



Title	ポノプラザン隔日投与による逆流性食道炎維持療法の有効性に関する研究 多施設共同医師主導前向きランダム化クロスオーバー試験
Author(s)	松田, 宗一郎
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15649号
Issue Date	2023-09-25
DOI	10.14943/doctoral.k15649
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/90974
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 :
File Information	MATSUDA_Soichiro.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

ボノプラザン隔日投与による逆流性食道炎維持療法の有効性に関する研究
多施設共同医師主導前向きランダム化クロスオーバー試験

(A Study for Every Second day Administration of Vonoprazan for Maintenance
Treatment of Erosive GERD: A Multicenter Randomized Cross-over Study)

2023 年 9 月

北海道大学

松田 宗一郎

学位論文

ボノプラザン隔日投与による逆流性食道炎維持療法の有効性に関する研究
多施設共同医師主導前向きランダム化クロスオーバー試験

(A Study for Every Second day Administration of Vonoprazan for Maintenance
Treatment of Erosive GERD: A Multicenter Randomized Cross-over Study)

2023年9月

北海道大学

松田 宗一郎

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	6
緒言	7
方法	1 4
結果	2 5
考察	4 1
結論	4 5
謝辞	4 6
利益相反	4 7
引用文献	4 8

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に投稿され、採択された。

1. Soichiro Matsuda, Mototsugu Kato, Yuko Sakakibara, Hiroshige Hamada, Yoshihiro Sasaki, Hideki Mori, Yuichiro Hirai, Syuji Inoue, Tatsuya Toyokawa, Takashi Kagaya, Toshio Kuwai, Naoki Esaka, Haruhiro Yamashita, Noriko Watanabe, Mio Matsumoto, Hiroyuki Fujii, Mamiko Demura, Kimitoshi Kubo, Katsuhiko Mabe, and Naohiko Harada

A Study for Every Second day Administration of Vonoprazan for Maintenance Treatment of Erosive GERD(ESD von GERD): A Multicenter Randomized Cross-over Study

Journal of Gastroenterology, Volume 57 issues 3 • 133-143pages, (2022)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Soichiro Matsuda, Mototsugu Kato, Yuko Sakakibara, Hiroshige Hamada, Yoshihiro Sasaki, Hideki Mori, Yuichiro Hirai, Syuji Inoue, Tatsuya Toyokawa, Takashi Kagaya, Toshio Kuwai, Naoki Esaka, Haruhiro Yamashita, Noriko Watanabe, Mio Matsumoto, Hiroyuki Fujii, Mamiko Demura, Kimitoshi Kubo, Katsuhiko Mabe, and Naohiko Harada

A Study for Every Second day Administration of Vonoprazan for Maintenance Treatment of Erosive GERD(ESD von GERD): A Multicenter Randomized Cross-over Study

American College of Gastroenterology 2020, 2020年10月20日～25日・アメリカ/オレゴン

要旨

【背景と目的】

胃食道逆流症 (Gastro Esophageal Reflux Disease) は、胃内容物の逆流による胸やけや胃酸の逆流などの症状を引き起こす疾患で、日本では罹患率が年々増加している。GERD の治療と再発防止のための維持治療として、プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump inhibitor:PPI) を一般的に用いる (Yasuhiko A et al., 2009)。2015 年、PPI よりも強力で安定した酸抑制効果を発揮するカリウム拮抗型アシッドブロッカー (Potassium-competitive acid blocker:P-CAB) が日本で発売された (Katsuhiko I et al., 2015)。P-CAB は、その薬理作用により、PPI に比べて強い酸分泌抑制効果を有し、しかも投与直後から最大に近い制酸効果を示し、投与中止後も制酸効果が数日間持続するという特徴がある (Jenkins H et al., 2015; Sakurai Y et al., 2015; Miyamoto S et al., 2019)。したがって、P-CAB の単回投与は、PPI の 2 回投与に比べて有意な酸抑制効果を示し、PPI 耐性 GERD に対する有効性が確認されている (Oshima T et al., 2019; Ashida K et al., 2015; Ashida K et al., 2016)。GERD の治療において、再発を防ぐために PPI による維持療法が必要である。GERD の維持療法として、PPI の持続投与、間欠投与、不連続 (オンデマンド) 投与がある (Xiao Y et al., 2020)。また、GERD 診療ガイドライン 2019 では、GERD 全体の 90% を占める軽度の逆流性食道炎に対する維持療法では、症状のコントロールが可能な場合は薬物投与を最小限に抑えるステップダウン療法が推奨されている (Yasuhiko A et al., 2009)。連日投与で症状が抑えられた場合は、次のステップとして半量投与またはオンデマンド療法を行うのが一般的である。P-CAB の薬理特性から、P-CAB の連日投与と隔日投与で制酸効果に大きな差はないと推定される。一方、PPI は効果発現が遅く、1 日 1 回服用しても 4~5 日後に最大の制酸効果が得られるため、PPI の隔日投与では制酸効果が十分に得られないと考えられる。PPI の投与中止により症状の再発が起こりやすい再発性 GERD では、GERD 維持療法としての PPI の継続投与から、ステップダウン療法としての減量、間欠投与、オンデマンド投与への移行が困難であり、この場合にも P-CAB の隔日投与が期待できる。しかしながら GERD の維持療法において PPI と P-CAB の隔日投与の有用性を比較した研究はなく、P-CAB と PPI の維持療法を比較した研究では新薬申請の臨床試験の結果しかない (Ashida K et al., 2015)。

【対象と方法】

本研究は、多施設共同前向き、オープンラベル、2期間のクロスオーバーによる介入研究である。2017年12月から2019年5月にかけて、日本国内の16の医療機関で逆流性食道炎の維持治療を受けている患者で、モントリオールの定義(Vakil N et al., 2006)に従って内視鏡検査により逆流性食道炎と診断され、PPIを使用した初期治療で症状が改善し、その後PPIの連日投与を受けている患者を対象とした。すでにP-CABが投与されている患者やPPI連日投与で抵抗性の病変を有する患者は除外とした。

研究対象者は無作為に、P-CAB(ボノプラザン[®])先行内服群であるVP-LZ群、PPI(ランソプラゾール[®])先行内服群であるLZ-VP群の2つのグループに分けた。VP-LZ群では試験開始から4週間ボノプラザン10mgを1日おきに内服し、休薬期間をおかず5週目から8週までランソプラゾール15mgを1日おきに内服した。LZ-VP群では逆に4週までランソプラゾール15mgを、5週目から8週までボノプラザン10mgを1日おきに内服した。

試験期間の8週間、本研究で独自に考案したGERDの主要症状である胸焼け、胃食道逆流症状に対し4段階(1:なし、2:わずか、3:時々、4:頻繁)の評価を毎日記録した。先行研究、GERD治療ガイドラインに則し、症状の有無に対し7日のうち6日以上「1:なし」を記入した患者を「無症状」、それ以外を「有症状」と定義した。

2つのグループから、ボノプラザン内服中(VP-LZ群の試験開始から4週間とLZ-VP群の5週目から8週まで)の無症状患者と有症状患者を、ランソプラゾール内服中(LZ-VP群の試験開始から4週間とVP-LZ群の5週目から8週までの)の無症状患者と有症状患者をカウントし、ペアデータの2×2の表として提示し、McNemar検定を使用して分析し、これを主要評価項目とした。

副次評価項目として、7日のうち6日以上「1:なし」、「2:わずか」のどちらかのみを記入した患者を「コントロール良好者」、それ以外を「コントロール不良者」と定義し、McNemar検定を使用して分析した。また、7日ごとのコントロール良好者の割合を測定した。その他に、週ごとの連続6日間「1:なし」、「2:わずか」のみを記入した患者の割合、「3:時々」、「4:頻繁」を記入した数が2度未満の患者の割合を比較し、4週目終了時と、8週目終了時に有意水準0.05の両側代替法に対し、Fisherの確率検定を使用し分析した。

【結果】

122 人の患者が 8 週間の研究期間中に登録され、63 人および 59 人の患者が無作為にそれぞれ VP-LZ および LZ-VP グループに割り当てられた。登録時の特性、胸やけの症状、PPI の投薬期間、服用した PPI の種類などのパラメータにおいて、2 つのグループ間に違いはなかった。主要評価項目については、患者の 59.8% (67/112) および 54.5% (61/112) がそれぞれボノプラザンおよびランソプラゾールの投与中に無症候性であり、対データの McNemar 検定で 2 つのグループ間に有意差を認めなかった。(P = 0.239)。しかし、患者の 93.6% (105/112) と 82.1% (92/112) は、それぞれボノプラザンとランソプラゾールの投与によって症状コントロールが良好であり、対データの McNemar 検定で 2 つのグループ間に有意差を示した (P = 0.003)。

【考察】

本研究では、逆流性食道炎の維持治療としてのボノプラザンとランソプラゾールの隔日投与の効果と比較し、個々の症状日誌、FSSG および GSRS を用いて評価した。

GERD の治療は、患者の自覚症状により決定される (Katsuhiko I et al., 2015)。この研究では、胸やけや胃酸逆流症状のある逆流性食道炎の維持療法として、ボノプラザン隔日投与がランソプラゾール隔日投与より有効である可能性が示唆された。

症状日記では、ボノプラザン投与によって GERD 症状スコアが優位に改善された。本邦では、逆流性食道炎の維持療法中に症状が十分に抑制され症状の再発を認めない場合、PPI 投与間隔を漸減する試みがなされてきたが、これはまだ十分な効果が認められていない (de Varannes SB et al., 2010)。

症状スコアの分析により、ボノプラザンを隔日投与すると、PPI を連日投与された患者の GERD 症状が有意差を持って減少した。したがって、ボノプラザン隔日投与は、逆流性食道炎の代替維持療法として提案されうる。

ボノプラザンは、摂取後に胃でイオン化され活性化される。対照的に、PPI は経口投与後に腸に吸収され、壁細胞の分泌細管で酸の暴露を受けて活性化する。しかし、活性化されたランソプラゾールは胃酸で不安定であるため、数時間で消失するが、一方、ボノプラザンは酸に長時間安定である (Kromer W et al., 1998; Hori Y et al., 2011)。従来の PPI では、7 日間連続投与すると 1 日目の胃内 pH がおよそ 3 に上昇するが、ボノプラザ

ンでは4以上に維持されており(Iwakiri K et al., 2016; Miyamoto S et al., 2019)、PPI を連日投与した場合とほぼ同じ酸分泌抑制の値となる。したがって、連日投与から隔日投与に移行する場合、PPI は隔日投与では十分な酸抑制を発揮しない可能性がある(Ono S et al., 2009)。一方で、ボノプラザンの隔日投与では胃酸抑制効果が維持される可能性が高いため、連日投与から隔日投与への移行は容易である。既存研究では、ボノプラザンの胃酸抑制効果は20mg を1回投与した場合、翌日まで持続する事が知られている(Miyamoto S et al., 2019)。

【結論】

本研究ではボノプラザンの隔日投与において、逆流性食道炎の維持療法として、PPI よりも効果的に患者の症状を軽減できる可能性が示唆された。さらに、ボノプラザンの隔日投与は医療経済的に有利な維持療法となる可能性がある。一方で、その長期投与についてはさらなる研究が必要となる。

略 語 表

本文中および図表に記載した略語は以下のとおりである。

ATP	Adenosine triphosphate
BMI	Body mass index
CYP2C19	Cytochrome P450 2C19
FSSG	Frequency Scale for the Symptoms of GERD
GER	Gastroesophageal Reflux
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
H. pylori	Helicobacter pylori
LES	Lower esophageal sphincter
PPI	Proton pump inhibitor
PS	Performance status
P-CAB	Potassium-competitive acid blocker
QOL	Quality of life

緒 言

胃食道逆流症（Gastroesophageal Reflux Disease:GERD）は食道括約筋の機能不全、肥満、妊娠、アルコール、食道ヘルニアなど諸所の原因で胃酸や胆汁が食道に逆流（胃食道逆流：Gastroesophageal Reflux:GER）し、炎症を引き起こす疾患である。逆流性食道炎は GERD の中で内視鏡的に粘膜障害を認めたものを指す。

現在、逆流性食道炎の世界的な有病率は 8～33%（Shin JM et al., 2011）と推定されており、本邦においても 1970 年以降 1990 年代後半より逆流性食道炎有病率は著明に増加している。最近では緩やかな増加に留まっているのは、1970 年代と比較し 1990 年代では日本人の胃酸分泌能が亢進していたが、近年では変化が少ないこと、除菌療法の普及による *H. pylori* 感染率の低下、逆流性食道炎の疾患概念の社会への浸透などが要因といえる（図 1）。

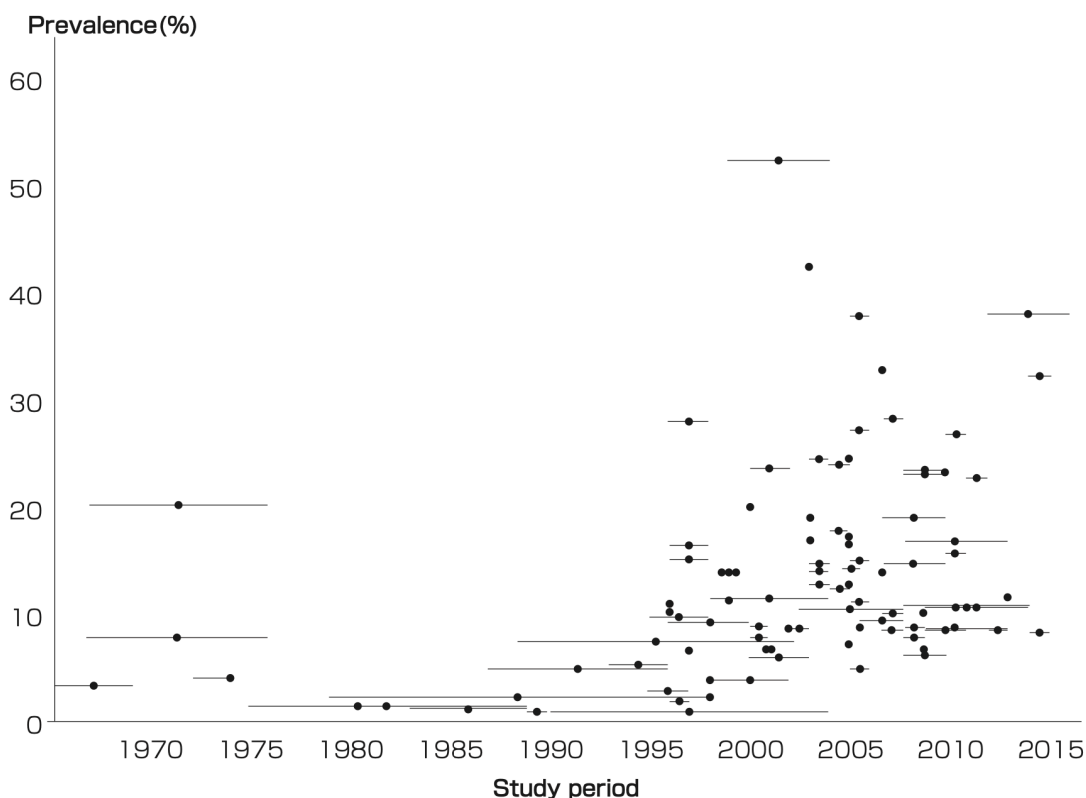


図 1：逆流性食道炎（GERD）有病率の年次推移

（令和 2 年（2020）人口動態統計月報年計（概数）の概況，厚生労働省より引用）

胃酸 GER は GERD の食道粘膜障害の主な原因となる。健常者と逆流性食道炎患者における食道 pH モニタリングの結果からは、逆流性食道炎患者の食道内の酸暴露時間 (pH4 未満の時間率) は健常者に比べ有意に延長している。また、食道粘膜障害が重症になるにつれ酸曝露時間が有意に延長するため、逆流性食道炎患者での食道粘膜障害の原因は食道内への過剰な酸曝露であることが判明している (Yasuhiko A et al., 2004)。一方で、食道内インピーダンス・pH 検査の開発によって、酸と酸以外の GER を高い感度で検出することが可能となり、これを用いた研究によって酸以外の GER も逆流性食道炎の原因となることが報告されている (Sifrim D et al., 2001)。

GER のメカニズムは一過性の下部食道括約筋 (LES) の弛緩、腹圧上昇、低 LES 圧の 3 つの機序により、胃内圧が食道内圧より高圧となり生じるものである。GER の原因は様々であり、例えば食事内容では、高脂肪食は十二指腸からのコレシストキニン分泌を増加させ一過性 LES 圧弛緩を生じること、過食による胃の進展刺激、食後すぐの就寝による体位変換、肥満、高齢による円背、骨粗鬆症による体幹の変形に伴う腹圧上昇や、高血圧に対するカルシウム拮抗薬など LES 圧を低下させる薬剤がある。また、激しい運動、ストレスの増加や睡眠時間の短縮に伴う中枢性の食道知覚過敏症が誘発因子として関与していることも報告されている (Katsunori I et al., 2016)。

GERD の臨床的な定型症状は 2 つあり、胸骨後部の焼ける様な感覚を示す「胸焼け」と、逆流した胃内容物が口腔内や下咽頭まで達することを認知する「逆流症状」であり、後者は呑酸とも呼ばれている。これらの症状は有病者の主観に基づくものであり、症状に対する理解は患者本人や生活環境、聴取する健常者、治療に携わる医療者間でも差が生じる。そのため、診療現場では単純に症状の有無を聴取するだけではなく、具体的な表現を交えた問診を必要とする (Yoshio H et al., 2006)。現在まで各国で様々な問診票が開発されており、GERD の初期診断や治療効果判定として本邦で主に使用されている評価方法は後述する Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG), Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) がある。

GERD の診断として現在最も感度、特異度が高いのは食道内インピーダンス・pH 検査であるが、検査にかかる時間や試薬のコストの問題などから広く普及していない。実臨床では上部消化管内視鏡検査でのロサンゼルス分類 (Armstrong D et al., 1996) が広く使用されている。内視鏡的に観察される明らかな粘膜障害の広がり程度で Grade 分類され、客観性が高く有用であるとされている。本邦では欧米と比較し軽症逆流性食道炎が多く、ロ

サンゼルス分類に色調変化型(Grade M)を採用した改訂ロサンゼルス分類(Hoshihara Y et al., 1996)の利用や、食道インピーダンス・pH検査を用いて粘膜所見を伴わないGERDの診断を行なっている。

以上より、GERDは現在も罹患率は6.5～26.4%程度であり(Fujiwara Y et al., 2017)、病理学的、生理学的、あるいは症候学的な視点を総合して診断し、治療が行われている疾患である。

GERDの治療目標は、症状のコントロールによるQOLの改善、合併症の予防である。QOLの1週間に1度以上の症状発現はQOLを低下させるが、薬効の発現により症状が速やかに消失するならば、QOLの改善が期待できる。

現在、GERDの治療として基本は生活習慣の改善、重症の場合は外科的治療を考慮されるが、治療薬としての第一選択薬はカルシウムイオン競合型アシッドブロッカー(Potassium-competitive acid blocker)であり、軽症で効果が期待される場合はプロトンポンプインヒビター(Proton pump inhibitor)が用いられる。GERDの治療と維持は、標準量のPPI投与により80-90%で可能であり、H2受容体拮抗薬投与の場合その効果は40-70%である。(Jones MP, 2002; Richer JE, 1997; Tochikazu S et al., 2000; Mitsuo E et al., 1999)

図2に2021年の本邦におけるGERDの内科的治療指針を示す。重症GERDに対する維持療法はボノプラザンを開始した後に維持療法としてボノプラザンを投与、維持療法が良好である場合には改善効果を維持するPPI治療を含めた最低用量の酸分泌抑制薬への移行が推奨されている。軽症GERDでは初期治療としてPPIもしくはボノプラザンを選択し、改善を認めたのちに改善効果を維持する最低用量でのPPIを含めた酸分泌抑制薬への移行が推奨されている。

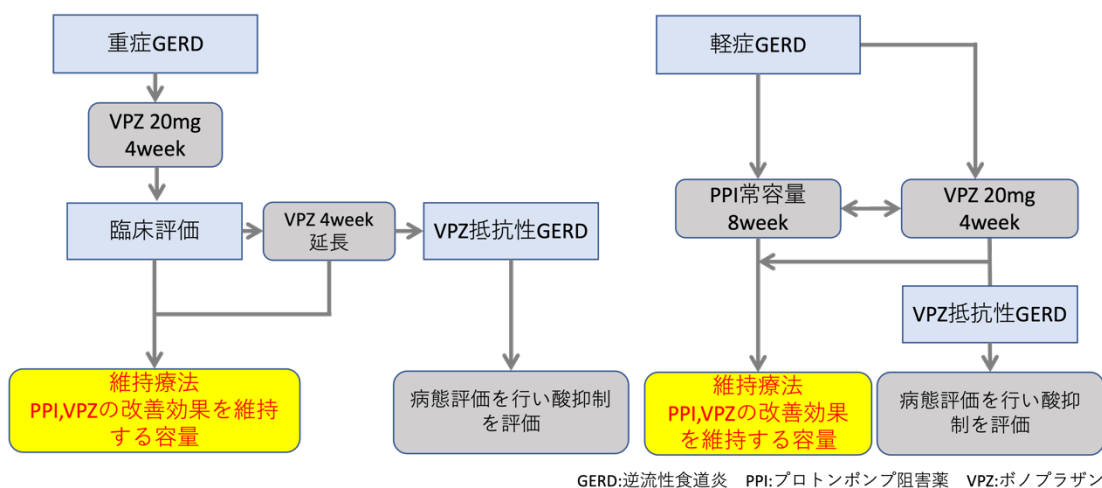


図 2 : 本邦における GERD の内科的治療指針 2021 年
 (Evidence-based Clinical Practice Guidelines for GERD 2021(3rd Edition)を参照し、作成)

ボノプラザンは 2015 年本邦より発売された内服薬である。PPI はプロトンポンプの α サブユニットのシステイン SH 基に共有結合し活性を失わせることで胃酸の分泌を抑制するが、P-CAB はアルファサブユニットのカリウム近傍に競合結合することによりプロトンとカリウムイオンの交換を阻止して酸分泌を抑制する(図 3)。イオン化し活性化したボノプラザンは酸に安定しているため分解が遅く、胃に集積することが知られている。

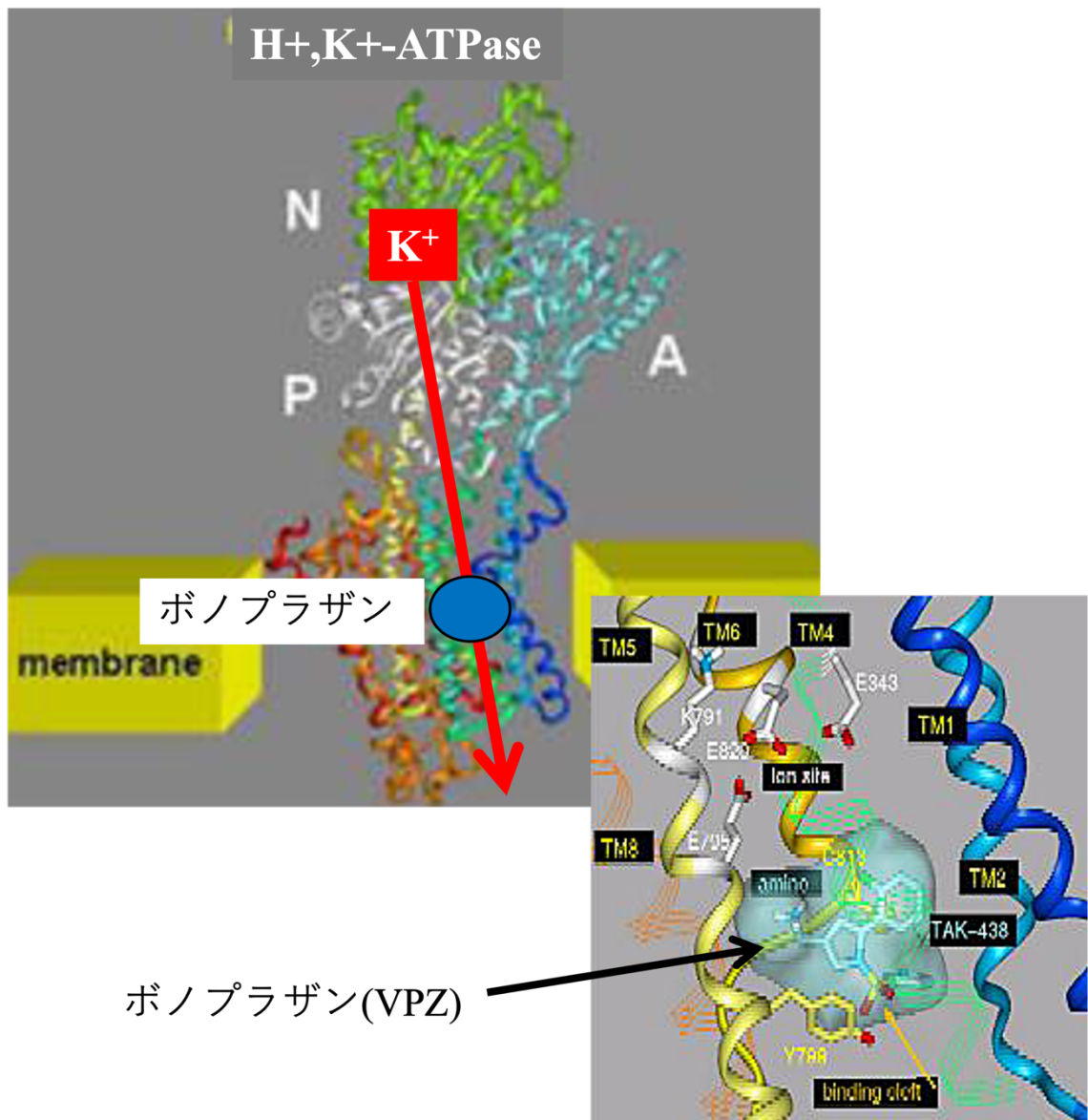


図3 ボノプラザンの作用機序
 A:Aドメイン, P:Pドメイン, N:Nドメイン (Yasuyoshi A et al., 2015より引用、改変)

PPIはプロドラックとして内服し、腸管に吸収されたのち壁細胞の小胞体内で胃酸と反応して活性体となる。活性体となったPPIは活動中のプロトンポンプと非可逆的に共有結合し、プロトンポンプを抑制する。しかし酸に不安定であることから胃内での半減期は約2時間である。従って、新たな酸分泌刺激があり、リソソーム上に休止していたプロトンポンプが新たに活動したり、プロトンポンプの新生があると酸分泌が十分に抑制できない可能性がある。

一方、P-CAB は内服後、胃内でイオン化し、酸性条件下で化学的に安定しており、かつ水溶性が高いため、壁細胞内に長く存在することができる。

また、酸分泌刺激が新たに加わった場合でも小胞内に留まっている活性体の P-CAB は活動を始めるプロトンポンプにも反応し、胃酸を抑制することが知られている。そのため胃酸分泌抑制に関して P-CAB は PPI と比べ、効果発現が早く、胃酸分泌が抑制される時間が長い (図 4)。

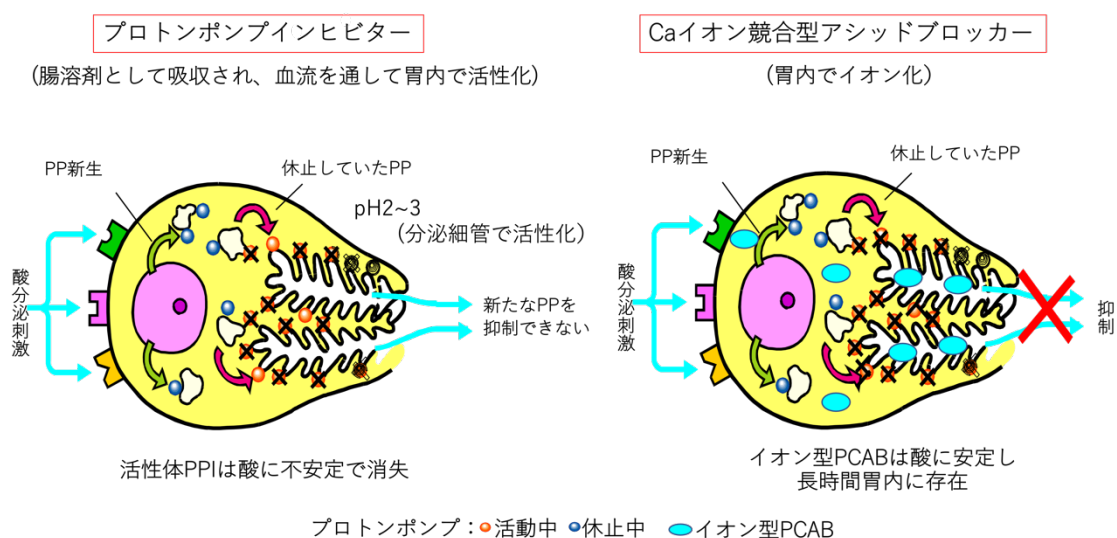


図 4 PPI と P-CAB の薬理動態

したがって、P-CAB は日本で GERD 治療のための PPI の代替として現在使用されている。P-CAB は、投与直後に胃酸抑制の最大の薬理学的効果を発揮し、先行研究により投与停止後少なくとも 2 日間持続することが知られている (Sakurai Y et al., 2015; Miyamoto S et al., 2019)。

P-CAB は、粘膜治癒や GERD 症状の消失が速く有効性が高いと考えられる (Oshima T et al., 2019; Ashida K et al., 2015; Ashida K et al., 2016)。P-CAB 内服治療は、2 倍高用量の PPI の投与よりも有意な酸抑制効果を示し (Xiao Y et al., 2020)、PPI 耐性 GERD に対する有効性が確認されている (Hoshino S et al., 2017; Iwakiri K et al., 2017)。日本における GERD の診療ガイドラインでは、軽度の GERD の QOL を維持するために症状をコントロールできる場合は、投与量を最小限に抑えるステップダウン療法が推奨されている (Iwakiri K et al., 2016)。

GERD の維持治療は、PPI の継続的、断続的、および非継続的（オンデマンド）投与の 3 種類が認められている (de Varannes SB et al., 2010)。PPI による維持療法は、逆流性食道炎の初期治療後によく認められる GERD 症状の再発を防ぐために必要とされる。毎日の治療で症状が軽減する場合、次のステップは、1 日あたりの用量の半量を投与するか、断続的な治療またはオンデマンド治療が推奨されている。

PPI 内服では酸抑制効果が最大になるには投与後 4~5 日であるため、PPI を 2 日に 1 回投与しても、十分な酸抑制が得られない可能性がある (Sakurai Y et al., 2015; Ono S et al., 2009)。

一方、P-CAB の薬理学的特性は、1 日 1 回服用した場合と 2 日に 1 回服用した場合の間に酸抑制効果に大きな違いがないことが示唆されている (Miyamoto S et al., 2018)。したがって、ボノプラザンは PPI よりも断続的な治療に有用であると考えられ、2 日に 1 回投与を行うことで医療経済的なメリットが得られると考えられる (Umezawa M et al., 2018; Hoshikawa Y et al., 2019)。

GERD の維持療法において、PPI と P-CAB の隔日投与の有効性を比較した研究は現在までない。以上より、隔日で両方の薬剤を投与するクロスオーバー研究として、有効性の違いを明らかにし、検討することを目的とした。

研 究 方 法

1. 研究の種類・デザイン

研究対象者から取得される侵襲なく収集した診療情報を用いた多施設共同前向き、オープンラベル、ランダム化クロスオーバー観察研究

2. 対象となる患者

① 対象者

2017年12月から2019年5月にかけて、日本国内の16の医療機関で、モントリオールの定義(Vakil N. et al., 2006)に従って内視鏡検査によって逆流性食道炎と診断され、初期治療にて症状が改善し、連日のPPI投与を受けている患者を対象とした。

② 選択規準

本研究の対象は、登録時に以下の規準をすべて満たす症例とした。なお、性別は問わない。

- A) 内視鏡検査でロサンゼルス分類の Grade A から D までの症例
- B) A) で診断された逆流性食道炎で PPI 連日投与を行っている症例
- C) 登録時の年齢が 20 歳以上
- D) 研究参加について、患者本人から文書による同意が得られた症例

③ 除外規準

登録時に以下の基準に該当する症例は本研究の対象から除外した。

- A) すでに Vonoprazan による治療を行なっている症例
- B) PPI による維持療法が無効である症例
- C) 胃、あるいは食道に外科的手術が行われたことのある症例
- D) 内服コンプライアンスが悪く、症状日誌の記録が困難であると考えられる症例
- E) Lansoprazole または Vonoprazan に対するアレルギーや過敏症を有する症例
- F) 心不全、腎不全などの重篤な合併症を有する症例
- G) 妊娠中、授乳中、または妊娠している可能性がある女性
- H) 抗うつ薬、抗血小板薬、抗凝固薬、抗真菌薬など CYP2C19 に影響のある薬剤を投与されている症例
- I) 担当医が本研究への参加が不相当と判断した症例

3. 観察及び測定項目とその実施方法

症例登録後、対象患者を乱数表に従ってランダムに2グループで割り当てた。合計56日の試験期間中に、GERDによる症状と臨床情報を本研究独自の症状日誌やFSSG、GSRs、および血液検査を用いて前向きに収集した。

治験薬は2種類とし、P-CABとしてボノプラザン:タケキャブ錠[®]10mg(武田薬品工業)とPPIとしてランソプラゾール:タケプロン[®](武田薬品工業)を、それぞれ隔日に経口投与を行うものとした。タケキャブ錠[®]10mgを隔日経口投与し、28日間で14回投与とし、行なった。また、タケプロン[®]15mgまたは同剤の後発品を隔日経口投与し、28日間で14回経口投与した。

ボノプラザン先行投与群、すなわち試験期間の1日目から28日目までボノプラザン10mgを隔日投与し、29日目から56日目までランソプラゾール15mgを隔日投与した群をVP-LZ群と定義した。逆にランソプラゾール先行投与群、すなわち試験期間の1日目から28日目までランソプラゾール15mgを隔日投与し、29日目から56日目までボノプラザン10mgを隔日投与した群をLZ-VP群と定義しそれぞれの群を比較検討した。

試験治療の変更基準として治療期間中に症状が再発した場合は、休薬日とすべき日に症状に応じて初回割当てと同じ薬剤を同量投与するものとした。

① 観察項目

【登録前観察・検査・調査項目】

- 生年月日、身長、体重、性別、BMI、同意取得年月日
- 喫煙歴、飲酒歴
- 食道裂孔ヘルニアの有無、その程度(軽度、中等度、高度)
- 逆流性食道炎のロサンゼルス分類(A、B、C、D)
- PPIによる連日内服期間(3ヶ月以内、3ヶ月~1年、1年以上)
- 連日内服しているPPIの内服容量(半量、通常容量、倍量)
- 連日内服しているPPIの薬剤名(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール)
- その他下痢、嘔吐、などの消化器症状

【検査項目】

試験期間の8週間、本研究で独自に考案したGERDの主要症状である胸焼け、胃食道逆流症状に対し4段階(1:なし、2:わずか、3:時々、4:頻繁)の

評価を毎日記録した。先行研究、GERD 治療ガイドラインに則し、症状の有無に対し7日のうち6日以上1:なしを記入した患者を「無症状」、それ以外を「有症状」と定義した。

7日のうち6日以上「1:なし」、「2:わずか」のどちらかのみを記入した患者を「コントロール良好者」、それ以外を「コントロール不良者」と定義した。また、7日ごとのコントロール良好者の割合を測定した。その他に、週ごとの連続6日間「1:なし」、「2:わずか」のみを記入した患者の割合、「3:時々」、「4:頻繁」を記入した数が2度未満の患者の割合を計測した。

主要評価項目:無症状者の割合

副次評価項目:胸焼け、胃食道逆流症状、FSSG、GSRsを用いたGERD症状の抑制効果

- コントロール良好者の割合
- 1週おきに計測した無症状者の割合
- 1週おきに計測した良好コントロール者の割合
- 血清ガストリン値の開始時、4週目、8週目ごとの比較検討
- P-CAB隔日投与の安全性とコスト削減効果
- 隔日投与のコンプライアンス
- 男女別、年齢別、BMI、ヘルニアの有無、初期内視鏡でのロサンゼルス分類に準じた無症候者、コントロール良好者の割合

【観察終了時もしくは研究中止時に検査・観察を行う項目】

- 有害事象の有無とその内容
- その他下痢、嘔吐、など消化器症状
- 隔日投与経過:投与量、減量、休止、中止、治療内容の変更の有無と理由

【そのほか観察期間中の受診時の検査・観察項目】

- 隔日投与経過:患者の自己申告による投与量、減量、休止、中止、治療内容の変更の有無と理由

② 症状評価方法

被験者が8週間(56日)症状を記録するための、本研究独自の日誌を作成した(図5)。被験者は4点満点とし、「1:なし」、「2:わずか」、「3:時々」、「4:頻繁」でスコア化された経口投与後の胸焼け症状および胃酸

逆流症状を登録日より56日間に渡り記録した。記録用紙の上部に内服開始からの経過日、内服の有無（○、X）を記入する欄を設け、その下に胸焼け症状、胃酸逆流症状の程度に応じてチェックを記入するものとした。この症状日誌に基づき、無症状者の割合を比較検討し、薬剤効果の指標とした。患者アンケートを用いて「Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG)」(図6)と「Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)」(図7)に従い評価を行った。

Dose check (内服チェック)		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
		○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptom check (胸焼け)	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptom check (胃酸逆流)	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		15日目	16日目	17日目	18日目	19日目	20日目	21日目	22日目	23日目	24日目	25日目	26日目	27日目	28日目
		○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	×
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

図5 研究のため作成した症状日誌

○は内服日、Xは内服しない日として患者によりチェックを行なった。

改訂 **F** FSSG (Frequency Scale for the Symptoms of GERD) スケール問診票 記入日：平成 年 月 日

お名前 (ID:) 歳 男・女

※あなたは以下にあげる症状がありますか？
ありましたら、その程度を記入欄の数字(スケール)に○を付けてお答え下さい。

質問	記入欄				
	ない	まれに	時々	しばしば	いつも
1 胸やけがしますか？	0	1	2	3	4
2 おなかがはるがありますか？	0	1	2	3	4
3 食事をした後に胃が重苦しい(もたれる)ことがありますか？	0	1	2	3	4
4 思わず手のひらで胸をこすってしまうことがありますか？	0	1	2	3	4
5 食べたあと気持ちが悪くなる場合がありますか？	0	1	2	3	4
6 食後に胸やけがおこりますか？	0	1	2	3	4
7 喉(のど)の違和感(ヒリヒリなど)がありますか？	0	1	2	3	4
8 食事の途中で満腹になってしまいますか？	0	1	2	3	4
9 ものを飲み込むと、つかえることがありますか？	0	1	2	3	4
10 苦い水(胃酸)が上がってくる場合がありますか？	0	1	2	3	4
11 ゲップがよくでますか？	0	1	2	3	4
12 前かがみをすると胸やけがしますか？	0	1	2	3	4
13 食後にみぞおちが痛みますか？	0	1	2	3	4
14 空腹時にみぞおちが痛みますか？	0	1	2	3	4

GERD症状 = 点 合計点数 + + +

FD症状 = 点 総合計点数 =

その他、何か気になる症状があればご遠慮なくご記入ください。

図6 Frequency Scale for the Symptoms of GERD(FSSG)
(Kusano M, et al. J Gastroenterol. 2004より引用、改変)

問診票

お名前		歳	記入日:平成 年 月 日
	ID:	男・女	

始める前に必ずお読みください。

このアンケートでは、あなたの過去1週間の体調について質問しています。質問毎にご自分の状態に最もよくあてはまる答えを1つだけえらび、1~7の数字に○印をつけてください。

過去1週間のうち	記入欄						
	ぜんぜん 困らな かった	あまり 困らな かった	少し 困った	中くらい に困った	かなり 困った	たいへん 困った	がまん できない くらい 困った
1 胃が痛くて困ったことがありましたか？ (胃の痛みには、胃のあらゆる種類の痛みがふくまれます)	1	2	3	4	5	6	7
2 胸やけがして困ったことはありませんか？ (胸やけとは、チクチクするようなあるいは焼けつくような胸部の不快感をさします)	1	2	3	4	5	6	7
3 胃酸の逆流のために困ったことはありませんか？ (胃酸の逆流とは、少量の胃酸が胃からのどに上がってくる感じをさします)	1	2	3	4	5	6	7
4 空腹時に胃が痛くて困ったことはありませんか？ (この場合の空腹感とは、間食したいというような気持ちを起こさせる感じをさします)	1	2	3	4	5	6	7
5 はき気がして困ったことはありませんか？ (はき気とは、場合によってはゲーゲーしたり、実際にはいてしまうほどの胸の気持ちの悪さをさします)	1	2	3	4	5	6	7
6 胃もたれで困ったことはありませんか？ (胃もたれとは、胃を重く感じたり、食べたものが長く胃に残っている感じをさします)	1	2	3	4	5	6	7
7 胃の膨満感のために困ったことはありませんか？ (胃の膨満感とは、胃にガスがたまってはっている感じをさします)	1	2	3	4	5	6	7
8 食べてもすぐにお腹が一杯になり困ったことはありませんか？ (すぐにお腹が一杯になるとは、いつもの量をの食事を食べ終えることが出来ない状態をさします)	1	2	3	4	5	6	7

過去1週間のうち	記入欄						
	ぜんぜん 困らな かった	あまり 困らな かった	少し 困った	中くらい に困った	かなり 困った	たいへん 困った	がまん できない くらい 困った
9 おなかが鳴って困ったことはありましたか？ (おなかが鳴るとは、胃がごろごろと動いたり音をたてることをいいます)	1	2	3	4	5	6	7
10 げっぷがして困ったことはありましたか？ (げっぷとは、口から胃のガスが出ることをさします)	1	2	3	4	5	6	7
11 おならが出て困ったことはありましたか？ (おならとは、お尻から腸の空気やガスが出ることをさします)	1	2	3	4	5	6	7
12 便秘で困ったことはありましたか？ (便秘とは、便を出しきれない状態をさします)	1	2	3	4	5	6	7
13 下痢で困ったことはありましたか？ (下痢とは便通の回数が多すぎることをさします)	1	2	3	4	5	6	7
14 軟らかい便で困ったことはありましたか？ (もし硬い便と軟らかい便が交互にあるような場合、軟らかい便で困った程度についてだけをこたえてください)	1	2	3	4	5	6	7
15 硬い便で困ったことはありましたか？ (もし硬い便と軟らかい便が交互にあるような場合、硬い便で困った程度についてだけをこたえてください)	1	2	3	4	5	6	7
16 急な便意がして困ったことはありましたか？ (急な便意とは、しばしば便が出るのをがまんできないような場合をさします)	1	2	3	4	5	6	7
17 トイレに行った時完全に便が出しきれないという感じがして困ったことはありましたか？ (完全に便が出しきれない感じとは、便を出そうと努力したにもかかわらず、排便をしたいという感じがまだ残っていることをさします)	1	2	3	4	5	6	7

図7 Gastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS)
(Dimenas E et al. Scand J Gastroenterol. 1993 より引用、改変)

4. 統計解析

「サンプルサイズ」

P-CAB あるいは PPI の隔日投与について検討した先行研究はこれまでにない。従って、参考研究(Nagahara A et al., 2014)として、今回の研究に近い逆流性食道炎患者の維持療法において PPI 連日投与と PPI オンデマンド療法の比較試験を参考とした。4 週間の観察期間における逆流性食道炎症状について 6 日以上は無症状患者の割合は、それぞれ PPI 連日投与で約 80%と PPI オンデマンド療法で 50%であった。前述した PPI と P-CAB の隔日投与の酸分泌抑制効果の仮説から、PPI 連日投与と P-CAB 隔日投与の胃酸抑制効果にはそれほど大きな差がないと推測される。また、PPI 隔日投与とは PPI オンデマンド療法で一日おきに内服している状態であるが、参考研究では PPI オンデマンド療法の約 20%が連日投与に移行するため、PPI 隔日投与は PPI オンデマンド療法の酸分泌抑制効果に近いと推測できる。したがって、P-CAB 隔日投与例および PPI 隔日投与例では 4 週時点での無症状患者の割合はそれぞれ 80%および 50%と仮定し、4 週以降 4 週間のクロスオーバーではそれぞれ 50%および 80%であると仮定できる。P-CAB 隔日投与で無症状例を PPI 隔日投与に変更した場合、無症状患者の割合は 40%で、P-CAB 隔日投与での有症状例が PPI 隔日投与に変更した場合、無症状患者の割合は 10%と推測され、割合に 10%の幅を持たせると前者が 30~50%、後者が 0~20%と推測した。前者の割合が 40%、後者の割合が 10%の McNemer 検定を用いたサンプルサイズ計算では、 α 水準が 5%で検出力が 90%以上の必要患者数は合計 72 例であった。本研究は参考研究とは異なり、PPI 隔日投与例は PPI オンデマンド療法より症状に有効である場合を考慮して、前者の割合を 50%、後者の割合を 20%とした場合のサンプルサイズ計算では合計 84 例となる。本試験はクロスオーバー試験であるため、各群でのサンプル例は P-CAB 隔日投与と PPI 隔日投与の両方で評価されるためダブルにカウントされる。本研究では症状日誌を連日記入する必要があり、登録後の脱落者と不適格患者を考慮したこと、参考研究と実際の内服形態が異なることも検討し各群 60 例で合計 120 例を対象患者数と設定した。

全ての統計学的解析は、JMP 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。すべての p 値は p 値 < 0.05 を統計学的に有意であると判断した。

「解析セット」

- ・最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)は、研究プロトコルに除外基準を満たしている患者を除いた全登録症例で構成されている。主要評価項目分析と有効性分析は FAS で実施される。
- ・研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set:PPS)は、逆流性食道炎に対し連日 PPI 投与療法を継続しており、プロトコル違反がなかったすべての FAS 患者である。
- ・安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set:SAS)は、全登録例のうち、試験治療を施行されなかった症例を除いた集団である。SAS はすべての安全性分析に使用される。

「有効性分析」

- ・主要評価項目は試験薬投与2カ月目の無症状割合とする。無症状とは、日誌により1週間で6日以上症状がない場合とする。各投与薬剤の1日目から28日目の期間と、29日目から56日目の期間での無症状割合にて表を作成し、McNemar検定を行う。
- ・各群で投与前、ランソプラゾール 15mg 隔日投与期間、あるいはボノプラザン 10mg 隔日投与期間の 28 日目と 56 日目の無症状割合を算出し、2 群間で時期ごとに Fisher の直接確率検定を実施する。各週での無症状割合について比較検討を行う。
- ・各群でFSSGとGSRsの比較検討を行う。
- ・無症状患者の割合は、7 日ごとの各時点および群間ごとの記述統計を使用し、解析する。グループ間分析は、4 週間と 8 週間で Fisher の正確確率検定を使用して実行する。
- ・GERD の抑制効果については、FSSG と GSRs を各時点および治療群ごとの記述統計量を用いて評価する。
- ・血清ガストリン値を各群で試験開始時、28日後、56日後でt検定を用いて比較検討を行う。
- ・各群で重篤な有害事象に関して集計を行う。

5. 倫理的遵守事項

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正版）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して実施した。また、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を独立行政法人国立病院機構へ提出し、研究の実施に関して臨床試験中央審査委員会の承認を得て行われた（採択番号 H29-NH0(消化)-1）（試験登録番号：UMIN000030393）。また、PPI や P-CAB の隔日投与は保険外使用のため、2019年特定試験として再度倫理審査委員会で評価し、承認を得た。

研究実施に係る情報は、個人の特定を避けるために、氏名や住所等を別の管理番号(研究用 ID)に置き換えたうえで管理した。研究論文において情報所有者を判別できぬよう管理した。対応表は、研究責任者が厳重に保管し、共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この管理番号を使用した。

6. 研究実施期間

本研究は、以下の各期日を定めて実施した。

研究登録期間：2017年12月15日～2019年5月30日

追跡期間：最終症例登録日から2ヵ月

解析期間：2019年8月10日～2020年10月30日

総研究期間：2017年12月15日～2020年10月30日

7. 参加施設

本研究は、以下の医療機関と合同参加により実施した。

- ① 国立病院機構 函館病院 消化器内科
- ② 大阪医療センター 消化器内科
- ③ 東広島医療センター 消化器内科
- ④ 災害医療センター 消化器内科
- ⑤ 東京医療センター 消化器科
- ⑥ 高知医療センター 腫瘍内科
- ⑦ 福山医療センター 消化器内科
- ⑧ 金沢医療センター 消化器内科
- ⑨ 呉医療センター 消化器内科
- ⑩ 京都医療センター 消化器内科
- ⑪ 岡山医療センター 消化器内科
- ⑫ 三重中央医療センター 消化器内科
- ⑬ 北海道医療センター 消化器内科
- ⑭ 福岡東医療センター 消化器内科
- ⑮ 函館病院 臨床検査部
- ⑯ 九州医療センター 消化器内科

結 果

1. 患者背景

本研究には、2017年12月15日から2019年5月30日までの期間に合計122例が登録された。

無作為割り付けにて、VP-LZ群63例、LZ-VP群59例が評価対象となった。VP-LZ群では、2人の被験者がフォローアップ不可能となり、またランソプラゾール投与期間において胸やけの症状が悪化した1人の被験者が除外された。一方、LZ-VP群では、2人の被験者がフォローアップ不可能となり、また最初の期間において胸やけの症状が悪化した2人の患者が除外された。GERD症状が悪化した3人の患者は、全員がランソプラゾール投与期間中に研究から離脱となった。VP-LZ群では、70歳の女性はランソプラゾール投与の34日目に胸やけの悪化を自覚し、毎日のオメプラゾール内服に切り替えとなった。LZ-VP群では、79歳の男性が3日目から（ランソプラゾールを服用している間）胸やけの症状が悪化し、隔日投与での内服を継続して症状日記に記録することができなかった。また、もう1人の69歳の女性も同様の理由で研究が中断された。これら3人の患者は症状悪化により除外されたが、特筆すべき背景疾患はなかった。（図7）。

ベースラインの特徴、胸やけの症状、PPIの投薬期間、服用したPPIの種類など、2つのグループ間の背景には差はなかった（表1）。

本研究で作成し、使用した日誌には、ボノプラザンとランソプラゾールの摂取を示すチェックボックスがあり、これに基づいて服薬アドヒアランスを評価した。1週間あたりの平均経口投与回数は、VP-LZ群で 3.5 ± 0.32 回、LZ-VP群で 3.5 ± 0.60 回であったため、予定された投与はほぼ遵守された。VP-LZ群では、60人の患者のうち3人が追加の経口薬を内服した。ランソプラゾール期間中に2人の患者が7錠を服用し、1人の患者が各期間に1錠ずつ追加で2錠服用した。LZ-VP群では、55人の患者のうち4人が追加の経口薬を内服した。ランソプラゾール期間中に3名の患者がそれぞれ1錠、1錠、および8錠を服用し、ボノプラザン期間中に2名の患者がそれぞれ1錠、3錠を追加で服用した。

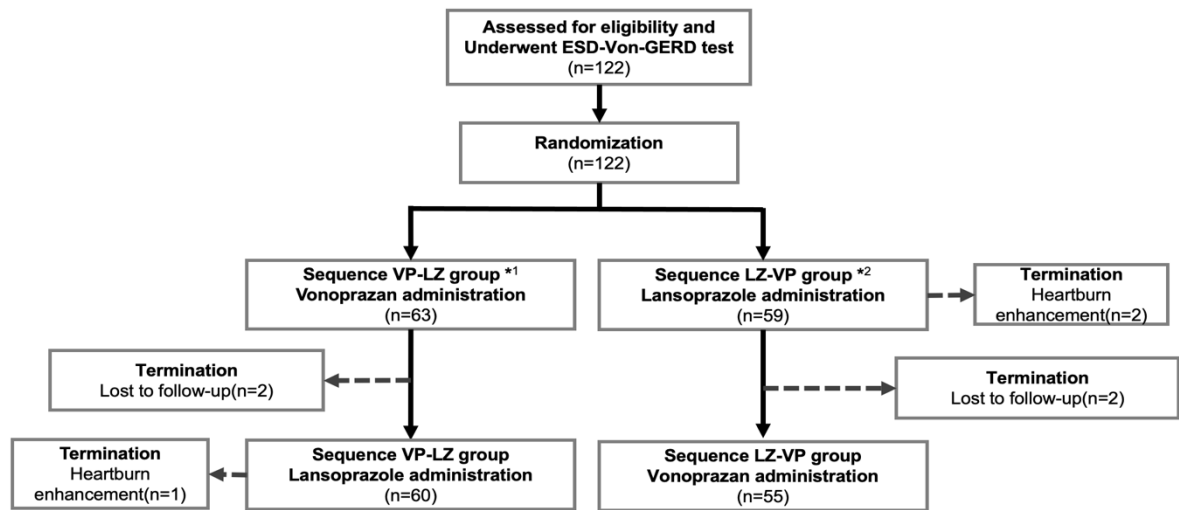


図 8：本研究における Study flow

*1: VP-LZ group: ボノプラザン 10mg/日を 1 日目から 28 日目まで、ランソプラゾール 15mg/日を 29 日目から 56 日目まで服用した群

*2: LZ-VP group: ランソプラゾール 15mg/日を 1 日目から 28 日目まで、ボノプラザンを 10mg/日を 29 日目から 56 日目まで服用した群

表 1 : 2 群の登録時患者背景

	VP-LZ group (n=63)	LZ-VP group (n=59)	<i>P value for interaction</i>
Age (year, mean±SD)	67.7±10.73	67.0±10.79	0.35
Range	41-86	43-85	0.48
Sex (male/female)	35/28	40/19	0.14
BMI (kg/m ² , mean±SD)	24.3±3.94	24.3±3.31	0.29
Range	15.8-36.4	16.3-34.5	0.46
Hiatal hernia			0.45
none	16 (25.4%)	20 (33.9%)	
mild	42 (66.7%)	32 (54.2%)	
middle-severe	5 (7.9%)	7 (11.9%)	
LA classification			0.24
A	37 (58.7%)	38 (64.4%)	
B	19 (30.2%)	14 (23.7%)	
C	5 (7.9%)	7 (11.9%)	
D	2 (3.2%)	0 (0%)	

	VP-LZ group (n=63)	LZ-VP group (n=59)	<i>P value for interaction</i>
Dosing period of Maintenance therapy	63	59	<i>0.36</i>
3 months	28 (44.4%)	31 (52.5%)	
3 months - 1year	14 (22.2%)	4 (6.8%)	
over 1 year	21 (33.3%)	24 (40.7%)	
Dosage of Maintenance therapy	63	59	<i>0.39</i>
half dose	6 (9.5%)	8 (13.6%)	
normal dose	57 (90.5%)	50 (84.7%)	
double the amount	0 (0%)	1 (1.7)	
Treatment Drug	63	59	<i>0.45</i>
omeprazole	2 (3.2%)	2 (3.4%)	
lansoprazole	14 (22.2%)	19 (32.2%)	
rabeprazole	8 (12.7%)	7 (11.9%)	
esomeprazole	39 (61.9%)	31 (52.5%)	

2. 無症状患者の割合

主要評価項目については、患者の 59.8% (67/112) および 54.5% (61/112) がそれぞれボノプラザンおよびランソプラゾールの投与中に無症状であり (表 2)、対データのマクネマー検定で 2 群間に有意差はなかった (P = 0.239)。

表 2 : 無症候性患者と投与薬の関係

		Lansoprazole administration		McNemar' s test
		asymptomatic	symptomatic	
Vonoprazan administration	asymptomatic	51	16	0.239
	symptomatic	10	35	

3. コントロール良好者の割合

患者の 93.6% (105/112) および 82.1% (92/112) は、ボノプラザンとランソプラゾールの投与中に「コントロール良好」となった。マクネマー検定による対応データの分析結果では、2つの群間で有意差が生じた (P = 0.003)。ボノプラザン隔日投与期間には、ランソプラゾール隔日投与期間と比べ、有意にコントロール良好となった。また、ランソプラゾールとボノプラザンの両方の投与期間中で、4例の患者がコントロール不良となった。

表 3：コントロール良好者と投与薬の関係

		Lansoprazole administration		McNemar's test
		Well-controlled	Non-well-controlled	
Vonoprazan administration	Well-controlled	89	16	0.003
	Non-well-controlled	3	4	

図9に、週に6日間連続してGERD症状のない被験者の割合を示す。VP-LZ群とLZ-VP群では、患者の93.3%と85.7%が最初の期間で良好にコントロールされ ($P=0.228$)、29日目から56日目の期間でそれぞれ76.7%と94.4%がコントロール良好者となった ($P=0.009$)。

図10に、それぞれVP-LZおよびLZ-VPグループにおいて症状日誌で「3：時々」、「4：頻繁」を記入した数が週に1度未満だった患者を示す。患者の96.7%および80.0%は、1日目から28日目の期間でコントロール良好者であり、ボノプラザン内服中のコントロール良好者が有意に高かった ($P = 0.007$)。第2期では、VP-LZ群で81.7%、LZ-VP群で90.7%の患者がそれぞれコントロール良好者となった ($P = 0.187$)。

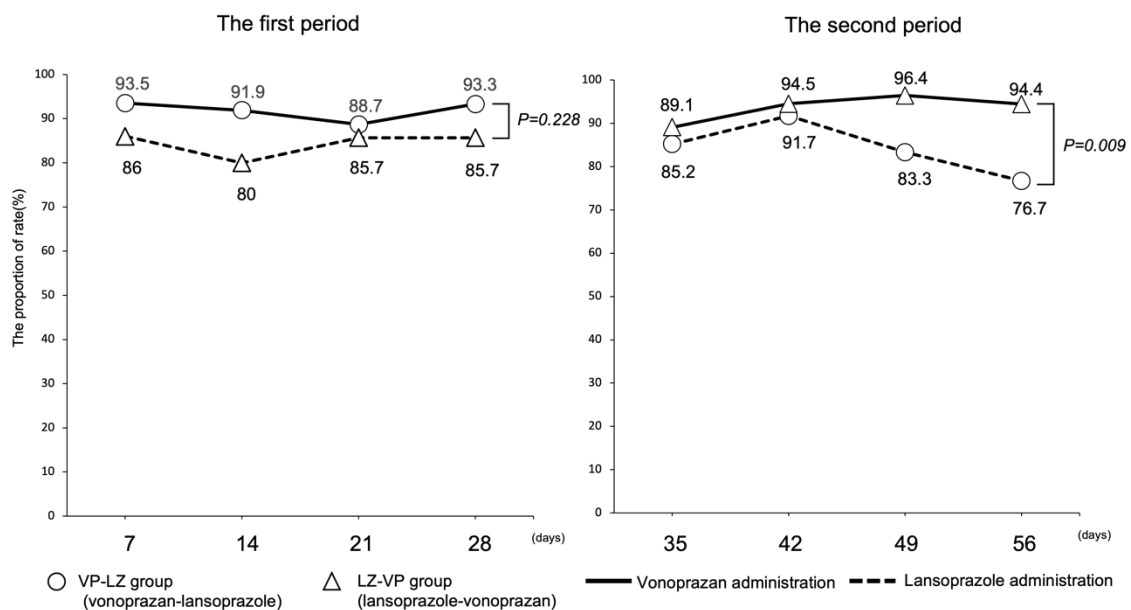


図9：1週間のうち、連続6日間コントロール良好となった患者割合の推移。

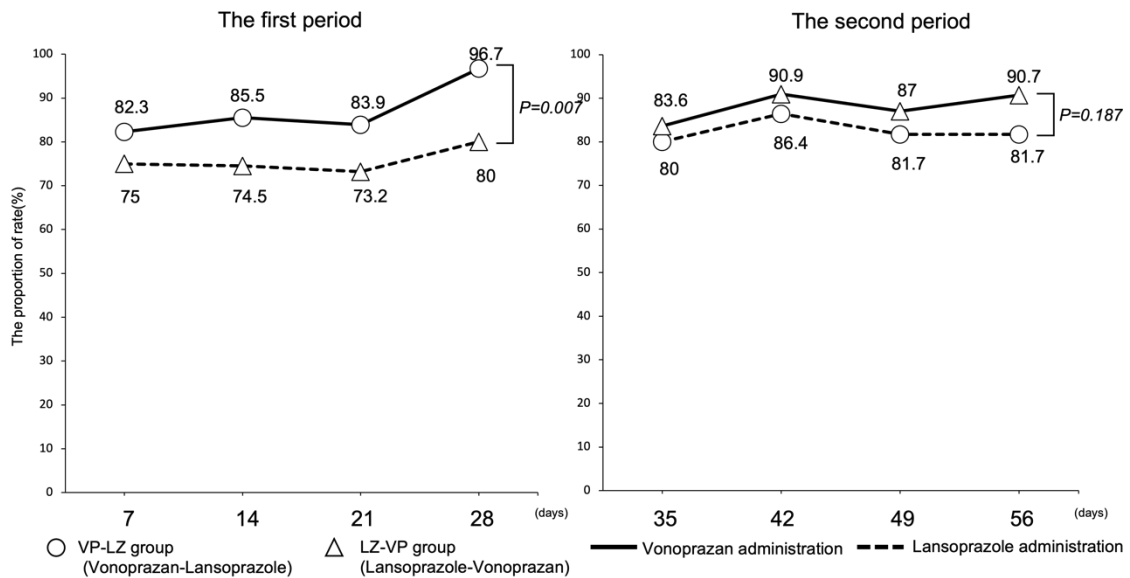


図 10：週ごとのそれぞれの内服中のコントロール良好者の割合。症状日誌で「3：時々」、「4：頻繁」を記入した数が週に1度未満の症例数の推移。

4. FSSG と GSRs を用いた評価

FSSG については、VP-LZ 群と LZ-VP 群で、治療前と 4 週末のスコアの差はそれぞれ -2.4 ± 6.63 ($P=0.006$) と -0.9 ± 6.47 ($P=0.326$) であり、治療前と 8 週目の値はそれぞれ -1.3 ± 8.03 ($P=0.221$) と -2.8 ± 8.23 ($P=0.015$) となった (図 11)。

GSRs に関しては、VP-LZ 群 LZ-VP 群で、治療前と 4 週目終了時のスコアの差はそれぞれ -0.2 ± 0.577 ($P=0.004$) と -0.1 ± 0.492 ($P=0.262$) であったのに対し、治療前と 8 週目の終わりとの差はそれぞれ -0.1 ± 0.734 ($P=0.296$) と -0.3 ± 0.548 ($P=0.001$) であった。合計スコア、酸逆流症状、消化不良の比較を示す (図 12)。合計スコアでは、ランソプラゾールを服用している患者と比較して、ボノプラザンを服用している患者はスコアの有意な減少を示した。酸逆流症状では、LZ-VP 群が優位に減少した。一方、VP-LZ 群では、消化不良が有意に減少した。

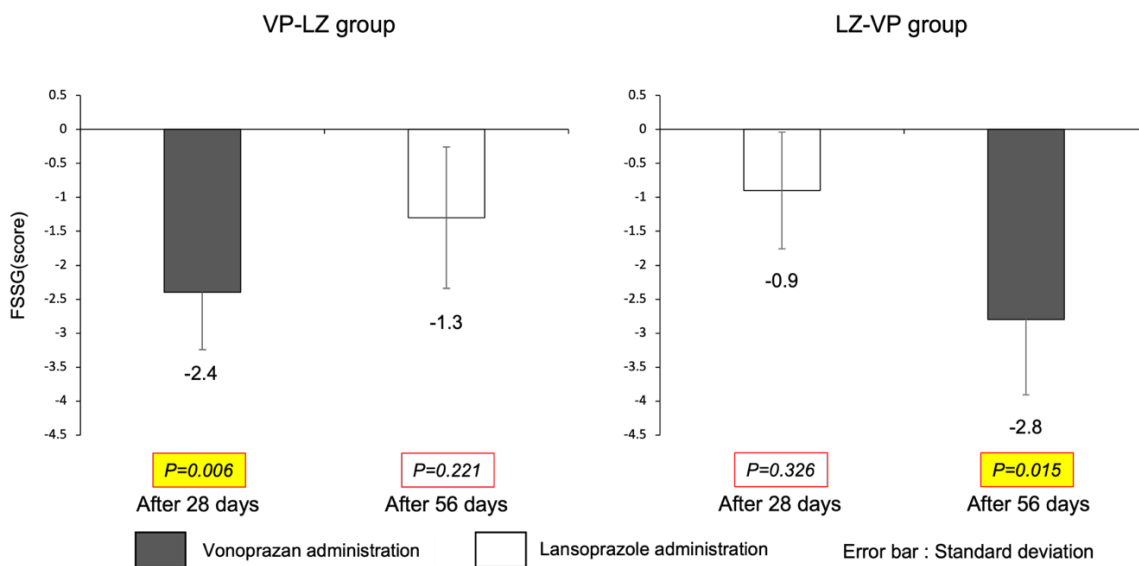


図 11 : GERD 症状 (FSSG) の頻度スケールでの、VP-LZ 群と LZ-VP 群における開始前から 4 週目、8 週目の比較 (エラーバー : 標準偏差)

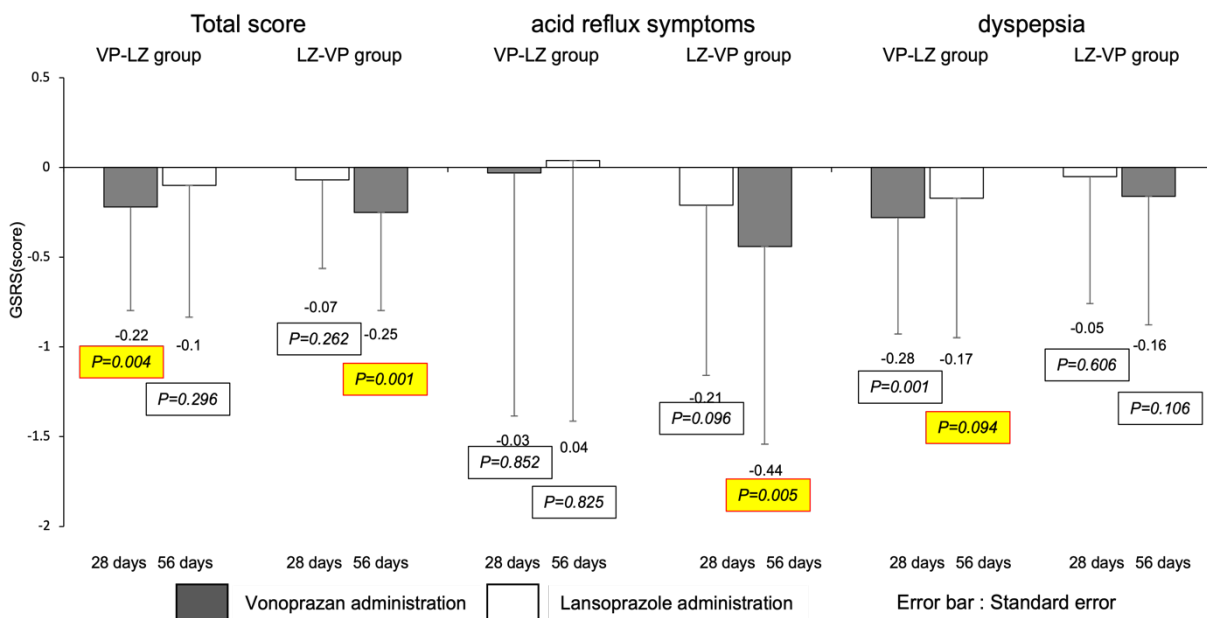


図 12 : GERD 症状 (GSRs) の頻度スケールでの VP-LZ 群と LZ-VP 群における開始前から 4 週目、8 週目の比較 (エラーバー : 標準偏差)

5. 男女別、年齢別、BMI、ヘルニアの有無、診断時内視鏡でのロサンゼルス分類別の有効性

症状日誌より、男女別の良好コントロール者の解析を行なった。表4に男女別のボノプラザン内服期間中、ランソプラゾール内服中のコントロール良好者、コントロール不良者の数を示す。McNemer 検定試験にて、男性においてコントロール良好者が有意に多い結果となった。女性に関しては有意差を認めなかった。

表4：男女別のコントロール良好者と投与薬の関係(女性/男性)

		Lansoprazole administration		McNemar's test
		Well-controlled	Non-well-controlled	
Vonoprazan administration	Well-controlled	61/33	4/10	0.683/0.004
	Non-well-controlled	2/0	3/3	

表 5 に 65 歳未満、65 歳以上でのボノプラザン内服期間中、ランソプラゾール内服中のコントロール良好者、コントロール不良者の数を示す。McNemar 検定試験にて、65 歳以上においてボノプラザン内服時のコントロール良好者が有意に多い結果となった。他の年齢の区切りでは、有意差を認めなかった。

表 5 : 年齢別のコントロール良好者と投与薬の関係 (65 歳未満/65 歳以上)

		Lansoprazole administration		McNemar's test
		Well-controlled	Non-well-controlled	
Vonoprazan administration	Well-controlled	32/62	3/11	0.617/0.009
	Non-well-controlled	1/1	2/4	

表 6 に BMI25 未満、BMI25 以上でのボノプラザン内服期間中、ランソプラゾール内服中のコントロール良好者、コントロール不良者の数を示す。McNemar 検定試験にて、BMI25 未満においてボノプラザン内服時のコントロール良好者が有意に多い結果となった。

表 6 : BMI 別のコントロール良好者と投与薬の関係 (BMI25 未満 / BMI25 以上)

		Lansoprazole administration		McNemar's test
		Well-controlled	Non-well-controlled	
Vonoprazan administration	Well-controlled	58/36	12/2	0.016/0.479
	Non-well-controlled	2/0	4/2	

表 7 に、食道裂孔ヘルニアの有無でのボノプラザン内服期間中、ランソプラゾール内服中のコントロール良好者、コントロール不良者の数を示す。McNemer 検定試験にて、食道裂孔ヘルニアを合併する患者においてボノプラザン内服時のコントロール良好者が有意に多い結果となった。

表 7：食道裂孔ヘルニア非合併者/合併者のコントロール良好者と投与薬の関係

		Lansoprazole administration		McNemar's test
		Well-controlled	Non-well-controlled	
Vonoprazan administration	Well-controlled	27/67	6/8	0.130/0.045
	Non-well-controlled	1/1	0/6	

表 8 に、診断時の GERD のロサンゼルス分類でのボノプラザン内服期間中、ランソプラゾール内服中のコントロール良好者、コントロール不良者の数を示す。McNemar 検定試験にて、診断時 GERD の Grade は A であった患者がそれ以外の患者と比べボノプラザン内服時のコントロール良好者が有意に多い結果となった。

表 8 : GERD 診断時のロサンゼルス分類別コントロール良好者と投与薬の関係 (Grade A/Grade B, C, D)

		Lansoprazole administration		McNemar' s test
		Well-controlled	Non-well-controlled	
Vonoprazan administration	Well-controlled	50/44	11/3	0.009/0.617
	Non-well-controlled	1/1	3/3	

6. 血清ガストリンレベル

VP-LZ 群では、ベースライン後 4 週目および 8 週目の血清ガストリンレベルの平均±標準偏差の変化は、ボノプラザンおよびランソプラゾールによる治療中にそれぞれ 93.5 ± 370.71 ($P = 0.055$) および 18.4 ± 308.44 ($P = 0.651$) となった。LZ-VP グループの場合、これらの値は、ランソプラゾールおよびボノプラザンによる治療中にそれぞれ 32.3 ± 651.96 ($P = 0.718$) および 194.5 ± 519.21 ($P = 0.008$) であった。試験期間中のボノプラザン隔日投与期間と、ランソプラゾール隔日投与期間のガストリン値の平均差は 126.3 であった (95%信頼区間 [CI]: 57.0-195.6、 $P < 0.001$)。血清ガストリンレベルはボノプラザン治療で有意差があることを示す結果となった (表 9)。

表 9 : VP-LZ 群と LZ-VP 群のガストリン値の変化

	Number of cases	average	standard deviation	median	Minimum value	Maximum value	p value*	
VP-LZ group	The start of research(baseline)	62	354.7	272.48	262.5	57	1320	.
	The first period	61	437.9	333.08	369	77	1700	.
	Difference from baseline	60	93.5	370.71	38	-673	1410	0.055
	The second period	59	321.9	209.53	273	66	1010	.
	Difference from baseline	58	-18.4	308.44	12.5	-1141	666	0.651
LZ-VP group	The start of research(baseline)	58	392.5	374.67	299	44	2510	.
	The first period	55	423.2	907.67	268	65	6860	.
	Difference from baseline	54	32.3	651.96	-14.5	-680	4350	0.718
	The second period	55	577.1	702.84	484	78	4900	.
	Difference from baseline	54	194.5	519.21	57.5	-700	2390	0.008

7. 有害事象

VP-LZ 群と LZ-VP 群でそれぞれ 5 例と 4 例の有害事象を認めた (表 10)。研究中の薬物に関連する有害事象では、VP-LZ 群で腹部不快感が 4 例、下痢を 1 例に認めた。LZ-VP 群では、腹部不快感が 3 例、下痢を 1 例に認めた。

表 10 : VP-LZ 群と LZ-VP 群それぞれのグループでの有害事象とその割合

	VP-LZ group		LZ-VP group	
	Number of cases	%	Number of cases	%
Abdominal discomfort	4	6.35	3	5.08
diarrhea	1	1.58	1	1.69
bloody stool	0	0	0	0
taste disorder	0	0	0	0
hives	0	0	0	0
total	5	7.94	4	6.78

考 察

本研究は、逆流性食道炎の維持療法において個々の症状日記、FSSG、及び GSRS を評価の尺度とし、ボノプラザン(10mg)とランソプラゾール(15mg)の隔日投与の効果と比較したものである。実際に多施設、前向き研究にて症状比較を行なった研究は現在まで認めていない。

本研究では、主評価項目であるボノプラザンの隔日投与とランソプラゾールの隔日投与における無症状者の比較では有意性のある差を認めなかった。2006年5月の米国消化器病週間において機能性消化管障害の分類体系である ROMEⅢがあり、自覚症状やバイアスに関して言及されている(Douglas A et al., 2006)。研究開始時点での検討症例を計120名とモデリングしたが本研究でも ROMEⅢに従い、胸焼け症状、胃食道逆流症状の評価方法を4段階としたことで ROMEⅢ分類体系に基づく選択バイアスが働いたことがと考えられる。例えば、患者が自覚する症状を2段階の「1：ない」、「2：ある」で選ばせた場合選択バイアスは存在しないが、「1：ない」、「2：まれに」、「3：しばしば」、「4：かなりの頻度で」、「5：いつも」といった5段階の評価を選択させた場合、被験者は1または5といった両端の選択を行いつらくなることが明らかとなっている(Douglas A et al., 2006)。本研究では4段階の評価を日誌で行なっているため、無症状の定義を7日間で2つの症状に関して共に「1：全くない」の日数が6日以上と設定したため有意差を示さなかった可能性が考えられる。

実臨床において GERD の治療方針は、患者の症状に基づいて決定されている(Iwakiri K et al., 2016)。本研究では、胸焼けや胃酸逆流症の症状を含む逆流性食道炎の維持療法としての隔日投与を比較した場合、副次項目においてはボノプラザンがランソプラゾールよりも効果的であることが明らかになった。日記では、GERD 症状スコアはボノプラザン治療後に有意にコントロール良好となる。本邦では、逆流性食道炎におけるロサンゼルス分類のグレード A または B の逆流性食道炎の維持療法としてオンデマンド PPI 療法が選択されている。しかし、GERD 症状の再発はオンデマンド PPI 療法中に起こることがあり、これは逆流性食道炎の治療反応の低下に関連していると考えられる(Nagahara A et al., 2014)。逆流性食道炎は内服での自覚症状コントロール不良となると QOL を損なう疾患であり、症状の悪化を防ぐために維持療法が必要である。逆流性食道炎の維持療法中に症状

がコントロールされている場合、必要最低限の用量とし PPI 投与間隔を徐々に減らす試みがあるが、明確な投与期間の段階化は行われていない (de Varannes SB et al., 2010)。そのためか、試験期間中 VP-LZ グループ、LZ-VP グループを合わせて PPI 隔日投与が行われていた期間に逆流性食道炎の約 20%が GERD 症状の抑制を認めなかった。

コントロール良好者の症状日誌の解析では、ボノプラザンの隔日投与期間の方が PPI 投与期間の患者より GERD 症状を有意に減少させることを示した。試験期間前と比較した 28 日目、56 日目の GERD 症状スコアは、FSSG および GSRS を使用して評価を行った。28 日目と 56 日目ではボノプラザン期間中に有意な改善が見られた。したがって、ボノプラザンの隔日投与は逆流性食道炎の維持療法として有用な可能性が示唆される。

PPI は胃粘膜壁細胞に発現する H^+K^+ -ATPase と作用するため、 H_2 受容体アンタゴニストよりも胃酸分泌を強く阻害する。ただし、PPI は最大酸分泌抑制力を発揮するまで数日間を必要とし、肝薬物代謝酵素 CYP2C19 の影響も大きく受けると考えられている (Jenkins H et al., 2015)。また、PPI は経口投与後に腸で吸収され、分泌細管で活性型として発現される。しかし、活性化ランソプラゾールの寿命は、胃酸 pH で不安定であるため、ボノプラザンの寿命よりも短い (Kromer W et al., 1998; Hori Y et al., 2011)。そのため PPI の作用持続時間は、2 日間の酸逆流を制御するには不十分であると考えられる。

ボノプラザンは、カリウムイオンと競合する形で H^+K^+ -ATPase を可逆的に阻害し、酸活性化を必要とせずに酸分泌を抑制する (Jenkins H et al., 2015; Savarino E et al., 2016)。ボノプラザンは摂取後に胃でイオン化され、胃酸により安定化する。従来の PPI では 7 日間の連続投与後、1 日目の胃内 pH は pH3 に上昇するが、ボノプラザンでは pH4 以上に維持され、PPI を毎日投与した場合と同様の効果である (Iwakiri K et al., 2016; Miyamoto S et al., 2019)。したがって、連日投与から隔日投与に移行する場合、PPI の場合は十分な酸抑制を得られない可能性がある (Ono S et al., 2009)。対照的にボノプラザンを隔日投与すると PPI 隔日投与に比べ酸抑制が十分に得られる可能性が高いため、連日投与から隔日投与に移行するのは容易であると考えられる。先行研究では、ボノプラザンの胃酸抑制効果は、20mg を 1 回投与した翌日まで持続されることが明らかとなっている (Miyamoto S et al., 2019)。

さらに、ボノプラザンを用いたオンデマンド療法はロサンゼルス分類でグレード A または B の逆流性食道炎の維持療法に有効である (Umezawa M

et al., 2018; Hoshikawa Y et al., 2019)。この治療の利点として、ボノプラザンの強酸抑制効果のフィードバックによって引き起こされる高ガストリン血症の発症を隔日投与によって予防することができ、ガストリンの増加を軽減させることである。高ガストリン血症におけるエンテロクロマフィン様細胞の増加は、カルチノイド腫瘍の発生と関連していることが示唆されている (Yuuichi S et al., 2017) ことから、高ガストリン血症の防止は重要と考える。

本研究においてはボノプラザンを投与期間後、4週目か8週目かにかかわらず、血中ガストリン濃度が上昇した。高ガストリン血症に対するPPIの長期使用者と、カルチノイド腫瘍発症数の増加が言及されている (Lee L et al., 2019)。しかし、PPIまたはボノプラザンによって引き起こされる高ガストリン血症は、カルチノイド腫瘍の直接原因となることは、現在証明されておらず因果関係は明らかになってはいない。しかしながら、ボノプラザンの代替投与によって引き起こされる高ガストリン血症の発生率は、連日のPPI投与によって引き起こされるものよりも高くなっている (Sugano K et al., 2018; Suzuki T et al., 2018; Kojima Y et al., 2018)。木下らは (Kinoshita Y et al., 2016)、連日 10 mg のボノプラザンを投与された患者のガストリン濃度の中央値は 316.7pg/mL であったと報告している。ボノプラザンの毎日の経口投与は、4週間でガストリンレベルを >200pg/mL を超えて増加させるが、本研究結果では隔日投与でボノプラザンを投与した VP-LZ および LZ-VP グループは、それぞれ 93.5pg/mL および 194.5pg/mL の増加に留まった。これは、血清ガストリンの増加が連日投与と比較して上昇値が抑制されうる可能性を示唆している。本研究において、ボノプラザンの隔日投与は連日投与と比べ高ガストリン血症が抑制される可能性がある。

さらに、隔日投与には医療経済的利点も考えられる。隔日投与としてボノプラザンを服用とすることで、PPIの連日投与と比較して医療費を削減できる (Yokoya Y et al., 2019; Yasuki H et al., 2019)。

本研究の限界は、オープンラベルであるという点であるが患者はそれぞれで自身の症状を評価し、医師の介入を受けずにアンケートに回答するなど、患者報告アウトカムはバイアスを排除するため慎重に実施された。

結論として、ボノプラザンの隔日投与は、逆流性食道炎の症状コントロールを行うための維持療法としてPPIよりも効果的に患者の症状を軽減する可能性がある。さらに、ボノプラザンは隔日投与でも胃酸分泌抑制を維持する効果があり、経済的にも効果的な維持療法になる可能性が示唆され

た。ボノプラザンは最近開発され比較的歴史の浅い GERD 治療薬であり、その長期投与に関するさらなる研究が必要である。

結 論

① 本研究全体から得られた新知見

- P-CAB 隔日投与を行なった患者と PPI 隔日投与を行った患者の GERD 症状を比較したところ、当研究で無症状者の割合に両群間で有意差を認めなかった。
- コントロール良好者の割合で、4 週での症状改善状況や、1 週ごとの症状経過では P-CAB 隔日投与が有意となった。
- FSGS、GSRS においても PPI 隔日投与に比べ、P-CAB 隔日投与を行なった患者が有意に症状改善を認めた。
- P-CAB を隔日投与とすることで、連日投与と比べ高ガストリン血症の発症を抑える可能性があることが示唆された。

② 新知見の意義

- 患者に P-CAB 隔日投与を維持療法として行うことで、経済的なメリットを享受しながら逆流性食道炎を良好にコントロールできる可能性が示唆された。
- 維持療法として GERD 症状改善効果を保つことができる内服方法に P-CAB オンデマンド療法の外、隔日投与が検討されうることが示唆された。

③ 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

- 維持療法としての P-CAB 内服で改善効果を保つことができる症状別の治療量の解明。
- PPI 維持療法での連日投与に対し、P-CAB 隔日投与の有効性を検証する無作為化クロスオーバー比較試験。

④ 今後の課題

- P-CAB での GERD 維持療法としての長期投与における高ガストリン血症の身体的影響の検討。
- P-CAB 維持療法における GERD 合併症予防効果の検討。
- P-CAB の長期投与における身体的影響や、副反応の検討。
- GERD の維持療法における標準的治療法の確立。

謝 辞

本研究の実施および本論文の作製において、以下の先生方に御指導いただきました。この場をお借りして深謝申し上げます。

北海道大学大学院医学研究院 消化器内科学講座

坂本 直哉 先生

北海道対がん協会 会長

加藤 元嗣 先生

さらに、本研究に参加いただいた全国 16 の医療機関における医師およびスタッフ、コーディネーターの皆様に心より厚くお礼申し上げます。

最後に本研究にご協力いただきました患者様とそのご家族に、心より深く感謝申し上げます。

利 益 相 反

本研究に関して、実験に使用した試薬に関し武田薬品工業株式会社からの提供がある。

研究資金提供、特許保有、コンサルティング料の授与等はなく、研究データの正確性、結果報告の公平性、解釈の客観性を防ぐため被験者に各々の評価は自覚症状を元に記入し、医師の記入時同席を避け、バイアスを防いだ。また、本研究のデータ収集、解析、報告について公正かつ客観的なアプローチをとった。

引用文献

Abe, Y., Ohara, S., Koike, T., Sekine, T., Iijima, K., Kawamura, K., Imatani, A., Kato, K., Shimosegawa, T. (2004). The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol*, *99*, 1213-1221.

Ashida, K., Sakurai, Y., Nishimura, A., Kudou, K., Hiramatsu, N., Umegaki, E., Iwakiri, K., Chiba, T. (2015). Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, *42*, 685-695.

Ashida, K., Sakurai, Y., Hori, T., Kudou, K., Nishimura, A., Hiramatsu, N., Umegaki, E., Iwakiri, K. (2016). Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, *43*, 240-251.

Aps, J.K., and Martens, L.C. (2005). Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int* *150*, 119-131. 10.1016/j.forsciint.2004.10.026.

Armstrong, D., Bennett, JR., Blum AL. (1996). The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, *111*, 85-92.

de Varannes, S. B., Coron, E., Galliche, J. (2010). Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? *Best Practice & Research. Clin Gastroenterol*, *24*, 905-921.

Douglas AD. (2006). The functional disorders and the ROME III process. *Gastroenterology*, *130*, 1377-90

Hoshikawa, Y., Kawami, N., Hoshino, S., Tanabe, T., Umezawa, M., Kaise, M., Iwakiri, K. (2019). Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for non-erosive reflux disease. *Esophagus*, *16*, 201-206.

Hoshino, S., Kawami, N., Takenouchi, N., Umezawa, M., Hanada, Y., Hoshikawa, Y., Kawagoe, T., Sano, H., Hoshihara, Y., Nomura, T., et al. (2017). Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Digestion*, *95*, 156-161.

Hori, Y., Matsukawa, J., Takeuchi, T., Nishida, H., Kajino, M., Inatomi, N. (2011). A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. *J Pharmacol and Exp Ther*, *337*, 797-804.

Iwakiri, K., Kinoshita, Y., Habu, Y., Oshima, T., Manabe, N., Fujiwara, Y., Nagahara, A., Kawahara, O., Iwakiri, R., Ozawa, S., et al. (2016). Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*, *51*, 751-767.

Iwakiri, K., Sakurai, Y., Shiino, M., Okamoto, H., Kudou, K., Nishimura, A., Hiramatsu, N., Umegaki, E., Ashida, K. (2017). A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Ther Adv Gastroenterol*, *10*, 439-451.

Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto, H., Hibberd, M., Jenkins, R., Yoneyama, T., Ashida, K., Ogama, Y., Warrington, S. (2015). Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, *41*, 636-648.

Kato, M., Ito, N., Demura, M., Kubo, K., Mabe, K., Harada, N.

(2018). Study for every other day administration of vonoprazan in maintenance treatment of erosive GERD: study protocol for a multicentre randomised cross-over study. *BMJ Open Gastroenterol*, *16*(5), e000197.

Kinoshita, Y., Sakurai, Y., Shiino, M., Kudou, K., Nishimura, A., Miyagi, T., Iwakiri, K., Umegaki, E., Ashida, K. (2016). Evaluation of the efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Curr Ther Res, Clinical and Experimental*, *81-82*, 1-7.

Kojima, Y., Takeuchi, T., Sanomura, M., Higashino, K., Kojima, K., Fukumoto, K., Takata, K., Sakamoto, H., Sakaguchi, M., Tominaga, K., et al. (2018). Does the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan cause more hypergastrinemia than conventional proton pump inhibitors? A multicenter prospective cross-sectional study. *Digestion*, *97*, 70-75.

Kromer, W., Kruger, U., Huber, R., Steinijans, V. W. (1998). Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*, *56*, 57-70.

Kulich, K. R., Madisch, A., Pacini, F., Pique, J. M., Regula, J., Rensburg, C. J., Ujszazy, L., Carlsson, J., Halling, K., Wiklund, I. K. (2008). Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and quality of life in reflux and dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*, *6*, 12.

Kusano, M., Shimoyama, Y., Sugimoto, S., Kawamura, O., Maeda, M., Minashi, K., Kuribayashi, S., Higuchi, T., Zai, H., Ino, K., et al. (2004). Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol*, *39*, 888-891.

Svedlund, J., Sjodin, I., Dotevall, G. (1988). GSRS-a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive Diseases and Sciences*, *33*, 129-134.

Lee, L., Irene, R. A., Tetsushige, I., Jensen, R. T. (2019). Insights into effects/risks of chronic hypergastrinemia and lifelong PPI treatment in man based on studies of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Int J Mol Sci*, *20*, 5128.

Miyamoto S, Tsuda M, Kato M, Mabe, K., Muto, S., Ono, S., Shimizu, Y., Sakamoto, N. (2019). Evaluation of gastric acid suppression with vonoprazan using calcium carbonate breath test. *J Clin Biochem Nutr*, *64*, 174-179.

Nagahara, A., Hojo, M., Asaoka, D., Sasaki, H., Watanabe, S. (2014). A randomized prospective study comparing the efficacy of on-demand therapy versus continuous therapy for 6 months for long-term maintenance with omeprazole 20 mg in patients with gastroesophageal reflux disease in Japan. *Scand J Gastroenterol*, *49*, 409-417.

Oshima, T., Arai, E., Taki, M., Kondo, T., Tomita, T., Fukui, H., Watari, J., Miwa, H. (2019). Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, *49*, 140-146.

Ono, S., Kato, M., Ono, Y., Imai, A., Yoshida, T., Shimizu, Y., Asaka, M. (2009). Immediate acid-suppressing effects of ranitidine hydrochloride and rabeprazole sodium following initial administration and reintroduction: a randomized, crossover study using wireless pH monitoring capsules. *J Gastroenterol Hepatol*, *24*, 639-645.

Sakurai, Y., Mori, Y., Okamoto, H., Nishimura, A., Komura, E., Araki, T., Shiramoto, M. (2015). Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects-a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther*, *42*, 719-730.

Savarino, E., Martinucci, I., Furnari, M., Romana, C., Pellegatta, G., Moscatelli, A., Bodini, G., Marabotto, E., Savarino, V., Bortoli, N., et al. (2016). Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, *8*, 1-9.

Sugano, K. (2018). Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: Safety and clinical evidence to date. *Ther Adv Gastroenterol*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1756283X17745776>.

Suzuki, T., Kagami, T., Uotani, T., Yamade, M., Hamaya, Y., Iwaizumi, M., Osawa, S., Sugimoto, K., Miyajima, H., Furuta, T. (2018). Comparison of effect of an increased dosage of vonoprazan versus vonoprazan plus lafutidine on gastric acid inhibition and serum gastrin. *Eur J Clin Pharmacol*, *74*, 45-52.

Umezawa, M., Kawami, N., Hoshino, S., Hoshikawa, Y., Koizumi, E., Takenouchi, N., Hanada, Y., Kaise, M., Iwakiri, K. (2018). Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for mild reflux esophagitis. *Digestion*, *97*, 309-315.

Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, *101*, 1900-1920.

Xiao, Y., Zhang, S., Dai, N., Fei, G., Goh, K., Chun, h. j., Sheu,

B., Chong, F. C., Funao, N., Zhou, W., et al. (2020). Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut*, *69*, 224-230.

Yasuki, H. (2019). Vonoprazan versus lansoprazole for the initial treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. *Internal Medicine*, *58*, 2427-2433.

Yokoya, Y., Ataru, I., Akihiro, U., Deguchi, H., Takeuchi, T., Higuchi, K. (2019). Cost-utility analysis of a 'vonoprazan-first' strategy versus 'esomeprazole- or rabeprazole-first' strategy in GERD. *J Gastroenterol*, *54*, 1083-1095.

厚生労働省 (2020). 令和2年(2020)人口動態統計月報年計(概数)の概況.

日本消化器病学会(2021). 胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン 2021(改訂第3版)