

Title	パルボシクリブと胃酸分泌抑制薬の薬物相互作用の臨床・基礎融合研究
Sub Title	Clinical and pre-clinical integrated study on drug-drug interaction between palbociclib and gastric acid suppressants
Author	河添, 仁(Kawazoe, Hitoshi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6阻害薬と胃酸分泌抑制薬 (PPI) の薬物間相互作用は物議を醸している。 臨床研究では、2017年12月～2022年8月の期間に、慶應義塾大学病院はじめ4施設において、進行・再発乳がんの治療として、CDK4/6阻害薬＋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た。無増悪生存期間 (PFS) の中央値はPPI併用群で1.2年、PPI非併用群で1.3年であった。全生存期間 (OS) の中央値はPPI併用群で3.6年、PPI非併用群で未到達であった。PPI併用はPFSとOS共に影響を与えなかった (それぞれハザード比: 1.19 [95%信頼区間: 0.70-2.02] とハザード比: 1.23 [95%信頼区間: 0.61-2.47]) 。また、PPI併用の有無にかかわらず副作用に違いは認められなかった。 基礎研究では、我々が確立しているマウス腫瘍モデルの抗programmed cell death 1 (PD) -1抗体の実験と平行して、C57BL/6雄マウス (5週齢) にボノプラザン30 mg/kgを2週間投与した。糞便はボノプラザン投与前 (day0) 及び投与2週間後 (day14) で回収した。糞便は次世代シーケンサーを用いて16S rRNA遺伝子解析を行った。糞便day14では、ボノプラザン投与群は、対照群と比較して腸内細菌叢のβ多様性が変化し、Lactobacillus属細菌が増加した。一般的にLactobacillus属細菌はヒトにとっても良い腸内細菌であることから、今後の研究で明らかにしたい。 臨床研究の結果から、PPIはCDK4/6阻害薬の有効性と安全性に影響を与えないことが示唆された。従って、PPI併用が必要な症例では、併用回避については再考の余地があると考えられる。 The drug-drug interaction between cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs) is controversial. We conducted retrospective observation study to clarify whether concomitant PPI use alters the effectiveness of palbociclib and abemaciclib in patients with endocrine-resistant metastatic breast cancer. The median progression-free survival (PFS) was 1.2 years in the PPI group and 1.3 years in the non-PPI group. The median overall survival (OS) was 3.6 years in the PPI group and not reached in the non-PPI group. PPI co-administration did not affect either PFS or OS (hazard ratio: 1.19 [95% CI: 0.70-2.02] and hazard ratio: 1.23 [95% CI: 0.61-2.47], respectively). Additionally, there were no differences in side effects regardless of PPI co-administration. In a pre-clinical study, C57BL/6 male mice were administered vonoprazan at a dose of 30 mg/kg for two weeks. Feces were collected before (day 0) and two weeks after (day 14) vonoprazan administration. Feces were analyzed for 16S rRNA gene sequencing using next-generation sequencers. On day 14, the vonoprazan group showed changes in the β-diversity of the gut microbiota compared to the control group, with an increase in Lactobacillus species. Since Lactobacillus is generally considered beneficial for human gut health, further research is warranted. The results of the clinical study suggest that PPIs do not affect the effectiveness of CDK4/6 inhibitors. Further examination is needed to determine whether PPI prescriptions should be adjusted for patients on CDK4/6 inhibitors.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230001-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	1,500千円
	氏名	河添 仁	氏名（英語）	Hitoshi Kawazoe		
研究課題（日本語）						
パルボシクリブと胃酸分泌抑制薬の薬物相互作用の臨床・基礎融合研究						
研究課題（英訳）						
Clinical and pre-clinical integrated study on drug-drug interaction between palbociclib and gastric acid suppressants						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
河添 仁（Hitoshi Kawazoe）		医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門				
1. 研究成果実績の概要						
サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6阻害薬と胃酸分泌抑制薬（PPI）の薬物間相互作用は物議を醸している。臨床研究では、2017年12月～2022年8月の期間に、慶應義塾大学病院はじめ4施設において、進行・再発乳がんの治療として、CDK4/6阻害薬＋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た。無増悪生存期間（PFS）の中央値はPPI併用群で1.2年、PPI非併用群で1.3年であった。全生存期間（OS）の中央値はPPI併用群で3.6年、PPI非併用群で未到達であった。PPI併用はPFSとOS共に影響を与えなかった（それぞれハザード比: 1.19 [95%信頼区間: 0.70-2.02] とハザード比: 1.23 [95%信頼区間: 0.61-2.47]）。また、PPI併用の有無にかかわらず副作用に違いは認められなかった。 基礎研究では、我々が確立しているマウス腫瘍モデルの抗programmed cell death 1（PD）-1抗体の実験と平行して、C57BL/6雄マウス（5週齢）にボノプラザン30mg/kgを2週間投与した。糞便はボノプラザン投与前（day0）及び投与2週間後（day14）で回収した。糞便は次世代シーケンサーを用いて16S rRNA遺伝子解析を行った。糞便day14では、ボノプラザン投与群は、対照群と比較して腸内細菌叢のβ多様性が変化し、Lactobacillus属細菌が増加した。一般的にLactobacillus属細菌はヒトにとっても良い腸内細菌であることから、今後の研究で明らかにしたい。 臨床研究の結果から、PPIはCDK4/6阻害薬の有効性と安全性に影響を与えないことが示唆された。従って、PPI併用が必要な症例では、併用回避については再考の余地があると考えられる。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
The drug-drug interaction between cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs) is controversial. We conducted retrospective observation study to clarify whether concomitant PPI use alters the effectiveness of palbociclib and abemaciclib in patients with endocrine-resistant metastatic breast cancer. The median progression-free survival (PFS) was 1.2 years in the PPI group and 1.3 years in the non-PPI group. The median overall survival (OS) was 3.6 years in the PPI group and not reached in the non-PPI group. PPI co-administration did not affect either PFS or OS (hazard ratio: 1.19 [95% CI: 0.70-2.02] and hazard ratio: 1.23 [95% CI: 0.61-2.47], respectively). Additionally, there were no differences in side effects regardless of PPI co-administration. In a pre-clinical study, C57BL/6 male mice were administered vonoprazan at a dose of 30 mg/kg for two weeks. Feces were collected before (day 0) and two weeks after (day 14) vonoprazan administration. Feces were analyzed for 16S rRNA gene sequencing using next-generation sequencers. On day 14, the vonoprazan group showed changes in the β-diversity of the gut microbiota compared to the control group, with an increase in Lactobacillus species. Since Lactobacillus is generally considered beneficial for human gut health, further research is warranted. The results of the clinical study suggest that PPIs do not affect the effectiveness of CDK4/6 inhibitors. Further examination is needed to determine whether PPI prescriptions should be adjusted for patients on CDK4/6 inhibitors.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Takahashi K & Kawazoe H, et al.	Proton Pump Inhibitors and Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients With Breast Cancer	Oncologist	2024年6月			
北洞美佳, 魚住龍史, 高橋佳織ほか	CDK4/6阻害薬の有効性に対するプロトンポンプ阻害薬併用の影響：多機関共同後方視的観察研究	日本臨床腫瘍薬学会学術大会2024	2024年3月			

Kawazoe H, Takahashi K, Uozumi R, et al.	Use of proton pump inhibitors and cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with endocrine-resistant metastatic breast cancer	MASCC/AFSOS/ISOO 2024 Annual Meeting	2024 年6月
--	--	--------------------------------------	-------------