

ラソプラン® OD錠30mgと タケプロン® OD錠30投与時の 胃内pHモニタリングによる 胃酸分泌抑制効果の比較検討

福嶋 康之¹⁾，清末 有宏¹⁾，根岸 飛鳥¹⁾，齋藤 壽仁²⁾

1) 東京駅センタービルクリニック，2) 東京女子医科大学東医療センター内科

キーワード：ランソプラゾール，胃内pHモニタリング，CYP2C19，
プロトンポンプ阻害剤，後発医薬品（ジェネリック医薬品）

はじめに

プロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)は，酵素活性を有する α サブユニットと酵素活性のない β サブユニットからなるヘテロダイマーとして¹⁾胃底腺壁細胞の細胞内小胞に存在し，胃酸分泌に関与する。プロトンポンプ阻害剤は，プロトンポンプの α サブユニットにS-S結合を介して共有結合することにより，胃酸分泌機構の最終プロセスであるプロトンポンプ自体を非可逆的に阻害する¹⁾。そのためプロトンポンプ阻害剤の胃酸分泌抑制作用は強力かつ持続的であり，胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎の治療やヘリコバクター・ピロリの除菌療法の補助に広く使用されている。

ランソプラゾールは，わが国で繁用されるプロトンポンプ阻害剤の1つであり，口腔内崩壊錠としても広く使用されている。ラソプラン®OD錠30mgは，沢井製薬株式会社で開発されたランソプラゾールの口腔内崩壊錠で，武田薬品工業株式会社から発売されているタケプロン®OD錠30と同一の有効成分を同量(1錠中

ランソプラゾールとして30mg)含有する後発医薬品(ジェネリック医薬品)である。

ラソプラン®OD錠30mgは，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に基づいた生物学的同等性試験の結果，タケプロン®OD錠30と生物学的に同等であることが検証されている³⁾。しかし，両製剤のヒトにおける胃酸分泌抑制効果を比較した報告はない。そのため，本試験では，健康成人男性を対象とし，胃内pHモニタリング法を用いて両製剤の胃酸分泌抑制効果を比較検討した。

I. 対象と方法

本試験は，医療法人社団光芳会 東京駅前ビルクリニックに設置された倫理委員会にて審議・承認を得た実施計画書を遵守して，2009年2月から2009年4月の間に実施した。

1. 使用薬剤

使用した薬剤を表1に示した。

2. 被験者

日本人健康成人男性志願者を対象とした。事前検診の結果および被験者の選択・除外基準より試験参加に適切と判断された被験者8名を対象とした。なお、事前検診にてP450薬物代謝酵素CYP2C19遺伝子多型解析を行い、poor metabolizer (PM)を除外した。

被験者には、あらかじめ試験の目的・試験方法、予想される危険性などについて十分な説明を行い、文書による同意を得た。また、P450薬物代謝酵素CYP2C19遺伝子多型解析についても、「ヒトゲノム・

遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日全部改正,平成17年6月29日一部改正,平成20年12月1日一部改正,文部科学省・厚生労働省・経済産業省)および「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(平成13年4月10日策定,平成16年9月16日改正,平成19年4月1日改正,社団法人日本衛生検査所協会 遺伝子検査受託倫理審査委員会)に準じて,十分被験者に説明し,遺伝子検査実施について文書による同意を得た。

3. 試験デザイン

試験デザインはクロスオーバー比較試験とした(図1)。ラソプラン®OD錠30mg又はタケブロン®OD錠30を1日1回1錠3日間連続投与し,投与3日目の服薬直後より24時間にわたり胃内pHモニタリングを

表1 使用薬剤

名称	ラソプラン®OD錠30mg	タケブロン®OD錠30
成分・組成	1錠中ランソプラゾール30mg含有	1錠中ランソプラゾール30mg含有
製造販売元	沢井製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
ロット番号	6170101	OA868

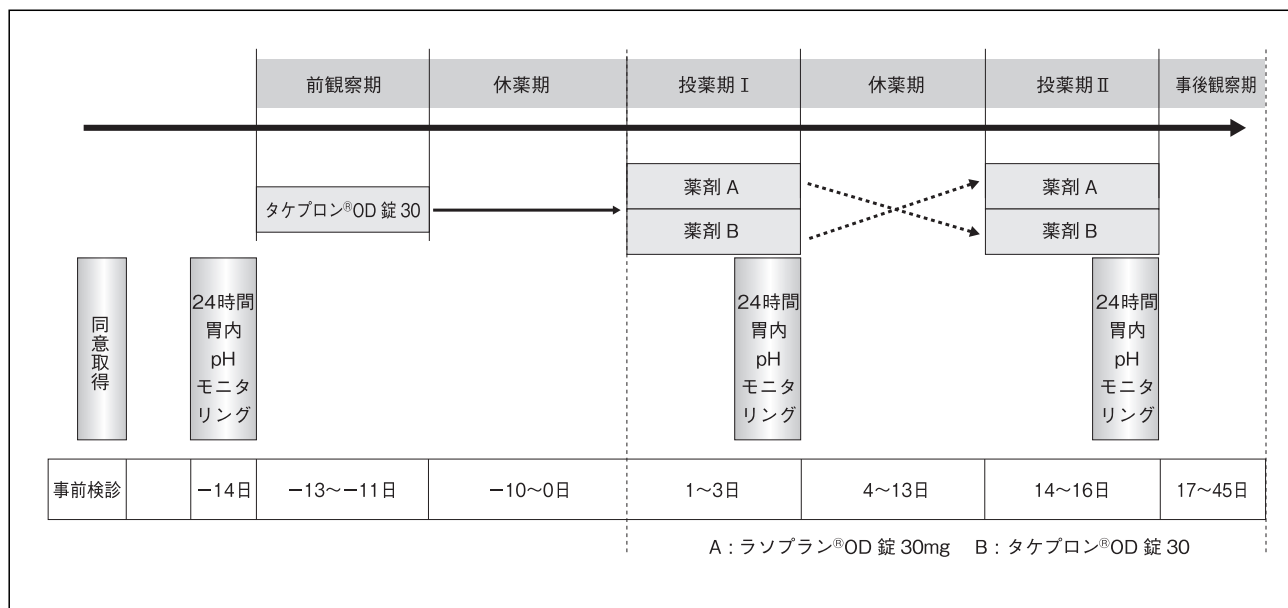


図1 試験デザイン

実施した。また、胃内 pH の日内変動を確認するため、薬剤非投与時の24時間胃内 pH モニタリングも行った。

1) 被験者の管理および観察検査項目

試験期間中は、試験薬以外の薬剤の使用、アルコール類、カフェイン飲料、グレープフルーツ含有飲食物、セント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)含有食品の摂取及び喫煙を禁止した。試験期間中の食事については一定とするように指導し、胃内 pH モニタリング中は同一の食事を摂取させた。また、胃内 pH モニタリング中は、夜間睡眠時以外の臥位および夜間時以外の睡眠を禁止した。

試験スケジュール(表2)に従い、医師の診察、生理学的検査および臨床検査(表3)を実施し、試験期間中の被験者の安全性を確保した。また、試験期間中に発

現した自覚症状・他覚所見については、随時医師が確認した。薬剤投与後に自覚症状・他覚所見で変化がみられた場合、または生理学的検査や臨床検査において異常変動が認められる場合を有害事象とし、薬剤との関連性を評価した。

2) 胃内 pH モニタリング

胃内 pH は、有線微小 pH ガラス電極(CM-181:ケミカル機器株式会社)を経鼻的に胃内へ挿入し、先端部電極を胃体中部に固定留置して測定した。pH 電極の位置の確認は X 線撮影で行った。pH 電極挿入の際には、鼻腔粘膜の表面麻酔を行った。比較電極としては AgCl 電極(CM-535, ケミカル機器株式会社)を用い、pH 記録装置(PH-101Z:ケミカル機器株式会社)を用いて記録した。また、胃内 pH 測定データは、pH

表2 試験スケジュール

投与日	投与1日目				投与2日目			投与3日目				投与4日目	
	8:00	9:00	13:00	19:00	9:00	13:00	19:00	8:00	9:00	13:00	19:00	9:00	
時刻													
投薬		○			○				○				
胃内 pH モニタリング													
臨床検査	○							○					○
心電図	○							○					○
自覚症状・他覚所見の確認													
医師の診察	○							○					○
食事		○	○	○	○	○	○			○	○		

表3 観察・検査項目

診察	問診, 聴診, 打診, 視診, 触診
生理学的検査	身長, 体重, 血圧, 脈拍数, 体温, 安静時 12 誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画
血液生化学的検査	総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, 総蛋白, アルブミン, クレアチニン, BUN, 尿酸, LDL-C, HDL-C, トリグリセライド, Na, K, Cl, グルコース
尿検査	糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, 比重, pH
免疫学的検査*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清検査 (TPHA 法, ガラス板法), HIV 抗原・抗体, ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体
遺伝子検査*	CYP2C19 遺伝子多型解析検査

*事前検診でのみ実施した

解析プログラム (W-ICP : ケミカル機器株式会社) により解析を行った。

3) 胃内 pH モニタリングの評価

24時間胃内 pH モニタリングにより得られた胃内 pH 測定データについては、以下の項目で評価を行った。

① 24 時間胃内 pH の変動

薬剤非投与時および薬剤 (ラソプラン®OD 錠 30mg, タケプロン®OD 錠 30) 投与時の 24 時間胃内 pH 変動について、pH トレンドグラフを作成した。

② pH 3 Holding Time および pH 4 Holding Time

薬剤非投与時および薬剤 (ラソプラン®OD 錠 30mg, タケプロン®OD 錠 30) 投与時の 24 時間にわたる pH 3 および pH 4 以上を維持する時間 (以下、pH 3 Holding Time および pH 4 Holding Time) を求めた。

③ 24 時間平均胃内 pH

薬剤非投与時および薬剤 (ラソプラン®OD 錠 30mg, タケプロン®OD 錠 30) 投与時の 24 時間にわたる平均胃内 pH を求めた。

2. 統計解析

薬剤非投与時および薬剤投与時の 24 時間にわたる pH 3 Holding Time および pH 4 Holding Time ならびに平均胃内 pH について、Tukey-Kramer の HSD 検定を行った。有意水準は 5% とし、5% 未満の場合に有意差ありとした。

II. 試験結果

1. 胃内 pH モニタリング

1) 24 時間胃内 pH の変動

薬剤非投与時および薬剤投与時の 24 時間にわたる胃内 pH 変動について、被験者 8 名の平均 pH トレンドグラフを作成し、それぞれ図 2, 3 および図 4 に示

した。

薬剤非投与時では、食事による一過性の pH 上昇および睡眠誘発による夜間の pH 上昇を除いて、胃内 pH は 1 ~ 2 を示した (図 2)。

ラソプラン®OD 錠 30mg (図 3) 投与時およびタケプロン®OD 錠 30 (図 4) 投与時ともに投与後 24 時間にわたる胃内 pH は 2 以上を示し、日中においても pH 3 ~ 6 と薬剤非投与時に比較して上昇を示した。

2) pH 3 Holding Time および pH 4 Holding Time

薬剤非投与時および薬剤投与時の pH 3 Holding Time について、被験者 8 名の平均値および Tukey-Kramer の HSD 検定を行った結果を図 5 に示した。pH 3 Holding Time は、ラソプラン®OD 錠 30mg 投与時で 934.27 ± 174.87 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同) 分、タケプロン®OD 錠 30 投与時で 968.75 ± 186.33 分であり、薬剤非投与時 (137.73 ± 92.68 分) と比較して、有意な延長が認められた。なお、両薬剤間において有意差は認められなかった。

同様に pH 4 Holding Time について、被験者 8 名の平均値および Tukey-Kramer の HSD 検定を行った結果を図 6 に示した。pH 4 Holding Time は、ラソプラン®OD 錠 30mg 投与時で 780.94 ± 172.71 分、タケプロン®OD 錠 30 投与時で 740.90 ± 222.97 分であり、薬剤非投与時 (67.12 ± 64.94 分) と比較して、有意な延長が認められた。なお、両薬剤間において有意差は認められなかった。

3) 24 時間平均胃内 pH

薬剤非投与時および薬剤投与時の 24 時間にわたる平均胃内 pH について、被験者 8 名の平均値および Tukey-Kramer の HSD 検定を行った結果を図 7 に示した。平均胃内 pH は、ラソプラン®OD 錠 30mg 投与時で 4.4 ± 0.6 、タケプロン®OD 錠 30 投与時で 4.1 ± 0.6 であり、薬剤非投与時 (1.9 ± 0.3) と比較して有意な上昇が認められた。なお、両薬剤間において有意差は認められなかった。

2. 安全性

本試験では、有害事象は認められなかった。

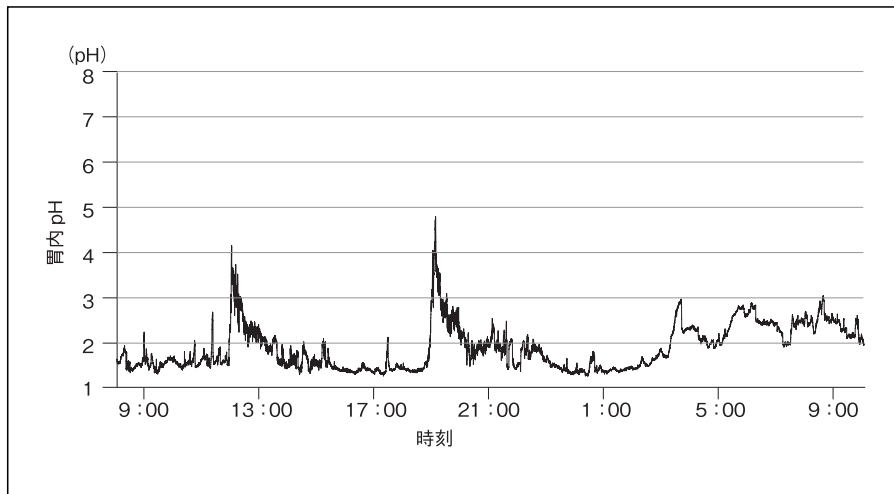


図2 薬剤非投与時のpHトレンドグラフ(被験者8例の平均値)

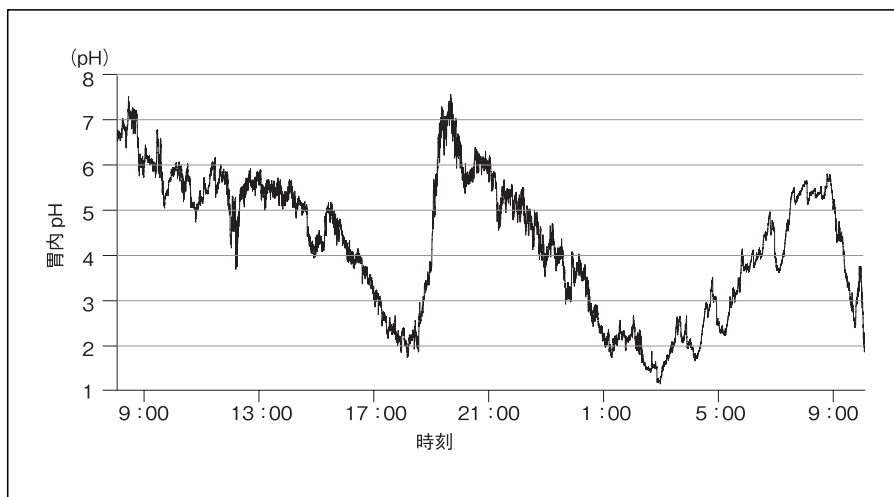


図3 ラソプラン®OD錠30mg投与時のpHトレンドグラフ(被験者8例の平均値)

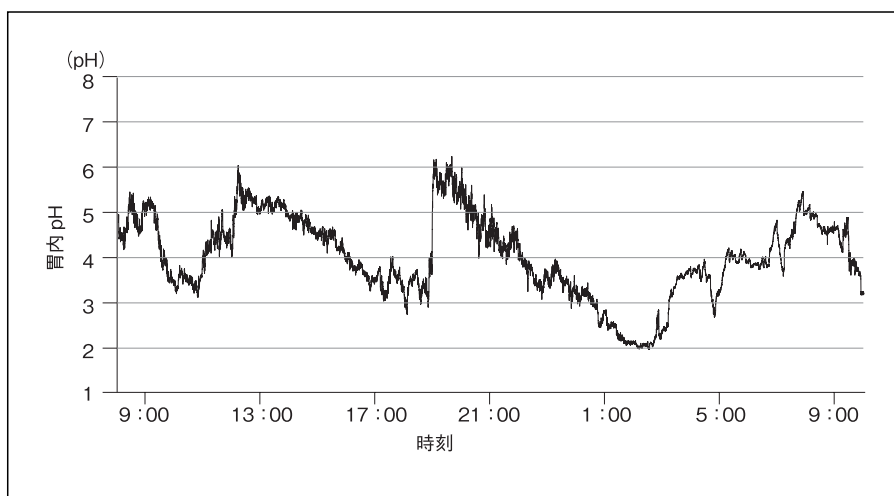


図4 タケプロン®OD錠30投与時のpHトレンドグラフ(被験者8例の平均値)

Ⅲ. 考察

ランソプラゾールの主な代謝酵素であるP450薬物代謝酵素CYP2C19には、遺伝子多型が存在する。PMでは、血中ランソプラゾール濃度が過度に上昇し、結果として胃酸分泌抑制効果が強く現れやすいことが報告されている⁴⁾ため、本試験においては、P450薬物代謝酵素CYP2C19遺伝子多型解析にてPMと判定さ

れた被験者を除外した。また、ヘリコバクター・ピロリによる胃酸分泌に対する影響を排除するため、ヘリコバクター・ピロリ陰性の被験者を選定した。

プロトンポンプ阻害剤は、プロトンポンプに共有結合するという作用機序から、継続して使用している限り薬剤耐性を生じない⁵⁾。しかし、プロトンポンプ阻害剤投与によるネガティブ・フィードバックによって、胃酸分泌(刺激)に関与する蛋白質が増加(アップレギュレーション)することが考えられる⁶⁻⁸⁾。そこで、

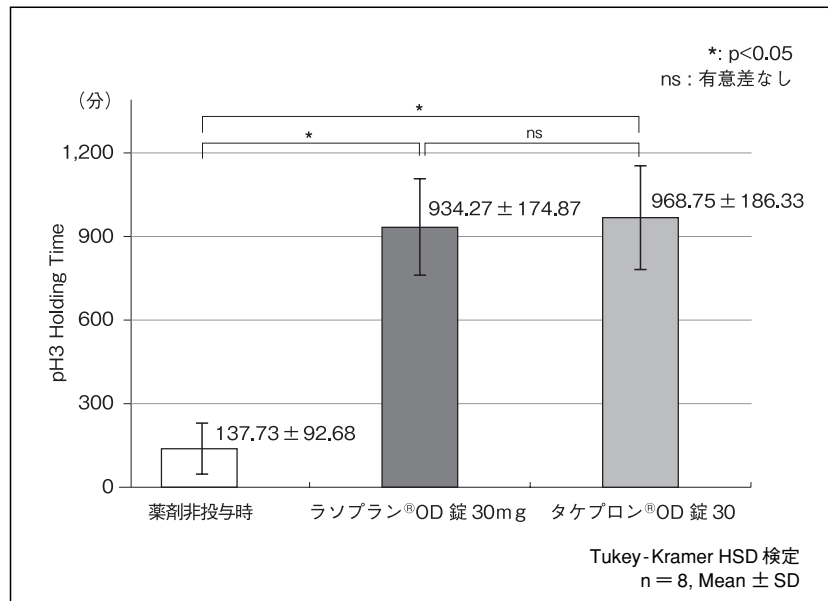


図5 pH 3 Holding Time

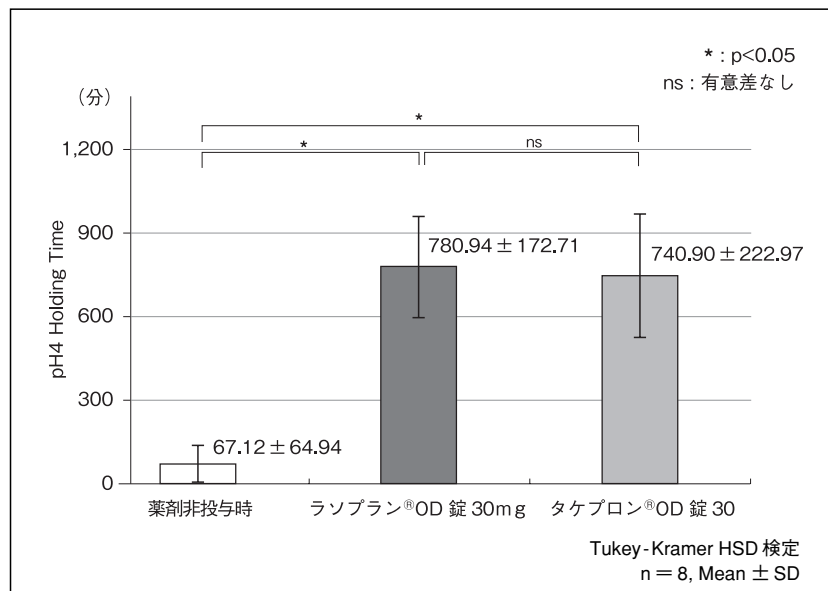


図6 pH 4 Holding Time

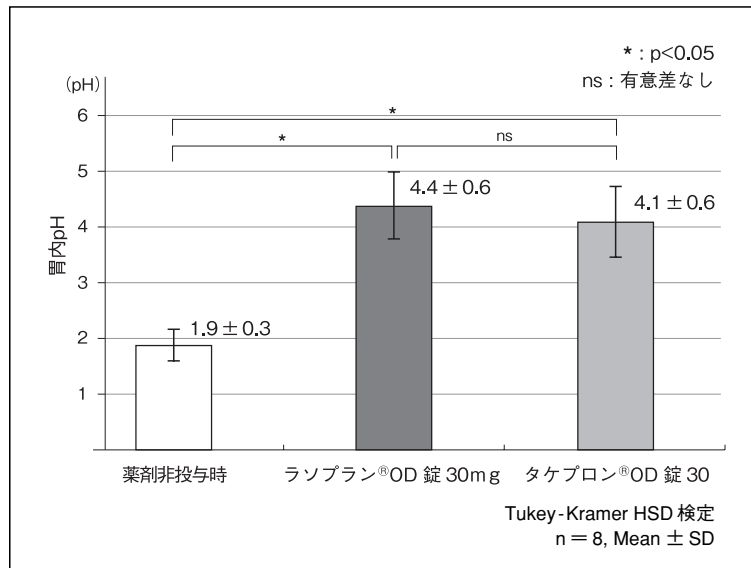


図7 平均胃内 pH

本試験においては、この事象に由来する被験者ごとのバイアスを避けるために前観察期を設定し、タケプロン®OD錠 30 1錠を1日1回3日間投与した。その後、11日間の休薬期間をおき、ラソプラゾール®OD錠 30mg およびタケプロン®OD錠 30を3日間連続経口投与し、投薬後3日目の服薬直後から24時間の胃内 pH モニタリングを行った。

胃酸分泌動態の指標である平均胃内 pH および pH 3 Holding Time ならびに pH 4 Holding Time は、いずれもラソプラゾール®OD錠 30mg およびタケプロン®OD錠 30投与後に、薬剤非投与時に比べて有意に上昇しており、両薬剤による胃酸分泌の抑制が認められた。また、両薬剤の胃酸分泌抑制効果には有意な差は認められなかった。

安全性については、全試験期間を通して有害事象は認められず、問題はなかった。

以上より、ラソプラゾール®OD錠 30mg とタケプロン®OD錠 30は、臨床的に同等の胃酸分泌抑制効果を有することが示唆された。

文献

- 1) Shin JM, Munson K, Vagin O, et al : The gastric HK-ATPase : structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch* 457 : 609 – 622, 2009
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン [平成9年12月22日付医薬審発第487号 (平成13年5月31日付医薬審発第786号一部改正, 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正)]
- 3) 高野和彦, 他 : ラソプラゾール®OD錠 30mg (ランソプラゾール製剤) の健康成人における生物学的同等性試験. *医学と薬学* 61 : 355 – 366, 2009
- 4) Katsuki H, Nakamura C, Arimori K, et al : Genetic polymorphism of CYP2C19 and lansoprazole pharmacokinetics in Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 52 : 391 – 396, 1997
- 5) Kinoshita Y, Adachi K, Fujishiro H : Therapeutic approaches to reflux disease, focusing on acid secretion. *J Gastroenterol* 38 (Suppl. 15) : 13 – 19, 2003
- 6) Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, et al : Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 39 : 649 – 653, 1996
- 7) Gillen D, McColl KE : Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15 : 487 – 495, 2001
- 8) Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ : Systematic review : Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 25 : 39 – 46, 2007