

研究報告書
2019年度：B課題

2021年 4月 30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 慶應義塾大学

住 所 東京都港区芝公園 1-5-30

研究者氏名 河添 仁



(研究課題)

ニボルマブ及びペムブロリズマブの有効性に影響を及ぼす併用薬と腸内細菌叢の臨床
及び基礎研究

2019年 3月 1日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

【研究課題名】ニボルマブ及びペムプロリズマブの有効性に影響を及ぼす併用薬と腸内細菌叢の臨床及び基礎研究

【目的】現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する時代となり、がん医療の質的向上は重要性を増している。そのため、安全で有効ながん薬物治療を提供する意義は大きい。

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）によるがん免疫治療法は、これまでのがん薬物治療のあり方を一変させ、多くの固形がんの標準治療となっている。しかし、ICIの効果を予想するバイオマーカーは確立されていない。近年、ニボルマブ及びペムプロリズマブ療法において、それらの有効性に影響を及ぼす併用薬や腸内細菌叢が大きな話題となっている。海外の先行研究では、ステロイドと抗菌薬はそれぞれ併用時に有効性を低下させることが報告されたが、現在まで本邦から大規模な報告はない。本研究では、ニボルマブ及びペムプロリズマブ療法の有効性に影響を及ぼす併用薬と腸内細菌叢の関係を明らかにし、個別最適化薬物治療に繋げることを目的とする。

【方法】本研究は、ドライ研究とウェット研究の2つで構成した。本稿では、研究が終了したドライ研究について記載した。なお、ウェット研究は継続中である。

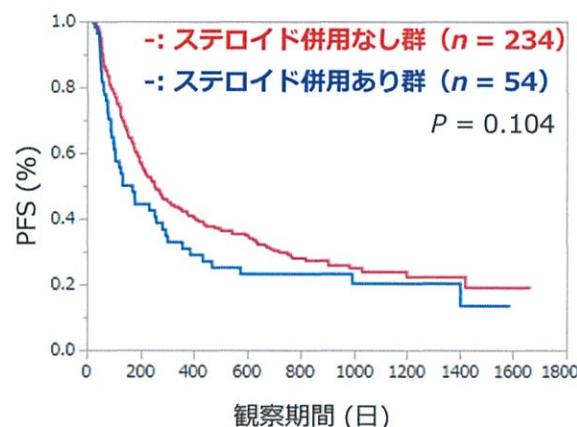
2015年12月～2018年11月の期間に、国立がん研究センター中央病院において切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん、腎細胞がん及び尿路上皮がん治療としてニボルマブまたはペムプロリズマブ療法を6週間以上行った患者を対象として後方視的に調査した。治療開始前30日以内のステロイド、抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬（PPI）及び非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）併用の有無と無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の関連について、カプランマイヤー曲線、ログランク検定及びコックス比例ハザードモデルを用いて統計解析を行った。なお、本研究は国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（研究課題番号：2019-305）。

【結果】対象となった288名の患者背景を表1に示す。ニボルマブ療法が173名、ペムプロリズマブ療法が115名となった。パフォーマンスステータス（PS）が0または1の全身状態良好な患者が89.3%で、治療ラインは1次から3次治療以降を含んだ。

表 1. 患者背景

年齢（歳）, 中央値（四分位範囲）	65 (56–71)
性別, n (%)	
男性	193 (67.0)
女性	95 (33.0)
ECOG PS, n (%)	
0	84 (29.2)
1	173 (60.1)
2	28 (9.7)
不明	3 (1.0)
治療ライン, n (%)	
1次治療	64 (22.2)
2次治療	139 (48.3)
≥3次治療	85 (29.5)

A)



B)

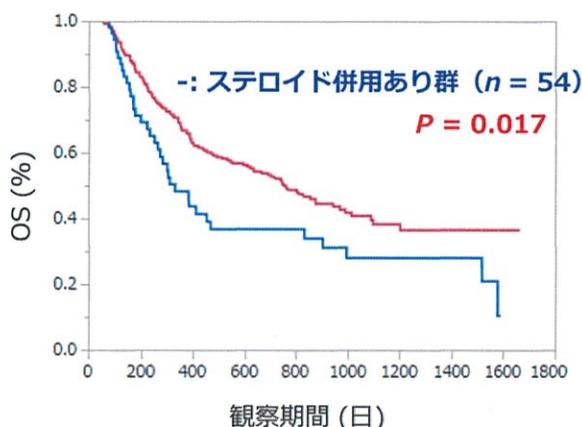


図 1. ステロイド併用有無の単変量解析

单变量解析では、ステロイド併用あり群 ($n = 54$) はなし群 ($n = 234$) と比較して、PFS で有意差が認められなかったが（図 1A、 $P = 0.104$ ）、OS は有意に短縮した（図 1B、 $P = 0.017$ ）。一方、抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬及び非ステロイド性消炎鎮痛薬併用は PFS と OS 共に有意差が認められなかった（data not shown）。多変量解析では、ステロイド、抗菌薬、PPI 及び NSAIDs の併用は PFS と有意な相関は見られなかった（表 2）。同様に、ステロイド、抗菌薬、PPI 及び NSAIDs の併用は OS と有意な相関は見られなかった（表 3）。

表2. PFSにおける各併用薬の多変量解析

変数	調整ハザード比	95%信頼区間	P値
ステロイド（あり vs なし）	1.21	0.84–1.72	0.292
抗菌薬（あり vs なし）	1.13	0.74–1.67	0.550
PPI（あり vs なし）	0.90	0.66–1.22	0.508
NSAIDs（あり vs なし）	1.03	0.74–1.43	0.859
レジメン（ペムプロリズマブ vs ニボルマブ）	1.00	0.71–1.40	0.985
年齢（10歳単位）	0.90	0.78–1.02	0.106
ECOG PS（0-1 vs 2）	1.30	0.79–2.06	0.284
治療ライン（1次、2次、≥3次治療）	1.26	0.99–1.58	0.057

表3. OSにおける各併用薬の多変量解析

変数	調整ハザード比	95%信頼区間	P値
ステロイド（あり vs なし）	1.27	0.84–1.89	0.247
抗菌薬（あり vs なし）	1.13	0.69–1.78	0.609
PPI（あり vs なし）	1.05	0.74–1.50	0.771
NSAIDs（あり vs なし）	1.17	0.80–1.70	0.420
レジメン（ペムプロリズマブ vs ニボルマブ）	1.01	0.68–1.49	0.946
年齢（10歳単位）	0.99	0.85–1.16	0.938
ECOG PS（0-1 vs 2）	2.05	1.21–3.32	0.008
治療ライン（1次、2次、≥3次治療）	1.41	1.08–1.84	0.012

【考察】ステロイドや抗菌薬の使用とPFS、OSとの間における有意な相関は見られなかった。本研究結果が先行研究と一致しなかった理由としては、ステロイドの1日用量がプレドニゾロン換算10mg以上であるかどうか（*J Clin Oncol* 2018）、がん関連でのステロイドの使用の有無（*J Clin Oncol* 2019）といった点を考慮していないことが挙げられ、これらに関して層別化が必要であると考える。研究限界を以下に述べる。第一に、後方視的観察研究のためバイアスが大きい。第二に、レジメン、年齢、PS、治療ラインを多変量解析で調整したが、これら以外の交絡因子の影響は否定できない。第三に、現在の進行・再発非小細胞肺がんの1次治療はICIとプラチナダブルット併用療法が標準治療となり、ICI単剤療法の本結果は臨床的意義が弱い。層別化解析と合わせて、より大規模な症例数で明らかにする必要があると考える。

【結論】併用薬はニボルマブ及びペムプロリズマブの有効性に影響を与えない可能性が示唆された。従って、ステロイドや抗菌薬併用を併用する必要がある症例においても、これらの薬剤の併用を避けることについて再考の余地があると考える。

【今後の展望】慶應義塾大学薬学部では、リバース・トランスレーショナル・リサーチとして併用薬と腸内細菌叢の関係を研究しており、ドライ研究で得られた知見の機序解明を目指して共同研究を行っている。

【本研究に関する成果報告】

学会発表

- 萩原利章、河添 仁、江上彩映香、橋本浩伸、先山奈緒美、大江裕一郎、山口正和、平賀ゆい、横山雄太、鈴木小夜、中村智徳. ニボルマブ及びペムブロリズマブの有効性に対する併用薬の影響: 単施設後方視的観察研究. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021.

論文発表

ドライ研究は今後、投稿予定である。ウェット研究は継続しており、同様に成果をまとめる予定である。

【謝辞】本研究を遂行するにあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。