

オメプラゾールの諸外国における評価状況について

【現状】

オメプラゾールは、スウェーデンのアストラグループ（現アストラゼネカ社）が開発したプロトンポンプ阻害剤である。

一連の胃液分泌反応は、胃腺の壁細胞に存在する受容体にヒスタミン H₂、ガストリンあるいはムスカリン等の胃酸分泌刺激物質結合することによって起こる。そして胃酸分泌の最終過程において、壁細胞から H⁺を放出し、K⁺イオンを取り込む H⁺/K⁺-ATPase がプロトンポンプとして作動する。ヒトではオメプラゾールは経口投与後、小腸から吸収され、血液によって胃の壁細胞に運ばれプロトンポンプの働きを阻害することにより胃酸分泌を強力に抑制する。馬における吸収や作用経路は明らかとなっていないが、おそらくヒトと同様の機構によると考えられる。

オメプラゾール製剤の効能・効果は、各国で共通であり胃潰瘍の治療及び再発予防であり、オメプラゾールを主剤とする製剤は 2005 年現在 24 カ国で承認されている。米国及びイギリスにおける用法及び用量は、胃潰瘍の治療では 4 mg/kg 体重/日を 1 日 1 回 28 日間経口投与であるが、胃潰瘍の再発・悪化防止では 1~2 mg/kg 体重/日を 28~30 日間経口投与となっている。残留期間については、イギリスを含む EU 加盟国では設定する必要はないと結論付けられており、1 日の休薬期間が設定されている。なお、米国及びオーストラリアでは馬は食用と見なされないため、馬に関する残留基準及び休薬期間は設定されていない。

国内においては馬の胃潰瘍に効能・効果が承認された動物用医薬品はないことから、日本においてもオメプラゾールを主剤とする製剤の承認申請が行われている。

【諸外国における評価状況】

当該物質については、2002 年に EMEA において評価が実施され、イヌにおける 1 年間発がん性試験の NOEL 0.7 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を課して ADI 0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。MRL については、オメプラゾールが少数の動物種にまれに使用されるものであること、ヒトへの経口投与で吸収が乏しいこと、長期投与において組織に残存が観察されなかったことから MRL の設定は必要ないとされている。

FDA においては、本剤のラベルに食用に用いないこととされ、対象動物が食用とならないことから MRL は設定していない。

【EMA の評価】

ADME、急性、亜急性、慢性毒性/発がん性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性の結果から考察を行っている。

ADI の設定に用いたのはイヌ 1 年間慢性毒性試験の NOEL 0.7 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を課して ADI 0.007 mg/kg 体重/日 (0.42 mg/ヒト) と設定している。

<参照>

- 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, OMEPRAZOLE, SUMMARY REPORT, 2002
- 2 FDA, FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY GASTROGARD™(OMEPRazole), 1999

1
2
3

表. 3 EMEA の評価状況

試験	内容
急性	(経口) 1,520 mg/kg 雄マウス、1,380-1480 mg/kg 雌マウス、5,010 mg/kg 以下 雄ラット、3,320-3,610 mg/kg 雌ラット (静脈内) 死亡が少ないため算出不可
亜急性 (3 ヶ月)	ラット : 13.8、43.1、138 or 414 mg/kg 体重/日 (経口) 高用量群の前胃及び腺性粘膜で過角化。NOEL 43.1 mg/kg 体重/日
	イヌ : 1.035、5.5、27.6 or 138 mg/kg 体重/日 (経口) 高用量群で PCV の微増、血漿タンパクの増加、T3 の増加。最高用量群の 3 例の胃粘膜でわずかな萎縮。NOEL 1.035 mg/kg 体重/日
	イヌ : 138 mg/kg 体重/日 (経口) 胃粘膜の萎縮、胃基底粘膜の異常肥大
慢性毒性	2 年間ラット : 1.7、3.4、13.8、14.1、44 、140.8 mg/kg 体重/日 (経口) 用量相関的に胃重量と粘膜の厚さが増加。時間及び用量相関的に ELC 細胞の出現率と程度が増加。NOEL 設定されず。 1 年間イヌ : 0.7、5.5、28 mg/kg 体重/日 (経口) 5.5 mg 以上投与群で胃粘膜の酸分泌細胞で 28 で主細胞の可逆的な萎縮、5.5 以上で rugal 肥大。 NOEL 0.7 mg/kg 体重/日。 7 年間イヌ : 0.17 mg/kg 体重/日 変化なし。
繁殖毒性	ラット : 13.8、43.1、138 mg/kg 体重/日 (経口) 胎児の大きさ、生存率、成長にわずかな影響。 繁殖に対する NOEL 43.1 mg/kg 体重/日
催奇形性	ラット : 13.8、43.1、138 mg/kg 体重/日 (経口) 妊娠 6-15 日投与 影響なし ラット : 13.8、43.1、138 mg/kg 体重/日 (経口) 妊娠 15 日・出産後 21 日投与 138 mg 投与群で胎児及び新生児体重の減少 ラット : 138 mg/kg 体重/日 (経口) 妊娠 15 日・出産後 10 日投与、妊娠 11 日・出産後 20 日投与、妊娠 15 日・出産後 20 日投与 長期投与群で胎児重量の減少 NOEL 43.1 mg/kg 体重/日

	ウサギ：6.9、27.6、69.1、138 mg/kg 体重/日（経口）妊娠 6-18 日投与 27.6 mg 以上投与群で母体毒性、胎児の大きさの減少、死亡児の増加。NOEL 6.9 mg/kg 体重/日
遺伝毒性	(<i>in vitro</i>) Ames test (<i>Salmonella</i>) マウスリンフォーマ試験 染色体異常試験（ヒト培養リンパ球） (<i>in vivo</i>) 小核試験（マウス細胞） 染色体異常試験（マウス骨髄細胞） いずれも陰性
発がん性	ラット：1.7、3.4、13.8、14.1、44、140.8 mg/kg 体重/日 用量相関的に胃重量の増加、胃粘膜の厚さの増加。時間及び用量相関的に ELC 細胞の出現率と程度が増加。胃基底部に用量相関的にカルチノイドが認められ、カルチノイド発生率と用量の間に線形相関が認められた。NOEL 設定されず。
薬理試験（5-7 日間）	ヒトボランティア：80 mg/kg 体重/日 影響なし
ADI	イヌ 1 年間慢性毒性試験 NOEL 0.7 mg/kg 体重/日に安全係数 100 として ADI を 0.007 mg/kg 体重/日 (0.42 mg/ヒト) としている