

解決！ PPI・VPZ 処方 7つの疑問



古田隆久 (ふるた内科クリニック院長)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶ 登録手続

- summary ————— p2
- 1. PPIとVPZの酸分泌抑制機序はどのように違うのか？ — p3
- 2. PPIとVPZの胃酸分泌抑制効果に個体差はあるのか？ — p7
- 3. PPIやVPZの投与はいつがよいのか？ 食前・食後？ 朝・夕？
————— p9
- 4. PPIやVPZは併用薬との薬物間相互作用はあるのか？ — p11
- 5. PPIやVPZの長期投与で問題点はあるのか？ ————— p14
- 6. PPIとVPZはどのように使いわけるべきか？ ————— p15
- 7. 適応と用量と投与期間での注意点：どのPPIも同じように
使用可能か？ ————— p18

▶ 販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツ
を制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

summary

1 PPIとVPZの酸分泌抑制機序はどのように違うのか？

- プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は壁細胞のプロトンポンプの α サブユニットと非可逆的に結合するのに対し、ボノプラザン (VPZ) はカリウムチャンネルに可逆的に結合して酸分泌を抑制する。

2 PPIとVPZの胃酸分泌抑制効果に個体差はあるのか？

- PPIの血中動態や効果は代謝酵素のCYP2C19の遺伝子多型に影響されるが、VPZはほとんど影響されない。

3 PPIやVPZの投与はいつがよいのか？ 食前・食後？ 朝・夕？

- PPIもVPZも食後で T_{max} が延長する。食事刺激での酸分泌の抑制も考慮し、どちらも食前投与が好ましい。

4 PPIやVPZは併用薬との薬物間相互作用はあるのか？

- PPIやVPZの胃酸分泌抑制は併用薬の吸収に影響することがある。数種の薬物代謝酵素への阻害作用があり、基質薬物の血中動態に影響する。また、PPIはメトトレキサート (MTX) の血中濃度を高める。PPIは金属イオン含有薬物との併用で吸収が低下する。

5 PPIやVPZの長期投与で問題点はあるのか？

- PPIもVPZも長期の胃酸分泌抑制にてミネラルの吸収低下や、胃や腸内細菌叢への影響が懸念される。酸分泌抑制に伴う高ガストリン血症には神経内分泌腫瘍のリスクが懸念されている。

6 PPIとVPZはどのように使いわけるべきか？

- 重症逆流性食道炎の初期治療ではVPZが、軽症ではPPIとVPZのいずれ

れも選択される。重症逆流性食道炎の維持療法はVPZ，軽症ではPPIで十分である。

- *H. pylori*一次除菌ではVPZが選択され，二次除菌ではいずれも選択可能。

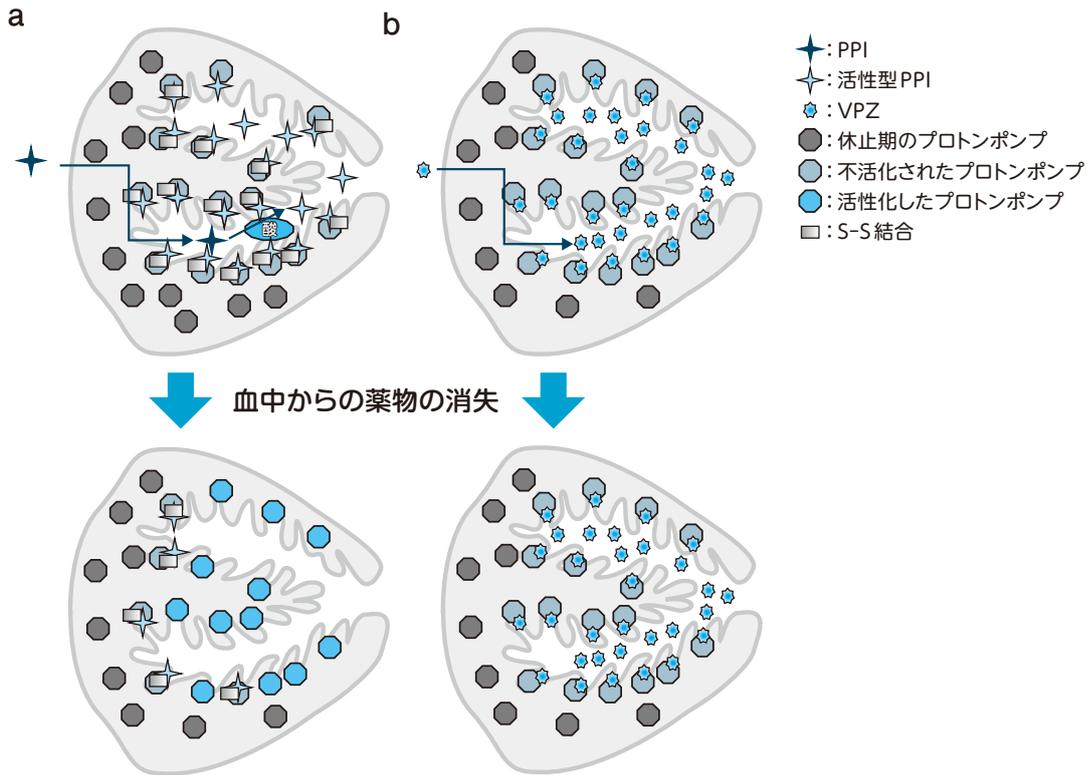
7 適応と用量と投与期間での注意点：どのPPIも同じように使用可能か？

- PPIもVPZも適応疾患に応じた初期投与期間が決められている。適応疾患とPPIの用量/投与期間は確認が必要である。

1. PPIとVPZの酸分泌抑制機序はどのように違うのか？

プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) は内服後，小腸で吸収され体内循環により胃の壁細胞に到達し，壁細胞の分泌細管内に分泌される。そこで酸に接することにより活性型となり，分泌細管の膜上に存在するプロトンポンプにS-S結合にて非可逆的に結合してプロトンポンプを不活化し，胃酸分泌を抑制する (図1a上)。しかし，PPIはその活性化に酸を要することから，言い換えれば，酸がなければ活性化されず，理論上，完全に胃酸分泌を抑制することができない。さらに，活性型のPPIは非常に不安定であり，分泌細管内に長く存在することができない。そのため，血中からのPPIの供給がなくなると分泌細管中に活性型のPPIは消失してしまい，それまで休止期であったプロトンポンプが活性化されて分泌細管の膜表面に現れても不活化できず，胃酸分泌は回復する (図1a下)。したがって，後述するCYP2C19のextensive metabolizer (EM) で，特に第1世代のPPIを用いた場合は血中からPPIの供給が速やかに消失してしまうため，胃酸分泌抑制が不十分となる¹⁾。

図1 PPIとVPZの作用機序の違い



a: PPIの作用機序

血流にて壁細胞に到達したPPIは分泌細管中に分泌され、そこで酸に接して活性型のPPIとなり、それが分泌細管の膜上に存在するプロトンポンプにS-S結合で非可逆的に結合し、その活性を抑制する。しかし、活性型のPPIは不安定な物質であり、分泌細管中に長くとどまることはない。したがって、内服後しばらくした後に血中からPPIが消失して血中からの供給がなくなると、分泌細管内には活性型のPPIは存在しなくなり、それまで休止期であったプロトンポンプが新たに分泌細管の膜上に出現しても、それを抑制することはできない

b: VPZの作用機序

血流にて壁細胞に到達したVPZは分泌細管中に分泌され、それが未変化体のままで、分泌細管の膜上に存在するプロトンポンプのカリウムイオンチャンネルに可逆的に結合し、H⁺とK⁺の交換を阻害して、胃酸分泌抑制を達成する。VPZは酸性化でも安定した物質であり、分泌細管中に長くとどまることができる。したがって、内服後しばらくしたあとに血中からVPZが消失して血中からの供給がなくなったあとも、それまで休止期であったプロトンポンプが新たに分泌細管の膜上に出現しても、それを抑制することができる

ボノプラザン (VPZ) も内服後小腸で吸収され、体内循環により胃の壁細胞に到達し、壁細胞の分泌細管中に分泌される。VPZはPPIと異なり、未変化体のままで分泌細管の膜上に存在するプロトンポンプのカリウムチャンネルに可逆的に結合し、プロトンポンプのH⁺とK⁺の交換を阻止して、胃酸分泌抑制を達成する(図1b上)。VPZはPPIと異なり、その活性化に酸を必要としないことから、理論上、胃酸分泌を完全に抑制することができることとなる。また、PPIと異なり、VPZは酸に対して安定であり、分泌

細管の膜表面に現れるプロトンポンプを次々と不活化するため、胃酸分泌を完全に遮断できることとなり、分泌細管内からVPZが押し流されることもなく高濃度で長くとどまることができる。もともとVPZの半減期はPPIよりも長い、PPIと異なり血中からの供給がなくなっても分泌細管中に存在し続けることができ、効果が長く続くこととなる。そのため休止期であったプロトンポンプが遅れて活性化されて膜表面に現れても不活化できるため(図1b下)、長時間にわたって強力な胃酸分泌抑制を達成できる²⁾。

VPZとランソプラゾール(LPZ)の薬理学的特性を表1³⁾⁴⁾に示す。プロトンポンプに対する阻害活性であるが、VPZがプロトンポンプを50%阻害する濃度はLPZの1/400であり、VPZの力価がきわめて高いと考えられる。最高血中濃度はLPZと比較して1/40以下である。これは、分布容積が大きいことを示唆し、結果的に半減期が長いことにつながる。壁細胞内での安定性から、VPZは血中濃度と比較して非常に高濃度で胃壁内に残存する³⁾⁴⁾。

表1 VPZとLPZの薬理学的特性の比較

	VPZ	LPZ	比較
プロトンポンプへの阻害IC ₅₀ (μM)	0.019	7.6	力価は400倍
C _{max} (ng/mL)	25.04 ± 5.56	1038 ± 308	C _{max} は1/40
AUC(ng/h/mL)	160.3 ± 38.7	3890 ± 2484	AUCは約1/40
T _{max} (h)	1.5	1.7	—
T1/2(h)	6.9	1.88	半減期は3.7倍長い
吸収率	86~92%	27~63%	吸収率は約1.5~3倍高い
胃壁内濃度/血漿濃度比	1352(内服5時間後)	39.1(内服4時間後)	胃壁への集積性は35倍
肝障害でのAUCの変化	1.2~2.6倍	2~4倍	—
腎障害での変化	1.2~2.4倍	影響なし	—

IC₅₀: 50% inhibitory concentration (50%阻害濃度), C_{max}: maximum drug concentration (最高血中濃度), AUC: area under the plasma concentration time curve (血中濃度曲線下面積), T_{max}: maximum drug concentration time (最高血中濃度到達時間) (文献3, 4より作成)

VPZを内服した際の胃内pHモニタリングの結果では、VPZは初回投与から数時間後にはpH7を達成しており、胃酸分泌抑制作用の立ち上がりがきわめて早いことがわかる(図2a)⁵⁾。