



プロトンポンプ阻害薬の内服歴が 一部の進行期非小細胞肺癌治療の効果予測に 有用である可能性

～ペムブロリズマブ単剤療法および複合免疫療法の効果における
プロトンポンプ阻害薬の内服歴の意義を調査した論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 胃潰瘍や、逆流性食道炎に対する治療、予防薬として使用されるプロトンポンプ阻害薬（以下、「PPI」という。）の内服歴が、PD-L1 高発現を有する非小細胞肺癌の免疫療法の治療効果に影響を与える可能性が示されました。
- PPI の内服歴がある PD-L1 高発現非小細胞肺癌では、複合免疫療法の効果はペムブロリズマブ単剤療法と比べて良好でした。一方、PPI の内服歴がない群では両者に明らかな差は認められませんでした。
- 本研究の結果をうけ、PPI の内服歴がある患者さんについては、免疫チェックポイント阻害薬単剤療法の効果を高める新たな治療法の開発が望まれます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 大学院生 河内勇人、同 准教授 山田忠明、同 教授 高山浩一らの研究グループは、PD-L1 高発現を有する進行期非小細胞肺癌患者に対するペムブロリズマブ単剤療法および複合免疫療法の治療効果にプロトンポンプ阻害薬の内服歴が及ぼす影響について調査を行い、本件に関する論文が、科学雑誌『JAMA Network Open』に2023年7月11日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、PPI の内服歴の有無により、PD-L1 高発現非小細胞肺癌に対するペムブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法の治療効果を調査したところ、PPI の内服歴がある患者では複合免疫療法の治療効果がペムブロリズマブ単剤療法と比べて良好である一方、PPI の内服歴がない患者では両者に明らかな差は認められないことが明らかになりました。本研究の結果は、PPI の内服歴が、肺癌患者さんの適切な治療法の選択に寄与する可能性があることを明らかにしました。これらの成果は、肺癌の個別化治療の促進に貢献することが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 JAMA Network Open 発表媒体 ■ オンライン速報版 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2807132 掲載日 2023年7月11日
-------	--

論文情報	<p>論文タイトル (英・日) Concomitant Proton Pump Inhibitor Use With Pembrolizumab Monotherapy vs Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (PD-L1 高発現非小細胞肺癌患者におけるペムブロリズマブ単剤療法および複合免疫療法の治療効果にプロトンポンプ阻害薬が与える影響)</p> <p>代表著者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 河内勇人 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 山田忠明</p> <p>共同著者 大阪国際がんセンター 呼吸器内科 田宮基裕 兵庫医科大学 呼吸器・血液内科学 祢木芳樹 藤田医科大学 呼吸器内科学講座 後藤康洋 福岡大学 呼吸器内科 中尾 明 京都第一赤十字病院 呼吸器内科 塩津伸介 京都第二赤十字病院 呼吸器内科 谷村恵子 京都第二赤十字病院呼吸器内科 竹田隆之 済生会吹田病院 呼吸器内科 岡田あすか 福知山市民病院 呼吸器内科 原田大司 中部総合医療センター 呼吸器内科 伊達紘二 宇治徳洲会病院 呼吸器内科 千原佑介 済生会滋賀県病院 呼吸器内科 長谷川功 洛和会音羽病院 呼吸器内科 田宮暢代 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 石田真樹 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 片山勇樹 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 森本健司 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 岩破將博 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 徳田深作 兵庫医科大学 呼吸器・血液内科学 木島貴志 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一</p>
研究情報	<p>研究課題名: PD-L1 発現\geq50%の進行期非小細胞肺癌に対する初回治療としてのペムブロリズマブ単剤および免疫チェックポイント阻害薬/プラチナ併用化学療法の有効性および背景因子に関する多施設後ろ向き観察研究</p> <p>代表研究者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 山田忠明</p> <p>共同研究者 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 河内勇人 大阪国際がんセンター 呼吸器内科 田宮基裕 兵庫医科大学 呼吸器・血液内科学 祢木芳樹</p>

<p>藤田医科大学 呼吸器内科学講座 後藤康洋 福岡大学 呼吸器内科 中尾 明 京都第一赤十字病院 呼吸器内科 塩津伸介 京都第二赤十字病院 呼吸器内科 谷村恵子 京都第二赤十字病院呼吸器内科 竹田隆之 済生会吹田病院 呼吸器内科 岡田あすか 福知山市民病院 呼吸器内科 原田大司 中部総合医療センター 呼吸器内科 伊達紘二 宇治徳洲会病院 呼吸器内科 千原佑介 済生会滋賀県病院 呼吸器内科 長谷川功 洛和会音羽病院 呼吸器内科 田宮暢代 洛和会音羽病院 呼吸器内科 畑 妙 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 武井翔太 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 岩破將博 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 徳田深作 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 高山浩一</p> <p>資金的関与（獲得資金等）なし</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

PD-L1 高発現を有する進行期非小細胞肺癌に対する初回治療は、免疫チェックポイント阻害薬(*1)（以下「ペムブロリズマブ単剤」という。）が標準治療として使用されてきました。2018 年になり、我が国では細胞傷害性抗がん薬（いわゆる抗がん剤）とペムブロリズマブ単剤を併用する複合免疫療法が別の初回治療として承認されました。現在、PD-L1 高発現の患者さんに対してペムブロリズマブ単剤療法および複合免疫療法のいずれも初回治療の選択肢として実臨床の場で使用されています。しかし、どちらの治療法がより優れているのか、その使い分けの方法は定まっていません。

過去の臨床での調査では、PPI や抗菌薬の内服歴がある場合、ペムブロリズマブ単剤療法の効果が悪化する可能性が指摘されています。そのため、PPI の内服歴を有する患者さんに対して、複合免疫療法がより有効な治療選択肢である可能性を考え、今回我々の研究グループでは、ペムブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法の効果と各薬剤の内服歴の関係について調査しました。

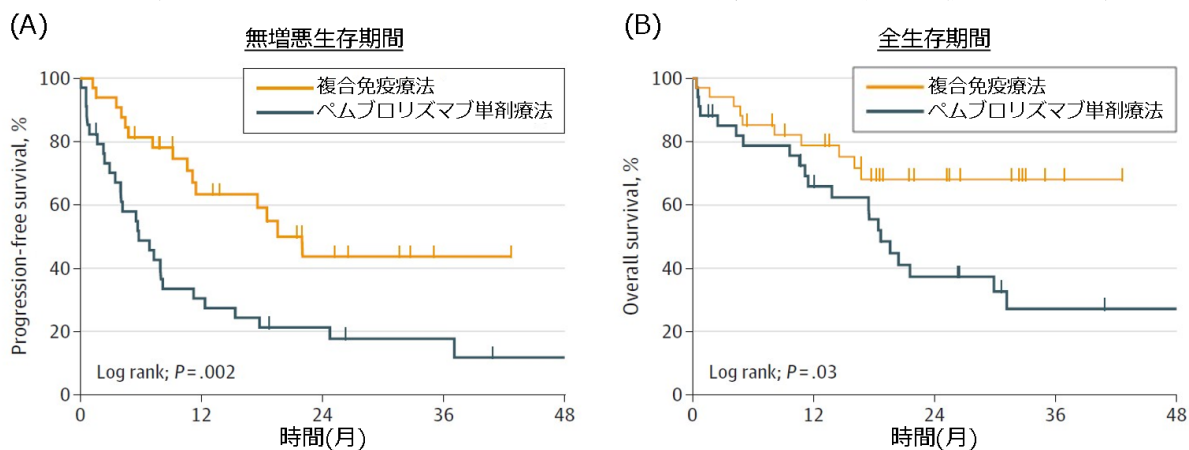
2 研究内容・成果の要点

今回の研究では、国内 13 施設でペムブロリズマブ単剤療法もしくは複合免疫療法を受けた 425 名の PD-L1 高発現を伴う非小細胞肺癌患者の治療開始時の薬剤内服歴(PPI、抗菌薬、ステロイド)を含む患者背景と治療効果の関連性について調査しました。薬剤の内服歴については、既報を参考に PPI(初回化学療法開始時のベースラインで定期内服歴がある)、抗菌薬(初回化学療法の 30 日前以内に投与歴がある)、ステロイド(化学療法の制吐療法は除いてプレドニゾロン換算で 10mg 相当量以上が初回治療の 30 日前以内に投与歴がある)にそれぞれ該当することと定義しました。ペムブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法については、傾向スコアマッチングという手法を用いて、患者背景因子を揃える調整を行ったうえで治療効果について評価しました。

その結果、ペムブロリズマブ単剤療法を行った患者群では PPI の内服歴があることが治療効果に対して悪い影響を与えることが分かりました。一方で、複合免疫療法を行った患者群では PPI の内服歴は治療効果に大きな影響はありませんでした。

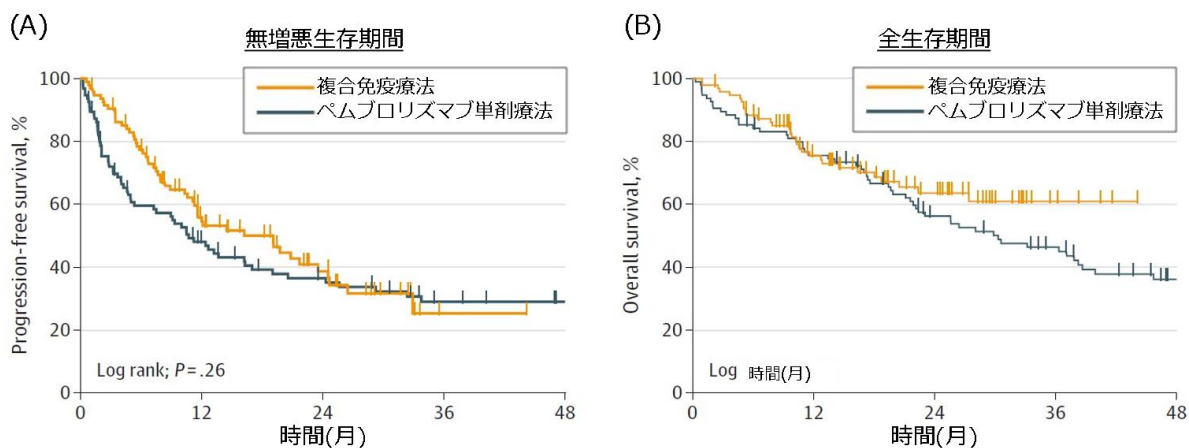
この結果から、PPI の内服歴がある患者群とない患者群で分けて、ペムブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法の治療効果の比較を行いました。PPI 内服歴のある患者群では、複合免疫療法群がペムブロリズマブ単剤療法と比較して、無増悪生存期間(*3)は有意に延長しており、良好な治療成績を示しました(図 1(A))。さらに複合免疫療法群はペムブロリズマブ単剤療法群と比較して、全生存期間(*4)についても有意に延長していました(図 1(B))。

図 1. PPI 内服歴のある患者群でのペムブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法の比較



一方で、PPI 内服歴のない患者群の比較は、ペムブロリズマブ単剤療法群と複合免疫療法群で無増悪生存期間、全生存期間に有意な差は認めず、同等の治療効果でした(図 2(A), (B))。

図 2. PPI 内服歴のない患者群でのペムブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法の比較



3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究の成果として、PPI の内服歴が、PD-L1 高発現進行期非小細胞肺癌に対するペム

ブロリズマブ単剤療法と複合免疫療法の治療選択の予測因子として有用であることを初めて明らかにしました。すなわち、いずれの治療選択肢も選択できる肺癌患者では、PPIの内服歴がある場合は、複合免疫療法が推奨できる治療法であると考えられました。

PPIは長期にわたる処方がしばしば見られる薬剤の1つです。行われることが多い薬剤の1つです。今回の結果は、肺癌に対する免疫治療を検討する場合には、PPIの内服に関して、継続する必要性や妥当性があるかについて再評価する必要があるといえます。

以上より、本研究の結果をもとに、患者さんへの適切な治療法の選択に寄与することが期待されます。さらに将来的には、ペムブロリズマブ単剤療法に与える悪影響を克服するための新たな治療法の開発を通じて、PPIの内服歴が肺癌治療の発展に貢献することも期待されます。

【用語の解説】

*1 免疫チェックポイント阻害薬：体内の免疫力を活かして、がんを治療する新しいタイプのがん治療薬。

*2 PD-L1（の発現率）：PD-L1はがん細胞の表面に存在するタンパク質であり、PD-L1発現率はその存在する程度を示す。非小細胞肺癌においてはPD-L1発現率の高い方が、治療効果は高いとされている。

*3 無増悪生存期間：治療中にがんが進行せずに病状が安定していた期間。

*4 全生存期間：治療開始から患者が生存していた期間。

<p><研究に関すること> 呼吸器内科学 准教授 山田忠明 電 話：075-251-5513 E-mail：tayamada@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 事務局企画広報課 担当：堤 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---