

くすり一口メモ

新しい作用機序を持ったプロトンポンプ阻害剤 (PPI)

2015年2月にプロトンポンプ阻害薬 (PPI: Proton Pump Inhibitor) として新しく『ボノプラザン (タケキャブ®/武田薬品)』が薬価収載となりました。ボノプラザンはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB: Potassium-Competitive Acid Blocker) という新しい作用機序を持った薬剤ですが、分類はPPIに位置づけられています。今回、薬価収載となったボノプラザンと従来のPPIについて比較してみました。

表1 用法, 用量, 代謝, 活性比較

商 品 名		ネキシウム		オメプラール		タケプロン		パリエット			タケキャブ		1日の服用回数
成 分 名		エソメプラゾール		オメプラゾール		ランソプラゾール		ラベプラゾール			ボノプラザン		
メーカ名		第一三共 アストラゼネカ		アストラゼネカ		武田薬品		エーザイ			武田薬品		
規 格 (mg)		10	20	10	20	15	30	5	10	20	10	20	
効能	逆流性食道炎 初期治療 (最長8週間)	20		20		30		10 病状が著しい場合は20			20 (通常4週間) 効果不十分の場合は8週間		1回
	再発・再燃を繰り返す維持療法	10~20		10~20		15 効果不十分の場合30		10			10 効果不十分の場合20		1回
	PPIによる治療で効果不十分な場合(さらに8週間まで)	—		—		—		10×2 重度の場合20×2			—		2回
効能	非びらん性胃食道逆流症 (最長4週間まで)	10		10		15		10			—		1回
	NSAID投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制	20		—		15		—			10		1回
	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制	20		—		15		5 効果不十分の場合10			PPI		1回
効果	胃潰瘍, 吻合部潰瘍 (最長8週間まで)	20		20		30		10 病状が著しい場合は20			20 ※吻合部潰瘍は含まれません		1回
	十二指腸潰瘍 (最長6週間まで)	20		20		30		10 病状が著しい場合は20			—		
	Zollinger-Ellison 症候群	20		20		30		10			20		
効果	H.pyloriの除菌補助 (一次除菌) 3剤を1日2回 7日間	PPI +		アモキシシリン 750mg/回		+		クラリスロマイシン 200~400mg/回			20		2回
	H.pyloriの除菌補助 (二次除菌) 3剤を1日2回 7日間	20		20		30		10			20		2回
		PPI +		アモキシシリン 750mg/回		+		メトロニダゾール 250mg/回					
薬物代謝酵素		主にCYP2C19		主にCYP2C19		主にCYP2C19		主に非酵素的還元反応			主にCYP3A4		
胃酸による活性		必要		必要		必要		必要			必要としない		
薬価 (円)		91.8	160	82.4	143	89.3	156	70.5	133	250	160	240	

◎用量は1回量, 単位はmg

胃酸分泌は胃体部の胃底腺にある壁細胞で行われます。壁細胞における胃酸分泌の最終段階はプロトンポンプ ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase) という酵素が担っています。プロトンポンプは壁細胞内の細胞内分泌細管において細胞外から $K^+$ を取り込むことによって、 $H^+$ を胃の管腔に分泌する働きをしています。分泌された $H^+$ は胃の管腔にある $Cl^-$ と結合して胃酸となります。

従来のPPIはプロドラッグ製剤であり、細胞内分泌細管において酸により活性体(スルフェンアミド体)となります。この活性体がプロトンポンプのSH基と非可逆的な共有結合(S-S結合)をすることでプロトンポンプの働きが阻害され、 $H^+$ の分泌が抑制され胃酸が減少します。一方ボノプラザンは細胞外の $K^+$ と競合結合することで、 $K^+$ のプロトンポンプへの取り込みが阻害され $H^+$ の分泌が抑制され胃酸が減少します。この作用機序をカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB)といいます。従来のPPIは酸に不安定であるため、一部のプロトンポンプしか阻害できず、作用発現するのに数日を要していましたが、ボノプラザンは酸に安定なため、細胞内分泌細管に長時間残存して、プロトンポンプを阻害することから作用発現が早いという特徴があります。また従来のPPIは酸に不安定であるため腸溶性製剤などの製剤的工夫が必要でしたが、ボノプラザンはそのような製剤的工夫も必要ありません。

PPIの代謝には肝臓薬物代謝酵素チトクロームP450のCYP2C19とCYP3A4が関与しています。CYP2C19には遺伝子多型があるため、CYP2C19で代謝される薬剤は効果に個人差が生じることが知られています。PPIの多くはCYP2C19で代謝されていますが、ボノプラザンは主にCYP3A4で代謝されているため個人差がでにくいということも特徴となっています。

【参考資料】 各社添付文章，インタビューフォーム

(鹿児島市医師会病院薬剤部 平田 りか)