

免疫チェックポイント阻害薬の有効性及び安全性に  
関する多施設共同時間薬理学研究

岐阜薬科大学

山下 修司

## 【研究の背景】

ヒトの体内時計の周期は、約 24 時間周期のリズムによって制御されており、薬剤投与後の薬物動態にも影響を与えることが知られている。クロノセラピー（時間治療）は、この性質を利用して、薬剤の投与時間を調節することで、有効性を最大限にしたり、副作用を低減させたりすることを目指している。しかしこの概念が、治験や臨床試験プロトコルに反映されることはほとんどなく、その結果、実臨床では各施設の実務上の都合で投与時間が設定されることも多く、患者間や患者内でも投与タイミングが異なるケースもある。がん治療においては、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）で投与時間の違いによって生存率が向上する報告があるものの、これまでのデータは主に国外で収集されたもので、日本人患者での ICI 至適投与タイミングに関する検討は十分とは言えない。

## 【目 的】

ICI の最適な投与時間を検討することで、よりよい治療成績や、副作用の軽減による患者 QOL の向上につながる可能性がある。本研究の最終目的は、ICI を投与するにあたり、有効性及び安全性の観点から最適な投与時間を検討することである。これまでに抗がん薬の投与開始時刻と治療成績との関連を示した検討が、肺がんや悪性黒色腫患者等を対象として実施されている。しかしニボルマブ（Nivo）と S-1+オキサリプラチン（SOX）の併用療法は、切除不能・進行再発胃癌の一次治療に用いられる主要なレジメンのひとつであるものの、時間薬理学的な検討結果はいまだ報告されていない。そこで今回は、本研究の一貫として Nivo+SOX の投与開始時刻と治療の有効性及び安全性との関連を検討することとした。

## 【方 法】

2021 年 12 月 1 日から 2024 年 11 月 30 日に本研究への協力に同意した複数の医療機関（3 施設）にて切除不能・進行再発胃癌に対する一次治療として Nivo+SOX が開始された患者を対象とした。本研究では、Nivo を 14 時以降に投与されたコースが 20%以上あった患者を Late Administration Group (LA) , その他を Early Administration Group (EA) として 2 群に分けて検討した。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) , 副次評価項目は全生存期間 (OS) , 有害事象発現までの期間とした。統計解析には SPSS ver 26.0 (日本 IBM (株) , 東京) を用いた。群間差は Log-rank 検定を用いて評価し、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

## 【結 果】

対象患者は 90 名であり、EA73 名、LA17 名であった。EA の PFS 中央値は 317 日、LA は 154 日であり、群間差が有意であった ( $p = 0.006$ ) 。一方、OS 中央値は EA : 628 日、LA 413 日となり、有意差が認められなかった ( $p = 0.379$ ) 。また貧血、食欲不振、便秘、味覚不全といった有害事象の発現率は LA 群のほうが有意に高く、有害事象発現までの期間は EA で有意に長かった。

## 【考 察】

本研究は多施設共同でのレトロスペクティブ研究であり、Nivo+SOX 療法を受けている患者の治療経過、有害事象の評価及び ICI 投与タイミングを各施設の電子診療録等から調査した。本研究より、胃癌の一次治療において Nivo の投与開始時刻を早めることで、治療成績が向上し、有害事象の発現を遅延させる可能性が示唆された。また胃癌への Nivo を含む化学療法を施行するにあたり、投与開始時刻を考慮した治療計画を検討することの重要性が高まったと考えられる。本研究は、観察研究であることから限界もあるものの、前向き観察研究や介入研究を実施するための重要な知見となり得る。今後は、ランダム化比較試験による ICI

治療の最適な投与タイミングに関するより質の高いエビデンス構築を目指し、引き続き他のがん種や ICI での知見を蓄積していく必要がある。

【学会発表】

山下 桃佳, 海地 夏月, 山下 修司, 目黒 桃子, 山岸 奈央, 樽松 有紗, 伊野 陽子, 杉山 智紀, 志水 真也, 藤井 宏典, 飯原 大稔, 青山 智, 安田 昌宏, 宇佐美 英績, 鈴木 昭夫, 林 秀樹, 「胃がんへのニボルマブ+SOX 療法の有効性及び安全性に関する時間薬理学研究」, 日本薬学会第 146 年会, 2026 年 3 月, 大阪 (口頭発表)

【受賞】

山下 桃佳, 「胃がんへのニボルマブ+SOX 療法の有効性及び安全性に関する時間薬理学研究」, 学生優秀発表賞, 日本薬学会第 146 年会, 2026 年 3 月 (指導学生が受賞)

【謝辞】

本研究にご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に厚く御礼申し上げます。また, ご協力をいただきました皆様に深謝いたします。