免疫チェックポイント阻害薬再導入における安全性の検討

石川雄大^{*1}, 米山栄司², 高木昭佳¹, 高橋則正¹, 小野敦央¹, 加藤 敦¹, 足立伊佐雄¹
富山大学附属病院薬剤部¹, 黒部市民病院薬剤科²

Safety Evaluation of Retreatment with Immune Checkpoint Inhibitors

Yudai Ishikawa^{*1}, Eiji Yoneyama², Akiyoshi Takaki¹, Norimasa Takahashi¹,
Atsuo Ono¹, Atsushi Kato¹ and Isao Adachi¹

Department of Pharmacy, Toyama University Hospital¹, Department of Pharmacy, Kurobe City Hospital²

〔 Received August 3, 2019 〕
〔 Accepted October 2, 2019 〕

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) play an important role in oncology, as they generate novel toxicities known as immune-related adverse events (irAE) which affect multiple organ systems. Since irAEs have been reported to have potential clinical benefits for patients, retreatment using ICIs following recovery from irAEs is sometimes attempted, though there are limited data about the safety of using this strategy on patients with a serious irAE history. Here, the safety of retreatment after irAE across patients with different cancer types was evaluated. Fifty-three patients experienced treatment interruption because of irAEs; of these, 31 patients were then retreated with ICIs. Endocrine disorder as the initial irAE was observed more often in patients who were retreated; conversely, pneumonitis was observed more often in patients who were not retreated with ICIs. Manageable flare-up or novel irAEs occurred in 19 patients, while irAEs did not occur after retreatment in 12 patients. The number of days from the beginning of ICI treatment to the first irAE (within 100 days) as well as patient gender were found to be risk factors that were significantly related to relapses or new onsets of irAE. In 19 patients who experienced flare-up or new irAEs, the secondary irAE grade increase did not differ significantly compared to that of the initial irAE. The results of this study are important in helping to evaluate the risk of retreating patients with ICIs.

Key words — immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, oncology, immunology

緒 言

近年, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), programmed death 1 (PD-1), PD ligand 1 (PD-L1) を標的とする多くの免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors: ICIs) の開発により, がん治療に大きな変革がもたらされた.¹⁾ また, ICIs は悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞がん, 胃がん, 頭頸部がん, ホジキンリンパ腫といった様々ながん腫において化学療法を上回る生存期間の延長が確認され, 進行がんの標準治療となりつつある.²⁾ 同時に ICIs 使用時は免疫関連有害事象

(immune-related adverse events: irAE) に注意が必要である. irAE とは皮膚, 肺, 消化管, 肝臓, 内分泌器官など様々な臓器に生じる自己免疫疾患様の障害で,³⁾ 抗 PD-1 抗体では約 70% に出現し,⁴⁾ 抗 CTLA-4 抗体では約 90% にまでも達する.⁵⁾ irAE 発生時はステロイドを中心とした免疫抑制剤が使用されるが,⁶⁾ 重症化すれば致死的になる場合もあるので ICIs 自体の適切な中止や休薬が必要である.⁷⁾ 一方, 出現した irAE の Grade が高いと, 疾患の予後が良好であるとの報告もあることから,⁸⁾ さらなる治療効果を狙って臨床現場では irAE 発症後に ICIs の再導入が試みられる場合がある. し

*〒930-0194 富山市杉谷2630

かし、海外のガイドラインには再導入の目安が記載されているものの⁹⁾ 国内外を通して実臨床における安全性の報告は、疾患限定的な調査や使用薬剤限定的な調査が少数あるのみであり、¹⁰⁻¹²⁾ 同じあるいは異なる ICI の再導入に関する安全性は未確立である。¹³⁾ さらに、抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブの microsatellite instability (MSI)-high 固形がんへの適応拡大によって、irAE マネジメントはより臓器や疾患に対して普遍的に望まれている。このような背景のなか、我々は今回、irAE 発症後の ICI の再導入における安全性に関して、臓器疾患横断的、薬剤横断的に調査を行ったので報告する。

方 法

1. 対象

2014 年 1 月 1 日～2019 年 2 月 28 日の間で、富山大学附属病院において、ICI (イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ) の単剤あるいは併用治療を受けた患者のうち、治療を 1 週間以上延期しなければならない irAE が発生した患者を対象とした。なお、殺細胞性抗がん薬との併用症例は除外した。irAE の判断、irAE 発生時の各薬剤の中止および再導入に関しては、各薬剤の添付文書、適正使用ガイド、ガイドライン等に準じて主治医が判断した。また、再導入群の全症例で再導入された ICI は初回投与された薬剤と同じであった。

2. 調査方法

電子カルテを用いて後方視的調査を行った。なお、irAE の重症度については、Common terminology criteria for adverse events version 4.0 (CTCAE ver.4) を用いて評価した。

3. 統計

有意性の検討において、データの正規性は χ^2 適合度検定によって評価した。データが正規分布に従わず、独立した 2 群間の差の検定を行う場合は、Mann-Whitney の *U* 検定を用いて調べた。正規分布に従う際、2 群間に関連がない場合の連続

変数に関して、等分散とみなせる場合は Student の *t* 検定を、みなせない場合は Welch の検定を用いて調べた。また、2 群間に関連がある場合の順序変数に関する有意性はウィルコクソン符号付順位検定を用いて調べた。さらに、2 要因の比較には、Fisher の正確確率検定あるいは χ^2 独立性の検定を使用し、 $P < 0.05$ の場合、統計学的有意差ありとした。なお、統計解析には、Statcel 4 ((有)オーエムエス出版、東京) を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理審査委員会の承認 (臨 28-138) を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

irAE により、投与が 1 週間以上延期された患者は 53 名であった。そのうち、ICI が永続的に投与中止となった患者は 22 名 (非再導入群)、再導入された患者は 31 名であった (再導入群)。両群の患者背景を表 1 に示す。なお、調査対象期間内にデュルバルマブ使用患者に関しては、治療中断となった該当症例がいなかったため、表 1 には記載していない。統計的には非再導入群は再導入群に比べ、65 歳より高齢の患者が有意に多く ($P < 0.05$)、初回に発生した irAE の Grade も有意に高かった ($P < 0.001$)。同時に、非再導入群では、irAE 発生時に経口あるいは静注ステロイドによる治療を有した患者が多かった ($P < 0.001$)。irAE の種類も ICI の再導入に影響を及ぼす因子であり ($P < 0.05$)、非再導入群では肺臓炎が、再導入群では内分泌障害が多かった。

2. ICI 再導入の安全性

投与中断を要する irAE が生じた後、ICI を再導入した際の irAE の出現状況を図 1 に示す。約 9.7% の患者は初回の irAE が再燃し、約 51.6% の患者は新規の irAE を発症した (再燃 / 新規発症群)。一方、約 38.7% の患者は irAE が生じることなく、再導入後経過した (無症状群)。irAE が再

表 1 患者背景（非再導入群と再導入群）

調査項目	非再導入群 (n = 22)	再導入群 (n = 31)	P
年齢中央値 (歳) (最小値 – 最大値)	70.5 (45 – 83)	64 (38 – 85)	0.06 ^{a)}
年齢詳細			< 0.05 ^{b)}
≤ 65	5	16	
> 65	17	15	
性別 (男性 / 女性)	20/2	22/9	0.08 ^{c)}
Performance Status (0 ~ 1/2 以上)	18/4	24/7	0.49 ^{c)}
治療ライン (1st/2nd 以降)	3/19	8/23	0.23 ^{c)}
使用薬剤			0.74 ^{b)}
ニボルマブ	16	19	
ペムプロリズマブ	5	9	
アテゾリズマブ	1	2	
ニボルマブ + イピリムマブ	0	1	
疾患			0.28 ^{b)}
頭頸部がん	3	5	
非小細胞肺癌	13	14	
悪性胸膜中脾腫	1	0	
胃がん	2	0	
腎細胞がん	2	4	
尿路上皮がん	0	2	
悪性黒色腫	1	5	
ホジキンリンパ腫	0	1	
初回 irAE の Grade			< 0.001 ^{b)}
Grade 1 and 2	5	26	
Grade ≥ 3	17	5	
初回 irAE 発生までの日数 (日)			0.79 ^{c)}
≤ 100	15	23	
> 100	7	8	
irAE の種類			< 0.05 ^{b)}
infusion reaction	0	1	
肺臓炎	11	1	
肝障害	2	3	
筋炎	1	5	
神経障害	2	1	
関節炎	2	1	
皮膚障害	4	6	
内分泌障害	2	8	
下痢	0	1	
髄膜炎	1	0	
その他	1	5	
経口または静注ステロイド使用	17	7	< 0.001 ^{b)}

a) Student の *t* 検定, b) χ^2 独立性の検定, c) Fisher の正確確率検定. irAE: immune-related adverse events.

図 1 ICI 再導入時の irAE 発現状況

■ 再燃, ■ 新規発症, □ 無症状. ICI: immune checkpoint inhibitor, irAE: immune-related adverse events.

燃および新規発症した患者の irAE 分類とその Grade および転帰を表 2 に示す. 再燃 / 新規発症群で約 58 % と半数以上が, 2 回目の irAE 後も ICI を継続できていた. ICI を継続できなかった症例は, irAE による中止ではなく, 腫瘍増悪による best supportive care (BSC) への移行であり, ICI 休薬中の症例も irAE は Grade 2 以下に回復している. 死亡症例もなかった. さらに初回 irAE と再燃あるいは新規発症した irAE の Grade の経時的変化を図 2 に示すが, ウィルコクソン符号付順位和検定にて, ICI を再導入し, さらな

表2 ICI 再導入による irAE 出現状況と転帰

症例番号	初回 irAE	Grade	再燃 / 新規 irAE	Grade	転帰
1	皮膚障害	2	肺臓炎	3	BSC
2	皮膚障害	2	CK 上昇	2	ICIs 継続
③	皮膚障害	2	皮膚障害	3	ICIs 継続
4	皮膚障害	2	口腔粘膜炎	2	ICIs 継続
⑤	肺臓炎	1	肺臓炎	1	経過観察
6	内分泌障害	2	神経障害	3	BSC
7	内分泌障害	2	QT 延長	1	ICIs 継続
8	内分泌障害	2	下痢	2	ICIs 継続
⑨	内分泌障害	2	内分泌障害	3	経過観察
10	内分泌障害	2	皮膚障害	2	ICIs 継続
11	神経障害	3	CK 上昇	1	ICIs 継続
12	血栓塞栓症	3	大腸炎	2	irAE 治療中
13	筋炎	1	CK 上昇	1	ICIs 継続
14	筋炎	2	高血糖	3	ICIs 継続
15	筋炎, 肝機能障害	2	内分泌障害	2	BSC
16	肝機能障害	3	肺臓炎	3	BSC
17	肝機能障害	2	内分泌障害	2	BSC
18	infusion reaction	3	皮膚障害, 高 AMY 血症	3	ICIs 継続
19	CRP 上昇	2	貧血	3	ICIs 継続

なお、番号が○囲みの症例は、初回 irAE と 2 回目に発症した irAE が同じであった再燃患者を示す。また、転帰は本研究対象期間終了である 2019 年 2 月 28 日時点。ICIs: immune checkpoint inhibitors, irAE: immune-related adverse events, CK: creatine phosphokinase, AMY: amylase, CRP: C-reactive protein, BSC: best supportive care.

図2 初回 irAE と再燃 / 新規 irAE の Grade の経時的変化

● 初回 irAE, × 再燃 / 新規 irAE. 投与前 Grade vs 投与後 Grade. $P=0.56$ (ウィルコクソン符号付順位和検定).
なお、横軸で○囲みの症例は、初回 irAE と 2 回目に発症した irAE が同じであった再燃患者を示す。

る irAE が生じた際、その Grade は再燃 / 新規発症群において初回 irAE に比べて有意に上昇しなかった ($P=0.56$)。

3. ICI 再導入における irAE 再燃あるいは新規発症のリスク因子

再導入群のうち、無症状群と再燃 / 新規発症群の患者背景を表3に示す。なお、デュルバルマブ使用患者に関しては、該当症例がいなかったため、表3には記載していない。表3より、年齢や治療ライン、使用薬剤、および疾患に関して、また、

irAE の治療関連としては、初回 irAE 発生時のステロイド使用の有無や、初回 irAE 発生から ICIs 再導入までの期間も、irAE 再燃 / 新規発症と関与が認められなかった。一方、2 要因の比較において、初回 irAE 発生までの日数および性別が ICIs 再導入時の irAE 再燃 / 新規発症と統計学的に有意な関係があった。

さらに、再燃 / 新規発症群は無症状群に比べ、ICIs 導入から初回 irAE 発生までの期間が有意に早かった ($P<0.05$) (図3A)。具体的には再燃 / 新規発症群は無症状群に比べ、ICIs 導入から初回

表3 患者背景（無症状群と再燃/新規発症群）

調査項目	無症状群 (n = 12)	再燃 / 新規発症群 (n = 19)	P
年齢中央値 (歳) (最小値 - 最大値)	59.5 (43 - 76)	67 (38 - 85)	0.10 ^{a)}
年齢詳細			0.23 ^{b)}
≤ 65	8	8	
> 65	4	11	
性別 (男性 / 女性)	11/1	11/8	< 0.05 ^{c)}
Performance Status (0 ~ 1/2 以上)	10/2	14/5	0.43 ^{c)}
治療ライン (1st/2nd 以降)	1/11	7/12	0.08 ^{c)}
使用薬剤			0.82 ^{b)}
ニボルマブ	8	11	
ベムプロリズマブ	3	6	
アテゾリズマブ	1	1	
ニボルマブ + イピリムマブ	0	1	
疾患			0.32 ^{b)}
頭頸部がん	2	3	
非小細胞肺癌	5	9	
腎細胞がん	3	1	
尿路上皮がん	0	2	
悪性黒色腫	1	4	
ホジキンリンパ腫	1	0	
初回 irAE の Grade			0.34 ^{c)}
Grade 1 and 2	11	15	
Grade ≥ 3	1	4	
初回 irAE 発生までの日数 (日)			< 0.05 ^{c)}
≤ 100	6	17	
> 100	6	2	
初回 irAE 発生時のステロイド使用			0.56 ^{c)}
あり / なし	3/9	4/15	
初回 irAE 発生から ICI 再導入までの期間 (日) 中央値 (最小値 - 最大値)	42 (21 - 129)	42 (20 - 364)	0.54 ^{d)}

a) Student の *t* 検定, b) χ^2 独立性の検定, c) Fisher の正確確率検定, d) Mann-Whitney の *U* 検定. irAE: immune-related adverse events, ICIs: Immune checkpoint inhibitors.

図3 無症状群と再燃/新規発症群の比較

A: ICIs 導入から初回 irAE 発生までの日数比較 各箱ひげ図のラインは左から, 最小値, 第一四分位数, 中央値, 第三四分位数, 最大値を順に示す. ×は各群の平均値を示しており, ○は外れ値である. ICIs: immune checkpoint inhibitors, irAE: immune-related adverse events Welch の検定 B: ICIs 導入から初回 irAE 発生までの日数を 100 日で区切った場合の人数比較 □ 無症状群, ■ 再燃/新規発症群 Fisher の正確確率検定 C: 男女における ICIs 再導入時の irAE 再燃/新規発生人数の比較 □ 無症状群, ■ 再燃/新規発症群 Fisher の正確確率検定 D: 初回 irAE の Grade の比較 □ 無症状群, ■ 再燃/新規発症群 Fisher の正確確率検定.

irAE 発生までの日数が 100 日以内の患者が多かった (図 3B)。また、ICI が再導入された女性では無症状の患者より、irAE が再燃 / 新規発生した患者が多かった (図 3C)。一方、その初回発生時の irAE の Grade は有意なリスク因子ではなかった (図 3D)。

考 察

Santini らの先行研究では、非小細胞肺癌患者において ICI 再導入時の安全性を調査し、ICI 導入から初回 irAE が生じるまでの日数 (3 カ月) は統計学的に irAE 再燃 / 新規発症の有意なリスク因子ではなかったが、その傾向は見えていた。¹⁴⁾ よって本研究では、その日数再検討する価値があると考えた。今回研究対象となった、ニボルマブは 14 日、イピリムマブやベムプロリズマブおよびアテゾリズマブは 21 日間隔で使用する薬剤である。よって、なるべく各薬剤の投与間隔日数の倍数でコース数をカウントできうる近い日数かつ区切りの良い日数ということで 100 日を設定した。その結果、重篤な irAE で ICI 投与が休薬となり、再導入した場合、ICI 導入から初回 irAE 発生までの日数 100 日以下であることが、irAE 再燃あるいは新規発症のリスク因子となる可能性があることがわかった。この意義としては、ICI の適応が拡大している近年において、適応臓器横断的かつ使用薬剤横断的な結果が本邦にて得られたことも大きい。さらに、ICI が再導入された女性では無症状の患者より、irAE が再燃 / 新規発生した患者が多かった。我々の文献調査では、irAE の発症リスクと性差の一般的な関係の報告はなく、不明だった。ちなみに既報¹⁴⁾では、これに関して男女に有意な差はないという結果である。しかし、女性のほうが男性よりも ICI 再導入によって irAE が再燃 / 新規発症しやすい可能性があるということとは、興味深い結果である。

一方、表 3 から初回 irAE の Grade やそれに対するステロイド使用の有無、ICI の休薬期間といった、irAE 治療関連事象が、その再燃 / 新規発症に影響する可能性は低い。これは既報¹⁴⁾と一致している。よって、irAE が発生した際は、後

の治療への影響を考えるよりも第一に、その状況から患者を回復させるため、ステロイドを含めた手段を用い、適切な時期に再開を試みるのが大切だろう。

これらリスク因子の検討は、本研究では単変量解析を用いて行った。しかし、単施設での研究であることから、ICI の中止および再導入という条件を満たす症例数の確保に限界があった。今後、近隣の施設への呼びかけや、もちろん当院での症例集積を経て、患者背景因子の結果への影響を考慮し、多変量解析を行うことが課題であろう。これに関しては続報として取り組む予定である。

また、統計学的には、再導入によって irAE が再燃あるいは新規発症した場合も、初回と比べてその Grade は有意に増加せず、マネジメント可能であることが示唆された。しかし、これは、再導入時の患者選択が重要だと考察する。例えば本研究で肺臓炎の irAE に注目すると、非再導入群で 11 例なのに対し、再導入群では 1 例である。本研究では ICI の再導入の基準は各薬剤の添付文書および適正使用ガイド、ガイドライン等に基づき、主治医の判断に委ねられていた。つまり、初回発現の irAE が肺臓炎であった場合、そもそも ICI 再導入自体が当院において避けられていた傾向がある。これには、ICI 自体が有する肺臓炎発症リスクの高さ¹⁵⁾や、再導入時の肺臓炎再発率の高さ¹⁶⁾が背景にあると推察する。実際に、Grade 1 にもかかわらず、再導入群の肺臓炎の患者は、再び肺臓炎を発症した。これに対して、再導入群では、甲状腺機能低下症や副腎不全といったホルモン補充治療でマネジメント可能な内分泌疾患関連の irAE が多かった。これら内分泌障害は、ガイドライン⁹⁾上も、重篤な Grade が生じて、ホルモン補充にて症状が安定すれば慎重な ICI 再投与が許容されている。よって、ICI 導入によって irAE が再燃あるいは新規発症した場合の安全性は、初回に生じた irAE の特性を理解してこそ担保されると考察する。

本研究のさらなる発展としては、ICI 再導入群と非再導入群で予後を調査し、ICI 再導入の安全性に加えて治療効果を評価することが有用と考える。Santini らの先行研究¹⁴⁾では、ICI を再導入す

る直前の Response evaluation criteria in solid tumors v1.1 (RECIST v1.1) 評価で partial response (PR) あるいは complete response (CR) が得られていなかった患者のみが ICI 再導入で全生存期間が延長したと示されている。さらに, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) supportive care ガイドラインでも, ICI 再導入時は, 必ず病勢の評価を行うよう推奨されている。これに加え, irAE の出現は治療予後と相関するという報告もある。³⁾ 再導入群のなかでも, 再燃/新規発症群と無症状群で ICI の治療反応性や治療予後に差が生じるのかということも今後の研究課題として興味深く, フォローアップを行う予定である。

以上より, ICI 再導入における患者のリスクベネフィットをより正確に評価するうえで, 本研究によって ICI 導入から初回 irAE 発生までの日数や性別, その特性が重要であることが示唆され, ICI 再導入群と非再導入群の予後比較調査が今後必要だと考察する。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 門野岳史, 免疫チェックポイント阻害剤における免疫関連副作用の実際, 日本臨床免疫学会会誌, 2017, **40**, 83-89.
- 2) 只野裕己, 鳥越俊彦, 免疫チェックポイント阻害剤の免疫関連副作用, 日本臨床免疫学会会誌, 2017, **40**, 102-108.
- 3) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD, Immune-related adverse events associated with immune check point blockade, *N Engl J Med*, 2018, **378**, 158-168.
- 4) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Leming PD, Spiquel DR, Antonia SJ, Hom L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Koman JA, Jure-Kunkel M, Aqrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *N Engl J Med*, 2012, **366**, 2443-2454.
- 5) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma, *N Engl J Med*, 2010, **363**, 711-723.
- 6) 山口佳之, 堅田洋祐, 岡脇 誠, 山村真弘, 谷岡洋亮, 永坂岳司, 免疫チェックポイント阻害剤の副作用と対策緒言, 癌と化学療法, 2018, **45**, 1017-1020.
- 7) Zhou S, Khanal S, Zhang H, Risk of immune-related adverse events associated with ipilimumab-plus-nivolumab and nivolumab therapy in cancer patients, *Ther Clin Risk Manag*, 2019, **15**, 11-221. doi: 10.2147/TCRM.S193338.
- 8) Fujii T, Colen RR, Bilen MA, Hess KR, Haiiar J, Suarez-Almazor ME, Alshawa A, Hong DS, Tsimberidou A, Janku F, Gong J, Stephen B, Subbiah V, Piha-Paul SA, Fu S, Sharma P, Mendoza T, Patel A, Thirumurthi S, Sheshadri A, Meric-Bemstam F, Naing A, Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience, *Invest New Drugs*, 2018, **36**, 638-646.
- 9) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Emstoft MS, Gargner JM, Gnex P, Hallmeyer S, Hotter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wolchok JD, Thompson JA, Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor: american society of clinical oncology clinical practice guideline, *J Clin Oncol*, 2018, **36**, 1714-1768.
- 10) Nomura M, Ostuka A, Kondo T, Nagai H, Nomura Y, Kaku Y, Matsumoto S, Muto M, Efficacy and safety of retreatment with nivolumab in metastatic melanoma patients previously treated with nivolumab, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, **80**, 999-1004.
- 11) Niki M, Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, Kaneda T,

- Kibata K, Ogata M, Nomura S, Immune checkpoint inhibitor re-challenge in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Oncotarget*, 2018, **9**, 32298-32304.
- 12) Fujita K, Uchida N, Kanai O, Okamura M, Nakatani K, Mio T, Retreatment with pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with nivolumab: emerging reports of 12 cases, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, **81**, 1105-1109.
- 13) Hakozaiki T, Okuma Y, Kashima J, Re-challenging immune checkpoint inhibitor in a patient with advanced non-small cell lung cancer: a case report, *BMC Cancer*, 2018, Article number 302. doi: 10.1186/s12885-018-4212-1.
- 14) Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Garbarin-Gelwan M, Wilkins O, Panora E, Halpenny DF, Long NM, Kris MG, Rudin CM, Chatterjee JE, Hellmann MD, Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC, *Cancer Immunol Res*, 2018, **6**, 1093-1099.
- 15) Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot HB, Liu HB, Zhan P, Lv TF, Song Y, Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis, *Transl Lung Cancer Res*, 2017, **6**, S8-S20.
- 16) Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, Hatabu H, Ott PA, Armand PF, Hodi FS, PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course, *Clin Cancer Res*, 2016, **22**, 6051-6060.