、それが *in vivo* における効力差に反映されているという可能性は低く、全身曝露 AUC の差のみが *in vivo* における効力差の原因であると考えている。

胃酸関連疾患の治療法として強力な胃酸分泌抑制を示すことが最も重要かつ有効な方策であることは、OPZ をはじめとするプロトンポンプ阻害薬やファモチジンなどの H_2 受容体拮抗薬の臨床使用により疑いのない事実となっている。また、ヘリコバクター・ピロリの除菌療法においては、抗菌薬が薬効を発揮する際に、同時併用する PPI による持続的な胃内 pH の上昇が不可欠で重要であることも既知の事実である。CYP2C19 に関して日本人のホモ及びヘテロ extensive metaboliser の割合はそれぞれ 31~39% 及び 45~46% であると報告されている¹¹ が、それらのヒト extensive metaboliser において OPZ を超える強力な胃酸分泌抑制作用を示すことが明らかとなっている D961H は、胃酸関連疾患治療及びヘリコバクター・ピロリの除菌治療にさらなる貢献を期待できる薬物である。

7. 図表

本文中に記載した。

8. 参考文献

1. Berglinth T, Öbrink KJ. A method for preparing isolated glands from the rabbit gastric mucosa. *Acta Physiol Scand.* 1976 Feb;96(2):150-9.
2. Berglinth T, Helander HF, Öbrink KJ. Effects of secretagogues on oxygen consumption, aminopyrine accumulation and morphology in isolated gastric glands. *Acta Physiol Scand.* 1976 Aug;97(4):401-14.
3. 社内資料（報告書番号：222-0123-00）Effect of omeprazole and its enantiomers on acid formation in isolated glands. 19■■年
4. 社内資料（報告書番号：222-0009）The relationship plasma concentration – antisecretory effect of H 168/68 in the gastric fistula dog. 19■■年
5. 芳賀 慶一郎、浅野 潔、大菅 邦男、丸山 裕 H^+ , K^+ -ATPase 阻害薬、Omeprazole の胃酸分泌及び胃・十二指腸損傷に及ぼす影響 – H_2 -receptor 拮抗薬、Famotidine との比較 –. *日本薬理学雑誌* 1988;92(1):39-47.
6. Yamamoto O, Okada Y, Okabe S. Effects of a proton pump inhibitor, omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosions in rats. *Dig Dis Sci.* 1984 May;29(5):394-401.
7. Kusuhashi H, Hirayama F, Matsuyuki H, Hisadome M, Ikeda Y. Evaluation of combined antibiotic-omeprazole therapies in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *J Gastroenterol.* 1998 Feb;33(1):14-17.
8. OPZ 2002 年 4 月承認時資料概要（OAC800）ホ項の評価資料（資料番号ホ-1）：Omeprazole potentiates the anti-*H. Pylori* effect of antibiotic combinations: Studies in *H. Pylori*-infected mice. 19■■
9. 西森 司雄、森野 久弥、西村 敬治、土山 道夫、左近上 博司、中西 順一 ほか オメプラゾールの一般薬理作用 基礎と臨床 1988;22(14): 4697-715

2.6.2 薬理試験の概要文

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

10. OPZ 1991 年 1 月承認時資料概要ホ項の評価資料（資料番号ホⅢ-3）：オメプラゾールの光学異性体、代謝物、類縁物質および強制劣化品の一般薬理作用並びに簡易急性毒性試験 19 年
11. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrom P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. Ther Drug Monit 1998 Jun;20(3):234-7

2.6.3 薬理試験概要表

ネキシウム[®]カプセル

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	1
略語及び専門用語一覧表.....	2
1 薬理試験：一覧表.....	3
2 効力を裏付ける試験.....	4
3 副次的薬理試験.....	5
4 安全性薬理試験.....	5
5 薬力学的薬物相互作用試験.....	5

2.6.3 薬理試験概要表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
D961H	エソメプラゾール（オメプラゾールの <i>S</i> 体）
H199/19	オメプラゾールの <i>R</i> 体
OPZ	omeprazole：オメプラゾール

2.6.3 薬理試験概要表

一般名：エソメプラゾールマグネシウム水和物

1 薬理試験：一覧表

被験物質：esomeprazole

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD での記載箇所
効力を裏付ける試験					
ウサギ由来 H^+/K^+ -ATPase に対する阻害作用	ウサギ胃粘膜	<i>In vitro</i>	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	試験 PH █████ 2693	参 4.2.1.1.1
単離ウサギ胃底腺における胃酸産生抑制作用	ウサギ胃底腺	<i>In vitro</i>	AZ R&D Möln dal	試験 20 █████ /23919	4.2.1.1.2
ラットにおける胃酸分泌抑制作用	胃瘻ラット	静脈内、経口	AZ R&D Möln dal	試験 386	参 4.2.1.1.3
ラットにおける胃酸分泌抑制作用と薬物動態プロファイルとの関係	胃瘻ラット	経口	AZ R&D Möln dal	試験 24957;24977:2-3	4.2.1.1.4
イヌにおける胃酸分泌抑制作用と薬物動態プロファイルとの関係	Heidenhain pouch イヌ	経口	AZ R&D Möln dal	試験 24942	4.2.1.1.5
副次的薬理試験					
新たに実施せず	—	—	—	—	—
安全性薬理試験					
新たに実施せず	—	—	—	—	—
薬力学的薬物相互作用試験					
新たに実施せず	—	—	—	—	—

2 効力を裏付ける試験

被験物質：esomeprazole

試験系 [動物種(例数) 及び被験用量]	試験方法	試験成績	試験番号
<i>In vitro</i> 試験			
ウサギ胃粘膜 (3)	ウサギ胃粘膜層より調製した $H^+/K^+-ATPase$ を薬物 (D961H、OPZ 及び H199/19) と反応液中で反応させた。遊離した無機リン酸を定量することで酵素活性を算出し、薬物による酵素阻害を評価した。	すべての薬物が同程度の $H^+/K^+-ATPase$ 阻害活性を有し、当該阻害作用に立体選択性はないことが示唆された。	試験 PH ■ 2693
ウサギ胃底腺 (4)	単離ウサギ胃底腺標品と薬物 (D961H、OPZ 及び H199/19)、ヒスタミン及び ^{14}C -アミノピリンを反応液中で反応させた。標品に取り込まれた ^{14}C -アミノピリンを測定することで酸産生を測定し、薬物による酸産生抑制を評価した。	すべての薬物が同程度の胃酸産生抑制作用を示し、胃酸産生抑制作用には立体選択性はないことが示唆された。	試験 20 ■ /23919
<i>In vivo</i> 試験 (胃酸分泌抑制作用)			
胃瘻ラット (10) 被験用量 (3 薬物とも) : 静脈内 1.0 $\mu\text{mol/kg}$ 、経口 7.0 $\mu\text{mol/kg}$	ペンタガストリン及びカルバコールにより刺激した胃瘻 SD 系ラット (雌) の胃酸分泌に対する薬物 (D961H、OPZ 及び H199/19) の抑制作用を検討した。薬物は静脈内又は経口投与した (単回)。	すべての薬物・投与経路で胃酸分泌抑制作用が認められた。D961H の作用強度は OPZ とほぼ同等であったが、H199/19 よりも弱い傾向を示した。	試験 386
胃瘻ラット (10) 被験用量 (3 薬物とも) : 4.0, 7.0, 12 $\mu\text{mol/kg}$	ペンタガストリン及びカルバコールにより刺激した胃瘻 SD 系ラット (雌) の胃酸分泌に対する薬物 (D961H、OPZ 及び H199/19) の抑制作用を検討した。薬物は単回経口投与し、別群にて血漿中薬物濃度解析のための採血も行った。	すべての薬物で用量依存的な胃酸分泌抑制作用が認められた。抑制作用の強度及び全身曝露量は H199/19、OPZ、D961H の順で高く、作用強度と全身曝露量の間に相関があることが示唆された。	試験 24957,2497 7:2-3
Heidenhain pouch イヌ (6) 被験用量 (3 薬物とも) : 1.0, 2.0, 4.0 $\mu\text{mol/kg}$	ヒスタミンにより刺激した Heidenhain pouch ラブラドル犬の胃酸分泌に対する薬物 (D961H、OPZ 及び H199/19) の抑制作用を検討した。薬物は単回経口投与し、血漿中薬物濃度解析のための採血も行った。	すべての薬物で用量依存的な胃酸分泌抑制作用が認められた。抑制作用の強度及び全身曝露量は薬物間で相違なく、胃瘻ラットの試験で示唆された作用強度と全身曝露量の間に存在する相関を支持する結果となった。	試験 24942

3 副次的薬理試験

該当なし

4 安全性薬理試験

該当なし

5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし