

Omeprazole 第 I 相試験—単回投与および 連続投与試験—

中島光好*¹ 金丸光隆*² 橋本久邦*³
滝口祥令*¹ 水野淳宏*¹ 梶保徳昭*⁴
岡 太一*⁵ 松田康男*⁶

(受付: 1988年4月30日)

Phase I Study of Omeprazole—Single-Dose and Multiple-Dose Studies

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Mitsutaka KANAMARU*² Hisakuni HASHIMOTO*¹
Yoshiharu TAKIGUCHI*¹ Atsuhiko MIZUNO*¹ Tokuaki KAJIHO*³
Taichi OKA*⁴ and Yasuo MATSUDA*⁵

*¹ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,
Handamachi, Hamamatsu 431-31, Japan

*² Department of Internal Medicine, Maruyama Hospital

*³ Clinical Research, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁴ Clinical Pharmacology, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.

*⁵ Clinical Research, Fujisawa-Astra, Ltd.

We investigated the tolerance and pharmacokinetics of omeprazole, a new anti-ulcer drug, in single- and multiple-dose studies in healthy male volunteers. The results are summarized as follows. No abnormal findings in subjective and objective symptoms, blood pressure, heart rate, body temperature, respiratory rate, ECG, or body weight were seen in either study. In the laboratory investigations, some clinical values were outside the normal range. However, these changes were slight and not clinically relevant.

Mean plasma concentrations of the drug after single doses of 10, 20, and/or 40 mg peaked at 1.3-2.3 hours and thereafter declined with half-lives of 1.6-2.8 hours. In all the dose groups, less than 1% of the given dose was excreted as unchanged in the urine, and 12-14% of the dose was excreted as the hydroxylated metabolite in the 24-hour urine.

Similar plasma concentration profiles were obtained after dosing before breakfast and under fasting conditions in the single-dose study, and no food effects on the absorption of the drug were seen.

*¹ 浜松医科大学薬理学教室 〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 医療法人社団新風会丸山病院内科 (現在: 浜松医科大学薬理学教室)

*³ 浜松医科大学薬理学教室 (現在: 富士宮市立病院薬剤部)

*⁴ 藤沢薬品工業株式会社医学調査部

*⁵ 吉富製薬株式会社臨床薬理部

*⁶ 藤沢アストラ株式会社学術部

In the multiple-dose study in volunteers given 20 mg once a day for 7 days before or after breakfast, the time required to reach the peak concentration (T_{max}) did not differ significantly between days 1 and 7, and the area under the plasma concentration curve (AUC) was greater on day 7 than on day 1. This indicates that the amount of the absorption increased after multiple dosing.

Key words: omeprazole, proton pump inhibitor, phase I study

緒言

Omeprazole は、スウェーデン Hässle 社で開発された抗潰瘍剤 (Fig. 1) で、種々の薬理試験により強力な胃酸分泌抑制作用を有することが報告されている¹⁻⁴⁾。

本剤の作用機序は胃壁細胞内におけるプロトンポンプの酵素反応を阻害するという従来にない新しいタイプのもので摘出胃腺、 H^+/K^+ -ATPase を用いた試験より、胃腺における H^+ 形成の抑制、さらに H^+/K^+ -ATPase の直接阻害作用が認められている¹⁾。また、omeprazole は、マウス、ラット、イヌを用いた急性毒性試験、ラットやイヌを用いた亜急性および慢性毒性試験、さらに生殖試験および変異原性試験において安全性が確認されている⁵⁾。

既に国外においては、omeprazole の臨床薬理試験⁶⁻¹⁷⁾および臨床試験¹⁸⁻³⁰⁾が実施されており、良好な忍容性および強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用が認められ、 H_2 -受容体拮抗剤よりも優れた治療効果と忍容性を有することが確認されつつある。

以上のことより、omeprazole は優れた臨床効果を示す抗潰瘍剤と考えられ、安全性においてもとくに問題とすべき点はないことから、今回本剤の日本人における忍容性ならびに体内動態を検討する目的で臨床第 I 相試験を実施した。

本試験は昭和 60 年 6 月より同年 8 月にかけて浜松医科大学応用生理共同研究室および医療法人社団新風会丸山病院において実施した。

試験方法

1. 試験薬剤

単回投与試験には 1 カプセル中に 10 mg および 20 mg の omeprazole を含有する腸溶性顆粒を

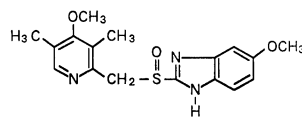
充填した 2 種類のカプセル剤 (藤沢薬品工業(株) 製造: 10 mg カプセル Lot No. 219655 K, 20 mg カプセル: Lot No. 219755 K) を使用し、連続投与試験には 20 mg 含有カプセル剤を使用した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

藤沢薬品工業株式会社および吉富製薬株式会社の社員の中から志願し、事前の健康診断において問題のなかった者 (単回投与試験 13 例、連続投与試験 9 例) を健常成人男子被験者として採用した。被験者の年齢、身長、体重は単回投与試験ではそれぞれ 23 歳~55 歳 (平均 34 歳)、167 cm~177 cm (平均 172 cm)、58.6 kg~73.0 kg (平均 65.5 kg)、連続投与試験ではそれぞれ 25 歳~37 歳 (平均 31 歳)、158 cm~173 cm (平均 167 cm)、55.5 kg

Omeprazole



代謝物

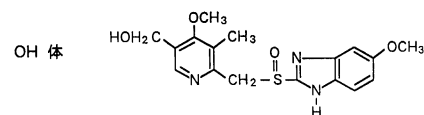
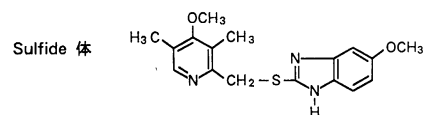
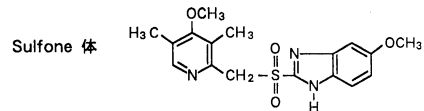


Fig. 1 Omeprazole および代謝物の構造式

Tab. 1 被験者一覧表

単回投与試験						
	被験者	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	投与量 (mg)	
第 I 群	1 H. I.	27	171	70.5	10	40
	2 H. H.	45	170	66.0	10	40
	3 A. M.	30	176	68.0	10	40
	4 M. S.	34	169	58.6	10	40
	5 S. O.	29	169	66.4	10	40
	6 K. N.	55	174	72.8	10	—
第 II 群	13 T. Ok.	34	167	61.0	—	40
	7 N. W.	43	167	66.6	20	20 (食前)
	8 H. Y.	24	176	59.6	20	20 (食前)
	9 M. N.	23	177	60.2	20	20 (食前)
	10 Y. O.	37	173	73.0	20	20 (食前)
	11 S. N.	38	173	69.0	20	20 (食前)
	12 T. Oh.	29	173	60.0	20	20 (食前)
	平均	34	172	65.5		
連続投与試験						
	被験者	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	投与量 (mg/日)	
食 前	2 M. N.	37	169	62.0	20	
	3 T. S.	35	169	62.0	20	
	5 T. H.	31	158	55.5	20	
	6 F. N.	33	172	62.0	20	
	8 H. Y.	28	173	63.0	20	
	9 Y. N.	31	168	62.0	20	
食 後	1 E. H.	25	165	65.5	20	
	4 S. O.	34	168	61.0	20	
	7 S. T.	25	165	64.0	20	
	平均	31	167	61.9		

～65.5 kg (平均 61.9 kg) であった (Tab. 1).

2) 同意

志願した被験者は非臨床試験成績、国外での臨床試験成績および本試験の目的、内容、予想される副作用などについて十分説明を受け、自らの申し出で試験中止ができることを確認の上文書により試験参加に同意した。

3. 投与量の設定

単回投与試験の投与量は本剤の国外での臨床試験成績より臨床標準用量と考えられている 20 mg を基準に、その半量および倍量を設定し、初回用

Tab. 2 投薬のスケジュール (単回投与試験)

	第1週	第2週	第3週	第4週
第I群 (n=6)	10 mg*	—	40 mg*	—
第II群 (n=3)	—	20 mg	—	20 mg**
第II群 (n=3)	—	20 mg**	—	20 mg

* 1例のみ異なる被験者を含む

** 投与15分後に食事摂取

量 10 mg より順次安全性を確認しながら 40 mg まで増量した。連続投与試験においては、単回投与試験で安全性が確認された臨床標準用量 20 mg を1日1回、7日間連続投与した。

4. 投与方法

1) 単回投与試験

被験者13例を2群とし Tab. 1, 2 に従い、投薬前夜22時以降絶食とし、翌朝9時、空腹時に水150 ml と共に薬剤を経口投与した。初回投与量は10 mg とし、以後の増量は安全性を確認した上で行った。食事は後述の20 mg 投与群の一部の例を除き、いずれも投与4時間後に摂取させた。なお、同一被験者での増量に際しては2週間の休薬期間をおいた。また、20 mg 投与群については、国外での臨床用法が食前15分投与であることより、日本人での空腹時投与と食前投与の pharmacokinetics を検討する目的で、被験者6例を2群に分け、空腹時投与と食前投与とをクロスオーバー法により検討した。食前投与時の食事内容は A. Melander の標準朝食³¹⁾ に準じ、ロールパン2個、マーガリン(5 g)、チーズ(20 g)、半熟卵1個、オレンジジュース100 ml、低脂肪ミルク150 ml (総カロリー 464 kcal、蛋白質 22 g、脂肪 17 g、糖質 57 g) とした。なお、後述の理由により、40 mg 投与の1例は10 mg 投与を実施していない他の被験者で検討した。

2) 連続投与試験

被験者9例中、6例には国外での臨床用法である朝食前15分に、他の3例には食後投与時の薬物動態を検討するため朝食後30分に20 mg カプセル剤1カプセルを水150 ml と共に1日1回(朝9時)7日間連続投与した。

Tab. 3 検査項目とスケジュール（単回投与試験）

	事前検査	投与前	投与後													
			hr												day	
			0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
Omeprazole			↑													
食事			(↑)						↑					↑		
問診・聴打診	○	○			○		○		○		○		○		○	○
自覚症状	○	○			○		○		○		○		○		○	○
脈拍、呼吸数、体温	○	○			○		○		○		○		○		○	○
血圧	○	○			○		○		○		○		○		○	○
ECG	○	○													○	○
体重	○	○													○	○
一般臨床検査	○	○													○	○*
TSH, T3, T4		○													○	○*
血漿中濃度測定		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
尿中排泄		○														

* 必要に応じ実施
 (↑) 20mg 食前投与時のみ

Tab. 4 検査項目とスケジュール（連続投与試験）

	事前検査	第 1 日目										第 2 日目	第 3 日目	第 4 日目	第 5 日目	第 6 日目	第 7 日目										第 8 日目	第 10 日目	第 14 日目	第 21 日目											
		投与前	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	投与前	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	9a.m.	9a.m.	9a.m.	9a.m.
Omeprazole		↑															↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑																
食事		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑					
問診・聴打診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧、脈拍、呼吸数、体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ECG	○	○															○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○								○			○	
体重	○	○															○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○								○			○	
一般臨床検査	○	○																	○								○									○*	○				
TSH, T3, T4		○																	○								○									○*	○				
血漿中濃度		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○										○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
尿中排泄		○																								○															
血清ガストリン		○																	○							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

* 必要に応じ実施

5. 試験検査項目

Tab. 3, 4 に示した試験スケジュールに従って、以下の各検査項目について検討した。

1) 自覚症状

単回投与試験においては投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間目および 2 週間目に、連続投与試験においては、第 1 日目および 7 日目は投与前、投与後 1, 2, 4, 6 および 8 時間目に、第 4 日目は投与前および投与後 2 時間目に、第 2, 3, 5, 6 日目は投与前に、さらに第 8 日目及び最終投与後 2 週間目の午前 9 時に被験者が所定の調査表

に記入した。

2) 問診・聴打診

単回投与試験においては投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間目および 2 週間目に、連続投与試験においては、第 1 日目および 7 日目は投与前、投与後 1, 2, 4, 6 および 8 時間目に、第 4 日目は投与前および投与後 2 時間目に、第 2, 3, 5, 6 日目は投与前に、さらに第 8 日目及び最終投与後 2 週間目の午前 9 時に担当医が問診・聴打診を行い、所定の調査表に記録した。

3) 理学的検査

- (i) 血圧、脈拍、呼吸数、体温

単回投与試験においては投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間目および2週間目に, 連続投与試験においては, 第1日目および7日目は投与前, 投与後 1, 2, 4, 6 および8時間目に, 第4日目は投与前および投与後2時間目に, 第2, 3, 5, 6日目は投与前に, さらに第8日目及び最終投与後2週間目の午前9時に測定した. 血圧, 脈拍は2回測定し, 平均値をその時点の値とした.

(ii) 心電図

単回投与試験においては投与前, 投与後 2, 24 時間目および2週間目に, 連続投与試験においては第1, 4, 7日目は投与前および投与後2時間目に, 第2, 3, 5, 6日目は投与前に, さらに第8日目および最終投与後2週間目の午前9時に標準12誘導心電図を記録した.

(iii) 体重

単回投与試験においては投与前, 投与後24時間目および2週間目に, 連続投与試験においては, 第1~7日目の投与前, 第8日目および最終投与後2週間目の9時に測定した.

4) 臨床検査

Tab. 5 に示した検査項目について単回投与試験においては投与前, 投与後24時間目および2週間後に, 連続投与試験においては第1, 4, 8日目および最終投与後2週間目に実施した. 連続投与試験においては血清ガストリン値を第7日目および第10日目にも測定した.

Tab. 5 臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数, ヘマトクリット値, 網状赤血球, 白血球数, 白血球分画ヘモグロビン値, 血小板数, プロトロンビン時間, 血沈値*
血液生化学的検査	総ビリルビン, GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, γ -GTP, Ch-E, 総蛋白, 総コレステロール, 血糖, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, A/G, アルブミン, 蛋白分画, TSH, T3, T4, 血清ガストリン**
尿検査	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 潜血, pH, ビルルビン, ケトン体
その他	HBs 抗原*, 梅毒血清反応*

* 試験開始前(事前検査)のみ

** 連続投与試験のみ

5) 薬物の体内動態の検討

(i) 血漿中の omeprazole および代謝物濃度

本剤投与後の未変化および代謝物の血漿中濃度を測定するため経時的に血液を採取した. 単回投与試験では投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 および10時間目に, 連続投与試験では投与第1日目および第7日目において, 単回投与試験と同じ採血時点で, ヘパリン含有の採血管に 5 ml 採取後直ちに冷却遠心して血漿を分取し -20°C にて冷凍保存した. また omeprazole は血漿中に代謝物として Fig. 1 に示した還元体(sulfide 体), 酸化体(sulfone 体)および水酸化体(OH 体)の存在が確かめられているが, 還元体の濃度は極めて低いため³²⁾, 今回は2種類の代謝物, sulfone 体および OH 体について濃度測定を実施した.

(ii) omeprazole および代謝物の尿中排泄率

本剤投与後の未変化体および代謝物の尿中排泄量を測定するため, 経時的に尿を採取した. 単回投与試験では投与前, 投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 および 12~24 時間尿を, 連続投与試験では投与第1日目および第7日目において, 単回投与試験と同じ時点で尿を採取し, 尿量測定後その一部を濃度測定用として -20°C で凍結保存した. なお, omeprazole は酸性で比較的不安定なため採取した尿量の 20% 量に相当する 1 M 炭酸塩緩衝液 (pH 9.3) を加え, omeprazole の安定をはかった.

(iii) 濃度測定法

Omeprazole および2種類の代謝物の血漿中および尿中濃度は HPLC 法で同時定量した. 血漿より omeprazole と2種の代謝物を弱塩基性条件下 (pH 9.3) でジクロロメタンとアセトニトリル混合溶媒に抽出し, 窒素気流で溶媒を除去後, 残渣を内部標準物質である ethenzamide を含む移動相(アセトニトリルとリン酸塩緩衝液 (pH 7.5) の混合溶媒)に溶解し, Nucleosil 5C18 を充填剤とするカラムを用いて, 302 nm を検出波長として定量した. 本法での定量限界は, 未変化体および代謝物とも 5 ng/ml であった. 尿の場合は内部標準物質 (omeprazole 類縁物) と NaCl を加え

た後、弱塩基性条件下 (pH 9.3) でジクロロメタンを用いて抽出した。窒素気流で溶媒を除去後メタノールと酢酸アンモニウム (pH 9.0) の混合溶媒に溶解し、メタノールと酢酸アンモニウム (pH 7.0) の混合溶媒を移動相とし、NOVA PAK C18 を充填剤とするカラムを用い、302 nm を検出波長として定量した。定量限界は未変化体と sulfone 体で 20 ng/ml, OH 体では 50 ng/ml であった。なお、血漿中濃度および尿中排泄量の測定は藤沢薬品工業株式会社で実施した。

6. Pharmacokinetic parameters の算出

測定した血漿中濃度より、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) および台形法により投与後 10 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を求めた。また、平均血漿中濃度推移の消失相より半減期 ($t_{1/2}$) を算出した。

7. 統計解析

単回投与試験における 20 mg 空腹時投与群と 20 mg 食前投与群および連続投与試験における食前投与群の 1 日目と 7 日目の C_{max} , T_{max} , AUC について paired t test による有意差検定を行った。なお、有意水準は両側 5% とした。

8. 試験期間, 実施場所

試験期間: 単回投与試験

昭和 60 年 6 月 18 日～同年 7 月 12 日

連続投与試験

昭和 60 年 8 月 19 日～同年 8 月 26 日

実施場所: 単回投与試験

浜松医科大学・応用生理共同研究室

医療法人社団新風会 丸山病院

連続投与試験

医療法人社団新風会 丸山病院

試験結果

1. 単回投与試験

1) 自覚症状

10 mg 投与群では自覚症状の訴えはまったくなかった。20 mg 投与群では空腹時投与で 1 例 (No. 8) が投与後 6, 8, 24 時間目に軽度の頭重感を、投与後 2, 4 時間目に軽度の腹鳴を訴えた。ま

た、食前投与で 1 例 (No. 8) が投与後 2 時間目に軽度の腹鳴を、投与後 4 時間目に軽度の手のだるさを訴えた。40 mg 投与群では 1 例 (No. 2) が投与後 24 時間目に軽度の下痢および軽度の腹鳴を訴えた。

2) 問診・聴打診

いずれの投与群においても本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

3) 理学的検査

血圧、脈拍、体温、呼吸数および体重について、いずれの投与群においても本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった。また心電図所見においても本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

4) 臨床検査

40 mg 投与群の投与 24 時間目の検査において 6 例中 2 例 (No. 2, No. 3) に T_3 の低下 (0.6, 0.7 ng/ml: 正常域 0.8~1.8 ng/ml) が、1 例 (No. 2) に γ -GTP の上昇 (55 mU/ml: 正常域 0~50 mU/ml) が認められたが、投与後 2 週間目にはいずれも正常域内へ回復した。その他の一般血液検査、血液生化学検査、尿検査および血清中 TSH,

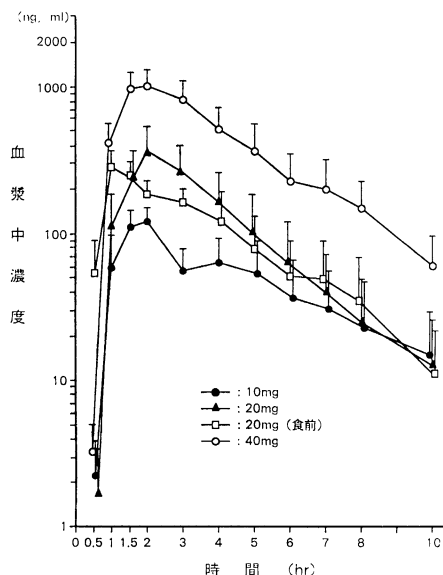


Fig. 2 Omeprazole 10, 20 および 40 mg 投与後の血漿中未変化体濃度推移 (平均±S.E., n=6)

T₄ 濃度のいずれにおいても本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。なお、10 mg 投与群の 1 例 (No. 6) で投与前の臨床検査に異常値がみられた。すなわち投与前の GOT が 47 U (正常域: 5~40 U), GPT 47 U (正常域: 4~35 U), LAP 260 G.R. (正常域: 112~172 G.R.), γ -GTP 191 mU/ml (正常域: 0~50 mU/ml) と正常域を超えていた。本剤 10 mg 投与後は GOT 44 U, GPT 48 U, LAP 253 G.R., γ -GTP 186 mU/ml と明らかな変動は認められなかったが、本被験者にさらに高用量の 40 mg を投与することは被験者に対する安全性の面から妥当でないと判断し、2 回目の投薬 (40 mg) は他の被験者 (No. 13) とした。

5) 薬物の体内動態

(i) 血漿中 omeprazole 濃度

各投与群における血漿中 omeprazole の濃度推移を Fig. 2 に pharmacokinetic parameters を Tab. 6 に示した。血漿中濃度の T_{max} は 1.3~2.3 時間であった。C_{max} と AUC はそれぞれ 184.1~1,136.4 ng/ml, 480.7~3,921.3 ng·hr/ml の範囲で、10 mg と 20 mg 投与においては用量比例性がみられたが、40 mg 投与においては 10 mg 投与に比べて C_{max} で 6 倍、AUC で 8 倍であった。各投与量で t_{1/2} は 1.6~2.8 時間であった。20 mg 食前投与群と空腹時投与群の T_{max} を比較すると食前投与群の方が平均値で 1 時間短かったが、有意差はなかった。また C_{max}, AUC もほぼ同

Tab. 6 Omeprazole の Pharmacokinetic Parameters (単回投与試験)

	用量	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/ml)	t _{1/2} (hr)
Omeprazole	10 mg	184.1	2.3	480.7	2.8
		31.5	0.6	160.2	
	20 mg	406.2	2.3	1,160.4	1.6
		152.0	0.2	646.3	
	20 mg (食前)	356.3	1.3	984.5	1.9
		78.9	0.4	364.9	
40 mg	1,136.4	1.7	3,921.3	2.0	
	261.7	0.2	1,465.2		

上段: 平均, 下段: S.E., (n=6)

Tab. 7 代謝物の Pharmacokinetic Parameters (単回投与試験)

	用量	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/ml)	t _{1/2} (hr)
Sulfone 体	10 mg	58.4	3.0	277.7	8.9
		10.8	1.0	84.4	
	20 mg	118.0	3.3	660.7	5.1
		39.7	0.7	330.7	
	20 mg (食前)	90.3	3.0	465.8	5.5
		22.9	0.9	151.6	
	40 mg	322.1	3.8	2,011.2	7.7
		70.4	1.0	613.4	
OH 体	10 mg	106.6	2.3	231.7	0.9
		22.8	0.6	40.0	
	20 mg	169.2	2.3	398.2	1.1
		35.5	0.2	54.1	
	20 mg (食前)	143.1	1.8	360.3	1.2
		24.7	0.3	52.4	
	40 mg	400.1	1.9	1,071.3	1.5
		92.8	0.3	142.7	

上段: 平均, 下段: S.E., (n=6)

Tab. 8 Omeprazole 単回投与後の尿中排泄率

投与量	尿中排泄率 0-24 hr (% of dose)		
	未変化体	Sulfone 体	OH 体
10 mg	n. d.	n. d.	12.56±1.66
20 mg	0.05±0.05	n. d.	11.68±0.96
20 mg(食前)	0.02±0.01	n. d.	11.58±1.96
40 mg	0.04±0.02	n. d.	14.03±1.46

n. d.: 定量限界以下, 未変化体 (5 ng/ml), Sulfone 体 (20 ng/ml). 平均±S. E. (n=6)

じ値を示し, いずれも有意差は認められなかった。

(ii) 血漿中代謝物濃度

各投与群における血漿中 sulfone 体および OH 体の濃度推移より求めた pharmacokinetic parameters を Tab. 7 に示した。代謝物の C_{max} , T_{max} , AUC および $t_{1/2}$ は sulfone 体でそれぞれ, 58.4~322.1 ng/ml, 3.0~3.8 時間, 277.7~2,011.2 ng·hr/ml および 5.1~8.9 時間, OH 体でそれぞれ 106.6~400.1 ng/ml, 1.8~2.3 時間, 231.7~1,071.3 ng·hr/ml および 0.9~1.5 時間であった。

(iii) Omeprazole および代謝物の尿中排泄率

尿中への未変化体および sulfone 体の排泄は投与量の 1% 未満であり, OH 体が 24 時間までに 12~14% 排泄された (Tab. 8)。

2. 連続投与試験

1) 自他覚症状

被験者から自覚症状の訴えはなく, なんら異常は認められなかった。

2) 問診・聴打診

本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

3) 理学的検査

食前投与群および食後投与群の血圧, 脈拍, 体温, 呼吸数, 体重について, いずれの投与群においても本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった。また心電図所見においても, 本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

4) 臨床検査

変動の認められた臨床検査値を Tab. 9 に, 血清中ガストリン濃度の変化を Fig. 3 に示した。食前投与群の 6 例についてはすべての項目において本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。食後投与群では, 投与期間中 GPT, LAP の上昇 1 例 (No. 1), LAP, 総コレステロールおよび白血球分画の変動 1 例 (No. 4), GOT, GPT の上昇 1 例 (No. 7) が認められたが, いずれも投与終了 2 週間目には正常域に回復した。その他には, 一般血液検査, 血液生化学検査, 尿検査および血清中 TSH, T_3 , T_4 , ガストリン濃度のいずれにおいても本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

5) 薬物の体内動態

(i) 血漿中 omeprazole 濃度

食前投与群における血漿中 omeprazole の濃度推移を Fig. 4 に pharmacokinetic parameters を

Tab. 9 変動の見られた臨床検査値 (連続投与試験)

投与群	被験者 No.	項目 (正常域)	投与前	第4日目	第5日目	第6日目	第7日目	投与終了後	
								24時間目	2週目* (正常域)
食後	1	GPT (4~35U)	13	24	43 ↑	44 ↑	46 ↑	56 ↑	26 (7~44U)
		LAP (112~172 G. R.)	170	172	183 ↑	181 ↑	189 ↑	182 ↑	184 (90~200 G. R.)
	4	LAP (112~172 G. R.)	189 ↑	189 ↑	—	196 ↑	207 ↑	196 ↑	22 (19~30U)
		総コレステロール (120~230 mg/dl)	203	225	—	233 ↑	—	248 ↑	198 (130~250 mg/dl)
		Meu (28~87%)	52	26 ↓	—	27 ↓	—	29	59 (48~61%)
		Lym (17~57%)	44	66 ↑	—	66 ↑	—	66 ↑	39 (25~45%)
	7	GOT (5~40U)	23	47 ↑	47 ↑	38	34	31	30 (7~46U)
		GPT (4~35U)	36 ↑	61 ↑	78 ↑	69 ↑	65 ↑	58 ↑	39 (7~44U)

* 投与終了後 2 週目: 別施設で実施

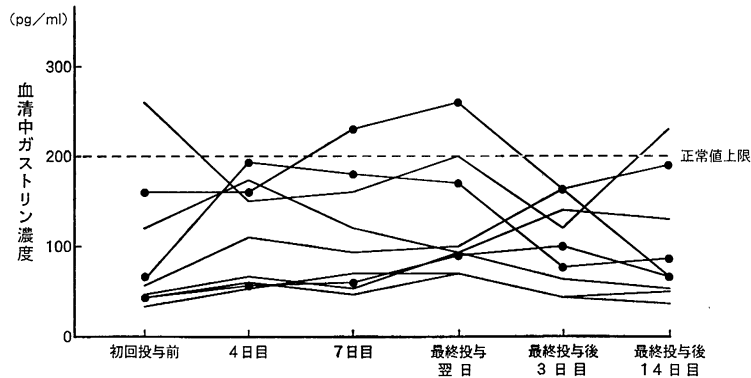


Fig. 3 Omeprazole 20 mg 連続投与時の血清中ガストリン濃度推移 (— 食前, ● 食後)

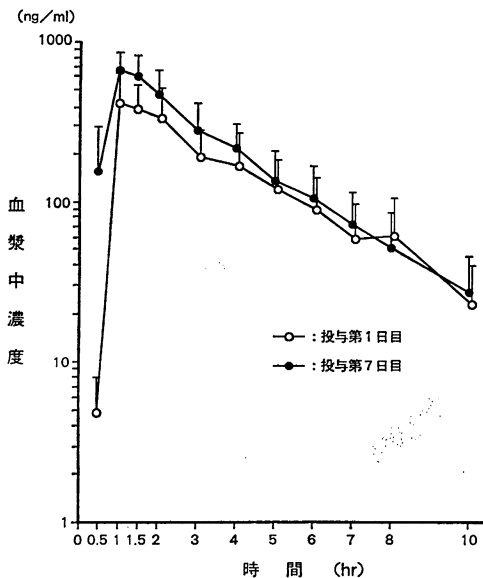


Fig. 4 Omeprazole 20 mg 1日1回7日間食前投与時の血漿中未変化体濃度推移 (平均± S. E., n=6)

Tab. 10 に示した. 各 pharmacokinetic parameters の平均値について以下の結果が得られた. 食前投与群における T_{max} は第1日目と7日目との間に有意差はなく, それぞれ 1.8, 1.2 時間であった. C_{max} は第1日目では 517.6 ng/ml, 第7日目では 737.9 ng/ml と増加したが, バラツキが大きく有意差は認められなかった. AUC については第1日目 1,413.2 ng·hr/ml であったが第7日目 1,997.7 ng·hr/ml と有意に増加した ($p < 0.01$).

平均血漿中濃度推移より求めた $t_{1/2}$ は第1日目と第7日目では変化がみられず, それぞれ 2.2, 2.0 時間であった. 食後投与群における T_{max} は第1日目で 4.3 時間であるのに対し, 7日目は 2.5 時間であった. C_{max} , AUC は第1日目ではそれぞれ 193.5 ng/ml, 393.1 ng·hr/ml であったが7日目はそれぞれ 1.4, 1.9 倍に増加した. $t_{1/2}$ は第1日目, 7日目とも変化がみられず, それぞれ 0.8, 1.0 時間であった.

(ii) 血漿中代謝物濃度

食前投与群における pharmacokinetic parameters を Tab. 11 に示した. 投与第7日目の sulfone 体および OH 体の C_{max} , AUC は第1日目の 1.3 ~ 1.6 倍に増加した. また $t_{1/2}$ は第1日目, 第7日目とも変化はなかった. 食後投与群における sulfone 体の T_{max} は第1, 7日目とも平均値で 4.7 時間と等しく, C_{max} , AUC はそれぞれ, 55.9 ~ 72.0 ng/ml, 210.8 ~ 375.4 ng·hr/ml であった. OH 体の T_{max} , C_{max} , AUC は第1日目で 4.3 時間, 179.4 ng/ml, 440.1 ng·hr/ml に対し, 第7日目ではそれぞれ 2.8 時間, 120.9 ng/ml および 398.0 ng·hr/ml であった.

(iii) Omeprazole および代謝物の尿中排泄率

尿中へは第1日目, 第7日目とも未変化体および sulfone 体の排泄は投与量の 1% 未満であり, OH 体が 24 時間までに投与量の 10 ~ 13% 排泄された.

Tab. 10 Omeprazole の Pharmacokinetic Parameters (連続投与試験)

	試験日	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/ml)	t _{1/2} (hr)
食前 (n=6)	第1日目	517.6	1.8	1,413.2	2.2
		230.6	0.6	691.0	
	第7日目	737.9	1.2	1,997.7	2.0
		225.4	0.2	783.6	

上段：平均，下段：S. E.

Tab. 11 代謝物の Pharmacokinetic Parameters (連続投与試験)

		試験日	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/ml)	t _{1/2} (hr)
食前 (n=6)	Sulfone 体	第1日目	128.8	4.4	793.2	8.9
			56.6	0.9	382.0	
		第7日目	182.8	2.9	1,234.1	8.4
			57.3	0.8	497.3	
OH 体	OH 体	第1日目	107.6	1.9	296.5	1.7
			29.2	0.6	44.5	
		第7日目	141.6	1.3	378.4	1.4
			41.9	0.2	71.9	

上段：平均，下段：S. E.

考 察

Omeprazole は、スウェーデン Hässle 社で合成された新しい消化性潰瘍治療剤で各種動物試験および臨床試験により強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用が認められている。今回、国内において健康成人を対象に omeprazole の忍容性および体内動態を検討する目的で本試験を実施した。試験はまず omeprazole の国外での臨床標準用量と考えられている 20 mg を基準にその 1/2 量である 10 mg より始めて、安全性を確認しながら 20mg, 40 mg へと増量した。10, 20, 40 mg の忍容性試験は空腹条件下で投与したが、国外での用法が食前 15 分投与であることから 20 mg 食前 15 分投与时における検討も同時に行った。連続投与試験では、単回投与試験で安全性が確認された臨床標準用量 20 mg を被験者 6 名に朝食前、3 名には朝食後に 1 日 1 回 7 日間連続投与した。

単回投与試験において、omeprazole は良好な忍容性を示した。自覚症状において、延べ 24 例中 3 例に頭重感、腹鳴、手のだるさ、あるいは下痢の訴えがあったがいずれの症状も軽度であった。問診・聴打診および理学的検査（血圧、脈

拍、体温、呼吸数、体重および心電図）においても本剤に起因すると考えられる変動は認められなかった。また、連続投与試験においてもその忍容性は良好で自覚症状、問診・聴打診、理学的検査のいずれにおいても異常所見は認められなかった。臨床検査において、単回投与試験で T₃, γ-GTP, 連続投与試験で GOT, GPT, LAP, 好中球, リンパ球, 総コレステロールに変動がみられた。今回、甲状腺ホルモン (T₃, T₄, TSH) を測定した理由は、ラット 3 か月毒性試験⁵⁾ の高用量群 (400, 1,200 μmol/kg/day) において、T₃ の低下が認められたため、本剤のヒトにおける甲状腺機能への影響を検討しておくことが必要と考えたからである。異常のみられた T₃ の低下はわずかで、2 週間目の検査では正常値に回復している。さらに、関連項目の TSH, T₄ には変動が認められず、連続投与試験で測定した甲状腺ホルモンには異常値が認められていないことから、临床上とくに問題にはならないと考えられる。臨床検査値の変動の中で肝機能検査については、海外においては二重盲検試験^{18~22)} で 395 例中 19 件、一般臨床試験^{23,24)} で 105 例中 6 件に肝機能検査値の軽度上昇が報告されている。また Gustavsson らは 60

例の男女健常者に omeprazole 1日 40 mg あるいは placebo を2週間投与し、肝機能に及ぼす影響を検討した成績では GOT, GPT, ALP, ビリルビンのいずれにおいても両群間に有意な変動はみられなかったと報告している³³⁾。本試験における GOT, GPT, LAP および総コレステロール値の変動については薬剤との関連は否定できないものの、投薬継続によってさらに悪化するという傾向はみられず、投薬終了後2週以内には正常値に回復していることを考え合わせると本剤の安全性の上で問題となるものではないと思われる。

単回投与試験の成績より omeprazole の AUC について、吸収率の高い被験者と低い被験者とは各投与群で8~24 倍の開きがみられた。

この変動要因として以下のことが考えられる。すなわち本剤は first pass effect を受ける³²⁾ ことから、肝臓または腸管における pre-systemic での代謝能力の個人差が吸収量に影響を及ぼし、変動の原因になっていると思われる。さらに今回使用した製剤は、omeprazole の胃酸に対する安定性を高める目的で腸溶皮膜をコートしていることより、胃内 pH の個体差が腸溶性顆粒の溶解に影響を及ぼし、結果として吸収量の変動につながっていることも考えられる。また、吸収量を AUC で比較すると 20 mg の投与量までは用量比例性がみられたが、40 mg 投与の場合、10 mg の 8.2 倍、20 mg の 3.4 倍と高い値を示した。用量増加にともない pre-systemic での代謝能力の飽和現象による first pass clearance の減少が生じたため 40 mg の投与量で用量相関性がみられなくなったのではないかと推測される。20 mg 投与時には、食前投与の検討も同時に行ったが、空腹投与時と比較すると、 C_{max} , T_{max} , AUC ともに有意な差は認めなかったが T_{max} は平均値で食前投与時の方が1時間短い結果が得られた。この原因として食事による一時的な胃内の pH の上昇により腸溶性顆粒の溶出が促進され吸収が速くなったことが考えられる。

今回、未変化体の濃度測定と同時に2種の代謝物 (sulfone 体, OH 体) についても濃度測定を実施し、その挙動を調べた。Sulfone 体の血漿中濃

度推移は未変化体の推移と比較すると非常に緩やかに消失した。また、OH 体の血漿中濃度推移は未変化体とほぼ類似していた。尿中へは未変化体の排泄はみられず sulfone 体もごくわずかに排泄されただけで、OH 体が投与量の 12~14% 排泄された。¹⁴C で標識した omeprazole を健常人に 20 mg 1 回経口投与した国外の試験では 96 時間以内に投与放射能の 76% が尿中に、18% が糞便中に排泄されている³²⁾ という成績が得られており、このことを考えると omeprazole はほとんど全て代謝され、尿中には OH 体および他の多くの代謝物として排泄されていることがうかがえる。

連続投与試験において食前投与に加え、食後投与の検討を行った理由は、実際の臨床の場において、これらの抗潰瘍剤では食後投与が多いこと、さらに本剤の作用から考え、連続投与によって胃内 pH が定常的に上昇し、投与における食事条件は pharmacokinetics に影響しなくなるであろうと考えたからである。omeprazole を7日間食前に連続投与すると第7日目の AUC は第1日目と比較して有意に増加した。食後に7日間連続投与した場合も、例数は少ないが、第1日目に比較して第7日目の AUC は増加傾向を示した。この AUC の増加は Howden らの成績³⁴⁾ でも認められており、彼らはこの現象を、連続投与によって胃内 pH が定常的に上昇し、酸性で比較的不安定な本剤の分解を抑制するため吸収量が増加してくるのではないかと説明している。連続投与時の食前投与と食後投与の血漿中濃度推移を比較すると食前投与時の方が吸収がよく、今回の結果をみる限りにおいては bioavailability は食前投与の方が優れているように見える。しかし被験者個々の血漿中濃度をみると、食後投与した3例の血漿中濃度はいずれも低かったが、食前投与時に得られた血漿中濃度推移の変動内にある。また国外において食前および食後の条件下に7日間連続投与し吸収性を比較した成績³⁵⁾ において、食前、食後ともに第1日目に比べ第7日目の AUC は増加したが、第1日目および第7日目における吸収量には食前、食後の差は認められなかった。これらのことより、食後投与でも食前投与と同程度の吸収量が得ら

れ、かつ十分な薬物が期待できると思われる。一方、食後投与時の吸収速度は食前投与時より遅く、食事による胃内滞留時間の遅延の影響がうかがえる。

今回の薬物動態成績を国外における成績³⁶⁾と比較したが、 C_{max} 、 T_{max} 、AUC においてとくに差は認められず、人種差による吸収、排泄の相異はないものと思われる。

新しい抗潰瘍剤として期待される omeprazole の臨床第 I 相試験を実施して、忍容性および薬物動態の検討を行ったが、本剤の忍容性は良好であり、また、薬物動態の面においても海外のデータと比較してほぼ同様の結果を得ており、臨床第 II 相試験に進む上でとくに問題となる薬剤ではないと考えられる。

結 語

健康成人男子志願者を対象に新しい抗潰瘍剤 omeprazole の臨床第 I 相試験を行い、下記の結果を得た。

1) Omeprazole 10 mg, 20 mg, 40 mg の単回投与試験および 20 mg の 7 日間連続投与試験を行った結果、本剤は自覚症状、血圧、脈拍、体温、呼吸数、体重および心電図にとくに臨床問題と考えられる変化を及ぼさなかった。また臨床検査値については変化の認められた項目があったが、その程度はわずかで本剤の安全性上とくに問題とするものではなかった。

2) 本剤単回投与時の血漿中濃度は 1.3-2.3 時間でピークに達し、その後 1.6-2.8 時間の半減期で血漿中より消失した。尿中には本剤の代謝物(OH 体)が排泄され、その排泄率は投与後 24 時間で 12~14% であった。

3) 単回投与試験において血漿中濃度推移は食前、空腹時投与とも同程度であり、本剤の吸収における食事の影響はみられなかった。

4) 本剤を食前に 7 日間連続投与したときの 1 日目と 7 日目の血漿中濃度を比較すると、 T_{max} には有意差がなかったが AUC は有意に増加し、連続投与することにより吸収量が増すことが示された。

文 献

- 1) Wallmark, B., Lorentzon, P. and Larsson, H.: The mechanism of action of omeprazole—a survey of its inhibitory actions in vitro. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108): 37-51 (1985).
- 2) Yamamoto, O., Okada, Y. and Okabe, S.: Effects of a proton pump inhibitor, omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosions in rats. *Dig. Dis. Sci.*, **29**: 394-401 (1984).
- 3) Larsson, H., Carlsson, E., Junggren, U. et al.: Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology*, **85**: 900-907 (1983).
- 4) Larsson, H., Mattson, H., Sundell, G. et al.: Animal pharmacodynamics of omeprazole. A survey of its pharmacological properties in vivo. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108): 23-35 (1985).
- 5) Ekman, L., Hansson, E., Havu, N. et al.: Toxicological studies on omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108): 53-69 (1985).
- 6) Howden, C. W., Forrest, J. A. H. and Reid, J. L.: Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. *Gut*, **25**: 707-710 (1984).
- 7) Dammann, H. G., Müller, P., Seitz, H. K. et al.: Säuresekretionsverhalten unter einer mehr täglichen Omeprazole-Gabe. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **113**: 895-898 (1983).
- 8) Lind, T., Cederberg, C., Ekenved, G. et al.: Effect of omeprazole—a gastric proton pump inhibitor—on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut*, **24**: 270-276 (1983).
- 9) Lind, T., Cederberg, C., Axelson, M. et al.: Long term acid inhibitory effect of different daily doses of omeprazole 24 hours after dosing. The First International Symposium Omeprazole, September 22-23 (1984) Algarve, Portugal.
- 10) Londong, W., Londong, V., Cederberg, C. et al.: Dose-response study of omeprazole on meal-stimulated gastric acid secretion and gastrin release. *Gastroenterology*, **85**: 1373-1378 (1983).
- 11) Wilson, J. A., Boyd, E. I. S. and Wormsley, K. G.: Omeprazole inhibits nocturnal and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in man. *Dig. Dis. Sci.*, **29**: 797-801 (1984).
- 12) Müller, P., Seitz, H. K., Dammdnn, H. G. et al.: Vierwöchige Omeprazole-Gabe: Einfluß auf Säureverhalten und basale Hormonspiegel. *Z. Gastroenterol.*, **22**: 236-240 (1984).
- 13) Sharma, B. K., Walt, R. P., Pounder, R. E. et al.: Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut*, **25**: 957-964 (1984).

- 14) Festen. H. P. M., Thijs, J. C., Lamers, C. B. H. W. et al. : Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology*, **87** : 1030-1034 (1984).
- 15) Horowitz, M., Hetzel, O. J., Buckle, P. J. et al. : The effect of omeprazole on gastric emptying in patients with duodenal ulcer disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18** : 791-794 (1984).
- 16) Sharma. B. K., Santana, I. A., Wood, E. C. et al. : Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during and after treatment with omeprazole. *Br. Med. J.*, **289** : 717-719 (1984).
- 17) Allen, J. M., Adrian, T. E., Webster, J. et al. : Effect of single dose of omeprazole on the gastrointestinal peptide response to food. *Hepato-gastroentrol.*, **31** : 44-46 (1984).
- 18) Prichard, P. J., Rubinstein, D., Jones, D. B. et al. : Double blind comparative study of omeprazole 10mg and 30mg daily for healing duodenal ulcers. *Br. Med. J.*, **290** : 601-603 (1985).
- 19) Gustavsson, S., Adami, H.-O., Loof, L. et al. : Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole : double-blind dose-comparative trial. *Lancet*, **2** : 124-125 (1983).
- 20) Lauritsen, K., Rune, S. J., Bytzer, P. et al. : Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. A double-blind comparative trial. *N. Engl. J. Med.*, **312** : 958-961 (1985).
- 21) Classen, M., Dammann, H. G., Domschke, W. et al. : Abheilungsraten nach Omeprazole- und Ranitidin-Behandlung des Ulcus ventriculi. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **110** : 628-632 (1985).
- 22) Classen, M., Dammann, H. G., Domschke, W. et al. : Kurzzeit-Therapie des Ulcus duodeni mit Omeprazole und Ranitidin. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **110** : 210-215 (1985).
- 23) Meyrick-Thomas, J., Misiewicz, J. J., Trotman, I. F. et al. : Omeprazole in duodenal ulceration : acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. *Br. Med. J.*, **289** : 525-528 (1984).
- 24) Blanchi, A., Rotenberg, A., Soule, J. C. et al. : Traitement de l'ulcère duodénal en poussée par l'oméprazole. Résultats d'une étude non contrôlée multicentrique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **8** : 943-946 (1984).
- 25) Öberg, K. and Lindstrom, H. : Reduction of gastric hypersecretion in Zollinger-Ellison syndrome with omeprazole. *Lancet*, **1** : 66-67 (1983).
- 26) Blanchi, A., Delchier, J. C., Soule, J. C. et al. : Control of acute Zollinger-Ellison syndrome with intravenous omeprazole. *Lancet*, **2** : 1223-1224 (1982).
- 27) Lamers, C. B. H. W., Lind, T., Moberg, S. et al. : Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **310** : 758-761 (1984).
- 28) Vezzadini, P., Tomassetti, P., Toni, R. et al. : Omeprazole in the medical treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Curr. Ther. Res.*, **35** : 772-776 (1984).
- 29) Mignon, M., Alcabes, G., Lehy, T. et al. : Modifications sécrétoires, pH métriques, et ultrastructurales gastriques au cours d'un traitement prolongé par l'oméprazole dans une forme sévère de syndrome de Zollinger-Ellison. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **8** : 947-954 (1984).
- 30) McArthur, K. E., Collen, M. J., Maton, P. N. et al. : Omeprazole : Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, **88** : 939-944 (1985).
- 31) Melander, A. : Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **3** : 337-351 (1978).
- 32) Regardh, C. G., Gabrielsson, M., Hoffman, K. J. et al. : Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man—an overview. *Scan. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108) : 79-104 (1985).
- 33) Loof, L., Adami, H. O., Gustavsson, S. et al. : Omeprazole : No evidence for frequent hepatic reactions. *Lancet*, **1** : 1347-1348 (1984).
- 34) Howden, C. W., Meredith, P. A., Forrest, J. A. et al. : Oral pharmacokinetics of omeprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26** : 641-643 (1984).
- 35) Rohss, K., Andern, K., Heggelund, A. et al. : Bioavailability of omeprazole given in conjunction with food. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **59** (Suppl 5. part I) : 85 (1986).
- 36) Pilbrant, A., and Cederberg, C. : Development of an oral formulation of omeprazole. *Scan. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108) : 113-120 (1985).