

# Comparative study of effects of vonoprazan and esomeprazole on anti-platelet function of clopidogrel or prasugrel in relation to CYP2C19 genotype

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鏡, 卓馬 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3356">http://hdl.handle.net/10271/3356</a>

博士(医学) 鏡 卓馬

論文題目

Comparative study of effects of vonoprazan and esomeprazole on anti-platelet function of clopidogrel or prasugrel in relation to CYP2C19 genotype

(クロピドグレルまたはプラスグレルのもつ抗血小板作用にボノプラザンやエソメプラゾールが及ぼす影響 - CYP2C19 遺伝型に関連した比較試験)

論文の内容の要旨

[はじめに]

抗血小板療法は冠動脈疾患、脳梗塞、末梢動脈疾患において広く用いられる。長期抗血小板療法において胃・十二指腸出血は度々遭遇する重篤な合併症の一つである。出血イベントを予防するためにプロトンポンプインヒビター(PPI)のような胃酸分泌抑制薬がしばしば併用される。ボノプラザンは新しい胃酸分泌抑制薬カテゴリーであるカリウム競合型アシッドブロッカー(P-CAB)に属し、その代謝は主に肝の CYP3A4 で行われ、一部 CYP2C19 も関与している。従って、主に CYP2C19 代謝される従来の PPI と比較して、ボノプラザンの血漿濃度や胃酸分泌抑制作用は CYP2C19 の影響を受けにくい。第二世代のチエノピリジン系抗血小板薬であるクロピドグレルの代謝活性化は CYP2C19 と CYP3A4 で行われる。また、第三世代のプラスグレルでは代謝活性化は主に CYP3A4 によって起こる。クロピドグレルとエソメプラゾールの併用では CYP2C19 を介した抗血小板作用の減弱が既知であるが、ボノプラザンがこうしたチエノピリジン系抗血小板薬に与える影響を検討した報告は未だ無い。本研究ではボノプラザン併用がクロピドグレルやプラスグレルの抗血小板作用に与える影響をエソメプラゾール併用と比較しつつ、CYP2C19 遺伝型に関連させて検討した。

(倫理委員会承認:RG15-054、臨床試験登録:UMIN000019901)

[被検者ならびに方法]

基礎疾患や併用薬のない 37 名の若年健常者[CYP2C19 poor metabolizers (PMs) 8 名、intermediate metabolizers (IMs) 12 名、rapid metabolizers (RMs) 17 名]を対象とした。10 番染色体長腕にコードされる CYP2C19 遺伝子の多型には\*2 と\*3 が既知であり、それぞれ exon 5 の 681 番目と、exon 4 の 636 番目の一塩基多型である。この研究では被検者の血液より抽出した DNA を用いたアレル特異的プライマーPCR アッセイによって、前述の一塩基多型の組合せを判定し PM、IM、RM に分類した。これらの被検者は次に示す 6 種のレジメンをランダムクロスオーバー形式で内服した；(i) クロピドグレル 75 mg、(ii) クロピドグレル 75 mg + エソメプラゾール 20 mg、(iii) クロピドグレル 75 mg + ボノプラザン 10 mg、(iv) プラスグレル 3.75 mg、(v) プラスグレル 3.75 mg + エソメプラゾール 20 mg、(vi) プラスグレル 3.75 mg + ボノプラザン 10 mg。

そして各レジメンの内服 7 日目の 午前 8:30(トラフのタイミング)に P2Y12 アッセイを行い胃酸分泌抑制薬併用による抗血小板効果への影響を評価した[VerifyNow

System および VerifyNow P2Y12 assay kit (Accumetrics, Inc., San Diego, CA, USA)].

#### [結果]

全体での% inhibition of platelet aggregation (IPA)の中央値はクロピドグレル、クロピドグレル + エソメプラゾール、クロピドグレル + ボノプラザン、プラスグレル、プラスグレル + エソメプラゾール、プラスグレル + ボノプラザンにおいて 30%、27%、14%、52%、42%、35%であった。ボノプラザンはエソメプラゾールと比較して、より強力にクロピドグレルやプラスグレルの抗血小板作用を減弱させた[14% vs. 33% ( $p < 0.001$ ) and 37% vs. 47% ( $p = 0.011$ )]. また CYP2C19 遺伝型で層別化した検討でも、ボノプラザンはエソメプラゾールに比べより顕著にクロピドグレルの抗血小板作用を減弱した[21% (ボノプラザン併用) vs. 40% (エソメプラゾール併用) ( $p = 0.004$ ) in RMs, 20% vs. 36% ( $p = 0.033$ ) in IMs, and 2% vs. 14% ( $p = 0.043$ ) in PMs]. プラスグレルについても同様の傾向がみられた[35% (ボノプラザン併用) vs. 48% (エソメプラゾール併用) ( $p = 0.017$ ) in RMs, 35% vs. 43% (n.s.; not significant) in IMs, and 37% vs. 50% (n.s.) in PMs]

#### [考察]

エソメプラゾールは CYP2C19 の基質であり、中等度に酵素活性を阻害する [時間依存的阻害、50%阻害濃度(IC50) : 15  $\mu\text{M}$ ]. しかし、CYP3A4 に対する阻害は弱い [濃度依存的阻害、inhibition constant (Ki) :  $46.6 \pm 6.8 \mu\text{M}$ ]. 一方、ボノプラザンは CYP3A4 だけでなく、興味深いことに CYP2C19 をも効率的に阻害する[時間依存的阻害、IC 50 = 10  $\mu\text{M}$  (CYP3A4); 時間依存的阻害、IC 50 : 13  $\mu\text{M}$  (CYP2C19)]. このように、ボノプラザンは CYP3A4 と CYP2C19 の両方に対する阻害がエソメプラゾールより強い。そして、クロピドグレルとプラスグレルは共にプロドラッグであり前者は主に CYP2C19 と CYP3A4 によって、後者は主に CYP3A4 によって代謝活性化される。このため、ボノプラザンと併用することで代謝活性化が効率的に阻害され、エソメプラゾール併用よりも高度な抗血小板作用の減弱が起こったと考えられる。

#### [結論]

ボノプラザン併用は、エソメプラゾール併用と比較してクロピドグレルやプラスグレルの抗血小板作用をより高度に減弱することを初めて示した。特にボノプラザンをクロピドグレルに併用した際の抗血小板効果は CYP2C19 遺伝型に関わらず、極めて不安定であり、安易に行なうべきではない。薬物間相互作用を考える上で、ボノプラザンは CYP3A4 だけでなく、CYP2C19 の基質としても認識されるべきである。