

(案)

動物用医薬品評価書

オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤
(ガストロガード)

2008年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

| | 頁 |
|----------------------------|---|
| ○審議の経緯 | 2 |
| ○食品安全委員会委員名簿 | 2 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 | 2 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 3 |
| 1. 主剤 | 3 |
| 2. 効能・効果 | 3 |
| 3. 用法・用量 | 3 |
| 4. 添加剤等 | 3 |
| 5. 開発の経緯 | 3 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 4 |
| 1. ヒトに対する安全性 | 4 |
| 2. 馬に対する安全性試験 | 4 |
| (1) 種馬における安全性 | 4 |
| (2) 馬の安全性に関する臨床試験 | 5 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 6 |
| | |
| ・別紙1：検査値等略称 | 7 |
| ・参照 | 8 |
| | |
| (別添) (案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾール | |

〈審議の経緯〉

- 2008年3月11日 農林水産大臣より製造販売の承認申請に係る食品健康影響評価について要請（19消安第14362号）、関係書類の接受
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0805005号）、関係書類の接受
- 2008年3月13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年4月23日 第93回動物用医薬品専門調査会
- 2008年5月23日 第94回動物用医薬品専門調査会
- 2008年9月30日 第98回動物用医薬品専門調査会
- 2008年11月6日 第261回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2007年4月1日から）

- 見上 彪 （委員長）
小泉 直子 （委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31日まで）

- 三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2008年4月1日から）

- 三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤はオメプラゾールである。本製剤 (100 g) 中にオメプラゾールが 37 g 含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、馬の胃潰瘍の治療、胃潰瘍の再発率の低下及び胃潰瘍の悪化の軽減である。

3. 用法・用量 (参照 1)

馬の胃潰瘍の治療に 1 回体重 1 kg 当たりオメプラゾールとして 4 mg (ペースト製剤として 10.7 mg) を、1 日 1 回 28 日間を限度に経口投与する。その後馬の胃潰瘍の再発率の低下及び胃潰瘍の悪化の低減に、継続して 1 回体重 1 kg 当たりオメプラゾールとして 1 mg (ペースト製剤として 2.7 mg) を、1 日 1 回 28 日間を限度に経口投与する。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっている。¹

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤には、粘稠剤、滑沢剤、矯味剤、着色剤、pH 調節剤及び賦形剤が使用されている²。

5. 開発の経緯 (参照 2)

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) が開発した胃酸分泌阻害剤である。

胃液分泌反応は、ヒスタミン、ガストリンあるいはムスカリン等の胃酸分泌刺激物質が胃腺の壁細胞に存在する受容体に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。

馬の胃潰瘍は、特にサラブレッド種を中心とする現役の競走馬において非常に高い罹患率が報告されているにもかかわらず、現在、国内において馬の胃潰瘍に効能・効果が承認された動物用医薬品はない。

本製剤は 2005 年 11 月の時点では 24 カ国で承認されており、日本では 2005 年 11 月に製造販売承認の申請がなされている。なお、オメプラゾールはヒトの医薬品としても用いられている。

¹ 承認申請書では、馬について 5 日間と設定されている。

² 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2~4)

本製剤の主剤であるオメプラゾールは、動物用医薬品として国際的に馬の胃潰瘍の治療及び再発防止を目的として使用されており、EMEA では 0.007 mg/kg 体重/日 (2002 年) の ADI が設定されているが、MRL の設定は必要ない物質としている。また、FDA では本製剤承認にあたって食用の馬に用いられないとしてヒトの安全性に係わるデータの提出を求めておらず MRL の設定はしていない。なお、日本においては MRL 及び ADI のいずれも設定されていない。

別添に示したオメプラゾールの馬を用いた残留試験では、本製剤を常用量で使用した場合、最終投与 3 日後には定量限界 (0.005 µg/g) 未満になることが確認されている。

本製剤に使用されている添加剤のうち、粘稠剤及び滑沢剤として使用されている物質は、過去に動物用医薬品の添加剤あるいは食品添加物として食品安全委員会で評価されており、矯味剤として使用されている物質は食品添加物、着色料として使用されている物質は医薬品添加物として使用されている。pH 調節剤として 3 種の物質が使用され、そのうちの 1 物質は食品添加物として使用され、残りの 2 物質については医薬品添加物として使用されている。賦形剤としては 2 物質が使用されており、そのうち 1 物質は食品添加物として JECFA で評価されており、残りについては食品として利用されている。以上のことから本製剤に含まれている添加剤等は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 馬に対する安全性

(1) 種馬における安全性試験 (参照 5~7)

サラブレッド (15 頭) あるいはスタンダードブレッド種 (5 頭) の種馬 (3~12 歳齢) を用いてペースト剤の 1 日 1 回 71 日間の経口投与 (オメプラゾールとして、0、3 倍量 : 12 mg/kg 体重) 試験が実施された。一般症状、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、精液の検査、生殖行動の観察が実施され、投与に起因する影響は認められなかったとされている。(参照 5)

テネシーウォーキングホース種子馬 (66~110 日齢、雌雄各 12 頭、6 頭/群) を用いてペースト剤の 1 日 1 回 91 日間反復経口投与 (オメプラゾールとして、0、常用量 : 4、3 倍量 : 12、5 倍量 : 20 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。一般症状、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査が実施されている。観察は、投与 7、15、29、59 及び 90 日後に実施した。

一般症状では、心拍数及び呼吸数に投与日数と投与量の交互作用が認められたが、一定した変化の傾向が認められず、投与に起因する臨床所見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、アルブミン、カルシウム (雌)、クロライド (雌)、好塩基球、MCHC、血小板数及び単球に投与日数と投与量の交互作用が有意であったが、一定した変化の傾向が認められず、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、5 倍量投与群の雌 1 頭に無腺部粘膜に潰瘍病巣が認められた。3 倍量以上投与群の体重に対する胃重量の割合の平均は、対照群と比べ大きくなったが、詳細な病

理組織学的検査では形態学的差異が認められておらず、医学的に重要な有害事象の徴候ではないと考えられた。すべての病理変化は投与に起因する影響でないと考えられた。
(参照 6)

サラブレッド種馬 (3~17 歳齢、425~546 kg、雄 3 頭/群、雌 3 頭/群) を用いてペースト剤の 1 日 1 回 21 日間の経口投与 (オメプラゾールとして、10 倍量 : 40 mg/kg 体重) 試験が実施された。一般症状、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査が実施されたが、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 7)

(2) 馬の安全性に関する臨床試験

① 国内野外臨床試験 (参照 8)

サラブレッド種の馬 (2~9 歳齢、390~545 kg、38 頭/群) を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与 (オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日 (治療)、1 mg/kg 体重/日 (再発防止)) 試験が実施され、治験期間中の有害事象を観察した。

投与群で 3 頭の馬に有害事象が認められた。2 頭は軽度の外傷で、1 頭は軽度の感冒と診断された。いずれの有害事象も投与に起因するものではないと考えられた。

② 国外野外臨床試験 (胃潰瘍の治療) (参照 9~14)

スタンダードブレッド、クォーターホース、サラブレッド、アパルーサ種の馬 (6 週~12 歳齢、100~572 kg、21 頭/群) を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与 (オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。(参照 9)

クォーターホース、サラブレッド種の馬 (2~7 歳齢、387~519 kg、21 頭/群) を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与 (オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。(参照 10)

クォーターホース、サラブレッド、アパルーサ種の馬 (14 ヶ月~18 歳齢、298~576 kg、15 頭/群) を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与 (オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。(参照 11)

アラブ種の馬 (3~5 歳齢、371~423 kg、15 頭/群) を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与 (オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。(参照 12)

テネシーウォーキングホース種の馬 (4~7 週齢、68~152 kg、19 頭/群) を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与 (オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。(参照 13)

サラブレッド、ワームブラッド、クォーターホース、ポニー、雑種の馬（4~28 歳齢、290~619 kg、15 頭/群）を用いて本製剤の 28 日間連続経口投与（オメプラゾールとして、4 mg/kg 体重/日）試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。（参照 14）

③ 国外野外臨床試験（胃潰瘍の再発・悪化防止）（参照 15~17）

サラブレッド種の馬（2.5~9.7 歳齢、381~556 kg、15 頭/群）を用いて本製剤（4 mg/kg 体重/日）の 28 日間連続経口投与後に 28 日間連続経口投与（オメプラゾールとして、1 mg/kg 体重/日）試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。（参照 15）

サラブレッド、フランストロッター、セルフランセ種等の馬（1~11 歳齢、290~516 kg、16 頭/群）を用いて本製剤（4 mg/kg 体重/日）の 28 日間連続経口投与後に 28 日間連続経口投与（オメプラゾールとして、1 mg/kg 体重/日）試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。（参照 16）

サラブレッド種の馬（1.5~7.4 歳齢、411~610 kg、15 頭/群）を用いて本製剤（4 mg/kg 体重/日）の 28 日間連続経口投与後に 28 日間連続経口投与（オメプラゾールとして、1 mg/kg 体重/日）試験が実施され、治験期間中に投与に起因する有害事象は認められなかった。（参照 17）

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤であるオメプラゾールは、動物用医薬品として国外で使用されており、ヒト用医薬品としても使用されている。オメプラゾールは現在のところ、EMEA において ADI（0.007 mg/kg 体重/日）が設定されているが、日本においては評価が実施されていないことから、オメプラゾールの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した。その結果、本製剤の主剤であるオメプラゾールの ADI は 0.007 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられる。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

<別紙1 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|-------|----------------------|
| ADI | 一日摂取許容量 |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| FDA | 米国食品医薬品庁 |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| MCHC | 平均赤血球濃度 |
| MRL | 最大残留基準値 |

<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 (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 1-1 (未公表)
- 3 FDA. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY GASTROGARD™ (omeprazole), 1999
- 4 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. OMEPRAZOLE SUMMARY REPORT, 2002
- 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 9-2 (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: 添付資料 9-3 (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 9-4 (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 14-1 (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: 添付資料 14-2 (未公表)
- 10 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 14-3 (未公表)
- 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: 添付資料 14-4 (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: 添付資料 14-5 (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: 添付資料 14-6 (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: 添付資料 14-7 (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: 添付資料 14-8 (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: 添付資料 14-9 (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: 添付資料 14-10 (未公表)