



## Influence of daily versus alternate-day dosing of vonoprazan on intragastric pH, serum gastrin, and the antiplatelet function of clopidogrel: Influence of alternate-day dosing of vonoprazan

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 樋口, 友洋 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004362">http://hdl.handle.net/10271/00004362</a>

博士（医学）樋口 友洋

論文題目

Influence of daily versus alternate-day dosing of vonoprazan on intragastric pH, serum gastrin, and the antiplatelet function of clopidogrel: Influence of alternate-day dosing of vonoprazan

（Vonoprazan の連日投与と隔日投与における胃内 pH と血清ガストリン値、クロピドグレルの抗血小板効果への影響）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

プロトンポンプインヒビター（PPI）は強力な酸分泌抑制薬であるが、高ガストリン血症を誘発し、神経内分泌腫瘍などの発症リスクを高めると報告されている。近年、PPI よりもさらに強力な酸分泌抑制薬である、Vonoprazan（VPZ）が上市された。VPZ は PPI よりも高ガストリン血症を誘発し、その結果、神経内分泌腫瘍などの発症リスクを高めると報告されている。また申請者らは VPZ がクロピドグレル（CLP）の抗血小板効果を抑制すると報告してきた。そこで酸分泌抑制効果を保ちつつ、血清ガストリン値や薬物間相互作用にも配慮した VPZ 隔日投与法を考案し、その有効性と安全性の評価を行った。

〔患者ならびに方法〕

本研究は健常成人を対象にした非盲検ランダムクロスオーバー試験で実施した。3つのレジメン（隔日群；VPZ 10 mg 隔日+CLP 75 mg 連日、連日群；VPZ 10 mg 連日+CLP 75 mg 連日、CLP 群；CLP 75mg 連日）を施行し、13日目に24時間または48時間の胃内 pH モニタリングと血清ガストリン値（トラフ値）、血小板凝集阻害率（inhibition of platelet aggregation；IPA）（%）（トラフ値）を測定した。

本研究の実施計画書は、浜松医科大学臨床研究審査委員会の承認（C003-2018）を得て実施し、プロトコルは、Japan Registry of Clinical Trials（jRCTs041180024）に登録された。

〔結果〕

登録した20人のうち、有害事象の発生で1名、被検者の希望で6名、レジメンの不遵守で1名を除外した、12名で比較検討を行った。年齢中央値は20.5歳（20-23歳）で女性が4名含まれた。各レジメンにおける胃内 pH4 holding time ratio（pH4HTR）は隔日群（0-24h）で57.1%、隔日群（24-48h）で41.8%、連日群で77%、CLP 群で18.4%であり、各群間で有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。血清ガストリン値は隔日群（トラフ値）で129.0 pg/mL、連日群で207.5 pg/mL、CLP 群で60.0 pg/mL であり、CLP 群と比較すると、いずれも有意な上昇を認めたが、隔日群と連日群には有意な差を認めなかった。IPA は隔日群（トラフ値）で24.5%、

連日群で 21.8%、CLP 群で 40.8%と CLP 群と比較して、隔日群と連日群で CLP の抗血小板抑制効果の減弱を認めた ( $p<0.05$ )。

#### [考察]

本試験において、VPZ 10 mg 隔日投与時の酸分泌抑制効果は、VPZ 10 mg 連日投与時と比較して有意に劣ることが明らかになった。VPZ 10 mg 隔日投与による酸抑制効果は標準用量の PPI とほぼ同等と考えられた。

酸分泌抑制薬の長期使用に関して起こりうる副作用の一つとして、高ガストリン血症関連の副作用が懸念されている。高ガストリン血症は、胃がんなどの発生リスクを高めると報告されているため、その対策が必要である。

本研究では隔日投与におけるガストリン上昇抑制効果を確認したが、最終投与から 24 時間後および 48 時間後のガストリン値は 193.0 pg/ml および 129.0 pg/ml であった。隔日投与におけるガストリン上昇抑制効果は限定的であった。

VPZ 10 mg 隔日投与は、エソメプラゾール 20 mg 投与よりも CLP およびプラズグレルの抗血小板作用を強力に抑制することが報告されている。CLP と PPI の相互作用を回避するために、CLP の抗血小板作用に対する VPZ 隔日投与の影響を検討したが、VPZ の CLP への影響は隔日投与と連日投与の場合で、ほぼ同じであった。VPZ の平均半減期は、日本人では 5.1~8.7 時間と報告があり、投与時期を調整することで、CLP との相互作用を最小限に軽減できるのではないかと期待された。しかし、VPZ を隔日投与した CLP の抗血小板作用は、VPZ 連日投与した際と同程度 CLP の抗血小板効果を減弱させることが分かった。VPZ が CLP の抗血小板作用に長期間影響を及ぼすことについて、明らかなことはわかっていないが、VPZ の代謝酵素阻害作用は、VPZ の血漿中濃度とは無関係に、より長い時間持続する可能性が示唆された。VPZ と他の薬物との薬物間相互作用についてはさらなる研究が必要である。

#### [結論]

VPZ 連日投与と比較し、VPZ 隔日投与は酸分泌抑制効果を減弱し、血清ガストリン値の上昇抑制や CLP の効果減弱の改善効果は示せなかった。今回の検討では VPZ 隔日投与法の有用性を示せなかった。