

免疫チェックポイント阻害薬の有効性と免疫関連有害事象発症に対する  
影響因子の解明と副作用経過に関する後ろ向きコホート研究

2022 年度

京都薬科大学大学院 博士課程学位論文

【薬学】臨床薬学教育研究センター

畑 裕基

## 論文目録

本論文は以下の論文の内容を総括したものである。なお、報文内容の転載許可は出版社から取得済みである。

- 1) Hiroki Hata, Tadashi Mio, Daisuke Yamashita, Chikako Matsumura, Yugo Chisaki, Hideyuki Motohashi, Yoshitaka Yano. Factors associated with efficacy and nivolumab-related interstitial pneumonia in non-small cell lung cancer: A retrospective survey. *Cancer Control*. **2020**, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200.
- 2) Hiroki Hata, Chikako Matsumura, Yugo Chisaki, Kae Nishioka, Misaki Tokuda, Kazuyo Miyagi, Tomoki Suizu, Yoshitaka Yano. A retrospective cohort study of multiple immune-related adverse events and clinical outcomes among patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer Control*. **2022**, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

# 目次

序章	1
第1章 PSが良好な非小細胞肺癌患者におけるニボルマブ治療の有効性と間質性肺疾患の 発症因子に関する検討	5
1. 緒言	5
2. 方法	7
3. 結果	12
4. 考察	24
5. 小括	27
第2章 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における有効性と免疫関連有害事象発症の因子に 関する検討	28
1. 緒言	28
2. 方法	30
3. 結果	33
4. 考察	54
5. 小括	58
総括	59
引用文献	60
謝辞	73

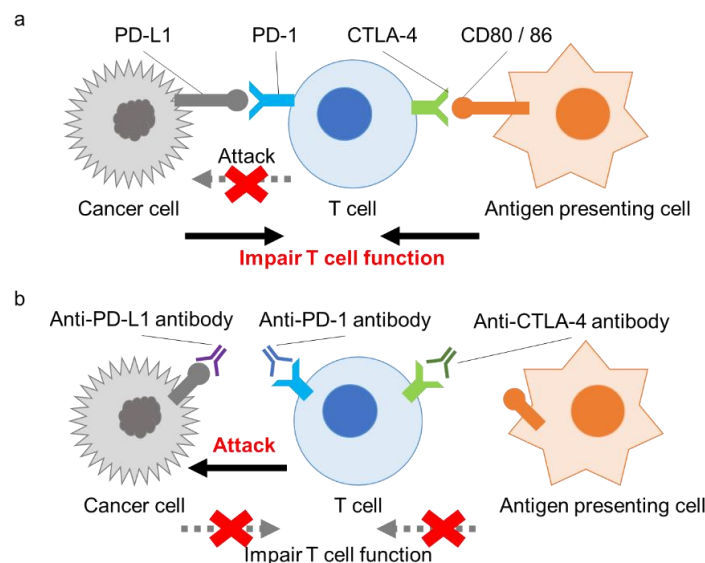
略語一覽

ADPGK	Adenosine diphosphate dependent glucokinase
ALB	Albumin
ALC	Absolute lymphocyte count
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AMC	Absolute monocyte count
ANC	Absolute neutrophil count
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CD	Cluster of differentiation
CI	Confidence Intervals
CRP	C-reactive protein
CTCAE	National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
EGFR	Epidermal growth factor receptor gene
FcRn	Neonatal Fc receptor
GC	Gastric cancer
ICI	Immune checkpoint inhibitors
ICT	Information and communication technology
IP	Interstitial pneumonia
irAE	Immune-related adverse events
LCP1	Lymphocyte cytosolic protein 1
LDH	Lactate dehydrogenase
MM	Malignant melanoma
MSI	Microsatellite instability
NLR	Neutrophil-to-lymphocyte ratio
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma
OS	Overall survival
PD-1	Programmed death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression free survival
PLR	Platelet-to-lymphocyte ratio
PS	Performance status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROC	Receiver operating characteristic
TMB	Tumor mutation burden
TNM-7	7th edition of Tumor-Node-Metastasis classification

## 序論

がん免疫において T 細胞は主たる活躍をしているが、がん細胞は様々な機序により免疫から逃避をしている<sup>1</sup>。その過程の一部として programmed death-1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) などの免疫チェックポイント分子による免疫抑制が知られている<sup>1</sup>。すなわち、T 細胞上の PD-1 と、そのリガンドであるがん細胞上の programmed death-ligand 1 (PD-L1) が結合することでがん細胞は免疫からの回避を行っている。さらに、T 細胞上の CTLA-4 と、そのリガンドである抗原提示細胞上の cluster of differentiation (CD) 80 / 86 分子が結合することで T 細胞の活性化が抑制される (Fig. 1a)。

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICI) は、この免疫チェックポイント分子を阻害し、細胞傷害性 T 細胞による抗腫瘍免疫作用を賦活する薬剤である。抗 PD-1 抗体および抗 PD-L1 抗体は、T 細胞上の PD-1 またはがん細胞上の PD-L1 との結合を阻害することにより T 細胞における抑制的調節を遮断する。抗 CTLA-4 抗体は、T 細胞上の CTLA-4 と、抗原提示細胞上の CD 80 / 86 分子との結合を阻害することにより T 細胞における抑制的調節を遮断する (Fig. 1b)。



**Figure 1** Mechanism of action of anti-PD-1 and anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 antibodies.<sup>1</sup>

(a) Cancer cell and antigen presenting cell impair T cell function via PD-1/PD-1 axis and CTLA-4/CD80/CD86 axis, respectively. (b) Immune checkpoint inhibitors (anti-PD-L1 antibody, anti-PD-1 antibody, and anti-CTLA-4 antibody) restore T-cell-cytotoxicity against cancer cells.

PD-1: programmed death-1, PD-L1: programmed death-ligand 1, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CD: cluster of differentiation.

ICI を用いた免疫療法は、日本においては 2014 年に悪性黒色腫 (malignant melanoma; MM) で保険適用されて以降がん治療に大きな変革をもたらし、非小細胞肺癌 (non-small-cell lung carcinoma; NSCLC)<sup>2</sup> や胃癌 (gastric cancer; GC)<sup>3</sup> をはじめとした様々ながん種<sup>4-12</sup> に奏効することが報告されている。現在国内で使用可能な ICI は、抗 PD-1 抗体の nivolumab (ニボルマブ) と pembrolizumab (ペムブロリズマブ)、抗 PD-L1 抗体の durvalumab (デュルバルマブ)、avelumab (アベルマブ) と atezolizumab (アテゾリズマブ)、抗 CTLA-4 抗体の ipilimumab (イピリムマブ) の 6 剤であり、入院・外来を問わず、また単剤療法のみならず他の抗がん薬との併用療法として広く使用されている。ICI は、NSCLC<sup>2</sup>、GC、食道がん<sup>13, 14</sup>、MM<sup>4</sup>、淡明細胞型腎細胞がん<sup>6</sup>、トリプルネガティブ乳がん<sup>9</sup> や肝臓がん<sup>10</sup> において一次治療として使用され、MM<sup>15</sup>、食道がん<sup>16</sup> と尿路上皮がん<sup>17</sup> において術後補助化学療法として使用されており、ICI を使用する患者は今後さらに増加すると考えられる。

しかし、ICI 治療は全ての患者に有効ではなく<sup>18</sup>、治療効果を精度高く予測できるバイオマーカーの同定が必要とされている。有効性を予測するバイオマーカーの候補として、腫瘍組織における PD-L1 の発現<sup>19-22</sup>、腫瘍組織におけるマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI)<sup>23</sup>、腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden; TMB)<sup>24</sup>、腫瘍浸潤エフェクター T 細胞と腫瘍浸潤性制御性 T 細胞上の PD-1 発現バランス<sup>25</sup>、腸内細菌叢<sup>26-28</sup> などが報告されている。現在、保険診療上では腫瘍細胞における PD-L1 の発現、MSI と TMB が、抗 PD-1 / PD-L1 抗体のコンパニオン診断として採用されている。しかしながら、これらの診断方法は必ずしも十分ではないとされている。例えば、PD-L1 の発現に関しては、腫瘍組織での PD-L1 の発現は不均一であるため採取部位によって結果が異なること、化学療法などのがん治療に伴い PD-L1 の発現は動的に変化することが知られており、PD-L1 の発現が陽性の患者でも治療不応例が、逆に PD-L1 の発現が陰性患者の中でも治療奏効例が認められるとの報告がある<sup>18, 25</sup>。MSI に関しては、ほとんどのがん種において、高頻度 MSI (MSI-High) の患者は 10% 以下と少なく<sup>29</sup>、診断精度が必ずしも高くないこと、また MSI-High の患者にも抗 PD-1 抗体耐性を示す患者が存在するという<sup>30</sup> 報告があること、さらに TMB に関しては、固形がん全体でも TMB-High の患者が 13.3%と低いことが報告されている<sup>31</sup>。このように現在保険診療で認められている、腫瘍組織における PD-L1 の発現、MSI や TMB のみでは、有効性を予測するバイオマーカーとして十分とはいえないことが示されている。有効性の予測に関して、性別<sup>32</sup>、performance status (PS)<sup>33-35</sup>、年齢<sup>36</sup>、治療ライン<sup>37</sup>、脳転移歴<sup>37</sup>、肝転移歴<sup>38</sup>、副腎皮質ステロイド薬の使用歴<sup>39-41</sup>、好中球やリンパ球<sup>35, 42-49</sup>、乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH)<sup>47</sup> などが報告されているが、明確な因子は不明である。

一方、ICI は免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) と呼ばれる炎症性

の副作用を引き起こすことが知られている。IrAE 発症の機序として<sup>50</sup>、① 正常組織が有する共通抗原に対する T 細胞の反応 (例: MM による白斑)、② 炎症性サイトカインの増加 (例: 腸炎)、③ 元々存在する自己反応性リンパ球の増加 (例: 甲状腺炎)、④ 正常細胞に発現する CTLA-4 と抗 CTLA-4 抗体との結合による補体を介した炎症 (例: 下垂体炎) が示されている。IrAE の特徴として<sup>50</sup>、① 多様性 (多臓器にわたり発症し、多彩な症状を呈する)、② 独自性 (自然発症の自己免疫疾患とは異なる臨床像を有する場合がある)、③ 多発性 (時間的、空間的に多発し得る)、④ 持続性 (治療効果と同様に irAE も持続する場合がある)、⑤ 相関性 (腫瘍免疫と自己免疫は共通の分子が関与しているため、治療効果と irAE の逆相関がみられる) が挙げられている。

厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル<sup>51</sup>には、ニボルマブ治療の、17 個の臨床試験 (併合データ) における 9 つのがん種 (MM、NSCLC、古典的ホジキンリンパ腫、腎細胞がん、頭頸部がん、GC、悪性胸膜中皮腫、MSI-High を有する結腸・直腸がん、食道がん) の患者 2883 名の主な irAE の発症数と割合が記載されている。IrAE の代表的な症状として、① 呼吸器症状、② 消化器症状、③ 皮膚症状、④ 甲状腺機能障害、⑤ 副腎皮質機能障害、⑥ 糖尿病、⑦ 肝機能障害、⑧ 神経症状などが挙げられ、副作用の種類は多岐にわたる。

IrAE は抗 PD-1 抗体では約 8 割、抗 CTLA-4 抗体では約 9 割と高頻度で出現することが報告されている<sup>52,53</sup>。その中で重篤な irAE は、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用では約半数と比較的に高頻度で発症する<sup>54</sup>と報告されているが、ICI 単剤では 10~15%程度と高くはないと報告されており<sup>55,56</sup>、また irAE の多くは副腎皮質ステロイド薬に反応性であり、副腎皮質ステロイド薬の投与後 6~12 週以内に症状が改善することが知られている<sup>56,57</sup>。分子レベルの検討において、T 細胞活性化に関連する遺伝子である lymphocyte cytosolic protein 1 (LCP1) と adenosine diphosphate dependent glucokinase (ADPGK) の発現が irAE 発症と関連することが報告されている<sup>58</sup>が、irAE 発症を予測するバイオマーカーとして臨床応用は未だされていない。IrAE の発症リスクに関して、がん種<sup>59</sup>、性別<sup>59</sup>、PS<sup>35,60</sup>、年齢<sup>61</sup>、喫煙歴<sup>62</sup>、自己免疫疾患歴<sup>63,64</sup>、PD-L1 の発現<sup>65</sup>、好中球やリンパ球<sup>48,49,66-69</sup>などが報告されているが明確な因子は不明である。

さらに、irAE と抗腫瘍効果の関係については未だに明確にはなっておらず、がん種間で比較した研究はほとんどないとされている。例えば、NSCLC や MM において irAE 発症が ICI 治療の有効性と関連するという報告がある<sup>70,71</sup>、一方で NSCLC において ICI 治療によって引き起こされる間質性肺疾患が予後不良に関連するという報告<sup>72</sup>もあること、NSCLC と MM において irAE の Grade ではなく irAE の発症回数が奏効率と関連することが報告されている<sup>60,73</sup>。また、ICI は治療終了後も長期間にわたり T リンパ球に結合することで、その治療効果が持続

することが報告されており<sup>74</sup>、irAEも同様に治療終了後に継続するとの報告<sup>75</sup>があるが、治療終了後の期間を含んだirAEの経過についての報告数は少ない。

ICI治療の臨床での問題点として、医療費が高額であること、有効性やirAE発症を予測するバイオマーカーが明確ではないこと、これまで多くのがん種で標準的に行われてきた殺細胞性抗がん薬や分子標的治療薬による治療では認められなかった有害事象が多いため、診療科を跨いだ対応が必要となることがあること、適切な副腎皮質ステロイド治療にも関わらずirAEが改善せずに重篤な転帰をたどることがあること、治療中だけではなく治療終了後もirAEを発症する可能性があることが挙げられる<sup>76</sup>。ICIは術後補助化学療法や一次治療としても使用され、irAEを長い期間にわたり罹患する可能性があるため、ICIを安全かつ有効的に使用するためにはICIが有効な患者の選別と、irAEの早期発見、早期対応および治療終了後もirAEが継続する症例への長期的な対応といったマネジメントが必要となるが、実臨床におけるICIの有効性、irAEのリスク因子およびICIの治療終了後のirAEの転帰についての検討は少なく、薬剤師の介入の方法は明確ではない。

以上のことから、本研究ではICIの適正使用推進のために実臨床でのデータを用いて有効性・安全性について検証することを目的とし、ICI治療を受けた患者の情報を収集・解析し、有効性とirAE発症に対する臨床的影響因子の解明、およびirAEの詳細と転帰について検討した。まず第1章では、特にニボルマブと間質性肺疾患に注目し、対象患者をPSが比較的良好なNSCLC患者として、ニボルマブ単剤療法の有効性と、間質性肺疾患の発症の影響因子について評価した。さらに第2章では、対象患者および対象とするirAEの種類に制限を設けず、ICIの対象となる代表的な複数のがん種に対し、現在国内で薬価収載されているいずれかのICIを使用した患者情報に基づき、各がん種における有効性とirAE発症との関係、それらへの影響因子およびirAEの経過について検討を加えた。



## 第 1 章 PS が良好な非小細胞肺癌患者におけるニボルマブ治療の有効性と間質性肺疾患の発症因子に関する検討

### 1.1 緒言

我が国で報告されている肺癌に関するデータについて、2019 年の部位別がん罹患数は男性では 8 万 4325 人で 4 位、女性では 4 万 2221 人で 4 位であり、近年やや減少傾向となっている<sup>77</sup>。しかし 2021 年の部位別の死亡数は、男性では 5 万 3278 人で 1 位、女性では 2 万 2934 人で 2 位と多く<sup>78</sup>、さらに部位別がん 5 年相対生存率は 34.9% (男性: 29.5%、女性: 46.8%) と悪く<sup>79</sup>、肺癌はその死亡者数の多さと、死亡率の高さが問題とされている。2015 年に、第 III 相試験としてニボルマブが NSCLC に有効性であることが発表され<sup>19, 20</sup>、NSCLC に対して ICI 治療が承認された。その後、ICI は手術が不可能ながんに対して、最初に行われる治療法である一次治療でも使用され、ICI を使用する患者数は年々増加している<sup>76</sup>。

NSCLC の ICI 治療において、PS は有効性に影響を及ぼすことが報告されている<sup>33-35</sup>。しかしこれらの報告は、PS が良好な患者群 (PS = 0 or 1) と不良な患者群 (PS ≥ 2) で比較されており、一次治療において患者数の多い、PS が良好な患者群に限定した効果予測バイオマーカーの検討を行った報告は少ない。また、NSCLC の ICI 治療により発症する irAE として、間質性肺疾患はその重篤な転帰<sup>80, 81</sup> や他のがん種と比較して NSCLC 患者で発症しやすい<sup>82</sup> と報告があり注目に値する。ICI 治療の有効性と irAE 発症との関連について、MM においては、その関連が報告されているが<sup>70</sup>、NSCLC においては、ICI 治療によって引き起こされる間質性肺疾患が予後不良に関連するとの報告<sup>72, 83</sup> がある。さらに、irAE 発症のリスク因子について、間質性肺疾患においては、間質性肺疾患の既往歴のある患者は、既往歴のない患者と比較して irAE としての間質性肺疾患の発症リスクが高いとの報告<sup>84</sup> があるが、間質性肺疾患の発症を予測できるバイオマーカーは明確ではないとされている<sup>76</sup>。このように、NSCLC において、ICI を治療に用いる患者数が多いこと、ICI による間質性肺疾患が予後不良と関連している可能性があること、さらに間質性肺疾患の発症の予測が難しいことから、より早期に間質性肺疾患を発見し対応することが肝要と言われている<sup>76</sup>。

IrAE 発症の機序として、炎症性サイトカインの増加や元々存在する自己反応性リンパ球の増加が知られている<sup>50</sup> ことから、血清生化学検査値や末梢血数を用いて irAE 発症を予測する方法が報告されている<sup>48, 49, 66-69</sup>。例えば、MM 患者において、ニボルマブ治療開始後の白血球増加と相対リンパ球数の低下が肺臓の irAE 発症と逆相関すること<sup>67</sup> や、治療開始前の好中球リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio; NLR) などの全身性炎症マーカーの高値

が ICI 治療の有効性の低下<sup>35, 42-49</sup> や、irAE 発症<sup>69</sup> と関連していることが報告されている。しかし、全身性炎症マーカーを用いた研究のほとんどは治療開始前のデータのみを使用しており治療中の変動を観察しておらず、irAE の早期発見に対して全身性炎症マーカーの経時的な観察の有用性は評価されていない。

そこで第 1 章では、ニボルマブと間質性肺疾患発症との関係に着目し、PS が比較的良好な NSCLC 患者に対するニボルマブ単剤療法の有効性と、間質性肺疾患の発症との関係について調査し、その影響因子を検討した。有効性は、治療開始前の PS と NLR について全生存期間 (overall survival; OS)、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) を指標として調査し、また安全性は、ニボルマブ治療による irAE 発症のうち、特に間質性肺疾患の発症について調査し、治療開始前の患者背景との関係を検討した。さらに、病勢進行や間質性肺疾患発症によるニボルマブ治療を中止とならず、治療を継続できた患者、病勢進行で治療を中止した患者、間質性肺疾患の発症により治療を中止した患者を層別し、治療開始前から治療終了時の臨床検査値の変動と、有効性および安全性の関連について検討した。

## 1.2 方法

### 1.2.1 対象患者

国立病院機構京都医療センターに通院または入院している、ニボルマブ (3mg/kg、2 週間おき; データ収集時の適応用法用量) を投与された進行 NSCLC (7th edition of tumor-node-metastasis classification [TNM-7] による stage III b または IV) 患者 94 名とした。2015 年 10 月から 2017 年 12 月までを登録期間とし、2018 年 8 月 31 日までデータ収集を行った。治療開始前の PS が 2 以上の患者、他の抗がん薬を併用した患者、他のがんを伴った患者は除外した。

### 1.2.2 調査項目

患者背景として、年齢、性別、喫煙歴、組織型、PS、腺がん患者における epidermal growth factor receptor gene (EGFR) 遺伝子変異と anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子転座、前治療の有無、間質性肺疾患の既往歴、治療開始前の NLR、platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)、albumin (ALB [g/dL]) について電子カルテより後方視的に収集した。なお、PS は既報に基づき次のように定義した (Table 1)<sup>85</sup>。

治療中の検査値として NLR、PLR、ALB (g/dL)、絶対好中球数 (absolute neutrophil count; ANC [ $\mu$ L])、絶対リンパ球数 (absolute lymphocyte count; ALC [ $\mu$ L])、絶対単球数 (absolute monocyte count; AMC [ $\mu$ L])、LDH (IU/L) と C 反応性蛋白質 (C-reactive protein; CRP [mg/dL]) を収集した。

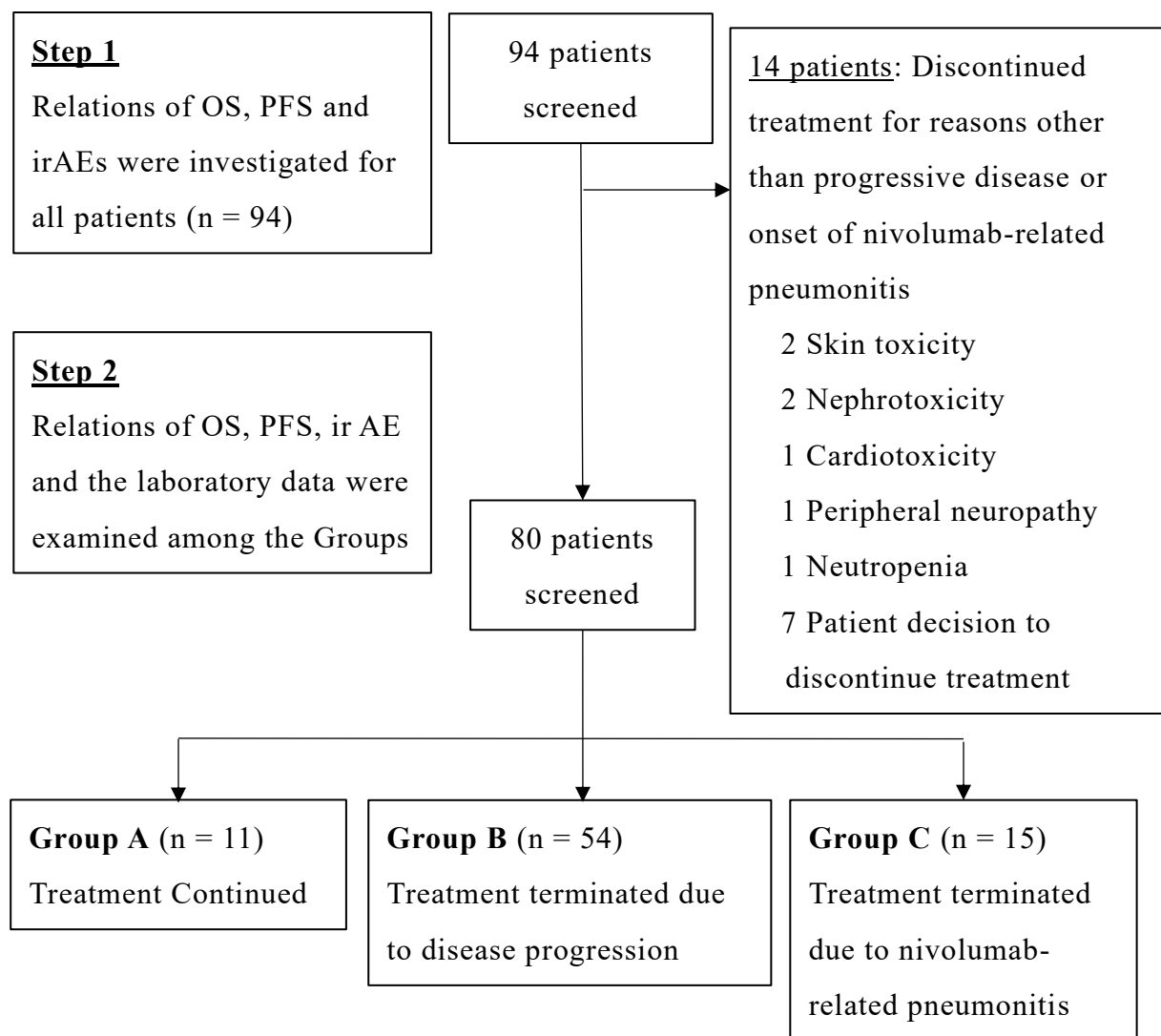
有効性は OS と PFS を指標とした。ニボルマブ治療開始後の病勢進行と判断された日、ニボルマブ治療を中止した日とその理由、死亡日についてデータを収集した。主治医がニボルマブ治療による irAE と判断した副作用について、症状、重症度、発症日を収集した。重症度は有害事象共通用語規準 v4.0 (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0; CTCAE v4.0) を用いて評価した。

**Table 1** Definition of Eastern cooperative oncology group performance status <sup>85</sup>

Grade	Performance status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to a bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

### 1.2.3 研究の概要と患者選択過程

患者の選択に関する手順と分類方法について Figure 2 に示す。Step 1 では全ての対象患者のデータを用いて OS、PFS および irAE に関する検討を行った。Step 2 では対象患者を、治療期間を通してニボルマブ治療を継続した患者群 (Group A)、病勢進行にてニボルマブ治療を中止した患者群 (Group B) とニボルマブ治療による間質性肺疾患にて治療を中止した患者群 (Group C) の 3 群に分け、治療中の臨床検査の結果を用い、病勢進行に関する要因およびニボルマブ治療による間質性肺疾患発症の要因を探索した。これらの理由以外でニボルマブ治療を中止した患者は Step 2 において除外した。



**Figure 2** Scheme of the study outline and patients' selection

Modified from Hata H., et al, *Cancer Control*. 2020, 27(4), doi:

10.1177/1073274820977200. Figure 1

#### 1.2.4 対象患者の OS、PFS

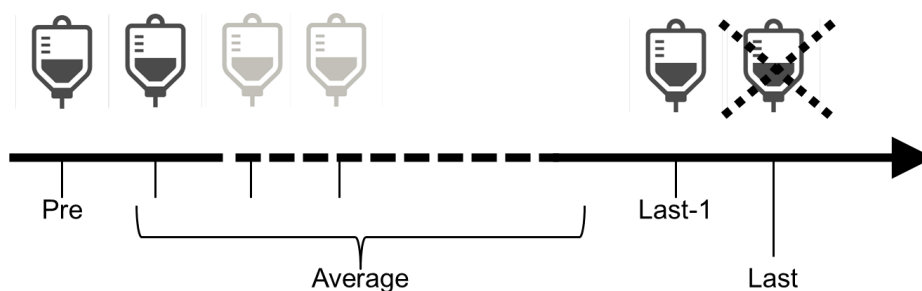
対象患者について、OS はニボルマブ治療開始から死亡日までの時間とし、PFS はニボルマブ治療開始から病勢進行と判断された日または死亡日までの時間として定義し、それぞれの日付から算出した。病勢進行は固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST guideline) (version 1.1) を用いて評価した。なお、OS および PFS は、治療開始前の PS (1 vs. 0)、NLR ( $\geq 5$  vs.  $< 5$ ) で二分した患者についてそれぞれ算出した。NLR のカットオフ値は既報を参考に設定した<sup>34)</sup>。

#### 1.2.5 ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症リスク要因の探索

治療開始前の年齢 ( $\geq 70$  歳 vs.  $< 70$  歳)、性別 (男性 vs. 女性)、PS (1 vs. 0)、喫煙歴 (有り vs. 無し)、間質性肺疾患の既往 (有り vs. 無し)、組織型 (腺がん vs. 扁平上皮がん) を用いてニボルマブによる間質性肺疾患の発症リスク要因を検討した。なお、喫煙歴と組織型が不明な患者は、それぞれ解析から除外した。

#### 1.2.6 治療中の検査値の変動

病勢進行に関する要因と、ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症の要因を検討するために、Group A、B、C の治療中の検査値の変動について、投与開始直前 (Pre)、治療中の平均値 (Average)、病勢進行または間質性肺疾患の発症と判断された日に最も近いニボルマブ投与日 (Last-1)、および病勢進行または間質性肺疾患の発症と判断された日 (Last) の 4 つの時点で比較した。Figure 3 に 4 つの時点の模式図を示す。



**Figure 3** Schematic diagram of four time points of the peripheral blood counts and serum biochemistry.

Pre: the date just before treatment, Average: during treatment period, Last-1: the nearest date before the date of onset of progressive disease or the date of onset of nivolumab-related pneumonitis, Last: the date of onset of progressive disease or the and the date of onset of nivolumab-related pneumonitis

### 1.2.7 Group A、BとCにおける治療中の検査値のカットオフ値

Group A、B、C それぞれにおける 4 つの時点の検査値を用い、病勢進行およびニボルマブによる間質性肺疾患発症を予測するための検査値項目、およびそのカットオフ値を探索した。すなわち、Last よりも前の時点における検査値のうち、Group B あるいは C で Group A と異なる変動をする検査値が予測要因となるかを検討した。

### 1.2.8 倫理的配慮

本研究は、2017 年 12 月 16 日に国立病院機構京都医療センター 倫理審査委員会により承認され (受付番号 17-090)、また、2019 年 3 月 14 日に京都薬科大学倫理審査委員会により承認された (受付番号 19-18-01)。

### 1.2.9 統計解析

OS と PFS は Kaplan-Meier 法を用いてグラフ化した。打ち切り例は縦線で示した。PS および NLR それぞれでのサブグループ間での比較には Log-Rank 検定を用いた。ニボルマブ治療による間質性肺疾患発症リスクとの相関性の評価はカイ二乗検定により行った。

治療中の検査値の変動について、二元配置分散分析を用い 3 群 (Group A、B、C) と 4 時点 (Pre, Average, Last-1, Last) を要因とした比較を行った。有意な交互作用がみられた場合には、その後の複数群の比較に Tukey の多重比較検定を用い、さらにその結果有意であった検査値について、カットオフ値を求めるために受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線分析を行った。カットオフ値は、ROC 曲線の感度と偽陽性率 (1-特異度) が、最も左上隅に近い点とした。カットオフ値の診断精度を推定するために曲線下面積 (area under the curve; AUC) を算出し、AUC が 0.9 より大きい場合は高い精度、0.7 から 0.9 は中程度の精度、0.5 から 0.7 は低い精度とした<sup>86</sup>。

統計的な有意水準は  $\alpha = 0.05$  と定義し、有意性を表す p 値とともに 95% 信頼区間 (95% Confidence Intervals; 95% CI) を算出した。全ての統計解析は BellCurve<sup>®</sup> for Excel (Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan.) を用いて行った。

## 1.3 結果

### 1.3.1 患者背景

対象患者の患者背景を Table 2 に示す。対象患者は 94 名であった。Step 1 では OS、PFS および irAE に関する検討をこの 94 名のデータを用いて行い、また EGFR 遺伝子変異と ALK 遺伝子転座については、腺がん患者 57 名を対象に検討した。対象患者は全てニボルマブ治療を受ける前に他の治療を受けていた。治療開始前の NLR の中央値は 5.2 であった (範囲 : 1.2 – 19.3)。病勢進行に関する要因とニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症の要因を検討する際、これらの要因以外でニボルマブ治療を中止した患者 14 名は Step 2 において解析から除外した。

### 1.3.2 対象患者の OS、PFS

対象患者全体の OS、治療開始前の PS (1 vs. 0)、あるいは NLR ( $\geq 5$  vs.  $< 5$ ) の値で層別した患者の OS について、生存曲線を Figure 4 に示す。対象患者全体の OS の中央値は 15.9 ヶ月 (95%CI: 9.9 – 20.1) であった (Fig. 4a)。治療開始前の PS = 1 の患者は PS = 0 の患者と比較して、OS が短い傾向 (中央値: 6.5 vs. 20.1 ヶ月、 $p < 0.001$ ) であった (Fig. 4b)。また、治療開始前の NLR のカットオフ値を 5 として分けたとき、それぞれの群での OS には有意な差はなかった (中央値: 7.8 vs. 17.2 ヶ月、 $p = 0.112$ ) (Fig. 4c)。

対象患者全体の PFS と、治療開始前の PS (1 vs. 0)、NLR ( $\geq 5$  vs.  $< 5$ ) をカットオフ値として二分された患者の PFS について、Figure 5 に示す。対象患者全体の PFS の中央値は 5.6 ヶ月 (95%CI: 4.0 – 6.8) であった (Fig. 5a)。治療開始前の PS = 1 の患者は PS = 0 の患者と比較して PFS が短い傾向 (中央値: 4.2 vs. 6.1 ヶ月、 $p = 0.036$ ) であった (Fig. 5b)。治療開始前の NLR のカットオフ値を 5 として分けたとき、それぞれの群での PFS には有意な差はなかった (中央値: 4.3 vs. 5.6 ヶ月、 $p = 0.550$ ) (Fig. 5c)。

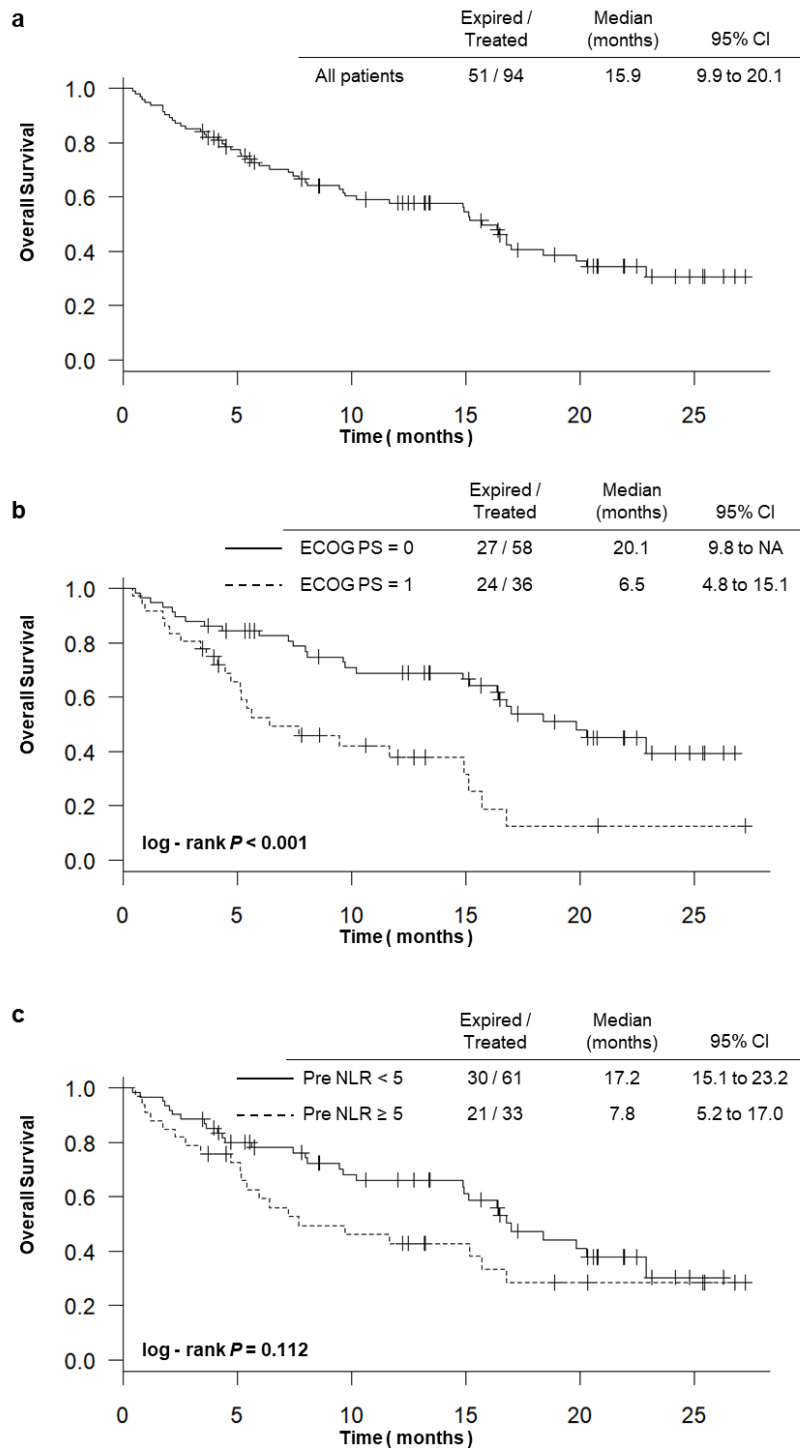


**Table 2** Patient characteristics

	Total (n = 94)	Group A (n = 11) Treatment Continued	Group B (n = 54) Treatment terminated due to progressive disease	Group C (n = 15) Treatment terminated due to nivolumab-related pneumonitis
Age (years)				
Mean ± SD	69.5 ± 7.9	68 ± 10.9	71 ± 7.3	70 ± 9.5
Sex				
Male	69	7	36	12
Female	25	4	18	3
Smoking status				
Yes	78	11	40	14
No	12	0	12	0
Unknown	4	0	2	1
Histology				
Adenocarcinoma	57	6	38	9
Squamous	33	5	15	6
Other	4	0	1	0
PS				
0	58	9	31	9
1	36	2	23	6
EGFR status				
Mutated	13	0	9	3
Wild-type	41	6	27	6
Not investigated	40	5	18	6
ALK rearrangement				
Positive	0	0	0	0
Negative	54	6	36	9
Not investigated	40	5	18	6
History: interstitial pneumonia				
Yes	18	3	5	8
No	76	8	49	7
Baseline NLR				
< 5	61	7	33	11
≥ 5	33	4	21	4
Baseline PLR				
< 180	32	2	22	4
≥ 180	62	9	32	11
Baseline ALB				
< 3.5	44	3	30	5
≥ 3.5	50	8	24	10

PS: performance status, SD: standard deviation, EGFR: epidermal growth factor receptor gene, ALK: anaplastic lymphoma kinase, ALB: albumin, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio

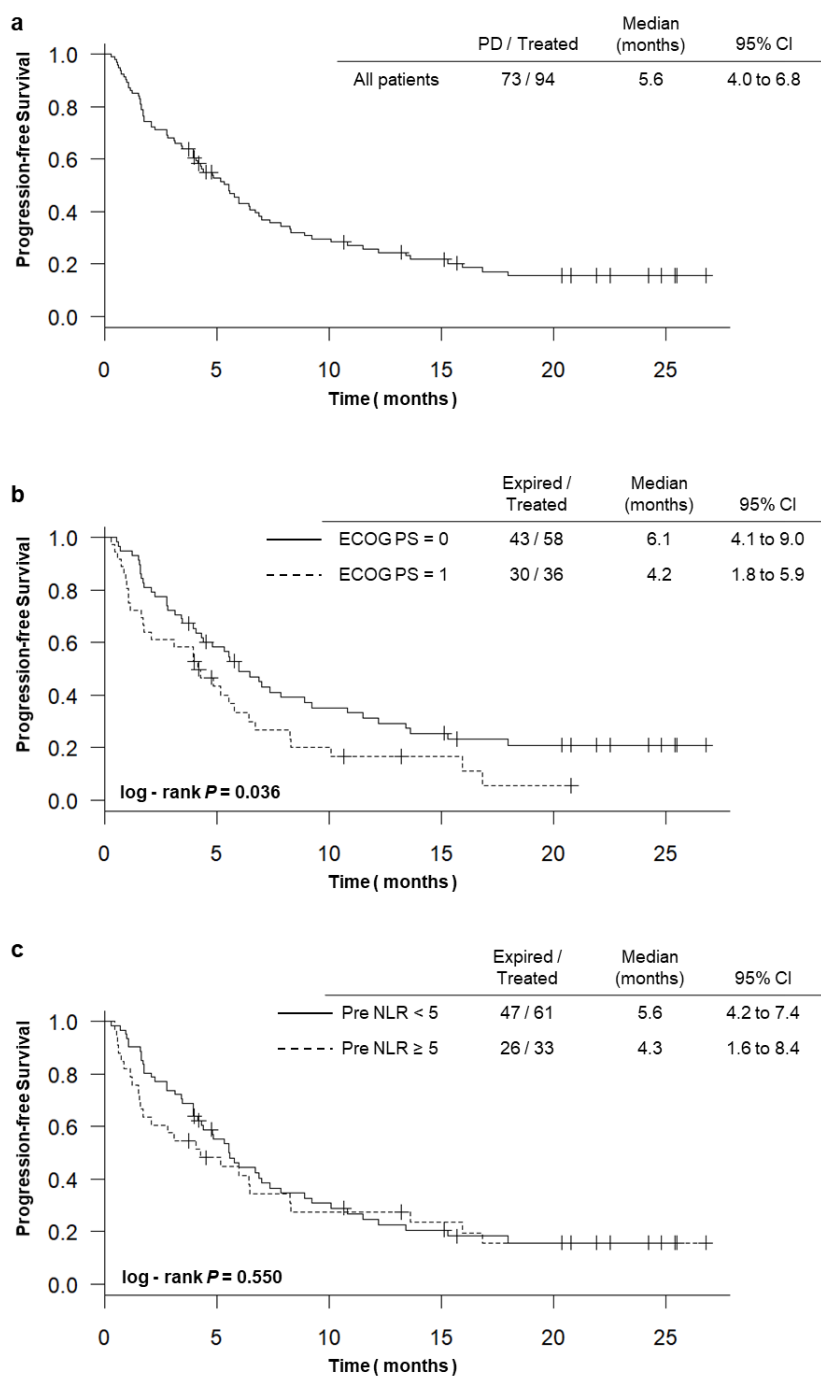
Modified from Hata H., et al, *Cancer Control*. 2020, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Table 1



**Figure 4** Kaplan–Meier curves for OS according to each prognostic factor.

(a) all patients, (b) baseline ECOG PS = 0 (solid line) vs. ECOG PS = 1 (dotted line), and (c) baseline NLR < 5 (solid line) vs. NLR  $\geq 5$  (dotted line).

Hata H., et al, *Cancer Control*. **2020**, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Figure 2



**Figure 5** Kaplan–Meier curves for PFS according to each prognostic factor.

(a) all patients, (b) baseline ECOG PS = 0 (solid line) vs. ECOG PS = 1 (dotted line), and (c) baseline NLR < 5 (solid line) vs. NLR  $\geq 5$  (dotted line).

Hata H., et al, *Cancer Control*. **2020**, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Figure 3

### 1.3.3 ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症リスク

対象患者 94 名に発症した irAE の種類と、CTCAE に基づいた Grade 評価値を Table 3 に示す。IrAE を 1 回のみ発症した患者は 41 名、2 回発症した患者は 8 名、3 回発症した患者は 1 名であった。Grade 3 / 4 の irAE を発症した患者は 22 名であった。全 Grade において、あるいは Grade 3 / 4 において、間質性肺疾患が最も発症頻度が高い irAE であった。

治療開始前の患者背景とニボルマブによる間質性肺疾患の発症との関係性をカイ二乗検定にて評価した (Table 4)。喫煙歴が不明であった患者 4 名、組織型が「その他」であった患者 4 名を、それぞれの解析から除外した。ニボルマブによる間質性肺疾患の発症までの中央値は 4.1 ヶ月 (95%CI : 3.5 – 8.5) であった。検討した要因のうち、間質性肺疾患の既往歴のみがニボルマブによる間質性肺疾患の発症と有意に関連していた (odds ratio (OR): 4.63、95%CI: 1.29 – 16.69、p = 0.008)。

**Table 3** Summary of treatment-related immune-related adverse events

Immune-related adverse events	All grades	Grades 1 / 2	Grade 3 / 4
Overall	60	38	22
Interstitial pneumonia	19	8	11
Skin toxicity	12	10	2
Thyroid dysfunction	11	11	0
Fatigue	4	4	0
Nephrotoxicity	3	0	3
Cardiotoxicity	3	1	2
Peripheral neuropathy	2	1	1
Stomatitis	1	0	1
Type I diabetes mellitus	1	0	1
Neutropenia	1	0	1
Hypoadrenalism	1	1	0
Hypopituitarism	1	1	0
Infusion reaction	1	1	0

Hata H., et al, *Cancer Control*. 2020, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Table 2

**Table 4** Results of Chi-squared test for correlation between each factor and onset of nivolumab-related pneumonitis

Risk factors	Number of patients		Chi-Squared Test			
	n (IP)	n (No-IP)	Odds ratio	95% CI	p-value	
Age	≥ 70 years	12	35	1.95	0.62 – 6.52	0.304
	< 70 years	7	40			
Gender	Male	14	55	1.02	0.30 – 4.08	1.000
	Female	5	20			
ECOG PS	1	9	27	1.59	0.50 – 4.98	0.432
	0	10	48			
Smoking history (n = 90) <sup>1)</sup>	Yes	14	64	0.66	0.14 – 4.27	0.691
	No	3	9			
History of interstitial pneumonia	Yes	8	10	4.63	1.29 – 16.69	0.008
	No	11	65			
Histological type (n = 90) <sup>2)</sup>	Adenocarcinoma	12	45	1.01	0.30 – 3.21	1.000
	Squamous	7	26			

1) Data for all patients (n=94) were used except explicitly given. PS: performance status, IP: interstitial pneumonia, 95% CI: 95% confidence intervals.

Modified from Hata et al, *Cancer Control*. 2020, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Table 3

#### 1.3.4 治療中の検査値の変動

Step 2 で対象とした Group A、B、C それぞれの患者背景は Table 2 に示したとおりである。病勢進行あるいは、ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症以外の理由で治療を中止した患者 14 名は Step 2 の解析から除外した。また、間質性肺疾患を発症した患者 19 名のうち 4 名は、間質性肺疾患を発症する前に病勢進行と診断されていたため Group B に含めた。

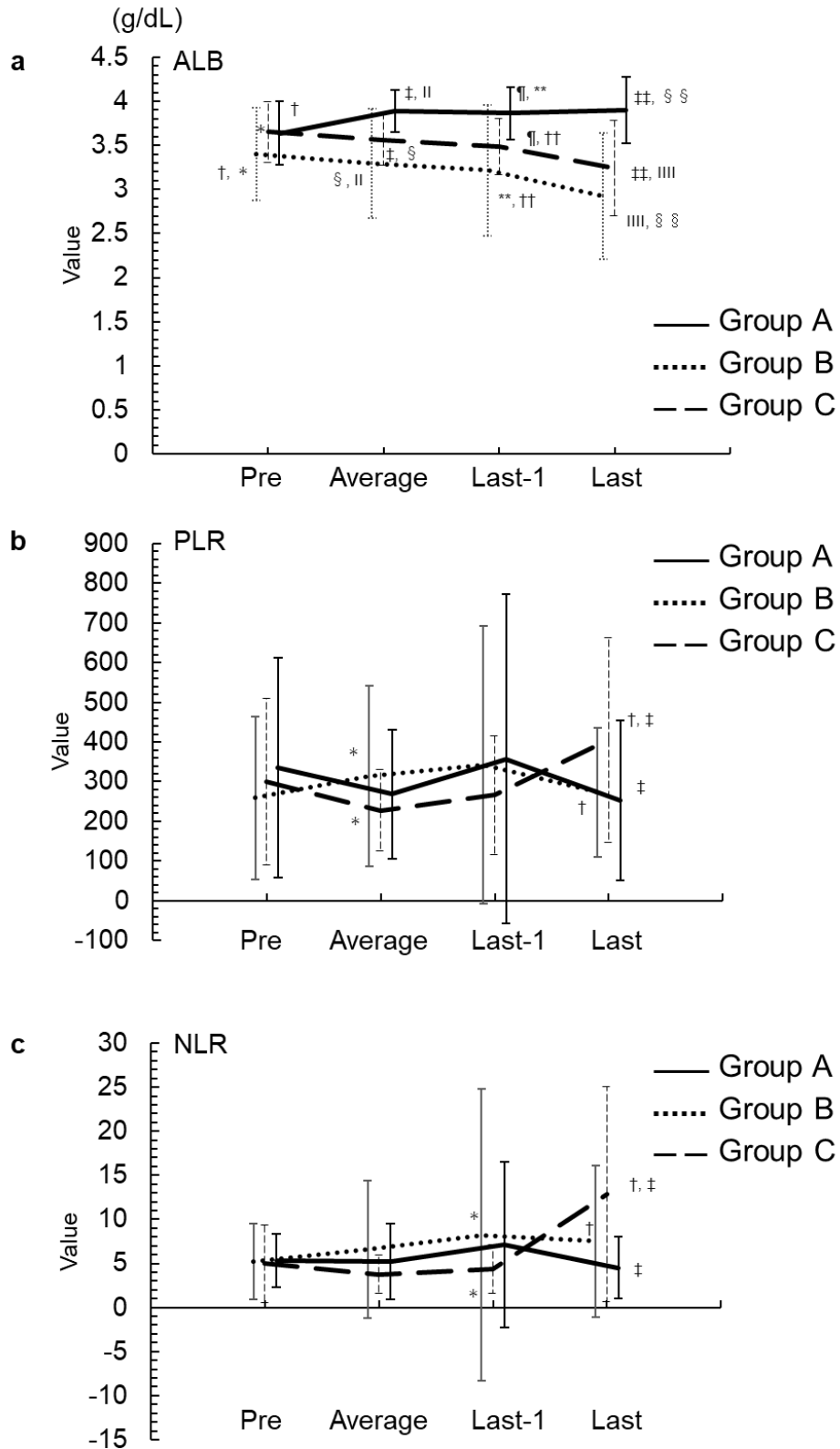
治療中の検査値の変動について二元配置分散分析を行った結果、ALB、PLR および NLR の交互作用はいずれも統計的に有意であった。一方 ANC、ALC、AMC、LDH および CRP のでは有意な交互作用はみられなかった。ALB、PLR および NLR について経時的な推移（平均値±標準偏差）、および Tukey の多重比較検定を行った結果をそれぞれ Figure 6、Table 5 に示す。

ALB に関して (Fig. 6a) は、Group B、C ともに Group A と比較して治療期間中から低下することが示された。すなわち、治療前である Pre においては Group A と B (3.6 vs. 3.4,  $p = 0.031$ , †)、B と C (3.4 vs. 3.6,  $p = 0.015$ , \*) に有意な差を認めたが、A と C に有意な差は認めなかった (3.6 vs. 3.6,  $p = 0.998$ )。一方で治療期間中となる Average においては全ての群間に有意な差を認めた [A と B (3.9 vs. 3.3,  $p < 0.001$ , ††)、A と C (3.9 vs. 3.6,  $p = 0.006$ , ‡)、B と C (3.3 vs. 3.6,  $p = 0.011$ , §) ]、Last-1 においても全ての群間に有意な差を認めた [A と B (3.9 vs. 3.2,  $p < 0.001$ , \*\*)、A と C (3.9 vs. 3.5,  $p = 0.002$ , ¶)、B と C (3.2 vs. 3.5,  $p = 0.009$ , †††) ]。さらに Last においては全ての群間に有意な差を認めた [A と B (3.9 vs. 3.0,  $p < 0.001$ , §§)、A と C (3.9 vs. 3.2,  $p < 0.001$ , †††)、B と C (3.0 vs. 3.2,  $p = 0.003$ , ††††) ]。

PLR に関して (Fig. 6b) は、Group B は A と比較して、すべての時点で有意な差は認められなかった。Group C は A と比較して、Last のみ有意な差を認めた。すなわち、Pre においては全ての群間に有意な差は認めなかった [A と B (336 vs. 259,  $p = 0.126$ )、A と C (336 vs. 299,  $p = 0.717$ )、B と C (259 vs. 299,  $p = 0.471$ ) ]。Average においては B と C (313 vs. 228,  $p = 0.040$ , \*) は有意な差を認めたが、A と B (268 vs. 313,  $p = 0.493$ )、A と C (268 vs. 228,  $p = 0.656$ ) に有意な差は認めなかった。Last-1 においては全ての群間に有意な差は認めなかった [A と B (358 vs. 342,  $p = 0.911$ )、A と C (358 vs. 266,  $p = 0.125$ )、B と C (342 vs. 266,  $p = 0.074$ ) ]。Last においては A と C (253 vs. 406,  $p = 0.004$ , ‡) 、B と C (274 vs. 406,  $p < 0.001$ , †) は有意な差を認めたが、A と B (253 vs. 274,  $p = 0.847$ ) に有意な差は認めなかった。

NLR に関して (Fig. 6c) は、Group B は A と比較して、すべての時点で有意な差は認められなかった。Group C は A と比較して、Last のみ有意な差を認めた。すなわち、Pre においては全ての群間に有意な差は認めなかった [A と B (5.3 vs. 5.2,  $p = 0.999$ )、A と C (5.3 vs. 5.0,  $p = 0.982$ )、B と C (5.2 vs. 5.0,  $p = 0.978$ ) ]。Average においては全ての群間に有意な差は認めな

った [A と B (5.2 vs. 6.6,  $p = 0.608$ ), A と C (5.2 vs. 3.9,  $p = 0.755$ ), B と C (6.6 vs. 3.9,  $p = 0.106$ ) ]。Last-1 においては B と C (8.2 vs. 4.3,  $p = 0.011$ , \*) に有意な差を認めたが、A と B (7.1 vs. 8.2,  $p = 0.748$ ), A と C (7.1 vs. 4.3,  $p = 0.265$ ) は有意な差は認めなかった。Last においては A と C (4.5 vs. 12.9,  $p < 0.001$ , ‡), B と C (7.5 vs. 12.9,  $p < 0.001$ , †) で有意な差を認めたが、A と B (4.5 vs. 7.5,  $p = 0.109$ ) に有意な差は認めなかった。



**Figure 6** Profiles of blood test data at Pre, Average, Last-1, and Last. A  $p < 0.05$  indicated statistical significance. Results are presented as mean  $\pm$  SD. (a) ALB, (b) PLR, and (c) NLR.

Hata H., et al, *Cancer Control*. 2020, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Figure 4



**Table 5** Summary of blood test data at Pre, Average, Last-1, and Last.

		Group	Mean ± SD	95% CI	p-value	
ALB (g/dL)	Pre	A	3.6 ± 0.3	3.1 – 4.2	] 0.031* ]	] 0.998 ]
		B	3.4 ± 0.1	3.1 – 3.7		
		C	3.6 ± 0.2	3.1 – 4.1		
	Average	A	3.9 ± 0.3	3.3 – 4.5	] < 0.001* ]	] 0.006* ]
		B	3.3 ± 0.1	3.1 – 3.6		
		C	3.6 ± 0.2	3.1 – 4.0		
	Last-1	A	3.9 ± 0.3	3.3 – 4.4	] < 0.001* ]	] 0.002* ]
		B	3.2 ± 0.1	3.0 – 3.5		
		C	3.5 ± 0.2	3.0 – 4.0		
	Last	A	3.9 ± 0.3	3.3 – 4.5	] < 0.001* ]	] < 0.001* ]
		B	3.0 ± 0.1	2.7 – 3.2		
		C	3.2 ± 0.2	2.7 – 3.7		
PLR	Pre	A	336 ± 120	96 – 575	] 0.126 ]	] 0.717 ]
		B	259 ± 54	151 – 367		
		C	299 ± 103	94 – 504		
	Average	A	268 ± 120	29 – 508	] 0.493 ]	] 0.656 ]
		B	313 ± 54	204 – 421		
		C	228 ± 103	23 – 433		
	Last-1	A	358 ± 120	118 – 597	] 0.911 ]	] 0.125 ]
		B	342 ± 54	234 – 450		
		C	266 ± 103	61 – 471		
	Last	A	253 ± 120	14 – 493	] 0.847 ]	] 0.004* ]
		B	274 ± 54	166 – 382		
		C	406 ± 103	201 – 611		
NLR	Pre	A	5.3 ± 4.2	-3.2 – 13.7	] 0.999 ]	] 0.982 ]
		B	5.2 ± 1.9	1.4 – 9.0		
		C	5.0 ± 3.6	-2.3 – 12.2		
	Average	A	5.2 ± 4.2	-3.3 – 13.6	] 0.608 ]	] 0.755 ]
		B	6.6 ± 1.9	2.8 – 10.4		
		C	3.9 ± 3.6	-3.3 – 11.2		
	Last-1	A	7.1 ± 4.2	-1.3 – 15.6	] 0.748 ]	] 0.265 ]
		B	8.2 ± 1.9	4.4 – 12.0		
		C	4.3 ± 3.6	-2.9 – 11.6		
	Last	A	4.5 ± 4.2	-3.9 – 13.0	] 0.109 ]	] < 0.001* ]
		B	7.5 ± 1.9	3.7 – 11.4		
		C	12.9 ± 3.6	5.6 – 20.1		

\*: p &lt; 0.05

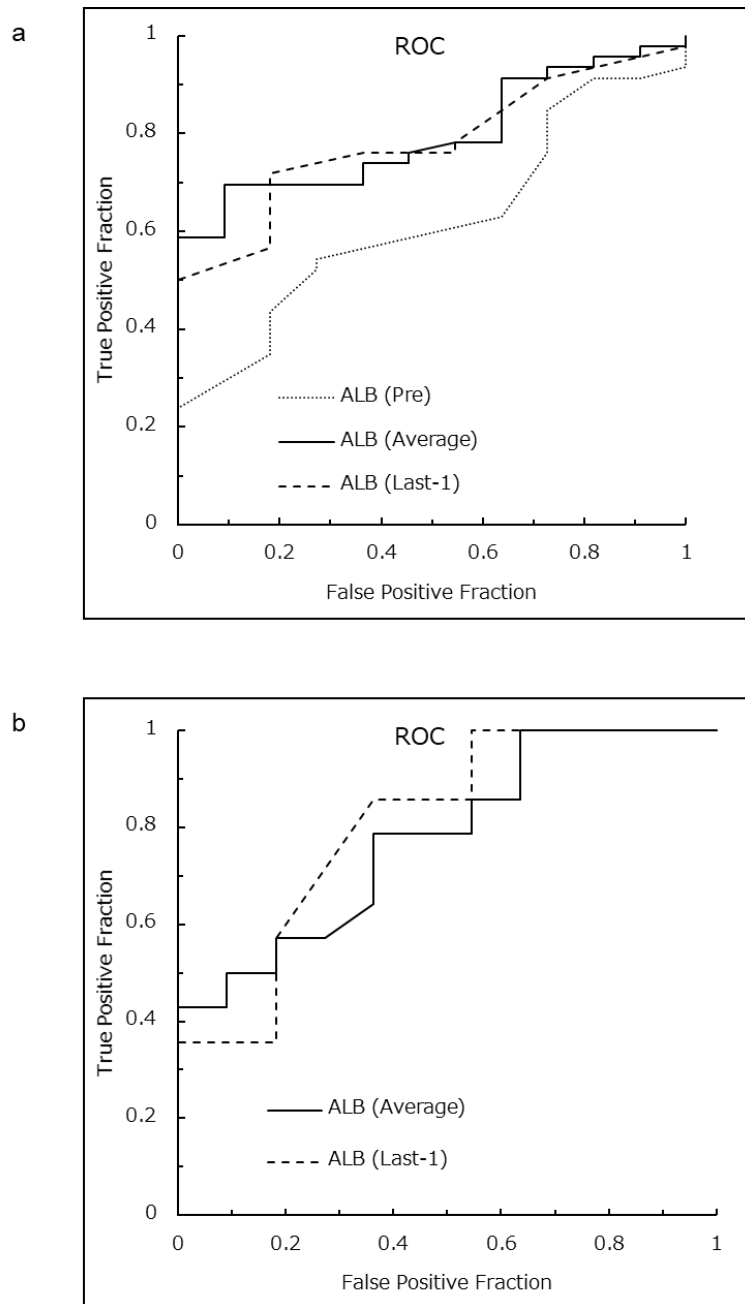
Pre: immediately prior to treatment, Average: during treatment period, Last-1: the nearest time before the date of onset of progressive disease or the date of onset of nivolumab-related pneumonitis, Last: the date of onset of progressive disease or the and the date of onset of nivolumab-related pneumonitis, ALB: albumin, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, SD: standard deviation, 95% CI: 95% confidence intervals, p value: p value by regression analysis.

### 1.3.5 Group A、BとCにおける治療中の検査値のカットオフ値

1.3.4 項では ALB、PLR、NLR について検討したが、ここではこのうち Tukey の多重比較検定で有意な違いがみられた検査値である ALB について ROC 曲線分析を行い、そのカットオフ値 (Group A と B: Pre、Average、Last-1。Group A と C: Average、Last-1) を求めた。結果を Figure 7 に示す。

ALB による病勢進行の予測性をみるために、Group A と B における ALB について (Fig. 7a)、Pre ではカットオフ値は 3.5 g/dL、AUC 0.62 (95%CI: 0.46 – 0.78)、感度 54%、特異度 73% であり、病勢進行と低い関連であった。Average ではカットオフ値 3.7 g/dL、AUC 0.80 (95%CI: 0.68 – 0.91)、感度 70%、特異度 91% であり、病勢進行と中程度の関連であった。Last-1 ではカットオフ値は 3.6 g/dL、AUC 0.78 (95%CI: 0.66 – 0.91)、感度 72%、特異度 82% であり、病勢進行と中程度の関連であった。

ALB による間質性肺疾患の発症の予測性をみるために、Group A と C における ALB について (Fig. 7b)、Average ではカットオフ値 3.8 g/dL、AUC 0.78 (95%CI: 0.59 – 0.96)、感度 79%、特異度 64% であり、間質性肺疾患の発症と中程度の関連であった。Last-1 ではカットオフ値 3.7 g/dL、AUC 0.81 (95%CI: 0.63 – 0.98)、感度 86%、特異度 64% であり、間質性肺疾患の発症と中程度の関連であった。



**Figure 7** Receiver operating characteristic (ROC) curves to estimate the cutoff values of ALB.

(a) Group A vs. B, at Pre, Average, and Last-1; (b) Group A vs. C, at Average and Last-1.

Hata et al, *Cancer Control*. 2020, 27(4), doi: 10.1177/1073274820977200. Figure 5

## 1.4 考察

PS が良好な NSCLC 患者に対するニボルマブ治療の有効性について本研究で検討した結果、PS = 1 の患者における OS および PFS は、PS = 0 の患者のそれらと比較して有意に短いことが示された。PS と有効性について、既報では PS  $\geq$  2 の患者を含んだ報告が多かったが<sup>35</sup>、今回の検討で PS  $\leq$  1 の患者群においても、PS がより悪いと有効性が低下することが示された。既報において、がん悪液質患者はICIの治療効果が低下する可能性が示されていること<sup>87,88</sup>、がん悪液質は体重低下、経口摂取不良、全身炎症を伴い患者の生活の質を低下させること<sup>89</sup>から、本研究で観察された PS = 1 の患者におけるニボルマブ治療の有効性低下の理由のひとつとして、がん悪液質が考えられるが、明確ではない。また、PS の評価は評価者である医師による主観が含まれる可能性があり、PS = 0 と 1 の間で患者の状態にほとんど差がないとの報告もあるため<sup>90</sup>、今回の結果は慎重に用いる必要がある。

既報のニボルマブを投与された NSCLC 患者 175 名を対象とした後ろ向きコホート研究<sup>35</sup>では、ニボルマブ治療開始前の NLR  $\geq$  5 の患者は NLR  $<$  5 の患者と比較して OS、PFS が低下すると報告されている。その報告では対象患者の 25%が PS  $\geq$  2 で、58%が NLR  $\geq$  5 であった<sup>35</sup>。本研究においては、治療開始前の NLR  $\geq$  5 であることと OS および PFS の低下には有意な関連は認められなかった。本研究では PS  $\geq$  2 の患者は対象としておらず、NLR  $\geq$  5 は 34%であり既報<sup>35</sup>と比較して少なかったため、NLR の高値と OS および PFS の低下が関連しなかった可能性が考えられた。本研究のように PS が良好な患者群においては、ニボルマブ治療開始前の NLR は治療効果とは関連しない可能性が示された。また、既報のニボルマブを投与された NSCLC 患者 54 名を対象とした後ろ向きコホート研究<sup>91</sup>では、治療開始後 6 週間後に NLR  $\geq$  5 の患者は、NLR  $<$  5 の患者と比較して PFS がより低下することが報告されている。しかし本研究では、NLR は検査値の変動を観察した 4 つの時点すべて (Pre、Average、Last-1、Last) で、治療継続群 (Group A) と、病勢進行で治療を中止した群 (Group B) において有意な差は認められず、明確な結論は得られなかった。既報<sup>91</sup>と本研究との結果の差について、本研究では Average の解析は治療開始後の臨床検査値を治療期間に関係なく、治療中のどこかの時点で測定された値の平均値を用いて行ったため、ニボルマブ治療開始直後の臨床検査値の変動を十分に確認することが困難であったことが理由のひとつとして考えられる。しかし、Last-1 (病勢進行と判断された日に最も近いニボルマブ投与日) においても NLR は Group A と B に有意な差が認められなかったことから、ニボルマブ治療の有効性と NLR の関連は治療開始前、または治療開始直後に制限される可能性が示された。

一方 Group A と B の比較において、病勢進行と判断される前 (Pre、Average、Last-1、Last) から ALB が低下することが示された。病勢進行と中程度の関連であった Last-1 (病勢進行と

判断された日に最も近いニボルマブ投与日)における ALB のカットオフ値は 3.6 g/dL であるため、治療中に ALB が 3.6 g/dL を下回った場合、病勢が進行している可能性が示唆される。既報の前向きコホート研究では、栄養失調が進行がんの OS に関連する因子であることが報告されている<sup>92</sup>。がん細胞は、その急速な増殖のためグルコースやアミノ酸などの栄養素を多く必要としている<sup>93</sup>が、十分な量のアミノ酸を得るための機序は不明瞭である。胎児性 Fc 受容体 (neonatal Fc receptor; FcRn) のダウンレギュレーションによりがん細胞内に ALB を蓄積し、がん細胞の成長と増殖を促進させることが報告されている<sup>94</sup>。また、がん細胞における FcRn の調節不全が予後不良と関連していることが報告されている<sup>95, 96</sup>。今回の検討において、Group B で観察された経時的な ALB の低下は、がん細胞における FcRn のダウンレギュレーションや調節不全を示している可能性が考えられ、また NSCLC におけるニボルマブ治療中の病勢進行の機序には、がん細胞における FcRn のダウンレギュレーションや調節不全が含まれる可能性が考えられる。本研究のように、病勢進行と臨床検査値との関係を縦断的に検討した報告は少ない。本研究の結果から、経時的な ALB のモニタリングが病勢進行の早期発見に有効であることが示された。

ニボルマブ治療による irAE の発症について、本研究では全 Grade と Grade 3 / 4 の頻度ともに間質性肺疾患の発症が最も多いことが示された。NSCLC 患者を対象としたニボルマブ治療の臨床試験<sup>19, 20</sup>では、間質性肺疾患の発症率は全 Grade で 2-7 % とされているが、本研究では 20.2% (19 / 94) と高かった。実臨床からの既報<sup>84</sup>においても、間質性肺疾患の発症率は全 Grade で 13.9% と報告されている。実臨床においては、PS が良好であっても間質性肺疾患の発症に注意を払う必要が示された。

ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症のリスク因子として、間質性肺疾患の既往歴および治療開始後 (Average、Last-1、Last) の ALB 低下が関連していることが示された。既報においても間質性肺疾患の既往歴が報告されている<sup>84</sup>が、その報告では PS  $\geq$  2 の患者を 26% 含んでいる。本研究では PS が 0 あるいは 1 のみの患者群であり、ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症は、治療開始前の PS が比較的良好であっても、間質性肺疾患の既往歴が重要であると考えられた。既報<sup>84</sup>では、ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症には 2 つの病因があると仮定されている。すなわち、(i) 既存の間質性肺疾患の増悪タイプ、(ii) ニボルマブ治療によって新たに誘発された de novo タイプ、である。本研究では、ニボルマブ治療開始前に間質性肺疾患の既往歴を有する患者は 18 名であったが、そのうちニボルマブ治療にて間質性肺疾患を発症した患者は 8 名 (8 / 18, 44.4%) であった。間質性肺疾患の既往歴は (i) タイプの発症リスク因子である可能性が考えられた。一方、ニボルマブ治療によって間質性肺疾患を発症した患者は 19 名であったが、うち 11 名は間質性肺疾患の既往歴が無かった

(11 / 19, 57.9%)。治療中の ALB 低下は (ii) タイプの発症リスク因子の可能性が考えられた。間質性肺疾患の発症と中程度の関連であった、Last-1 における、Group A と間質性肺疾患で治療を中止した群 (Group C) の ALB のカットオフ値は 3.7 g/dL であるため、治療中に ALB が 3.7 g/dL を下回った場合は、患者へ間質性肺疾患の初期症状の有無の確認を行うことが望ましいと考えられた。既報のメタ解析<sup>82</sup>において、ICI 治療を行った NSCLC 患者が MM 患者より間質性肺疾患を発症しやすい理由として、喫煙歴や慢性閉塞性肺疾患、肺線維症を含む肺臓の状態不良が根底にあるとしている。本研究における、Group C の治療開始後の ALB 低下は、肺臓の微細な状態の変化を示していると考えられた。

一方、NLR に関して、既報<sup>67</sup>の MM 患者 101 名を対象とした後ろ向きコホート研究では、肺臓での irAE を発症した当日における白血球の増加と相対リンパ球数の低下が、肺臓の irAE 発症と逆相関することが報告されており、間質性肺疾患の発症が急速であったと考察されている。本研究においても同様に、NLR は間質性肺疾患が発症したと判断された時点 (Last) で上昇が確認された。しかし、間質性肺疾患の早期発見には Pre、Average、Last-1 において変動するバイオマーカーが望ましいと考えられるため、Last のみ上昇する NLR を用いた間質性肺疾患の発症の予測は難しいと考えられる。しかし ALB は、Group C において間質性肺疾患の発症と判断される前 (Average、Last-1) に低下しており、経時的な ALB のモニタリングは、ニボルマブ治療による間質性肺疾患の発症の早期発見に有効であることが示された。

本研究の限界として、後ろ向きコホート研究であること、PS が主観的評価法であること、治療中の検査値 (Average) を平均値としており、投与期間が検討されていないこと、現在のニボルマブ治療の用法用量と異なることが挙げられる。用法用量に関しては、有効性と安全性において臨床的な差がないとの報告があり<sup>97</sup>、本研究の結果は現在の臨床治療に適用できると考えられる。

## 1.5 小括

本研究により、PS が良好な NSCLC 患者におけるニボルマブ治療において、特に重篤な間質性肺疾患の発症があることに注意する必要があること、有効性の因子として治療開始前の PS と治療中の ALB の低下が関与すること、irAE のうち、特に間質性肺疾患の発症の因子として、間質性肺疾患の既往歴と治療中の ALB の低下が関与することを明らかにできた。治療開始前の PS や間質性肺疾患の既往は薬剤師が観察可能であり、治療中の ALB の変動は比較的安価に測定が可能である。臨床治療の場において利用可能な効果予測バイオマーカーが少ないこと、ICI による間質性肺疾患が予後不良と関連している可能性が報告されていること<sup>72</sup>、より早期に間質性肺疾患を発見し対応することが求められていること<sup>51</sup> から、これらの患者情報を詳細に把握することは ICI 治療の適正使用推進に貢献できると考える。

## 第2章 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における有効性と免疫関連有害事象発症の因子に関する検討

### 2.1 緒言

第1章では、PSが良好(0または1)で、NSCLC、かつニボルマブ単剤療法を使用した患者に着目し、有効性と、irAEのなかでもGrade 3/4となりやすい間質性肺疾患の発症に関する影響因子について、治療開始前と治療中の患者情報を用いて検討した。結果、治療開始前の有効性に関わる因子としてPSが抽出された。間質性肺疾患の発症因子として、間質性肺疾患の既往歴が抽出され、さらに治療中の有効性と間質性肺疾患の発症の影響因子としてALBの低下が抽出され、ICI治療において患者情報を詳細に把握することが適切な薬学的介入に重要であることが確認できた。

しかし、第1章では対象としなかった患者、すなわちPSが不良、NSCLC以外のがん種、ICIと他の薬剤との併用療法を行った患者を含んだ有効性と安全性の因子は不明である。国内で使用されているICIの6剤(ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ)において、適応を取得しているがん種は多岐にわたるため、全がん種における検討はICIの適正使用推進に貢献できると考えられる。

IrAE発症とICI治療の有効性の関係は明確になっていない。例えば、NSCLCやMMにおいてirAE発症がICI治療の有効性の向上と関連することが報告されている<sup>70, 71</sup>。一方NSCLCにおいて、ICIによって引き起こされる間質性肺疾患が予後不良と関連するとの報告<sup>72</sup>もある。NSCLCとMMにおいて、irAEのGradeではなく、irAEの発症回数が奏効率の向上と相関するとの報告<sup>60, 73</sup>もある。また、irAE発症とICI治療の有効性について、がん種間で比較した研究はほとんどない。

ICI治療の有効性を予測する因子について、PD-L1の発現<sup>19-22</sup>、MSI<sup>23</sup>、TMB<sup>24</sup>、好中球やリンパ球<sup>35, 42-49</sup>、LDH<sup>47</sup>などが報告されている。しかし、がん種を横断的に検討した報告は少なく、有効性を予測する因子については検討の余地がある。

IrAEの症状は多岐にわたるため、診療科を跨いだ対応が必要となることがあり、ICI治療を安全かつ安心して行うためには、irAEを早期に発見し、対応することが求められる<sup>76</sup>。IrAEの発症を予測する因子は、がん種<sup>59</sup>、性別<sup>59</sup>、PS<sup>33, 60</sup>、年齢<sup>61</sup>、喫煙歴<sup>62</sup>、自己免疫疾患歴<sup>63, 64</sup>、PD-L1の発現<sup>65</sup>、好中球やリンパ球<sup>48, 49, 66-69</sup>などが報告されている。しかし、がん種を横断的に検討した報告は少なく、irAE発症の因子についても検討の余地がある。またICI治療は治療終了後もその効果が持続することが知られており<sup>74</sup>、irAEも同様に治療終了後も継続



するとの報告<sup>75</sup>がある。しかし、irAEの転帰についての報告は少なく、回復に至らないirAEは明らかではない。したがってirAE発症のリスク因子、治療終了後に継続するirAE、またirAEの転帰について検討し、患者や家族を正しい理解に導くことは、ICIの適正使用推進に貢献できると考えられる。

そこで第2章では、PSを問わず、代表的な複数のがん種において、国内で薬価収載されているICI治療を施行したときの有効性とirAE発症の回数との関係について検討した。さらに観察可能であったがん種において、有効性とirAE発症の因子について検討し、irAEの詳細について検討した。

## 2.2 方法

### 2.2.1 対象患者

国立病院機構大阪医療センターに通院または入院している、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、またはイピリムマブのいずれかを投与されたがん患者 207 名とした。2014 年 9 月から 2020 年 12 月までを登録期間とし、2021 年 3 月 31 日までデータ収集を行った。治療開始前において調査項目が完全に欠落している患者は解析から除外した。

### 2.2.2 調査項目

患者背景として、年齢、性別、PS、体格指数 (body mass index; BMI)、がん種、転移部位、前治療歴数、PD-L1 の発現率、副腎皮質ステロイド治療の有無、喫煙歴、間質性肺疾患の既往歴、自己免疫疾患の既往歴、治療開始前の検査値として ANC ( $/\mu\text{L}$ )、ALC ( $/\mu\text{L}$ )、PLT ( $/\mu\text{L}$ )、CRP (mg/dL)、ALB (g/dL)、LDH (IU/L) について電子カルテより後方視的に収集した。なお、PS は第 1 章と同様に既報に基づき定義した (Table 1)<sup>85</sup>。

有効性は OS と PFS を指標とした。ICI 治療開始後の病勢進行と判断された日、ICI 治療を中止した日とその理由、死亡日についてデータを収集した。主治医が ICI 治療による irAE と判断した副作用で、確定・除外診断のための検査が行われた症例、または確定・除外診断のための検査はされていないが副腎皮質ステロイド治療で回復・軽快した症例について、症状、発症日、最悪の重症度、転帰日、転帰日の重症度、副腎皮質ステロイド治療の必要の有無、臨床転帰について収集した<sup>60</sup>。重症度は CTCAE v5.0 を用いて評価した。IrAE について、確定・除外診断のための検査が行われた症例のみとした。臨床転帰は電子カルテより improved (回復)、resolved (軽快)、refractory (未回復)、dead (死亡) または unknown (不明) に分類した。すなわち、最悪の重症度が Grade 2 以上で転帰日の重症度が Grade 0 の場合は improved、Grade 1 の場合は resolved に分類した。それ以外は、dead または unknown の場合を除いて、refractory とした。

### 2.2.3 対象患者の OS、PFS と irAE 発症の回数、irAE 発症の有無

対象患者について、OS は ICI 治療開始から死亡日までの時間として、PFS は ICI 治療開始から病勢進行と判断された日または死亡日までの時間として定義し、それぞれの日付から算出した。病勢進行は RECIST guideline (version 1.1) を用いて評価した。なお、OS および PFS は、irAE の発症回数 (0: without irAE、1: with single irAE、> 1: with multi-system irAEs) ご

とと irAE 発症の有無ごとに、本研究の主ながん種 (NSCLC、GC、MM) ごとに算出した。Multi-system irAEs は既報に従い、1 つ以上の臓器系を含む irAE と定義した<sup>58</sup>。すなわち、irAE が回復した後に、再度同じ臓器に irAE が発症した場合は multi-system irAEs とした。

#### 2.2.4 OS と PFS のリスク因子および irAE 発症のリスク因子の探索

ICI 治療開始前の、患者の性別 (男性 vs. 女性)、年齢 ( $\geq 75$  歳 vs.  $< 75$  歳)、喫煙歴 (有り vs. 無し)、BMI ( $\geq 18.5$  vs.  $< 18.5$ )、本研究の主ながん種 (NSCLC vs. other、GC vs. other と MM vs. other)、転移の部位 (脳、肺臓、肝臓)、転移部位数 (連続変数)、PS ( $\geq 2$  vs.  $< 2$ )、過去の治療歴数 ( $\geq 3$  回 vs.  $< 3$  回)、ICI 治療開始前の ANC (連続変数)、ALC (連続変数)、PLT (連続変数)、ALB ( $\geq 3.5$  vs.  $< 3.5$ )、CRP ( $\geq 1.0$  vs.  $< 1.0$ )、LDH ( $\geq 400$  vs.  $< 400$ )、を用いて、OS と PFS のリスク因子および irAE 発症のリスク因子を検討した。各パラメータが不明な患者は、それぞれ解析から除外した。

ALB のカットオフ値を 3.5 g/dL は、がん患者の栄養状態の指標である modified Glasgow Prognostic Score において ALB 3.5 がカットオフ値とされている<sup>98</sup> ため、より実臨床的な 3.5 g/dL とした。PS のカットオフ値は、PS  $\geq 2$  で ICI 治療の有効性低下が報告されている<sup>33-35</sup> こと、本研究の計画時に、観察可能なすべての患者を対象としているため、PS  $\geq 2$  の患者が含まれることが予想されたため、PS  $\geq 2$  と  $< 2$  に分けて検討した。

#### 2.2.5 IrAE の詳細、転帰と long-term irAEs

発症した irAE について、症状とがん種 (NSCLC、GC、MM、その他) 別に重症度、ICI 治療開始から irAE 発症までの日数、long-term irAE の頻度、副腎皮質ステロイド治療の有無と臨床転帰について集計した。Long-term irAE は既報に従い、ICI 治療終了後に 12 週間以上継続した irAE と定義した<sup>75</sup>。

#### 2.2.6 IrAE の種類が各がん種の OS に与える影響

2.2.5 で集計した主要な irAE (皮膚障害、肝機能障害) について、irAE 発症の有無に分けて、本研究の主ながん種 (NSCLC、GC、MM) 別に OS を算出した。

### 2.2.7 倫理的配慮

本研究は、2021年11月11日に国立病院機構 大阪医療センター倫理審査委員会により承認され（受付番号 ONH 21067）、また、2021年8月2日に京都薬科大学倫理審査委員会により承認された（受付番号 E21-018）。

### 2.2.8 統計解析

OSとPFSはKaplan-Meier法を用いてNSCLC、GCおよびMM別にirAEの発症数に層別化し解析した。サブグループ間の比較にはBonferroni補正を行った上でLog-Rank検定を用いた。すなわち有意水準を0.05とし、検定ペアの数で補正した（0.0167 [= 0.05 / 3]）。0.0167未満のp値は、3つのグループ間の比較で統計的に有意であると見なした。またirAEの発症の有無についてもOSとPFSはKaplan-Meier法を用いて解析し、サブグループ間の比較にはLog-Rank検定を用いた。

OSとPFSのリスク因子はCox回帰分析を用いて、irAE発症のリスク因子は二項ロジステック回帰分析を用いて解析した。各回帰分析では、まず単変量解析を行いp値が0.2未満の共変量に対して多変量解析を行った。

統計的な有意水準は $\alpha = 0.05$ と定義し、有意性を示すp値とともに95% CIを算出した。全ての統計解析はBellCurve® for Excel (Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan.) を用いて行った。

## 2.3 結果

### 2.3.1 患者背景

対象患者の患者背景と本研究の主ながん種 (NSCLC、GC および MM) の患者背景を Table 6 に示す。207 名の患者からデータを遡及的に調査し、治療開始前において調査項目が完全に欠落している 7 名は解析から除外し、200 名のデータを用いて解析した。平均年齢は  $66.9 \pm 10.4$  歳で、患者の約 64% は男性であった。患者の大部分は PS 良好 (PS = 0 : 53.5%、PS = 1 : 30.0%) で、主ながん種は NSCLC (25%)、GC (21.5%) と MM (19.0%) であった。使用された主な ICI はニボルマブ (57.5%) とペムプロリズマブ (23.0%) であった。アベルマブを使用した患者はいなかった。PD-L1 の発現はほとんどの患者で不明 (81.5%) で、治療開始前にステロイド治療を行っている患者は僅かであった (2.5%)。間質性肺疾患の既往がある患者 (3.5%) と自己免疫疾患の既往がある患者 (13.5%) は僅かであった。対象患者の約 70% に喫煙歴があった。

**Table 6** Patients' characteristics

		All cancers (n = 200)	NSCLC (n = 50)	Gastric cancer (n = 43)	Melanoma (n = 38)
Age (years, mean ± SD)		66.9 ± 10.4	66.0 ± 8.7	70.2 ± 9.3	66.5 ± 12.3
Sex	Male / Female	127 (63.5)/73 (36.5)	34 (68.0)/16 (32.0)	25 (58.1)/18 (41.9)	21 (55.3)/17 (44.7)
ECOG PS	0 / 1 / 2 / 3	107 (53.5)/60 (30.0) /25 (12.5)/8 (4.0)	18 (36.0)/21 (42.0) /7 (14.0)/4 (8.0)	17 (39.5)/18 (41.9) /8 (18.6)/0 (0.0)	23 (60.5)/7 (18.4) /6 (15.8)/2 (5.3)
BMI	< 18.5	47 (23.5)	10 (20.0)	19 (44.2)	4 (10.5)
	≥ 18.5, < 25	113 (56.5)	30 (60.0)	22 (51.2)	21 (55.3)
	≥ 25	40 (20.0)	10 (20.0)	2 (4.7)	13 (34.2)
Metastasis site	Brain / lung	22 (11.0)/86 (43.0)	13 (26.0)/20 (40.0)	0 (0.0)/5 (11.6)	7 (18.4)/23 (60.5)
	/ liver / bone	/61 (30.5)/43 (21.5)	/10 (20.0)/14 (28.0)	/18 (41.9)/3 (7.0)	/19 (50.0)/11 (28.9)
Therapy	Nivolumab	115 (57.5)	8 (16.0)	43 (100)	25 (65.8)
	Pembrolizumab	46 (23.0)	28 (0.56)	0 (0.0)	1 (2.6)
	Atezolizumab	18 (9.0)	7 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Durvalumab	7 (3.5)	7 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ipilimumab	11 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)
	Nivolumab plus ipilimumab	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Number of prior chemotherapy regimens	< 2 / ≥ 3	105 (52.5)/95 (47.5)	33 (66.0)/17 (34.0)	1 (2.3)/42 (97.7)	32 (84.2)/6 (15.8)
PD-L1 expression	0 – 49 % / 50 % or more	24 (12.0)/13 (6.5)	20 (40.0)/13 (26.0)	0 (0.0)/0 (0.0)	0 (0.0)/0 (0.0)
	Unknown	163 (81.5)	17 (34.0)	43 (100)	38 (100)
Baseline corticosteroids	Yes / No	5 (2.5)/195 (97.5)	0 (0.0)/50 (100)	0 (0.0)/43 (100)	5 (13.2)/33 (86.8)
Smoking status	Yes / No / Unknown	139 (69.5)/60 (30.0)/1 (0.5)	42 (84.0)/8 (16.0)/0 (0.0)	27 (62.8)/16 (37.2)/0 (0.0)	19 (50.0)/18 (47.4)/1 (2.6)
History of pneumonia	Yes / No	7 (3.5)/193 (96.5)	2 (4.0)/48 (96.0)	1 (2.3)/42 (97.7)	3 (7.9)/35 (92.1)
History of autoimmune disease	Yes / No	27 (13.5)/173 (86.5)	1 (2.0)/49 (98.0)	5 (11.6)/38 (88.4)	7 (18.4)/31 (81.6)
Baseline ANC (mean ± SD)		4.51 ± 3.18*	5.06 ± 4.41**	4.01 ± 3.08	4.87 ± 2.30
Baseline ALC (mean ± SD)		1.32 ± 0.58*	1.33 ± 0.59***	1.36 ± 0.57	1.60 ± 0.65
Baseline PLT (mean ± SD)		260 ± 126*	281 ± 123***	209 ± 109	297 ± 116
Baseline CRP	< 1.0 / ≥ 1.0 / Unknown	121 (60.5)/75 (37.5)/4 (2.0)	23 (46.0)/26 (52.0)/1 (2.0)	30 (69.8)/13 (30.2)/0 (0.0)	27 (71.1)/9 (23.7)/2 (5.3)
Baseline ALB	< 3.5 / ≥ 3.5 / Unknown	86 (43.0)/108 (54.0)/6 (3.0)	21 (42.0)/27 (54.0)/2 (4.0)	29 (67.4)/14 (32.6)/0 (0.0)	9 (23.7)/26 (68.4)/3 (7.9)
Baseline LDH	< 400 / ≥ 400 / Unknown	172 (86.0)/23 (11.5)/5 (2.5)	42 (84.0)/7 (14.0)/1 (2.0)	34 (79.1)/7 (16.3)/2 (4.7)	32 (84.2)/6 (15.8)/0 (0.0)

Total number of eligible patients was 200. \*n = 198, \*\*n = 48, \*\*\*n = 49, because the baseline data were partly missing.

Hata H., et al, *Cancer Control*. **2022**, 29, doi: 10.1177/10732748221130576. Table 1

### 2.3.2 対象患者の OS、PFS と irAE 発症の回数、irAE 発症の有無

本研究の主ながん種 (NSCLC、GC および MM) の患者の OS について、NSCLC は中央値 12.2 ヶ月 (95% CI : 6.1 – 18.4)、GC は中央値 4.6 ヶ月 (95% CI : 6.1 – 18.4)、MM は 7.5 ヶ月 (95% CI : 3.6 – 11.4) であった。

Figure 8 に irAE の発症回数ごとの OS について、また Figure 9 に irAE の発症有無ごとの OS について、NSCLC (Fig. 8a, 9a)、GC (Fig. 8b, 9b)、MM (Fig. 8c, 9c) を示す。Table 7 に irAE の発症回数ごとの OS について、Table 8 に irAE の発症有無ごとの OS について示す。NSCLC 患者においては、irAE の発症回数の増加につれて OS が延長する傾向が示された (Fig. 8a, 9a)。すなわち、irAE を発症しなかった患者の OS (中央値: 3.3 ヶ月、95% CI: 0.0 – 8.3) は、single irAE 患者の OS (中央値: 14.5 ヶ月、95% CI: 6.7 – 22.4、 $p = 0.106$ ) と比較して有意な差はなかった。IrAE を発症しなかった患者の OS は、multi-system irAEs 患者の OS (中央値: NA、95% CI: NA、 $p = 0.016$ ) と比較して有意に短かった。Single irAE 患者と multi-system irAEs 患者の OS に有意な差はなかった ( $p = 0.374$ ) (Fig. 8a)。NSCLC 患者において irAE を発症しなかった患者の OS は irAE を発症した患者の OS (中央値: 14.5 ヶ月、95% CI: 3.0 – 26.0、 $p = 0.015$ ) と比較して有意に短かった (Fig. 9a)。

GC 患者においては有意な差は認められなかったが、irAE の発症回数の増加につれて OS が延長する傾向が示された (Fig. 8b, 9b)。すなわち、irAE を発症しなかった患者の OS (中央値: 3.9 ヶ月、95% CI: 3.0 – 4.7) は、single irAE 患者の OS (中央値: 5.4 ヶ月、95% CI: 1.7 – 9.1、 $p = 0.765$ ) と multi-system irAEs 患者の OS (中央値: 15.9 ヶ月、95% CI: 12.9 – 19.0、 $p = 0.374$ ) と比較して有意な差はなかった。Single irAE 患者と multi-system irAEs 患者の OS に有意な差はなかった ( $p = 0.144$ ) (Fig. 8b)。GC 患者において irAE を発症しなかった患者の OS は irAE を発症した患者の OS (中央値: 7.4 ヶ月、95% CI: 0.0 – 18.0、 $p = 0.315$ ) と比較して有意な差はなかった (Fig. 9b)。

MM においては有意な差は認められない場合もあったが、irAE の発症回数の増加につれて OS が延長する傾向が示された (Fig. 8c, 9c)。すなわち、irAE を発症しなかった患者の OS (中央値: 4.8 ヶ月、95% CI: 1.0 – 8.7) は、single irAE 患者の OS (中央値: 4.8 ヶ月、95% CI: 1.2 – 8.4、 $p = 0.270$ ) と比較して有意な差はなかった。IrAE を発症しなかった患者の OS は multi-system irAEs 患者の OS (中央値: 12.8 ヶ月、95% CI: 10.3 – 15.3、 $p = 0.016$ ) と比較して有意に短かった。Single irAE 患者と multi-system irAEs 患者の OS に有意な差はなかった ( $p = 0.591$ ) (Fig. 8c)。MM 患者において irAE を発症しなかった患者の OS は irAE を発症した患者の OS (中央値: 9.5 ヶ月、95% CI: 5.0 – 14.0、 $p = 0.019$ ) と比較して有意に短かった (Fig. 9c)。

Figure 10 に irAE の発症回数ごとの PFS について、Figure 11 に irAE の発症有無ごとの PFS について、NSCLC (Fig. 10a, 11a)、GC (Fig. 10b, 11b) と MM (Fig. 10c, 11c) を示す。Table 9 に irAE の発症回数ごとの PFS について、Table 10 に irAE の発症有無ごとの PFS について示す。

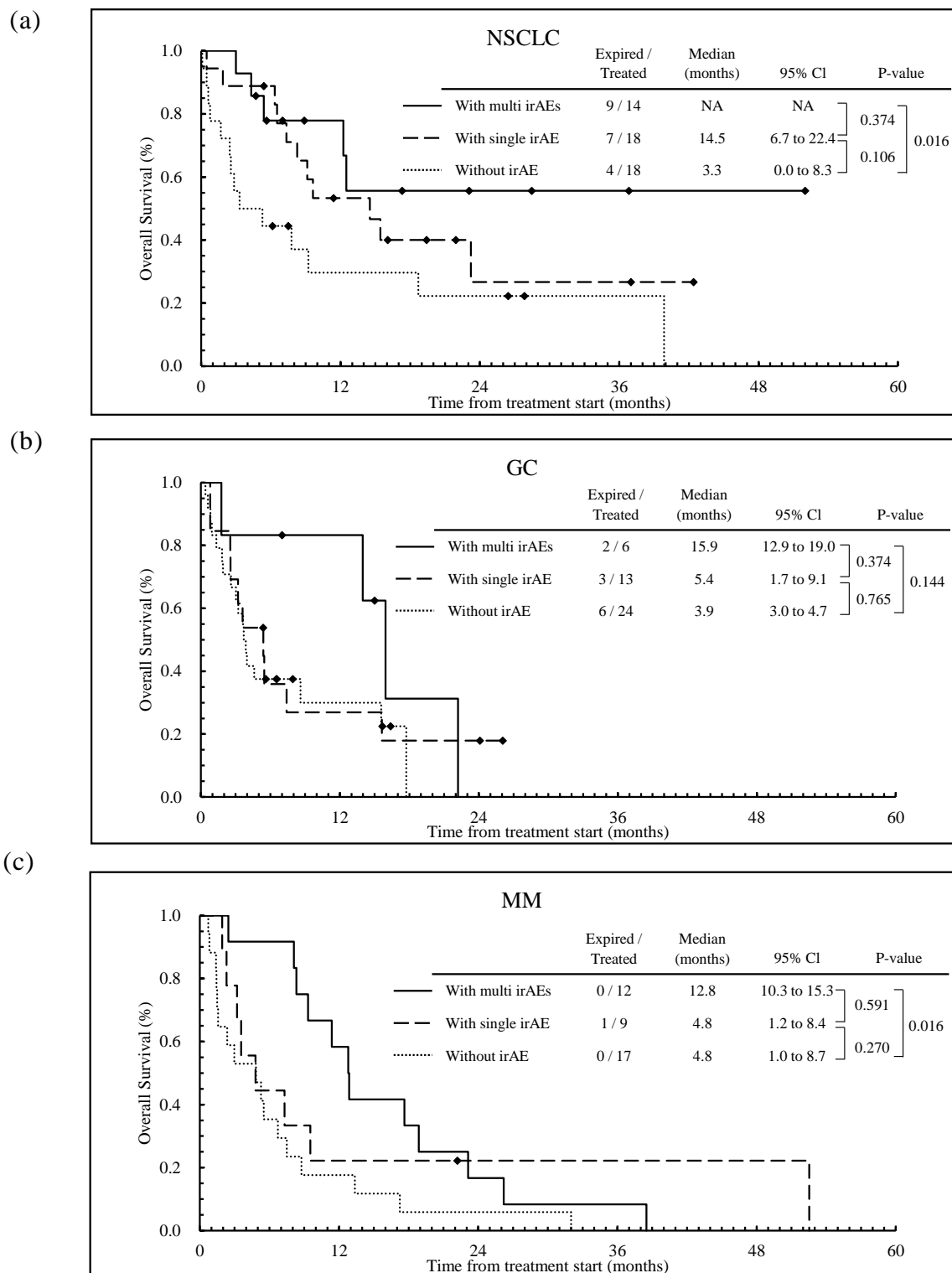
NSCLC 患者においては、irAE の発症回数の増加につれて PFS が延長する傾向が示された (Fig. 10a, 11a)。すなわち、irAE を発症しなかった患者の PFS (中央値: 2.1 ヶ月、95% CI: 0.7 – 3.4) は、single irAE 患者の PFS (中央値: 9.0 ヶ月、95% CI: 3.4 – 14.7、 $p < 0.001$ ) と multi-system irAEs 患者の PFS (中央値: 11.8 ヶ月、95% CI: 4.8 – 18.8、 $p < 0.001$ ) と比較して有意に短かったが、single irAE 患者と multi-system irAEs 患者の PFS に有意な差はなかった ( $p = 0.473$ ) (Fig. 10a)。NSCLC 患者において irAE を発症しなかった患者の PFS は irAE を発症した患者の PFS (中央値: 9.0 ヶ月、95% CI: 3.5 – 14.6、 $p < 0.001$ ) と比較して有意に短かった (Fig. 11a)。

GC 患者においては、有意な差は認められなかったが、irAE の発症回数の増加につれて PFS が延長する傾向が示された (Fig. 10b, 11b)。すなわち、irAE を発症しなかった患者の PFS (中央値: 1.9 ヶ月、95% CI: 1.4 – 2.3) は、single irAE 患者の PFS (中央値: 2.2 ヶ月、95% CI: 0.0 – 4.4、 $p = 0.077$ ) と multi-system irAEs 患者の PFS (中央値: 4.7 ヶ月、95% CI: 1.4 – 7.9、 $p = 0.047$ ) と比較して有意な差はなかった。Single irAE 患者と multi-system irAEs 患者の PFS に有意な差はなかった ( $p = 0.610$ ) (Fig. 10b)。GC 患者において irAE を発症しなかった患者の PFS は irAE を発症した患者の PFS (中央値: 4.0 ヶ月、95% CI: 0.7 – 7.3、 $p = 0.017$ ) と比較して有意に短かった (Fig. 11b)。

MM 患者においては、有意な差は認められない場合もあったが、irAE の発症回数の増加につれて PFS が延長する傾向が示された (Fig. 10c, 11c)。irAE を発症しなかった患者の PFS (中央値: 1.9 ヶ月、95% CI: 0.9 – 2.8) は、single irAE 患者の PFS (中央値: 2.8 ヶ月、95% CI: 2.1 – 3.5、 $p = 0.373$ ) と multi-system irAEs 患者の PFS (中央値: 3.6 ヶ月、95% CI: 3.0 – 4.2、 $p = 0.033$ ) と比較して有意な差はなかった。Single irAE 患者と multi-system irAEs 患者の PFS に有意な差はなかった ( $p = 0.723$ ) (Fig. 10c)。MM 患者において irAE を発症しなかった患者の PFS は irAE を発症した患者の PFS (中央値: 3.4 ヶ月、95% CI: 3.0 – 3.8、 $p = 0.045$ ) と比較して有意に短かった (Fig. 11c)。

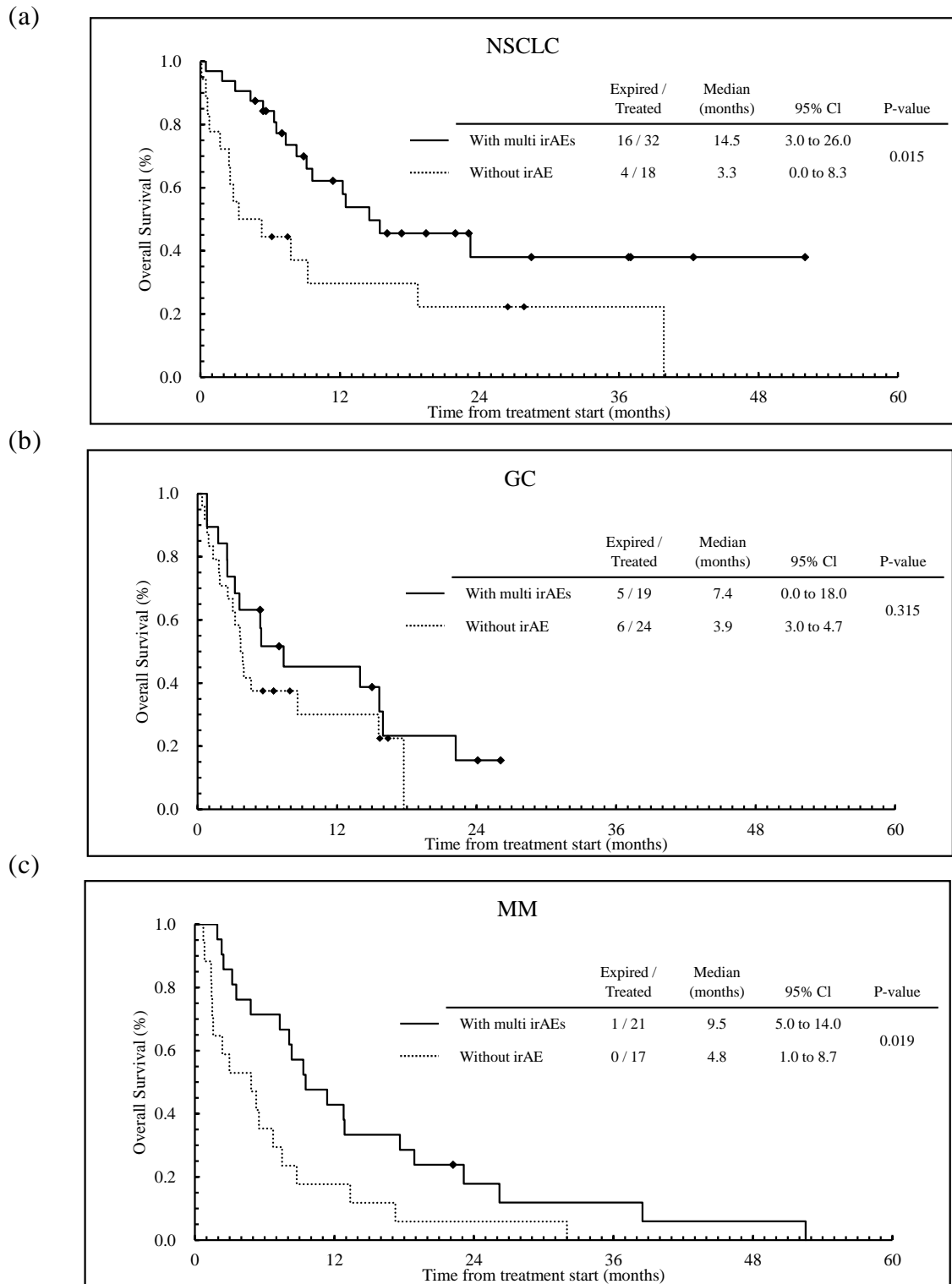
以上をまとめると、ICI 治療の有効性と irAE 発症の関係について、NSCLC、GC、MM に関して、有意性が示されない場合もあったが、irAE を発症した患者の OS と PFS は irAE を発症しなかった患者と比較してより長い傾向であり、irAE を複数回発症した患者の OS と PFS はさらに長い傾向であることが示された。





**Figure 8** Kaplan–Meier curves for OS stratified by the number of irAEs (0, 1, or more [multi-system irAEs]) for patients with NSCLC (a), GC (b), and MM (c), respectively.

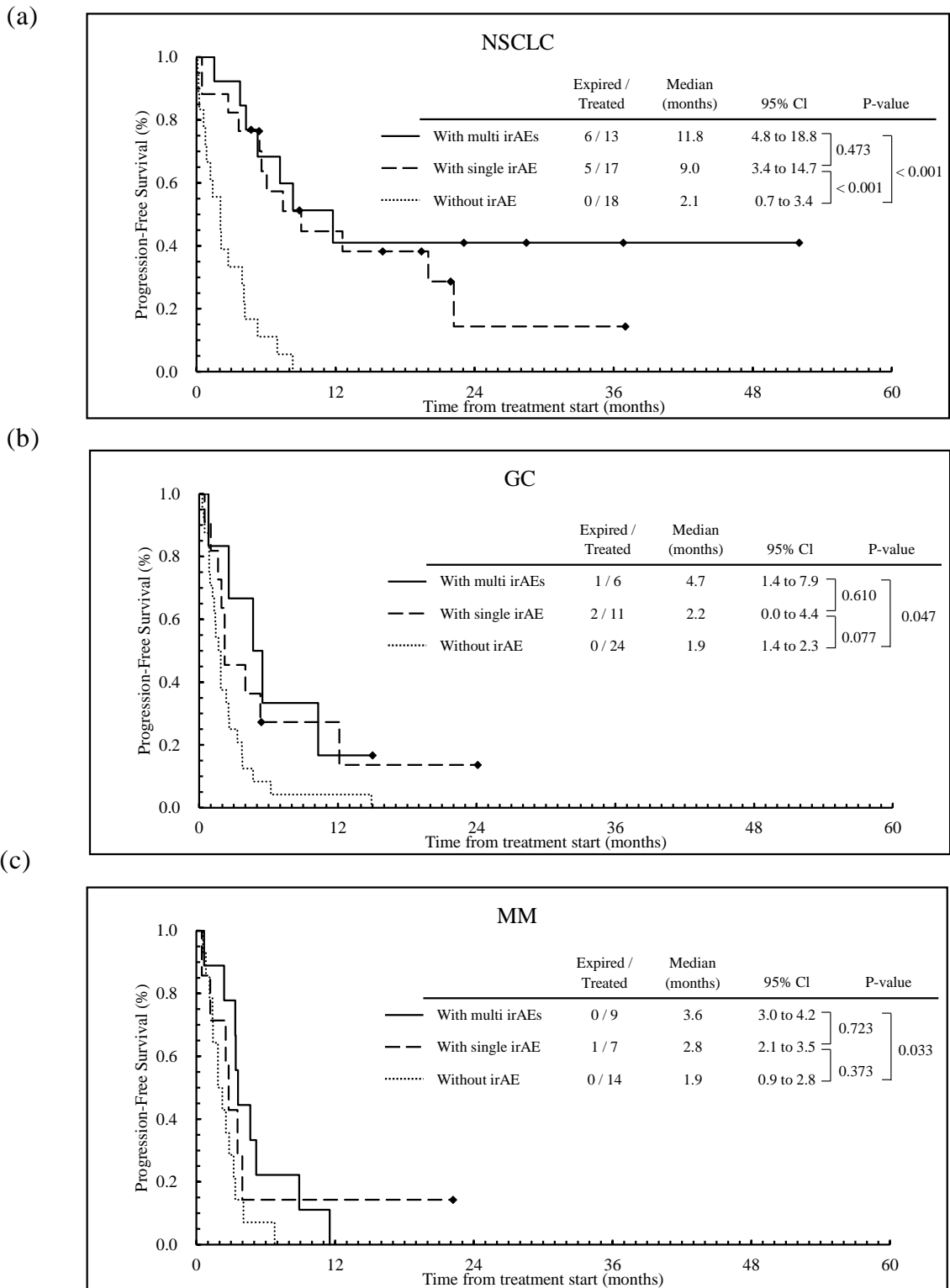
Hata H., et al, *Cancer Control*. **2022**, 29, doi: 10.1177/10732748221130576. Figure 1



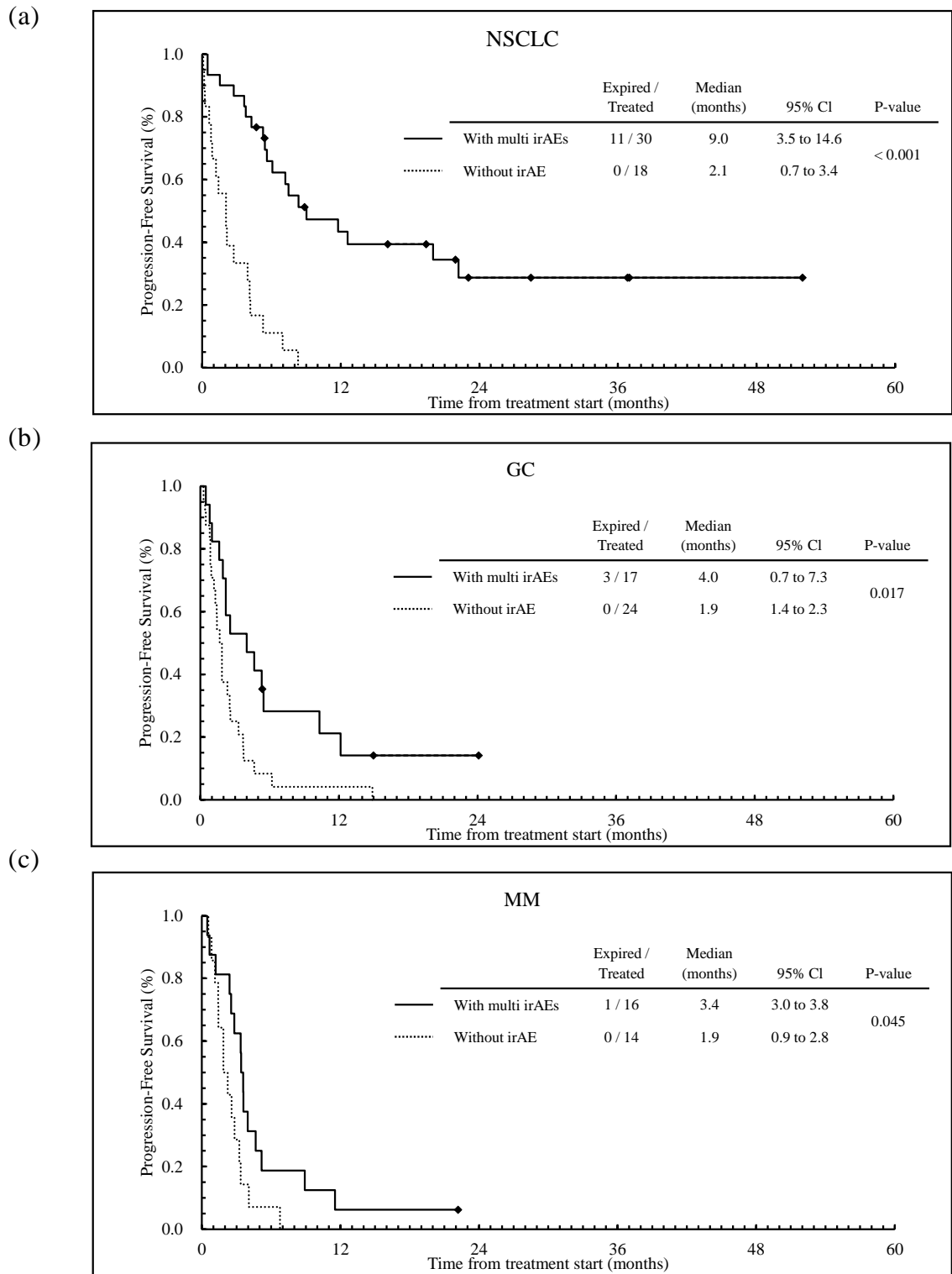
**Figure 9** Kaplan-Meier plots for OS with stratification according to the presence or absence of irAEs for patients with NSCLC (a), GC (b), and MM (c), respectively.

Hata H., et al, *Cancer Control*. **2022**, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

Supplementary Figure A1



**Figure 10** Kaplan–Meier curves for PFS stratified by the number of irAEs (0, 1, or more [multi-system irAEs]) for patients with NSCLC (a), GC (b), and MM (c), respectively.



**Figure 11** Kaplan-Meier plots for PFS with stratification according to the presence or absence of irAEs for patients with NSCLC (a), GC (b), and MM (c), respectively.

Hata H., et al, *Cancer Control*. **2022**, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

Supplementary Figure A2

**Table 7** Summary of overall survivals stratified by the number of irAEs (0, 1, or more [multi-system irAEs]) for patients with NSCLC, GC, and MM, respectively.

		Median (months)	95% CI		p-value	
NSCLC	With multi irAEs	NA	NA		0.374	0.016
	With single irAE	14.5	6.7	– 22.4		
	Without irAE	3.3	0.0	– 8.3		
GC	With multi irAEs	15.9	12.9	– 19.0	0.374	0.144
	With single irAE	5.4	1.7	– 9.1		
	Without irAE	3.9	3.0	– 4.7		
MM	With multi irAEs	12.8	10.3	– 15.3	0.591	0.016
	With single irAE	4.8	1.2	– 8.4		
	Without irAE	4.8	1.0	– 8.7		

**Table 8** Summary of overall survivals with stratification according to the presence or absence of irAEs for patients with NSCLC, GC, and MM, respectively. (\*:  $p < 0.05$ )

		Median (months)	95% CI		p-value
NSCLC	With irAEs	14.5	3.0	– 26.0	0.015*
	Without irAE	3.3	0.0	– 8.3	
GC	With irAEs	7.4	0.0	– 18.0	0.315
	Without irAE	3.9	3.0	– 4.7	
MM	With irAEs	9.5	5.0	– 14.0	0.019*
	Without irAE	4.8	1.0	– 8.7	

**Table 9** Summary of progression free survivals stratified by the number of irAEs (0, 1, or more [multi-system irAEs]) for patients with NSCLC, GC, and MM, respectively. (\*:  $p < 0.05$ )

		Median (months)	95% CI		p-value	
NSCLC	With multi irAEs	11.8	4.8	– 18.8	0.473	< 0.001*
	With single irAE	9.0	3.4	– 14.7		
	Without irAE	2.1	0.7	– 3.4		
GC	With multi irAEs	4.7	1.4	– 7.9	0.610	0.047
	With single irAE	2.2	0.0	– 4.4		
	Without irAE	1.9	1.4	– 2.3		
MM	With multi irAEs	3.6	3.0	– 4.2	0.723	0.033
	With single irAE	2.8	2.1	– 3.5		
	Without irAE	1.9	0.9	– 2.8		

irAE: immune-related adverse events, NSCLC: non-small-cell lung carcinoma, GC: gastric cancer, MM: malignant melanoma, 95% CI: 95% confidence intervals,  $p$  value:  $p$  value by regression analysis. Multi-system irAEs: The immune-related side effect that involved more than 1 organ system.

Modified from Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

**Table 10** Summary of progression free survivals with stratification according to the presence or absence of irAEs for patients with NSCLC, GC, and MM, respectively. (\*:  $p < 0.05$ )

		Median (months)	95% CI			p-value
NSCLC	With irAEs	9.0	3.5	–	14.6	< 0.001*
	Without irAE	2.1	0.7	–	3.4	
GC	With irAEs	4.0	0.7	–	7.3	0.017*
	Without irAE	1.9	1.4	–	2.3	
MM	With irAEs	3.4	3.0	–	3.8	0.045*
	Without irAE	1.9	0.9	–	2.8	

irAE: immune-related adverse events, NSCLC: non-small-cell lung carcinoma, GC: gastric cancer, MM: malignant melanoma, 95% CI: 95% confidence intervals,  $p$  value:  $p$  value by regression analysis, Multisystem irAEs: The immune-related side effect that involved more than 1 organ system.

Modified from Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

### 2.3.3 OS と PFS のリスク因子および irAE 発症のリスク因子の探索

OS のリスク因子について、Cox 回帰分析を行った結果を Table 11 に示す。単変量解析において、年齢、BMI、転移部位数、脳転移、肝転移、PS、治療開始前の ANC、ALC、PLT、ALB、CRP、LDH、がん種 (NSCLC、GC と MM) について、p 値が 0.2 未満であったため多変量解析を行った。多変量解析が可能であった患者数は 191 名であった。結果、より長い OS と関連する因子、すなわち HR の 95% CI 上限値が 1.0 未満の因子として治療開始前の ALB (HR = 0.55, 95% CI: 0.37 – 0.81, p = 0.003 for ALB  $\geq$  3.5 [g/dL]) が検出された。より短い OS と関連する因子、すなわち HR の 95% CI 下限値が 1.0 以上の因子として年齢 (HR = 1.61, 95% CI: 1.05 – 2.45, p = 0.03 for age  $\geq$  75 [y])、転移部位数 (HR = 1.25, 95% CI: 1.07 – 1.46, p = 0.005, for 1 difference of the number)、肝転移あり (HR = 1.77, 95% CI: 1.16 – 2.73, p = 0.01)、PS (HR = 2.69, 95% CI: 1.68 – 4.32, p < 0.001 for PS  $\geq$  2) と、治療開始前の LDH (HR = 5.05, 95% CI: 2.87 – 8.88, p < 0.001 for LDH  $\geq$  400 [IU/L]) が検出された。

PFS のリスク因子について、COX 回帰分析を行った結果を Table 12 に示す。単変量解析が可能であった患者数は 184 名であった。単変量解析において、喫煙歴、BMI、転移部位数、肝転移、PS、治療開始前の ALC、ALB、CRP、LDH、がん種 (NSCLC、GC と MM) について p 値が 0.2 未満であったため多変量解析を行った。多変量解析が可能であった患者数は 179 名であった。結果、より長い PFS と関連する因子として NSCLC (HR = 0.64, 95% CI: 0.43 – 0.95, p = 0.03)、より短い PFS と関連する因子として肝転移 (HR = 1.61, 95% CI: 1.10 – 2.35, p = 0.01 with liver metastasis)、PS (HR = 3.64, 95% CI: 2.31 – 5.72, p < 0.001 for PS  $\geq$  2) と治療開始前の LDH (HR = 3.44, 95% CI: 2.03 – 5.83, p < 0.001 for LDH  $\geq$  400 [IU/L]) が検出された。

irAE 発症のリスク因子について、二項ロジステック回帰分析を行った結果を Table 13 に示す。単変量解析において、性別、年齢、喫煙歴、BMI、転移部位数、肺転移、肝転移、PS、治療歴数、治療開始前の ALB、LDH とがん種 (GC) については p 値が 0.2 未満であったため多変量解析を行った。多変量解析が可能であった患者数は 194 名であった。結果、有意な共変量、すなわち OR の 95% CI 上限値が 1.0 以上の因子として、年齢 (OR = 3.55, 95% CI: 1.55 – 8.14, p = 0.003, for age  $\geq$  75 [y])、喫煙歴 (OR = 2.75, 95% CI: 1.41 – 5.36, p = 0.003 for smoker) と治療開始前の ALB (OR = 2.47, 95% CI: 1.32 – 4.60, p = 0.004 for ALB  $\geq$  3.5 [g/dL]) が検出された。

**Table 11** Univariate and multivariate analyses of overall survival with Cox regression models

Covariates (n for univariate analysis)	Univariate Analysis (n = 200)			Multivariate analysis (n = 191)		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Gender (Female vs. Male)	1.13	0.79 – 1.62	0.50	---	---	---
Age ( $\geq 75$ vs. $< 75$ )	1.38	0.92 – 2.06	0.12	1.61	1.05 – 2.45	0.03
Smoking (Yes vs. No) (n = 199)	0.85	0.58 – 1.23	0.38	---	---	---
BMI ( $\geq 18.5$ vs. $< 18.5$ )	0.69	0.47 – 1.02	0.07	---	---	---
Number of metastatic sites	1.34	1.18 – 1.52	<0.001	1.25	1.07 – 1.46	0.005
Metastasis						
Brain (with vs. without)	1.41	0.86 – 2.33	0.18	---	---	---
Lung (with vs. without)	1.12	0.79 – 1.59	0.52	---	---	---
Liver (with vs. without)	2.05	1.45 – 2.92	<0.001	1.77	1.16 – 2.73	0.01
PS ( $\geq 2$ vs. $< 2$ )	3.42	2.26 – 5.17	<0.001	2.69	1.68 – 4.32	<0.001
Therapy line ( $\Rightarrow 3$ vs. $< 3$ )	1.17	0.83 – 1.65	0.38	---	---	---
Baseline ANC (n = 198)	1.06	1.02 – 1.11	0.004	---	---	---
Baseline ALC (n = 198)	0.67	0.48 – 0.92	0.01	---	---	---
Baseline PLT (n = 198)	1.00	1.00 – 1.00	0.15	---	---	---
Baseline ALB ( $\geq 3.5$ vs. $< 3.5$ ) (n = 194)	0.46	0.33 – 0.66	<0.001	0.55	0.37 – 0.81	0.003
Baseline CRP ( $\geq 1.0$ vs. $< 1.0$ ) (n = 196)	2.04	1.43 – 2.91	<0.001	---	---	---
Baseline LDH ( $\geq 400$ vs. $< 400$ ) (n = 195)	7.22	4.46 – 11.69	<0.001	5.05	2.87 – 8.88	<0.001
Cancer Type						
NSCLC (vs. others)	0.76	0.50 – 1.15	0.19	---	---	---
Gastric cancer (vs. others)	1.68	1.12 – 2.52	0.01	---	---	---
Melanoma (vs. others)	1.66	1.13 – 2.43	0.01	---	---	---

HR: hazard ratio, 95% CI: 95% confidence interval, p value: p value by regression analysis. \* Sums of n are not necessarily 200 because of missing data.

Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576. Table 2



**Table 12** Univariate and multivariate analyses of progression free survival with Cox regression models

Covariates (n for univariate analysis)	Univariate Analysis (n = 184)			Multivariate analysis (n = 179)		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Gender (Female vs. Male)	1.10	0.79 – 1.54	0.58	---	---	---
Age ( $\geq 75$ vs. $< 75$ )	1.11	0.75 – 1.66	0.59	---	---	---
Smoking (Yes vs. No) (n = 183)	0.72	0.51 – 1.02	0.06	---	---	---
BMI ( $\geq 18.5$ vs. $< 18.5$ )	0.61	0.42 – 0.88	0.01	---	---	---
Number of metastatic sites	1.24	1.09 – 1.41	<0.001	---	---	---
Metastasis						
Brain (with vs. without)	1.12	0.67 – 1.89	0.66	---	---	---
Lung (with vs. without)	0.96	0.69 – 1.33	0.81	---	---	---
Liver (with vs. without)	1.98	1.42 – 2.77	<0.001	1.61	1.10 – 2.35	0.01
PS ( $\geq 2$ vs. $< 2$ )	3.67	2.41 – 5.59	<0.001	3.64	2.31 – 5.72	<0.001
Therapy line ( $\geq 3$ vs. $< 3$ )	1.14	0.83 – 1.57	0.42	---	---	---
Baseline ANC (n = 182)	1.02	0.98 – 1.07	0.28	---	---	---
Baseline ALC (n = 182)	0.74	0.55 – 0.99	0.04	---	---	---
Baseline PLT (n = 182)	1.00	1.00 – 1.00	0.39	---	---	---
Baseline ALB ( $\geq 3.5$ vs. $< 3.5$ ) (n = 179)	0.63	0.45 – 0.87	0.01	---	---	---
Baseline CRP ( $\geq 1.0$ vs. $< 1.0$ ) (n = 180)	1.41	1.01 – 1.96	0.04	---	---	---
Baseline LDH ( $\geq 400$ vs. $< 400$ ) (n = 179)	3.88	2.42 – 6.21	<0.001	3.44	2.03 – 5.83	<0.001
Cancer Type						
NSCLC (vs. others)	0.70	0.48 – 1.01	0.06	0.64	0.43 – 0.95	0.03
Gastric cancer (vs. others)	1.73	1.19 – 2.50	0.004	---	---	---
Melanoma (vs. others)	1.69	1.12 – 2.56	0.01	---	---	---

HR: Hazard ratio, 95% CI: 95% confidence interval, *p* value: *p* value by regression analysis. \* Sums of n are not necessarily 200 because of missing data. Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576. Table 3

**Table 13** Univariate and multivariate analyses for irAE (existence of irAEs vs. absence) with binary logistic regression analysis

Covariates (n for univariate analysis)	Univariate Analysis (n = 200)			Multivariate analysis (n = 194)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Gender (Female vs. Male)	0.63	0.35 – 1.13	0.12	---	---	---
Age ( $\geq 75$ vs. $< 75$ )	2.70	1.25 – 5.84	0.01	3.55	1.55 – 8.14	0.003
Smoking (Yes vs. No) (n = 199)	2.31	1.25 – 4.29	0.01	2.75	1.41 – 5.36	0.003
BMI ( $\geq 18.5$ vs. $< 18.5$ )	1.66	0.86 – 3.21	0.13	---	---	---
Number of metastatic sites	0.83	0.67 – 1.04	0.11	---	---	---
Metastasis						
Brain (with vs. without)	0.76	0.31 – 1.85	0.55	---	---	---
Lung (with vs. without)	1.54	0.86 – 2.74	0.15	---	---	---
Liver (with vs. without)	0.51	0.28 – 0.94	0.03	---	---	---
PS ( $\geq 2$ vs. $< 2$ )	0.36	0.16 – 0.76	0.01	---	---	---
Therapy line ( $\Rightarrow 3$ vs. $< 3$ )	0.58	0.33 – 1.03	0.06	---	---	---
Baseline ANC (n = 198)	0.99	0.90 – 1.08	0.74	---	---	---
Baseline ALC (n = 198)	1.32	0.80 – 2.18	0.28	---	---	---
Baseline PLT (n = 198)	1.00	1.00 – 1.00	0.59	---	---	---
Baseline ALB ( $\geq 3.5$ vs. $< 3.5$ ) (n = 194)	2.18	1.21 – 3.91	0.01	2.47	1.32 – 4.60	0.004
Baseline CRP ( $\geq 1.0$ vs. $< 1.0$ ) (n = 196)	0.75	0.42 – 1.35	0.34	---	---	---
Baseline LDH ( $\geq 400$ vs. $< 400$ ) (n = 195)	0.46	0.19 – 1.10	0.08	---	---	---
Cancer Type						
NSCLC (vs. others)	1.54	0.78 – 3.03	0.21	---	---	---
Gastric cancer (vs. others)	0.48	0.24 – 0.95	0.04	---	---	---
Melanoma (vs. others)	0.87	0.43 – 1.79	0.72	---	---	---

irAE: immune-related adverse events, OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval, p value: p value by regression analysis.

\* Sums of n are not necessarily 200 because of missing data.

Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576. Table 4

#### 2.3.4 IrAE の詳細、転帰と long-term irAEs

対象患者 200 名に発症した irAE の種類と CTCAE に基づいた Grade 評価値、irAE 発症までの期間、long-term irAE の頻度、irAE の治療に副腎皮質ステロイド薬 (ヒドロコルチゾンを含む) 治療の頻度、および irAE の転帰を Table 14 に示す。

合計で 113 名 (56.5%) の患者が何らかの irAE を経験した。全対象患者において主要な irAE は皮膚障害 (23.8% of all irAEs [n = 193])、肝機能障害 (19.2%)、および発熱 (11.9%) であった。IrAE の重症度は、ほとんどの患者で Grade 1 / 2 であった。Multi-system irAEs は 46 名 (23.0%) の患者で観察され、Grade 3 以上の irAE は 37 名 (18.5%) の患者で観察された。

発症日数の中央値は広範囲に及んだ (2~835 日)。主要な irAE である皮膚障害と肝機能障害は、それぞれ中央値 42 日目と 34 日目に、発熱は中央値 2 日目に観察された。Long-term irAE は 35 名 ( $35/113 = 31.0\%$ ) において、46 例 ( $46/193 = 23.8\%$ ) に発症した。特に、甲状腺機能障害 (全 13 例のうち 8 例が long-term irAE、 $8/13 = 61.5\%$ ) と副腎皮質機能低下症 (全 7 例のうち 3 例が long-term irAE、 $3/7 = 42.9\%$ ) は、比較的高い頻度で long-term irAE であった。IrAE の治療に副腎皮質ステロイド薬治療を要した患者は 35 名 (17.5%) であった。臨床転帰に関しては、甲状腺機能障害、副腎皮質機能低下症、および神経系障害などは未回復が回復・軽快と同等または多かった。肝機能障害と胃腸障害においてそれぞれ 1 例が死亡と因果関係があると報告された。

**Table 14** Details of irAE characteristics with their grades and clinical outcomes

irAEs (n = 193 in 113 patients) (NSCLC/GC/MM/others)	Grade						Median days to onset	Long-term irAEs	Corticosteroid Therapy	Clinical outcomes			
	All	1	2	3	4	5				Improved	Resolved	Refractory	Dead
Dermatitis	46 (23.8)	20 (10.4)	21 (10.9)	5 (2.6)	0	0	42	7 (3.6)	6 (3.1)	13 (6.7)	6 (3.1)	1 (0.5)	4 (2.1)
(Outcome unknown; 2)	10/5/10/21	4/4/4/8	6/1/3/11	0/0/3/2			30/42/109/42	1/0/3/3	1/0/5/0	3/0/1/9	0/0/4/2	1/0/0/0	2/1/1/0
Hepatitis *	37 (19.2)	13 (6.7)	9 (4.7)	12 (6.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	34	5 (2.6)	12 (6.2)	11 (5.7)	7 (3.6)	0	6 (3.1)
	12/6/11/8	3/4/4/2	3/1/2/3	4/1/4/3	2/0/0/0	0/0/1/0	56/24/27/28	1/0/1/3	3/2/5/2	6/2/2/1	3/0/2/2		0/0/3/3
Fever	23 (11.9)	22 (11.4)	0	1 (0.5)	0	0	2	0	0	1 (0.5)	0	0	0
	6/4/4/9	6/4/3/9		0/0/1/0			8/1/30/1			0/0/1/0			
Pneumonitis	16 (8.3)	3 (1.6)	8 (4.1)	5 (2.6)	0	0	49	7 (3.6)	9 (4.7)	3 (1.6)	7 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
(Outcome unknown; 1)	10/0/3/3	3/0/0/0	6/0/2/0	1/0/1/3			54/0/27/140	5/0/1/1	3/0/3/3	3/0/0/0	2/0/3/2	1/0/0/0	0/0/0/1
Fatigue	13 (6.7)	11 (5.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	14	2 (1.0)	0	0	2 (1.0)	0	0
	3/5/3/2	3/4/2/2	0/0/1/0	0/1/0/0			5/4/21/49	1/0/0/1			0/1/1/0		
Thyroiditis	13 (6.7)	3 (1.6)	10 (5.2)	0	0	0	70	8 (4.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	6 (3.1)
(hyper hypo)	3/1/6/3	1/0/1/1	2/1/5/2				56/30/84/89	2/0/5/1	0/0/0/1	1/1/0/0		1/0/0/1	0/0/5/1
Diarrhea/colitis	12 (6.2)	4 (2.1)	3 (1.6)	5 (2.6)	0	0	82	4 (2.1)	6 (3.1)	6 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
	3/2/2/5	1/0/1/2	1/2/0/0	1/0/1/3			315/102/32/29	3/0/0/1	2/0/2/2	1/2/0/3	0/0/1/0	1/0/0/0	
Hypoadrenocorticism	7 (3.6)	0	5 (5.2)	2 (1.0)	0	0	132	3 (1.6)	7 (3.6)	1 (0.5)	0	5 (2.6)	1 (0.5)
	1/3/0/3		1/2/0/2	0/1/0/1			210/154/0/112	0/0/0/3	1/3/0/3	0/1/0/0		1/2/0/2	0/0/0/1
Oral mucosal toxicities	5 (2.6)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	78	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
	1/1/1/2	0/0/1/0	0/1/0/1	1/0/0/1			135/7/42/176	0/0/0/2		1/1/0/0		0/0/0/1	0/0/0/1
Nervous system disorder	4 (2.1)	0	2 (1.0)	0	0	0	29	0	4 (2.1)	0	0	0	1 (0.5)
(grade unknown; 2)	1/0/1/2		1/0/1/0				32/0/19/42		1/0/1/2				0/0/1/0

**Table 14** continued

Musculoskeletal disorders	4 (2.1)	1 (0.5)	0	3 (1.6)	0	0	99	1 (0.5)	3 (1.6)	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)
	0/0/3/1	0/0/0/1		0/0/3/0			0/0/23/175	0/0/0/1	0/0/3/0		0/0/1/0		0/0/2/0
Gastrointestinal disorder *	3 (1.6)	0	2 (1.0)	0	0	1 (0.5)	420	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.5)
(except diarrhea/hepatitis)	1/0/1/1		1/0/0/1			0/0/1/0	64/0/936/420	0/0/1/0	0/0/1/0	1/0/0/1			0/0/1/0
Renal toxicity	3 (1.6)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	92	3 (1.6)	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	0
	0/0/0/3		0/0/0/1	0/0/0/2			0/0/0/92	0/0/0/3			0/0/0/1	0/0/0/2	
Electrolyte abnormality	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	372	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
	0/0/1/1		0/0/1/0	0/0/0/1			0/0/617/126			0/0/1/0	0/0/0/1		
Eye disorder	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	0	0	835	0	0	2 (1.0)	0	0	0
	1/0/1/0		1/0/1/0				772/0/898/0			1/0/1/0			
Type 1 diabetes mellitus	2 (1.0)	0	0	0	0	0	142	2 (1.0)	0	0	0	0	0
(Grade unknown; 2)	1/1/0/0						112/172/0/0	1/1/0/0					
Hypopituitarism	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	13	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)
	0/0/1/0			0/0/1/0			0/0/13/0	0/0/1/0	0/0/1/0				0/0/1/0

NSCLC: non-small-cell lung cancer, GC: gastric cancer, MM: melanoma, Other: other cancers.

Long-term irAEs: The immune-related side effect that lasted for at least 12 weeks after the patient finished taking the immune checkpoint inhibitor. Values are the number of irAEs, and their percentages are given in parentheses.

\*: One case each of hepatitis and gastrointestinal disorders was reported to have a causal relationship with death.

Hata H., et al, *Cancer Control*. **2022**, 29, doi: 10.1177/10732748221130576. Table 5

### 2.3.5 IrAEの種類が各がん種のOSに与える影響

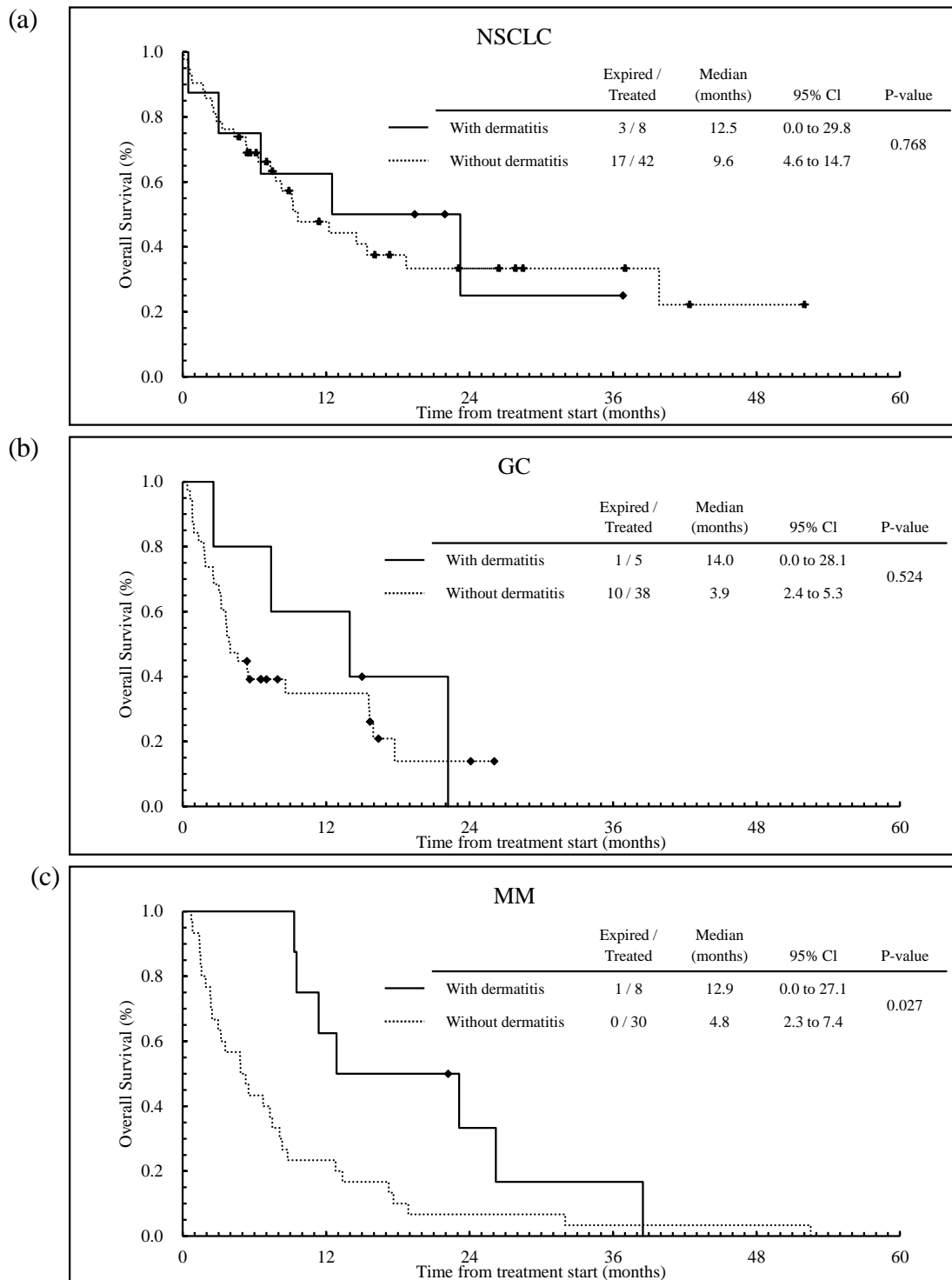
主要な irAE である皮膚障害と肝機能障害について、irAE の発症の有無が各がん種の OS に与える影響を検討した。Figure 12、Table 15 に皮膚障害の発症の有無ごとに、Figure 13、Table 16 に肝機能障害の発症の有無ごとに、主要な種類のがん (NSCLC [Fig. 12a、13a]、GC [Fig. 12b、13b]、MM [Fig. 12c、13c]) ごとに示す。

NSCLC 患者において、皮膚障害を発症しなかった患者の OS (中央値:9.6 ヶ月、95% CI: 4.6 – 14.7) は、皮膚障害を発症した患者の OS (中央値:12.5 ヶ月、95% CI: 0.0 – 29.8) と比較して有意な差はなかった ( $p = 0.768$ ) (Fig. 12a)。肝機能障害を発症しなかった患者の OS (中央値:9.2 ヶ月、95% CI: 6.6 – 11.9) は、肝機能障害を発症した患者の OS (中央値:14.5 ヶ月、95% CI: 9.8 – 19.2) と比較して有意な差はなかった ( $p = 0.330$ ) (Fig. 13a)。

GC 患者において、皮膚障害を発症しなかった患者の OS (中央値:3.9 ヶ月、95% CI: 2.4 – 5.3) は、皮膚障害を発症した患者の OS (中央値:14.0 ヶ月、95% CI: 0.0 – 28.1) と比較して有意な差はなかった ( $p = 0.524$ ) (Fig. 12b)。肝機能障害を発症しなかった患者の OS (中央値:3.9 ヶ月、95% CI: 2.4 – 5.3) は、肝機能障害を発症した患者の OS (中央値:15.9 ヶ月、95% CI: 0.0 – 36.5) と比較して有意な差はなかった ( $p = 0.249$ ) (Fig. 13b)。

MM 患者において、皮膚障害を発症しなかった患者の OS (中央値:4.8 ヶ月、95% CI: 2.3 – 7.4) は、皮膚障害を発症した患者の OS (中央値:12.9 ヶ月、95% CI: 0.0 – 27.1) と比較して有意に短かった ( $p = 0.027$ ) (Fig. 12c)。肝機能障害を発症しなかった患者の OS (中央値:6.7 ヶ月、95% CI: 3.2 – 10.3) は、肝機能障害を発症した患者の OS (中央値:11.4 ヶ月、95% CI: 5.4 – 17.3) と比較して有意な差はなかった ( $p = 0.531$ ) (Fig. 13c)。

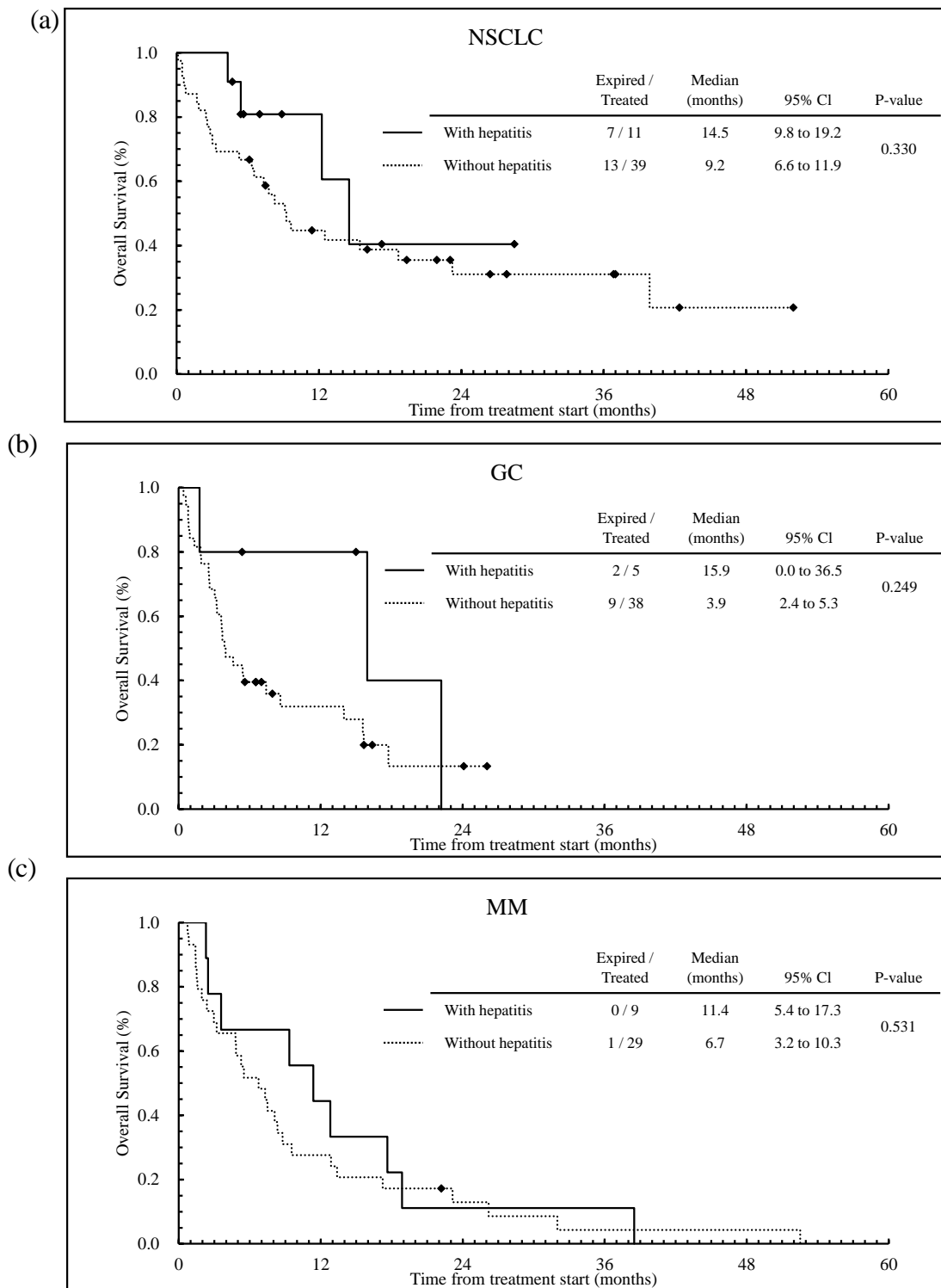
IrAE の種類が各がん種の OS に与える影響について、結果をまとめると、MM のみ皮膚障害の発症と OS の延長との関連が認められたが、NSCLC と GC は認められなかった。一方、肝機能障害は NSCLC、GC、MM で発症と OS に有意な関連は認められなかった。



**Figure 12** Kaplan–Meier curves for OS stratified by existence or absence of dermatitis for patients with NSCLC (a), GC (b), and MM (c), respectively.

Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

Supplementary Figure A3



**Figure 13** Kaplan–Meier curves for OS stratified by existence or absence of hepatitis for patients with NSCLC (a), GC (b), and MM (c), respectively.

Hata H., et al, *Cancer Control*. 2022, 29, doi: 10.1177/10732748221130576.

Supplementary Figure A4



**Table 15** Summary of OS stratified by existence or absence of dermatitis for patients with NSCLC, GC, and MM, respectively. (\*:  $p < 0.05$ )

		Median (months)	95% CI	p-value
NSCLC	With irAEs	12.5	0.0 – 29.8	0.768
	Without irAE	9.6	4.6 – 14.7	
GC	With irAEs	14.0	0.0 – 28.1	0.524
	Without irAE	3.9	2.4 – 5.3	
MM	With irAEs	12.9	0.0 – 27.1	0.027*
	Without irAE	4.8	2.3 – 7.4	

**Table 16** Summary of OS stratified by existence or absence of hepatitis for patients with NSCLC, GC, and MM, respectively.

		Median (months)	95% CI	p-value
NSCLC	With irAEs	14.5	9.8 – 19.2	0.330
	Without irAE	9.2	6.6 – 11.9	
GC	With irAEs	15.9	0.0 – 36.5	0.249
	Without irAE	3.9	2.4 – 5.3	
MM	With irAEs	11.4	5.4 – 17.3	0.531
	Without irAE	6.7	3.2 – 10.3	

NSCLC: non-small-cell lung carcinoma, GC: gastric cancer, MM: malignant melanoma, 95% CI: 95% confidence intervals,  $p$  value:  $p$  value by regression analysis.

## 2.4 考察

ICI 治療の有効性と irAE 発症の関係について、本研究の主ながん種である NSCLC、GC、MM に関して、有意性が示されない場合もあったが、irAE を発症した患者の OS と PFS は irAE を発症しなかった患者と比較してより長い傾向であり、irAE を複数回発症した患者の OS と PFS は、さらに長い傾向であることが示された。NSCLC においては既報<sup>60</sup>と同様の結果であり、有効性と irAE 発症の関係について本研究でも確認した。GC と MM に関しては、治療の有効性と irAE 発症の回数を検討した報告は少ない。また、複数のがん種間で、治療の有効性と irAE 発症の関係について検討した報告は少ない。本研究の結果は単一施設における限られた症例を用いた検討ではあるが、多くのがん種で ICI 治療の有効性が高い患者ほど irAE を発症する可能性が高いという、既報では明確ではなかった結果が示された。これは ICI 治療を安全かつ有効的に行うために、患者や家族が理解しておくべき重要な事項と考えられた。本研究では症例数が少ないため ICI 治療の有効性と irAE の Grade の関連についての詳細は検討できておらず、今後の検討課題と考える。

Cox 回帰分析を行った結果、より長い OS と関連する因子は治療開始前の ALB  $\geq 3.5$  (g/dL)、より短い OS と関連する因子は年齢  $\geq 75$  (y)、転移部位数、肝転移、PS  $\geq 2$  と治療開始前の LDH  $\geq 400$  (IU/L) であった。より長い PFS と関連する因子は NSCLC、より短い PFS と関連する因子は肝転移、PS  $\geq 2$  と治療開始前の LDH  $\geq 400$  (IU/L) であった。これらの結果は、がんが進行している患者ほどより短い OS や PFS を示す傾向があるという点で一般的であると考えられる。既報<sup>19-22</sup>において、PD-L1 の発現率と ICI 治療の有効性は、相関することが報告されている。本研究において、NSCLC がより長い PFS と関連することの原因として、PD-L1 の発現率を測定された患者が 33 名 (66%) と多く、PD-L1 の発現率を考慮した治療選択が行われていることが関連する可能性が考えられた。OS と PFS の低下に関連する因子をもつ患者に対しては、より慎重に ICI 治療を導入する必要があると考えられた。

全身性炎症マーカーである NLR や PLR を構成する ANC、ALC、PLT のそれぞれの末梢血中の細胞数は、単変量解析では有意性が認められる場合もあったが、多変量解析では有効性との関連は見られなかった。これは第 1 章の PS が良好な NSCLC 患者における検討と同様の結果であり、全身性炎症マーカーである NLR や PLR は、PS やがん種によらず、ICI 治療の有効性と関連がない可能性が示された。腫瘍の周辺に存在する腫瘍関連好中球<sup>99</sup>や、腫瘍浸潤リンパ球<sup>100</sup>などが ICI 治療の有効性に関連するという報告があるが、それは末梢血から採血した臨床検査値には反映されない可能性が示された。一方 ALB や PS は、第 1 章の PS が良好な NSCLC 患者においても有効性との関連が示されており、また実臨床において簡便に確認することが可能であることから、ICI 治療を開始する患者に対して、有効性を予測する因子

として有用である可能性が示された。しかし、既報のニボルマブを投与された NSCLC 患者 175 名を対象とした後ろ向きコホート研究<sup>35</sup>では、ニボルマブ治療開始前の NLR  $\geq 5$  の患者は、 $< 5$  の患者と比較して OS、PFS が低下すると報告されていること、第 2 章においては、第 1 章のような経時的な臨床検査値の調査ができていないことから、それぞれのがん種における、治療期間中のパラメータを含めた最も効果的な有効性の予測因子については、今後の検討課題と考えられる。

二項ロジステック回帰分析を行った結果、年齢  $\geq 75$  (y)、喫煙歴ありと治療開始前の ALB  $\geq 3.5$  (g/dL) が irAE 発症のリスク因子として検出された。年齢に関して、過去の後ろ向き調査では、年齢で irAE 発症の頻度、重症度に差がないと報告されている<sup>101, 102</sup>が、ガイドライン<sup>103</sup>では高齢者を直接対象とした大規模な臨床試験が実施されていないため、irAE 発症の頻度や重症度は不明な点が多いとされている。高齢者に対する ICI 治療の安全性は未だ不明であり、実臨床において十分な観察が必要と考えられる。喫煙歴に関して、非小細胞肺癌におけるニボルマブの市販後調査では、喫煙歴のある患者は、喫煙歴のない患者と比較して、間質性肺疾患と肝機能障害の発症リスクが高いことが報告されていること<sup>104</sup>、本研究において間質性肺疾患と肝機能障害は、Grade 3 以上の患者が多い ( $\geq$  Grade 3 肝機能障害: 15 名、うち 1 名死亡、 $\geq$  Grade 3 間質性肺疾患: 5 名) ことから、喫煙歴のある患者に ICI 治療を開始する際は、特に間質性肺疾患や肝機能障害の発症に注意が必要と考える。ALB に関して既報では、がん悪液質患者は ICI 治療の治療効果が低下する可能性<sup>87, 88</sup>と、irAE の特徴として治療効果との相関性 (腫瘍免疫と自己免疫は共通の分子が関与しているため、治療効果と irAE の逆相関がみられる) が報告されている<sup>50</sup>。本研究で得られた治療開始前の ALB  $\geq 3.5$  (g/dL) が irAE 発症のリスク因子であった結果は、栄養状態が良い患者の ICI 治療の有効性は高く、その逆相関として irAE を発症しやすいことを示していると考えられた。既報のペムブロリズマブを投与された NSCLC 患者 44 名を対象とした後ろ向きコホート研究<sup>65</sup>では、PD-L1 の高発現 ( $\geq 50\%$ ) が、全 Grade の irAE 発症と関連することが報告されている。しかし本研究では、PD-L1 の発現について検査されている患者は 18.5%と少なく評価できなかった。今後、実臨床においても PD-L1 の発現を測定されることが多くなると考えられるため、さらに精度の高い irAE 発症のリスク因子を求めるためには、共変量に PD-L1 発現率を加える必要があると考えられた。また、第 2 章においては、第 1 章のような経時的な臨床検査値の調査ができていない。治療期間中のパラメータを含めた最も有用な irAE 発症の予測因子については、今後の検討課題と考えられる。

IrAE の詳細について、本研究では irAE を発症した患者の割合は 56.5%と高いが、Grade 3 以上の irAE を発症した患者の割合は 18.5%であった。臨床試験の結果をまとめた既報では、

Grade 3 以上の irAE を発症した患者の割合は 10 ~ 15 % と報告されており<sup>55, 56</sup>、実臨床においても ICI 治療は許容可能であることが示された。しかし、死亡と因果関係があると報告された irAE として肝機能障害、胃腸障害があるため注意が必要である。既報において皮膚障害、甲状腺機能障害などの irAE は 3 ヶ月以内に発症するとされているが<sup>105</sup>、本研究においても多くの irAE は概ね 3 ヶ月以内に発症することが確認できた。一方、副腎皮質機能低下症や筋骨格系障害などの irAE は、3 ヶ月を超えて発症する症例が多いことが示された。

ICI 治療終了後に 12 週間以上継続する long-term irAE について、ICI による術後補助化学療法を施行した MM 患者 387 名を対象とした既報<sup>75</sup>において、対象患者の 43.2% (167 / 387) は、long-term irAE を発症することが報告されている。本研究では対象患者の 17.5% (35 / 200) が、long-term irAE を発症することが示された。既報<sup>75</sup>の対象患者は、術後補助化学療法を施行した MM 患者であり、治療開始後 48 ヶ月後に生存している患者の割合は約 80% と高かった。一方、本研究の主ながん種の OS の中央値は、NSCLC 12.2 ヶ月、GC 4.6 ヶ月、MM 7.5 ヶ月と短いため、既報と比べ long-term irAE を発症する患者が少なかったと考えられる。Long-term irAE になりやすい irAE について、既報<sup>75</sup>においては、甲状腺機能障害などが報告されている。本研究においても、甲状腺機能障害や副腎皮質機能低下症などは、long-term irAE になりやすいことが確認できた。本研究において、long-term irAE を発症する患者は既報<sup>75</sup> と比べ少なかったが、甲状腺機能障害や副腎皮質機能低下症などは、未回復が回復・軽快と同等または多いことが示された。予後が短い患者においても、長期間持続する irAE の症状やその治療は、患者の生活に影響を及ぼす可能性がある。Long-term irAE となりやすい irAE や未回復が多い irAE は、発症した場合に治療が長期にわたる可能性がある副作用として、重大な副作用とは別に、ICI 治療開始前の説明・同意取得時に、患者や家族を正しい理解に導く必要があると考えられた。

今回の解析より、ICI 治療の治療開始後 3 ヶ月以内に irAE を発症しやすいこと、irAE 発症と有効性に関係があることから、ICI 治療を開始した患者に対して、薬剤師は治療開始後 3 ヶ月間の重点的な介入が有効的であることが示された。しかし、治療開始後 3 ヶ月を超えて発症する irAE があること、対象患者の 17.5% (35 / 200) は long-term irAE を発症することから、治療開始時だけではなく、長期にわたり薬剤師の介入を必要とする患者が、相当数存在することが示された。ICI 治療の投与間隔は 2 週間から 4 週間であり、患者の受診間隔も同様と考えると、ICI 治療を行う病院だけで患者のフォローを行うことは困難であると考えられ、治療開始後 3 ヶ月間や、long-term irAE を発症した患者に対しては、保険薬局の薬剤師など、地域における継続かつ断続的なサポートが必要と考えられる。

本研究では、多く観察された皮膚障害と肝機能障害について、それぞれのがん種において OS に与える影響を調査した。皮膚障害について、MM においては既報<sup>106</sup>と同様の結果であり、有効性と皮膚障害発症の関係について本研究でも確認することができた。NSCLC と GC に対しては、治療の有効性と irAE としての皮膚障害発症の関係について報告は少ない。本研究では有意な影響は認められなかったが、症例数が限られており今後さらなる検討が必要と考えられる。肝機能障害について、本研究では肝機能障害を発症した患者は多く (37 名)、かつ Grade 3 以上の患者も多い (15 名) が、NSCLC、GC、MM において、肝機能障害の出現と OS に有意な差はなく、中央値と 95% CI を見る限り、肝機能障害の発症は OS の短縮に影響しないと考えられた。しかし、1 名の肝機能障害による死亡例があるため、肝機能障害は注意すべき irAE である。既報では肝機能障害による入院が、ICI 治療の中止と関連することが報告されており<sup>107</sup>、ICI 治療の中止は予後に影響する可能性がある<sup>108-110</sup>。ICI 治療の中止が、その後の予後に与える影響について、今後さらなる調査が必要と考えられる。

本研究の限界として、単施設での後ろ向きコホート研究であること、PS が主観的評価法であること、症例数の問題のため、irAE 発症と ICI 治療の有効性について、限られたがん種と irAE のみで検討したことが挙げられる。

## 2.5 小括

本研究により、ICI 治療開始前の ALB、年齢、転移部位数、肝転移、PS、LDH は ICI 治療の有効性に関連性があること、ALB、年齢、喫煙歴は irAE の発症に関連性があることが明らかとなった。これらの患者情報を詳細に把握し薬学的介入を行うことは、ICI 治療の有効性と安全性に対して有用であると考ええる。

臨床治療の場における irAE の詳細を明らかにし、様々ながん種において ICI 治療の有効性が高い患者ほど irAE を発症する可能性が高いこと、ICI 治療開始後 3 か月以内に irAE を発症しやすいことから、特に治療開始後 3 ヶ月間に重点的な薬学的介入を行うことは ICI 治療の有効性と安全性の両面から有用である可能性が示された。一方で治療開始後 3 ヶ月を超えて irAE を発症する症例もあるため、長期間の薬学的介入が必要である。例えば、irAE の甲状腺機能障害や副腎皮質機能低下症などは ICI 治療終了後も症状が継続する症例が相当数存在しており、これらの irAE が発症した場合には、治療が長期にわたる可能性がある。これらは、患者や家族が発症した irAE を漏れなく正確に医療従事者に伝えることの重要性を示しており、治療が長期にわたる可能性のある irAE については、重大な副作用とは別に ICI 治療開始前の説明・同意取得時に患者や家族を正しい理解に導く必要があると考ええる。

## 総括

本研究では、ICI 治療の適正使用推進を目的として、実臨床のデータを用いて有効性の因子、irAE 発症の因子、irAE の発症と転帰の詳細について検討を行った。

第 1 章では、対象患者を PS が良好な NSCLC 患者として、ニボルマブ単剤療法の有効性と安全性、特に間質性肺疾患の発症に関する因子を明らかにした。治療中の ALB の低下は、有効性と間質性肺疾患の発症に関与していることが示唆された。ICI 治療の有効性や間質性肺疾患の発症について、臨床検査値の関連を経時的に検討した報告は少なく、病勢進行と間質性肺疾患の発症を早期に発見するための新たな知見を提供できたと考える。

第 2 章では、対象薬剤を国内で薬価収載されている ICI に広げ、対象患者を PS が不良な患者を含む調査可能な全がん種に拡大した。有効性と irAE 発症に関する因子として、ICI 治療開始前の ALB や PS など、臨床治療の場において観察可能な因子が示された。これらの患者情報を詳細に把握し薬学的介入を行うことは、ICI 治療の有効性と安全性に対して有用であると考えられる。irAE と有効性との関係、irAE の発症時期と経過について、irAE を発症した患者は発症しない患者と比較して OS と PFS が長いこと、irAE は ICI 治療開始後 3 ヶ月以内に発症しやすいが、3 ヶ月を超えて発症する症例もあり、また ICI 治療終了後も継続する long-term irAE を 17.5%の患者が経験することが示された。薬剤師は、特に治療開始初期 3 ヶ月間に、重点的な薬学的介入を行うことが有用と示された一方、症例によっては薬学的介入が長期間必要であることが示された。これらの結果は、ICI 治療に対する有効的な薬学的介入の方法を示したものであり、ICI 治療の有効性と安全性の向上に寄与できると考える。

ICI 治療は様々ながん種で術後補助化学療法や一次治療としての適応が拡大されている。治療開始後 3 ヶ月を超えて irAE を発症する患者がいること、long-term irAE を経験する患者が相当数存在することから、ICI 治療が幅広いがん種でより早期に使用されることで、irAE の対応を行う患者数はより多く、対応を行う期間はより長くなると考えられる。病院のスタッフのみで ICI 治療を受ける全ての患者のサポートを長期間にわたり行うことは困難であり、保険薬局の薬剤師や訪問看護師などの、地域の多職種医療者による患者サポートが必須であると考えられる。情報通信技術 (Information and communication technology: ICT) を用いて、患者が逐次副作用情報を医療従事者へ報告することで重篤な副作用の早期発見に繋げる試みが行われている<sup>111-113</sup>。患者や家族が発症した irAE を漏れなく正確に医療従事者に伝えることが肝要であり、irAE 発症を早期に発見するため、また ICI 治療開始後 3 ヶ月を超えて発症する irAE や long-term irAE に対して、病院や保険薬局の薬剤師が共同して患者に継続・断続的で細やかなサポートを行うために、ICT の積極的な活用が望ましいと考える。

## 引用文献

1. 坂口志文, 西川博嘉. がん免疫療法のメカニズム解明と臨床への展開. *がんと免疫*. 120-129 (2015).
2. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dobelbower M, Gettinger S, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Lin J, Loo BW, Jr., Martins RG, Otterson GA, Patel SP, Reckamp KL, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer KW, Yang SC, Gregory K, Hughes M: NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 1.2020. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **17**, 1464-1472 (2019).
3. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*, **24**, 1-21 (2021).
4. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, Daniels GA, DiMaio D, Fields RC, Fleming MD, Freeman M, Galan A, Gastman B, Guild V, Johnson D, Joseph RW, Lange JR, Nath S, Olszanski AJ, Ott P, Gupta AP, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Sosman J, Swetter SM, Tanabe KK, Wuthrick E, McMillian NR, Engh AM: Cutaneous melanoma, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **17**, 367-402 (2019).
5. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chang S, Downs TM, Efstathiou JA, Friedlander T, Greenberg RE, Guru KA, Guzzo T, Herr HW, Hoffman-Censits J, Hoimes C, Inman BA, Jimbo M, Kader AK, Lele SM, Michalski J, Montgomery JS, Nandagopal L, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Preston MA, Sexton WJ, Siefker-Radtke AO, Tward J, Wright JL, Gurski LA, Johnson-Chilla A: Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **18**, 329-354 (2020).
6. Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, Carlo MI, Manley B, Agarwal N, Alva A, Beckermann K, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Desai A, George S, Gore JL, Haas N, Hancock SL, Kyriakopoulos C, Lam ET, Lau C, Lewis B, Madoff DC, McCreery B, Michaelson MD, Mortazavi A, Nandagopal L, Pierorazio PM, Plimack ER, Ponsky L, Ramalingam S, Shuch B, Smith ZL, Somer B, Sosman J, Dwyer MA, Motter AD: NCCN guidelines insights: Kidney cancer, version 1.2021. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **18**, 1160-1170 (2020).
7. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M: Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus.*, **16**, 25-43 (2019).
8. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV: First-line atezolizumab plus



- chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **379**, 2220-2229 (2018).
9. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Maiya V, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA: Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, **21**, 44-59 (2020).
  10. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **382**, 1894-1905 (2020).
  11. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.*, **375**, 1856-1867 (2016).
  12. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, Ikeda M, Maeda O, Muro K, Nishihara H, Nishiyama H, Takano T, Tsuchihara K, Yatabe Y, Kodera Y, Yoshino T: Japan society of clinical oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int. J. Clin. Oncol.*, **25**, 217-239 (2020).
  13. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, **398**, 27-40 (2021).
  14. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, **398**, 759-771 (2021).
  15. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob

- JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciú S, Robert C: Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N. Engl. J. Med.*, **378**, 1789-1801 (2018).
16. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N. Engl. J. Med.*, **384**, 1191-1203 (2021).
17. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebreit T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, Peer A, Milowsky MI, Nosov A, Neif Antonio J, Jr., Tupikowski K, Toms L, Fischer BS, Qureshi A, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Broughton E, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **384**, 2102-2114 (2021).
18. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM: Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, **16**, 275-287 (2016).
19. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Jr., Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **373**, 1627-1639 (2015).
20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **373**, 123-135 (2015).
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **375**, 1823-1833 (2016).
22. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Jr., Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, **387**, 1540-1550 (2016).
23. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, Manzuk L, Piha-Paul SA, Xu L, Zeigenfuss S, Pruitt SK, Leary A: Efficacy and safety of pembrolizumab

- in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J. Clin. Oncol.*, **37**, 1470-1478 (2019).
24. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA, Jr.: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J. Clin. Oncol.*, **38**, 1-10 (2020).
  25. Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, Sugiyama E, Nishinakamura H, Takeuchi Y, Vitaly K, Itahashi K, Maeda Y, Matsui S, Shibahara T, Yamashita Y, Irie T, Tsuge A, Fukuoka S, Kawazoe A, Udagawa H, Kirita K, Aokage K, Ishii G, Kuwata T, Nakama K, Kawazu M, Ueno T, Yamazaki N, Goto K, Tsuboi M, Mano H, Doi T, Shitara K, Nishikawa H: The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat. Immunol.*, **21**, 1346-1358 (2020).
  26. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Qinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Lloriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L: Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, **359**, 91-97 (2018).
  27. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP, Zhao L, Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T, Petaccia de Macedo M, Cotechini T, Kumar T, Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R, Galloway-Pena J, Jiang H, Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K, Alousi AM, Chemaaly RF, Shelburne S, Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F, Marcelo Riquelme Sanchez E, Zhang Y, Le Chatelier E, Zitvogel L, Pons N, Austin-Breneman JL, Haydu LE, Burton EM, Gardner JM, Sirmans E, Hu J, Lazar AJ, Tsujikawa T, Diab A, Tawbi H, Glitza IC, Hwu WJ, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Davies MA, Gershenwald JE, Hwu P, Lee JE, Zhang J, Coussens LM, Cooper ZA, Futreal PA, Daniel CR, Ajami NJ, Petrosino JF, Tetzlaff MT, Sharma P, Allison JP, Jenq RR, Wargo JA: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, **359**, 97-103 (2018).
  28. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF: The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, **359**, 104-108 (2018).
  29. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ: Classification and characterization of

- microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat. Med.*, **22**, 1342-1350 (2016).
30. Mandal R, Samstein RM, Lee KW, Havel JJ, Wang H, Krishna C, Sabio EY, Makarov V, Kuo F, Bleclua P, Ramaswamy AT, Durham JN, Bartlett B, Ma X, Srivastava R, Middha S, Zehir A, Hechtman JF, Morris LG, Weinhold N, Riaz N, Le DT, Diaz LA, Jr., Chan TA: Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response. *Science*, **364**, 485-491 (2019).
  31. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, Peters S: Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann. Oncol.*, **30**, 44-56 (2019).
  32. Wu Y, Ju Q, Jia K, Yu J, Shi H, Wu H, Jiang M: Correlation between sex and efficacy of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors). *Int. J. Cancer*, **143**, 45-51 (2018).
  33. Kano H, Ichihara E, Harada D, Inoue K, Kayatani H, Hosokawa S, Kishino D, Watanabe K, Ochi N, Oda N, Hara N, Ninomiya K, Hotta K, Maeda Y, Kiura K: Utility of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with poor performance status. *Cancer Sci.*, **111**, 3739-3746 (2020).
  34. Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, Shamai S, Hanovich E, Grubstein A, Shochat T, Wollner M, Bar J, Merimsky O, Zer A, Goldstein DA, Hammerman A, Cyjon A, Shechtman Y, Abu-Anna M, Flex D, Roisman LC, Peled N: Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer*, **126**, 217-223 (2018).
  35. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, Kosteva JA, Ciunci CA, Gabriel PE, Thompson JC, Stonehouse-Lee S, Sherry VE, Gilbert E, Eaby-Sandy B, Mutale F, DiLullo G, Cohen RB, Vachani A, Langer CJ: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, **106**, 1-7 (2017).
  36. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ: Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.*, **45**, 30-37 (2016).
  37. Lang D, Horner A, Brehm E, Akbari K, Hergan B, Langer K, Asel C, Scala M, Kaiser B, Lamprecht B: Early serum tumor marker dynamics predict progression-free and overall survival in single PD-1/PD-L1 inhibitor treated advanced NSCLC-A retrospective cohort study. *Lung Cancer*, **134**, 59-65 (2019).
  38. Shiroyama T, Suzuki H, Tamiya M, Tamiya A, Tanaka A, Okamoto N, Nakahama K, Taniguchi Y, Isa SI, Inoue T, Imamura F, Atagi S, Hirashima T: Clinical characteristics of liver metastasis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.*, **38**, 4723-4729 (2018).
  39. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE,

- Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD: Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **36**, 2872-2878 (2018).
40. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM: Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications. *J. Clin. Oncol.*, **37**, 1927-1934 (2019).
41. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, Ning YM, Singh H, Suzman D, Xu J, Goldberg KB, Sridhara R, Ibrahim A, Theoret M, Beaver JA, Pazdur R: Analysis of the association between adverse events and outcome in patients receiving a programmed death protein 1 or programmed death ligand 1 antibody. *J. Clin. Oncol.*, **37**, 2730-2737 (2019).
42. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, Templeton AJ, Früh M: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*, **111**, 176-181 (2017).
43. Fukui T, Okuma Y, Nakahara Y, Otani S, Igawa S, Katagiri M, Mitsufuji H, Kubota M, Hiyoshi Y, Ishihara M, Kasajima M, Sasaki J, Naoki K: Activity of nivolumab and utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for advanced non-small-cell lung cancer: A prospective observational study. *Clin. Lung Cancer*, **20**, 208-214.e202 (2019).
44. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Nakamura Y, Yonesaka K, Kudo K, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Ito A, Nakagawa K: Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J. Thorac. Oncol.*, **13**, 97-105 (2018).
45. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, Ponce S, Ares LP, Leroy L, Audigier-Valette C, Felip E, Zerón-Medina J, Garrido P, Brosseau S, Zalcman G, Mazieres J, Caramela C, Lahmar J, Adam J, Chaput N, Soria JC, Besse B: Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncology*, **4**, 351-357 (2018).
46. Taniguchi Y, Tamiya A, Isa SI, Nakahama K, Okishio K, Shiroyama T, Suzuki H, Inoue T, Tamiya M, Hirashima T, Imamura F, Atagi S: Predictive factors for poor progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Anticancer Res.*, **37**, 5857-5862 (2017).
47. Zhang Z, Li Y, Yan X, Song Q, Wang G, Hu Y, Jiao S, Wang J: Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Med.*, **8**, 1467-1473 (2019).

48. Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, Attili I, Del Bianco P, Pasello G, Guarneri V, Aprile G, Conte P, Bonanno L: Peripheral blood markers identify risk of immune-related toxicity in advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Oncologist*, **24**, 1128-1136 (2019).
49. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee E, Grossman SA: Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget*, **8**, 114268-114280 (2017).
50. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, Lambotte O, Mariette X, Prat A, Suárez-Almazor ME: Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Dis. Primers*, **6**, 38 (2020).
51. 厚生労働省. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル. (2022).
52. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, **373**, 23-34 (2015).
53. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, **372**, 2006-2017 (2015).
54. Oh DY, Cham J, Zhang L, Fong G, Kwek SS, Klinger M, Faham M, Fong L: Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire. *Cancer Res.*, **77**, 1322-1330 (2017).
55. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur. J. Cancer*, **54**, 139-148 (2016).
56. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS: Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. *J. Immunother. Cancer*, **5**, 95 (2017).

57. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **28**, iv119-iv142 (2017).
58. Jing Y, Liu J, Ye Y, Pan L, Deng H, Wang Y, Yang Y, Diao L, Lin SH, Mills GB, Zhuang G, Xue X, Han L: Multi-omics prediction of immune-related adverse events during checkpoint immunotherapy. *Nat. Commun.*, **11**, 4946 (2020).
59. Takada S, Hirokazu H, Yamagishi K, Hideki S, Masayuki E: Predictors of the onset of type 1 diabetes obtained from real-world data analysis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **21**, 1697-1699 (2020).
60. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, Ettinger DS, Hann CL, Brahmer JR, Ricciuti B, Owen D, Toi Y, Walker P, Otterson GA, Patel SH, Sugawara S, Naidoo J: Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.*, **6**, 1952-1956 (2020).
61. Sabatier R, Nicolas E, Paciencia M, Jonville-Béra AP, Madroszyk A, Cecile M, Braticevic C, Duran S, Tassy L, Rouby F, Micallef J, Rousseau F: Nivolumab in routine practice for older patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Geriatr. Oncol.*, **9**, 494-500 (2018).
62. Kato T, Masuda N, Nakanishi Y, Takahashi M, Hida T, Sakai H, Atagi S, Fujita S, Tanaka H, Takeda K, Satouchi M, Namba Y, Tamura T: Nivolumab-induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, **104**, 111-118 (2017).
63. van der Kooij MK, Suijkerbuijk KPM, Aarts MJB, van den Bergmortel F, Blank CU, Boers-Sonderen MJ, van Breeschoten J, van den Eertwegh AJM, de Groot JWB, Haanen J, Hospers GAP, Piersma D, van Rijn RS, Ten Tije AJ, van der Veldt AAM, Vreugdenhil G, van Zeijl MCT, Wouters M, Dekkers OM, Kapiteijn E: Safety and efficacy of checkpoint inhibition in patients with melanoma and preexisting autoimmune disease : A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.*, **174**, 641-648 (2021).
64. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, Guminski A, Puzanov I, Lawrence DP, Buchbinder EI, Mudigonda T, Spencer K, Bender C, Lee J, Kaufman HL, Menzies AM, Hassel JC, Mehnert JM, Sosman JA, Long GV, Clark JI: Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol.*, **2**, 234-240 (2016).
65. Sugisaka J, Toi Y, Taguri M, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, Aso M, Tsurumi K, Suzuki K, Shimizu H, Ono H, Domeki Y, Terayama K, Nakamura A, Yamanda S, Kimura Y, Honda Y, Sugawara S: Relationship between programmed cell death protein ligand 1 expression and immune-related adverse events in non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *JMA J.*, **3**, 58-66 (2020).

66. Chu X, Zhao J, Zhou J, Zhou F, Jiang T, Jiang S, Sun X, You X, Wu F, Ren S, Zhou C, Su C: Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer*, **150**, 76-82 (2020).
67. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Fujimura T, Yamamoto Y, Hata H, Gosho M, Tanaka R, Yamaguchi K, Nonomura Y, Hirai I, Furudate S, Okuhira H, Imafuku K, Aoki M, Matsushita S: Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. *J. Dermatol. Sci.*, **88**, 225-231 (2017).
68. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, Ishitsuka Y, Okiyama N, Watanabe R, Fujimoto M, Fujisawa Y: Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **49**, 431-437 (2019).
69. Lang M, Yu J, Wang X, Song Z, Li L, Qiu L, Zhang H: Immunochemotherapeutic increase of peripheral absolute monocyte count predicts interstitial pneumonia in lymphoma patients. *Hematol. Oncol.*, **36**, 779-785 (2018).
70. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS: Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin. Cancer Res.*, **22**, 886-894 (2016).
71. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol.*, **4**, 374-378 (2018).
72. Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, Kelly RJ, Hann CL, Levy B, Feliciano JL, Brahmer JR, Feller-Kopman D, Lerner AD, Lee H, Yarmus L, Hales RK, D'Alessio F, Danoff SK, Naidoo J: Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy. *J. Thorac. Oncol.*, **14**, 494-502 (2019).
73. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C: Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, **35**, 785-792 (2017).
74. Osa A, Uenami T, Koyama S, Fujimoto K, Okuzaki D, Takimoto T, Hirata H, Yano Y, Yokota S, Kinehara Y, Naito Y, Otsuka T, Kanazu M, Kuroyama M, Hamaguchi M, Koba T, Futami Y, Ishijima M, Suga Y, Akazawa Y, Machiyama H, Iwahori K, Takamatsu H, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Akbay EA, Hammerman PS, Wong KK, Dranoff G, Mori M, Kijima T, Kumanogoh A: Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. *JCI Insight*, **3**, (2018).
75. Patrinely JR, Jr., Johnson R, Lawless AR, Bhave P, Sawyers A, Dimitrova M, Yeoh HL, Palmeri M, Ye F, Fan R, Davis EJ, Rapisuwon S, Long GV, Haydon A, Osman I, Mehnert JM, Carlino MS, Sullivan RJ, Menzies AM, Johnson DB: Chronic immune-related adverse



- events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. *JAMA Oncol.*, **7**, 744-748 (2021).
76. 日本臨床腫瘍学会. *がん免疫療法ガイドライン第2版*. 金原出版 (2019).
  77. 国立がん研究センターがん情報サービス. *がん統計 (全国がん罹患データ)*. (2022)
  78. 国立がん研究センターがん情報サービス. *がん統計 (厚生労働省人口動態統計)*. (2022)
  79. Center for cancer control and information services, National cancer center. *Monitoring of cancer incidence in Japan - survival 2009-2011 report*. (2020).
  80. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR: Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **33**, 2004-2012 (2015).
  81. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **372**, 2018-2028 (2015).
  82. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS: Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.*, **2**, 1607-1616 (2016).
  83. Zhang S, Liang F, Zhu J, Chen Q: Risk of pneumonitis associated with programmed cell death 1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis. *Mol. Cancer Ther.*, **16**, 1588-1595 (2017).
  84. Kanai O, Kim YH, Demura Y, Kanai M, Ito T, Fujita K, Yoshida H, Akai M, Mio T, Hirai T: Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cancer*, **9**, 847-855 (2018).
  85. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am. J. Clin. Oncol.*, **5**, 649-655 (1982).
  86. Akobeng AK: Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.*, **96**, 644-647 (2007).
  87. Miyawaki T, Naito T, Kodama A, Nishioka N, Miyawaki E, Mamesaya N, Kawamura T, Kobayashi H, Omori S, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, Murakami H, Notsu A, Mori K, Harada H, Endo M, Takahashi K, Takahashi T: Desensitizing effect of cancer cachexia on immune checkpoint inhibitors in patients with advanced NSCLC. *JTO Clin. Res. Rep.*, **1**,

- 100020 (2020).
88. Jo H, Yoshida T, Horinouchi H, Yagishita S, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Yamamoto N, Takahashi K, Motoi N, Ohe Y: Prognostic significance of cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Cancer Immunol. Immunother.*, **71**, 387-398 (2022).
  89. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.*, **12**, 489-495 (2011).
  90. Christodoulou M, McCloskey P, Stones N, Bayman N, Burt P, Chittalia A, Harris M, Lee L, Pemberton L, Sheikh H, Swindell R, Faivre-Finn C: Investigation of a Patient reported outcome tool to assess radiotherapy-related toxicity prospectively in patients with lung cancer. *Radiother. Oncol.*, **112**, 244-249 (2014).
  91. Suh KJ, Kim SH, Kim YJ, Kim M, Keam B, Kim TM, Kim DW, Heo DS, Lee JS: Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio at week 6 is prognostic in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with anti-PD-1 antibody. *Cancer Immunol. Immunother.*, **67**, 459-470 (2018).
  92. Tan CS, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ: The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: A prospective cohort study. *Support. Care Cancer*, **23**, 385-391 (2015).
  93. Cantor JR, Sabatini DM: Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces. *Cancer Discov.*, **2**, 881-898 (2012).
  94. Swiercz R, Mo M, Khare P, Schneider Z, Ober RJ, Ward ES: Loss of expression of the recycling receptor, FcRn, promotes tumor cell growth by increasing albumin consumption. *Oncotarget*, **8**, 3528-3541 (2017).
  95. Dalloneau E, Baroukh N, Mavridis K, Maillet A, Gueugnon F, Courty Y, Petit A, Kryza T, Del Rio M, Guyetant S, Cadena Castaneda DC, Dhommée C, Arnoult C, Scorilas A, Gouilleux-Gruart V, Heuzé-Vourc'h N: Downregulation of the neonatal Fc receptor expression in non-small cell lung cancer tissue is associated with a poor prognosis. *Oncotarget*, **7**, 54415-54429 (2016).
  96. Cadena Castaneda D, Brachet G, Goupille C, Ouldamer L, Gouilleux-Gruart V: The neonatal Fc receptor in cancer FcRn in cancer. *Cancer Med.*, **9**, 4736-4742 (2020).
  97. Zhang J, Cai J, Bello A, Roy A, Sheng J. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in chinese patients with previously treated advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer. *J. Clin. Pharmacol.*, **59**, 1415-1424 (2019).
  98. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, Kawamoto A, Hiro J, Toiyama Y, Tanaka K, Uchida K, Mohri Y, Miki C, Kusunoki M: Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients undergoing multimodality therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology.*, **84**,

- 100-107 (2013)
99. Faget J, Peters S, Quantin X, Meylan E, Bonnefoy N: Neutrophils in the era of immune checkpoint blockade. *J. Immunother. Cancer*, **9**, e002242 (2021).
  100. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, Chmielowski B, Spasic M, Henry G, Ciobanu V, West AN, Carmona M, Kivork C, Seja E, Cherry G, Gutierrez AJ, Grogan TR, Mateus C, Tomasic G, Glaspy JA, Emerson RO, Robins H, Pierce RH, Elashoff DA, Robert C, Ribas A: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, **515**, 568-571 (2014).
  101. Welaya K, Loh KP, Messing S, Szuba E, Magnuson A, Mohile SG, Maggiore RJ: Geriatric assessment and treatment outcomes in older adults with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *J. Geriatr. Oncol.*, **11**, 523-528 (2020).
  102. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, de Mones E, Larmonier N, Soubeyran P, Ravaud A: Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur. J. Cancer*, **82**, 155-166 (2017).
  103. 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会. 高齢者のがん薬物療法ガイドライン. 南江堂 (2019).
  104. Yamamoto N, Nakanishi Y, Gemma A, Nakagawa K, Sakamoto T, Akamatsu A, Ohe Y: Real-world safety of nivolumab in patients with non-small-cell lung cancer in Japan: Postmarketing surveillance. *Cancer Sci.*, **112**, 4692-4701 (2021).
  105. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: A review and clinical guideline for emergency physicians. *J. Emerg. Med.*, **55**, 489-502 (2018).
  106. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, Johnson DB: Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous toxic effects with outcomes in patients with advanced melanoma. *JAMA Oncol.*, **5**, 906-908 (2019).
  107. Molina GE, Zubiri L, Cohen JV, Durbin SM, Petrillo L, Allen IM, Murciano-Goroff YR, Dougan M, Thomas MF, Faje AT, Rengarajan M, Guidon AC, Chen ST, Okin D, Medoff BD, Nasrallah M, Kohler MJ, Schoenfeld SR, Karp Leaf RS, Sise ME, Neilan TG, Zlotoff DA, Farmer JR, Mooradian MJ, Bardia A, Mai M, Sullivan RJ, Semenov YR, Villani AC, Reynolds KL: Temporal trends and outcomes among patients admitted for immune-related adverse events: A single-center retrospective cohort study from 2011 to 2018. *Oncologist*, **26**, 514-522 (2021).
  108. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhorre R, Hodi FS, Larkin J: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.*, **377**, 1345-1356 (2017).

109. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Chesney J, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Walker D, Bhole R, Larkin J, Postow MA: Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: A pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J. Clin. Oncol.*, **35**, 3807-3814 (2017).
110. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, Bajwa R, Momtaz P, Callahan MK, Wolchok JD, Postow MA, Chapman PB: Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. *J. Clin. Oncol.*, **38**, 1655-1663 (2020).
111. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D: Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, **34**, 557-565 (2016).
112. Iivanainen S, Alanko T, Vihinen P, Konkola T, Ekstrom J, Virtanen H, Koivunen J: Follow-up of cancer patients receiving anti-PD-(L)1 therapy using an electronic patient-reported outcomes tool (KISS): prospective feasibility cohort study. *JMIR Form. Res.*, **4**, e17898 (2020).
113. Hayashida T, Nagayama A, Seki T, Takahashi M, Matsumoto A, Kubota A, Jinno H, Miyata H, Kitagawa Y: Feasibility study on collecting patient-reported outcomes from breast cancer patients using the LINE-ePRO system. *Cancer Sci.*, (2022).

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、御懇篤なる御指導と御助言を賜りました京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター 矢野 義孝教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり、多くの御協力、御助言を賜りました京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター 松村 千佳子講師、ならびに地 寄 悠吾助教に多大なる感謝の意を表します。

また、本研究にご協力いただきました国立病院機構京都医療センター 三尾 直士副院長、大阪医科薬科大学 本橋 秀之准教授、国立病院機構大阪医療センター 山下 大輔副薬剤部長、水津 智樹主任、宮城 和代薬剤師、本学の臨床薬学教育研究センター所属学生の西岡 香絵氏、徳田 峰咲氏に感謝の意を表します。

また、本論文の作成に当たり、ご助言ならびにご指導とご高閲を賜りました、京都薬科大学病態生理学分野 芦原 英司教授、臨床薬剤疫学分野 村木 優一教授に感謝の意を表します。

また、入職の頃から臨床研究の大切さと面白さを教えていただいた森本 茂文先生に感謝の意を表します。

国立病院機構京都医療センター 薬剤部、ならびに国立病院機構大阪医療センター 薬剤部の諸氏には多大なるご協力およびご支援いただきました。ご協力いただきました皆様に深く感謝いたします。

末筆ながら、これまで私の研究活動を支援してくれた畑 麻美、畑 結菜そして畑 健一郎、畑 文代、家族に心から感謝の意を表します。