

へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

総 括

本申請の *H. pylori* 除菌に用いられる薬物は、オメプラゾール（以下、OPZ と略す）、アモキシシリン（以下、AMPC と略す）、クラリスロマイシン（以下、CAM と略す）の既承認薬であり、胃酸分泌抑制剤及び抗菌剤として長期間広く臨床使用されており、安全性は十分に確認されている。従って、本項では、動物・ヒトにおける各薬物の体内動態について併用投与したときの血中動態、相互作用の有無、標的部位への抗菌剤の分布を中心に記載することとする。

1. 動物における体内動態

1) ラット

OPZ (10 mg/kg/day)、AMPC (375 mg/kg/day)、CAM (200 mg/kg/day) を4週間単独又は併用(2剤又は3剤)経口投与時における各薬物の血漿中動態をトキシコキネティクス試験の一環として実施した。また、同じ試験で肝薬物代謝酵素活性及び *in vitro* における OPZ 代謝の変動を調べた。ラットに各薬物を単独経口投与後の血漿中動態は、OPZ では、投与約5分後に C_{max} (約 0.25 µg/mL) を示し、1時間後には定量限界付近に低下した。AMPC は、投与約1時間後に C_{max} (約 15 µg/mL) を示し、24時間後にはほぼ完全に消失した。CAM は、投与4~6時間後に C_{max} (約 3 µg/mL) を示し、24時間後にはほぼ完全に消失した。

AMPC 及び CAM の血漿中動態に反復及び OPZ 併用投与の影響はほとんど認められなかった。血漿中 OPZ 濃度は、CAM との併用群において顕著に低下した。CAM 投与群のラット肝臓では、testosterone 6β-hydroxylase 活性及び OPZ 代謝活性 (*in vitro*) が増加したが、他の薬物代謝酵素活性は変動しなかった。一方、OPZ、AMPC 投与群での OPZ 代謝活性に変動はみられなかった。

2) イヌ

OPZ (5 mg/kg/day)、AMPC (500 mg/kg/day)、CAM (25 mg/kg/day) を4週間単独又は併用経口投与したときの血漿中動態は、OPZ は約0.4時間後に C_{max} (3~4 µg/mL) を示し、約0.5時間の半減期で消失した。AMPC は1~3時間後に C_{max} (約 45 µg/mL) を示し、約1~3時間の半減期で消失した。CAM は約2.5時間後に C_{max} (約 4.5 µg/mL) を示し、約7時間の半減期で消失した。ラットとは異なり、イヌにおける OPZ、AMPC 及び CAM の血漿中濃度の時間推移、血漿中動態パラメータに対して、反復投与及び併用投与の影響はほとんど認められなかった。

2. ヒトにおける体内動態

1) 併用投与時の薬物動態

(1) OPZ+AMPC 2 剤併用

欧米健康成人に AMPC 750 mg を経口投与後の血漿中動態に対して OPZ 40 mg の併用経口投与は影響を与えなかった。

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 500 mg, OPZ 40 mg+AMPC 750 mg, OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg を単回経口投与したとき, OPZ 及び AMPC の血漿中濃度及び AUC は用量に応じて増加し, 両薬物の血漿中動態に併用薬の用量の影響は認められず, T_{max} 及び消失半減期はほぼ一定であった。日本人健康成人に OPZ 20 mg, AMPC 750 mg を単独又は併用下で 7 日間反復経口投与した時も, OPZ 及び AMPC の血漿中動態に併用薬の影響は認められなかった。

(2) OPZ+CAM 2 剤併用

欧米健康成人に OPZ 80 mg を 4 日間反復経口投与した後, OPZ 40 mg+CAM 250 mg を単回併用経口投与した時の CAM の C_{max} 及び AUC は, OPZ との併用により約 2.5 倍に増加した。また, 別の試験では, OPZ 40 mg+CAM 500 mg を併用下で, 5 日間反復経口投与した時, CAM との併用投与により, 血漿中 OPZ の C_{max} は 1.3 倍, AUC は 1.9 倍, 消失半減期は 1.3 倍に増加し, 一方, 血漿中 CAM の AUC は OPZ との併用によって約 1.2 倍に増加した。

日本人健康成人に OPZ 20 mg+CAM 400 mg, OPZ 40 mg+CAM 400 mg, OPZ 40 mg+CAM 800 mg を単回経口投与時の OPZ, CAM の血中濃度及び AUC は, 用量に応じて増加し, 併用薬の用量の影響は認められなかった。

日本人健康成人に OPZ 20 mg+CAM 400 mg を 7 日間反復経口投与時, CAM との併用により血漿中 OPZ の C_{max} 及び AUC は約 2 倍に増加した。CAM についても, OPZ との併用により C_{max} は約 2.5 倍に上昇し, AUC は約 1.6 倍に増加した。

(3) OPZ+AMPC+CAM 3 剤併用投与

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を単回経口投与時における各薬物の血中濃度は以下のように推移した。

OPZ : 投与 1.5 時間後に C_{max} (約 0.6 $\mu\text{g/mL}$) を示した後に 1.3 時間の半減期で消失した。

AMPC : 投与 1.4 時間後に C_{max} (約 13.5 $\mu\text{g/mL}$) を示した後に 1.1 時間の半減期で消失した。

CAM : 投与 1.8 時間後に C_{max} (約 1.3 $\mu\text{g/mL}$) を示した後に 5.3 時間の半減期で消失した。

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を 1 日 2 回, 7 日間反復経口投与した時, OPZ と CAM の C_{max} は反復投与により上昇したが, 投与 4 日目と 7 日目ではほぼ同様で, 4 日目までには定常状態に達した。また AUC についても同様の結果が得られ, 3 種の薬物ともに反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

以上、OPZ+AMPC と OPZ+AMPC+CAM 投与時を比較すると、OPZ の C_{max} 及び AUC が CAM 併用により増加し、その増加は OPZ+CAM 併用時と同程度であった。一方、OPZ+CAM と OPZ+AMPC+CAM 投与時を比較すると、OPZ と CAM の血漿中動態に対する AMPC 併用の影響はほとんど認められなかった。

以上、OPZ と CAM の併用によって両薬物の血漿中濃度が上昇するが、AMPC の併用による更なる相互作用は認められなかった。

(4) 国内申請用量と海外承認用量での血中動態の相違

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 750 mg+CAM 400 mg 又は OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、OPZ の血漿中動態は両群で差がなく、一方 AMPC 及び CAM の血漿（血清）中濃度は投与量の増加に伴い上昇した。

(5) 体内動態の人種間比較

日本人健康成人に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を反復経口投与したときの血中動態パラメータは、欧米人に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 500 mg を投与時の結果と顕著な差は認められなかった。

2) 標的部位近傍への抗菌剤の分布

(1) 日本人での試験

日本人健康成人に 1 日用量として OPZ 40 mg+AMPC 1500 mg+CAM 800 mg（低用量群）と OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg の用量（高用量群）を、休薬期間をおいてクロスオーバー法にて 1 週間投与し、各抗菌剤の胃粘液及び胃組織中濃度ならびに血漿（血清）中動態を測定し、抗菌剤の至適用量について検討した。

AMPC の投与 2 時間後における濃度は“胃粘液>胃組織>血漿”の順で高い傾向にあった。被験者ごとに血漿中濃度と胃粘液及び胃組織中濃度を比較すると、胃粘液中濃度は 327～1094 倍（低用量群）及び 19～520 倍（高用量群）、胃前庭部濃度は 14～138 倍（低用量群）及び <1～41 倍（高用量群）、胃体部濃度は 10～27 倍（低用量群）及び 3～56 倍（高用量群）であった。しかし、6 時間後における濃度は、胃粘液中では急速に低下し、血漿中濃度とほぼ同程度となった。胃組織中濃度は胃前庭部、胃体部ともに、すべての被験者で定量限界以下であった。

CAM の投与 2 時間後における濃度は“胃粘液>胃組織>血清”の順で高い傾向にあった。血清中濃度と胃粘液及び胃組織中濃度を比較すると、胃粘液中濃度は 6～633 倍（低用量群）及び 12～514 倍（高用量群）、胃前庭部濃度は 8～67 倍（低用量群）及び 7～43 倍（高用量投与時）、胃体部濃度は 8～47 倍（低用量群）及び 10～32 倍（高用量群）であった。投与 6

時間後における濃度は、胃粘液中では急速に低下したが、血清中濃度より高い傾向にあり、また、胃組織中濃度では急激な低下は認められず、胃粘液中と同様に、血清中濃度より高い傾向にあった。

CAM 活性代謝物の濃度は、投与 2 時間後において胃粘液≒胃組織>血清の順で高い傾向にあった。投与 6 時間後における胃粘液及び胃組織中濃度は、血清中濃度より高い傾向にあった。

(2) 欧米人での試験

欧米健康成人に CAM 500 mg を単独で反復経口投与後の胃幽門部・胃底部の CAM 濃度は、血漿中濃度に比して約 2~5 倍高く、胃粘液での濃度は血漿とほぼ同程度であった。OPZ 40 mg との反復併用投与により胃粘液の CAM 濃度は、CAM 単独投与時に比して約 20 倍に上昇した。一方、胃幽門部・胃底部の CAM 濃度の上昇はわずかであった。

CAM 500 mg を静脈内持続注入した時には、血漿中濃度に比べて胃液中の CAM の C_{max} は約 2 倍、AUC は約 4 倍高かった。

AMPC 750 mg を静脈内持続注入時の胃液中 AMPC の C_{max} は、OPZ 40 mg の併用投与で約 5 倍に上昇したが、その濃度は著しく低く血漿中濃度の約 1/20 であった。

AMPC を単独経口投与 30 分後の胃幽門部・胃底部の AMPC 濃度は、血清中濃度の約 100 倍に相当し、同じ試験で静脈内投与されたときの胃幽門部・胃底部における AMPC 濃度は、定量限界以下（血清中濃度の約 1/2 以下）であった。

以上の結果より、抗菌剤を経口投与後、CAM は吸収前の胃への分布と吸収後の血中からの胃液への移行が寄与しており、OPZ との併用によって胃粘液での CAM 濃度は約 20 倍と顕著に上昇した。一方、AMPC では血流を介した胃への分布は少ないことが示唆された。

3) オメプラゾール代謝の遺伝多型に関する薬効及び安全性

OPZ 及び他のプロトンポンプ阻害剤は、主に遺伝多型を有する肝臓の CYP2C19 を介して水酸化体に代謝される。CYP2C19 を欠損する Poor metabolizer (PM) に OPZ を反復経口投与時の AUC は、正常な代謝能を有する Extensive metabolizer (EM) に比して 4~6 倍高く、消失半減期は EM の約 3 倍であったが、臨床的な異常所見は認められなかった。また、文献的にも PM における安全性については、高用量の OPZ を投与しても重篤な有害事象はみられていないことから、安全性は十分に高いと考えられる。

日本人を対象とした OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用投与試験における *H. pylori* 除菌率は、ホモ EM で 81 %、ヘテロ EM で 80.1 %、PM で 85.0 % の高い値を示し、EM、PM 間で有意な差は認められなかった。

1. 被験薬物の定量法

試料（血漿，血清，尿，胃液，胃組織）中の OPZ，AMPC，CAM の定量法及び定量限界を表へ-1 に示した。いずれの定量法においても精度（CV）は 20 %以内であった。なお，2 種類の抗生物質が混在する試料を Bioassay 法により測定する場合には，AMPC を β -lactamase にて加水分解後に CAM を定量し，一方 AMPC 定量時には，CAM を酸性下で分解後に定量した。抗菌剤の分別定量時の選択性は 95 %以上であった。

表へ-1 OPZ, CAM, AMPC の定量法

薬物		定量法	定量限界
OPZ	全試験	HPLC-UV 検出	血漿：5 ng/mL
			尿：0.02 μ g/mL
AMPC	動物での試験	Bioassay 法	血漿：1.57 μ g/mL
	ヒトでの試験	Bioassay 法	血漿：0.5 μ g/mL 尿：1.57 μ g/mL 胃組織：0.04 μ g/g
		HPLC-UV 検出	血漿：0.2 μ g/mL
	国内臨床薬理試験	HPLC-UV 検出	ヒト血漿：0.5 μ g/mL
		HPLC-蛍光検出	ヒト組織，粘液：0.1 μ g/mL or g
CAM	動物での試験	Bioassay 法	血漿：0.25 μ g/mL
	ヒトでの試験	Bioassay 法	血漿：0.5 μ g/mL 胃液：0.1 μ g/mL
		HPLC-電気化学検出	血清：0.08 μ g/mL, 尿：0.5 μ g/mL 胃粘液：0.15 μ g/mL 胃組織：1.5 μ g/g

2. 動物における体内動態

1) 単独投与時の体内動態の要約

(1) オメプラゾール

OPZ の動物における体内動態については、の要約を記載する。

① 吸収

ラット及びイヌに ^3H 標識 OPZ を経口投与したとき、ラットでは 5 分以内、イヌでは 20 分以内に最高血漿中放射能濃度に達した。経口投与時のバイオアベイラビリティはラットで約 5%、イヌで約 70% であった。また、静脈内投与したときの消失半減期はラット、イヌでそれぞれ約 0.8, 0.7 時間であった。ラットに ^{14}C 標識 OPZ を 1 日 1 回 21 日間反復投与時における放射能の体内動態は単回投与時とほとんど差はなく、蓄積傾向は認められなかった。

② 分布

ラットに ^{14}C 標識 OPZ を経口投与したとき、甲状腺、脂肪では 2 時間後、回腸、結腸では 6 時間後、その他の組織では 30 分後に放射能濃度の最高値を示した。放射能の分布は肝臓、腎臓、膀胱及び消化管では高かったが、他の組織では血漿中濃度と同程度かそれ以下であり、投与 24 時間後には最高濃度の 1/8 以下に低下し、4 日後には放射能のほとんどが消失した。妊娠ラットに ^{14}C 標識 OPZ を経口投与した場合、放射能は胎児組織に移行したが、その濃度は母体血漿中濃度の 1/2 以下であり、投与 24 時間後には最高値の 1/10 以下に低下した。ラット乳汁中放射能は、血漿中濃度の 1~4 倍であったが、血漿中の放射能とほぼ並行して消失し、24 時間後では最高濃度の約 4% に低下した。

③ 代謝

ラット及びイヌに ^{14}C 標識 OPZ を経口投与したとき、ピリジン環、ベンズイミダゾール環及びこれらの側鎖が代謝を受け、硫酸抱合体あるいはグルクロン酸抱合体となり、主として尿・胆汁中へ排泄された。

④ 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C 標識 OPZ を経口投与したとき、投与後 96 時間までに、尿糞中にそれぞれ 23% (尿)、72% (糞) 及び 21% (尿)、73% (糞) が排泄された。

(2) アモキシシリン¹⁾

AMPC の動物における体内動態については、及び公表文献¹⁾の要約を記載する。

① 吸収

AMPC をラット (100 mg/kg) 及びイヌ (40 mg/kg) に経口投与したときの血清中活性体濃度は、両動物種ともに約 1 時間後に最高濃度に達し、その濃度はそれぞれ約 9 µg/mL, 約 20 µg/mL であった。血清からの消失半減期は、両動物種ともに約 1~2 時間であった。

② 分布

AMPC をラットに経口投与 (100 mg/kg) したとき、投与 1 時間後の組織中未変化体濃度は肝臓及び腎臓で血清中濃度の約 8 倍及び約 3 倍高い値を示し、肝臓では 3 時間後には約 1/2 に低下した。心臓、肺、脾臓での濃度は、全ての測定時間で血清中濃度に比して低かった。

③ 代謝

ラットでは、AMPC は抗菌活性を有しない β-lactam 環の開裂した penicilloic acid に代謝された。

④ 排泄

AMPC をラット (100 mg/kg) 及びイヌ (40 mg/kg) に経口投与後 24 時間以内に、それぞれ投与量の約 58%, 約 18% が尿中に排泄された。ラットに経口投与 (40 mg/kg) 後の胆汁中排泄は投与量の約 5% であった。

(3) クラリスロマイシン

CAM の動物における体内動態については、の要約を記載する。

① 吸収

¹⁴C 標識 CAM 5 mg/kg をラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、血液中放射能濃度は、イヌ、サル、ラットの順で高く、いずれの動物種も 1~2 時間後に最高濃度に達した。なお、血液中からの消失半減期はラットで 4 時間、イヌで 5 時間、サルで 3.5 時間であった。

② 分布

¹⁴C 標識 CAM 5 mg/kg をラット及びサルに経口投与したとき、組織中の放射能は投与後 1~2 時間で最高濃度となり、肝臓で最も高く、肺、消化器、腎臓、脾臓、骨髄、下垂体、顎下腺等で血漿中濃度より高い分布を示した。しかし、脳、精巣における放射能は血漿中濃度より低かった。妊娠ラットにおける血液-胎盤関門通過性はほとんど認められなかった。

1) 村川武雄ほか、Amoxycillin の経口投与時における吸収排泄および代謝について、*Chemotherapy*, 1973, 21, 1399-1408

③ 代謝

¹⁴C 標識 CAM 5 mg/kg をラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、血漿、尿、糞中には、未変化体以外に 14 位水酸化体、N-脱メチル体、N-オキシド体、脱クラジノース体が確認された。

④ 排泄

¹⁴C 標識 CAM 5 mg/kg をラット、イヌ及びサルに経口投与 24 時間後までの糞及び尿中放射能排泄率は、それぞれラットで 54 %、24 %、イヌで 69 %、30 %及びサルで 13 %、22 %であった。

2) 併用投与時の体内動態

OPZ, AMPC, CAM の体内動態プロフィールを前項に記載した。

今回、これら 3 剤を *H. pylori* 除菌の目的でヒトに併用投与するにあたり、ラット及びイヌに OPZ, CAM, AMPC を 1 日 1 回 4 週間単独又は併用 (OPZ+AMPC, OPZ+CAM 及び OPZ+CAM+AMPC) 経口投与したときの血漿中動態 (トキシコキネティクス試験) を基に、各薬物の血漿中動態に対する併用投与及び反復投与の影響を検討した。また、ラットに、上記薬剤を反復投与したときの肝薬物代謝酵素及び *in vitro* における OPZ 代謝に対する影響を検討した。実施した試験の一覧を表へ-2 に示した。

表へ-2 動物における薬物動態に関する試験一覧表

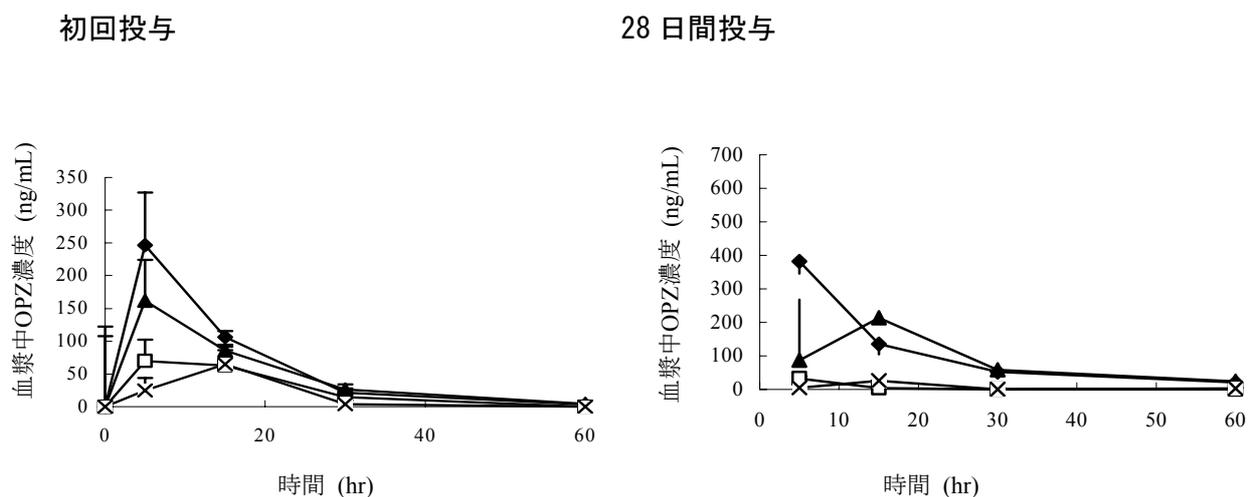
動物種	試験項目	投与経路	投与薬物	投与量 (mg/kg/day)	
ラット	1) 血漿中動態に対する併用の影響 2) 肝薬物代謝酵素活性及び OPZ 代謝に対する併用の影響	経口投与	OPZ	10	*
			AMPC	375	
			CAM	200	
			OPZ+AMPC	10 / 375	
			OPZ+CAM	10 / 200	
			OPZ+AMPC+CAM	10 / 375 / 200	
イヌ	血漿中動態に対する併用の影響	経口投与	OPZ	5	
			AMPC	500	
			CAM	25	
			OPZ+AMPC	5 / 500	
			OPZ+CAM	5 / 25	
			OPZ+AMPC+CAM	5 / 500 / 25	

* ; 肝薬物代謝酵素活性及び OPZ 代謝に対する併用の影響

(1) ラット

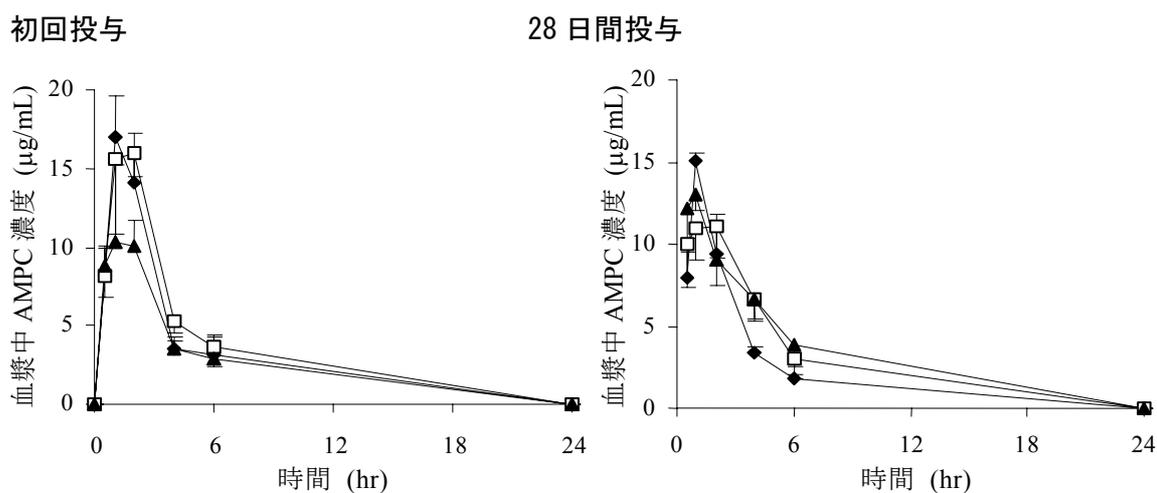
① 血漿中動態

ラット (n=3) に OPZ 10 mg/kg, AMPC 375 mg/kg, CAM 200 mg/kg を 28 日間単独又は併用 (OPZ+AMPC, OPZ+CAM 及び OPZ+AMPC+CAM) 経口投与したときの血漿中動態を図へ-1 (OPZ), へ-2 (AMPC) 及びへ-3 (CAM) に示した。



図へ-1 OPZ/AMPC/CAM をラットに単独又は併用で 28 日間反復経口投与後の血漿中 OPZ 濃度

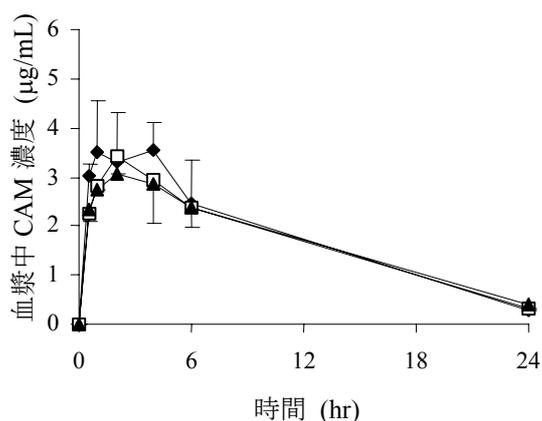
- ◆ : OPZ 10 mg/kg 単独投与群, □ : OPZ 10 mg/kg+CAM 200 mg/kg 併用群,
- ▲ : OPZ 10 mg/kg+AMPC 375 mg/kg 併用群,
- × : OPZ 10 mg/kg+AMPC 375 mg/kg+CAM 200 mg/kg 併用群 (平均値±標準偏差)



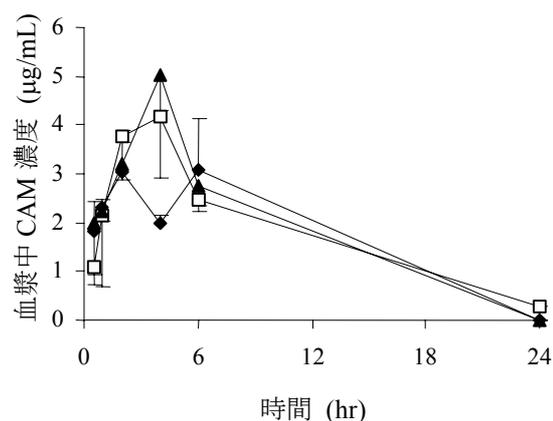
図へ-2 OPZ/AMPC/CAM をラットに単独又は併用で 28 日間反復経口投与後の血漿中 AMPC 濃度

- ◆ : AMPC 375 mg/kg 単独投与群, □ : OPZ 10 mg/kg+AMPC 375 mg/kg 併用群,
- ▲ : OPZ 10 mg/kg+AMPC 375 mg/kg+CAM 200 mg/kg 併用群 (平均値±標準偏差)

初回投与



28日間投与



図へ-3 OPZ/CAM/AMPC をラットに単独又は併用で 28 日間反復経口投与後の血漿中 CAM 濃度

- ◆ : CAM 200 mg/kg 単独投与群, □ : OPZ 10 mg/kg+CAM 200 mg/kg 併用群,
- ▲ : OPZ 10 mg/kg+AMPC 375 mg/kg+CAM 200 mg/kg 併用群 (平均値±標準偏差)

各被験物質を単独投与（初回及び 28 日間投与）した時の血漿中濃度は以下のように推移した。

OPZ : 投与約 5 分後に約 250 ng/mL の最高濃度に達し, 1 時間後には定量限界 (5 ng/mL) 付近に低下した。

AMPC : 投与約 1 時間後に約 15 µg/mL の最高濃度に達し, 24 時間後にはほぼ完全に消失した。

CAM : 投与 4~6 時間後に約 3 µg/mL の最高濃度に達し, 24 時間後にはほぼ完全に消失した。

初回投与後の AMPC 及び CAM の濃度については, 併用投与の影響は認められなかったが, 血漿中 OPZ 濃度は, CAM との併用で顕著に低下した。

CAM との併用群では, 28 日間反復投与後の OPZ 濃度は, 初回投与時に比してさらに低下し, ほとんど全ての測定時間で定量限界付近又は以下であった。

CAM の血漿中動態には併用の影響は認められなかった。

AMPC の血漿中動態に対する反復投与及び併用投与の影響はほとんど認められなかった。

② 肝薬物代謝酵素活性及び OPZ 代謝 (in vitro) に対する反復投与の影響

トキシコキネティクス試験の CAM 併用投与群で、血漿中 OPZ 濃度の顕著な低下が認められたことから、既述した試験で薬物を反復投与したラットを屠殺後に採取した肝臓よりミクロゾームを調製し、肝薬物代謝酵素活性及び *in vitro* における OPZ 代謝速度を測定した。

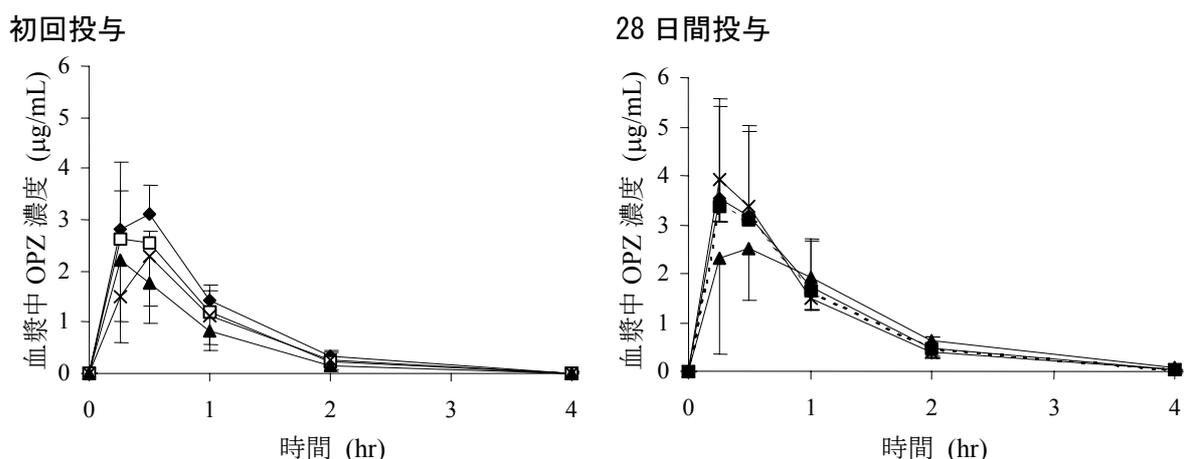
CAM 投与群では単独、併用投与に関係なく、testosterone 6 β -hydroxylase 活性及び *in vitro* における OPZ 代謝が 1.5~3 倍に増加した。しかし、testosterone 6 β -hydroxylase 以外の肝薬物代謝酵素には、すべての投与群で差がなく、薬物投与の影響は認められなかった。一方、OPZ、AMPC 投与群では、OPZ 代謝活性に影響は認められなかった。

従って、トキシコキネティクス試験の CAM 投与群において OPZ 血漿中濃度が顕著に低下した理由は、CAM 投与により肝臓での OPZ 代謝が亢進したためであると考えられた。しかし、ラットで認められた血漿中 OPZ 濃度の顕著な低下は、イヌ及びヒトでは認められず、CAM 投与による肝臓での OPZ 代謝の変動は、ラットに特異的な現象であると結論された。

(2) イヌ

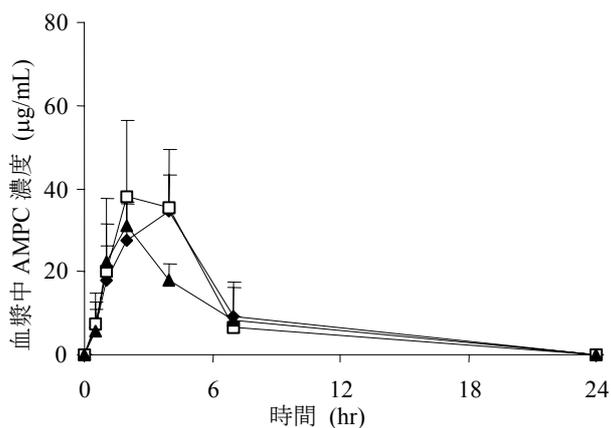
イヌ (n=6) に OPZ 5 mg/kg, AMPC 500mg/kg, CAM 25 mg/kg, を 28 日間単独又は併用 (OPZ+AMPC, OPZ+CAM 及び OPZ+CAM+AMPC) 経口投与したときの血漿中動態を図へ-4 (OPZ), へ-5 (AMPC) 及びへ-6 (CAM))に示した。

4 週間単独又は併用 (OPZ+CAM, OPZ+AMPC 及び OPZ+CAM+AMPC) 経口投与したときの OPZ, AMPC 及び CAM の血漿中動態には、反復投与及び併用投与による変動は認められなかった。

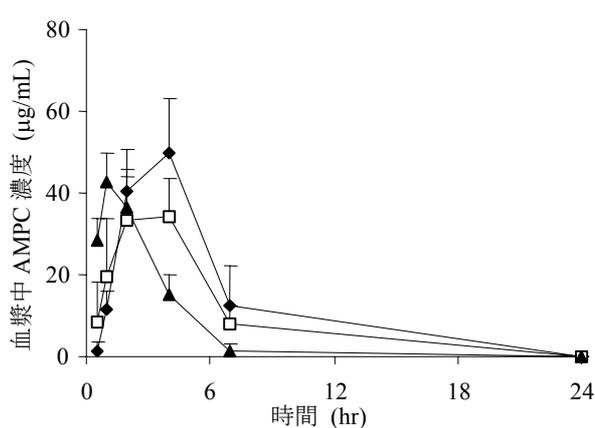


図へ-4 OPZ/AMPC/CAM をイヌに単独又は併用で 28 日間反復経口投与後の血漿中 OPZ 濃度
 ◆ : OPZ 5 mg/kg 単独投与群, □ : OPZ 5 mg/kg+CAM 25 mg/kg 併用群,
 ▲ : OPZ 5 mg/kg+AMPC 500 mg/kg 併用群,
 × : OPZ 5 mg/kg+AMPC 500 mg/kg+CAM (25 mg/kg) 併用群 (平均値±標準偏差)

初回投与



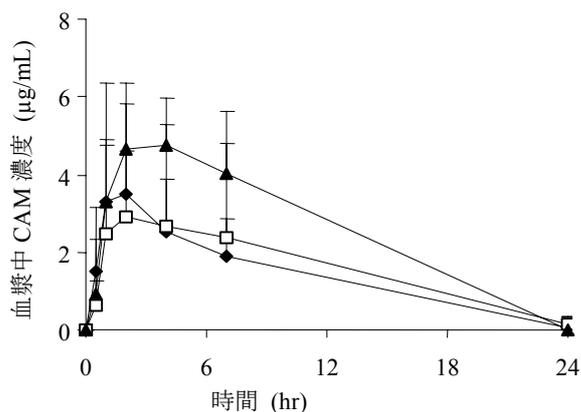
28日間投与



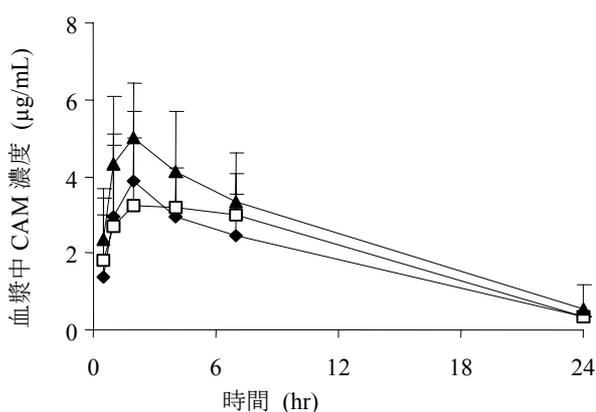
図へ-5 OPZ/AMPC/CAM をイヌに単独又は併用で 28 日間反復経口投与したときの血漿中 AMPC 濃度

◆ : AMPC 500 mg/kg 単独投与群, □ : OPZ 5 mg/kg+AMPC 500 mg/kg 併用群,
 ▲ : OPZ 5 mg/kg+AMPC 500 mg/kg+CAM 25 mg/kg 併用群 (平均値±標準偏差)

初回投与



28日間投与



図へ-6 OPZ/AMPC/CAM をイヌに単独又は併用で 28 日間反復経口投与後の血漿中 CAM 濃度

◆ : CAM 25 mg/kg 単独投与群, □ : OPZ 5 mg/kg+CAM 25 mg/kg 併用群,
 ▲ : OPZ 5 mg/kg+CAM 25 mg/kg+AMPC 500 mg/kg 併用群 (平均値±標準偏差)

イヌに OPZ, AMPC, CAM を 4 週間単独又は併用経口投与したときの血漿中濃度は以下のように推移し, 併用及び反復投与による顕著な影響は認められなかった。

OPZ: 投与約 0.4 時間後に 3~4 µg/mL の最高濃度を示し, 約 0.5 時間の半減期で消失した。

AMPC: 投与 1~3 時間後に約 45 µg/mL の最高濃度を示し, 約 1~3 時間の半減期で消失した。

CAM: 投与約 2.5 時間後に約 4.5 µg/mL の最高濃度を示し, 約 7 時間の半減期で消失した。

3. ヒトにおける体内動態

1) 単独投与時の体内動態の要約

(1) オメプラゾール

① 単回投与

日本人健康成人に OPZ 10, 20 及び 40 mg を経口投与後の血漿中 OPZ 濃度は、投与後約 2 時間で最高濃度に達し、その後約 2 時間の半減期で消失した。AUC は用量にほぼ依存して増大した (表へ-3)。

表へ-3 日本人健康成人に OPZ を経口投与後の血漿中動態パラメータ

用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	184±77	2.3±1.4	481±393	2.8
20	406±372	2.3±0.5	1160±1583	1.6
40	1136±641	1.7±0.4	3921±3589	2.0

(平均値又は平均値±標準誤差, n=6)

欧米健康成人に、OPZ を静脈内投与 (10 mg) 及び経口投与 (20 mg) 時の血漿中濃度の比較から求めたバイオアベイラビリティは約 54 %であった。また、¹⁴C 標識 OPZ を経口投与時の尿中排泄率は約 80 %であることから、少なくとも 80 %以上は消化管より吸収されていると考えられる。血漿蛋白結合率は約 97 %であった。

日本人健康成人に OPZ を経口投与したときの血漿中の主代謝物は、omeprazole sulfone (M-I), hydroxyomeprazole (M-III) で、これらの代謝物に生物学的活性は認められなかった。

¹⁴C 標識 OPZ を健康欧米成人に経口投与したとき、尿中に投与放射能の約 80 %、糞中に約 20 %が回収され、尿中主代謝物は M-III 及び omeprazole acid であった。

② 反復投与

日本人健康成人に OPZ 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、第 7 日目の C_{max} 及び AUC は、第 1 日目の約 1.4 倍に増加したが、消失半減期には差がなく約 2 時間であった (表へ-4)。

表へ-4 日本人健康成人に OPZ 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1 日目	518±231	1.8±0.6	1413±691	2.2
7 日目	738±225	1.2±0.2	1998±784	2.0

(平均値又は平均値±標準誤差, n=6)

日本人の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者に、OPZ 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、7 日目の AUC に増加が認められたが、C_{max}、AUC とともに 7 日目と 14 日目の間で増加は認められず、血漿中濃度は 7 日以内に定常状態に達しているものと考えられる。

(2) アモキシシリン¹⁾

健康成人に AMPC (500 mg) を経口投与後の血清中活性体濃度は、投与 1 時間後に約 7 µg/mL の最高濃度に達し、約 1.5 時間の半減期で消失した。経口投与後の血清中濃度は、同一被験者に同用量のアンピシリンを投与した時の約 2 倍に相当した。投与された AMPC の一部は、β-lactam 環の開裂した penicilloic acid に代謝される。AMPC 500 mg を経口投与後、24 時間以内に投与量の約 72 %、約 21 %が、それぞれ未変化体及び penicilloic acid として尿中に排泄された。

(3) クラリスロマイシン

日本人健康成人に CAM 200 mg を経口投与後の血清中活性体濃度（バイオアッセイ法で測定）は 2.5 時間後に 1.1µg/mL の最高濃度を示し、消失半減期は 4.4 時間であった。血清試料を HPLC で測定した結果、血清中には未変化体及び活性代謝物（未変化体とほぼ同等の抗菌力を示す 14 位水酸化体）がほぼ同量存在した。ヒト血清蛋白との結合率は約 45 %であった。尿中の主代謝物として、14 位水酸化体、脱クラジノース体が確認され、CAM 200 mg を経口投与 24 時間後までに、投与量の約 38 %が活性体として尿中に排泄された。

1) 村川武雄ほか、Amoxycillin の経口投与時における吸収排泄および代謝について、*Chemotherapy*, 1973, 21, 1399-1408

2) 併用投与時の体内動態

ヒトに OPZ, AMPC, CAM を併用投与した試験の一覧表を表へ-5 に示した。

表へ-5 ヒトにおける薬物動態に関する試験一覧表

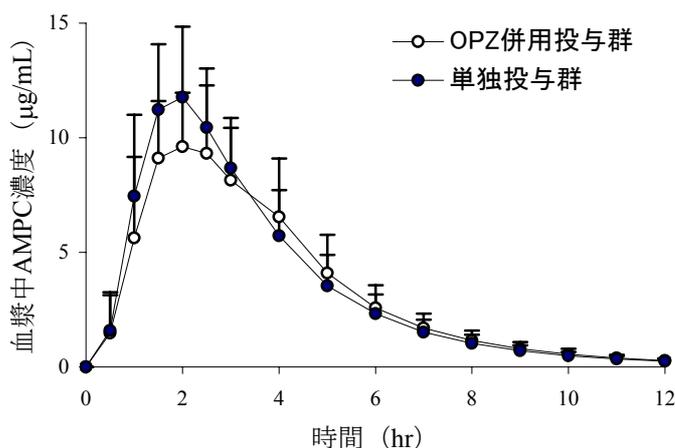
	試験番号又は報告者	例数	投与経路	投与薬物	投与量 (mg)
2 剤	Study I-1221	8	単回経口投与 (欧米人)	AMPC OPZ+AMPC	750 40+750
	Study I-1225	8	単回経口投与 (欧米人)	CAM OPZ+CAM	250 40+250
	Gustavson ら	21	反復経口投与 (欧米人)	OPZ, CAM OPZ+CAM	40, 500 40+500 1日2回
	Goddard ら	8	静脈内投与 (欧米人)	CAM(i.v.), AMPC(i.v.) CAM(i.v.) + OPZ AMPC(i.v.) + OPZ	500, 750 500 + 40 750 + 40
	Hp-OA1	10	単回経口投与 (日本人)	OPZ+AMPC OPZ+AMPC OPZ+AMPC	20+500 40+750 40+1000
	Hp-OA2	20	反復経口投与 (日本人)	I 期 A 群 OPZ B 群 AMPC II 期 (A,B 群) OPZ+AMPC	20, 1日2回 750, 1日2回 20+750, 1日2回
	Hp-OC1	6	単回経口投与 (日本人)	OPZ+CAM OPZ+CAM OPZ+CAM	20+400 40+400 40+800
	Hp-OC2	12	反復経口投与 (日本人)	I 期 A 群 OPZ B 群 CAM II 期 (A,B 群) OPZ+CAM	20, 1日2回 400, 1日2回 20+400, 1日2回
3 剤	SH-OMH-0016	16	反復経口投与 (欧米人)	OPZ + AMPC + CAM	20+1000 + 500 1日2回
	Hp-OAC-1	12	単回経口投与 (日本人)	OPZ+AMPC+CAM	20+1000+400
	Hp-OAC-2	11	反復経口投与 (日本人)	OPZ+AMPC+CAM	20+1000+400 1日2回
	臨床薬理試験	12	反復経口投与 (日本人)	OPZ+AMPC+CAM クロスオーバー試験	20+750+400 1日2回 20+1000+500 1日2回

(1) オメプラゾール+アモキシシリン 2 剤併用投与

① 海外での試験

欧米健康成人に OPZ 40 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 3 週間の反復経口投与した。

2~3 週目に、AMPC を含む 4 種の抗菌剤を併用単回投与した。AMPC 750 mg を単回経口投与した時の AMPC の血漿中動態パラメータには、両群間で有意差(分散分析)は認められず、AMPC の血漿中動態に対する OPZ 併用投与の影響は認められなかった(図へ-7, 表へ-6)。



図へ-7 AMPC を単独又は OPZ と併用経口投与時における血漿中 AMPC 濃度
(平均値±標準偏差, n=8)

表へ-6 AMPC を単独又は OPZ と併用経口投与時における AMPC の
血漿中動態パラメータ

	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-12h} (µg·h/mL)
AMPC 単独投与时	1.75 ± 0.46	12.8 ± 3.0	43.6 ± 8.0
OPZ+AMPC 併用时	1.88 ± 0.58	11.2 ± 2.3	41.7 ± 9.0

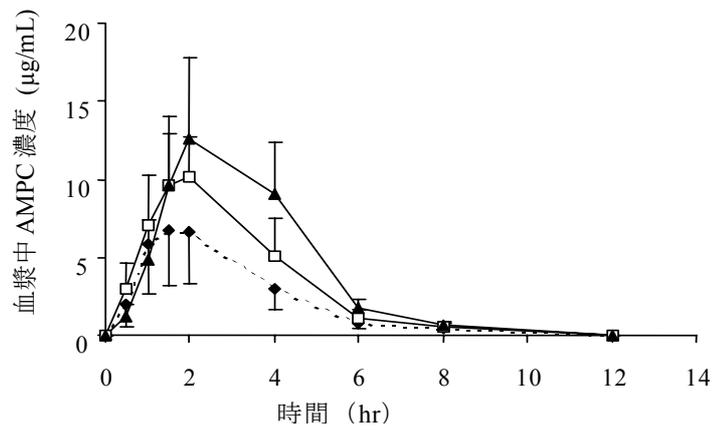
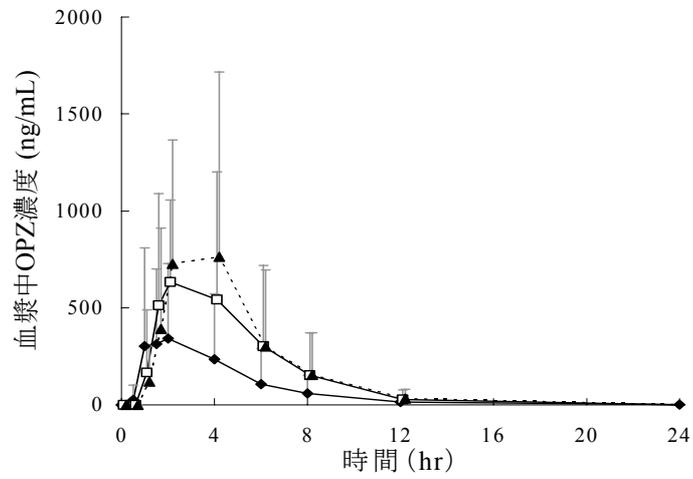
(平均値±標準偏差, n=8)

② 国内での試験

i) 単回投与試験

日本人健康成人男性 (n=10) に OPZ 20 mg+AMPC 500 mg, OPZ 40 mg+AMPC 750 mg, OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg を 1 週間以上の休薬期間を置いて順に単回経口投与したときの OPZ 及び AMPC の血漿中動態を図へ-8, 薬物動態パラメータを表へ-7 に示した。

2 剤併用下において OPZ 及び AMPC の血漿中濃度及び AUC は、用量に応じて増加し、それぞれの血漿中動態に併用薬投与量の影響は認められなかった。また、用量に関係なく、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ一定であった。



図へ-8 OPZ 及び AMPC を併用単回経口投与時における血漿中 OPZ (上図) 及び AMPC (下図) 濃度 (平均値±標準偏差, n=10)

- ◆ : OPZ 20 mg+AMPC 500 mg 投与群
- : OPZ 40 mg+AMPC 750 mg 投与群
- ▲ : OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg 投与群

表へ-7 OPZ 及び AMPC を併用単回経口投与時における薬物動態パラメータ

	投与群	OPZ 20mg+	OPZ 40mg+	OPZ 40mg+
	パラメータ	AMPC 500mg	AMPC 750mg	AMPC 1000mg
OPZ	T _{max} (h)	2.0±1.1	2.2±1.0	2.4±1.1
	C _{max} (ng/mL)	660.6±451.8	1012.8±464.6	1366.1±738.8
	t _{1/2} (h)	1.4±1.0 ^{a)}	1.3±0.7	1.2±0.6
	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)	1726±1803	3504±3245	4011±3462
AMPC	T _{max} (h)	2.2±1.0	1.8±0.3	2.3±0.9
	C _{max} (µg/mL)	8.4±2.8	11.3±2.9	14.2±3.9
	t _{1/2} (h)	1.1±0.2 ^{b)}	1.2±0.3 ^{b)}	1.2±0.2 ^{b)}
	AUC _(0-∞) (µg·h/mL)	22.8±4.7	35.3±7.6	46.6±12.0

(平均値±標準偏差, n=10, a : n=8, b : n=9)

投与後 24 時間までの OPZ, OPZ 代謝物及び AMPC の尿中排泄量を表へ-8 に示した。

AMPC の排泄率 (投与量に対する%) が投与量の上昇に伴って減少した以外には, いずれの群においても排泄率に顕著な差は認められなかった。

表へ-8 OPZ 及び AMPC を併用単回経口投与後の尿中排泄率 (投与量に対する%)

	OPZ	OPZ sulfone	Hydroxy OPZ	Carboxy OPZ	AMPC
OPZ 20+AMPC 500	0.02±0.04	n.d.	13.9±3.1	10.5±5.5	29.9±9.5
OPZ 40+AMPC 750	0.02±0.04	n.d.	11.3±3.2	17.2±5.2	20.5±12.6
OPZ 40+AMPC 1000	0.02±0.05	n.d.	11.6±2.8	14.5±4.4	14.9±7.7

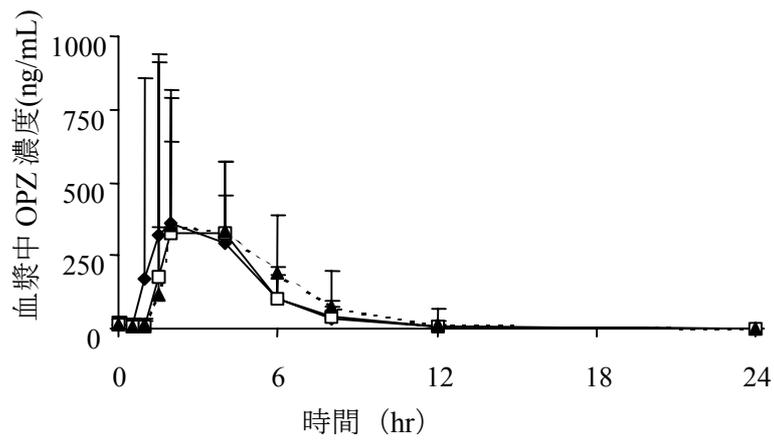
n.d. : 検出されず, (平均値±標準偏差, n=10)

ii) 反復投与試験

日本人健康成人男性 (1 群 n=10) に OPZ 20 mg, AMPC 750 mg 単独又は併用下で 1 日 2 回, 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を下記の方法で試験した。第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 1 週間以上とした。

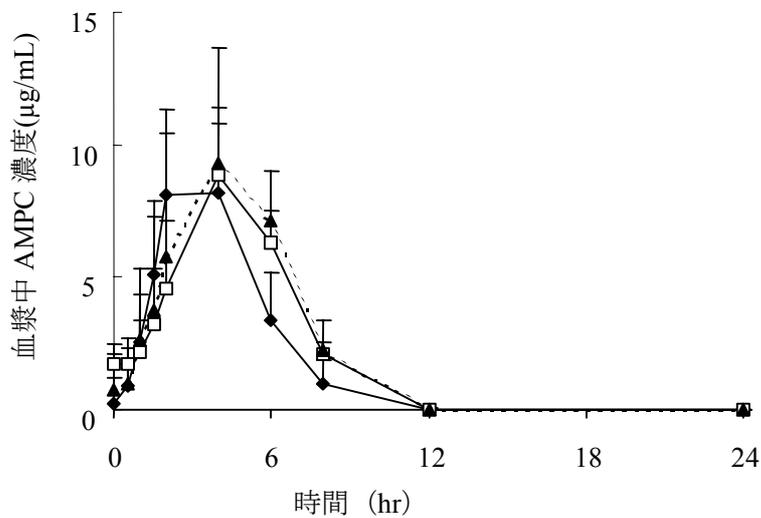
投与第 I 期	投与第 II 期
A 群 : OPZ 20 mg/回を 1 日 2 回	OPZ 20 mg+AMPC 750 mg/回を 1 日 2 回
B 群 : AMPC 750 mg/回を 1 日 2 回	

OPZ の血漿中動態及び動態パラメータは, AMPC を併用しても影響を受けず (図へ-9, 表へ-9), AMPC についても同様に OPZ 併用の影響は認められなかった (図へ-10, 表へ-10)。



図へ-9 OPZ を単独及び AMPC と併用反復経口投与時における血漿中 OPZ 濃度
(平均値±標準偏差, n=10)

- ◆ : OPZ 20 mg (A 群 I 期)
- : OPZ 20 mg+AMPC 750mg (A 群 II 期)
- ▲ : OPZ 20 mg+AMPC 750 mg (B 群 II 期)



図へ-10 AMPC を単独及び OPZ と併用反復経口投与時における血漿中 AMPC 濃度
(平均値±標準偏差, n=10)

- ◆ : AMPC 750 mg (B 群 I 期)
- : OPZ 20 mg+AMPC 750 mg (A 群 II 期)
- ▲ : OPZ 20 mg+AMPC 750 mg (B 群 II 期)

表へ-9 OPZ を単独及び AMPC と併用反復経口投与時における OPZ の血漿中動態パラメータ

投与薬物及び投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)
OPZ 20 (A 群 I 期)	3.2±1.6	568.7±502.3	1.2±0.4 ^{a)}	1640±1541
OPZ 20+AMPC 750 (A 群 II 期)	3.4±1.1	547.3±497.0	1.1±0.5 ^{b)}	1546±1465

(平均値±標準偏差, n=10, a : n=8, b : n=9)

表へ-10 AMPC を単独及び OPZ と併用反復経口投与時における AMPC の血漿中動態パラメータ

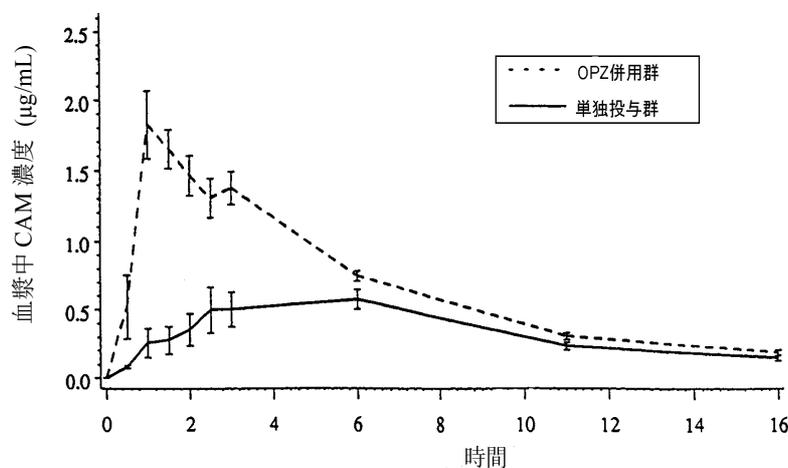
投与薬物及び投与量	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (µg·h/mL)
AMPC 750 (B 群 I 期)	3.0±1.1	9.7±2.1	1.4±0.5	40.7±5.3
OPZ 20+AMPC 750 (B 群 II 期)	4.6±1.0	9.7±2.2	1.6±0.4 ^{a)}	46.7±10.6

(平均値±標準偏差, n=10, a : n=8)

(2) オメプラゾール+クラリスロマイシン 2 剤併用投与

① 海外での試験

欧米健康成人に CAM 250 mg を 1 日目の朝に単回経口投与し、2 日目から OPZ 80 mg を 1 日 2 回に分けて 4 日間反復経口投与した後、6 日目の朝に OPZ 40 mg+CAM 250 mg を経口投与したときの CAM の血漿中濃度を図へ-11 に、薬物動態パラメータを表へ-11 に示した。OPZ との併用により CAM の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 2.9 倍、2.2 倍に増加し、これらの変化は統計学的に有意 (P<0.001, 分散分析) であった。



図へ-11 CAM 250 mg を単独投与時及び OPZ 40 mg と併用時の血漿中 CAM 濃度

(平均値±標準誤差, n=8)

表へ-11 CAM 250 mg を単独投与時及び OPZ 40mg と併用時の CAM の薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
CAM 単独投与時	5.94±1.64	0.69±0.35	5.14±2.40
CAM+OPZ 併用時	2.19±0.26	1.92±0.61*	10.52±2.48*

* : P<0.001 対単独投与群 (対数変換値を分散分析) (平均値±標準偏差, n=8)

また、海外における別の試験では、欧米健康成人に OPZ (40 mg を 1 日朝 1 回) 及び CAM (500 mg を 1 日 3 回) を単独又は併用下で、6 日間 (6 日間朝 1 回のみ) 反復経口投与後の OPZ、CAM の血漿中濃度を測定した。

血漿中 OPZ の動態パラメータは、CAM との併用投与により、C_{max} が約 1.3 倍に、AUC が約 1.9 倍、消失半減期は約 1.3 倍に有意 (P<0.05, 対応のある t-検定) に増加し、一方、CAM の AUC は約 1.2 倍に有意 (P<0.05, 分散分析) に増大した (表へ-12)。

表へ-12 欧米健康成人に OPZ 40mg 及び CAM 500mg を単独又は併用投与したときの OPZ 及び CAM の血漿中動態パラメータ

測定薬物	投与群	n	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
OPZ	OPZ 単独	21	1.9±0.7	1.1±0.4	3.3±2.0	1.2 (0.5-3.2)*
	OPZ + CAM	21	2.1±1.1	1.4±0.6	6.3±4.5	1.6 (0.7-4.8)*
CAM	CAM 単独	20	2.1±0.7	3.8±0.9	22.9±5.5	5.3 (3.7-7.8)*
	OPZ + CAM	20	2.3±0.8	4.2±1.0	26.4±5.7	5.3 (3.9-7.3)*

*調和平均, 括弧内は範囲を示す

平均値±標準偏差

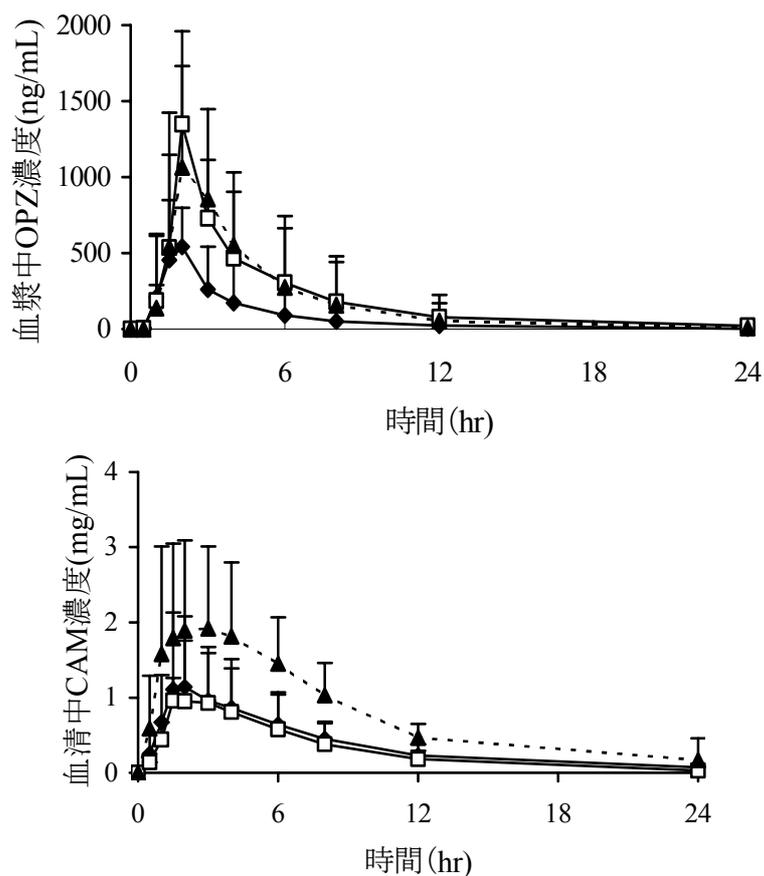
OPZ の C_{max} 及び AUC の上昇は、CAM の肝チトクローム P450 CYP3A 阻害により、OPZ の CYP3A による代謝が阻害されたためと考えられる。CAM の C_{max} 上昇及び AUC 増大は、酸に不安定な CAM が、OPZ の酸分泌抑制効果による胃内 pH の上昇で安定化することが一因と考えられている。

② 国内での試験

i) 単回投与試験

日本人健康成人男性 6 例を対象に OPZ 20 mg+CAM 400 mg, OPZ 40 mg+CAM 400 mg, OPZ 40 mg+CAM 800 mg を 1 週間以上の休薬期間において順に併用単回投与し、血漿中動態について検討した結果を図へ-12 及び表へ-13 に示す。

OPZ 及び CAM の血漿及び血清中濃度及び AUC はそれぞれの用量に依存して増加し、併用した薬物の投与量の影響は認められなかった。



図へ-12 OPZ 及び CAM を併用単回投与時における血漿中 OPZ（上図）及び血清中 CAM 濃度（下図）
（平均値±標準偏差，n=6）

◆：OPZ 20 mg+CAM 400 mg，□：OPZ 40 mg+CAM 400 mg，▲：OPZ 40 mg+CAM 800 mg

表へ-13 OPZ 及び CAM を併用単回投与時における血中動態パラメータ

血中動態パラメータ		OPZ 20 mg+ CAM 400 mg	OPZ 40 mg+ CAM 400 mg	OPZ 40 mg+ CAM 800 mg
OPZ (血漿)	T _{max} (h)	1.8±0.4	1.8±0.3	2.0±0.6
	C _{max} (ng/mL)	592±302	1533±607	1503±451
	t _{1/2} (h)	1.1±1.1	3.6±1.4	1.5±1.1
	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)	1789±2469	4873±4545	4458±3582
CAM (血清)	T _{max} (h)	2.6±1.7	2.1±1.2	2.4±1.8
	C _{max} (µg/mL)	1.2±1.0	1.1±0.8	2.1±1.1
	t _{1/2} (h)	6.4±2.7	4.7±2.2	4.5±0.6 ^{a)}
	AUC _(0-∞) (µg·h/mL)	9.6±4.5	7.9±4.3	20.3±8.6 ^{a)}

(平均値±標準偏差，n=6，a：n=5)

投与後 24 時間までの OPZ，OPZ 代謝物及び CAM の尿中排泄率を表へ-14 に示した。
いずれの群においても排泄量に顕著な差は認められなかった。

表へ-14 OPZ 及び CAM を併用単回経口投与後の尿中排泄率

	投与量に対する%				
	OPZ	OPZ sulfone	Hydroxy OPZ	Carboxy OPZ	CAM
OPZ 20+CAM 400	n.d.	n.d.	24.5±9.6	18.9±11.0	21.9±9.2
OPZ 40+CAM 400	0.01±0.04	n.d.	23.6±12.8	19.0±12.2	23.5±12.1
OPZ 40+CAM 800	0.01±0.01	n.d.	24.9±7.6	19.4±8.7	26.3±11.0

結果は投与量に対する%で示した。n.d.：検出されず

(平均値±標準偏差, n=6)

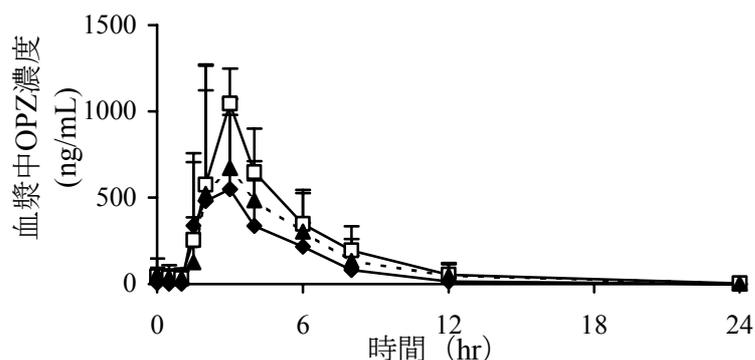
ii) 反復投与試験

日本人健康成人男性 12 例を対象に OPZ 20 mg+CAM 400 mg を 1 日 2 回, 7 日間 (7 日目は朝 1 回のみ) 反復投与した時の薬物動態を, 同用量の OPZ あるいは CAM 単独投与時との比較した。

投与第 I 期	投与第 II 期
A 群 : OPZ 20 mg 1 日 2 回(n=6)	OPZ 20 mg+CAM 400 mg, 1 日 2 回(n=12)
B 群 : CAM 400 mg 1 日 2 回(n=6)	

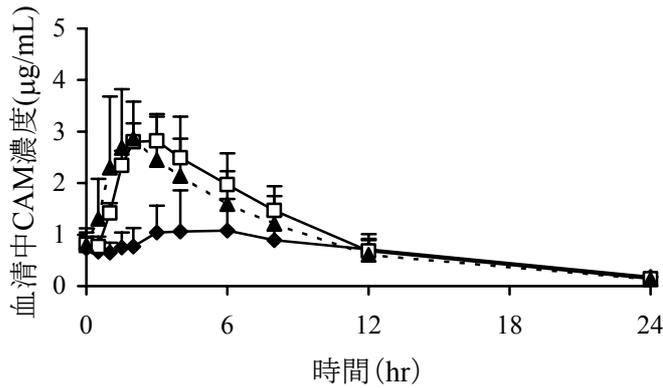
最終投与後の血漿中 OPZ 濃度及び血清中 CAM 濃度の推移をそれぞれ図へ-13 及び図へ-14 に, それぞれの薬物動態パラメータを表へ-15 (OPZ) 及びへ-16 (CAM) に示す。

CAM との併用により OPZ の最高血漿中濃度及び AUC は約 2 倍に増大した。CAM についても OPZ 併用により最高血清中濃度は約 2.5 倍に上昇し, AUC は約 1.6 倍に増大した。



図へ-13 OPZ 及び CAM を併用反復投与時における血漿中 OPZ 濃度 (平均値±標準偏差)

- ◆ : OPZ 20 mg 投与群[A 群 I 期] (n=6)
- : OPZ 20 mg+CAM 400 mg 投与群[A 群 II 期] (n=5)
- ▲ : OPZ 20 mg+CAM 400 mg 投与群[B 群 II 期] (n=6)



図へ-14 OPZ 及び CAM を併用反復投与時における血清中 CAM 濃度 (平均値±標準偏差)

- ◆ : CAM 400 mg 投与群[B 群 I 期] (n=5)
- : CAM 400 mg+OPZ 20 mg 投与群[A 群 II 期] (n=6)
- ▲ : CAM 400 mg+OPZ 20 mg 投与群[B 群 II 期] (n=5)

表へ-15 OPZ 及び CAM を併用反復投与時における OPZ の薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)
OPZ 20	2.9±1.6	739±569	1.7±0.5 ^{a)}	2373±1896
OPZ 20+CAM 400	2.7±0.5	1206±234	2.4±0.8	4390±1875*

* : P<0.05 対 OPZ 単独投与群 (対応のある t-検定) (平均値±標準偏差, n=6, a : n=5)

表へ-16 OPZ 及び CAM を併用反復投与時における CAM の薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (µg·h/mL)
CAM 400	4.4±2.6	1.3±0.7	7.0±2.2	16.8±6.5
OPZ 20+CAM 400	2.3±0.7	3.1±0.4*	4.6±0.6*	26.6±6.0*

* : P<0.05 対 CAM 単独投与群 (対応のある t-検定) (平均値±標準偏差, n=5)

以上, 2 剤併用の単回投与試験では, OPZ, AMPC, CAM 共に併用下においても C_{max}, AUC は用量に応じて増加した。反復投与試験では, OPZ と AMPC の併用では, それぞれの血漿中濃度及び薬物動態パラメータに併用の影響は認められなかった。OPZ と CAM の併用では, 併用により共に C_{max} の上昇及び AUC の増大が認められた。

なお, CAM を単独で反復経口投与時の血清中濃度は, OPZ と 2 剤併用投与した時の結果に比して低かったが, これは食後投与としたことにより, 食事の影響で吸収率が低下し, 且つ遅延したためと考えられる。OPZ 併用下の反復投与時に, 吸収の遅延が認められないのは, OPZ の酸分泌抑制作用によって胃内の pH が上昇し, CAM の吸収が促進され, 食事の影響が少なくなったことによると考えられる。