



2024年5月24日

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科

乳がん治療薬パルボシクリブとアベマシクリブはプロトンポンプ阻害薬を併用しても、効果・副作用の両者に影響がみられないことを発見

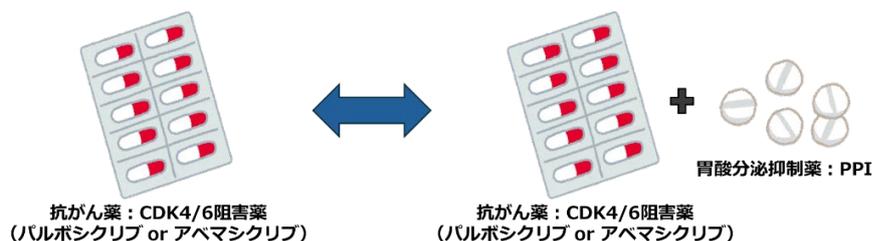
慶應義塾大学薬学部、同大学病院、国立がん研究センター東病院、宮城県立がんセンター及び岐阜大学医学部附属病院の研究グループは、乳がん治療薬であるパルボシクリブとアベマシクリブ（以下、CDK4/6阻害薬）（※1）は胃酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）（※2）を併用しても、効果・副作用に影響がみられないことを発見しました。本研究は慶應義塾大学薬学部薬学科6年の高橋佳織（たかはし かおり）、同薬学部の河添 仁（かわぞえ ひとし）准教授、中村智徳（なかむら ともり）教授、同大学病院、国立がん研究センター東病院、宮城県立がんセンター及び岐阜大学医学部附属病院の4施設による研究グループの成果です。

日本人女性の9人に1人が乳がん罹患します。CDK4/6阻害薬は進行・再発乳がん治療におけるキードラッグです。また、がん患者の多くが胸やけや胃部不快感などの消化器症状に対しPPIを内服しています。近年、海外からPPIを内服している患者さんはCDK4/6阻害薬の効果が減弱するという報告がありました。一方で、食後の内服を遵守していれば影響がないという報告もあり、議論的となっています。本研究は本邦で初めてこの相互作用の有無を検証した研究であり、PPIはCDK4/6阻害薬の効果・副作用に影響を与えない可能性を見出しました。したがって、PPIの内服を必要とする患者さんにおける、併用回避について再考の余地があることを示しています。

本研究成果は、2024年2月10日に国際学術誌『Oncologist』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- 無増悪生存期間の中央値はPPI併用群で1.2年、非併用群で1.3年とほとんど差はなかった。
- パルボシクリブ、アベマシクリブともにPPI併用の有無にかかわらず副作用の違いは認められなかった。



CDK4/6阻害薬の治療効果・副作用に違いはあるのか？

図1. 本研究の概略図

CDK4/6阻害薬はPPIと併用すると治療効果が低下する可能性が考えられています。

2. 研究背景

日本人女性の9人に1人が乳がん罹患します。いくつかの経口抗がん薬について、PPIなどの胃酸分泌抑制薬が治療効果を低下させることが報告されています。CDK4/6阻害薬＋内分泌療法はホルモン陽性・HER2陰性の進行・再発乳がんにおける標準治療です。近年、海外からCDK4/6阻害薬の

パルボシクリブあるいはリボシクリブ（本邦未承認）について、PPI 併用により効果が減弱するという報告がありました。一方、パルボシクリブカプセルを食後に内服することで PPI 併用の影響を受けないとする報告もあり、この薬物間相互作用は議論的となっています。

本研究では、傾向スコアマッチング（※3）を用いることで、両群の患者背景によるバイアスを少なくし、CDK4/6 阻害薬と PPI の薬物間相互作用の有無について検証しました。

3. 研究内容・成果

試験デザインは、多機関共同後方視的観察研究です。2017年12月～2022年8月の期間に、慶應義塾大学病院、国立がん研究センター東病院、宮城県立がんセンター及び岐阜大学医学部附属病院の4施設において、ホルモン陽性・HER2陰性の進行・再発乳がんの治療として、パルボシクリブあるいはアベマシクリブ+内分泌療法薬の併用療法を行った内分泌療法抵抗性患者を対象に、電子カルテを後方視的に調査しました。PPI 併用群と非併用群で傾向スコアマッチングを行い、効果・副作用を比較しました。なお、本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会による中央一括審査の承認を得て、実施しました（研究課題番号：2022-1136）。

対象患者 240 名のうち、1:1 マッチング後に 112 名を対象としました。無増悪生存期間（※4）の中央値は PPI 併用群で 1.2 年、非併用群で 1.3 年でした。全生存期間（※5）の中央値は PPI 併用群で 3.6 年、非併用群で未到達でした。PPI の併用は無増悪生存期間、全生存期間ともに有意な関連がみられませんでした（図 2）。また、パルボシクリブ、アベマシクリブともに PPI 併用の有無にかかわらず副作用に違いは認められませんでした。

本研究は本邦で初めてこの薬物間相互作用の有無を検証した研究であり、PPI は CDK4/6 阻害薬の効果・副作用に影響を与えない可能性を見出しました。

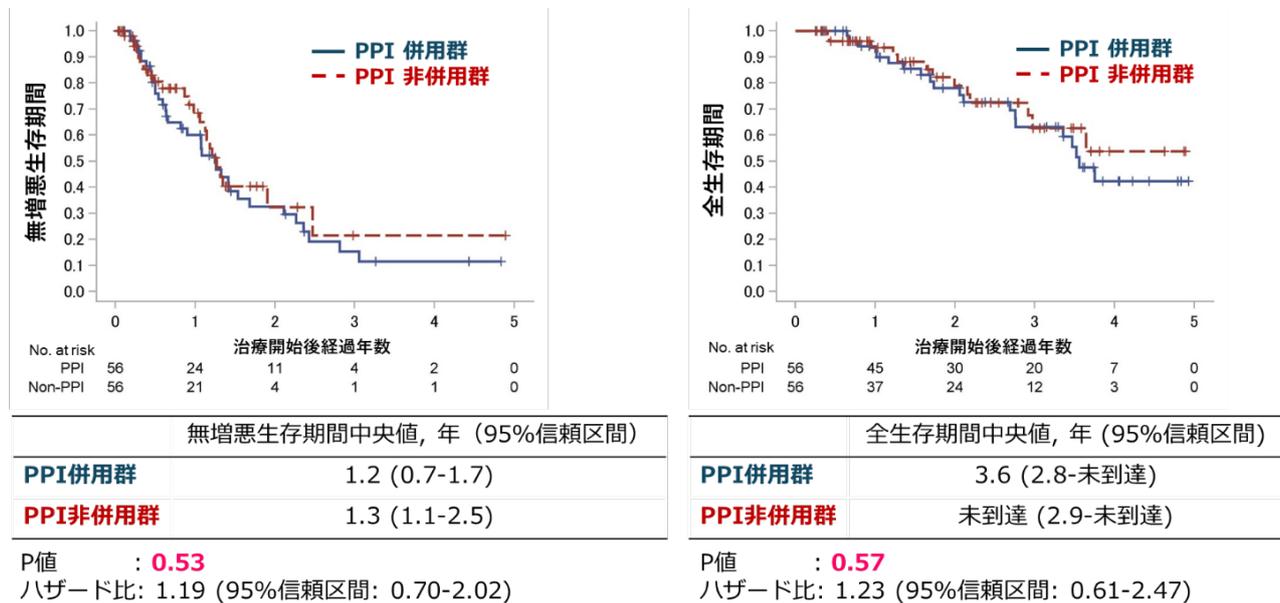


図 2. PPI 併用群、非併用群における無増悪生存曲線（左）、全生存曲線（右）のいずれも 2 群間で有意な関連がみられなかった。

4. 今後の展開

本研究成果は、PPI の内服が必要な患者さんにおける、併用回避について再考の余地があることを示しています。今後、大規模な観察研究や CDK4/6 阻害薬の血中濃度測定を含む前向き研究により、当該薬物間相互作用の詳細をより明らかにしていく必要があります。

<原論文情報>

- ・タイトル Proton pump inhibitors and cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with breast cancer
- ・著者名 Kaori Takahashi, Ryuji Uozumi, Toru Mukohara, Tetsu Hayashida, Midori Iwabe, Hirotohi Iihara, Kanako Kusahara-Mamishin, Yuko Kitagawa, Masami Tsuchiya, Mika Kitahara, Aiko Nagayama, Shinkichi Kosaka, Yoshimi Asano-Niwa, Tomoko Seki, Koji Ohnuki, Akio Suzuki, Fumiko Ono, Manabu Futamura, Hitoshi Kawazoe*, Tomonori Nakamura (*責任著者)
- ・雑誌 『Oncologist』
- ・DOI 10.1093/oncolo/oyae015

<用語説明>

- ※1 CDK4/6 阻害薬：サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-kinase dependent kinase) 4/6 阻害薬の略。本薬剤が CDK4/6 と呼ばれるタンパク質の働きを特異的に阻害することにより、がん細胞の分裂を阻止し、がん細胞の増殖を抑えると考えられている。パルボシクリブ (イブランス®)、アベマシクリブ (ベージニオ®)、リボシクリブ (本邦未承認) がある。
- ※2 PPI：プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor) の略。胃酸分泌の最終課程で働く酵素 (プロトンポンプ) の働きを抑えることにより、胃酸分泌を抑える薬です。
- ※3 傾向スコアマッチング：統計解析手法の一つ。2つのグループ間でのバイアスや交絡因子を調整するために用いられる。
- ※4 無増悪生存期間：がん治療開始後から病勢が進行・悪化するまでの期間を指す。
- ※5 全生存期間：がん治療開始後から亡くなるまでの期間を指す。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門
准教授 河添 仁 (かわぞえ ひとし)

TEL : 03-5400-2639

E-mail : kawazoe-ht@keio.jp