

(3) オメプラゾール+アモキシシリン+クラリスロマイシン 3 剤併用投与

日本人健康成人に OPZ+AMPC+CAM を併用投与時の血中動態を試験した。なお、欧米人での血中動態は、p.169「(6) 体内動態の人種間比較」の項に記載した。

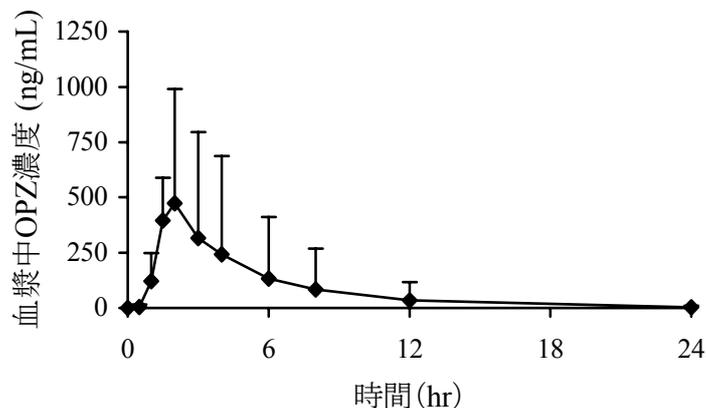
① 単回投与

日本人健康成人男性 12 例を対象に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を絶食下で単回経口投与後の各薬物の血漿中 (OPZ, AMPC) 又は血清中 (CAM) 濃度の時間推移を図へ-15 (OPZ) , へ-16 (AMPC) , へ-17 (CAM) に示した。また、OPZ, AMPC, CAM の薬物動態パラメータを表へ-17 に示した。

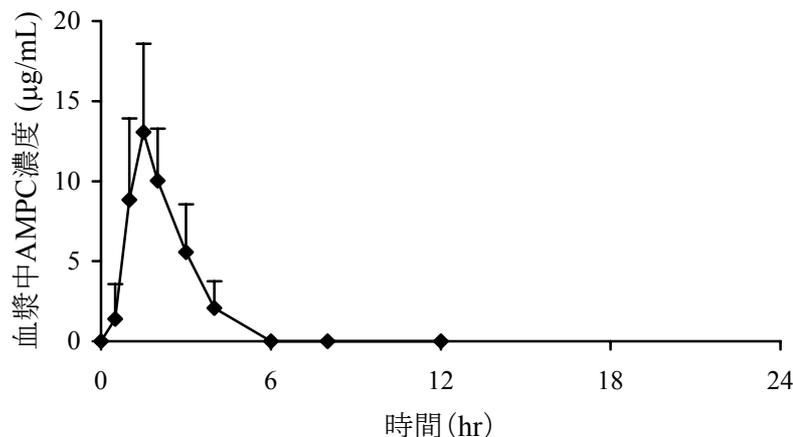
OPZ : 投与 1.5 時間後に約 500 ng/mL の C_{max} を示し、その後 1.3 時間の半減期で消失した。

AMPC : 投与 1.4 時間後に約 13.5 $\mu\text{g/mL}$ の C_{max} を示し、その後 1 時間の半減期で消失した。

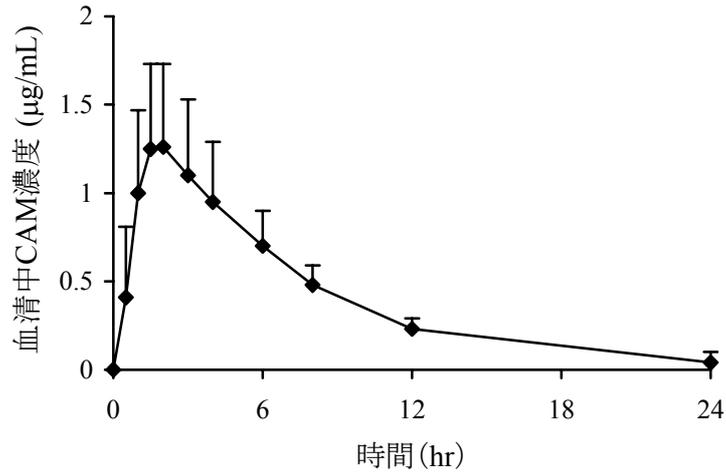
CAM : 投与 1.8 時間後に約 1.3 $\mu\text{g/mL}$ の C_{max} を示し、その後 5 時間の半減期で消失した。



図へ-15 OPZ, AMPC 及び CAM を併用単回経口投与後の血漿中 OPZ 濃度
(平均値±標準偏差, n=12)



図へ-16 OPZ, AMPC 及び CAM を併用単回経口投与後の血漿中 AMPC 濃度
(平均値±標準偏差, n=12)



図へ-17 OPZ, AMPC 及び CAM を併用単回経口投与後の血清中 CAM 濃度
(平均値±標準偏差, n=12)

表へ-17 OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 400 mg を併用単回経口投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	OPZ	AMPC	CAM
T _{max} (h)	1.5±0.4	1.4±0.3	1.8±0.7
C _{max} (μg/mL)	0.58±0.48	13.5±5.2	1.3±0.5
t _{1/2} (h)	1.3±1.0	1.1±0.3	5.3±3.0
AUC _(0-∞) (μg·h/mL)	2.13±3.39	27.8±9.6	10.2±2.2

(平均値±標準偏差, n=12)

日本人健康成人男性 12 例を対象に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を絶食下で単回経口投与後 72 時間までの各薬物の尿中排泄率を表へ-18 に示した。各薬物ともに 2 剤併用時 (p.154, 表へ-8 参照) とほぼ同様の尿中排泄率を示した。

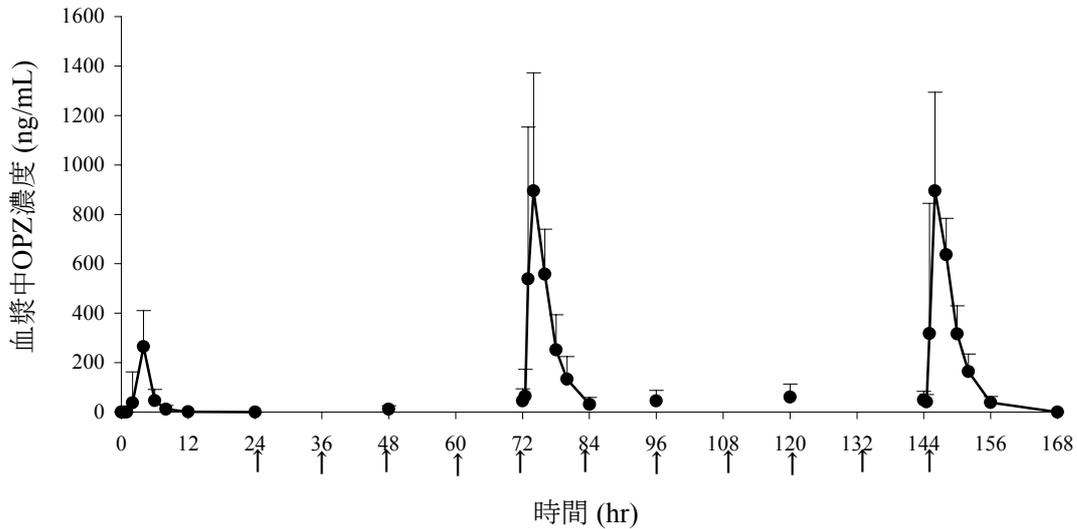
表へ-18 OPZ, AMPC 及び CAM を併用単回経口投与後の尿中排泄率
(投与量に対する%)

OPZ	OPZ sulfone	Hydroxy OPZ	Carboxy OPZ	AMPC	CAM
0.003±0.009	n.d.	13.7±4.8	12.5±6.6	43.6±10.3	22.4±5.0

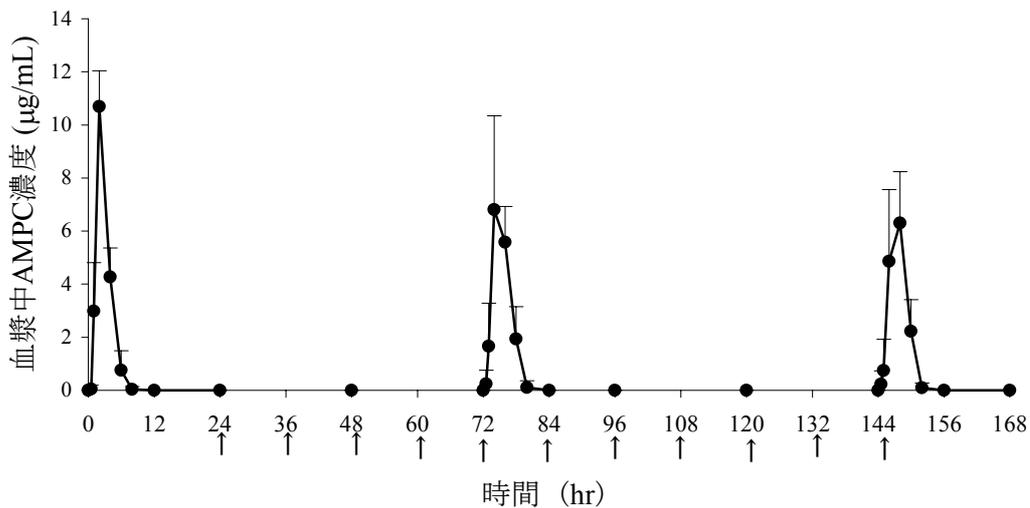
n.d.: 検出されず (平均値±標準偏差, n=12)

② 反復投与試験

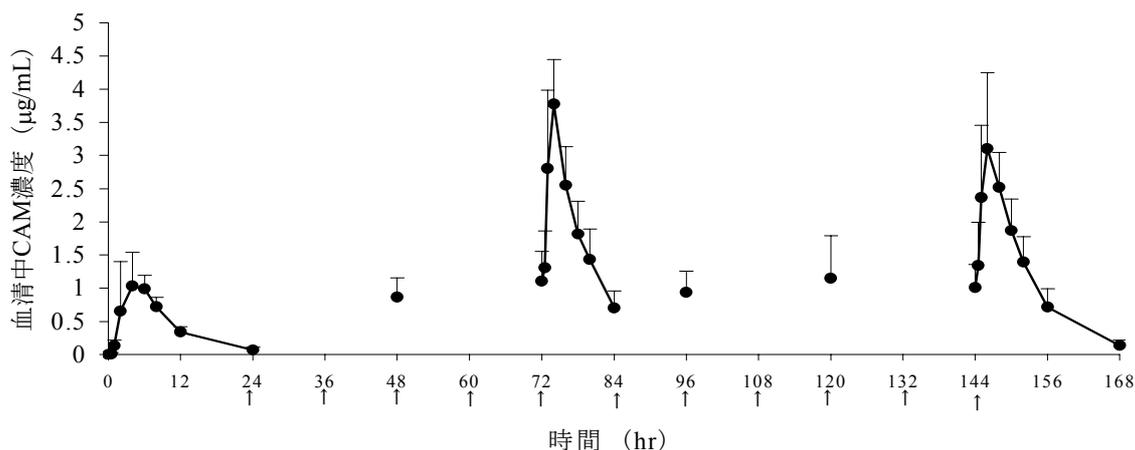
日本人健康成人男性 12 例を対象に OPZ 20 mg+AMPC 1000 mg+CAM 400 mg を 1 日 2 回、7 日間（1 日目、7 日目は朝 1 回のみ）反復経口投与時の投与 1 日目、4 日目、7 日目の血漿中 OPZ 濃度を図へ-18、血漿中 AMPC 濃度を図へ-19、血清中 CAM 濃度を図へ-20 に示した。また、OPZ、AMPC、CAM の血漿（清）中動態パラメータを表へ-19 に示した。



図へ-18 OPZ、AMPC 及び CAM を併用反復経口投与後の血漿中 OPZ 濃度
矢印は投与を示す。（平均値±標準偏差，n=11）



図へ-19 OPZ、AMPC 及び CAM を併用反復経口投与後の血漿中 AMPC 濃度
矢印は投与を示す。（平均値±標準偏差，n=11）



図へ-20 OPZ, AMPC 及び CAM を併用反復経口投与後の血清中 CAM 濃度
矢印は投与を示す。(平均値±標準偏差, n=11)

AMPC の薬物動態には, 反復投与の影響はほとんど認められなかった。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あったことから, 4 日目までに定常状態に達したものと考えられた。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。

表へ-19 OPZ, AMPC 及び CAM を併用反復経口投与後の血中動態パラメータ

薬物	血中動態パラメータ	1 日目	4 日目	7 日目
OPZ (血漿)	T_{max} (h)	3.8±0.6	2.0±1.1	2.3±0.9
	C_{max} (ng/mL)	294±139	1088±384	1010±330
	$t_{1/2}$ (h)	1.0±0.3 ^{b)}	1.8±0.5	1.9±0.4
	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)	720±411	3964±1711	4318±1462
AMPC (血漿)	T_{max} (h)	2.0±0.0	2.9±1.0	3.3±1.0
	C_{max} (µg/mL)	10.7±1.3	7.8±2.6	7.3±1.8
	$t_{1/2}$ (h)	1.0±0.2 ^{a)}	1.4±0.4 ^{b)}	1.7±1.0 ^{c)}
	$AUC_{(0-\infty)}$ (µg·h/m)	28.4±3.6	27.0±6.3	25.3±2.6
CAM (血清)	T_{max} (h)	4.9±1.4	1.9±0.3	2.5±1.0
	C_{max} (µg/mL)	1.2±0.6	3.8±0.7	3.5±0.8
	$t_{1/2}$ (h)	4.7±1.1	4.2±0.7	4.6±0.7
	$AUC_{(0-\infty)}$ (µg·h/mL)	10.9±2.8	27.6±7.6	27.8±6.7

(平均値±標準偏差, n=11, a : n=9, b : n=8, c : n=7)

(4) 2 剤及び 3 剤併用投与時における体内動態のまとめ

表へ-20に2 剤及び3 剤併用で反復経口投与後の血漿又は血清中動態パラメータを示した。

但し、AMPC の消失半減期は短いため反復投与による蓄積はなく、AMPC と OPZ は併用の影響をほとんど受けないことから、同一用量で比較するために OPZ 40 mg+AMPC 1000 mg を単回投与したときの結果を用いた。

OPZ の C_{max} 及び AUC は、AMPC の併用投与による影響を受けなかったが、CAM 併用により増大した。

CAM の C_{max} 及び AUC は、AMPC の併用投与による影響を受けなかったが、OPZ 併用により増大した。また、AMPC の C_{max} 及び AUC は、OPZ あるいは CAM 併用投与による影響を受けなかった。

従って、OPZ と CAM の 2 剤併用により両薬物の血中濃度は上昇するが、AMPC の併用による更なる相互作用はないと考えられる。

表へ-20 2 剤及び 3 剤併用経口投与後の血中動態パラメータ

併用薬物		OPZ+AMPC	OPZ+CAM	OPZ+AMPC+CAM
症 例 数		20	11	11
OPZ (血漿)	T_{max} (h)	3.3±1.2	2.6±0.5	2.3±0.9
	C_{max} (ng/mL)	556±373	1060±394	1010±330
	$t_{1/2}$ (h)	1.2±0.5 (n=18)	2.0±0.9	1.9±0.4
	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)	1723±1257	3877±2300	4318±1462
AMPC (血漿)	T_{max} (h)	2.3±0.9	—	3.3±1.0
	C_{max} (µg/mL)	14.2±3.9	—	7.3±1.8
	$t_{1/2}$ (h)	1.2±0.2 (n=9)	—	1.7±1.0 (n=7)
	$AUC_{(0-\infty)}$ (µg·h/mL)	46.6±12.0	—	25.3±2.6
CAM (血清)	T_{max} (h)	—	2.1±0.7	2.5±1.0
	C_{max} (µg/mL)	—	3.2±0.7	3.5±0.8
	$t_{1/2}$ (h)	—	4.7±0.6	4.6±0.7
	$AUC_{(0-\infty)}$ (µg·h/mL)	—	25.5±8.4	27.8±6.7

(平均値±標準偏差)

- OPZ+AMPC : OPZ 20 mg 及び AMPC 750 mg を 1 日 2 回 7 日間投与の 7 日目
但し、AMPC のデータは OPZ 40 mg 及び AMPC 1000 mg 単回投与時 (n=10)
- OPZ+CAM : OPZ 20 mg 及び CAM 400 mg を 1 日 2 回 7 日間投与の 7 日目
- OPZ+AMPC+CAM : OPZ 20 mg, AMPC 1000 mg 及び CAM 400 mg を 1 日 2 回 7 日間投与の 7 日目

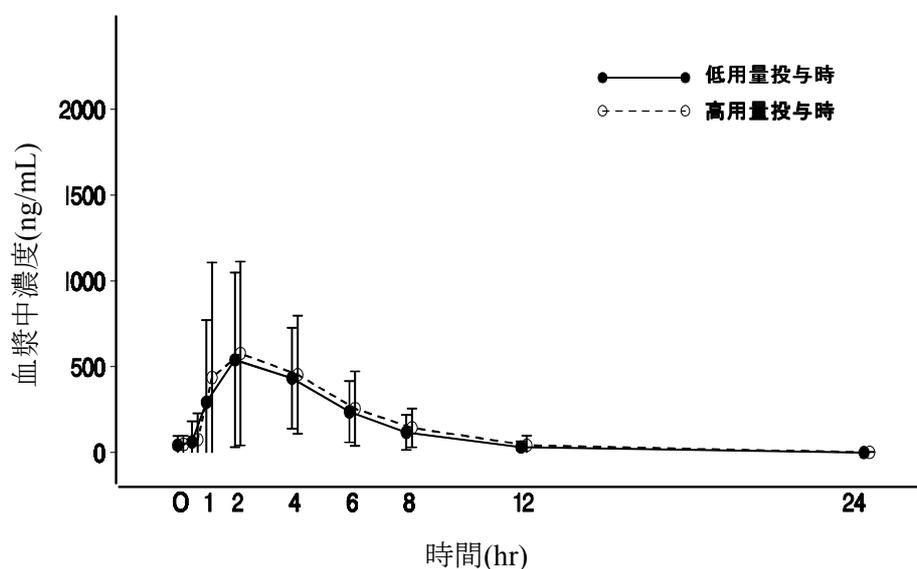
(5) 国内予測用量（低用量）と海外承認用量（高用量）での血中動態の相違

H. pylori 除菌療法における各薬物の1日用量は、欧米では OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg（以下、高用量と略す）で、日本では OPZ 40 mg+AMPC 1500 mg+CAM 800 mg（以下、低用量と略す）の用量を設定している。

そこで、両用量における胃粘液、組織における抗菌剤の濃度を測定する（結果は p. 170「標的部位近傍への抗菌剤の分布」の項に記載）と同時に、両用量における OPZ, AMPC, CAM, CAM 代謝物の血中動態を比較した。

① OPZ

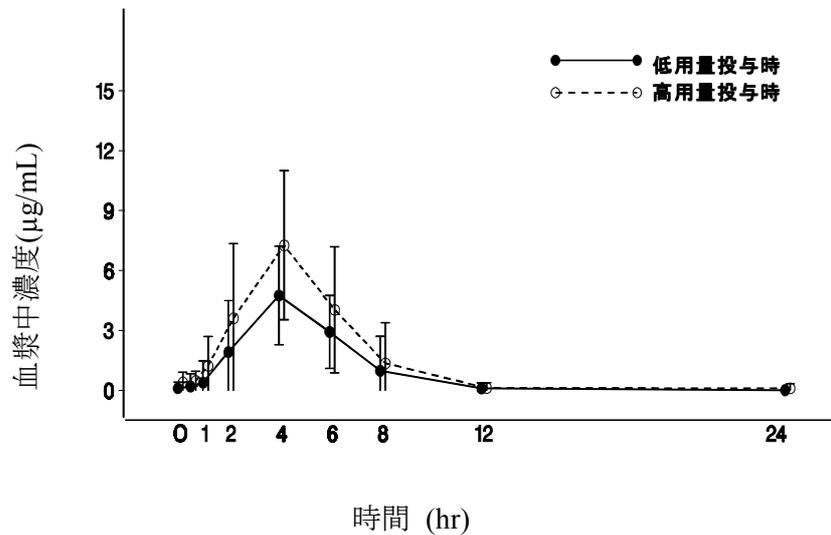
両用量群での OPZ の血漿中動態を図へ-21 に示した。OPZ の用量は両群間で同一であり、ほぼ一致した血漿中動態を示した。



図へ-21 OPZ+AMPC+CAM を日本人健康成人男性に2種の用量で経口投与後の血漿中 OPZ 濃度 (平均値±標準偏差, n=11)

② AMPC

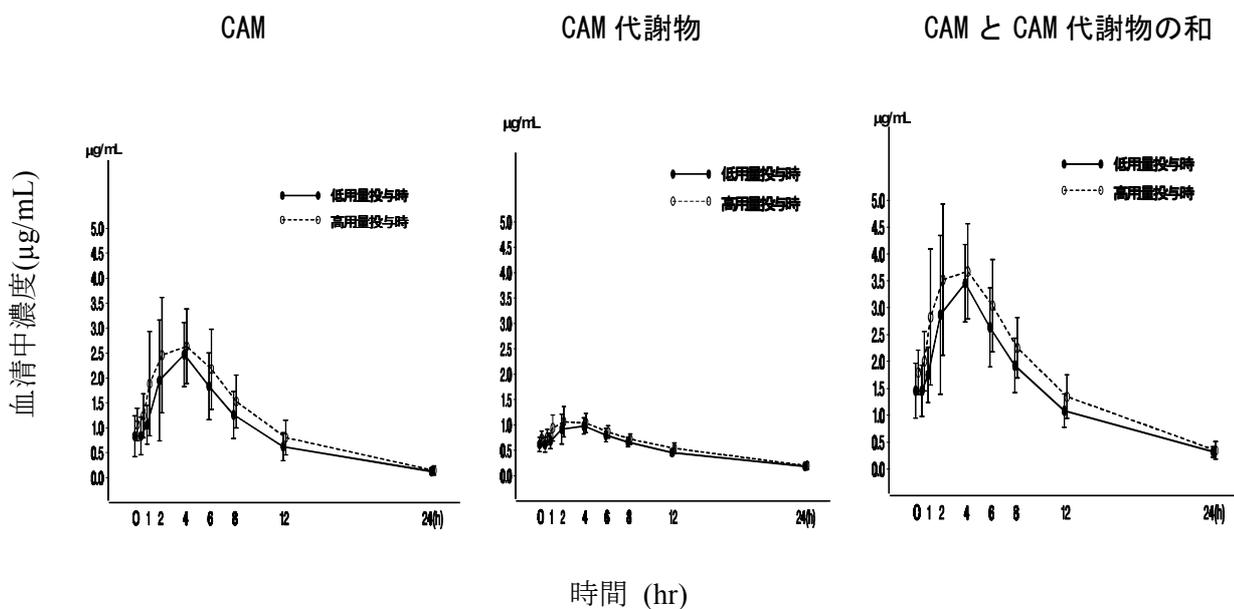
両用量群での AMPC の血漿中動態を図へ-22 に示した。AMPC の血漿中濃度は、用量の増加に伴って上昇した。



図へ-22 OPZ+AMPC+CAM を日本人健康成人男性に 2 種の用量で経口投与後の血漿中 AMPC 濃度 (平均値±標準偏差, n=11)

③ CAM

両用量群での CAM 及び活性代謝物の血清中動態を図へ-23 に示した。CAM 及び活性代謝物の血清中濃度は、用量の増加に伴って上昇した。



図へ-23 OPZ+AMPC+CAM の 3 剤併用投与後における CAM 及び CAM 代謝物の血清中濃度 (平均値±標準偏差対象, n=11)

表へ-21 OPZ, AMPC 及び 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)	MRT (h)
OPZ	低用量	2.7±1.6	0.794±0.410	1.78±0.62	2.94±1.75	4.08±1.18
	高用量	2.6±1.6	0.925±0.595	1.84±0.75	3.38±2.17	4.14±1.36
AMPC	低用量	4.2±1.1	5.69±1.76	1.15±0.14*	27.1±10.0*	4.56±1.14
	高用量	4.0±1.3	9.28±2.68	1.29±0.31**	39.1±8.0**	4.68±1.44
CAM	低用量	3.6±1.2	2.79±0.94	4.57±0.41	23.3±7.2	6.88±0.72
	高用量	3.4±1.7	3.50±0.42	4.48±0.74	28.5±6.3	6.72±1.34
CAM 代謝物	低用量	3.6±1.2	1.05±0.21	8.53±1.23	15.1±2.7	8.49±0.40
	高用量	3.1±1.6	1.19±0.24	8.61±2.47	17.0±3.3	8.35±0.87
CAM +代謝物	低用量	3.6±1.2	3.83±1.08	5.85±0.58	37.9±8.6	7.50±0.50
	高用量	3.4±1.7	4.69±0.55	5.59±0.97	44.8±7.9	7.34±1.03

平均値±標準偏差, n=11 (*n=3, **n=6),

各薬物の血中動態パラメータを表へ-21 に示した。T_{max}, t_{1/2}には用量間で差は認められず, AMPC 及び CAM の C_{max} 及び AUC は、用量増加に伴い上昇した。

(6) 体内動態の人種間比較

日本人及び欧米人の健康成人に、OPZ+AMPC+CAM を1日2回7日間反復経口投与後の血漿（CAMについては血清）中動態パラメータを表へ-22に示した。

表へ-22 3剤併用反復経口投与後の血中動態パラメータの比較

投与量（/日）		OPZ 40 mg+AMPC 1500 mg+CAM 800 mg	OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mg	
対 象		日本人	日本人	欧米人
症例数		11	11	16
OPZ	T_{max} (h)	2.7±1.6	2.6±1.6	1.7±0.6
	C_{max} (µg/mL)	0.79±0.41	0.93±0.59	0.91±0.38
	$t_{1/2}$ (h)	1.8±0.6	1.8±0.8	1.3±0.5
	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	2.94±1.75	3.38±2.17	2.47±1.73
AMPC	T_{max} (h)	4.2±1.1	4.0±1.3	1.8±0.5
	C_{max} (µg/mL)	5.7±1.8	9.3±2.7	12.7±4.8
	$t_{1/2}$ (h)	1.15±0.14*	1.29±0.31**	---
	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	27.1±10.0*	39.1±8.0**	33.8±8.5
CAM	T_{max} (h)	3.6±1.2	3.4±1.7	2.7±0.4
	C_{max} (µg/mL)	2.8±0.9	3.5±0.4	2.7±0.8
	$t_{1/2}$ (h)	4.6±0.4	4.5±0.7	4.3±0.7
	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	23.3±7.2	28.5±6.3	20.6±6.4

---- : 半減期の算出できず, 平均値±標準偏差, *:n=3, **:n=6

OPZについては、血中動態パラメータにいずれの群においても顕著な差は認められなかった。AMPCについては、日本人での T_{max} は、欧米人に比して延長したが、 C_{max} 及び AUC には顕著な差は認められなかった。CAMについては、日本人に低用量（800 mg/日）と欧米人に海外承認用量（1000 mg/日）を投与時の動態パラメータには、両人種間で差は認められなかった。

3) 標的部位近傍への抗菌剤の分布

(1) 日本人での試験

日本人における予測用量のOPZ 40 mg+AMPC 1500 mg+CAM 800 mgと海外の承認用量OPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mgを投与し、標的部位での抗菌剤の濃度を定量した（表へ-23）。なお、同時に投与7日目の血中濃度を測定し、その結果を既にp.166「(5) 国内申請用量と海外承認用量での血中動態の相違」の項に記載した。

表へ-23 OPZ, AMPC及びCAMの3剤併用による*H. pylori*除菌療法の臨床薬理試験方法

被験者	<i>H. pylori</i> 陰性の日本人健康成人男性			
被験者数	計画時：12例，組入時：12例，安全性，胃粘液・胃組織中薬物濃度解析対象：12例，血中薬物動態解析対象：11例			
試験デザイン	非盲検試験（クロスオーバー法）			
用法・用量	投与群	第I期 7日間*	休薬期	第II期 7日間*
	A群	OPZ 1回20mg, 1日2回 AMPC 1回750mg, 1日2回 CAM 1回400mg, 1日2回	7日間	OPZ 1回20mg, 1日2回 AMPC 1回1000mg, 1日2回 CAM 1回500mg, 1日2回
	B群	OPZ 1回20mg, 1日2回 AMPC 1回1000mg, 1日2回 CAM 1回500mg, 1日2回		OPZ 1回20mg, 1日2回 AMPC 1回750mg, 1日2回 CAM 1回400mg, 1日2回
*：7日目は朝食後1日1回投与				
採取検体	胃粘液（胃液），胃組織：前庭部中央大彎部及び胃体上部大彎部			
採取時期	胃粘液，胃組織：第I期及び第II期の6日目朝投与2又は6時間後			
胃粘液採取	内視鏡検査前に右側臥位とし，その時点で貯留している胃液を十二指腸側に流す。その後左側臥位にて内視鏡検査を行い，側管から胃粘液混合胃液2mLを吸引した。			
胃組織採取	内視鏡検査により，前庭部中央大彎部及び胃体上部大彎部から各4個，計8個の生検組織を採取した。			
測定検体及び物質	胃粘液中濃度，胃組織中濃度（AMPC，CAM，CAM活性代謝物及び血中薬物濃度（OPZ，AMPC，CAM，CAM活性代謝物）			

*H. pylori*陰性の日本人健康成人男性に、OPZ、AMPC、及びCAMの3剤併用投与後2及び6時間におけるAMPC、CAM及びCAM代謝物の胃粘液中濃度、胃組織中濃度及び血中濃度を表へ-24に示した。

表へ-24 抗菌剤の血液、胃組織及び胃粘液中濃度の比較

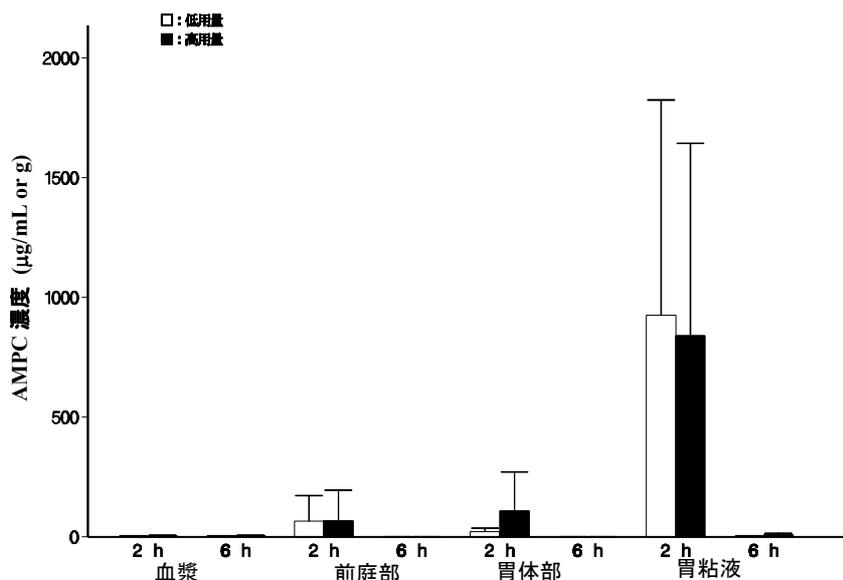
	時間	投与量	血漿又は血清* ($\mu\text{g/mL}$)	前庭部 ($\mu\text{g/g}$)	胃体部 ($\mu\text{g/g}$)	胃粘液 ($\mu\text{g/mL}$)
AMPC	2	低用量	1.90±2.59 (11)	65.72±106.77 (5)	20.48±15.05 (5)	924.17±900.00 (6)
		高用量	3.61±3.74 (11)	66.36±128.45 (5)	107.35±163.46 (6)	840.25±802.27 (4)
	6	低用量	2.92±1.82 (11)	---	---	1.77±1.71 (6)
		高用量	4.03±3.15 (11)	---	---	7.54±7.74 (5)
CAM	2	低用量	1.95±1.21 (11)	55.64±51.67 (5)	38.78±15.19 (5)	297.97±364.38 (6)
		高用量	2.46±1.15 (11)	67.20±53.37 (6)	64.63±29.85 (6)	550.55±850.90 (4)
	6	低用量	1.83±0.67 (11)	10.58±5.47 (6)	19.77±9.64 (6)	13.08±6.86 (6)
		高用量	2.18±0.81 (11)	20.86±5.61 (5)	36.24±11.09 (5)	43.40±23.89 (5)
CAM 代謝物	2	低用量	0.92±0.29 (11)	15.92±28.51 (6)	12.57±13.15 (6)	6.70±3.99 (6)
		高用量	1.07±0.30 (11)	5.62±1.85 (6)	9.17±1.45 (6)	21.25±17.11 (4)
	6	低用量	0.80±0.13 (11)	3.40±0.77 (6)	7.25±1.07 (6)	3.97±1.77 (6)
		高用量	0.86±0.12 (11)	3.88±1.12 (5)	8.36±2.71 (5)	7.38±5.09 (5)

* : AMPCは血漿、CAM及びCAM代謝物は血清、--- : 全被験者で定量限界以下、
平均値±標準偏差、() : 例数

① AMPC

OPZ+AMPC+CAMの3剤併用投与後における血漿、胃組織及び胃粘液中AMPC濃度を図へ-24に示した。

AMPCの投与後2時間における濃度は、胃粘液>胃組織>血漿の順に高かった。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（低用量投与時）及び19~520倍（高用量投与時）、胃前庭部濃度は14~138倍（低用量投与時）及び<1~41倍（高用量投与時）、胃体部濃度は10~27倍（低用量投与時）及び3~56倍（高用量投与時）であった。しかし、AMPCの投与後6時間における濃度は、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。また、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。



図へ-24 OPZ+AMPC+CAMの3剤併用投与後における血漿，胃組織及び胃粘液中AMPC濃度
 平均値±標準偏差

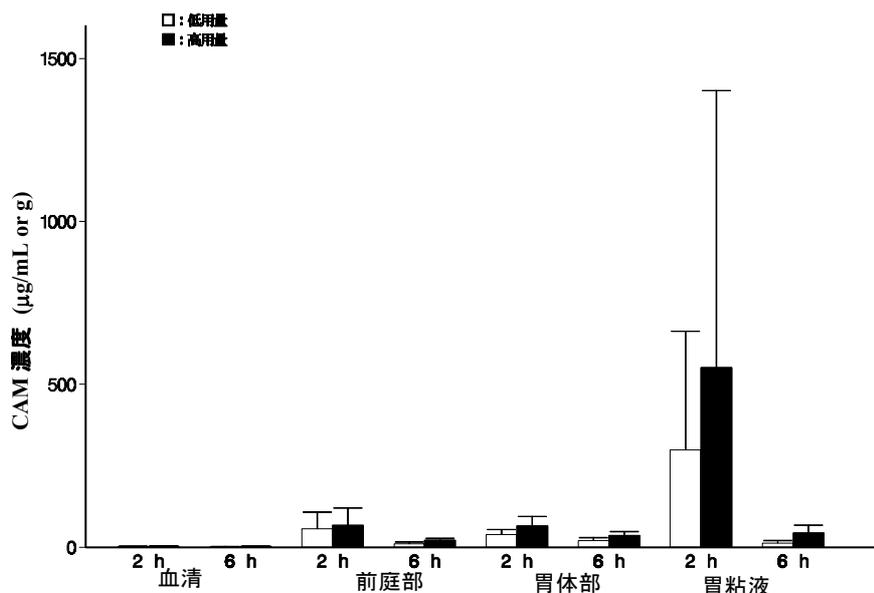
胃粘液中AMPC濃度は，投与2時間後では両者の用量群共に高く，大きなバラツキが認められた。このバラツキの主な原因は，服用後の胃内薬剤によるものと考えられる。投与後6時間における濃度は，2時間後の1/100～1/500に減少した。

前庭部中央大彎組織中AMPC濃度は，投与後2時間では両用量群共に約65 µg/gであったが，投与6時間後では用量に関係なく，全被験者で定量限界（5 µg/g）以下であった。

胃体上部大彎組織中AMPC濃度は，投与2時間後では低用量投与時に20±15 µg/g，高用量投与時には107±163 µg/gであったが，投与6時間後では用量に関係なく，全被験者で定量限界以下であった。なお，胃粘液及び胃組織試料でのAMPC濃度をCYP2C19のホモEMとヘテロEMで層別解析したが，症例数が少なくバラツキが大きいため一定の傾向はみられなかった。なお，本試験においては，PMは含まれていなかった。

② CAM

OPZ+AMPC+CAMの3剤併用投与後における血清，胃組織及び胃粘液中CAM濃度を図へ-25に示した。投与2時間後におけるCAM濃度は，胃粘液>胃組織>血清の順に高かった。被験者ごとに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（低用量投与時）及び12～514倍（高用量投与時），胃前庭部濃度は8～67倍（低用量投与時）及び7～43倍（高用量投与時），胃体部濃度は8～47倍（低用量投与時）及び10～32倍（高用量投与時）であった。CAMの投与後6時間における濃度は，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。



図へ-25 OPZ+AMPC+CAMの3剤併用投与後における血清，胃組織及び胃粘液中CAM濃度
 平均値±標準偏差

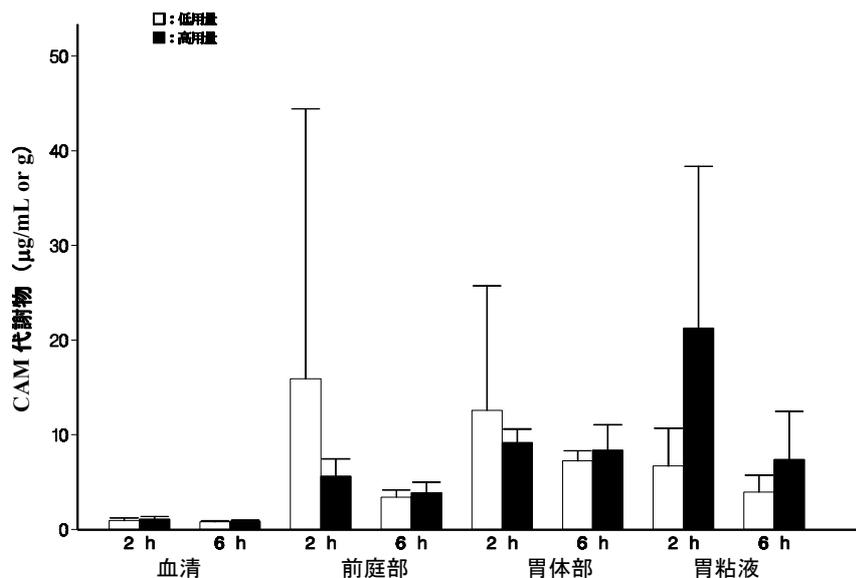
胃粘液中CAM濃度は，投与後2時間では低用量投与時に298±364 µg/mL，高用量投与時には551±851 µg/mLと高濃度であったが，バラツキも大きく，服用後の胃内CAMを含むと考えられる。投与後6時間では低用量投与時に13±7 µg/mL，高用量投与時には43±24 µg/mLで，2時間後の値の1/10以下に低下した。

前庭部中央大彎組織中CAM濃度は，投与後2時間では低用量投与時56±52 µg/g，高用量投与時67±53 µg/gであったが，投与後6時間では低用量投与時に11±5 µg/g，高用量投与時には21±6 µg/gを示した。

胃体上部大彎組織中CAM濃度は，投与後2時間では低用量投与時に39±15 µg/g，高用量投与時には65±30 µg/g，投与後6時間では低用量投与時に20±10 µg/g，高用量投与時には36±11 µg/gを示した。なお，胃粘液及び胃組織中CAM濃度をCYP2C19のホモEMとヘテロEMで層別解析したが，AMPCと同様に，バラツキが大きく症例数が少ないために，一定の傾向はみられなかった。

③ CAM活性代謝物

OPZ+AMPC+CAMの3剤併用投与後における血清，胃組織及び胃粘液中CAM代謝物濃度を図へ-26に示した。



図へ-26 OPZ+AMPC+CAMの3剤併用投与後における血清、胃組織及び胃粘液中CAM代謝物濃度
 平均値±標準偏差

CAM代謝物の投与後2時間における濃度は“胃粘液≧胃組織>血清”の順で高い傾向にあった。被験者ごとに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3～16倍（低用量投与時）及び6～29倍（高用量投与時）、胃前庭部濃度は3～71倍（低用量投与時）及び2～6倍（高用量投与時）、胃体部濃度は5～37倍（低用量投与時）及び6～9倍（高用量投与時）であった。投与6時間後におけるCAM代謝物濃度は、血清、胃粘液、胃組織ともに急激な低下は認められず、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。

胃粘液中CAM代謝物濃度は、投与2時間後では低用量投与時に7±4 µg/mL、高用量投与時には21±17 µg/mL、6時間後には低用量投与時に4±2 µg/mL、高用量投与時には7±5 µg/mLを示した。吸収後の代謝物であることから、CAM未変化体に比して濃度は低いもののバラツキが少なかった。

前庭部大彎組織中CAM代謝物濃度は、投与後2時間では低用量投与時に16±29 µg/g、高用量投与時には6±2 µg/g、6時間後には低用量投与時に3±1 µg/g、高用量投与時には4±1 µg/gを示し、用量間で顕著な差は認められなかった。

胃体上部大彎組織中CAM代謝物濃度は、投与後2時間では低用量投与時に13±13 µg/g、高用量投与時には9±1 µg/g、6時間後には低用量投与時に7±1 µg/g、高用量投与時には8±3 µg/gを示し、用量間でほとんど差は認められなかった。

なお、胃粘液及び胃組織中CAM代謝物濃度をCYP2C19のホモEMとヘテロEMで層別解析したが、AMPC、CAMと同様に、症例数が少なくバラツキが大きいため一定の傾向はみられなかった。

(2) 欧米人での試験

① AMPC

上部消化管内視鏡検査を受ける欧米人患者 (n=5~6) に、AMPC 1000 mgを静脈内投与及び経口投与したときの血清及び胃局所 (バイオプシーで採取) でのAMPC濃度を測定した結果を表へ-25に示した¹⁾。経口投与後30分には、幽門部と胃底部のAMPC濃度は、血清中濃度に比して50~100倍高かった。一方、静脈内投与後60分では、胃幽門部・胃底部の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¹⁾。

表へ-25 欧米人患者にAMPC 1000 mgを静脈内投与又は経口投与したときの血清及び胃局所でのAMPC濃度¹⁾

投与経路	n	投与後時間 (分)	血清 ($\mu\text{g/mL}$)	幽門部 (mg/g)	胃底部 (mg/g)
経口投与	6	30	6.2 \pm 1.7	0.55 \pm 0.22	0.33 \pm 0.08
静脈内投与	5	60	11.3 \pm 1.6	<0.006	<0.006

平均値 \pm 標準誤差

上部消化管内視鏡検査を受ける欧米人患者 (n=7) に、AMPC 500 mgを経口投与後における血清及び胃粘膜のAMPC濃度を表へ-26に示した。経口投与後のため、胃内滞留時間の差と考えられる大きな患者間のバラツキがみられたが、投与後47~120分における胃粘膜AMPC濃度は15~322 $\mu\text{g/g}$ 以上の範囲で、血清との濃度比では0.6~155倍であった。これらの濃度は、*H. pylori*臨床分離株に対するMIC₉₀である0.06 $\mu\text{g/mL}$ (p.111, 薬理の項表ホ-9参照) の200倍以上に相当した。

表へ-26 欧米人患者にAMPC 500 mgを経口投与後における血清及び胃粘膜のAMPC濃度

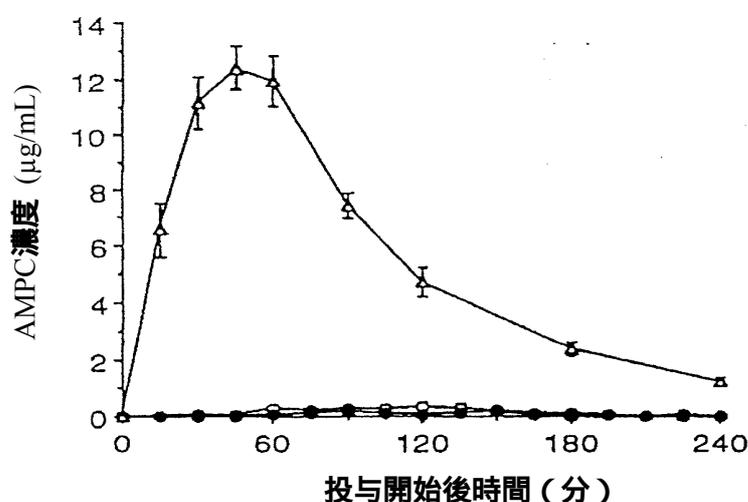
患者 No.	胃粘膜		血清		胃粘膜/血清 濃度比
	投与後時間 (min)	AMPC濃度 ($\mu\text{g/g}$)	投与後時間 (min)	AMPC濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
1	47	>155	33	<1	>155
2	53	179	32	8.8	20
3	80	20	70	24	0.8
4	83	>180	70	10.8	>17
5	91	15	83	26	0.6
6	100	>322	89	18	>18
7	120	>153	115	31	>5

試料中のAMPCはBioassayにより定量

血中濃度と胃局所での濃度の関連を知るために、臨床投与経路ではないが、プラセボ又は

1) Lamouliatte, H. et al. , Pharmacokinetics of oral and intravenous amoxicillin in human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1992, 102, A107

OPZ 40 mg を1日1回5日間経口投与した欧米健康成人に、AMPC 750 mgを静脈内に1時間持続注入したときの胃液、血漿中のAMPC濃度を測定し、その結果を図へ-27、表へ-27に示した。



図へ-27 健康欧米成人にAMPCを静脈内持続注入時における血漿 (△：単独+併用投与)，胃液 (●：AMPC単独投与群，○：OPZ併用投与群) 中AMPC濃度
 平均値±標準誤差 (血漿：n=16，胃液：n=8)

表へ-27 健康欧米成人男性にAMPCを静脈内持続注入時における血漿，胃液でのAMPCのC_{max}及びAUC

			AMPC単独投与群	OPZ併用群	P値*
血漿 (n=8)	AUC _{0-4h}	µg·h/mL	24.4 (21.1-27.6)	22.3 (19.1-25.5)	NS
	C _{max}	µg/mL	14.6 (11.0-18.1)	13.3 (11.5-15.1)	NS
胃液 (n=8)	AUC _{0-4h}	µg·h/mL	0.40 (0.25-0.55)	0.75 (0.37-1.12)	0.04
	C _{max}	µg/mL	0.13 (0.00-0.27)	0.68 (0.20-1.17)	0.02

結果は平均値，括弧内の数値は95%信頼区間を示した。

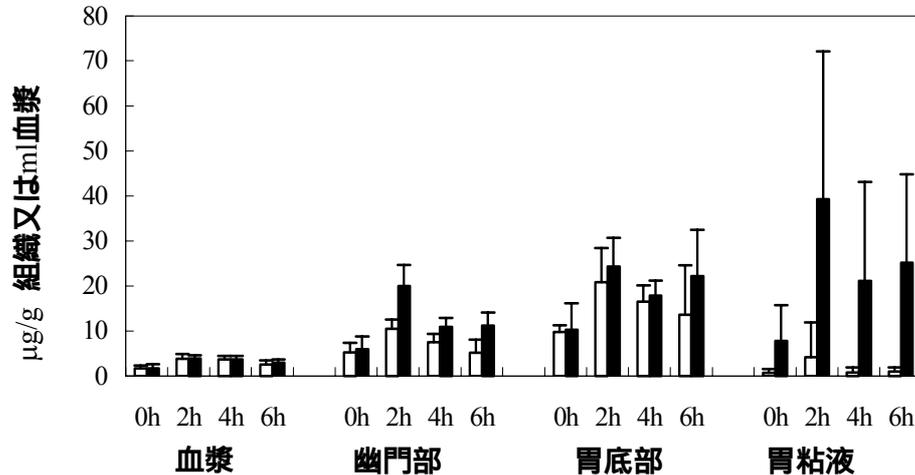
*：AMPC単独投与群に対する対応のあるStudent t-test結果，NS：有意差なし

AMPC 750 mgを静脈内持続注入時の血漿中AMPC濃度のC_{max}は15 µg/mLで，AUC_{0-4h}は24 µg·h/mLであった。胃液中AMPCのC_{max}は血清中濃度の約1/100，AUC_{0-4h}は約1/60と低い値を示し，静脈内投与時のAMPCの胃液への分泌は少なかった。しかし，OPZ併用投与により胃液中のAMPC濃度は，約5倍に有意に上昇した。

以上，AMPCを経口投与後の胃粘膜での濃度はMICに比して顕著に高く，*H. pylori*除菌には，経口投与時の胃腔内における吸収前のAMPC濃度の寄与が大きいことが示唆された。

② CAM

欧米健康成人にCAM（500 mgを1日3回）を単独又はOPZ（40 mgを1日1回経口投与）併用下で6日間（6日目は朝1回のみ）反復経口投与し、5日目の投与直前、投与後2、4、6時間の血漿、胃幽門部、胃底部、胃粘液でのCAM濃度を図へ-28に示した。

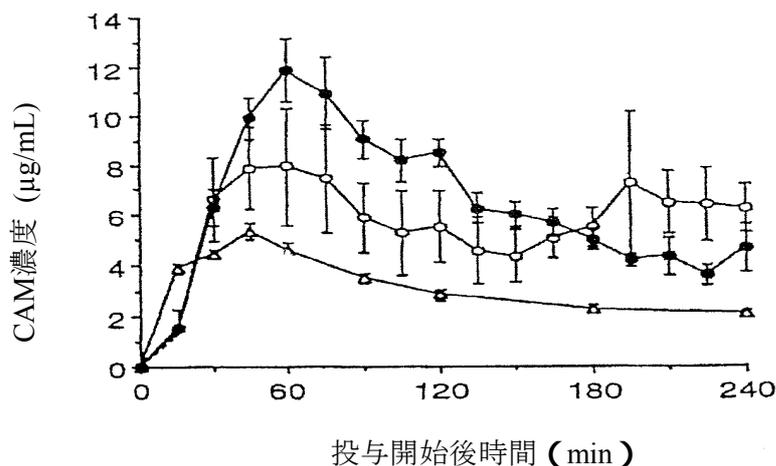


図へ-28 欧米健康成人にCAMを単独又はOPZと併用反復投与後0、2、4、6時間後の胃局所・粘液中CAM濃度

□：CAM単独投与群，■：CAM-OPZ併用投与群
結果は平均値±標準偏差（血漿：n=20，胃組織及び粘液：n=4~6）として示した。

CAM単独投与群における胃幽門部、胃底部（胃粘膜を含む）でのCAM濃度は、血漿中濃度に比して約2~5倍高かった。一方、胃粘液でのCAM濃度は、血漿中濃度とほぼ同様であった。OPZとの併用投与下では、胃粘液でのCAM濃度が顕著に上昇し、CAM単独投与時に比して約20倍の高い濃度を示した。一方、幽門部、胃底部においては、CAM単独投与時に比してわずかに高い濃度を示した。これらの胃局所、胃粘液でのCAM濃度（10~50 µg/mL）は、*H. pylori*臨床分離株のMIC₈₀（0.25 µg/mL）の40~200倍に相当した（p.111，薬理の項表ホ-9参照）。

別の試験において、欧米健康成人（n=8）にプラセボ又はOPZ 40 mgを1日2回5日間経口投与後に、CAM 500 mgを静脈内に1時間持続注入したときの血漿、胃液中のCAM濃度を測定した。その結果を図へ-29及び表へ-28に示した。



図へ-29 欧米健康成人にCAMを静脈内持続注入時における血漿（△：単独+併用投与），胃液（●：CAM単独投与群，○：OPZ併用投与群）中CAM濃度
結果は平均値±標準誤差（血漿：n=16，胃液：n=8）として示した。

表へ-28 欧米健康成人にCAMを静脈内持続注入時における血漿，胃液でのCAMの C_{max} 及びAUC

			CAM単独投与群	OPZ併用群	P値*
血漿	AUC _{0-4h}	µg·h/mL	12.7 (11.5-13.9)	12.5 (11.6-13.4)	NS
	C_{max}	µg/mL	5.39 (4.54-6.23)	5.37 (4.54-6.21)	NS
胃液	AUC _{0-4h}	µg·h/mL	45.1 (35.1-55.0)	38.3 (21.2-55.3)	NS
	C_{max}	µg/mL	13.7 (10.1-17.4)	12.7 (5.3-20.1)	NS

結果は平均値，括弧内の数値は95%信頼区間を示す。

*：CAM単独投与群に対する対応のあるStudent t-test結果，NS：有意差なし

CAM 500mgを静脈内持続注入時における血漿中CAMの C_{max} は5 µg/mLで，AUC_{0-4h}は13 µg·h/mLであった。一方，胃液中CAMの C_{max} は，血漿中濃度に比して約2倍，AUC_{0-4h}は約4倍高かった。なお，OPZ併用投与は，血漿，胃液中CAMの C_{max} ，AUC_{0-4h}に影響しなかった。

以上，経口投与後のCAMは吸収前の胃への分布に加えて，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層でのCAM濃度は約20倍に上昇した。

(3) 標的部位での抗菌剤濃度に関する考察

国内臨床薬理試験成績から、各抗菌剤の濃度は投与2時間後において血漿（血清）中に比較し胃粘液及び胃組織内で高く、投与6時間後でもCAM及び代謝物は、血液中に比較して胃粘液及び胃組織内で高い傾向にあった。

*H. pylori*臨床分離株に対するAMPCのMIC₅₀及びMIC₉₀は、0.015 µg/mL以下及び0.06 µg/mL、CAMのMIC₅₀、MIC₈₀及びMIC₉₀は、それぞれ0.12 µg/mL、0.25 µg/mL及び32 µg/mLであり（p.110、薬理の項表ホ-8参照）、本治験における胃粘液中における投与後2時間及び6時間のAMPC及びCAM濃度は、低用量・高用量投与時ともに感受性菌に対するMICを遥かに超えるものであった。また、CAM耐性菌に対しては、投与後2時間における胃粘液中CAM濃度は、MIC₉₀の約10倍の高い濃度を示したが、6時間後にはMIC₉₀近傍の値に低下した。

胃前庭部及び胃体部におけるAMPC濃度は、低用量・高用量投与時ともに投与後2時間では、MIC₉₀以上の約1000倍以上の濃度を示し、投与6時間後には定量限界（0.05 µg/mL）以下であった。CAMについては、感受性菌のMICを遥かに上回る濃度で、耐性菌に対しては、投与2時間後ではMIC₉₀の約10倍の濃度を示したが、投与6時間後ではMIC₉₀よりも低かった。投与2時間後のCAM濃度には用量間で大きな差はなく、投与6時間後では、低用量群に比して高用量群では約2倍の高い濃度を示した。

以上より、各抗菌剤のMIC₅₀及びMIC₉₀から判断すると、OPZ、AMPC及びCAMの3剤併用療法は、*H. pylori*除菌に有効であり、また、その有効性は低用量・高用量投与時で大きな相違はないと考えられた。

欧米では、OPZ 40 mg 1日1回+CAM 500 mg 1日3回を6日間投与し、CAM及び代謝物の血中濃度、胃粘液及び胃組織中濃度が測定されている（表へ-29及び図へ-28、p.180及びp.177参照）。国内の臨床薬理試験では、1日2回投与で低用量投与群では、OPZ 20 mg+CAM 400 mg、高用量投与群ではOPZ 20 mg+CAM 500 mgであったが、胃粘液中におけるCAM濃度が国内の試験でやや高かった以外、欧米の結果との間に顕著な差は認められなかった。

表へ-29 欧米人におけるOPZ+CAMの2剤併用投与後におけるCAM及び活性代謝物の
血中及び組織中濃度の比較

	時間	血漿 (µg/mL)	前庭部 (µg/g)	胃底部 (µg/g)	胃粘液 (µg/mL)
CAM 未変化体	0	1.7±0.9 (20)	5.9±2.9 (6)	10.3±5.8 (6)	7.8±8.0 (6)
	2	3.9±0.7 (20)	20.0±4.7 (5)	24.3±6.4 (5)	39.3±32.8 (4)
	4	3.7±0.8 (20)	10.9±2.0 (4)	17.9±3.3 (4)	23.1±22.0 (4)
	6	3.0±0.7 (20)	11.2±2.9 (5)	22.2±10.3 (5)	25.2±19.6 (5)
CAM 代謝物	0	0.7±0.3 (20)	1.8±1.5 (6)	3.6±1.4 (6)	4.3±4.3 (3)
	2	1.2±0.3 (20)	2.8±2.0 (5)	5.5±2.4 (5)	3.2 (2)
	4	1.2±0.2 (20)	2.8±1.4 (4)	4.5±0.8 (4)	1.1 (1)
	6	1.1±0.1 (20)	2.8±0.6 (5)	6.0±2.7 (5)	4.1±3.9 (5)

OPZ 40 mg 1日1回+CAM 500 mg 1日3回を6日間投与

平均値±標準偏差 (例数)

4) 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

(1) 薬物代謝の遺伝多型と人種差

近年、薬物代謝酵素チトクロームP-450のサブファミリーによる薬物酸化反応に遺伝的な差(遺伝多型)があり、正常な代謝能を有するExtensive metabolizer (EM) 及び代謝能を欠損するPoor metabolizer (PM) の存在が明らかにされてきた¹⁻³⁾。

OPZの水酸化反応には、遺伝多型の存在するCYP2C19が関与し、PMの存在比は、日本人などのモンゴル系人種では13~20%、欧米人では3~4%と報告されている¹⁻³⁾。PMにおける低い代謝能は、他のプロトンポンプ阻害薬、S-メフェニトイン、ジアゼパム、イミプラミンなどでも報告されている。

(2) 血漿中動態

① OPZ

OPZ 20mgを日本人健康成人男性のEM及びPMに1週間経口投与したときのOPZの血漿中濃度を図へ-30、動態パラメータを表へ-30に示した。初回投与時のOPZのAUCは、EMに比してPMでは約6倍高く、PMにおける消失半減期はEMの約3.5倍であった。反復投与によりEMでのAUCは上昇し、PMのAUCはほとんど変わらず、EMとPMにおけるAUCの差は約4倍とな

- 1) 加藤隆一, 臨床薬物動態学, 臨床薬理学・薬物療法の基礎として, 1998, p.187-208, 南江堂
- 2) 佐藤哲男ほか, 医薬品トキシコロジー. 1996, p.33, 南江堂
- 3) 千葉 寛, ヒトP450分子種同定: 臨床薬理学及び医薬品開発における意義. 薬物動態, 1995, 10, 391-402
- 4) Katsuki, H et al., Genetic polymorphism of CYP2C19 and lansoprazole pharmacokinetics in Japanese subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997, 52, 391-396
- 5) Andersson, T., Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors - Focus on Omeprazole, Lansoprazole and Pantoprazole— Clin. Pharmacokinetics. 1996, 31, 9-28

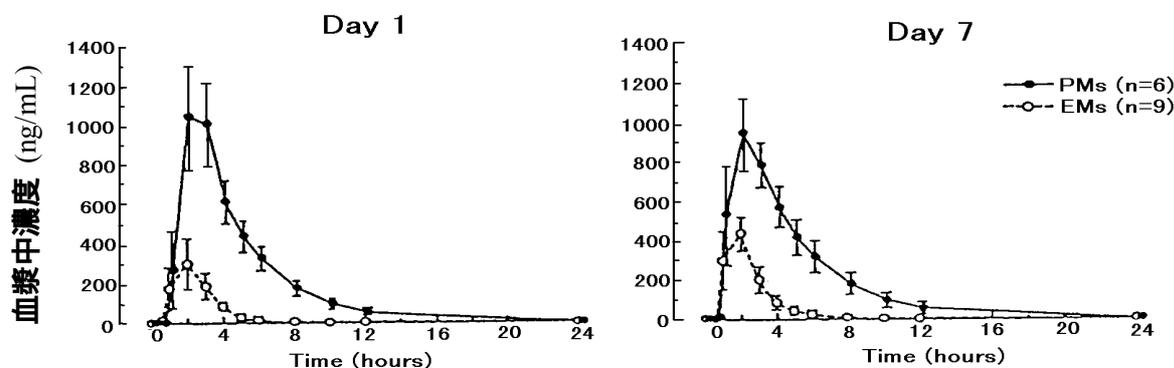
った。また、PMにおける消失半減期はEMの約2.6倍であった。

なお、第I相臨床試験の各試験で1~2例含まれていたPMの血漿中濃度は、公表論文の結果とほぼ一致し、EMに比してPMでの血漿中濃度は高かった。

表へ-30 OPZ 20 mgを日本人健康成人男性のEM (n=9) 及びPM (n=6) に経口投与後における未変化体の血漿中動態パラメータ

	1日目		7日目	
	EM	PM	EM	PM
C_{max} (ng/mL)	475 ± 354	1455 ± 333	535 ± 343	1090 ± 308
$t_{1/2}$ (h)	0.6 ± 0.2	2.1 ± 0.6	0.8 ± 0.4	2.1 ± 0.6
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	716 ± 620	4493 ± 1314	1007 ± 955	4402 ± 2483

(平均値±標準偏差)



図へ-30 OPZ 20 mgを日本人健康成人男性のEM及びPMに7日間経口投与したときの未変化体の血漿中動態 (平均値±標準誤差)

② CAM, AMPC

OPZ+AMPC+CAMを併用投与時の血清中CAM濃度は、OPZ併用で上昇した (p.156 : 「OPZ+CAM 2剤併用投与」の項参照) が、EMとPMにおけるCAM及びAMPC濃度に差は認められず、CAM, AMPCの血中動態にCYP2C19の遺伝多型は影響しなかった。

(3) 遺伝多型と薬効に関する考察

胃酸分泌に対するOPZの抑制効果は、血中薬物濃度とは相関せず、AUCの対数値とほぼ相関すると報告されており、EMとPMのAUCには4~6倍の差があるが、胃酸分泌抑制の直線回帰式にAUC値を代入した場合の胃酸分泌抑制率は、EMで81%, PMにおいて完全な胃酸分泌抑制率を示しており、EMとPMで顕著な差は認められなかった¹⁾。

日本人患者を用いた第III相試験において、CYP2C19の遺伝多型を測定し、1日あたりの用量

1) 金丸光隆ほか, プロトンポンプ阻害剤omeprazoleの胃液分泌抑制作用, *臨床医薬*, 1989, 5, 13-28

をOPZ 40 mg+AMPC 1500 mg+CAM 800 mg及びOPZ 40 mg+AMPC 2000 mg+CAM 1000 mgで投与した時の遺伝多型別の*H. pylori*除菌率を表へ-31に示した。遺伝多型による一定の傾向は認められなかった。

表へ-31 遺伝多型別*H. pylori*除菌率

投与群	遺伝多型	陰性	陽性	判定不能	未実施	合計	除菌率
OPZ 40 mg+ AMPC 1500 mg+ CAM 800 mg	EM (ホモ)	27例	6例	0例	0例	33例	81.8%
	EM (ヘテロ)	46例	15例	0例	1例	62例	74.2%
	PM	16例	2例	0例	0例	18例	88.9%
OPZ 40 mg+ AMPC 2000 mg+ CAM 1000 mg	EM (ホモ)	27例	7例	0例	0例	34例	79.4%
	EM (ヘテロ)	49例	7例	0例	1例	57例	86.0%
	PM	17例	3例	1例	0例	21例	81.0%

(4) Poor metabolizer (PM) における安全性

① 薬物動態学的考察

PMにおける血漿からのOPZの消失はEMに比して約3.5倍長かった(表へ-30)。しかし、その消失半減期は、PMにおいても約2時間と速やかで、反復投与による血漿中濃度の上昇(蓄積)は認められなかった(図へ-30)。

② 安全面での考察

OPZ+AMPC+CAMの3剤を日本人患者(ホモEM, ヘテロEM, PM)に7日間投与した, 第Ⅲ相試験における有害事象発現率を表へ-32に示した。有害事象の大部分は下痢/軟便, 味覚倒錯であり, EM及びPMにおける有害事象発現率に差は認められなかった。

表へ-32 遺伝多型別有害事象発現率

	EM (ホモ)	EM (ヘテロ)	PM
評価例数	67例	119例	39例
有害事象発現例数	44例	80例	20例
有害事象発現率	65.7 %	67.2 %	51.3 %

併用投与した第Ⅰ相試験でも, PMにおいてのみ発現した有害事象は認められなかった。PMにおけるOPZの安全性については, 日本人健康成人をPM (n=6⁷¹) とEM (n=9²⁰¹)

1) Ieiri I. et al., Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of CYP2C19) and comparison with two mutant alleles, CYP2C19_{m1} in exon 5 and CYP2C19_{m2} in exon 4, in Japanese subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 59, 647-653

に区分けして、OPZ 20 mgを経口投与した報告¹⁾で、EM、PMに臨床的な異常症状及び臨床検査値の異常は認められなかったと報告されている。また、日本人健康成人にOPZのNa塩 40 mg, 80 mgを単回静脈内投与、60 mgを1日1回3日間反復静脈内投与、20mgを1日2回6日間反復静脈内投与した試験では、自・他覚症状、理学的検査及び臨床検査において、PM、EMの間に所見の差は認められなかった¹⁾。

OPZの血中濃度が高くなるPMでの安全性は、海外臨床試験における高用量のOPZを経口及び静脈内投与したときの投与量と有害事象との関連に関する成績を用いて評価できると考えられる。

OPZは注射剤も含めて、発売後全世界で延べ3億人以上に投与されている。従って、欧米人におけるPMの頻度は低い（3～4 %）ものの、OPZを投与されたPMの症例数は、国内に比して海外ではるかに多いと言える。また、欧米において高用量のOPZを投与した試験においても、PMは被験者内に存在し、安全に治療されたと推定され、PMで血中からのOPZの消失が遅延しても、OPZの安全性に問題はないと考えられる。

1) 中島光好ら、Omeprazole 注射剤の第 I 相試験－単回投与及び連続投与試験－、薬理と治療,1995, 23, S2081-2096