



National Comprehensive  
Cancer Network®

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**  
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 免疫療法関連毒性 の管理

2019年 第2版 — 2019年 4月 8日

**NCCN.org**

監訳：日本臨床腫瘍学会  
作成：医療イノベーション推進センター

\*John A. Thompson, MD/Chair † ‡ ≡  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

\*Bryan J. Schneider, MD/Vice-Chair † ≡  
University of Michigan Rogel Cancer Center

\*Julie Brahmer, MD/Vice-Chair † ≡  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Stephanie Andrews, MS, ANP-BC ‡  
Moffitt Cancer Center

Philippe Armand, MD, PhD ‡  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Shailender Bhatia, MD †  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

Lihua E. Budde, MD, PhD ‡  
City of Hope National Medical Center

Luciano Costa, MD, PhD ‡  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Marianne Davies, MSN, DNP † #  
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

David Dunnington, MA  
Patient Advocate

Marc S. Ernstoff, MD † ≡  
Roswell Park Cancer Institute

Matthew Frigault, MD †  
Massachusetts General Hospital Cancer  
Center

Brianna Hoffner, MSN † #  
University of Colorado Cancer Center

Christopher J. Hoimes, MD †  
Case Comprehensive Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

Mario Lacouture, MD ☐  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Frederick Locke, MD †  
Moffitt Cancer Center

Matthew Lunning, DO † ‡  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Nisha A. Mohindra, MD †  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Jarushka Naidoo, MD †  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Anthony J. Olszanski, MD, RPh †  
Fox Chase Cancer Center

Olalekan Oluwole, MD ‡  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Sandip P. Patel, MD † ‡ ‡  
UC San Diego Moores Cancer Center

Sunil Reddy, MD †  
Stanford Cancer Institute

Mabel Ryder, MD ø  
Mayo Clinic Cancer Center

Bianca Santomaso, MD, PhD Ψ  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Scott Shofer, MD, PhD ≡  
Duke Cancer Institute

Jeffrey A. Sosman, MD ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Momen Wahidi, MD ≡  
Duke Cancer Institute

Yinghong Wang, MD, PhD ☐ ≡  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**NCCN**  
Alyse Johnson-Chilla, MS  
Jillian Scavone, PhD

NCCN wishes to acknowledge the contributions of ASCO in supporting advisory committees for the development of these NCCN Guidelines.

[NCCNガイドライン委員会に関する情報開示](#)

Continue

† 腫瘍内科学	Ψ 神経学/神経腫瘍学
‡ 血液学/血液腫瘍学	≡ 呼吸器科学
# 看護学	☐ 消化器病学
☐ 皮膚科学	≡ ASCO委員会
‡ 内科学	* 考察セクション執筆委員会
ø 内分泌学	

NCCN免疫療法関連毒性の管理委員会メンバー

ガイドライン更新の要約

**免疫チェックポイント阻害薬関連毒性**

- ルーチンモニタリングの原則 (IMMUNO-1)
- Infusion reaction (ICI\_INF-1)
- 皮膚毒性
  - ▶ 斑状丘疹状皮疹 (ICI\_DERM-1)
  - ▶ 掻痒 (ICI\_DERM-2)
  - ▶ 水疱症 (ICI\_DERM-3)
- 消化器毒性
  - ▶ 下痢/大腸炎 (ICI\_GI-1)
  - ▶ 肝毒性 (ICI\_GI-2)
  - ▶ アミラーゼ/リパーゼ値上昇 (ICI\_GI-4)
  - ▶ 急性膵炎 (ICI\_GI-5)
- 内分泌毒性
  - ▶ 高血糖/糖尿病 (ICI\_ENDO-1)
  - ▶ 甲状腺 (ICI\_ENDO-2)
  - ▶ 副腎 (ICI\_ENDO-3)
  - ▶ 下垂体炎 (ICI\_ENDO-4)
- 肺毒性 (ICI\_PULM-1)
- 腎毒性 (ICI\_RENAL-1)
- 眼毒性 (ICI\_EYE-1)
- 神経系毒性
  - ▶ 重症筋無力症 (ICI\_NEURO-1)
  - ▶ ギラン-バレー症候群 (ICI\_NEURO-2)
  - ▶ 末梢神経障害 (ICI\_NEURO-3)
  - ▶ 無菌性髄膜炎 (ICI\_NEURO-4)
  - ▶ 脳炎 (ICI\_NEURO-4)
  - ▶ 横断性脊髄炎 (ICI\_NEURO-5)

- 心血管毒性 (ICI\_CARDIO-1)
- 筋骨格毒性
  - ▶ 炎症性関節炎 (ICI\_MS-1)
  - ▶ 筋痛/筋炎 (ICI\_MS-2)
- 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A)
- 免疫療法に関する患者教育の原則 (IMMUNO-B)
- 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C)

**CAR-T 細胞関連毒性**

- 患者のモニタリングの原則 (CART-1)
- CAR-T 細胞関連毒性の概要 (CART-2)
- サイトカイン放出症候群 (CART-3)
- CAR-T 細胞関連神経毒性 (CART-4)

**臨床試験**：NCCNは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索はこちらから：  
[nccn.org/clinical\\_trials/clinicians.aspx](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)

**NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー**：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2019

NCCN免疫療法関連毒性管理ガイドライン2019年第1版から2019年第2版への更新内容は以下の通りである：

#### CART-2

- 神経毒性：発生までの典型的な期間が「4～6日」から「4～10日」に更新された。

#### CART-3

- American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT, 以前の ASBMT) の新しい重症度判定基準に合わせるため、ページ全体が改訂された。

#### CART-4

- 新たなページが追加され、CAR-T 細胞神経毒性の重症度判定基準の更新版が掲載された。

#### CART-5

- 神経毒性の重症度判定基準が本ページから削除され、CART-4 に移動された。
- グレード 3、CRS の合併なし：最初の項目が更新された：「ICU 管理を考慮が推奨される」

NCCN免疫療法関連毒性管理ガイドライン2018年第2版から2019年第1版への更新内容は以下の通りである：

#### 全般的な変更

- CAR-T 細胞関連毒性の管理に関する新たなセクションが追加された。
- 免疫チェックポイント阻害薬のアルゴリズムの変更を反映するために、考察が更新された。
- 患者のモニタリングの原則が付属ページから IMMUNO-1 に移動された。

#### IMMUNO-1

- 脾臓：ベースライン評価の列から「ベースラインのアミラーゼ/リパーゼ」が削除された。
- 副腎/下垂体
  - ▶ 「副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)」がベースライン評価の列から異常所見/症状の評価の列に移動された。
  - ▶ ベースライン評価の列のコルチゾールに「血清」が追加された。
  - ▶ 下垂体のベースライン評価の列から「総 T3」が削除された。
- 肺：ベースライン評価の 2 番目の項目が更新された：「高リスク患者では肺機能検査」

#### IMMUNO-1 (続き)

- 心血管
  - ▶ ベースライン評価：
    - ◇ 「心電図および総 CK」と「危険因子がある場合は心筋バイオマーカー (トロポニン I または T)」が削除された。
    - ◇ 「適応に応じて心臓専門医にコンサルトした上で個別化した評価」が追加された。
  - ▶ 異常所見/症状の評価：「脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) または N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-pro-BNP) 適応に応じて心臓専門医にコンサルトした上で個別フォローアップ」
- 筋骨格の異常所見/症状の評価が更新された：「N/A-リウマチ専門医への紹介を考慮」

#### ICI INF-1

- 軽度または中等度の infusion reaction の管理：最後の項目が新たに追加された。
- 脚注 c：アセトアミノフェンが追加された。

#### ICI DERM-1

- 外用ステロイドの項目に「患部に対する」が追加された。
- 重度の斑状丘疹状皮疹
  - ▶ 3 番目の項目に「最大 2mg/kg/日まで」が追加された。
  - ▶ 「入院加療を考慮」が追加された。

続く

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

### ICI\_DERM-2

- グレード 4 が削除された。
- 軽度および重度の管理に経口抗ヒスタミン薬が追加された。
- 軽度の掻痒の管理
  - ▶ 3 番目の項目が更新された：「患部に対する中程度の効力の強い外用ステロイドによる治療」
- 中等度の掻痒の管理
  - ▶ 「Consider holding immunotherapy until  $\leq$  G1」が「免疫療法を継続+強力な鎮痒薬」に変更され、対応する脚注 l が追加された。
  - ▶ セチリジンおよびヒドロキシジンが削除された。
- 重度の掻痒の管理
  - ▶ 4 番目の項目が更新された：「GABA 拮抗薬……を考慮」
  - ▶ 5 番目の項目が更新された：「難治例ではアプレピタントまたはオマリズマブを考慮」[See Sections 1.2, 3, and 3.2]
  - ▶ 「オマリズマブを考慮」が削除された。

### ICI\_DERM-3

- 評価/グレード判定：「皮膚生検のために」が削除された。
- 軽度の水疱性皮膚炎の管理
  - ▶ 2 番目の項目が更新された：「患部に対する効力の強い外用ステロイド」
- 重度の場合と生命を脅かす場合の管理フローが統合された。
  - ▶ 泌尿器科医へのコンサルテーションが追加された。

### ICI\_GI-1

- 評価/グレード判定
  - ▶ 最初の項目、2 番目の下位項目が更新された：「消化管病原体に対する核酸増幅検査 (NAAT) /細菌培養」
  - ▶ 寄生虫の虫卵および虫体に「*Giardia* 属および *Cryptosporidium* 属ならびに赤痢アメーバに対する分子生物学的検査；微孢子虫、*Cyclospora*/*Isospora* 属を考慮」が追加された。
  - ▶ 「可能であれば病原ウイルス検査」が新たに追加された。
  - ▶ 腹部/骨盤造影 CT に「を考慮」が追加された。
  - ▶ 消化器専門医へのコンサルテーションに「を考慮」が追加された。
    - ◇ 最後の下位項目に「または S 状結腸内視鏡検査」が追加された。
- 軽度の下痢/大腸炎の管理
  - ▶ 2 番目の項目が更新された：「ロペラミドまたはジフェノキシラート/アトロピン」
- 中等度の下痢/大腸炎の管理

### ICI\_GI-1 (続き)

- ▶ 2 番目の項目が更新された：「プレドニゾン/メチルプレドニゾン……」
- ▶ 3 番目の項目、2 番目の下位項目が更新された：「インフリキシマブの追加を考慮」
- ▶ 「インフリキシマブ抵抗性の場合、ベドリズマブを考慮」が削除された。
- 重度の下痢/大腸炎の管理
  - ▶ 2 番目の項目：「毒性の原因となった免疫療法薬」が追加された。
  - ▶ インフリキシマブの項目が更新された：「ステロイドを継続、インフリキシマブの追加を」
- 脚注 a が更新された：「症状としては、水様性下痢、筋痙攣、便意切迫、腹痛、血便、粘液便、発熱などがある。血便および/または発熱があれば、より徹底的な精査を行い、感染症および消化管出血のその他の原因（消化性潰瘍、悪性の出血など）がないか確認すべきである。」
- 脚注 k：「（結核検査については免疫抑制療法の原則 [IMMUNO-A] を参照のこと。）」が追加された。

### ICI\_GI-2

- 評価/グレード判定
  - ▶ 超音波検査とその下位項目が新たに追加された。
  - ▶ 最後の項目に「（アセトアミノフェン、栄養補助食品およびアルコールの摂取について評価）」が追加された。
- 軽度の高トランスアミナーゼ血症の管理
  - ▶ 最初の項目に「臨床検査値の傾向に懸念がある場合は免疫療法の中断を考慮」が追加された。
- 中等度の高トランスアミナーゼ血症の管理
  - ▶ 最後の項目が更新された：「肝機能検査値が悪化した場合は、プレドニゾン 0.5~1mg/kg/日を考慮」
- 重度の高トランスアミナーゼ血症の管理
  - ▶ 6 番目の項目が更新された：「ステロイド抵抗性または 3 日後に改善がみられない場合は、ミコフェノール酸の追加を考慮」（「生命を脅かす」および ICI\_GI-3 も同様）
- 生命を脅かす高トランスアミナーゼ血症の管理
  - ▶ 「禁忌がなければ肝生検」が新たに追加された。
  - ▶ 7 番目の項目が更新された：「……ミコフェノール酸の追加を考慮」
- 脚注 m が更新された：「少なくとも 1 ヶ月かけた漸減を継続するとともに、漸減の期間決定の指針とするために頻回のフォローアップを行う……」

### ICI\_GI-3

- 評価：最後の項目に「（アセトアミノフェン、栄養補助食品およびアルコールの摂取について評価）」が追加された。
- 管理：6 番目の項目が更新された：「……ミコフェノール酸の追加を考慮」

続く

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

#### ICI GI-4

- 脚注 p に「薬剤、飲酒」が追加された。

#### ICI GI-5

- 脚注 r が更新された：「急性膵炎の徴候および症状に対しては入院、積極的な急速輸液、疼痛管理など、標準の医療を施行する。膵炎と診断されたら、管理およびモニタリングの管理およびフォローアップの方針は消化器/膵臓専門医が決定すべきである。」
- 脚注「ミコフェノール酸モフェチルによる免疫抑制療法の追加を考慮してもよい。」が削除された。

#### ICI ENDO-2

- 甲状腺中毒症に対する評価：最後の項目が新たに追加された。
- 甲状腺中毒症の管理
  - ▶ 最初の項目に「無症状の場合は」が追加された。
  - ▶ 4 番目の項目が新たに追加された：「甲状腺中毒症はしばしば甲状腺機能低下症へと進行する」

#### ICI ENDO-4

- 中枢性甲状腺機能低下症の管理：最初の項目が更新された：「症状がみられなくなるまで免疫療法を継続の中断を考慮」
- 下垂体炎の管理：3 番目の項目に「症状がある場合は」が追加された。
- 脚注 t に「視野欠損、重度の疲労」が追加された。

#### ICI PULM-1

- 軽度の肺臓炎の管理
  - ▶ 最初の項目が更新された：「免疫療法の中断を考慮」
  - ▶ 3 番目の項目が更新された：「胸部画像検査（胸部造影 CT〔望ましい〕または胸部 X 線）を考慮」
    - ◇ 脚注 g が新たに追加された。中等度の肺臓炎も同様
    - ◇ 最後の下位項目が更新された：「症状の悪化に対して 3~4 週間後または臨床的な適応に応じて胸部 CT 画像検査の再施行を考慮」
- 中等度の肺臓炎の管理
  - ▶ 「呼吸器専門医へのコンサルテーション」が新たに追加された。
  - ▶ 5 番目の項目が更新された：「胸部画像検査（胸部造影 CT〔望ましい〕または胸部 X 線）を考慮」
    - ◇ 下位項目が更新された：「3~4 週間後に胸部 CT を再施行」

#### ICI PULM-2

- 4 番目の項目「肺機能検査を考慮」が追加された。
- 7 番目の項目が更新された：「症状がグレード 1 以下に改善するまでメチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日。48 時間以内に反応を評価し、その後 6 週間以上にわたる漸減を計画かけて漸減」
- 免疫グロブリン静注療法の用法が新たに設けられた脚注 i に移動された。

#### ICI RENAL-1

- 重度または生命を脅かす場合の管理：最後の項目が更新された：「1 週間のステロイド投与後も重症度が G2 を上回る場合は、以下のいずれか 1 つの追加を考慮：」

#### ICI EYE-1

- 脚注 f が新たに追加された。

#### ICI NEURO-1

- 評価/グレード判定
  - ▶ 最初の項目に「（診断には不要）」が追加された。
  - ▶ 4 番目の項目が新たに追加された。
- 中等度の重症筋無力症の管理
  - ▶ 2 番目の項目が更新された：「ピリドスチグミン、30mg、1 日 3 回ならびに忍容性および症状に応じて最大 120mg の 1 日 4 回経口投与まで徐々に増量、症状の改善に応じて漸減」
  - ▶ 3 番目の項目が更新された：「低用量経口プレドニゾン 20mg/日メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日を考慮。3~5 日毎に 5mg ずつ、100mg/日を超えないように目標用量 1mg/kg/日まで増量する（ステロイドは症状の改善に基づき漸減）」
- 重度の重症筋無力症の管理
  - ▶ 神経専門医へのコンサルテーションが削除された。
  - ▶ 2 番目の項目に「（集中治療室 [ICU] レベルのモニタリングが必要になる場合がある）」が追加された。
  - ▶ 免疫グロブリン静注療法の用法が新たに設けられた脚注 f に移動された。（ICI\_NEURO-2、ICI\_NEURO-4、ICI\_NEURO-5 も同様）
- 脚注 b に「Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 重症度 class I（眼の症状および所見のみ）および MGFA 重症度 class II（全身の筋力低下）」が追加された。
- 脚注 c に「または MGFA 重症度 class III~IV（中等度から重度）の全身の筋力低下から筋無力症クリーゼ」が追加された。

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

### ICI NEURO-2

#### ・管理

- ▶ 2 番目の項目が新たに追加された。
- ▶ 「メチルプレドニゾン 2~4mg/kg/日」が削除された。
- ▶ 4 番目の項目が更新された：「改善がみられない場合、IVIG 0.4 g/kg/目を 5 日間または血漿交換（ステロイドを緩やかに漸減）に加えてメチルプレドニゾン 1g/日、5 日間のパルス投与に加えて IVIG 0.4 g/kg/目を 5 日間または血漿交換を開始」
- ▶ 6 番目および 7 番目の項目が新たに追加された。
- ・脚注 l に「IVIG または血漿交換に加えて」が追加された。

### ICI NEURO-3

#### ・中等度の末梢神経障害の管理

- ▶ 2 番目の項目が更新された：「最初の経過観察またはプレドニゾン 0.5~1mg/kg、経口投与を開始（軽度から進行した場合）」
- ▶ 3 番目の項目が更新された：「進行した場合はプレドニゾン/メチルプレドニゾン 0.5~12~4mg/kg/日を開始、ギラン・バレー症候群（ICI NEURO-2）を参照」

#### ・脚注 n が新たに追加された。

- ・脚注 q に「重度の末梢神経障害は必ずしも GBS とは限らないが、同様の管理が可能である。」が追加された。

### ICI NEURO-4

#### ・無菌性髄膜炎

- ▶ 評価に「神経専門医へのコンサルテーションを考慮」が追加された。
- ▶ 管理：4 番目の項目が更新された：「髄液検査の結果ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の結果が得られるまで静注アシクロビルを考慮」

#### ・脳炎

- ▶ 評価：最後の項目が更新された：「髄液および血清検体による自己免疫脳炎パネル検査および腫瘍随伴性パネル検査（paraneoplastic panel）」
- ▶ 管理：最後の項目が更新された：「自己免疫性脳症の抗体陽性かつまたは 7~14 日後に改善が限られているか一切みられなければ、リツキシマブを考慮」

### ICI NEURO-5

- ・評価：4 番目の項目に「抗 Hu 抗体または抗 CRMP5/CV2 抗体に対する腫瘍随伴性パネル検査（paraneoplastic panel）」が追加された。
- ・重症度判定が削除された。
- ・管理：3 番目の項目が更新された：「メチルプレドニゾン 2mg/kg/日のパルス投与、1g/日を 3~5 日間を強く考慮」

### ICI NEURO-5（続き）

#### ・以下の脚注が削除された：

- ▶ 「セルフケアが制限されて介助が必要」
- ▶ 「症状がグレード 1 以下に改善するまで治療し、その後 4~6 週間かけて漸減する。」

### ICI CARDIO-1

- ・重度の場合の管理：2 番目の項目が更新された：「プレドニゾン/メチルプレドニゾンのパルス投与、1g/日を 3~5 日間 1~2mg/kg/目を考慮」
- ・生命を脅かす場合の管理：
  - ▶ 「プレドニゾン/メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日」が削除された。
  - ▶ 2 番目の項目に「……3~5 日間」が追加された。
  - ▶ 3 番目の項目が更新された：「ステロイド治療で 24 時間以内に改善がみられなければ、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）を考慮。インフリキシマブの追加もを考慮してよい。」
- ・脚注 a に「重症筋無力症」が追加された。

### ICI MS-1

#### ・重度の場合の管理：以下の項目が下位項目に統合された：

- ▶ 「ステロイドおよび抗炎症薬に反応しない難治性/重度の関節炎にはインフリキシマブまたはトシリズマブを考慮」
- ▶ 「2 週間で改善が見られない場合は、疾患修飾性抗リウマチ薬（サラゾルフアピリジン、レフルノミド）の追加を検討するためにリウマチ専門医へのコンサルテーション」
- ・脚注 b および h が新たに追加された。
- ・脚注 c が更新された：「ADL を制限し、関節のびらんを認める。不可逆的な関節損傷を伴う場合もある。」
- ・脚注 i が更新された：「治療開始時に高値であった場合は反応のモニタリングのために赤沈、CRP を考慮する。」

### ICI MS-2

- ・「筋炎」の後ろに「（筋力低下）」が追加された。
- ・評価に「生化学検査（comprehensive metabolic panel）」が追加された。
- ・中等度、重度または生命を脅かす場合の管理
  - ▶ 2 番目の項目が新たに追加された。
  - ▶ 4 番目の項目：「重症筋無力症の合併を考慮」が追加された。
  - ▶ 最後の項目が新たに追加された。
- ・脚注 j に「……および/または筋力低下……」が追加された。
- ・脚注 k に「……CK またはアルドラーゼ高値……」が追加された。

続く

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドライン 2018 年第 2 版から 2019 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

#### IMMUNO-A (1 of 2)

##### • 3 番目の項目

- ▶ 2 番目の下位項目：下位下位項目が更新された：「**予防を行うと免疫療法の有効性が減弱する可能性があることを踏まえると、infusion reaction の既往や化学療法の同時併用といった特異的な適応がない場合、ステロイドの前投薬をルーチンに行うことは推奨されない。**」
- ▶ 7 番目の下位項目が新たに追加された。
- ▶ 10 番目の下位項目に「**心臓**」が追加された。

#### IMMUNO-A (2 of 2)

- 最初の項目、3 番目の下位項目、最初の下位下位項目が新たに追加された。
- 2 番目の項目、3 番目の下位項目が更新された：「**がん免疫療法中の移植片機能不全が報告されている。がん免疫療法の結果として潜在的な移植臓器の喪失……**」
  - ▶ 下位下位項目が更新された：「**臓器移植を受けた患者で移植片拒絶反応が発生した際に代替療法の現実的な選択肢（例えば腎臓の再移植、透析など）がある場合は、免疫療法の適応となる可能性があり……**」
- 最後の項目が更新された：「**不活化または死菌ワクチン製剤は免疫療法のコース中の使用も許容される。生ワクチンの使用に関しては不明確な点が多く、生ワクチンを接種する前に患者への説明と話し合いを行うべきである。生ワクチンの使用に関しては安全性が明らかではないため、ICI療法中の使用は推奨されない。**」

#### IMMUNO-B (1 of 2)

- 免疫療法の開始前、4 番目の項目：下位項目が新たに追加された。
- 「**以下の場合ががん診療チームに知らせるよう患者に指示する：**」の下：IMMUNO-A (2 of 2) と一致するように 4 番目の項目が更新された。
- 毒性の管理：最初の項目が新たに追加された。

#### IMMUNO-B (2 of 2)

- 副作用：3 番目の項目に「**ステロイドの漸減中にも irAE のリバウンドが起きる可能性がある。**」が追加された。
- モニタリングおよび治療効果：2 番目の項目が新たに追加された。

#### IMMUNO-C (1 of 2)

- 最初の項目、2 番目の下位項目が新たに追加された。
- 消化管
  - ▶ 最初の項目が更新された：「**……プレドニゾン換算で 10mg 以下のステロイド連日投与を継続しながら、免疫療法を再開してもよい。**」
  - ▶ 2 番目の項目が更新された：「**CTLA-4 阻害薬：irAE が重篤または生命を脅かす場合は永続的に中止する。irAE および/またはステロイド治療のために投与されなかった用量を補ってはならない。**」
- 肝臓：最初の項目に「**プレドニゾン換算で**」が追加された。
- 脾臓：最初の項目に「**症状を伴う**」が追加された。

#### IMMUNO-C (2 of 2)

- 内分泌：4 番目の項目が更新された：「**下垂体腫大の症状が消失したらステロイド 10mg 未満の連日投与でコントロールされたら、免疫療法の再開を考慮する。**」
- 肺：2 番目の項目に「**ステロイドの投与がなくなれば**」が追加された。

ルーチンモニタリングの原則

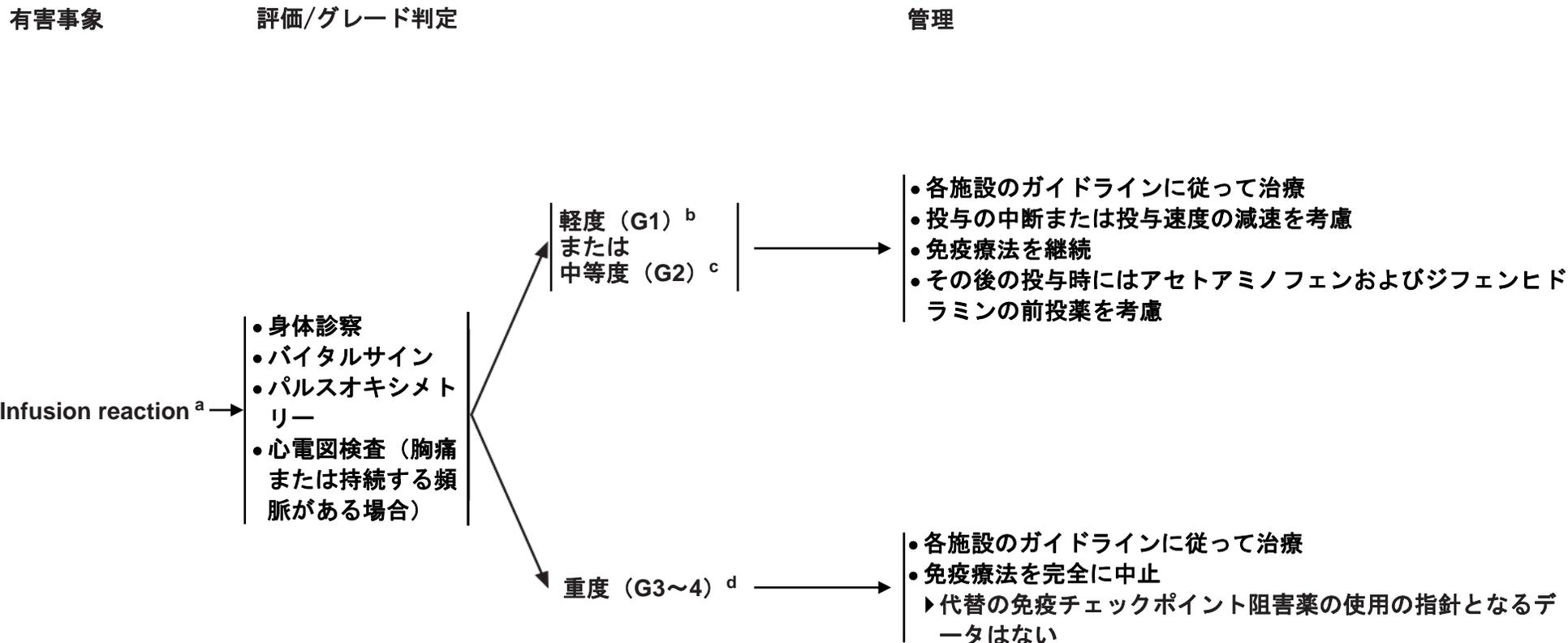
ベースライン評価 <sup>a</sup>	モニタリング頻度 <sup>b</sup>	異常所見/症状の評価
<b>臨床</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>身体診察</li> <li>網羅的な自己免疫/臓器特異的疾患、内分泌機能障害または感染症に関する病歴聴取</li> <li>神経学的検査</li> <li>排便習慣（典型的な頻度/性状）</li> </ul>	各回の来院時の臨床評価および有害事象の症状評価	所見・症状に応じたフォローアップ検査
<b>画像検査</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CT</li> <li>適応があれば脳 MRI</li> </ul>	適応に応じて定期的な画像検査	画像所見に基づき適応に応じたフォローアップ検査
<b>一般的な血液検査</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>血算と白血球分画</li> <li>生化学検査（comprehensive metabolic panel）</li> <li>適応に応じて感染症スクリーニング</li> </ul>	免疫療法の施行中は2～3週毎、その後は適応に応じて6～12週毎に繰り返す	高血糖に対してHbA1c値
<b>皮膚（ICI DERM-1）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>免疫関連の皮膚疾患の病歴があれば皮膚および粘膜の診察</li> </ul>	症状に基づき必要に応じて実施/再実施	患部の体表面および病変の種類をモニタリング；画像記録。適応があれば皮膚生検。
<b>膵臓（ICI ENDO-1）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン検査は不要</li> </ul>	症状がなければルーチンのモニタリングは不要	アミラーゼ値、リパーゼ値のほか、膵炎の疑いがあれば腹部画像検査を考慮
<b>甲状腺（ICI ENDO-2）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離サイロキシン（T4）</li> </ul>	免疫療法施行中は4～6週毎、その後は適応に応じて12週毎にフォローアップ	甲状腺機能の異常が疑われる場合は総T3値。TSH高値の場合はTPO抗体、TSH低値の場合はTSHレセプター抗体（TRAb）
<b>副腎/下垂体（ICI ENDO-3）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎：血清コルチゾール</li> <li>下垂体：TSH、遊離T4</li> </ul>	免疫療法施行中は2～3週毎、その後は6～12週毎にフォローアップ	黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、テストステロン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）
<b>肺（ICI PULM-1）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>酸素飽和度（安静時および歩行時）</li> <li>高リスク患者では肺機能検査</li> </ul>	症状に応じて酸素飽和度の再測定	胸部CTによる肺臓炎の評価、他の原因を除外するために必要であれば生検
<b>心血管（ICI CARDIO-1）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>適応に応じて心臓専門医にコンサルトした上で個別化した評価</li> </ul>	症状またはベースライン時の異常がある患者では定期的な検査を考慮	適応に応じて心臓専門医にコンサルトした上で個別フォローアップ
<b>筋骨格（ICI MS-1）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>併存疾患がある患者では必要に応じて関節の診察/機能評価</li> </ul>	症状がなければルーチンのモニタリングは不要	リウマチ専門医への紹介を考慮

<sup>a</sup> 治療を開始する前に、免疫関連有害事象（irAE）の警戒すべき徴候・症状について患者に助言すること。

<sup>b</sup> 多剤併用レジメンによる免疫療法を受ける患者には、より頻回のモニタリングが必要になる場合がある。モニタリングの推奨については、各免疫療法薬の添付文書を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>a</sup> 症状には、発熱/悪寒/振戦、蕁麻疹/掻痒、血管性浮腫、顔面紅潮/頭痛、高血圧、低血圧、息切れ、咳嗽/喘鳴、低酸素血症、めまい/湿疹、発汗、関節痛/筋痛などがある。Infusion reactionの予防を目的とした前投薬に関する推奨については、各免疫療法薬の添付文書を参照のこと。

<sup>b</sup> 軽度の一過性の反応；投与中断は適応とならない。介入は適応とならない。

<sup>c</sup> 治療または投与中断が適応となるが、対症療法（例えば、抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、NSAID、麻薬性鎮痛薬、輸液）に速やかに反応する；24時間以下の予防的な投薬が適応となる。

<sup>d</sup> 長期（例えば、対症的な薬剤投与および/または短期の投与中断に速やかに反応しない）；最初に改善がみられた後の症状再発。入院が適応となる；生命を脅かす結果；緊急介入。

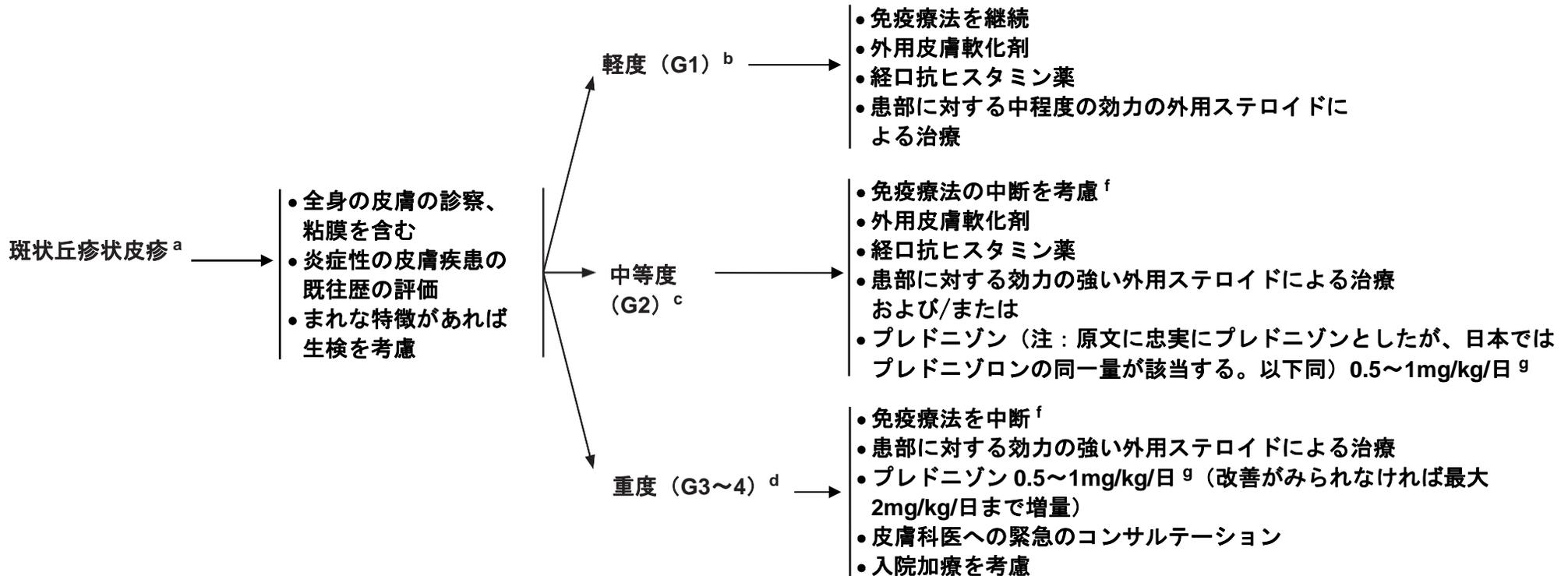
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

皮膚有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>e</sup>



<sup>a</sup> 斑（平坦）および丘疹（隆起）の存在を特徴とする。麻疹様発疹としても知られ、最も一般的な皮膚有害事象の1つであり、体幹上部に生じることが多く、求心性に拡大し、掻痒を伴うことがある。

<sup>b</sup> 体表面積の10%未満を覆う斑/丘疹±症状（例えば、掻痒、灼熱感、緊張）

<sup>c</sup> 体表面積の10~30%を覆う斑/丘疹±症状（例えば、掻痒、灼熱感、緊張）；手段的日常生活動作（iADL）を制限する。

<sup>d</sup> 体表面積の30%以上を覆う斑/丘疹±症状；セルフケアに関する日常生活動作（ADL）を制限する。

<sup>e</sup> [免疫抑制療法の原則（IMMUNO-A）](#)を参照のこと。

<sup>f</sup> [免疫療法の再開の原則（IMMUNO-C）](#)を参照のこと。

<sup>g</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

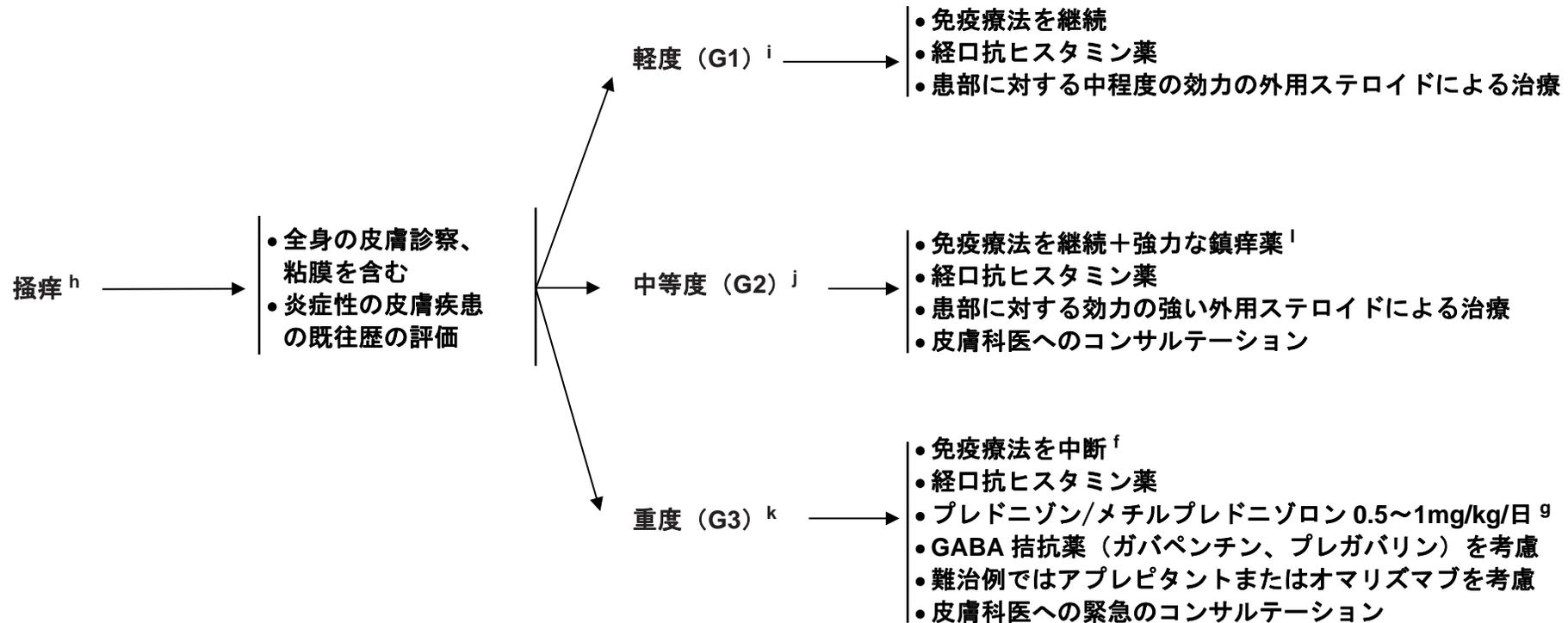
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

皮膚有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>e</sup>



<sup>e</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>f</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>g</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>h</sup> 激しいかゆみの特徴とする。

<sup>i</sup> 軽度または限局性である。

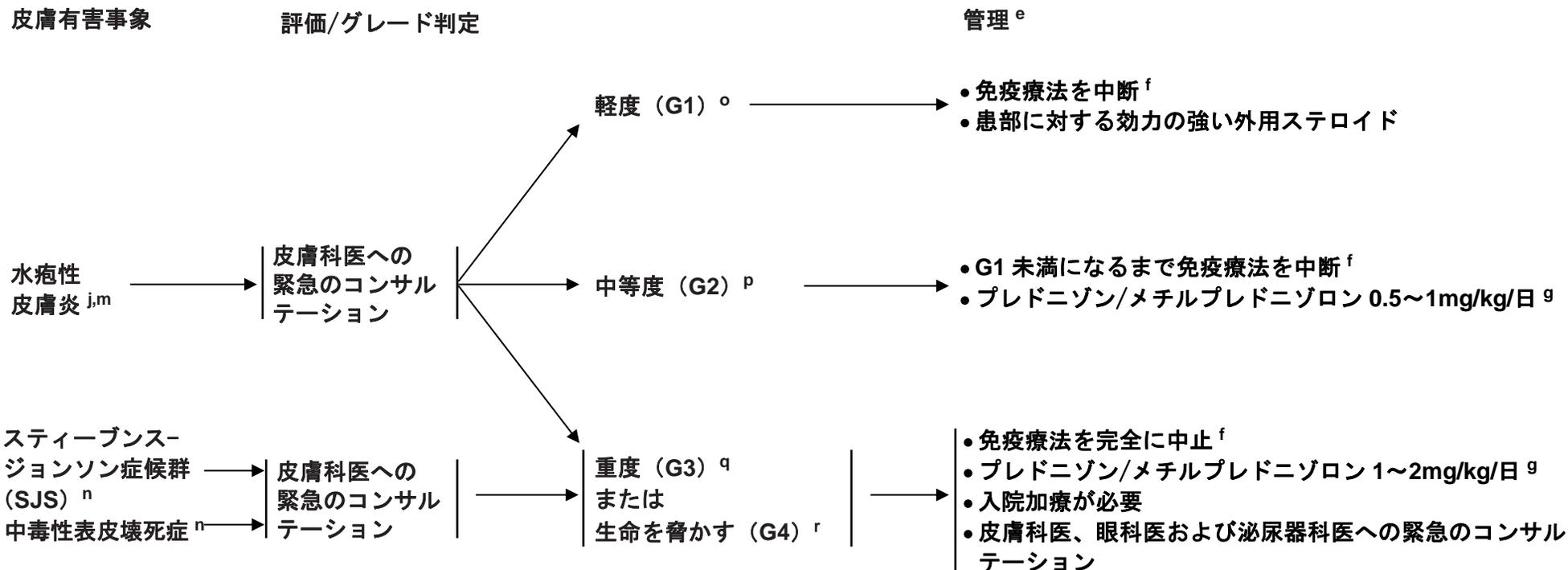
<sup>j</sup> 激しいまたは広範囲；間欠的；掻破による皮膚の変化（例えば、浮腫、丘疹形成、表皮剥離、苔癬化、滲出液/痂皮）；iADLを制限する。

<sup>k</sup> 激しいまたは広範囲；持続的；セルフケアに関するADLまたは睡眠を制限する。IgEおよびヒスタミンの血清濃度を評価し、ヒスタミン高値には経口抗ヒスタミン薬を、IgE高値にはオマリズマブを考慮すること。

<sup>l</sup> 選択した症例では中断を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>e</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>f</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>g</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>i</sup> 激しいまたは広範囲；間欠的；掻破による皮膚の変化（例えば、浮腫、丘疹形成、表皮剥離、苔癬化、滲出液/痂皮）；iADLを制限する。

<sup>m</sup> 皮膚の炎症および液体で満たされた水疱を特徴とする。

<sup>n</sup> スティーブンス-ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症 (SJS/TEN) はgrade 3~4の水疱性皮膚炎として治療すべきである。SJS、SJS/TENの併発およびTENは、それぞれ体表面積の10%未満、10~30%および30%以上を侵す真皮の剥離を特徴とする。この症候群は皮膚および粘膜を侵す複合的な過敏症と考えられる。

<sup>o</sup> 無症状；体表面積の10%未満を覆う水疱。

<sup>p</sup> 体表面積の10~30%を覆う水疱；疼痛を伴う水疱；iADLを制限する。

<sup>q</sup> 体表面積の30%以上を覆う水疱；セルフケアに関するADLを制限する。

<sup>r</sup> 体表面積の30%以上を覆う水疱；体液または電解質の異常を伴う；集中治療室 (ICU) でのケアまたは熱傷ユニットが適応となる。

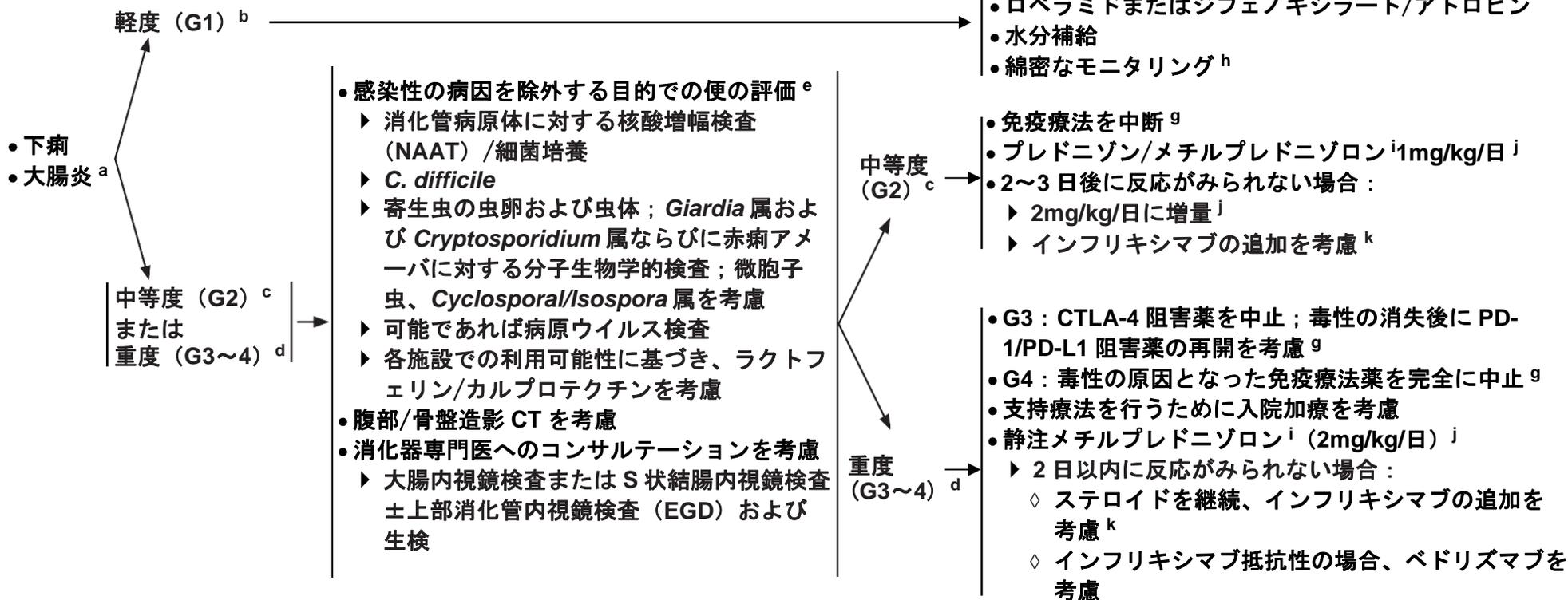
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

消化管有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>f</sup>



<sup>a</sup> 症状としては、水様性下痢、筋痙攣、便意切迫、腹痛、血便、粘液便、発熱などがある。血便および/または発熱があれば、より徹底的な精査を行い、感染症および消化管出血のその他の原因（消化性潰瘍、悪性の出血など）がないか確認すべきである。

<sup>b</sup> ベースライン時から増加した1日の排便回数が4回を下回り、大腸炎の症状がない。

<sup>c</sup> ベースライン時から1日の排便回数が4~6回増加し、大腸炎の症状があり、ADLを妨げない。

<sup>d</sup> ベースライン時から増加した1日の排便回数が6回を上回り、大腸炎の症状があり、ADLを妨げ、血行動態不安定、入院、その他の重篤な合併症（例えば、腸管虚血、穿孔、中毒性巨大結腸症）がある。

<sup>e</sup> 免疫関連有害事象 (irAE) の管理を目的とする治療を開始する前に検査結果を待つ必要はない。

<sup>f</sup> [免疫抑制療法の原則 \(IMMUNO-A\)](#) を参照のこと。

<sup>g</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>h</sup> 進行性の場合は感染性の病因を除外するために便の評価を考慮すること。

<sup>i</sup> 状況に応じてプレドニゾンに切り替える。

<sup>j</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>k</sup> 腫瘍壊死因子α (TNF-α) 阻害薬による治療期間は明確に定義されていないが、通常は単回投与する。内視鏡検査の再施行が有益となる場合があるが、治療の指針としては任意である。（結核検査については[免疫抑制療法の原則 \[IMMUNO-A\]](#) を参照のこと。）

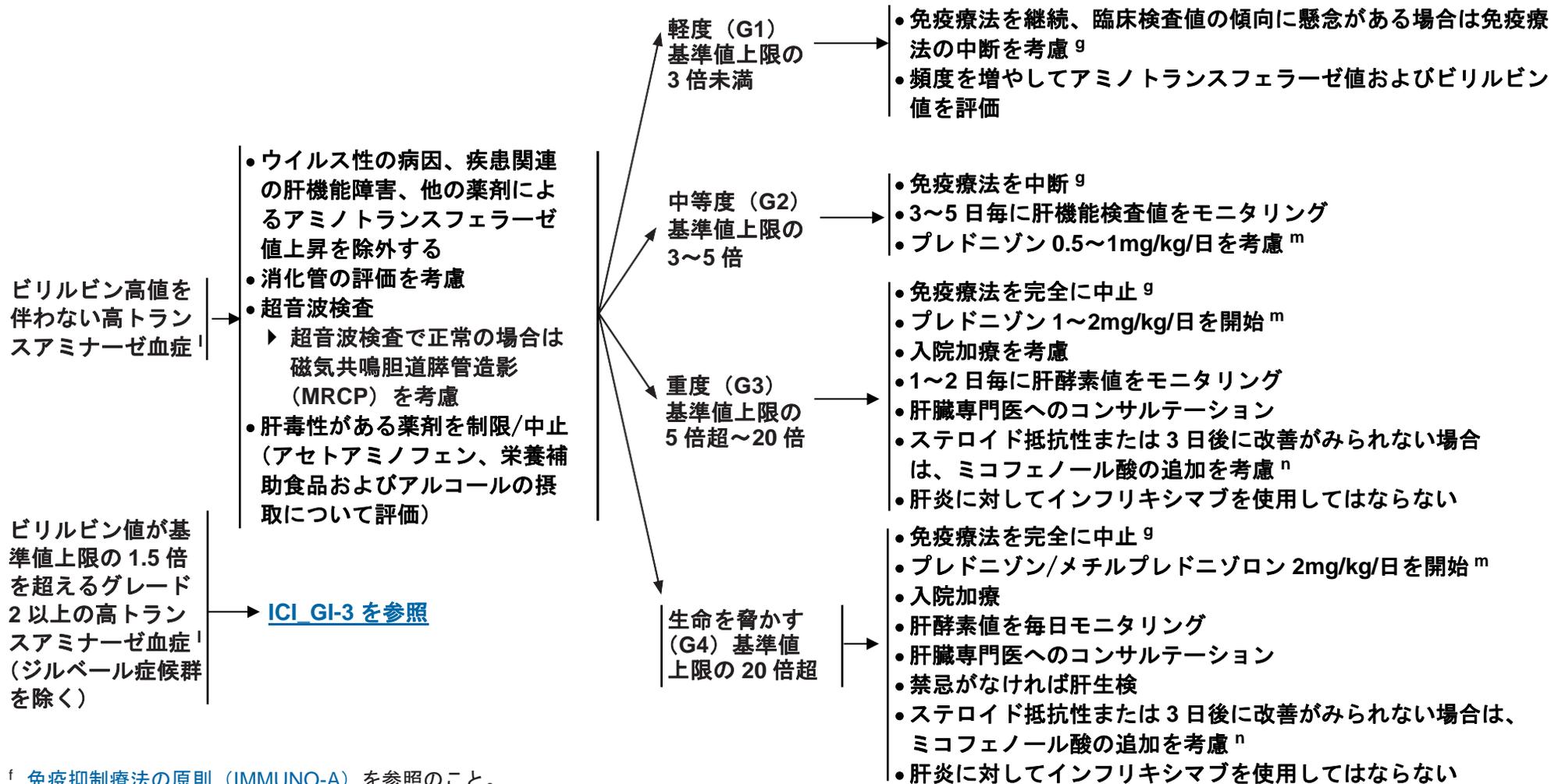
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

肝有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>f</sup>



<sup>f</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>g</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>l</sup> アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 高値。

<sup>m</sup> 肝酵素値に持続的な改善またはG1以下への改善がみられた場合は、ステロイドの漸減を開始し、少なくとも1か月かけた漸減を継続するとともに、漸減の期間決定の指針とするために頻回のフォローアップを行う。必要に応じて再度増量する。

<sup>n</sup> 高用量ステロイドにもかかわらず重度の肝炎が持続する患者では、ミコフェノール酸モフェチルによる治療 (0.5~1g、12時間毎) を考慮することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

肝有害事象

評価

管理<sup>f</sup>

ビリルビン値が基準値上限の  
1.5 倍を超える grade 2 以上の  
高トランスアミナーゼ血症<sup>l</sup>  
(ジルベール症候群を除く)

- ウイルス性の病因、疾患関連の肝機能障害、他の薬剤によるトランスアミナーゼ値上昇を除外する
- 消化管の評価を考慮
- 肝毒性がある薬剤を制限/中止（アセトアミノフェン、栄養補助食品およびアルコールの摂取について評価）

- 免疫療法を完全に中止<sup>g</sup>
- プレドニゾン/メチルプレドニゾン 2mg/kg/日を開始<sup>m</sup>
- 入院加療
- 肝酵素値を毎日モニタリング
- 肝臓専門医へのコンサルテーション
- ステロイド抵抗性または3日後に改善がみられない場合は、ミコフェノール酸の追加を考慮<sup>n</sup>
- 肝炎に対してインフリキシマブを使用してはならない

<sup>f</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>g</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>l</sup> ALTおよびAST高値。

<sup>m</sup> 肝酵素値に持続的な改善またはG1以下への改善がみられた場合は、ステロイドの漸減を開始し、少なくとも1か月かけて漸減を継続する。必要に応じて再度増量する。

<sup>n</sup> 高用量ステロイドにもかかわらず重度の肝炎が持続する患者では、ミコフェノール酸モフェチルによる治療（0.5～1g、12時間毎）を考慮することができる。

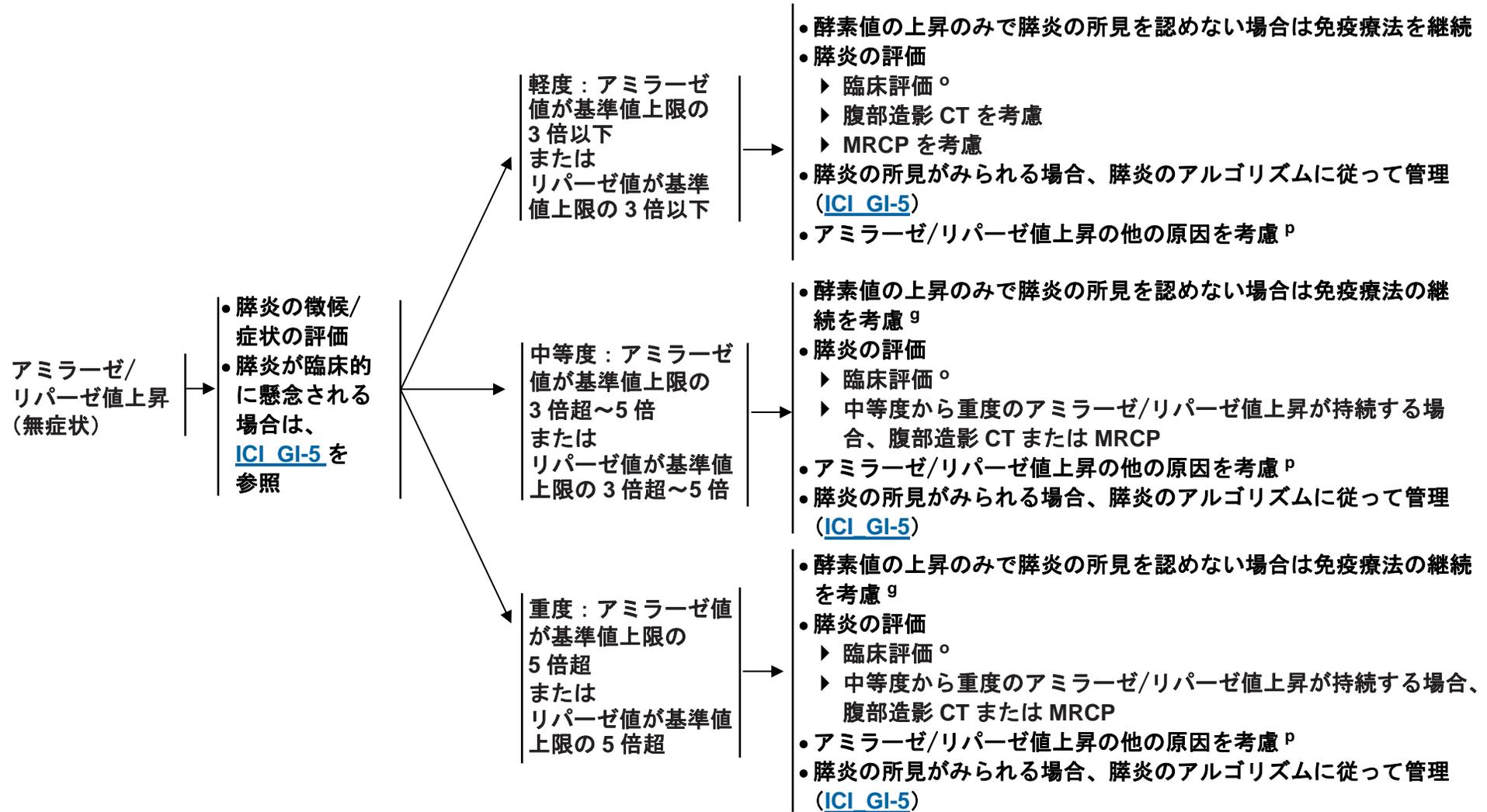
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

隣有害事象

評価/グレード判定

管理



<sup>g</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>o</sup> 臨床的に膵炎が疑われる場合を除き、ルーチンのアミラーゼ/リパーゼの評価を実施する必要はない。[ルーチンモニタリングの原則 \(IMMUNO-1\)](#) を参照のこと。

<sup>p</sup> 炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、腸閉塞、胃不全麻痺、悪心/嘔吐、薬剤、飲酒および/または糖尿病。

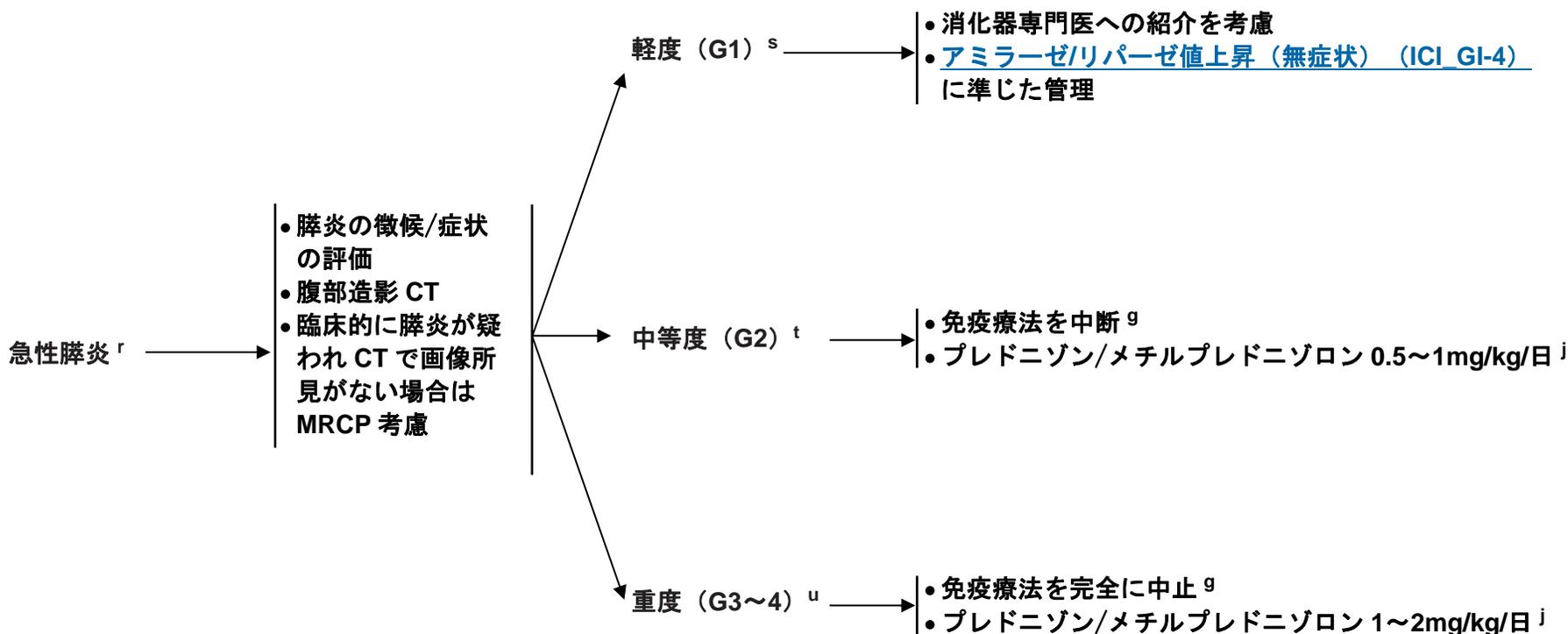
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

膵<sup>q</sup>有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>f,v</sup>



<sup>f</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>g</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>j</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>q</sup> 膵炎の可能性について画像検査によるルーチンのモニタリングは不要である。

<sup>r</sup> 急性膵炎の徴候および症状に対しては入院、積極的な急速輸液、疼痛管理など、標準の医療を施行する。膵炎の管理およびフォローアップの方針は消化器/膵臓専門医が決定すべきである。

<sup>s</sup> 以下の特徴のいずれかがみられる：アミラーゼ/リパーゼ値が基準値上限の3倍超またはCTでの画像所見または膵炎が懸念される臨床所見。

<sup>t</sup> 以下3つの特徴のうち2つがみられる：アミラーゼ/リパーゼ値が基準値上限の3倍超±CTでの画像所見±膵炎が懸念される臨床所見。

<sup>u</sup> アミラーゼ/リパーゼ値上昇±画像所見±重度の腹痛または嘔吐および血行動態不安定。

<sup>v</sup> 膵外分泌機能不全および/または糖尿病の徴候/症状を評価し、必要に応じて補充する。

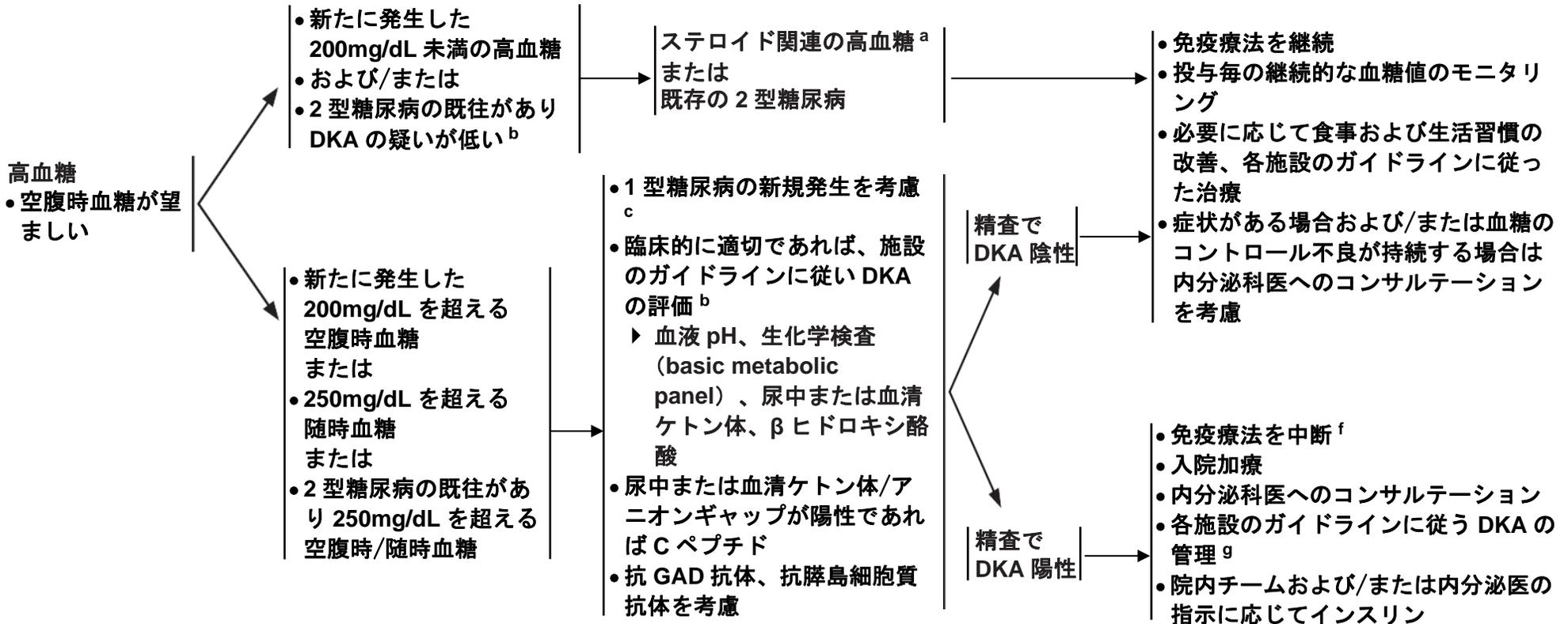
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

内分泌有害事象

診断/精査<sup>a</sup>

管理<sup>d,e</sup>



<sup>a</sup> 高用量ステロイドが高血糖を誘発または増悪する可能性がある。症状がある場合および/またはコントロール不良が持続する場合は、内分泌医への紹介および適切な管理を考慮すること。

<sup>b</sup> 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 症状としては過度の口渇、頻尿、全身の脱力、嘔吐、錯乱、腹痛、皮膚乾燥、口内乾燥、心拍数増加、呼気のフルーツ臭などがある。

<sup>c</sup> 1 型糖尿病の発生はまれ (1~2%) であるが、インスリン療法を行わなければ生命を脅かす可能性がある。1 型糖尿病が新たに診断された場合は、内分泌医のチームが管理およびモニタリングの方針を決定すべきである。

<sup>d</sup> 膵外分泌機能不全の徴候/症状を評価し、必要に応じて補充する。

<sup>e</sup> ステロイドが ICI による 1 型糖尿病を改善する可能性を示唆したエビデンスは十分ではなく、血糖コントロールが複雑化する可能性がある。

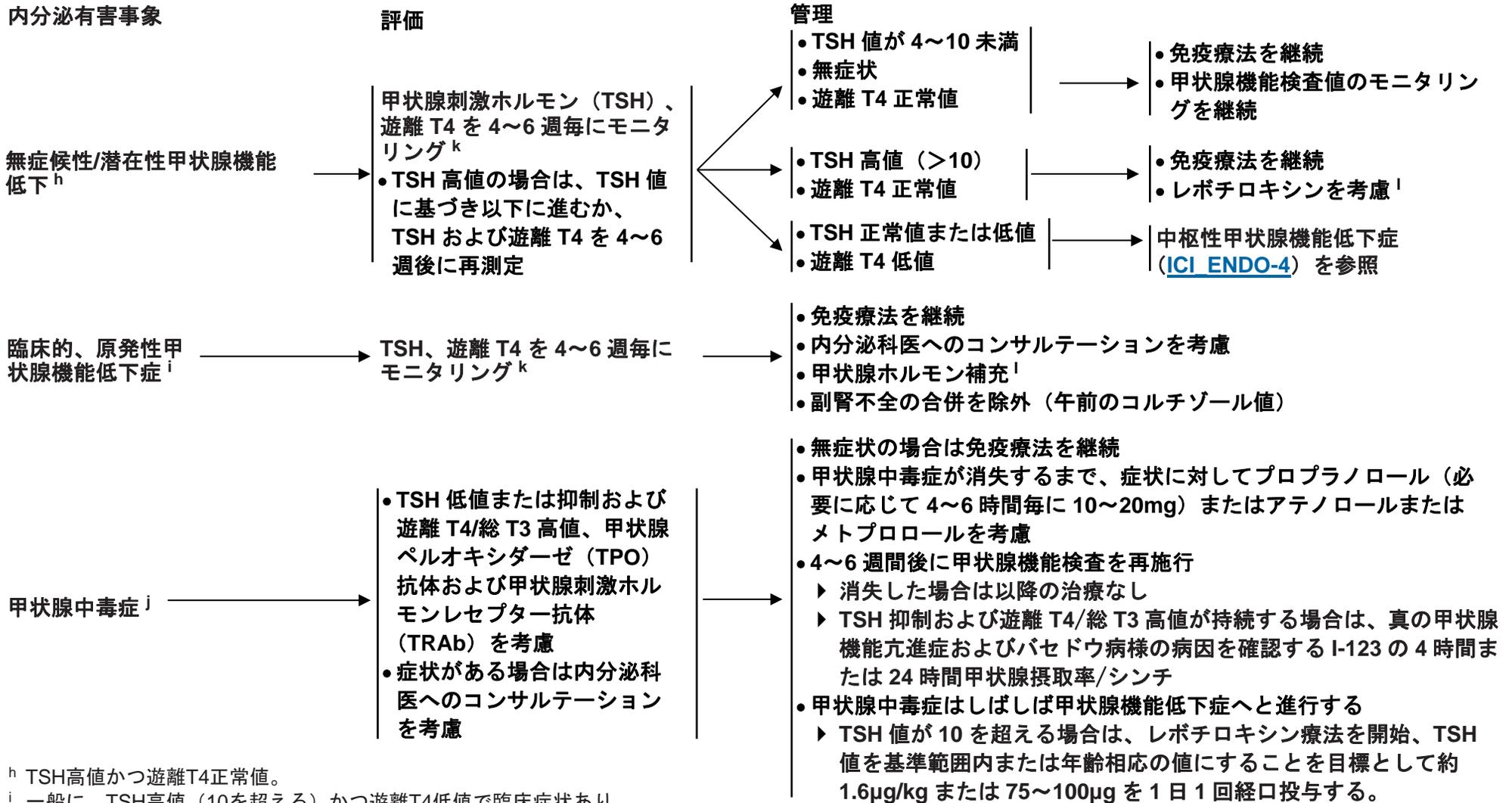
<sup>f</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>g</sup> 各施設の管理としては、輸液土カリウム補充、静注インスリン、1 時間毎の血糖値、血清ケトン体、血液 pH、アニオンギャップ測定などがあるが、これらに限らない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

内分泌有害事象



<sup>h</sup> TSH高値かつ遊離T4正常値。

<sup>i</sup> 一般に、TSH高値 (10を超える) かつ遊離T4低値で臨床症状あり。

<sup>j</sup> a) 遊離T4正常値であれば臨床的、b) 遊離T4高値であれば非臨床的なTSH抑制として定義される。ほとんどのTSH抑制 (0.01未満) は一過性または進行性の無痛性甲状腺炎に起因する。

<sup>k</sup> ベースライン時に甲状腺機能の異常がなかった患者または無症状の患者では、適応に応じて甲状腺機能検査の間隔を12~18週毎に延長することができる。

<sup>l</sup> TSH値を基準範囲内または年齢相応の値にすることを目標として、レボチロキシン約1.6µg/kgを1日1回経口投与する。甲状腺ホルモン補充に対する感受性が高い可能性がある患者集団 (例えば、高齢者または併存症がある患者) では、甲状腺機能亢進症を回避するためにレボチロキシンの用量を10%減量する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。  
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

内分泌有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>n,o</sup>

原発性副腎  
不全<sup>m</sup>

• コルチゾール値（午前）を  
評価  
• 生化学検査  
(comprehensive metabolic  
panel : Na、K、CO<sub>2</sub>、血  
糖)、レニン値

- 内分泌科医へのコンサルテーション
  - ▶ 手術またはあらゆる処置の前に内分泌の評価
- 免疫療法を中断<sup>f</sup>
- 副腎クリーゼを回避するために、ステロイドをその他のホルモン補充より先に開始
- ステロイド補充<sup>p,q</sup>
  - ▶ ヒドロコルチゾン午前 20mg、午後 10mg、その後は症状に応じて緩徐に漸減<sup>r</sup>または
  - ▶ プレドニゾン開始用量 7.5mg または 10mg、その後は必要に応じて 5mg まで減量および
  - ▶ フルドロコルチゾンを 0.1mg、2 日毎で開始できる；その後は血圧、症状、下肢の浮腫および臨床検査値に基づき漸増または漸減
- 血行動態不安定の場合は入院加療および高用量/負荷投与量のステロイドを開始
- 重度の症状（低血圧）がみられる患者には補液が必要になることがある（例えば、2L を超える生理食塩水が必要）。
- 感染症や外傷などに対するヒドロコルチゾンの負荷投与に関する患者教育
  - ▶ 医療情報が記載されたリストバンドの装着が推奨される

<sup>f</sup> 免疫療法の再開の原則（IMMUNO-C）を参照のこと。

<sup>m</sup> 午前のコルチゾール低値（5未満）かつACTH高値（基準範囲を超える）±電解質異常および症状。その他の基準：午前のコルチゾール低値およびACTH高値の場合にACTH刺激後30分または60分後のコルチゾール値が18未満。その他の異常：低血圧、起立性低血圧、Na低値、K高値。

<sup>n</sup> 免疫抑制療法の原則（IMMUNO-A）を参照のこと。

<sup>o</sup> 重度の急性症状（例えば、頭痛/悪心/嘔吐/発熱）がある場合は、症状が消失するまで（1~2週間）適応に応じて高用量ステロイド、その後生理的補充量まで速やかに漸減すること。

<sup>p</sup> 状態が急速に悪化した場合は、24~48時間にわたり用量を2倍または3倍に増量すること（華氏101度 [約38.3°C] を超える発熱、悪心/嘔吐、手術に対するシックデイルール）。

<sup>q</sup> 生理的補充量のステロイドが無期限に必要となる。

<sup>r</sup> 生理的なステロイド補充の目標は、副腎不全の症状を予防するために必要なステロイドの最低用量を同定することである。多くの患者における用量の例として、耐えられる場合は午前10mgおよび午後5mgなどがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

内分泌有害事象

評価

管理<sup>n</sup>

中枢性甲状腺機能低下症<sup>s</sup>

- コルチゾール（午前）、FSH、LH、TSH、遊離T4、DHEA-Sを評価
- 女性ではエストラジオール検査
- 男性ではテストステロン検査
- 中枢性甲状腺/副腎不全が確認された場合は下垂体のMRIを考慮

- 症状がみられなくなるまで免疫療法の中断を考慮<sup>f</sup>
- 下垂体炎として治療（下記）

下垂体炎<sup>t</sup>

- コルチゾール（午前）、FSH、LH、TSH、遊離T4、男性ではテストステロン、閉経前女性ではエストロゲンを評価
- 症状がある場合は下垂体/トルコ鞍断面の造影または単純脳MRI

- 内分泌科医へのコンサルテーションを考慮
- 急性症状が消失するまで免疫療法を中断<sup>f,t</sup>
- 症状がある場合はプレドニゾン/メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日<sup>o</sup>
- 適応に応じてホルモン補充<sup>u</sup>
- 感染症や外傷などに対するヒドロコルチゾンの負荷投与に関する患者教育
  - ▶ 医療情報が記載されたリストバンドの装着が推奨される

<sup>f</sup> 免疫療法の再開の原則（IMMUNO-C）を参照のこと。

<sup>n</sup> 免疫抑制療法の原則（IMMUNO-A）を参照のこと。

<sup>o</sup> 重度の急性症状（例えば、頭痛/悪心/嘔吐/発熱）がみられる場合は、症状が消失するまで（1~2週間）適応に応じて高用量でステロイドを投与し、その後は生理的補充量まで速やかに漸減すること。

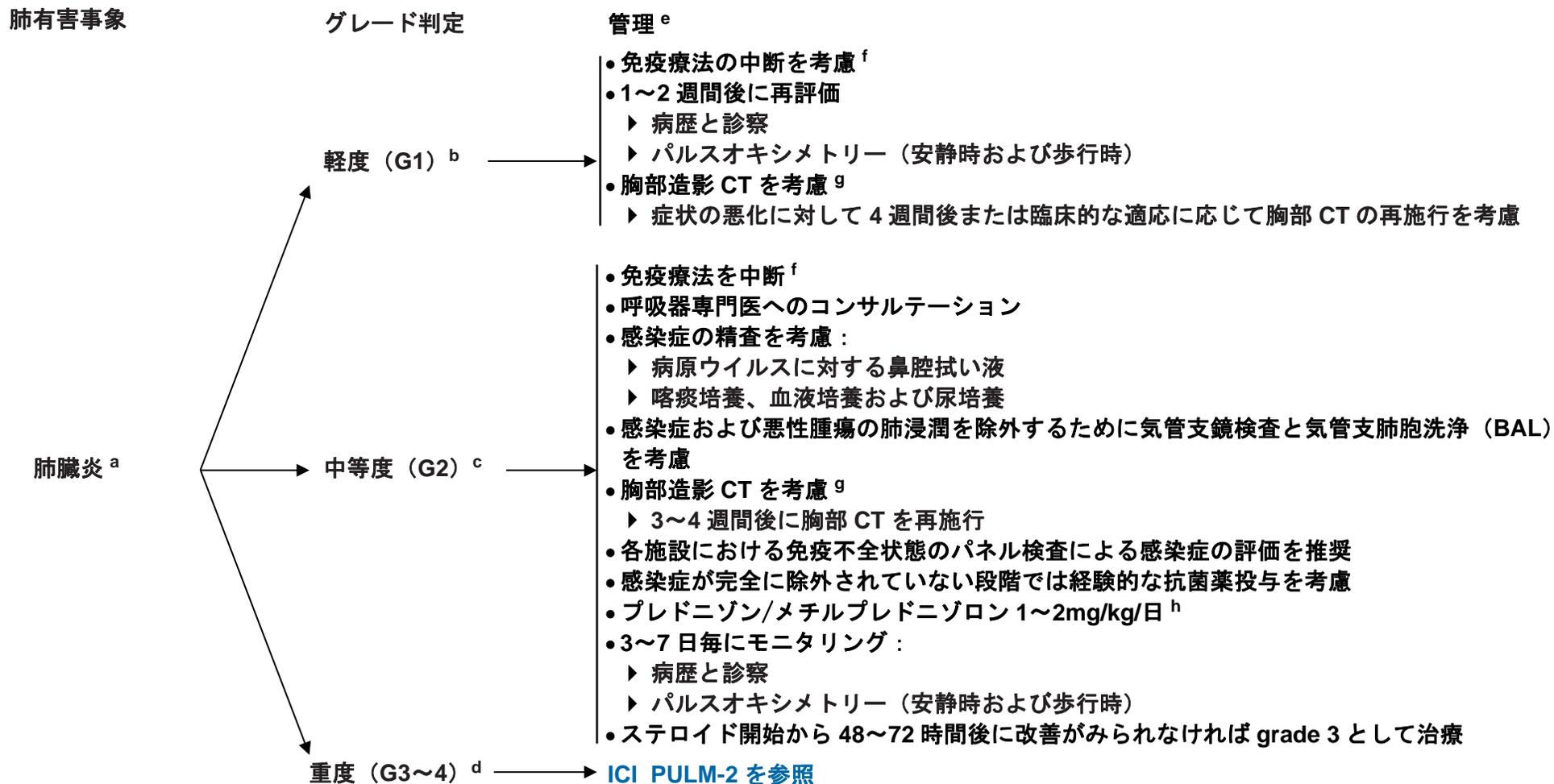
<sup>s</sup> TSHが低値または抑制されていて、遊離T4が不適切に低い状態は、下垂体炎の続発症としてみられることがあり、その場合は下垂体が関係する別の系統が影響を受けている可能性がある。下垂体炎によるTSHの産生低下が生じている場合は、甲状腺ホルモン補充のために遊離T4を追跡すること。

<sup>t</sup> 下垂体炎は頭痛、羞明、めまい、悪心/嘔吐、発熱、食欲不振、視野欠損、重度の疲労などの急性症状を呈することがある。検査ではACTH低値、午前のコルチゾール低値、Na低値、K低値、テストステロン低値およびDHEA-S低値がみられることがある。急性でない症状としては疲労や体重減少などがみられることがある。

<sup>u</sup> 下垂体障害に対するホルモン補充にはステロイド補充（ヒドロコルチゾンを毎朝20mg、毎晩10mgを経口投与）を含めるべきであり、中枢性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンと男性ではテストステロンの補充も含めることがある。ホルモンの生理的補充が無期限に必要な場合もある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>a</sup> 局所性またはびまん性の肺実質の炎症（典型的にはCT画像上のすりガラス陰影として同定される）。

<sup>b</sup> 無症状；肺実質の25%未満または単一の肺葉に局限；臨床的または診断上の観察のみ。

<sup>c</sup> 息切れ、咳嗽、胸痛、発熱、酸素要求量増加などの症状の新規発生/増悪を認める。

<sup>d</sup> G3-重度の症状がみられ、全肺葉または肺実質の50%以上を侵し、セルフケアに関するADLを制限する；G4-生命を脅かす呼吸障害。

<sup>e</sup> [免疫抑制療法の原則（IMMUNO-A）](#)を参照のこと。

<sup>f</sup> [免疫療法の再開の原則（IMMUNO-C）](#)を参照のこと。

<sup>g</sup> 禁忌がなければ他の病因を除外するために造影CT。

<sup>h</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNIはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

評価/グレード判  
定

管理<sup>e</sup>

重度 (G3~4)<sup>d</sup>  
の肺臓炎<sup>a</sup>

- 免疫療法を完全に中止<sup>f</sup>
- 入院加療
- 感染症の精査：
  - ▶ 易感染状態である可能性を考慮
  - ▶ 病原ウイルスに対する鼻腔拭い液による検査
  - ▶ 喀痰培養、血液培養および尿培養
- 呼吸器専門医および感染症専門医へのコンサルテーション、肺機能検査を考慮
- 感染症および悪性腫瘍の肺浸潤を除外するために気管支鏡検査と BAL
- 感染症が完全に除外されていない段階では経験的な抗菌薬投与を考慮
- メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日。48 時間以内に反応を評価し、6 週間以上にわたる漸減を計画
- 48 時間後に改善がみられなければ以下のいずれかの追加を考慮：
  - ▶ インフリキシマブ 5mg/kg 静注、治療担当医の判断で 14 日後に再投与してもよい
  - ▶ ミコフェノール酸モフェチルを 1~1.5g、1 日 2 回で投与後、呼吸器専門医にコンサルトした上で漸減
  - ▶ 免疫グロブリン静注療法 (IVIG)<sup>i</sup>

<sup>a</sup> 局所またはびまん性の肺実質の炎症（典型的にはCT画像上のすりガラス陰影として同定される）。

<sup>d</sup> G3：重度の症状がみられ、すべての肺葉または肺実質の50%以上を侵し、セルフケアに関するADLを制限する。G4：生命を脅かす呼吸障害。

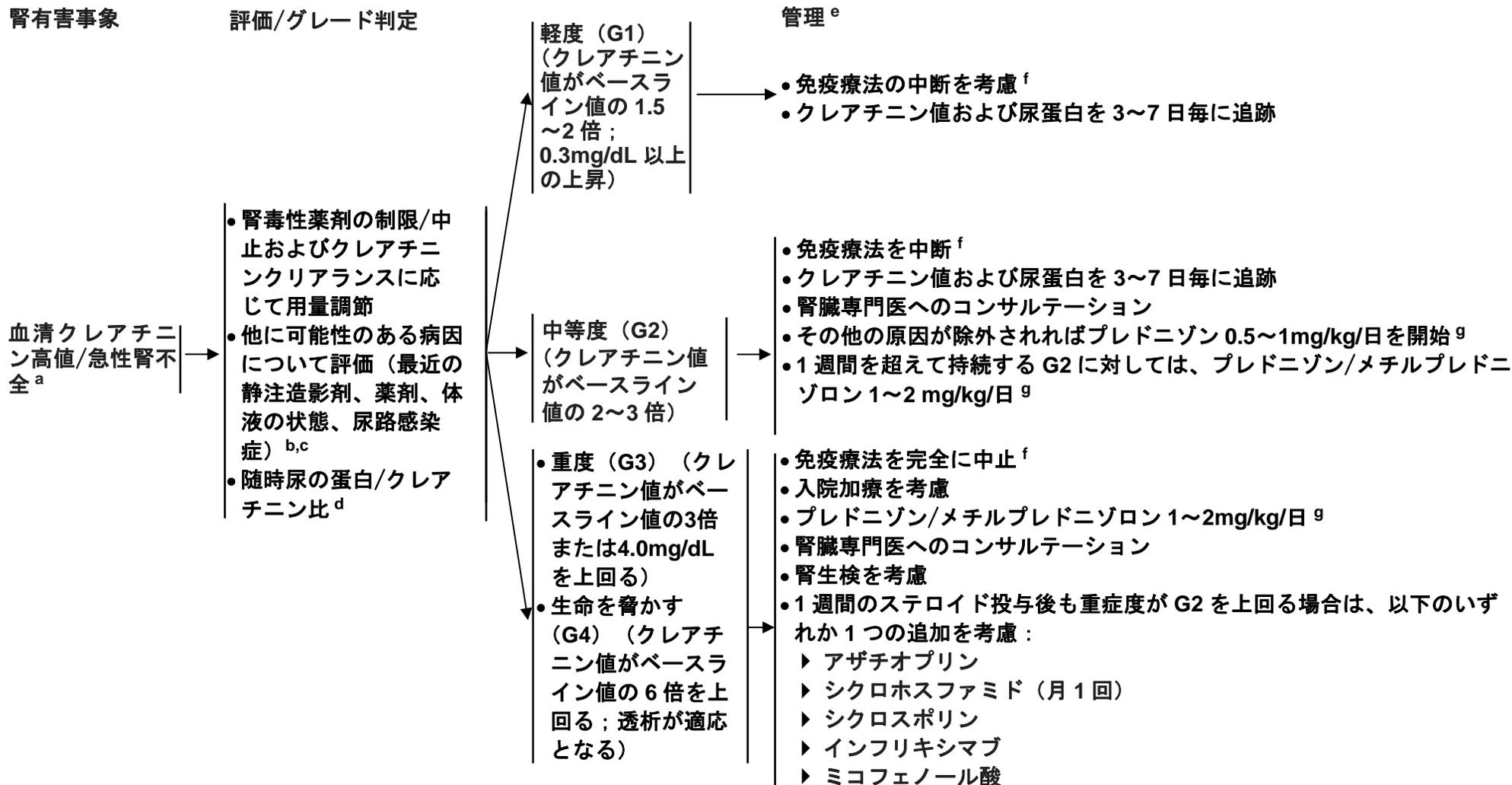
<sup>e</sup> [免疫抑制療法の原則 \(IMMUNO-A\)](#) を参照のこと。

<sup>f</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>i</sup> 総用量は2g/kgにすべきであり、添付文書に従って分割投与する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>a</sup> 高窒素血症、クレアチニン高値、酸塩基または電解質平衡の維持不能、尿量の変化。

<sup>b</sup> 必要に応じ、腎前性および腎後性の原因について全般的な医学的精査および検査を行う。NSAIDなどの腎毒性薬剤についての薬歴の精査を含め、閉塞、心筋症/心不全、肺高血圧症、利尿薬、原発性の消化管の原因に起因する循環血液量減少、結石および感染症を考慮すること。

<sup>c</sup> 細胞の浸潤と免疫複合体を介した腎障害を区別する。

<sup>d</sup> 3g/24時間を超える蛋白尿に対しては、ANA、RF、ANCA、抗dsDNA抗体、血清C3およびC4ならびにCH50を確認する。

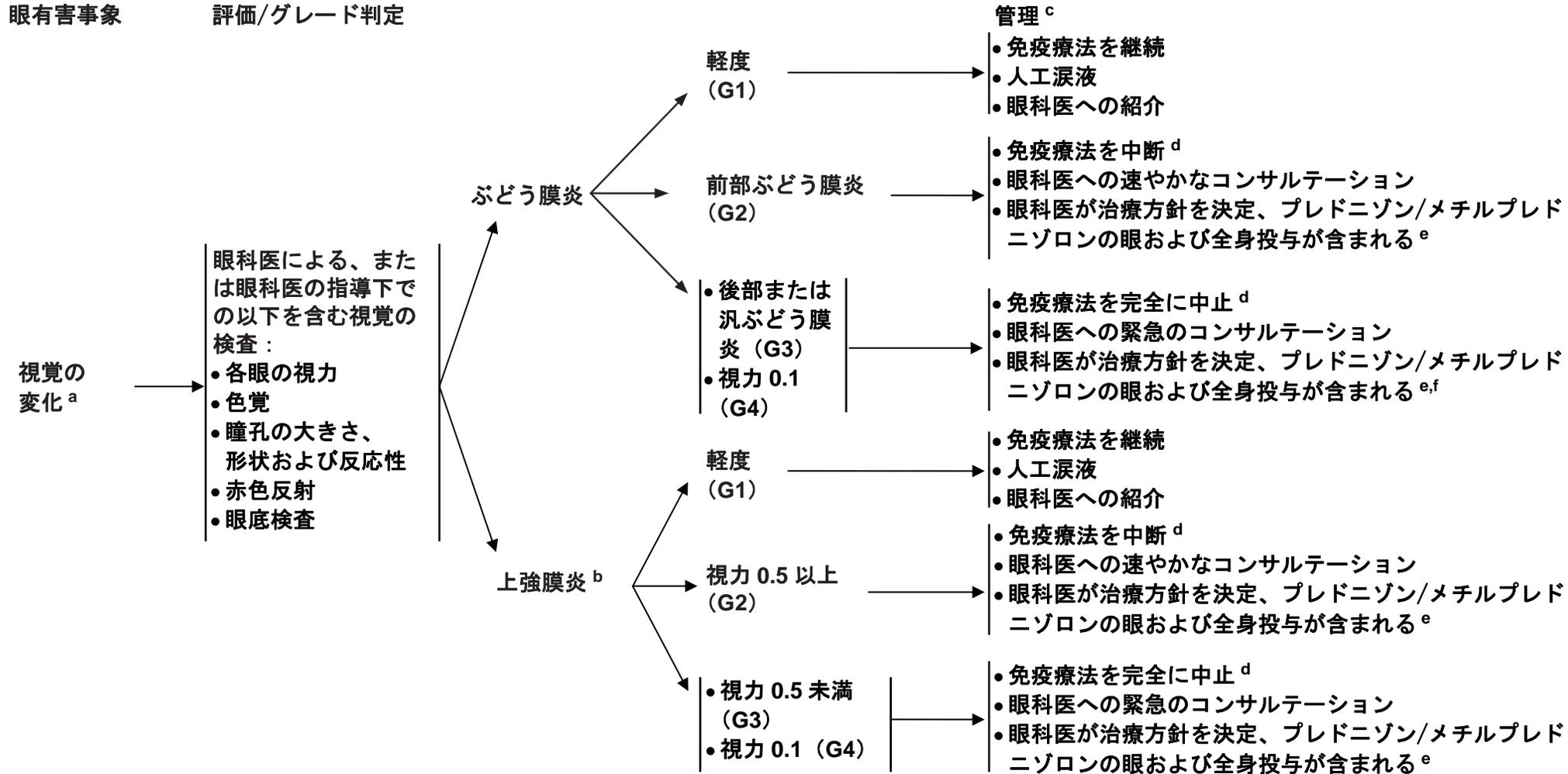
<sup>e</sup> [免疫抑制療法の原則 \(IMMUNO-A\)](#) を参照のこと。

<sup>f</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>g</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>a</sup> 眼有害事象が発生した患者には、霧視/変視症、暗点、色覚の変化、羞明、圧痛/疼痛、眼瞼腫脹、眼球突出などの症状がみられる。上強膜炎には赤/紫の眼の変色が伴うことがある。ぶどう膜炎には眼の充血が伴うことがある。

<sup>b</sup> 眼瞼炎は上強膜炎のアルゴリズムに従って治療すること。

<sup>c</sup> [免疫抑制療法の原則 \(IMMUNO-A\)](#) を参照のこと。

<sup>d</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>e</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>f</sup> 高用量の全身ステロイド療法に抵抗性を示す場合は、汎ぶどう膜炎に対してインフリキシマブまたは代謝拮抗薬 (メトトレキサートなど) の追加を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

神経系有害事象 評価/グレード判定

管理<sup>d</sup>

- 血中のアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体および抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体 (診断には不要)
- Negative inspiratory force (NIF) および肺活量 (VC) による肺機能の評価
- 赤血球沈降速度 (赤沈)、C 反応性蛋白 (CRP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、筋炎が合併している可能性に備えてアルドラーゼ
- 呼吸不全または CPK 高値を認める場合は、心筋炎が合併している可能性に備えて心臓の検査、心電図、トロポニンおよび経胸壁心エコー
- 反復刺激による筋電図検査および神経伝導検査
- 神経専門医へのコンサルテーション
- 中枢神経系への浸潤を除外するために症状に応じて脳および/または脊髄 MRI を考慮

重症筋無力症<sup>a</sup> →

中等度  
(G2)<sup>b</sup>

重度  
(G3~4)<sup>c</sup>

- 免疫療法を中断<sup>e</sup>
- ピリドスチグミン、30mg、1日3回ならびに忍容性および症状に応じて最大 120mg の1日4回経口投与まで徐々に増量
- 低用量経口プレドニゾン 20mg/日を考慮。3~5日毎に5mgずつ、100mg/日を超えないように目標用量 1mg/kg/日まで増量する (ステロイドは症状の改善に基づき漸減)

- 免疫療法を完全に中止<sup>e</sup>
- 入院加療 (集中治療室 [ICU] レベルのモニタリングが必要になる場合がある)
- メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日 (ステロイドは症状の改善に基づき漸減)
- ステロイドで改善なし/悪化の場合または症状が重度の場合は血漿交換または IVIG<sup>f</sup>を開始
- 頻回な肺機能の評価
- 毎日の神経学的評価
- 筋無力症を悪化させる薬剤を回避<sup>g</sup>

<sup>a</sup> 進行性または変動する筋力低下、一般的には近位部から遠位部。延髄の障害 (すなわち眼瞼下垂、複視を生じる外眼筋運動異常、嚥下困難、顔面の筋力低下) および/または呼吸筋の筋力低下がみられることがある。筋炎および心筋炎と併発することがある。呼吸器症状に対しては肺臓炎を除外するために評価が必要になることがある。ギラン-バレー症候群 (GBS) の亜型であるフィッシャー症候群でも一部同じ症状 (眼筋麻痺と上行性の筋力低下) がみられる。

<sup>b</sup> ADLを妨げる一部の症状。Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 重症度class I (眼の症状および所見のみ) およびMGFA重症度class II (全身の軽度の筋力低下)。

<sup>c</sup> セルフケアが制限されて介助が必要、歩行を制限する筋力低下、嚥下障害、顔面の筋力低下、呼吸筋の筋力低下、もしくは急速に進行する症状またはMGFA重症度class III~IV (中等度から重度) の全身の筋力低下から筋無力症クリーゼ。

<sup>d</sup> [免疫抑制療法の原則 \(IMMUNO-A\)](#) を参照のこと。

<sup>e</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>f</sup> 総用量は2g/kgとするべきであり、添付文書に従い分割投与する。

<sup>g</sup> β遮断薬、シプロフロキサシンおよび静注マグネシウム。

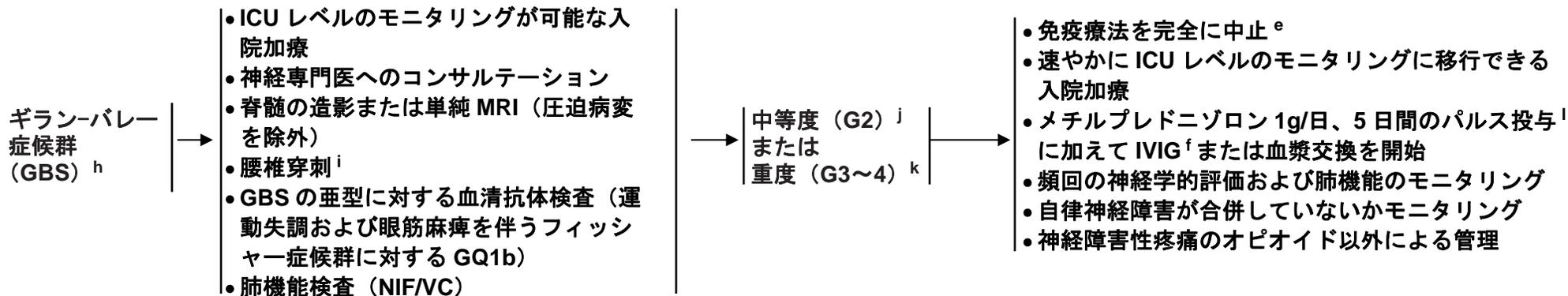
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

神経系有害  
事象

評価/グレード判定

管理<sup>d</sup>



<sup>d</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>f</sup> 総用量は2g/kgとするべきであり、添付文書に従い分割投与する。

<sup>h</sup> 深部腱反射の消失または減弱を伴う進行性かつほとんどの場合は対称性の筋力低下。四肢、顔面、呼吸、延髄および動眼神経が侵されることがある。自律神経の調節異常がみられることがある。腰部および大腿の疼痛から始まることが多い。

<sup>i</sup> 髄液で典型的に蛋白高値がみられ、しばしば白血球数高値がみられる；これは古典的なGBSではみられないが、髄液検体を細胞診に送るべきである。

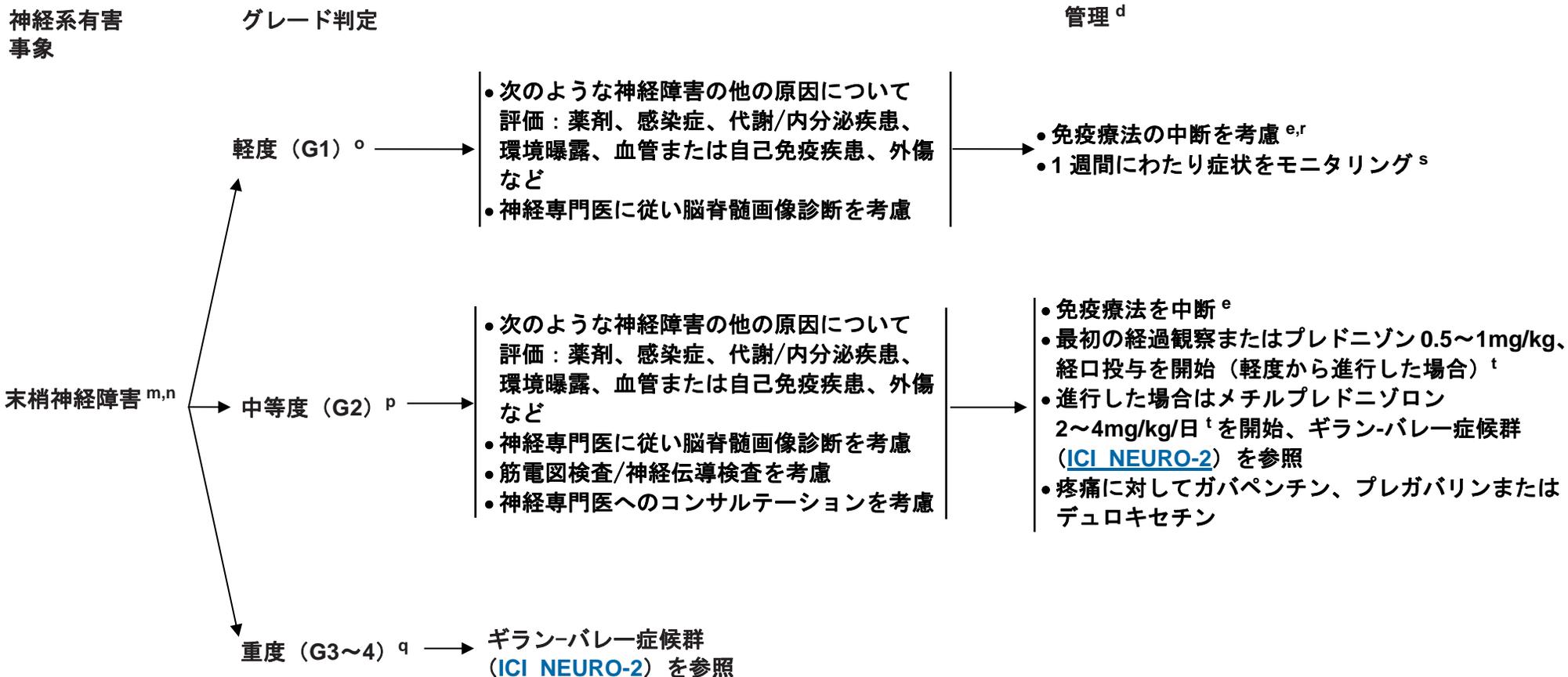
<sup>j</sup> ADLを部分的に妨げ、患者にとって懸念される症状。

<sup>k</sup> セルフが制限されて介助が必要、歩行を制限する筋力低下、嚥下障害、顔面の筋力低下、呼吸筋の筋力低下または急速に進行する症状。

<sup>l</sup> 特発性のGBSでは一般的にステロイドは適応とならないが、免疫療法に関連する型では、IVIGまたは血漿交換に加えて試験的投与が妥当である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>d</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>e</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>m</sup> 非対称性または対称性の感覚運動障害として認められることがある。感覚障害は疼痛を伴うこともある錯感覚または生命を脅かす可能性がある自律神経（例えば、筋層間神経叢）の機能障害となる場合がある。反射低下または反射消失。感覚障害のみまたは感覚障害+下位運動ニューロン障害。

<sup>n</sup> 筋層間神経叢の炎症に起因する消化管の不全麻痺は、ICI療法に関連するまれな毒性である。重大なイレウスを伴う劇症の臨床像となる可能性がある。集学的管理と連携した高用量ステロイドの早期開始が推奨される。

<sup>o</sup> 機能が妨げられず、患者の懸念とならない症状。注：脳神経障害はいずれも中等度として治療すべきである。

<sup>p</sup> ADLを部分的に妨げ、患者にとって懸念される症状（すなわち、疼痛があるが筋力低下または歩行の制限はない）。

<sup>q</sup> セルフケアが制限されて介助が必要、歩行を制限する筋力低下または呼吸障害（すなわち、下肢の筋力低下、下垂足、急速な上行性の感覚の変化）。重度の末梢神経障害は必ずしもGBSとは限らないが、同様の管理が可能である。

<sup>r</sup> 末梢神経障害の軽症例における免疫チェックポイント阻害薬の中断の閾値は低い。

<sup>s</sup> 疼痛、筋力低下、歩行困難、運動失調または自律神経の変化によってADLが新たに妨げられることがないか特にモニタリングする。

<sup>t</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

神経系有害事象

評価

管理<sup>d</sup>

無菌性髄膜炎<sup>u,v</sup>

- 脳の造影または単純 MRI+下垂体のプロトコル
- 副腎不全を除外するための午前のコルチゾール値
- 腰椎穿刺を考慮<sup>x</sup>
- 神経専門医へのコンサルテーションを考慮

- 軽度/中等度の場合は免疫療法を中断<sup>e</sup>
- 重度の場合は免疫療法を完全に中止
- 入院加療 (G3~4<sup>aa</sup>)
- ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) の結果が得られるまで静注アシクロビルを考慮
- 細菌感染症およびウイルス感染症を除外した後、ステロイド非投与もしくは症状が中等度/または重度の場合はプレドニゾン 0.5~1mg/kg/日またはメチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日で綿密なモニタリング<sup>bb</sup>

脳炎<sup>v,w</sup>

- 神経専門医へのコンサルテーション
- 脳の造影または単純 MRI<sup>y</sup>
- 腰椎穿刺<sup>z</sup>
- 無症状の痙攣発作を評価する脳波検査
- 生化学検査 (comprehensive metabolic panel)、血算、赤沈、CRP、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) (血管炎の過程が疑われる場合)、TPO およびサイログロブリンを含む甲状腺パネル検査
- 髄液および血清検体による自己免疫脳炎パネル検査および腫瘍随伴性パネル検査 (paraneoplastic panel)

- 軽度の場合は免疫療法を中断<sup>e</sup>
- 中等度/重度の場合は免疫療法を完全に中止
- 入院加療 (G3~4<sup>aa</sup>)
- PCR の結果が得られるまで静注アシクロビルを考慮
- メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日の試験的投与<sup>bb</sup>
- 症状が重度または進行性の場合もしくはオリゴクローナルバンドを認める場合は、メチルプレドニゾンのパルス投与 (1g/日を 3~5 日間) + 免疫グロブリン静注療法<sup>f</sup>
- 自己免疫性脳症の抗体陽性または 7~14 日後に改善が限られているか一切みられなければ、リツキシマブを考慮

<sup>d</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>e</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>f</sup> 総用量は 2g/kg とすべきであり、添付文書に従い分割投与する。

<sup>t</sup> 症状が grade 1 以下に改善するまで治療した後、4~6 週間かけて漸減すること。

<sup>u</sup> 頭痛、羞明および項部硬直がみられることがあり、発熱はないことが多いが、発熱がみられる場合もある。悪心/嘔吐がみられることがある。精神状態は正常のはずである (脳炎と鑑別される)。

<sup>v</sup> 感染性、特にウイルス性の原因 (HSV) を除外すること。

<sup>w</sup> 錯乱、行動の変化、頭痛、痙攣発作、短期記憶障害、意識レベルの抑制、局所の筋力低下および発話異常。

<sup>x</sup> 初圧を測定するとともに、細胞数、蛋白、糖の値を確認し、グラム染色、培養、HSV の PCR のほか、疑いと細胞診所見に従って他のウイルス PCR 検査を行う。白血球数高値に加えて血糖正常、培養およびグラム染色結果正常となることがある。細胞診では反応性リンパ球または組織球を認めることがある。

<sup>y</sup> T2 強調像/FLAIR 像において自己免疫性脳症または辺縁系脳炎に典型的な変化がみられることもあれば、正常なこともある。

<sup>z</sup> 初圧を測定するとともに、細胞数、蛋白、糖の値を確認し、グラム染色、培養、HSV の PCR のほか、疑いと細胞診所見、オリゴクローナルバンド、自己免疫性脳症のパネル検査の結果に従って他のウイルス PCR を行う。白血球数高値に加えて、リンパ球優位や蛋白増加の所見を認めることがある。

<sup>aa</sup> セルフケアが制限されており、介助が必要である。

<sup>bb</sup> 症状が消失したら、ステロイドを速やかに漸減すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

神経系有害事象

評価

管理<sup>d</sup>

横断性脊髄炎<sup>cc</sup>

- 神経専門医へのコンサルテーション
- 脊髄および脳 MRI
- 腰椎穿刺<sup>dd</sup>
- ビタミン B12、血漿レアギン迅速試験 (RPR)、ANA、抗 Ro/La 抗体、TSH、抗アクアポリン 4 抗体、抗 Hu 抗体または抗 CRMP5/CV2 抗体に対する腫瘍随伴性パネル検査 (paraneoplastic panel)
- 尿閉、便秘の評価

- 免疫療法を完全に中止<sup>e</sup>
- 入院加療
- メチルプレドニゾロンのパルス投与、1g/日を 3~5 日間
- 免疫グロブリン静注療法<sup>f</sup>または血漿交換を強く考慮

<sup>d</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>e</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>f</sup> 総用量は2g/kgとするべきであり、添付文書に従い分割投与する。

<sup>cc</sup> 急性または亜急性の筋力低下または両側の感覚変化、しばしば深部腱反射亢進を伴う。

<sup>dd</sup> 細胞数、蛋白、糖、オリゴクローナルバンド、ウイルスPCR、細胞診および腫瘍神経抗体 (onconeural antibody)

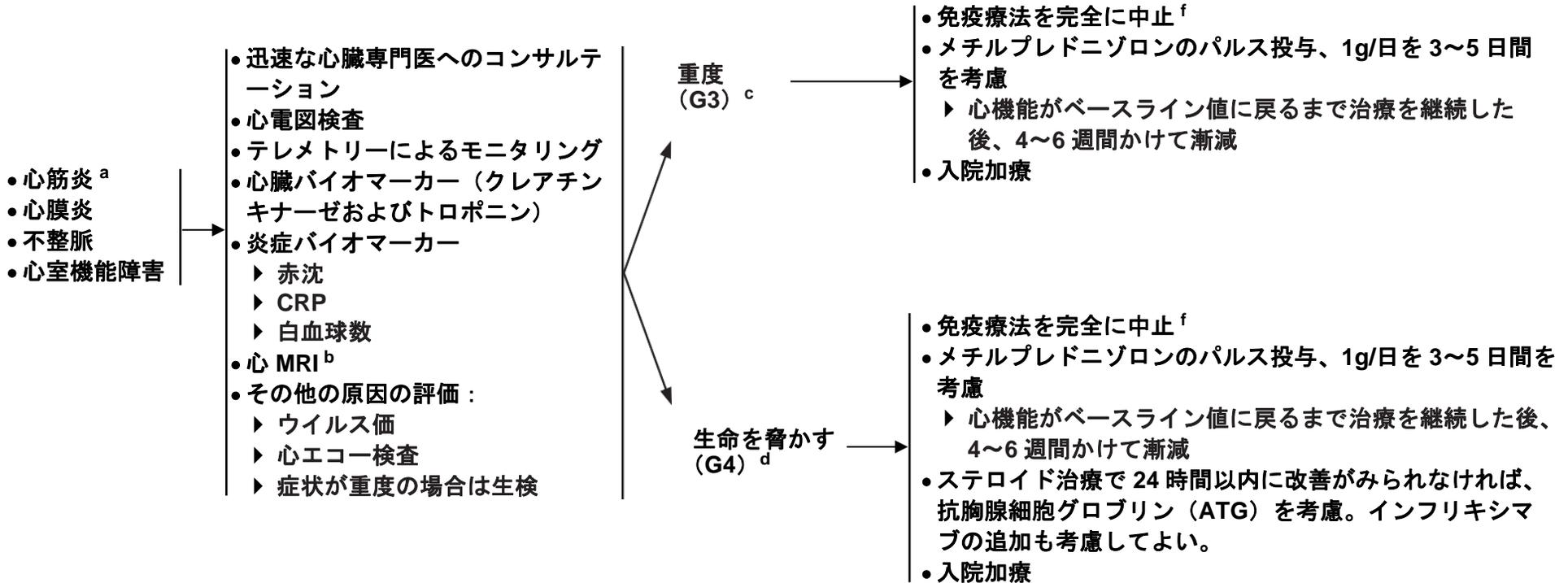
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

心血管有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>e</sup>



<sup>a</sup> 心筋炎の症状は非特異的である。まれであるが重度になる可能性があり、病因はウイルス性ではなく、筋炎/重症筋無力症と関連するものであり、多剤併用療法において頻度が高い。死亡例では伝導障害が死因となり、駆出率は維持されていた。

<sup>b</sup> 免疫療法に関連する心筋炎に特異的な所見はなく、推奨は心筋炎の他の原因に準じたものである。

<sup>c</sup> 不整脈、低血圧を伴わない重大な心エコー所見、心臓マーカーが基準値上限を上回る。

<sup>d</sup> 不整脈、血行動態不安定、心臓バイオマーカー（低血圧/心筋症）基準値上限の3倍を上回る。

<sup>e</sup> [免疫抑制療法の原則（IMMUNO-A）](#)を参照のこと。

<sup>f</sup> [免疫療法の再開の原則（IMMUNO-C）](#)を参照のこと。

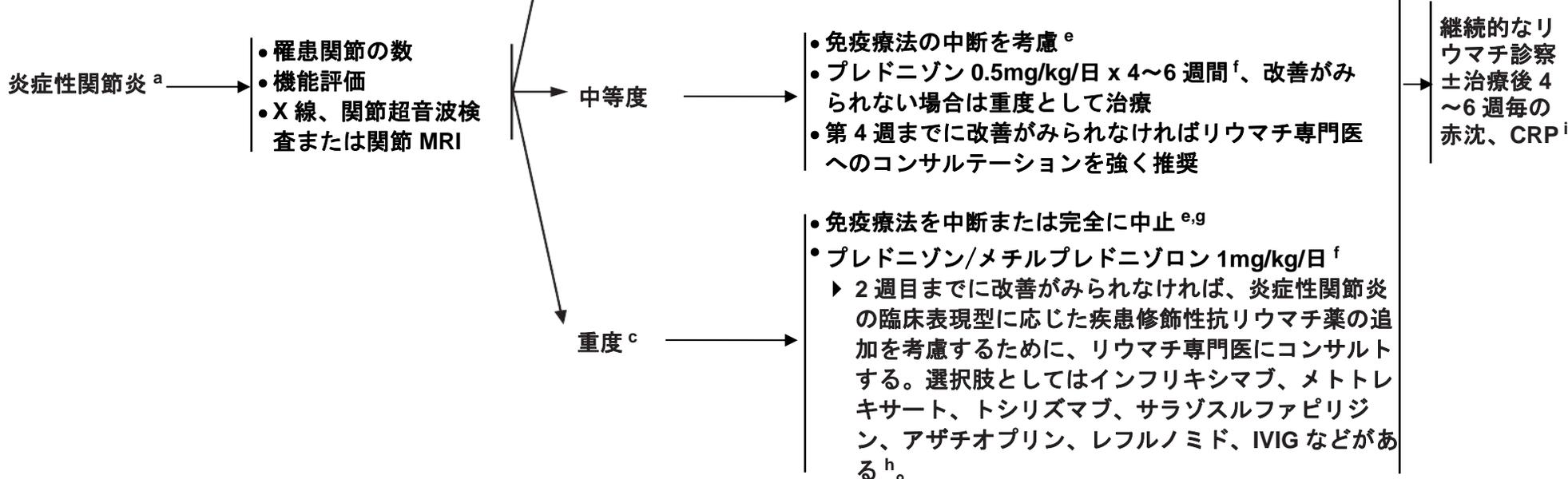
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

筋骨格有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>d</sup>



<sup>a</sup> 臨床症状：関節痛、関節の腫脹；炎症症状：不動後のこわばり、温熱により改善する。

<sup>b</sup> 重症度が軽度または罹患関節が1つのみ。

<sup>c</sup> ADLを制限し、関節のびらんを認める。

<sup>d</sup> [免疫抑制療法の原則 \(IMMUNO-A\)](#) を参照のこと。

<sup>e</sup> [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。

<sup>f</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>g</sup> 再投与によって日常動作が制限されるか生活の質が重度に妨げられる程度まで関節炎が悪化した場合は免疫療法の中断を考慮すること。

<sup>h</sup> 免疫抑制薬の選択が重要となる可能性がある、別のirAEの合併を考慮すること。

<sup>i</sup> 治療開始時に高値であった場合は反応のモニタリングのために赤沈、CRPを考慮する。

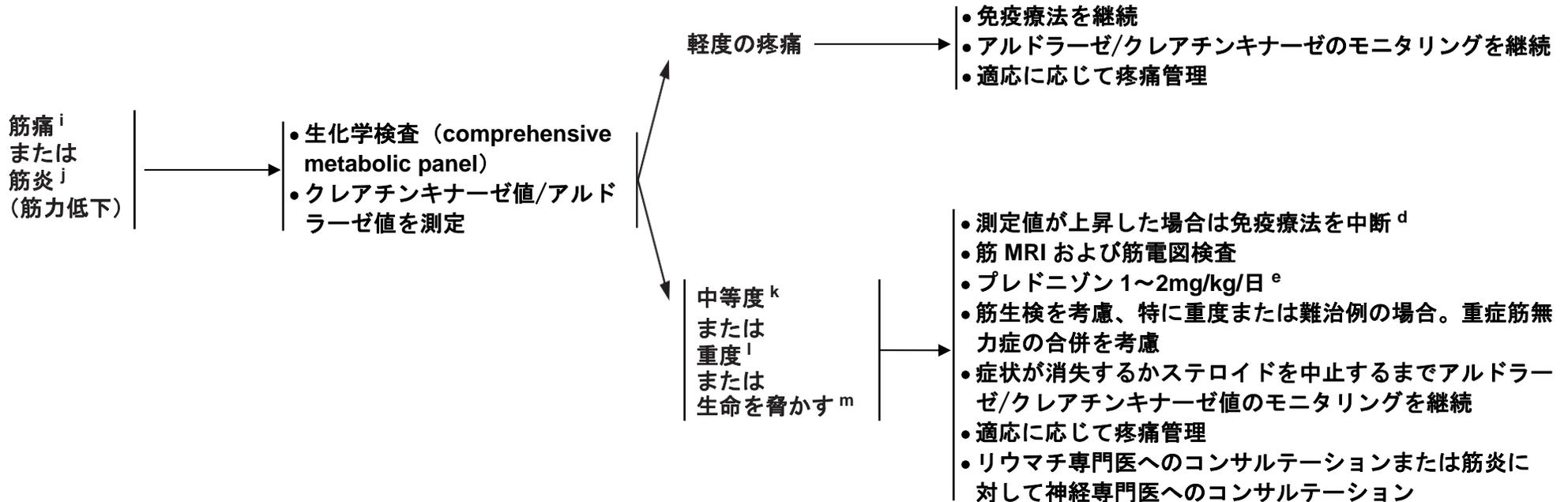
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

筋骨格有害事象

評価/グレード判定

管理<sup>c</sup>



<sup>c</sup> 免疫抑制療法の原則 (IMMUNO-A) を参照のこと。

<sup>d</sup> 免疫療法の再開の原則 (IMMUNO-C) を参照のこと。

<sup>e</sup> 症状がgrade 1以下に改善するまで治療した後、4~6週間かけて漸減すること。

<sup>i</sup> 筋痛は筋または筋群からの著明な不快感を特徴とする。

<sup>j</sup> 筋炎は骨格筋に生じる炎症および/または筋力低下を特徴とする。

<sup>k</sup> 筋力低下もしくはCKまたはアルドラーゼ高値を伴う中等度の疼痛；セルフケアに関するADLを制限する。

<sup>l</sup> 筋痛では、筋力低下を伴う中等度の疼痛；iADLを制限する疼痛。筋炎では、重度の筋力低下を伴う疼痛；セルフケアに関するADLを制限する。

<sup>m</sup> 筋炎のみに適用される。緊急の介入が必要である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### 免疫抑制療法の原則

- これらの免疫抑制療法の推奨は、免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法を受ける患者に対するものである。
- 疾患特異的な専門医への入念なコンサルテーションが推奨される。
  - ▶ 複雑な症例または多臓器系にわたる irAE の管理では、三次医療機関への紹介が必要になることがある。
- 免疫療法に関連する大半の irAE に対しては、ステロイドが治療の主な柱となる。
  - ▶ ステロイドによる早期の介入が、免疫療法に関連する毒性の管理における重要な目標となる。
  - ▶ irAE の治療を目的としたステロイドの使用により抗腫瘍効果が減少する可能性は示されていない。
    - ◇ 予防を行うと免疫療法の有効性が減弱する可能性があることを踏まえると、infusion reaction の既往や化学療法の同時併用といった特異的な適応がない場合、ステロイドの前投薬をルーチンに行うことは推奨されない。
  - ▶ irAE の再発、特に肺臓炎および肝炎の再発を予防するために、比較的長期にわたるステロイドの漸減（4 週間以上、ときに 6～8 週間以上かける）が必要になることがある。
  - ▶ グレード別のステロイドの用量に関する推奨は個別の毒性のページを参照のこと。免疫療法の再開が適応となる場合は、臓器部位別の指針について [免疫療法の再開の原則 \(IMMUNO-C\)](#) を参照のこと。
  - ▶ プレドニゾン（注：原文に忠実にプレドニゾンとしたが、日本ではプレドニゾロンの同一量が該当する。以下同）換算で 20mg/日以上ステロイドを 4 週間以上にわたり投与する患者では、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎（PJP）の予防を考慮してよい。
  - ▶ プレドニゾン換算で 20mg/日以上ステロイドを 6～8 週間以上にわたり投与する患者では、真菌感染症の予防（フルコナゾールなど）を考慮してよい。
  - ▶ 帯状疱疹の再活性化に対する予防を考慮してよい。
  - ▶ 胃炎のリスクが高い患者（例えば、NSAID 使用、抗凝固薬）では、ステロイド療法中にプロトンポンプ阻害薬またはヒスタミン H2 受容体拮抗薬を考慮してよい。
  - ▶ 免疫関連の皮膚炎に対しては、効力の強い外用ステロイド（例えば、クラス 2 または 3）の短期使用の方が効力の弱い薬剤の長期使用より望ましい。
  - ▶ 神経、心臓もしくはグレード 3 または 4 の irAE に対しては、効力の強いステロイド（例えば、メチルプレドニゾンまたはプレドニゾン 1～2mg/kg/日）を投与すべきである。
  - ▶ 長期のステロイドが必要な場合は、骨粗鬆症の発生リスクが高い。骨粗鬆症を予防するためにビタミン D およびカルシウムの補充を行うべきである。
- 甲状腺機能低下症やその他の内分泌系 irAE など、一部の irAE はステロイド療法の必要なしにホルモン補充によって治療する場合がある。[「内分泌毒性」の節を参照のこと。](#)

[続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### 免疫抑制療法の原則

- TNF $\alpha$  阻害薬（インフリキシマブなど）は免疫関連の大腸炎および炎症性関節炎の管理において特に有効である。
  - ▶ インフリキシマブには B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクがある。TNF 阻害薬の投与前に B 型肝炎および C 型肝炎について検査し、HBV/HCV のキャリアに対しては、治療中および治療終了後数ヵ月にわたりモニタリングを行う。
  - ▶ 結核が活性化するリスクがある。TNF $\alpha$  阻害薬の投与前に潜在性/活動性結核について検査する。irAE の管理では、結核検査のために TNF $\alpha$  阻害薬の開始を遅らせてはならない。
    - ◇ 急性の状況では、TNF $\alpha$  阻害薬の投与前に結核検査の結果を待つ必要はない。
    - ◇ 結核検査としてはインターフェロン  $\gamma$  遊離試験が望ましい。
  - ▶ ステロイドを投与しても 48~72 時間以内に反応がみられない重度の irAE に対しては、適切な専門医にコンサルトした上での TNF $\alpha$  阻害薬（例えば、インフリキシマブ 5mg/kg）の早期（約 72 時間）開始が必要になる場合がある。
    - ◇ ステロイドとインフリキシマブの投与を受けている患者には、反応を評価するために綿密なモニタリングとフォローアップが必要である。
    - ◇ TNF $\alpha$  阻害薬の 2 回目の投与が必要になる場合もあり、インフリキシマブの初回投与から 2 週間後に投与できる。
  - ▶ TNF $\alpha$  阻害薬は、免疫関連の肝炎が生じた患者では回避すべきである。
    - ◇ そのような症例では、併存する肝炎と免疫関連の大腸炎の管理を目的として  $\alpha 4\beta 7$  インテグリン阻害薬（ベドリズマブなど）を考慮してもよい。
    - ◇ 特定の irAE でその他の免疫抑制薬が有用になる場合がある。個別の毒性のページを参照のこと。
- 既存の自己免疫疾患がある患者または臓器移植レシピエントは、免疫チェックポイント阻害薬の適応となる場合がある。
  - ▶ CTLA-4 阻害薬ベースの治療は、PD-1/PD-L1 阻害薬ベースの治療と比較して、ベースライン時の自己免疫疾患を増悪させる頻度が高い。
  - ▶ 適切な専門医による綿密なフォローアップを含む、既存の自己免疫疾患に対する免疫抑制療法の最適化が推奨される。
    - ◇ がん免疫療法の開始前にプレドニゾン換算で 10mg/日未満のステロイド投与が可能になる免疫抑制療法レジメンを目標とする。
  - ▶ がん免疫療法中の移植片機能不全が報告されている。がん免疫療法の結果として移植臓器の喪失が生じる可能性があり、そのことについて患者および臓器移植チームと話し合うべきである。
    - ◇ 臓器移植を受けた患者で移植片拒絶反応が発生した際に代替療法の現実的な選択肢（例えば腎臓の再移植、透析など）がある場合は、免疫療法の適応となる可能性があり、特に過去に移植片拒絶反応がなく免疫抑制療法を継続している場合にはなおさらである。
  - ▶ 自己免疫性の神経疾患または生命を脅かす自己免疫疾患を有する患者は、特に免疫抑制薬でコントロールされない場合または高用量の免疫抑制薬が必要な場合、ICI による免疫療法のよい適応となる可能性が低い。
  - ▶ 同種造血幹細胞移植を受けたことがある患者は免疫療法の適応となることがある。
    - ◇ 死に至る可能性もある移植片対宿主病（GVHD）など、移植関連合併症のリスクが高い。
    - ◇ 免疫療法を開始する前に、患者および造血幹細胞移植の担当医との入念な話し合いを行うべきである。
- HIV 感染またはウイルス性肝炎の既往がある患者は、免疫療法の適応となる場合がある。
- 不活化または死菌ワクチン製剤は免疫療法のコース中の使用も許容される。生ワクチンの使用に関しては安全性が明らかではないため、ICI 療法中の使用は推奨されない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

免疫療法に関する患者教育の原則

医療従事者の情報

免疫療法の開始前：

- あらゆる器官系（例えば、呼吸器、心臓、神経、筋骨格）に影響を及ぼす基礎にある医学的状态を記録する。
- 自己免疫疾患に関する病歴聴取が重要である。
- 処方箋不要の市販薬とハーブ系サプリメントを含むすべての薬歴を記録する。
- 生殖年齢の患者には、免疫療法中および最後の投与から5ヵ月以上にわたる効果的な避妊を推奨する。
  - ▶ 免疫療法がヒトの生殖機能に与える影響は不明である。挙児希望のあるすべての患者に対しては、妊孕性温存と生殖内分泌科医への紹介を考慮する。
- 免疫療法中および最後の投与から少なくとも5ヵ月間は、授乳は禁忌である。
- 施行中の免疫療法の種類、可能性があるirAEとがん診療チームの連絡先を記したカードを患者に渡し、携帯するように指示する。

以下の場合にはがん診療チームに知らせるよう患者に指示する：

- 重度の疲労、頭痛、発疹、咳嗽、息切れ、胸痛、腹部膨満、排便習慣の変化、体重減少、視覚の変化または眼痛、重度の筋力低下、重度の筋痛または関節痛、気分の変化など、新たな徴候または症状が発生した場合
  - ▶ irAEは治療の完了後に発生することがある。患者は免疫療法の終了後少なくとも1年間は症状をモニタリングするべきである。
- 別の医療従事者による評価を受ける場合または入院する場合
- 新たな薬剤が処方される場合、または予防接種を受ける前
  - ▶ 不活化または死菌ワクチン製剤は免疫療法のコース中の使用も許容される。生ワクチンの使用に関しては安全性が明らかではないため、ICI療法中の使用は推奨されない。

毒性の管理：

- 患者の薬歴を精査し、ICI関連毒性の管理に薬剤を投与する際に薬物相互作用（例えばQT延長）の可能性がないか確認する。
- 軽度から中等度の有害事象：
  - ▶ 対症療法を施行する。
  - ▶ 有害事象がグレード1または治療前のベースライン時の状態に改善するまで免疫療法を遅らせる必要がある場合もある。
  - ▶ 有害事象が改善しない場合はステロイドが必要になることがある。ホルモン補充が必要になる場合、投与は通常生涯にわたり、免疫チェックポイント阻害薬による治療の完了後も継続することがある。
- 重度の有害事象：
  - ▶ 免疫療法を中止する。
  - ▶ 速やかにステロイド療法を開始する。毒性の改善の所見がみられるまでメチルプレドニゾロンの静注を考慮すべきである。
  - ▶ ステロイド難治性の有害事象には、追加の免疫抑制薬療法が必要になることがある。
  - ▶ 入院加療および追加の支持療法が必要になることがある。
- 免疫抑制薬療法中の支持療法としては以下のものがある：
  - ▶ 血糖値のモニタリング
  - ▶ 胃炎の予防を目的としたプロトンポンプ阻害薬またはH2受容体拮抗薬
  - ▶ 日和見感染症の予防を目的とした抗菌薬および抗真菌薬の予防投与
  - ▶ 骨粗鬆症の予防を目的としたビタミンDおよびカルシウムの補充

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 免疫療法に関する患者教育の原則

### 患者教育の概念

#### 免疫療法の背景：

- 免疫系の機能の1つは、健康な細胞と異常な細胞を判別することである。腫瘍細胞の表面には、免疫細胞と結合することで免疫細胞が腫瘍細胞を異物として認識する能力を阻害する蛋白がある。
- 免疫療法は、がんに対する体の自然な防御を強化するように働く治療法である。免疫チェックポイント阻害薬は、腫瘍が自然な免疫系から「隠れる」または「逃避する」ことを妨害する薬剤の1つである。

#### 副作用（有害事象）：

- 免疫療法による有害事象は、他の種類のがん治療によるものと異なり、1つまたは複数の器官系を侵すことがある。
- 免疫系を強化することにより、T細胞が体内の健康な細胞を攻撃するようになることがあり、それによって様々な自己免疫疾患に類似する炎症性疾患が生じ、一部は重篤となることがある。これらはirAEと呼ばれる。
- irAEは治療中のあらゆる時点または治療の完了後に発生する可能性がある。ステロイドの漸減中にもirAEのリバウンドが起きる可能性がある。
- 有害事象の重症度は無症状から重度または生命を脅かすものまでである。治療過程で累積することがある。
- 多剤併用療法では有害事象の重症度が高まる可能性がある。これは免疫療法を化学療法、分子標的薬、放射線療法または別の種類の免疫療法と併用した場合に起こることがある。

#### モニタリングおよび治療効果：

- 免疫チェックポイント阻害薬による治療には患者/家族と治療を行う施設の緊密な連携が必要である。患者が無関係と考える症状（例えば、下痢または悪心）が免疫チェックポイント阻害薬の毒性の徴候であることがしばしばある。
- 患者が免疫療法を受けている/受けていたことをすべての医療従事者（特にプライマリケア医）に知らせるように患者教育を行う。
- irAEの可能性を検出し治療効果を評価するために、定期的なモニタリングを行う。
- 定期的に臨床検査を行う。
- 身体診察には臓器機能および体重のモニタリングが含まれる。
- 治療効果がみられるまでの期間は標準のがん治療と異なり、効果がみられるまでに他の種類のがん治療より長くかかることがある。
- 大半のirAEは、早期に発見し治療すれば効果的に管理できる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### 免疫療法の再開の原則

#### 一般原則

- 重大な irAE が発生した後に免疫療法の再開を考慮する際には、特に注意を払うべきである。免疫療法を再開する際には症状の再発についてモニタリングするために綿密なフォローアップを行うべきである。
  - ▶ 再開して毒性が再発した場合は、そのクラスの免疫療法を完全に中止すること。
  - ▶ 再開前に腫瘍の状態を評価すること。ICI 療法で客観的奏効（完全または部分奏効）が得られていた場合は、毒性の再発リスクがあるため、免疫療法の再開は望ましくないかもしれない。免疫療法の再開のリスク/ベネフィットについて患者と話し合うこと。
- あるクラスの免疫療法により重度の irAE が発生した場合は、一般的にはそのクラスの免疫療法を完全に中止することが望まれ、中等度の irAE が発生した場合もその可能性がある。例えば、イピリムマブを含むレジメンで患者にグレード3 または 4 の毒性が生じた場合、その後の PD-1/PD-L1 阻害薬による単剤療法は、以前の毒性がすべて完全に消失すれば考慮してもよい。
- いくつかの例外を除き、グレード2 の irAE が発生した後の免疫療法の再開は、グレード1 以下に改善したとみなされた場合に考慮できる。
- irAE による免疫療法の中止後は、免疫療法を再開する前に臓器別の専門医に適宜コンサルトすること。

#### 中断後の免疫療法の再開における臓器別の考慮点

皮膚	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 斑状丘疹状皮疹および/または掻痒：症状がグレード1 以下に改善した後に再開を考慮する（すなわち、皮膚の病態が軽度/限局性になった場合、外用の介入のみが適応となる）</li> <li>● SJS と TEN の全症例を含む重度または生命を脅かす水疱症（グレード3~4）が発生した場合は、免疫療法を完全に中止する。</li> </ul>
消化管	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PD-1/PD-L1 阻害薬：グレード2~3 の大腸炎の発生後は、症状がグレード1 以下に改善した後に、免疫療法の再開を考慮する。ステロイドを完全に漸減できないまれな状況では、プレドニゾン換算で 10mg 以下の連日投与を継続しながら、免疫療法を再開してもよい。</li> <li>● CTLA-4 阻害薬：irAE が重篤または生命を脅かす場合は中止する。irAE および/またはステロイド治療のために投与されなかった用量を補ってはならない。</li> </ul>
肝臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ビリルビン高値を伴わない高トランスアミナーゼ血症：グレード2 の irAE の発生後は、ALT/AST 値がベースライン値まで低下し、ステロイド（使用した場合）の用量がプレドニゾン換算で 10mg/日以下に漸減されていれば、免疫療法の再開を考慮する。</li> <li>● 重度または生命を脅かす（グレード3~4）肝炎が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> </ul>
膵臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症状を伴うグレード2 の膵炎：臨床/画像所見なしエアミラーゼ/リパーゼ値の改善を認める場合は、免疫療法の再開を考慮する。再開に関して適切な膵臓専門医へのコンサルテーションを考慮する。</li> <li>● 重度（グレード3~4）の膵炎が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> </ul>

続く

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

免疫療法の再開の原則

中断後の免疫療法の再開における臓器別の考慮点

内分泌	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺：甲状腺機能低下症に対する中止は不要である。バセドウ病に類似した症状を伴う甲状腺機能亢進症では、免疫療法の中止および精査が完了し、症状および甲状腺機能検査から改善の所見が認められた場合に再開することを考慮する。</li> <li>原発性副腎不全：適切な内分泌補充療法の施行後、免疫療法を継続してもよい。</li> <li>TSH および/または性腺刺激ホルモンの不足を認めるが、症候性の下垂体腫大を伴わない下垂体炎：内分泌補充療法を調節しながら免疫療法を継続してもよい。</li> <li>下垂体腫大の症状（例えば、頭痛、視覚障害および/または神経機能障害）を伴う下垂体炎：ステロイド療法後に症状が消失するまで免疫療法を中断する；下垂体腫大の症状が消失したら、免疫療法の再開を考慮する。</li> <li>糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）を伴う1型糖尿病：DKAが是正されており血糖値が安定していれば、再開を考慮する。</li> </ul>
肺	<ul style="list-style-type: none"> <li>中断を必要とする進行性のグレード1の肺臓炎：画像所見で改善が認められたら、免疫療法の再開を考慮する。</li> <li>グレード2：肺臓炎がグレード1以下まで改善し、ステロイドの投与がなくなれば再開する。</li> <li>重度（グレード3～4）の肺臓炎が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> </ul>
腎臓	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード1～2の腎臓のirAE：ガイドラインに従い免疫療法を中断する；グレード1以下に改善したら、クレアチニン値が安定していれば、ステロイドを併用した再開を考慮する。</li> <li>重度（グレード3～4）の蛋白尿が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> </ul>
眼	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード2のirAE：ガイドラインに従い免疫療法を中断する；グレード1まで改善したら、眼科医にコンサルトした上で免疫療法の再開を考慮する。</li> <li>重度（グレード3～4）のぶどう膜炎または上強膜炎が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> </ul>
神経系	<ul style="list-style-type: none"> <li>重症筋無力症：発生した有害事象が中等度（グレード2）であった場合は、ステロイドへの反応性に基づき免疫療法の再開を考慮する。発生した有害事象がグレード3～4であった場合は、免疫療法を完全に中止する。</li> <li>ギラン-バレー症候群（GBS）：グレードを問わずGBSでは、免疫療法を完全に中止する。</li> <li>末梢神経障害：グレード1～2の有害事象では、中断の後、症状がグレード1以下に改善し、疼痛を伴う感覚神経障害だけがみられ良好にコントロールされている場合、再開を考慮する。</li> <li>無菌性髄膜炎：軽度から中等度の有害事象の発生後は、症状がグレード0まで改善したら再開を考慮する。</li> <li>脳炎：中等度から重度の脳炎（グレード2～4）が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> <li>横断性脊髄炎：あらゆるグレードの横断性脊髄炎が生じた後は免疫療法を中止する。</li> </ul>
心血管	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード1の心筋炎：症状が消失したら再開を考慮する。</li> <li>グレード2～4の心筋炎が生じた場合は、完全な中止が必要である。</li> </ul>
筋骨格	<ul style="list-style-type: none"> <li>炎症性関節炎（中断を必要とする中等度から重度のirAE）：症状が安定化するか十分に管理されていれば再開する。ADLおよび生活の質を著しく妨げる重度の炎症性関節炎では、免疫療法の完全な中止が必要である。</li> </ul>

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

患者のモニタリングの原則

CAR-T 細胞の輸注前および輸注中

- 輸液および毒性が生じた場合における他の薬剤投与のために、中心静脈路を確保する（ダブルまたはトリプルルーメンのカテーテルが望ましい）。
- グレード2以上のサイトカイン放出症候群（CRS）が発生した場合、グレード1以下に改善するまで心機能のモニタリングを行い、さらに臨床的な適応に応じて追加する。
- 腫瘍量が多く、組織学的に悪性度が高い患者では、各施設のガイドラインに従った腫瘍崩壊の予防が推奨される。
- CAR-T 細胞に関連した神経毒性が生じることが知られている CAR-T 細胞療法（例えば、レベチラセタム 500~750mg の 12 時間毎の経口投与を 30 日間）の輸注を行った日に痙攣発作の予防を開始する。
- ベースライン時の脳 MRI を考慮する。

CAR-T 細胞の輸注後

- 入院下もしくは移植経験または外来での CAR-T 細胞移植の経験が豊富な施設での、極めて緊密な外来でのモニタリング。現在成人に用いられている製品では院内での緊密なモニタリングが望ましいが、外来での移植経験が豊富な施設であれば、極めて緊密な外来でのモニタリングも可能である。
- CRS が発生した場合には入院が必要である。
- 血算、生化学検査（マグネシウムおよびリンを含む）および凝固検査の結果をモニタリングする。
- ベースライン時の CRP およびフェリチン：輸注後 2 週間は週に 3 回以上測定する。CRS がみられる期間は毎日測定することを考慮する。CRP は神経毒性の発現前に正常化する可能性がある。
- CRS の発生リスクが最も高い期間中は、CRS の評価を少なくとも 1 日 2 回、もしくは患者の状態が変化した際に行うべきである。
- 神経毒性の発生リスクが最も高い期間中は、神経毒性の評価を少なくとも 1 日 2 回、もしくは患者の状態が変化した際に行うべきである。神経学的な懸念が生じた場合は、少なくとも 8 時間毎に認知機能と筋力低下を含めた神経学的評価を行う。

CAR-T 細胞関連毒性の概要（CART-2）

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

CAR-T 細胞関連毒性の概要

	アキシカブタジン シロルーセル <sup>a</sup> およびチサゲンレクルユーセル <sup>b</sup>
サイトカイン放出症候群 (CRS) (CART-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>発生までの典型的な期間：2～3日</li> <li>典型的な持続期間：7～8日</li> <li>臨床像は発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒などである。CRSは心臓、肝臓および/または腎機能障害と関連することがある。</li> <li>重篤な事象としては、心房細動、心室頻拍、心停止、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症/マクロファージ活性化症候群 (HLH/MAS) などがある。</li> </ul>
神経毒性 (CART-4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>発生までの典型的な期間：4～10日</li> <li>典型的な持続期間：14～17日</li> <li>最も一般的な神経毒性としては、脳症、頭痛、振戦、めまい、失語症、せん妄、不眠症、不安、自律神経障害などがある。興奮、多動、または精神病の徴候も生じることがある。</li> <li>重篤な事象としては、痙攣発作のほか、死に至るまたは重篤な脳浮腫の症例が発生している。</li> </ul>
CRS 発生中の血球貪食性リンパ組織球症/マクロファージ活性化症候群 (HLH/MAS) (CART-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLH/MAS を考慮する基準： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ CRS が存在する状況でフェリチン値の急速な上昇および高値 (5,000 ng/mL を超える) ならびに血球減少を認め、特に以下のいずれかを伴う場合： <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ グレード3以上の血清ビリルビン、AST、ALT 値の上昇</li> <li>◇ グレード3以上の乏尿または血清クレアチニン値の上昇</li> <li>◇ グレード3以上の肺水腫</li> </ul> </li> <li>▶ 細胞形態および/または CD68 免疫組織染色の病理組織学的評価に基づき、骨髄中または臓器中に血球貪食を認める。</li> </ul> </li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>リンパ球除去化学療法および CAR-T 細胞の輸注の終了後に、数週間から数ヶ月にわたって血球減少がみられることがある。</li> <li>CAR-T 細胞の輸注後に完全寛解が得られた患者で、長期の B 細胞形成不全および低ガンマグロブリン血症が起こる可能性がある。</li> </ul>

<sup>a</sup> アキシカブタジン シロルーセル：CRS発生までの期間の中央値は2日（範囲：1～12日）、持続期間の中央値は7日（範囲：2～58日）。神経毒性発生までの期間の中央値は4日（範囲：1～43日）、持続期間の中央値は17日。

<sup>b</sup> チサゲンレクルユーセル：CRS発生までの期間の中央値は3日（範囲：1～51日）、持続期間の中央値は8日（範囲：1～36日）。神経毒性発生までの期間の中央値は6日（範囲：1～359日）；持続期間の中央値は14日。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サイトカイン放出症候群 (CRS) <sup>c,d</sup>

- CRS の増悪を予防するための迅速かつ緊急の介入が必要であるが、感染症や悪性腫瘍の増悪など、全身性炎症反応のほかの原因を除外すべきである。好中球減少がある患者では、感染症に対する経験的治療が必要である。CRS に関連する臓器毒性は、CTCAE v5.0 に従ってグレードを判定できるが、その結果は CRS のグレード判定に影響を及ぼさない<sup>e</sup>。
- 発熱は、38°C を超え、かつ別の原因に起因しないものと定義される。CRS の後に解熱薬の投与またはトシリズマブやステロイドなどの抗サイトカイン薬療法を受けた患者では、以降の CRS の重症度判定に発熱は不要となる。その場合、CRS のグレード判定は低血圧および/または低酸素症によって行う。

CRS のグレード	IL-6 阻害療法	ステロイド <sup>h,i</sup>	追加の支持療法
<b>グレード 1</b> 発熱 (38°C 以上) を認める	重大な症状または併存症がある患者における長期の CRS (3 日を超える) では、グレード 2 に準じてトシリズマブを考慮	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 広域抗菌薬の経験的投与、好中球減少を認める場合は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を考慮</li> <li>● 水分補給を目的とする維持輸液</li> <li>● 臓器毒性に対する対症療法</li> </ul>
<b>グレード 2</b> 発熱に加えて、昇圧薬を必要としない低血圧もしくは低流量鼻カニューレ <sup>g</sup> または blow-by 法を必要とする低酸素症を認める <sup>f</sup>	トシリズマブ 8mg/kg を 1 時間かけて静注 (1 回当たり 800mg を超えてはならない) <sup>h</sup> 。改善がなければ 8 時間後に再投与。24 時間で 3 回を超えてはならず、最大で合計 4 回まで	IL-6 阻害療法を 1~2 回投与した後の持続性難治性の低血圧: デキサメタゾン 10mg を 6 時間毎に静注 (または換算で同等量) <sup>i</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 必要に応じて急速輸液</li> <li>● 2 回の急速輸液と IL-6 阻害療法後の持続性難治性の低血圧: 昇圧薬を開始し、集中治療室 (ICU) 入室を考慮し、心エコー検査を考慮し、別の方法での血行動態モニタリングを開始する。</li> <li>● IL-6 阻害療法の開始後 24 時間以内に改善がみられなければグレード 3 に従って管理</li> <li>● 臓器毒性に対する対症療法</li> </ul>
<b>グレード 3</b> 発熱に加えて、昇圧薬 1 剤±バソプレシンを必要とする低血圧もしくは高流量カニューレ <sup>g</sup> 、フェイスマスク、リザーバーマスクまたはベンチュリーマスクを必要とする低酸素症を認める	24 時間で最大量に到達しない場合は、グレード 2 に準じて IL-6 阻害療法 <sup>h</sup>	デキサメタゾン 10mg を 6 時間毎に静注 (または換算で同等量) <sup>i</sup> 。難治性の場合はグレード 4 として管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICU 入室、心エコー検査、血行動態モニタリング</li> <li>● 酸素投与</li> <li>● 必要に応じて急速輸液および昇圧薬</li> <li>● 臓器毒性に対する対症療法</li> </ul>
<b>グレード 4</b> 発熱に加えて、複数の昇圧薬 (バソプレシン以外) を必要とする低血圧もしくは陽圧 (例えば、CPAP、BiPAP、挿管および人工呼吸器) を必要とする低酸素症を認める	24 時間で最大量に到達しない場合は、グレード 2 に準じて IL-6 阻害療法 <sup>h</sup>	デキサメタゾン 10mg を 6 時間毎に静注 (または換算で同等量) <sup>i</sup> 。難治性の場合はメチルプレドニゾロン 1000mg/日 の静注を考慮 <sup>k</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICU 管理および血行動態モニタリング</li> <li>● 必要に応じて人工呼吸器</li> <li>● 必要に応じて急速輸液および昇圧薬</li> <li>● 臓器毒性に対する対症療法</li> </ul>

脚注は次頁を参照

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

脚注

- <sup>c</sup> CRS発症中のHLH/MASについては、ステロイドを追加した上でCRSとして扱うこと。症状が48時間以内に改善しない場合は、神経毒性に対するエトピシドの投与とシタラビンの髄腔内投与を考慮すること。
- <sup>d</sup> Elsevierの許諾を得て掲載：Lee DW, Santomaso BD, Locke, FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;18:31691-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>. この文献は[Creative Commons Attribution-NonCommercial- No Derivatives License \(CC BY NC ND\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) に基づき公表されている。
- <sup>e</sup> 臓器毒性に対しては徹底的な精査と適切な管理を行うべきである。
- <sup>f</sup> CRSのグレードは、ほかに考えられる原因がない低血圧または低酸素症のうち、より重症度の高い事象によって決定される。例えば、体温が39.5°Cで、1剤の昇圧薬を必要とする低血圧があり、かつ低流量鼻カニューレを必要とする低酸素症がある患者は、グレード3のCRSに分類される。
- <sup>g</sup> 低流量鼻カニューレは、酸素投与量が6L/min以下の場合と定義される。低流量にはblow-by法による酸素投与も含まれるが、これは小児でときに用いられる方法である。高流量鼻カニューレは、酸素投与量が6L/minを超える場合と定義される。
- <sup>h</sup> 毎回の投与後に、次の投与の必要性を評価すること。
- <sup>i</sup> CRSおよび/または神経毒性の治療を目的としてステロイドを投与する患者では、抗真菌薬の予防投与を強く考慮すべきである。
- <sup>j</sup> 同等の用量で別のステロイドを考慮してもよい。
- <sup>k</sup> 例えば、メチルプレドニゾン1000mg/日を3日間静注、その後12時間毎に250mgを2日間、さらに12時間毎に60mgを2日間へと速やかに漸減する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

CAR-T細胞関連毒性のグレード分類

Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment Tool<sup>d</sup>

- 見当識：年、月、都市、病院に関する見当識がある：4点
- 呼称：3つの物の名称を言うことができる（例えば、時計、ペン、ボタンで得点）：3点
- 指示に従う：簡単な指示に従うことができる（例えば、「指を2本立ててください」または「目を閉じて舌を出してください」）：1点
- 筆記：標準的な文を書くことができる（例えば、「私たちの国の国鳥はハクトウワシです」）：1点
- 注意：100から10ずつ引いた数を数えることができる：1点

ICEのスコア分類

- 7～9点、グレード1
- 3～6点、グレード2
- 0～2点、グレード3
- 覚醒不能でICEの評価ができないことに起因する0点、グレード4

ASBMT Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Consensus Grading for Adults<sup>d</sup>

ICANSのグレードは他の原因に起因しない最も重度の事象（ICEスコア、意識レベル、痙攣発作、運動の所見、頭蓋内圧亢進/脳浮腫）により決定され、例えば、ICEスコアが3で全身痙攣がみられる患者はICANSではグレード3に分類される。

神経毒性領域 <sup>l</sup>	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
ICEスコア <sup>m</sup>	7～9	3～6	0～2	0（患者が覚醒不能でICEを実施できない）
意識レベルの抑制 <sup>n</sup>	自然に覚醒する	声に反応して覚醒する	触覚刺激に対して覚醒する	覚醒不能もしくは覚醒のために激しいまたは繰り返しの触覚刺激が必要 昏迷または昏睡
痙攣発作	該当なし	該当なし	臨床的な局所または全身の急速に消失する痙攣発作もしくは介入により消失する脳波検査上の非痙攣性てんかん発作	生命を脅かす長期の痙攣発作（5分を超える）；もしくは繰り返し発生して発作間でベースラインに戻らない臨床的または電気的な痙攣発作
運動の所見	該当なし	該当なし	N/A	不全片麻痺や対麻痺などの深部かつ局所の筋力低下
頭蓋内圧亢進/ 脳浮腫	該当なし	該当なし	脳画像検査上の限局性/局所の浮腫 <sup>o</sup>	脳画像検査上のびまん性脳浮腫、除脳硬直または除皮質硬直、もしくは第6脳神経麻痺、もしくは乳頭浮腫、もしくはCushing三徴

<sup>d</sup> Elsevierの許諾を得て掲載：Lee DW, Santomaso BD, Locke, FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;18:31691-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>. この文獻はCreative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND) に基づき公表されている。

<sup>l</sup> 頭痛、振戦、ミオクローヌス、羽ばたき振戦、幻覚など、その他の徴候・症状が生じることもあり、それらは免疫エフェクター細胞動員療法に起因する可能性がある。これらはグレード分類のスケールには含まれていないが、慎重な注意およびこれらを標的とした治療が必要になることがある。

ICEスコアが0の患者は、覚醒し全失語がみられる場合にICANSではグレード3に分類されるが、ICEスコアが0の患者が覚醒しない場合はICANSではグレード4に分類される。

<sup>n</sup> 意識レベルの抑制は別の原因（例えば、鎮静作用がある薬剤）に起因するとみなしてはならない。

<sup>o</sup> 頭蓋内出血は、浮腫を伴う場合も含めて神経毒性の特徴とはみなされておらず、ICANSのグレード分類からは除外されている。これについてはCTCAE v5.0に従ってグレード判定をしてもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

**CART-5の治療  
を参照**

CAR-T細胞関連神経毒性の治療

評価および支持療法の推奨（すべてのグレード）

- 認知機能評価および筋力低下の評価を含めた神経学的評価およびグレード判定を少なくとも1日2回
- グレード2以上の神経毒性に対して脳の造影および単純MRI（またはMRIが不可能な場合は脳CT）
- 神経毒性の最初の徴候がみられた時点で神経専門医へのコンサルテーション
- グレード2以上の神経毒性に対して発作活動を確認する脳波検査を実施
- 誤嚥の予防； 静注による水分補給
- 中枢神経系（CNS）を抑制する可能性がある薬剤の処方時には注意を払う（痙攣発作の予防/治療に必要な場合を除く）

グレード別の治療	CRSの合併なし	CRSが併存する場合の追加治療
グレード1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 支持療法</li> </ul>	トシリズマブ 8mg/kg を1時間かけて静注（1回当たり800mgを超えてはならない） <sup>q</sup> 。
グレード2 <sup>p</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 支持療法</li> <li>● デキサメタゾン 10mg を単回静注。6時間毎に繰り返すか、症状が悪化した場合はメチルプレドニゾン 1mg/kg、12時間毎の静注も可能</li> </ul>	グレード1に従ってIL-6阻害療法を行う <sup>q</sup> グレード2以上のCRSに関連する神経毒性の場合はICU入室を考慮
グレード3 <sup>p</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICU管理が推奨される。</li> <li>● デキサメタゾン 10mg を6時間毎に静注またはメチルプレドニゾン 1mg/kg を12時間毎に静注<sup>i</sup></li> <li>● 持続性のグレード3以上の神経毒性がみられる場合は、2~3日間隔での脳画像検査（CTまたはMRI）を考慮</li> </ul>	グレード1に従ってIL-6阻害療法を行う <sup>q</sup>
グレード4 <sup>p</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ICU管理、気道確保のための人工呼吸器を考慮</li> <li>● 高用量ステロイド<sup>l,k</sup></li> <li>● 持続性のグレード3以上の神経毒性がみられる場合は、2~3日間隔での脳画像検査（CTまたはMRI）を考慮</li> <li>● 痙攣性てんかん重積状態を各施設のガイドラインに従って治療</li> </ul>	グレード1に従ってIL-6阻害療法を行う <sup>q</sup>

<sup>i</sup> CRSおよび/または神経毒性の治療を目的としてステロイドを投与する患者では、抗真菌薬の予防投与を強く考慮すべきである。

<sup>k</sup> 例えば、メチルプレドニゾン1000mg/日を3日間静注、その後12時間毎に250mgを2日間、および12時間毎に60mgを2日間へと速やかに漸減すること。

<sup>p</sup> グレード3~4の神経毒性に対して診断を目的とする腰椎穿刺；グレード2の場合は考慮

<sup>q</sup> 輸液または酸素投与の増量に反応しない場合は、必要に応じて8時間毎にトシリズマブの投与を繰り返すこと。24時間で3回までに制限し、最大で合計4回までとする。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 考察

### NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

**カテゴリー1**：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2A**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2B**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

**カテゴリー3**：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

### NCCNの望ましさによるカテゴリー

**望ましい介入**：優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入

**その他の推奨される介入**：その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的低成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの

**特定の状況で有用**：その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

いずれの推奨も適切と考えられる。

## 目次

概要.....	MS-3	特別な患者集団における irAE の管理 .....	MS-13
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法.....	MS-3	irAE の既往がある患者および自己免疫疾患を合併している患者 ...	MS-13
がんにおける免疫系の役割.....	MS-3	臓器移植レシピエント .....	MS-15
がん免疫療法の進化 .....	MS-4	特定の irAE の管理.....	MS-15
免疫チェックポイント阻害薬 .....	MS-5	Infusion reaction .....	MS-16
作用機序 .....	MS-5	皮膚毒性 .....	MS-16
CTLA-4 阻害薬 .....	MS-5	消化管毒性 .....	MS-18
PD-1/PD-L1 阻害薬.....	MS-5	肝毒性 .....	MS-19
ICI を介した免疫機能障害 .....	MS-6	脾毒性 .....	MS-20
irAE の発生率および有病率 .....	MS-6	内分泌毒性 .....	MS-21
単剤療法 .....	MS-7	肺毒性 .....	MS-24
多剤併用療法 .....	MS-8	腎毒性 .....	MS-26
ICI 療法に関連した致死的な irAE .....	MS-9	眼毒性 .....	MS-27
治療効果のバイオマーカーとしての irAE .....	MS-9	神経毒性 .....	MS-27
ICI 関連毒性の管理.....	MS-10	心血管毒性 .....	MS-30
免疫抑制療法の一般原則 .....	MS-10	筋骨格毒性 .....	MS-31
免疫調節薬 .....	MS-11	CAR-T 細胞療法 .....	MS-33
免疫抑制薬投与中の患者に関する考慮点 .....	MS-12	参考文献.....	MS-34
免疫抑制薬が免疫療法の効果に及ぼす影響 .....	MS-12		

## 概要

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドラインの目的は、がん免疫療法に起因する免疫関連有害事象（immune-related adverse event : irAE）の管理に関する指針を提示することにある。

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドライン委員会は、NCCN 加盟施設および ASCO 代表者で構成される集学的組織であり、幅広い病変部位を専門とする腫瘍内科医および造血器腫瘍医に加えて、皮膚科学、消化器学、神経腫瘍学、腎臓病学、救急医療、循環器学、腫瘍看護学、そして患者擁護団体、以上の各分野の専門家で構成されている。当 NCCN 委員会の代表者のうち数名は Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) に所属している。本 NCCN ガイドラインの初版は ASCO および SITC が公表している推奨に概ね沿って策定された<sup>1,2</sup>。

2018 年に発行された本ガイドラインの初版では、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）療法に関連する毒性の管理に焦点が置かれた。2019 年に本 NCCN ガイドラインは拡張され、キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞療法に関連する毒性の管理が対象に含められた。本ガイドラインは当委員会メンバーの協働により、各自の臨床経験と入手可能な科学的エビデンスに基づいて少なくとも年 1 回の頻度で更新される。

## 文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 免疫療法関連毒性管理ガイドライン®の初版の策定に先立ち、がん患者における ICI 関連毒性に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献がインデックス化されているため選択した。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに

絞り込み、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、NCCN ガイドライン更新会議の中で当委員会がレビュー対象として特定した PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) で閲覧することができる。

## がんにおける免疫系の役割

免疫系とがん細胞の間では動的な相互作用が生じるが、これにより免疫細胞はがん細胞に生じた遺伝子および細胞レベルの異常を検出することができる。免疫系エフェクターの活性化と機能を綿密に調節するために、様々な機構が存在している。しかしながら、悪性細胞も免疫細胞の活性を調節することが可能であり、免疫系による認識と駆除を回避することができる。この節では、免疫系と腫瘍の間の関係のほか、免疫療法がどのようにして免疫系のエフェクター細胞を標的にし、抗腫瘍応答を活性化して増強するかについて簡潔な概要を示す。

免疫監視（immunosurveillance）とは、免疫系が体内の異物としての病原体または異常細胞（すなわち前がん細胞やがん性）をスクリーニングして認識し、それらに対して応答するプロセスを指す。がん免疫監視の理論は、がんと免疫系の相互作用をいくつかの相、すなわち排除相、平衡相、逃避相に細分するがん免疫編集（immunoediting）という、より大きな概念の中に組み込まれている。排除相（elimination phase）では、免疫原性を有する腫瘍に対する強い免疫応答によって、腫瘍細胞の排除が成立する。免疫系が腫瘍を完全に排除できないと、平衡相

(equilibrium phase) となり、この相では腫瘍が進行または転移することなく存在し続ける。平衡相が長期間続くと、抗腫瘍免疫応答に抵抗したりこれを回避したりするように変異した細胞が選択される可能性がある。この段階は逃避相 (escape phase) と呼ばれ、腫瘍細胞が抗腫瘍免疫応答から「逃避」することにより、腫瘍の増殖と悪性化に至る<sup>3-7</sup>。

免疫系を阻害する病態や事象により、がん細胞が免疫監視から逃避できる事態につながる可能性がある<sup>4,8,9</sup>。がん細胞が免疫監視から逃れて増殖を始めると、その遺伝子および表現型の可塑性により、腫瘍は免疫系を逃れ、妨げ、さらには利用することさえ可能にする更なる機構を獲得できるようになる<sup>4,8,9</sup>。

免疫系には、がん細胞に対する応答として免疫エフェクター細胞を動員する能力がある。免疫療法は、免疫細胞の活性化に関与する分子を調節することにより、免疫系を利用して腫瘍を攻撃し破壊する。そうすることで、免疫療法は抗腫瘍免疫応答を活性化または再活性化し、がん細胞および腫瘍が利用する免疫回避すなわち「逃避」を克服すること、ないしはその裏をかくことを目指す。

## がん免疫療法の進化

がんに対する免疫療法の最初のアプローチは、サイトカインなど免疫細胞の活性を調節する役割を担う分子を標的にすることによって、免疫系の抗腫瘍応答を増強することに焦点が置いたものである。旧世代のがん免疫療法の例としては、インターロイキン 2 (IL-2) やインターフェロン (IFN)  $\alpha$ 2b などがあり、これらは黒色腫や腎細胞癌 (RCC) などの悪性腫瘍の治療に用いられてきた。しかしながら、治療指数が低く、至適な有効性が得られないことから、これらの薬剤の使用経験や診療にもたらす影響は限定的である<sup>10,11</sup>。多発性骨髄腫の治療に用い

られる免疫調節薬のレナリドミドとポマリドミドもまた、旧世代のがん免疫療法のアプローチの1つである<sup>12,13</sup>。これらの薬剤の作用機序は複雑であるが、結果として T 細胞および NK (ナチュラルキラー) 細胞の共刺激、IL-2 および IFN $\gamma$  の産生亢進、IL-6 および腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$  の減少などの作用をもたらす<sup>12-14</sup>。しかしながら近年になり、過去 8 年間に承認された新世代のがん免疫療法によって、がん医療の展望は劇的な変貌を遂げている。

最近 FDA の承認を受けた注目すべき新たな治療として、ICI や CAR-T 細胞療法などがある。ICI は免疫細胞の「チェックポイント」、例えば PD-1 (programmed cell death-1; 例、ニボルマブ、ペムブロリズマブ<sup>15,16</sup>) や PD-L1 (programmed cell death ligand 1; 例、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ<sup>17-19</sup>)、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; 例、イピリムマブ<sup>20</sup>、トメレリムマブ [研究段階]) などを標的とする新規の薬剤クラスである。ICI の適応は劇的に拡大され、現在では肺癌 (非小細胞癌および小細胞癌)、頭頸部癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、卵巣癌、肝癌のほか、黒色腫、ホジキンリンパ腫、メルケル細胞癌、DNA ミスマッチ修復機構に異常がある腫瘍が含まれている。また ICI の適応は、当初は既治療の進行例であったのが、より早期の治療段階へと移行している<sup>15</sup>。

CAR-T 細胞療法は、がん免疫療法に加えて新たに導入された最新の選択肢である。現在のアプローチは、自己 T 細胞に CD-19 を標的とする遺伝子操作を加えることで、患者の免疫系に腫瘍細胞を認識させて殺傷するというものである。現在承認されている CAR-T 細胞療法としては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対するアキシカブタジン シロルーセル (axicabtagene ciloleucel) や前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (ALL) および DLBCL に対するチサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel) などがある<sup>21,22</sup>。

## 免疫チェックポイント阻害薬

現時点で最も高い有効性を示している免疫療法の一部は、がんが免疫活性を低下させるために利用する免疫チェックポイントを標的とするものである。この節では、ICIの作用機序を概説するとともに、ICIを介した免疫機能障害に関する情報について考察する。ICIの有効性データの考察については、[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) の該当する部位別のNCCNがん治療ガイドラインを参照のこと。

### 作用機序

T細胞の活性化は、抗腫瘍免疫における必須要素の1つで、複数の機序を介した共刺激を必要とする。抗原特異的T細胞受容体(TCR)が抗原提示細胞表面の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)に結合するには、共刺激シグナルが不可欠である。CD28は、T細胞上に発現する十分に特徴が明らかにされた共刺激分子である。T細胞の増殖と完全な活性化のためには、APC表面の共刺激分子B7ファミリー(CD80 [B7-1] または CD86 [B7-2])とCD28との十分な結合が必要である。IL-2などの増殖因子が存在することで、T細胞の分化と生存が促進される<sup>23,24</sup>。

免疫が拮抗されることなく活性化すると、組織損傷につながる複数の機構が誘導される可能性があるため、免疫系は免疫応答を制御ないし抑制する複雑な自己調節機構を獲得するように進化した。この免疫寛容(immunologic tolerance)という機構は、制御性免疫細胞や免疫抑制性のサイトカインおよびケモカイン、免疫チェックポイントのシグナル伝達など、様々な機序を介して維持されている。CTLA-4やPD-1などの免疫チェックポイント蛋白は、T細胞活性を調節するために免疫細胞により綿密に制御されている。これらの受容体分子は、内因性リガンドが結合するとT細胞活性化を抑制するシグナル伝達カスケードを惹起し、免疫応答を制限する。がん細胞は免疫チェックポイントを利用して免疫系からの認識を回避するなど、免疫寛容のための様々な機構を巧みに利用している。抗体製剤は、これらの受容体と結合して受

容体-リガンド相互作用を阻害することでT細胞活性化の抑制を解除するように設計されている。そうすることで、腫瘍細胞と腫瘍浸潤T細胞との抑制的な相互作用が阻害され、T細胞寛容が逆転する。このプロセスによって免疫応答の「ブレーキを解放する」ことにより、免疫系は抗腫瘍応答を惹起するよう促される<sup>25-34</sup>。

### CTLA-4 阻害薬

CTLA-4はCD4陽性(ヘルパー)T細胞、CD8陽性(細胞傷害性)T細胞および制御性T細胞(Treg)に発現する。CTLA-4は、典型的にはリンパ節内で生じるT細胞活性化のプライミング相において早期の抑制シグナルとして機能する。細胞表面でのCTLA-4の発現は、TCRの活性化や特定のサイトカインなど、いくつかの因子によって亢進するように調節される。初期の研究によって、CTLA-4はAPC表面の共刺激分子B7ファミリー(すなわちCD80およびCD86)と高い親和性で結合することにより、T細胞活性を負に制御する因子として同定された。CTLA-4はAPC表面の共刺激分子への競合的結合でCD28に勝るため、IL-2の産生とT細胞の増殖および生存を減弱させることで、このT細胞活性化機構のブレーキとして機能する。CD28/B7とCD28/CTLA-4を介したシグナル伝達の相対的強度によって、T細胞が活性化されるか不応答化(アネルギー)されるかが決まる<sup>23,24,35-38</sup>。後の研究により、抗腫瘍応答におけるCTLA-4阻害の潜在的役割が明らかにされた<sup>39</sup>。CTLA-4阻害薬により、活性化して増殖するエフェクターT細胞のクローンが増加する一方、Tregの免疫抑制活性が低下する<sup>24,40,41</sup>。

### PD-1/PD-L1 阻害薬

受容体であるPD-1はT細胞、B細胞、NK細胞など様々な免疫細胞の表面に存在する。そのリガンドであるPD-L1とPD-L2は発現組織に差がみられる。PD-L1は腫瘍細胞を含む様々な組織に発現する一方、PD-L2の発現は主に造血細胞に限られる。PD-1シグナルは、主に末梢組織中に存在するすでに活性化されたT細胞の抑制を介して、エフェクター

相で抑制作用を発揮する。また、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL-2 の産生低下を介してT細胞の増殖を抑制する。腫瘍細胞のアポトーシスが阻害されることに加え、PD-1 と PD-L1/2 の相互作用によって、T 細胞の機能が進行性に失われ（例えばT細胞の疲弊）、エフェクターT細胞から免疫抑制能を有するTreg細胞への変化が促される<sup>24,42-47</sup>。抗腫瘍応答におけるPD-1 シグナルの役割が研究から示唆されている<sup>48</sup>。PD-1/PD-L1 の相互作用を阻害することで、静止状態の抗腫瘍T細胞など、長期の抗原曝露で疲弊したT細胞が再活性化する可能性がある<sup>24,43,49</sup>。

## ICI を介した免疫機能障害

ICI による免疫療法における薬力学と薬物動態は、細胞傷害性薬剤による化学療法や分子標的療法でのそれとは大きく異なる<sup>50</sup>。同様に、臨床像こそときに類似するものの、CTLA-4 阻害薬や PD-1/PD-L1 阻害薬の毒性プロファイルも従来のがん治療でみられるものとは明確に異なる<sup>51-57</sup>。従来の細胞傷害性薬剤による化学療法では嘔吐や骨髄抑制が急性発症する機会が多いのに対し、irAE は発症までの期間が比較的長く、炎症性または自己免疫性の性質を帯びる傾向がある<sup>58-61</sup>。

ICI に関連する irAE の病態生理はまだ十分に解明されていないが、自己免疫疾患における免疫チェックポイント経路の役割に関する知見が手がかりになる。多くの自己免疫疾患には、T 細胞寛容の破綻と免疫エフェクター細胞の無秩序な活性化が関与する。免疫チェックポイント蛋白をコードする遺伝子の変異に自己免疫疾患との関連が指摘されている。CTLA-4 および PD-1 の多型には、セリアック病、糖尿病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、自己免疫性甲状腺疾患などのヒト自己免疫疾患との関連が報告されている。免疫チェックポイントの阻害に関連する irAE のスペクトラムは、CTLA-4 および PD-1 をコードする遺伝子の変異の結果としてみられる表現型と対応しており、様々なICIの間で大きな重複がみられる<sup>62-65</sup>。

ICI に関連した irAE の正確な病態生理は現時点で不明である。トランス

レーショナルリサーチから、irAE が自己反応性 T 細胞、自己抗体、炎症性サイトカイン（インターロイキン 17 など）の特定の組合せに起因することを示すエビデンスがいくつか得られている<sup>64,66</sup>。考えられる機序の1つが、腫瘍細胞と正常組織の両方に存在する抗原を標的とするT細胞活性である<sup>67,68</sup>。T細胞活性化の下流で起きる作用として炎症性サイトカインの濃度が上昇する結果、それ以外では正常な組織に炎症が起きる可能性がある<sup>69-72</sup>。さらに、免疫チェックポイント抗体が正常組織に発現している標的（例えば、下垂体に発現している CTLA）に直接結合することで、補体を介した炎症が生じる可能性もある<sup>73,74</sup>。最後に、免疫療法によって、すでに存在する自己反応性抗体の濃度が上昇する可能性もある<sup>75</sup>。

早期発症の irAE と晚期発症の irAE は、まだ解明されていない全く異なる機序に起因している可能性がある。早期に発生する頻度の高い典型的な irAE は、全身性の上皮の炎症を伴っていると考えられ、発疹、大腸炎および肺臓炎の形態でみられる。これらの irAE には、通常、正常組織内への好中球動員が伴う。晚期発症の irAE は頻度が低く、典型的には神経学的事象や下垂体炎などがある。これらは比較的限局した臓器特異的な反応となる傾向がある。個々のICIに関連する irAE の基礎にある特異的な機序を検討する研究が現在進められている。

## irAE の発生率および有病率

ICI 関連毒性の発生率と分布率については、まだ解明作業が続いている段階にあり、既存の報告値の多くはイピリムマブ、ペムブロリズマブおよびニボルマブの試験結果に基づいている。新薬について包括的な irAE データの収集と解析が進められている。irAE の性質と報告の一貫性ゆえに、報告された割合は各事象の実際の発生率を過小に推定している可能性が高い。ICI 単剤療法に伴うグレードを問わない irAE の発生率には薬剤間および試験間で大きく異なり、約 15%から約 90%までの幅がある<sup>1,76</sup>。免疫抑制療法と治療の中断ないし中止を必要とする重度

の irAE については、単剤療法で 0.5~13%と推定されている<sup>76</sup>。統合した試験データの解析により、43%の患者が有害事象を理由に多剤併用療法（ニボルマブ/イピリムマブ）を中止したことが明らかにされ、報告された中止理由としては消化管有害事象が最多であった<sup>77</sup>。ICI による免疫療法では、まれな有害事象が報告されており、それらについて経験豊富な施設で同定と研究が進められている。

### 単剤療法

#### CTLA-4

Bertrand らによる 2015 年のメタアナリシスにより、CTLA-4 阻害薬（イピリムマブ [n=1132] およびトメレリムマブ [n=133]）を評価した 22 の臨床試験の被験者計 1265 例から収集されたデータが検討され、全体での irAE の発生率はグレードを問わないもので 72%、高グレードのもので 24%と報告された<sup>78</sup>。最も頻度が高かった有害事象は皮膚および消化管の事象で、内分泌系および肝臓の事象が続いた。切除不能または転移性黒色腫患者を対象としたランダム化二重盲検第 III 相試験では、3mg/kg (n=362) または 10mg/kg (n=364) の用量でイピリムマブ投与を受けた患者の治療関連有害事象について用量依存的な影響が認められた<sup>79</sup>。3mg/kg 群および 10mg/kg 群で高グレードの irAE が報告された割合はそれぞれ 18%と 30%、治療関連死の報告数はそれぞれ 2 例と 4 例であった。下痢、大腸炎、肝酵素高値、下垂体炎など、多くみられた高グレードの有害事象は、いずれもイピリムマブの用量が高い群で頻度が高かった<sup>79</sup>。III 期黒色腫切除例に対する術後補助療法としてのイピリムマブ（10mg/kg）の使用は、有害事象の発生率上昇につながると考えられる。術後補助療法としてイピリムマブの投与を受けた患者の第 III 相データ（n=475）によれば、高グレードの irAE の発生率は 41.6%で、5 例（1.1%）が死に至った<sup>80,81</sup>。

#### PD-1/PD-L1

PD-1/PD-L1 阻害薬について、第 III 相試験の被験者について報告された

グレードを問わない irAE の全体での発生率は最大 30%であった<sup>1,82-84</sup>。現在のところ、PD-1/PD-L1 阻害薬に関連する高グレードの有害事象の発生率は、イピリムマブと比較して用量依存性がいくぶん低く、病変部位によって異なると考えられる<sup>76</sup>。PD-1/PD-L1 阻害薬に関する最近のメタアナリシスでは、グレードを問わない irAE および重度の irAE が発生した患者の割合はそれぞれ 26.8%と 6.1%であった<sup>85</sup>。高グレードの irAE の発生率はペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブで 5~8%と同程度であった<sup>85</sup>。

De Velasco らは最近、単剤療法を受けた患者計 6528 例（アテゾリズマブ 751 例、イピリムマブ 721 例、ニボルマブ 1534 例、ペムブロリズマブ 1522 例）とプラセボ群および対照群（化学療法薬または生物製剤による標準治療）の患者計 4926 例を対象とした 21 のランダム化第 II/III 相試験（実施時期は 1996 年から 2016 年まで）のメタアナリシスにおいて、ICI に関連した irAE で多くみられた事象の発生率を報告した<sup>86</sup>。この臨床試験データでは頻度の低い irAE の検出と報告が一貫していなかったため、このメタアナリシスでの検討対象は、頻度の高い irAE のうち明確に確認された 5 つ事象、すなわち大腸炎、肝毒性（AST 上昇）、発疹、甲状腺機能低下症および肺臓炎に限定された。対照群と比較したとき、ICI 投与群ではグレードを問わない免疫関連の大腸炎、AST 上昇、発疹、甲状腺機能低下症および肺臓炎のリスクが高かった。このコホートでは、ICI 全体でみたときのグレード 3/4 の事象の発生率は大腸炎で 1.5%、肝毒性で 1.5%、発疹で 1.1%、甲状腺機能低下症で 0.3%、肺臓炎で 1.1%であった。イピリムマブの投与を受けた患者では PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を受けた患者と比較して、高グレードの大腸炎および発疹の頻度が有意に高かった<sup>86</sup>。同じデータを用いて Kumar らが行った別のレビューでは、様々なクラスの ICI における特定の irAE の発生リスクについても比較された<sup>76</sup>。イピリムマブに大腸炎、掻痒、発疹および下垂体炎の発生率上昇との関連が認められた一方、PD-1/PD-L1 阻害薬の投与は白斑（典型的には黒色腫患者にみられた）、甲状腺機能障害、肝毒性および

肺臓炎の発生リスクが高かった<sup>76</sup>。

De Velasco らは、特定の irAE が発生するリスクをがん種別（黒色腫、肺癌、その他）で比較し、全グレードまたは高グレードの irAE について有意差が認められないことを報告した<sup>86</sup>。Khoja らも 2003~2015 年の 48 試験の患者計 6869 例を対象として（おそらく De Velasco の研究と患者集団が大きく重複している）、ICI の種類別およびがん種別に irAE に関する系統的レビューを行った<sup>87</sup>。大半の知見は類似していたが、Khoja らの知見は PD-1 阻害薬による治療を受けた患者における組織型別の irAE 発生率の解析において先の知見と若干異なっていた。黒色腫患者では、非小細胞肺癌患者と比較して消化管および皮膚の irAE の発生率は高かったが、肺臓炎の発生率は低かったことが明らかにされた。また黒色腫患者では、RCC 患者と比較して関節炎および筋痛の頻度が高かったが、肺臓炎および呼吸困難の頻度は RCC 患者の方が高かった。ただし、疾患の種類別にみた irAE の発生率の比較では、喫煙歴や年齢などの患者因子による調整がなされていなかった。CTLA-4 阻害薬については、入手可能なデータの大半が黒色腫患者のものであるため、同様の比較は不可能であった<sup>87</sup>。

PD-L1 阻害薬の安全性データはまだ十分に成熟しておらず、データ収集が現在も続けられている。主に非小細胞肺癌患者に関する公表済みデータから、PD-1 阻害薬と PD-L1 阻害薬における irAE の発生率が算出され比較された。2018 年のメタアナリシスにより、2013 年から 2016 年までに実施された 23 研究から収集された PD-1 阻害薬と PD-L1 阻害薬の毒性プロファイルに関するデータ（PD-1 : n=3284 ; PD-L1 : n=2460）が比較された<sup>88</sup>。有意に近い傾向として、PD-1 阻害薬では PD-L1 阻害薬より irAE の頻度が高かったことが明らかにされた（16% vs 11% ;  $P=0.07$ ）。しかしながら、重度の irAE の発生率については、PD-L1 阻害薬と PD-1 阻害薬の間で有意差は認められなかった（5% vs 3%、 $P=0.4$ ）。肺臓炎の発生頻度は PD-1 阻害薬の方が 2 倍高く（4%

vs 2% ;  $P=0.01$ ）、甲状腺機能低下症も PD-1 阻害薬の方が多かった（6.7% vs 4.2% ;  $P=0.07$ ）<sup>88</sup>。2017 年に行われた PD-1 阻害薬（12 試験、n=3232）および PD-L1 阻害薬（7 試験、n=1806）投与に伴う肺臓炎発生率に関するデータのメタアナリシスでも、同様の知見が報告された<sup>89</sup>。PD-1 阻害薬と PD-L1 阻害薬の比較で、グレードを問わない肺臓炎の発生率は 3.6%対 1.3%（ $P=0.001$ ）、高グレードの肺臓炎では 1.1%対 0.4%（ $P=0.02$ ）であった<sup>89</sup>。

### 多剤併用療法

現在、ICI を別の ICI、化学療法薬または分子標的薬と併用するレジメンが数多くの研究で検討されている。多剤併用レジメンにより有効性の向上が得られる可能性がある一方、ICI ベースの多剤併用レジメンでは概して ICI の単剤療法より強い毒性がみられる。PD-1 阻害薬と CTLA-4 阻害薬の併用は PD-1 阻害薬単独と比較して irAE の発生頻度がかなり多く、高グレードの事象が報告された患者の割合は PD-1 阻害薬の単剤療法では 10~20%であるのに対し、併用療法では 55~60%であった<sup>90-92</sup>。多剤併用療法によって臨床的な安全性および忍容性にどの程度の問題が生じるか、またそれらの問題によってがん治療としての有用性が制限されるか否かについて検討が始まっている<sup>93-96</sup>。

現在 FDA が承認している ICI 併用療法のレジメンは、進行黒色腫、RCC またはマイクロサテライト不安定性陽性腫瘍に対するニボルマブ + イピリムマブのみである<sup>16,20</sup>。進行黒色腫において、ニボルマブ + イピリムマブはイピリムマブ単剤療法と比較して生存期間を延長した<sup>92,97</sup>。ニボルマブ + イピリムマブとイピリムマブ単剤とニボルマブ単剤（n=945、1 : 1 : 1 の比率で割付け）を比較したランダム化第 III 相試験（CheckMate 067 試験）において、治療関連有害事象の発生率は多剤併用療法で 96%、単剤療法で 86%であった。ICI 併用療法群のみで発現した毒性はなかったが、多剤併用療法では高グレードの irAE の発生率（59%）がニボルマブ単剤（21%）とイピリムマブ単剤（28%）での発

生率の2倍以上であった。グレードを問わず治療関連有害事象を理由に治療を中止した被験者の割合は、併用療法群、ニボルマブ群、イピリムマブ群でそれぞれ39%、12%、16%であった。予備的な知見として、3年生存率が67%であったことから、irAEを理由とする早期中止（投与回数中央値は3回）は生存期間延長効果の低下につながらない可能性が示唆された<sup>92</sup>。

KEYNOTE-029試験により、低用量のイピリムマブと併用するときの標準用量のペムブロリズマブの忍容性が規定用量のICI併用療法と比べて良好か否かを確かめる検討が開始された<sup>98</sup>。用量を調節したニボルマブ+イピリムマブのレジメンについても、非小細胞肺癌および小細胞肺癌を対象として検討中であり<sup>99,100</sup>、NCCN小細胞肺癌ガイドラインではニボルマブ+イピリムマブが推奨されている。

別の分子標的薬または化学療法薬を併用したICI療法の初期の検討における安全性データも公表されている<sup>101-103</sup>。放射線療法と併用した免疫チェックポイント阻害薬も検討されている<sup>104,105</sup>。

### ICI療法に関連した致死的なirAE

最近発表された系統的レビューとメタアナリシスにより、多数の情報源から収集したデータを用いて、ICI療法による致死的なirAEが検討された<sup>91</sup>。112の公表された試験（n=19,217）から収集されたデータのメタアナリシスにより、致死的なirAEの発生率が薬剤別に比較された。報告された致死的なirAEの発生率は、PD-1阻害薬（0.36%）とPD-L1阻害薬（0.38%）では同程度であり、CTLA-4阻害薬の単剤療法（1.08%）とPD-1/PD-L1阻害薬+CTLA-4阻害薬の多剤併用レジメン（1.23%）ではそれより有意に高かった。イピリムマブ単剤療法については、用量3mg/kgの方が10mg/kgより致死的なirAEの発生頻度が有意に低かった。しかしながら、PD-1阻害薬と併用した場合は、イピリムマブの用量が1mg/kgの場合と3mg/kgの場合で致死的なirAEの発生率に有意差は認められなかった<sup>91</sup>。

WHOの医薬品安全性監視データベースで報告されたICIに関連した致死的なirAE 613例の検討により、特定のICIが異なる種類の致死的なirAEと関連することが明らかにされた<sup>91</sup>。イピリムマブ単剤療法に伴う致死的なirAEは大半が大腸炎によるもので（70%）、肝炎または肺臓炎に関連した死亡の割合は低かった。しかしながら、PD-1/PD-L1阻害療法に伴う致死的なirAEは肺臓炎（35%）、肝炎（22%）、大腸炎（17%）、神経学的事象（15%）、心筋炎（8%）と、より幅広く分布していた。多剤併用レジメン（イピリムマブ+PD-1/PD-L1阻害薬）で報告された致死的なirAEのうち、最も頻度が高かったものは大腸炎（37%）で、心筋炎（25%）、肝炎（22%）、肺臓炎（14%）、筋炎（13%）がそれに続いた。irAEの種類別に死亡率を評価した場合、心筋炎が最も死亡リスクが高かった（131例中52例、39.7%）。肝炎、肺臓炎、腎炎または神経学的事象がみられた患者の死亡率は10~17%であった一方、下垂体炎、副腎不全および大腸炎の症例で死に至ったと証明された割合は5%以下であった<sup>91</sup>。

最後に、医薬品安全性監視の症例報告と後ろ向きの多施設共同データのレビューを併用して、致死的なirAEの時間的パターンが検討された<sup>91</sup>。最終的に死に至ったと証明されたirAEについて、症状が発生した時期は、イピリムマブまたはPD-1/PD-L1阻害薬による単剤療法の開始からは中央値で40日後、多剤併用レジメンの開始からは14.5日後であった。イピリムマブ単剤療法、PD-1/PD-L1阻害薬単剤療法、多剤併用療法の開始から死亡までの期間の中央値は、それぞれ64日、43日、35日であった<sup>91</sup>。

### 治療効果のバイオマーカーとしてのirAE

ICIによる特定のirAEの発生が治療効果や生存期間の改善と関連するかどうかを調べる検討が始まっている。irAEと治療成績に関する予備的知見の概要を以下に示す。潜在的なパターンを探索するために、この現象について更なる研究を実施する必要がある。

歴史的には、様々な免疫療法を受けた黒色腫患者において、皮膚の irAE を予後良好因子として採用することが提唱された<sup>106</sup>。後ろ向きのレビューにより、皮膚の irAE（特に白斑）にペムブロリズマブによる治療効果の改善との関連がみられることが示された<sup>107-109</sup>。ニボルマブの投与を受けた黒色腫患者において、発疹と白斑の両方に全生存期間（OS）の延長との関連が認められた<sup>110</sup>。消化管の irAE の発生と生存期間との潜在的な関係についても検討されている。327 例を対象とした後ろ向き解析により、消化管の irAE と OS の間に関連が認められ、下痢は OS の独立した予測因子で、この irAE の管理に免疫抑制療法を要したかどうかは無関係であった<sup>111</sup>。

ICI 療法を受けた 524 例の前向きコホートにおいて、リウマチ性の irAE が発生した患者では何の irAE も発生しなかった患者と比較して奏効率が高かった（85.7% vs 35.3%； $P < 0.0001$ ）<sup>112</sup>。さらに、初期のデータから、神経学的 irAE の発生と良好な反応との間に関連がある可能性が示唆されている。神経学的 irAE が発生した状況では、ICI の早期中止にもかかわらず、持続的な奏効が報告されている<sup>113</sup>。

しかしながら、転移性黒色腫に対してイピリムマブの投与を受けた患者 298 例を対象とした後ろ向きのレビューでは、グレードを問わない irAE の発生に OS または治療成功期間（TTF）との関連が認められなかった<sup>114</sup>。また irAE の管理を目的とした全身ステロイド療法にも、OS または TTF との関連は認められなかった。同様に、毒性を理由とする ICI の早期中止が抗腫瘍効果や安全性に与える影響についても検討がなされている。Schadendorf らは、患者がニボルマブ+イピリムマブ併用療法を受けたランダム化第 II/III 相試験からのデータを統合して検討を行った（ $n=409$ ）<sup>77</sup>。176 例で有害事象を理由として治療が中止され、うち 96 例は寛解導入期（高グレードの有害事象の大半がこの期間に発生していた）に治療を中止していた。全奏効率（ORR）は、寛解導入

期に有害事象を理由として治療を中止した群では 58.3%であったのに対し、治療を中止しなかった群では 50.2%であった。OS の中央値も同様であったが、両群とも未達であった<sup>77</sup>。

## ICI 関連毒性の管理

irAE の管理における主な側面としては、毒性の検出とグレードの判定、免疫抑制療法、ICI 投与の症例毎の調節などがある。免疫療法関連毒性の管理においては、症状の早期検出と迅速な介入が重要な目標となる。重大な irAE では、しばしば免疫療法の中断が必要になり、特定の irAE が重度で発生した状況では、その毒性と関連があるクラスの薬剤を完全に中止することになる。

## 免疫抑制療法の一般原則

高グレードの irAE の大半に対しては、ステロイドが治療の主な柱となる。重要な点として、irAE の治療を目的とするステロイドの短期使用によって抗腫瘍効果が減少する可能性は示されていない。irAE の再発を予防するために、ステロイド療法の適切な期間設定と注意深い漸減が重要となる。重度またはステロイド抵抗性の irAE に対しては、免疫抑制薬の追加が必要になることがある。ステロイドを投与しても 48～72 時間以内に反応がみられない重度の irAE に対しては、適切な専門医にコンサルトした上での追加の免疫抑制薬の開始が必要になる場合がある。ICI 関連毒性が発生した状況では、ステロイドとその他の免疫抑制薬に対する反応を評価するために綿密なモニタリングとフォローアップを行うべきである。

ステロイド以外の免疫抑制薬の使用に関する個別化した推奨が、個々の irAE に対する治療アルゴリズムおよび対応する考察の節に記載されている。内分泌系の irAE の一部は、免疫抑制療法の必要なくホルモン補充療法で治療できる場合がある。

### 免疫調節薬

本ガイドラインにおける irAE の管理を目的とする具体的な免疫調節薬の使用に関する推奨は、典型的には関連する器官系の自己免疫疾患の治療に関するエビデンスから外挿したものである。ステロイド抵抗性または重度の irAE の管理に頻用されるいくつかの免疫抑制薬について、以下で考察する。

TNF 阻害薬は、自己免疫疾患における TNF の炎症作用を阻害する目的で広く用いられる薬剤クラスである<sup>115</sup>。インフリキシマブは、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、乾癬などの様々な自己免疫疾患の治療に用いられる抗 TNF- $\alpha$  モノクローナル抗体である<sup>115-117</sup>。インフリキシマブは TNF $\alpha$  とその受容体の相互作用を遮断することにより、炎症性サイトカイン (IL-1、IL-6) の誘導を阻害し、免疫エフェクター (白血球、好中球、好酸球など) の活性を調節する<sup>117,118</sup>。インフリキシマブは、ICI 療法中に発生したステロイド抵抗性の irAE の治療に一般的に用いられるようになっている<sup>64,119</sup>。重度の irAE が発生し、ステロイド投与開始後 48~72 時間で反応がない患者に対しては、適切な専門医にコンサルトした上での TNF $\alpha$  阻害薬療法の早期 (72 時間時点) 開始が必要になる場合がある。irAE に対する TNF $\alpha$  阻害薬による治療期間は明確に定義されていないが、典型的には単回投与となる。TNF $\alpha$  阻害薬の 2 回目の投与が必要になる場合もあり、インフリキシマブの初回投与から 2 週間後に投与可能となる。TNF $\alpha$  阻害薬 (インフリキシマブなど) は、免疫関連の大腸炎および炎症性関節炎の管理において特に有効である。

ベドリズマブは、 $\alpha 4\beta 7$  インテグリンと結合して MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) との相互作用を遮断し、血管内皮から炎症が起きた消化管組織への T 細胞の遊走を阻害する、インテグリン阻害薬である。ベドリズマブは現在、潰瘍性大腸炎およびクローン病を原因とする消化管炎症を適応として使用されている<sup>120,121</sup>。ICI によ

る腸炎の治療としてのベドリズマブの使用が症例報告で記載されている<sup>121,122</sup>。ベドリズマブは、炎症が起きた消化管粘膜に対してより特異的な免疫抑制をもたらす可能性があり、したがって理論上は、全身性の免疫抑制を回避し、抗腫瘍免疫応答を維持できる。

ミコフェノール酸とその関連薬剤は、移植後の臓器拒絶反応 (腎臓、心臓、肝臓) を予防するために使用される免疫調節薬である。ミコフェノール酸 (MPA) または MPA のプロドラッグであるミコフェノール酸モフェチル (MMF) として使用される<sup>123,124</sup>。これらの薬剤には複数の免疫抑制作用があり、結果として B 細胞および T 細胞の増殖抑制、T 細胞のアポトーシス、ならびに樹状細胞および IL-1 の抑制が得られる<sup>125,126</sup>。また、自己免疫性の肝炎、筋炎、水疱症、間質性肺疾患、ループス腎炎など、様々な炎症性または自己免疫疾患におけるこれらミコフェノール酸製剤の臨床的有効性も公表済みの研究によって裏付けられている<sup>127-132</sup>。後ろ向き解析と症例報告では、肝臓、腎臓、膵臓、眼に生じたものを含むステロイド抵抗性の irAE の管理におけるミコフェノール酸の使用が報告されている<sup>90,133-136</sup>。

免疫グロブリン静注療法は、幅広い自己免疫疾患および慢性炎症性疾患の抑制を目的として用いられている<sup>137,138</sup>。健康な血液ドナーの血漿から抽出され、プールされた IgG 免疫グロブリンを静注用に調製した製剤を使用する。免疫グロブリン静注療法の免疫調節作用の機序は完全には解明されていないが、B リンパ球および T リンパ球の活性およびエフェクター機能を調節することで、抗原提示、病原性自己抗体、補体系およびサイトカインに影響を及ぼすことが知られている<sup>138-140</sup>。ギラン-バレー症候群 (GBS) や重症筋無力症、神経障害などの炎症性または自己免疫性の神経疾患のほか、リウマチ疾患、水疱症、免疫性の血液疾患など、数多くの病態に対する有効性が実証されている<sup>141,142</sup>。

血漿交換は、特定の自己免疫反応の発生時のように、免疫グロブリンなど血漿中の物質によって急性毒性が生じた際に適応となることがあ

る治療法である。血漿交換では血液の成分を体外で分離して血漿を除去した後、治療を目的として輸注により血漿を交換する。この処置が一次治療から適応となるのは重症筋無力症や GBS といった神経疾患などであるが、その他の様々な自己免疫疾患も適応となる<sup>143</sup>。初回の大量ステロイド投与で反応が限定的または無効であった神経学的 irAE に対する二次療法として、しばしば血漿交換（と免疫グロブリン静注療法）が適応となる<sup>144</sup>。しかしながら、重度の神経学的 irAE やしばしば急速に進行する神経学的 irAE に対する治療成功率は一貫していない<sup>144-146</sup>。

上記のほかに二次以降の免疫抑制療法で比較的まれに用いられる薬剤として、リツキシマブ、タクロリムス、トシリズマブ、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、抗リウマチ薬（例えば、サラゾスルファピリジン、レフルノミド）などがある。

### 免疫抑制薬投与中の患者に関する考慮点

免疫抑制療法を受けている患者には、追加で支持療法による対策が必要になる。全身ステロイド療法を長期間受ける患者では、高血糖、胃炎、細菌または真菌による日和見感染症、ならびに骨粗鬆症が生じる可能性がある<sup>147-152</sup>。当委員会は血糖モニタリングと様々な予防措置を推奨している。胃炎の発生リスクが高い患者（すなわち、非ステロイド系抗炎症薬 [NSAID] または抗凝固薬を使用している患者）には、ステロイド療法中にヒスタミン H2 受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬を投与することができる。抗菌薬および抗真菌薬の予防投与を考慮すること。プレドニゾン（注：原文に忠実にプレドニゾンとしたが、日本ではプレドニゾンの同一量が該当する。以下同）換算で 20mg/日以上のステロイド投与を 4 週間以上受けている患者では、pneumocystis jiroveci 肺炎 (PJP) の予防を考慮すべきであり、プレドニゾン換算で 20mg/日以上のステロイド投与を 6 週間以上受けている患者では真菌感染症に対する一般的な予防処置（すなわちフルコナゾール）を行う。

帯状疱疹の再活性化に対する予防を考慮すること。最後に、骨粗鬆症のリスクを低減するためのビタミン D およびカルシウムの補充が推奨される。

TNF $\alpha$  阻害療法は、ウイルス性肝炎などのウイルス感染症や結核が再活性化するリスクを高める可能性がある<sup>153-156</sup>。当委員会は TNF 阻害薬の投与に先立ち B 型および C 型肝炎の検査を行うよう推奨しており、キャリアに対しては免疫抑制療法の施行中とその後数ヵ月にわたってモニタリングを継続すべきである。さらに、インフリキシマブ療法の開始前には潜在性/活動性結核の検査が推奨され、分析法としては IFN $\gamma$  遊離試験が望ましい。しかしながら、急性かつ重度または難治性の irAE の管理では、結核検査のために TNF $\alpha$  阻害薬の開始を遅らせてはならない。

### 免疫抑制薬が免疫療法の効果に及ぼす影響

前向きデータは存在しないものの、後ろ向きのデータからは総じて、irAE の発生後に開始した免疫抑制療法により ICI の有効性が低下することはないと示唆されている。進行黒色腫に対してニボルマブの投与を受けた患者が計 576 例登録された 4 研究のプール解析の結果が最近公表された<sup>157</sup>。ニボルマブの投与回数で調整した場合、グレードを問わない irAE が発生した患者群の方が発生しなかった患者群より ORR が高かった。第 III 相試験の参加者 474 例のうち、114 例（24%）が irAE の管理として全身ステロイドの投与を受け、ステロイドが必要となった患者群と必要にならなかった患者群との間で ORR に有意差は認められなかった<sup>157</sup>。イピリムマブにより治療された転移性黒色腫患者 298 例を対象とした比較的古い後ろ向き解析でも、同様の知見が報告されている<sup>114</sup>。このコホートでは、103 例（35%）で irAE の管理のためにステロイド療法が必要となり、そのうち 29 例（10%）では消失しない症状に対処するために TNF $\alpha$  阻害療法も必要となった。OS および TTF に対して、irAE の発生やその管理を目的としたステロイド療法の必要性

による影響は認められなかった<sup>114</sup>。同じく、CheckMate 067 および 069 試験の一部としてニボルマブ+イピリムマブ併用療法を受けた患者計 409 例の統合集団において、irAE の管理のためにステロイド療法が必要となった患者群の ORR は、残りのコホートと比べて低くなかった<sup>77,158</sup>。

TNF 拮抗薬による免疫抑制療法が ICI 併用療法の効果に悪影響を及ぼしたか否かについても解析が行われている。CheckMate 067 および 069 試験のデータを用いた後ろ向き解析によれば、大腸炎の管理を目的としたインフリキシマブの使用によって抗腫瘍効果の動態や持続性が変化することはないようであった<sup>77</sup>。これらの試験からの統合データを用いた別の解析では、消化管の irAE が発生してステロイド療法±インフリキシマブの投与を受けた患者と irAE が発生して免疫抑制薬が投与されなかった患者との間で、生存期間に差は認められなかった<sup>158</sup>。

臨床試験で設定される除外基準のために、ICI 療法の前に投与された場合に免疫抑制薬が ICI の有効性に及ぼす影響はあまり検討されていない。最近の後ろ向きの研究では、PD-1/PD-L1 阻害薬による単剤療法を受けていた非小細胞肺癌患者 640 例のコホートから、ベースライン時にステロイド療法（プレドニゾン換算で 10mg/日以上）を受けていた患者 90 例が同定された。ベースライン時のステロイド療法に ICI 療法の成績不良との関連が認められ、これは ORR、無増悪生存期間（PFS）および OS の悪化によって示された<sup>159</sup>。ICI 療法の開始前または施行中、特に ICI 静注前のステロイドによる前投薬が関係する場合におけるステロイド投与の潜在的影響について解明を進めるために、更なる研究が必要である。

## 特別な患者集団における irAE の管理

### irAE の既往がある患者および自己免疫疾患を合併している患者

自己免疫疾患を合併している患者では、免疫を活性化させる薬剤の投

与による自己免疫の増悪が懸念される。同様に、過去に免疫療法の施行中に irAE が発生したことがある場合でも、ICI 療法には注意して臨む必要がある。このような集団は FDA による承認の根拠となった臨床試験から除外されていたため、自己免疫疾患の合併または irAE の既往がある患者における ICI の毒性に関するデータは一般的に不足している。比較的小規模な後ろ向き研究からの限られたデータによれば、これらの患者集団においても ICI は同程度に有効とみられ、奏効率は 20~40% である<sup>160-162</sup>。入手可能なデータによれば、この患者集団でみられる自己免疫疾患の増悪と irAE は大半がステロイドまたは追加の免疫抑制療法によって管理されているが、死に至る有害事象も報告されている<sup>163</sup>。安全性および毒性に関する予備的データを以下に記載する。

現時点で最大の症例集積研究において、進行黒色腫に自己免疫疾患（炎症性腸疾患 [n=6]、関節リウマチ [n=6]、乾癬 [n=5]、全身性エリテマトーデス [n=2]、多発性硬化症 [n=2]、自己免疫性甲状腺炎 [n=2] など）を合併した患者 30 例のコホートに対してイピリムマブ療法が施行された<sup>162</sup>。30 例中 13 例が疾患の管理のために免疫抑制療法を受けていた。イピリムマブの投与期間中に、27%の患者で自己免疫疾患の増悪がみられ、その典型的な形態は既存の症状の再発または増強であった。大半はステロイドの使用でうまく管理されたが、2 例ではインフリキシマブが必要とされた。10 例（33%）では、ベースライン時からある自己免疫疾患とは無関係と考えられる一般的な高グレードの irAE が発生した（そのうち皮膚に局限する乾癬の患者 1 例が大腸炎により死亡した）。3 例で自己免疫疾患の再燃と一般的な irAE が同時に発生し、ステロイドの大量投与が必要とされた。しかしながら、本コホートの患者の半数では irAE と自己免疫疾患の再燃のいずれもみられなかった<sup>162</sup>。

自己免疫疾患を合併した患者の進行黒色腫に対する PD-1 阻害薬の効果についても検討されている<sup>160,161</sup>。自己免疫疾患の既往がある 19 例の患

者集団において、PD-1 阻害療法により 42%で自己免疫の再燃が、16%で新たな irAE が発生した<sup>160</sup>。重大な自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、シェーグレン症候群、免疫性血小板減少性紫斑病、乾癬）を有する患者 52 例を対象とした別の研究では、38%で免疫抑制療法を要する自己免疫疾患の再燃がみられ、29%で新たな irAE が発生した<sup>161</sup>。興味深いことに、このコホートのうち消化管または神経系の自己免疫疾患を有する患者（n=11）では、再燃がみられなかった<sup>161</sup>。PD-1 阻害薬を評価した両研究とも、既存の自己免疫疾患の再燃の大半が免疫抑制療法と対症療法によって十分に管理された<sup>160,161</sup>。しかしながら、一方の研究では 10%の患者で新たな irAE の発生を理由に PD-1 阻害薬が中止された<sup>161</sup>。

同データのレビューでは、過去のイピリムマブ単剤療法または CTLA-4/PD-1 阻害薬併用療法の施行中に治療関連の irAE が発生した患者における黒色腫の治療を目的とする PD-1 阻害薬療法の影響も探索された<sup>160,161,164</sup>。Gutzmer らが報告したイピリムマブに関連した irAE の発生例 22 例では、PD-1 阻害薬による治療により 4.5%の患者で過去にみられた irAE が再燃した一方、23%では新たな irAE が発生していた。免疫抑制療法を要するイピリムマブに関連した irAE の既往がある 67 例を対象として別の研究では、3%の患者で再燃が報告され、34%で新たな irAE が発生した<sup>161</sup>。

過去に irAE を理由として ICI 併用療法を中止した 80 例のコホートにおいて、ニボルマブまたはペムブロリズマブによる単剤療法が再開された<sup>164</sup>。PD-1 阻害薬の再開により、14 例（18%）で同じ irAE が再発し、17 例（21%）で臨床的に重大な「別の」または新たな irAE が発生した。コホートの半数（n=40）でグレードを問わない irAE が発生し、18%（n=14）で高グレードの毒性が発生した。24 例（30%）が irAE を理由として PD-1 単剤療法を中止した。大腸炎および神経毒性は再発の可能性が最も低かった一方、肝炎、膵炎、腎炎および肺臓炎は再発の頻度

が高かった。症状を伴う下垂体炎および発疹の再発リスクは中程度と評価されたが、発疹と水疱症の再発および増悪による死亡が 1 例あった。PD-1 阻害薬の再投与中にみられた重度かつ別の irAE の発生率が比較的高かった（21%）ことから、著者らは 2 つの仮説を立てた。1 つ目は、ICI 併用療法による免疫のプライミングのために以降は毒性が発生しやすくなるという仮説であり、2 つ目は、多剤併用療法に関連した毒性に起因する irAE が遅れて発生していたという仮説である<sup>164</sup>。ICI 療法の安全性を解明するために、この集団や irAE の発生リスクが高い可能性があるその他の集団を対象とした更なる研究が必要である。

#### NCCN の推奨

既存の自己免疫疾患に対する免疫抑制療法の最適化と、適切な専門医との緊密な連携が推奨される。本ガイドラインでは、がん免疫療法の開始前にプレドニゾン換算で 10mg/日未満のステロイド投与が可能になる免疫抑制療法レジメンを目標として提唱している。しかしながら、自己免疫性の神経疾患または生命を脅かす自己免疫疾患を有する患者は、ICI による免疫療法のよい適応となる可能性は低い。さらに、免疫抑制薬を用いても自己免疫疾患が十分にコントロールされない患者や、疾患の管理のために高用量の免疫抑制薬が必要となる患者に対しては、ICI 療法は適切でない可能性がある。

過去に治療関連の irAE が発生した患者に対して ICI 療法の再開を考慮する際には、注意を払うべきである。重要な考慮点の 1 つは患者毎の抗腫瘍効果である。奏効例または安定例では、綿密なサーベイランスを継続し、腫瘍の増悪所見がみられた場合に ICI 療法を再開することが賢明となることがある。状況に応じて、再開前に臓器別の専門医にコンサルトすること。グレード 2 の irAE が発生した後の ICI 療法の再開については、一部の例外を除き、徴候と症状がグレード 1 以下に軽減すれば考慮できる。綿密なフォローアップを行い、再発した irAE の徴候・症状がないかモニタリングすること。ICI の再投与によって再び毒性が生じ

た場合は、そのクラスの ICI を完全に中止すること。

重度の irAE の大半（および中等度の irAE の一部）に対しては、通常は同クラスの免疫療法を完全に中止するのが特に必要である。例えば、イピリムマブを含むレジメンでグレード 3 または 4 の毒性が発生した場合には、以前の毒性がすべて完全に消失すれば、PD-1/PD-L1 阻害薬による単剤療法を考慮できるようになる。

### 臓器移植レシピエント

移植レシピエントにおける移植片拒絶反応の懸念から、この患者集団は ICI 療法の臨床試験の多くから除外されている<sup>165</sup>。臓器移植の既往がある患者における ICI 療法の安全性および有効性データは、少数の症例報告からの情報に限られている。腎移植または肝移植を受けた数例の患者において、イピリムマブの安全な使用が報告されている<sup>165-168</sup>。移植レシピエントにおける ICI の使用について検討した 12 の症例報告を対象とする 2017 年のレビューでは、CTLA-4/PD-1 阻害薬併用療法または PD-1 阻害薬単剤療法の施行後の腎移植で拒絶反応が発生した患者が 4 例同定された<sup>165</sup>。PD-1 阻害薬は移植片拒絶反応と関連する頻度がより高いとみられることから、この経路が同種移植片の免疫寛容においてより重要な役割を果たしている可能性が示唆される<sup>165,169</sup>。ICI 療法の適応となる可能性がある臓器移植レシピエントで考慮すべきその他の因子としては、移植から免疫抑制療法開始までの経過期間、移植片拒絶反応を予防するために必要な維持療法としての免疫療法の強度、移植臓器の免疫原性などがある<sup>165,166</sup>。

ICI 療法中の同種移植片拒絶反応を軽減することを目標として、免疫抑制療法の代替レジメンを探索する研究が行われている<sup>166,169</sup>。免疫療法の安全性および有用性については、十分な免疫応答を誘導できない可能性がある多発性骨髄腫患者を対象としても検討が進んでいる。KEYNOTE 183 および KEYNOTE 185 試験において、レナリドミド/デキサメタゾンまたはポマリドミド/デキサメタゾンにペムブロリズマブ

が追加された治療群で死亡例の増加がみられた<sup>170</sup>。

### NCCN の推奨

臓器移植レシピエントにおける ICI 療法に関する考慮事項は非常に複雑であり、集学的な対応が必要となる。ICI による免疫療法施行中の移植片機能不全が報告されており、治療の結果として移植臓器の喪失に至る可能性がある。臓器移植を受けた患者で移植片拒絶反応が発生した際に代替療法の現実的な選択肢（すなわち腎臓と透析）がある場合は、免疫療法の適応となる可能性があり、なかでも移植片拒絶反応を示す過去の所見がなく、維持療法として免疫抑制療法のレジメンを安定して継続している場合には、その可能性が特に高くなる。ICI 療法によって起こりうる結果について患者および臓器移植チームと話し合うべきであり、移植片の脱落が起きた場合に患者の管理を途切れなく移行するための計画を整備すべきである。同種造血幹細胞移植の既往がある患者は免疫療法の適応となる可能性があるが、移植関連合併症のリスクが高く、移植片対宿主病（GVHD）で死に至る可能性もある。免疫療法を開始する前に、患者および造血幹細胞移植の担当医との入念な話し合いを行うべきである。

### 特定の irAE の管理

一般に、irAE の管理中は疾患別の専門医への綿密なコンサルテーションが推奨される。複雑な症例や多系統にわたる irAE の管理には、第三次医療機関への紹介が必要になることもある。免疫応答の動態ゆえに、irAE は治療中のほか、治療の完了後にも発生することがある<sup>171,172</sup>。ステロイド漸減中の irAE のリバウンドも報告されている。具体的な irAE の典型的な発生時期と臨床像について以下で考察する。特定の irAE に対するグレード/重症度別の評価および治療に関する詳細な推奨については、本ガイドラインの対応するアルゴリズムのページを参照のこと。重大な毒性の発現後に免疫療法を再開するかどうかを検討する際には、

十分な注意と慎重な判断が必要である。再投与に先立ち、腫瘍の状態を評価すべきである。ICI 療法で客観的奏効（完全または部分奏効）が得られていた場合においても、免疫療法の再開は毒性再発のリスクがあるため、妥当ではないかもしれない。当 NCCN 委員会は、免疫療法を再開することのリスク/ベネフィットについて患者と話し合うことを推奨する。

### Infusion reaction

Infusion reaction は PD-L1 阻害薬のアベルマブで最も多く報告されている。アベルマブについて統合した安全性データによれば、25%の患者でグレードを問わない infusion reaction が発生し（439/1738）、0.7%で高グレードの事象が発生した（12/1738）と報告されており、その大半が初回投与中に発生し、ほぼすべての反応が最初の4サイクル以内に発生していた<sup>17,173</sup>。前投薬によって重度の infusion reaction の発生率は低下するようであった<sup>173</sup>。米国におけるアベルマブの処方指示では、最初の4サイクルに投与前のアセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンが含まれている<sup>17</sup>。

ICI に伴う infusion reaction は大半が軽度であり、微熱、悪寒、頭痛または悪心がみられる。重度または高グレードの反応の発生率は、その他すべての ICI で 1%未満であった。その他の ICI でのグレードを問わない infusion reaction の発生率は、アテゾリズマブで 1.3%、デュルバルマブで 2.2%、PD-1 阻害薬で 10%未満、イピリムマブ単剤療法で 1%未満などであった<sup>1,15,16,18-20</sup>。

### NCCN の推奨

当委員会は臨床医に対し、infusion reaction の予防を目的とする前投薬に関する推奨について、それぞれの免疫療法薬の添付文書を参照するように勧めている。予防を行うと免疫療法の有効性が減弱する可能性があることを踏まえると、infusion reaction の既往や化学療法の同時併用といった特異的な適応がない場合、ICI 療法の開始前にステロイドの

前投薬をルーチンに行うことは推奨されない。

Infusion reaction が発生した可能性がある患者では、身体診察、バイタルサインのモニタリング、パルスオキシメーターのモニタリングのほか、胸痛または持続的な頻脈がみられる場合には心電図検査を行うこと。Infusion reaction の症状としては、発熱、悪寒・戦慄、蕁麻疹/搔痒、血管性浮腫、顔面紅潮、頭痛、高血圧、低血圧、息切れ、咳嗽、喘鳴などが生じうる。低酸素血症、めまい/失神、発汗、関節痛または筋痛も生じる可能性がある。

軽度（G1）の反応は典型的には一過性であり、免疫療法薬の投与中断やその他の介入は不要である。中等度（G2）の反応に対しては、投与を中断するか点滴速度を下げ、各施設のガイドラインに従って治療すること。抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、NSAID、麻薬または輸液が必要になる可能性がある。中等度の反応は、典型的には対症療法に速やかに反応し、最長 24 時間の投薬が必要になる。その後の投与時にはアセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンの前投薬を考慮すること。重度（G3/4）の infusion reaction は、各施設のガイドラインに従って速やかに治療すること。発現した毒性に関連している免疫チェックポイント阻害薬を完全に中止すること。重度の反応は、介入または投与中断の効果が限定的で、長期化することが多い。最初に改善がみられた後に症状が再発することがある。生命が脅かされる事態を回避するために、入院治療と緊急の介入が必要になる場合がある。

### 皮膚毒性

皮膚毒性は、ICI 療法に伴う irAE の中で最も頻度が高い。典型的には最初の2サイクル以内（すなわち数週間以内）に炎症性の皮膚症状が現れる<sup>51,83,86,174,175</sup>。イピリムマブについては全グレードの皮膚 irAE の発生率が PD-1/PD-L1 阻害薬より一貫して高いことが報告されており、全グレードの皮膚毒性の発生率は、イピリムマブで 37~70%、PD-1/PD-L1 阻害薬で 17~40%と報告されている。高グレードの皮膚 irAE の発生率

は ICI のクラスを問わず同程度であり、イピリマブおよび PD-1/PD-L1 阻害薬で 1~3%である<sup>2,76,83,176</sup>。一般に、CTLA-4 阻害薬と PD-1/PD-L1 阻害薬の併用レジメンでは、皮膚毒性の頻度および重症度が高く、発生時期も早い<sup>177</sup>。

掻痒を伴うことがある斑状丘疹状皮疹が最も一般的な臨床像である。PD-1 阻害薬の投与を受ける黒色腫患者では白斑もかなり多くみられ、典型的には治療コースの後期に発生する。ICI 療法に伴ってみられる炎症性の皮膚症状としては、湿疹様、苔癬様、乾癬様の臨床像のほか、水疱性皮膚炎などが報告されている<sup>51,174,177,178</sup>。脱毛と毛髪の色素再沈着も報告されている<sup>177,179,180</sup>。大半の皮膚 irAE は低グレードであり、適切なケアにより管理可能で、ICI の中断は不要である。しかしながら、スティーブンス-ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症 (SJS/TEN) や DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 症候群など、まれながら重度の皮膚反応の症例も報告されている<sup>178,181,182</sup>。重篤な病態には多くの場合入院が必要となったが、全身投与による免疫抑制療法と ICI の中止によって消失している。

#### NCCN の推奨

皮膚の irAE の可能性を評価するという目的で、本ガイドラインでは、粘膜を含む全身の皮膚診察を行い、炎症性皮膚疾患の既往歴を聴取することを推奨している。免疫に関連した皮膚疾患の既往がある患者には、皮膚および粘膜の診察をルーチンに行うことが推奨される。病変の種類と患部の体表面積をモニタリングすべきであり、写真による記録が役立つ場合がある。まれな特徴がみられる発疹には生検を考慮してよい。治療に関する推奨は、斑状丘疹状皮疹、掻痒、水疱性皮膚炎 (水疱症) という臨床像によって分類されている。総じて、効力の強い外用ステロイド (例えば、クラス 2 または 3) を短期間使用する方が、効力の弱い薬剤を長期間使用よりも望ましい。

斑状丘疹状皮疹は斑 (平坦) および丘疹 (隆起) の存在を特徴とする。

麻疹様発疹としても知られ、最も一般的な皮膚有害事象の 1 つであり、体幹上部に生じることが多く、求心性に拡大し、掻痒を伴うことがある。経口抗ヒスタミン薬と皮膚軟化剤の外用が推奨される。軽度 (G1) の斑状丘疹状皮疹は、ICI 療法を継続しながら中程度の効力の外用ステロイドで治療すべきである。中等度の発疹 (G2) に対しては、効力の強い外用ステロイドおよび/または 0.5~1mg/kg/日のプレドニゾンが適応となる。免疫療法の中断を考慮する。重度の発疹 (G3/4) に対しては、免疫療法を中断し、効力の強い外用ステロイドおよび/または 0.5~1mg/kg/日のプレドニゾン (改善がみられなければ最大 2mg/kg/日まで増量) で治療する。皮膚科医への緊急のコンサルテーションが推奨され、入院加療を考慮すること。免疫療法の中断後は、症状が G1 以下に軽減すれば再開を考慮し、外用の介入のみが適応となる。

掻痒は、強いかゆみの感覚であり、発疹を伴う場合もあれば伴わない場合もある。軽度の掻痒 (G1) は、免疫療法を継続しながら、経口抗ヒスタミン薬と中程度の効力の外用ステロイドで治療できる。中等度の掻痒 (G2) については、皮膚科医にコンサルトし、免疫療法を継続しながら強力な鎮痒薬を併用すること。選択された症例では、免疫療法の中断を考慮できる。効力の強い外用ステロイドに加えて経口抗ヒスタミン薬が推奨される。重度の掻痒に対しては、免疫療法を中断し、皮膚科医に緊急でコンサルトすること。抗ヒスタミン薬に加えて、経口または静注でプレドニゾン/メチルプレドニゾン (0.5~1mg/kg/日) を投与すべきである。難治例では、ガバペンチンやプレガバリンなどの GABA 拮抗薬とアプレピタントまたはオマリズマブを考慮すること。免疫療法の中断後は、症状が G1 以下に軽減したら再開を考慮し、外用の介入のみが適応となる。

水疱性皮膚炎とその他の形態の水疱性皮膚反応は、皮膚の炎症と液体で満たされた水疱を特徴とする。軽度から中等度の水疱性皮膚炎に対しては、消失するまで免疫療法を中断すること。効力の強い外用ステ

ロイド（G1）または 0.5～1mg/kg/日のプレドニゾン/メチルプレドニゾン（G2）が適応となる。重度または生命を脅かす水疱性皮膚炎とSJS/TENの全症例に対しては、入院と免疫療法の完全な中止が必要になる。皮膚科医、眼科医および泌尿器科医に緊急でコンサルトすること。メチルプレドニゾン/プレドニゾンを1～2mg/kg/日で開始すべきである。

全身ステロイドの適応例では、症状がG1以下に改善するまで治療を継続した後、4～6週間かけて用量を漸減すべきである。

### 消化管毒性

消化管のirAEは、下痢または大腸炎の症状として現れることがあり、後者には水様性下痢、筋痙攣、便意切迫などがある。下痢および大腸炎はICIによる有害事象で報告頻度が2番目に高いものであり、その症状は典型的には治療開始から6～8週間以内に現れる<sup>183,184</sup>。消化管のirAEは、PD-1/PD-L1阻害薬よりもCTLA-4阻害薬単剤療法で報告されている頻度が高くなっている。CTLA-4阻害薬の研究では、最大半数の患者で下痢が報告されており、その発生率は一般的に30～40%と報告されている<sup>76,185</sup>。ICIに関連した消化管irAEの発生率が最も高かったのは、CTLA-4阻害薬にPD-1/PD-L1阻害薬を追加した場合であった<sup>186-188</sup>。後ろ向きの症例レビューから、症状の重症度と内視鏡および組織学的検査で認められた大腸炎の重症度は相関しない可能性が示唆されている<sup>111,189</sup>。

系統的レビューとメタアナリシスにより、ICI療法を受けた固形腫瘍患者における特異的な消化管irAEの発生率が検討されている。計8863例の固形腫瘍患者が登録された34研究のメタアナリシスにおいて、様々なICIによる消化管irAEの発生率が検討された<sup>188</sup>。消化管irAEの発生率が最も高かったのはイピリムマブとニボルマブを併用した患者で、全グレードの大腸炎、重度の大腸炎および重度の下痢が、それぞれ13.6%、9.4%、9.2%の患者で報告されていた。イピリムマブ単剤療法

に伴うirAEの発生率は、全グレードの大腸炎が9.1%、重度の大腸炎が6.8%、重度の下痢が7.9%であった。PD-1/PD-L1阻害薬による単剤療法は消化管irAEの発生率が最も低く、全グレードの大腸炎が1.3%、重度の大腸炎が0.9%、重度の下痢が1.2%であった。がん種別（例えば、黒色腫、非小細胞肺癌、RCC）で消化管irAEの発生率に有意差は認められなかった<sup>188</sup>。別のメタアナリシスでは、黒色腫患者において複数のチェックポイント阻害薬（CTLA-4：n=3116；PD-1阻害薬：n=1537）の大腸炎および下痢の発生率がプール解析で比較された。PD-1阻害薬はCTLA-4阻害薬と比較して全グレードの下痢の相対リスクが低かった一方、多剤併用療法は単剤療法と比較して下痢および大腸炎の相対リスクが高かった。中止率はCTLA-4阻害薬の投与を受けた患者の方が高かった<sup>187</sup>。

消化管irAEの一般的な一次治療はステロイドである。ICI関連腸炎が発生した患者の後ろ向きのレビューでは、約40～60%の患者でステロイド治療により症状が消失していた<sup>184,189,190</sup>。しかしながら、最近行われた後ろ向き解析により、長期（30日以上）のステロイド治療を受けた患者で感染症の発生率が高いことが明らかにされた。インフリキシマブを用いない長期のステロイド治療は短期のステロイド+インフリキシマブより感染症のリスクが高かったことから、より早期にステロイド以外の免疫抑制療法を行うことで、成績の改善が得られる可能性がある<sup>111</sup>。

ステロイド抵抗例では、内視鏡検査により結腸潰瘍が発見される頻度が高かった<sup>184,189,190</sup>。症例研究では、イピリムマブに伴う重度のステロイド抵抗性大腸炎に対してインフリキシマブによる治療が成功した症例が報告されている<sup>190-192</sup>。また症例集積研究と症例報告から、ベドリズマブによってICI介在性、ステロイド依存性またはステロイド抵抗性の腸炎の治療に成功した症例も記載されている<sup>121,193</sup>。ベドリズマブは、インフリキシマブに抵抗性を示す小腸および大腸の炎症が発生した状

況で有効となる可能性がある<sup>122</sup>。

### NCCN の推奨

患者のベースライン時の排便習慣を特定すること。血便または発熱があれば、より徹底的な精査を行い、感染症や消化管出血の原因となる病態（消化性潰瘍、悪性の出血など）がほかにないか確認すべきである。軽度の下痢（G1）を認める患者には綿密なモニタリングが推奨され、進行性の症状があれば更なる精査が必要である。ロペラミドまたはジフェノキシラート/アトロピンの投与と水分補給が推奨され、免疫療法の中断を考慮すること。中等度（G2）または重度（G3/4）の下痢および大腸炎には、感染性の病因を除外する目的で便の評価が必要となる。腹部/骨盤造影 CT と更なる評価（大腸内視鏡検査または S 状結腸内視鏡検査土上部消化管内視鏡検査 [EGD] および生検）を目的とした消化器専門医へのコンサルテーションを考慮すること。検査結果を待っている間に irAE に対する治療を開始してもよい。

中等度の下痢/大腸炎（G2）に対しては、免疫療法を中断し、プレドニゾン/メチルプレドニゾン（1mg/kg/日）を投与すること。2～3 日以内に改善を認めない場合は、ステロイドの用量を 2mg/kg/日に増量し、インフリキシマブの追加を考慮すること。重度の大腸炎（G3/4）に対して十分な支持療法を行うために、必要に応じて入院加療を考慮すること。メチルプレドニゾンを 2mg/kg/日で静脈内投与すること。2 日以内に反応がみられない場合は、ステロイドを継続し、インフリキシマブの追加を考慮すること。インフリキシマブ抵抗性の下痢および大腸炎には、またインフリキシマブの禁忌がある症例では、ベドリズムブを考慮すること。

当委員会は、イピリムマブ投与例で重篤または生命を脅かす消化管の irAE が発生した場合について、完全な中止を推奨する。PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を受けている患者では、G2/3 の irAE で治療を中断すべきであり、症状が G1 以下に軽減したら再開を考慮すること。ステロイドを

完全に漸減できないまれな状況では、プレドニゾン換算で 10mg 以下の連日投与を継続しながら、免疫療法を再開してもよい。G4 の irAE が発生した場合は、その毒性の原因となった免疫療法薬を完全に中止すること。全身ステロイドを投与する場合は、症状が G1 以下に改善するまで治療を継続した後、4～6 週間かけて用量を漸減すべきである。状況に応じて静注メチルプレドニゾンから経口プレドニゾンに切り替えること。

### 肝毒性

免疫関連の肝毒性は、下痢/大腸炎より頻度が低いものの、よく報告されている ICI 関連の irAE であり、典型的には軽度であるが、まれに重度となり、死に至る可能性もある<sup>65</sup>。肝臓の有害事象としては、症状を伴わないアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の上昇が最も多くみられる<sup>57,176</sup>。免疫関連の肝毒性を統合した発生率は、イピリムマブで 3～9%、PD-1/PD-L1 阻害薬で 0.7～1.8%と推定されている<sup>194</sup>。多剤併用療法に肝毒性発生率の大幅な上昇との関連が認められており、グレードを問わない肝毒性および高グレードの肝毒性の発生率は、それぞれ 29%と 17%であった<sup>194,195</sup>。発生時期の中央値は一般的に治療開始 5～6 週間後であるが、irAE は数ヵ月後に発生する場合もある<sup>194,196-198</sup>。自己免疫性肝炎と薬剤性肝炎は臨床像が類似して鑑別が困難になる場合があるが、明確に異なる組織学的特徴と画像検査によって鑑別できる場合が多い<sup>199,200</sup>。最近の研究により、それぞれ CTLA-4 阻害薬と PD-1/PD-L1 阻害薬によって生じる肝炎にみられる明確な組織学的パターンの特徴が明らかにされた<sup>196</sup>。

ICI による肝毒性を調べて研究の大半では、ステロイドが最も頻用される治療法であった<sup>194,196,197</sup>。いくつかの症例では、肝臓の検査値の悪化に基づき、漸減後のステロイドの再開が必要になった<sup>197</sup>。ステロイド療法を行っても持続する重度の肝炎の治療には、ミコフェノール酸が

使用された<sup>136,194,201,202</sup>。別の研究では、ステロイド抵抗性の肝毒性に対して追加の免疫抑制薬としてシクロスポリンを使用する治療が報告された<sup>197</sup>。インフリキシマブについては、肝毒性の懸念を考慮して推奨されないが、この状況で検討した報告はない。症例報告のデータからは、タクロリムスが難治性の ICI 関連肝炎の治療に有効である可能性も示唆されている<sup>203,204</sup>。

### NCCN の推奨

肝酵素である ALT と AST の血中濃度上昇（すなわち、高トランスアミナーゼ血症）から肝障害が示唆されることがある。肝臓の irAE が発生した患者には、様々な重症度で高トランスアミナーゼ血症が認められる。当委員会はウイルス性の病因、原疾患に関連した肝機能障害、薬剤による酵素値上昇など、可能性のある他の因子を除外することを推奨している。専門医へのコンサルテーションを考慮すべきであり、肝毒性がある薬剤の使用を制限または中止するよう努めるべきである。アセトアミノフェン、栄養補助食品およびアルコールの摂取について評価すること。

治療に関する推奨は、同時にビリルビン高値がみられるか否かに応じて異なる。ビリルビン高値を伴わない高トランスアミナーゼ血症の管理は重症度によって異なり、酵素値が正常上限値（ULN）をどの程度超えているかに基づく。軽度の高トランスアミナーゼ血症（G1）に対しては、トランスアミナーゼ値およびビリルビン値のモニタリング頻度を増やすことで、免疫療法を継続できる。臨床検査値に懸念される傾向を認める場合は、免疫療法の中断を考慮すること。中等度の高トランスアミナーゼ血症（G2）に対しては、免疫療法を中断して、3～5日毎に肝機能検査値をモニタリングし、プレドニゾン 0.5～1mg/kg/日 を考慮すること。重度または生命を脅かす高トランスアミナーゼ血症（G3/4）には、ICI 療法の完全な中止、肝臓専門医へのコンサルテーション、ならびに 1～2 日毎の肝機能検査値のモニタリングが必要になる。

G4 の高トランスアミナーゼ血症では入院加療とし、G3 の場合は入院を考慮すること。禁忌がなければ肝生検を考慮できる。プレドニゾンを 1～2mg/kg/日（G3）または 2mg/kg/日（G4）で開始する。ステロイドを高用量で3日間投与したにもかかわらず重度の肝炎が持続する患者に対しては、ミコフェノール酸モフェチルの追加を考慮すること。肝炎がある患者に対するインフリキシマブの使用は現時点で推奨されない。

ビリルビン値が ULN の 1.5 倍を超える G2 以上の高トランスアミナーゼ血症（ジルベール症候群患者を除く）の管理方針は、ビリルビン高値を伴わない高グレードの肝炎に対するそれと同様である。免疫療法を完全に中止して、プレドニゾンを 2mg/kg/日 で開始すること。肝機能検査値を連日モニタリングし、肝臓専門医にコンサルトすること。3 日後も難治性の症例では、ステロイドに加えてミコフェノール酸を考慮することができる。

ステロイドを要したすべての肝炎症例では、肝酵素値に持続的な改善または G1 以下への改善がみられた時点で漸減を開始すること。少なくとも 1 カ月かけて漸減を継続し、肝酵素値のリバウンドがあれば必要に応じて再度増量する。ビリルビン高値を伴わない G2 の肝炎の場合は、肝酵素値がベースライン値まで低下し、プレドニゾン換算で 10mg/日 以下まで漸減されていれば、免疫療法の再開を考慮することができる。高グレード（G3/4）の irAE の発生後は免疫療法を再開してはならない。

### 瘰癧性

ICI 療法に伴ってアミラーゼ値および/またはリパーゼ値の上昇がみられることがあるが、一般的には無症状である。症状を伴わない上昇の潜在的意義は依然として不明であるが、通常、これらの所見のみに基づいて治療を中止することは推奨されない<sup>76,176,205</sup>。まれであるが、ICI の投与を受けている患者で急性瘰癧炎が認められており<sup>176,199,206</sup>、免疫関連瘰癧炎の画像上の特徴が報告されている<sup>207</sup>。初回の irAE を理由とした

PD-1 阻害薬中断後に再開した際に膵炎が再発した症例が報告されている<sup>164</sup>。高血糖や糖尿病などの膵内分泌に及ぶ毒性作用については、より広範囲の内分泌系を踏まえて次の節で考察する。

### NCCN の推奨

臨床的に膵炎が疑われるのでなければ、ベースライン/ルーチン評価としてのアミラーゼ/リパーゼの測定と膵臓の画像検査は不要である。アミラーゼ値および/またはリパーゼ値の中等度/重度の上昇が持続する場合について、当委員会は臨床的評価と画像検査を含めて膵炎の評価を行うことを推奨している。画像検査としては、腹部造影 CT や磁気共鳴胆道膵管造影 (MRCP) などがある。ほかに考えられる膵酵素値上昇の原因も検討すべきである。アミラーゼ/リパーゼ値の中等度/重度の上昇に対しては、膵炎の所見がみられなければ免疫療法の継続を考慮すること。

急性膵炎の症候に対しては、入院、積極的な急速輸液、疼痛管理など、標準のケアを行うこと。臨床的評価または画像検査での所見から中等度/重度の急性膵炎が裏付けられた場合は、消化器専門医へのコンサルテーションと免疫抑制療法が妥当となる。中等度 (G2) の膵炎に対しては、免疫療法を中断して、メチルプレドニゾン/プレドニゾンを 0.5~1mg/kg/日 で開始すること。重度 (G3/4) の膵炎に対しては ICI 療法を完全に中止して、ステロイドを 1~2mg/kg/日 で投与すること。

全身ステロイドの適応例では、症状が G1 以下に改善するまで治療を継続してから、4~6 週間かけて用量を漸減すべきである。症状を伴う G2 の irAE に対しては、免疫療法中断後に膵炎の臨床/画像所見が認められなくなり、かつアミラーゼ値/リパーゼ値が改善すれば、再開を考慮することができる。再開について膵臓専門医へのコンサルテーションを考慮すること。G3/4 の膵炎の発生後は、免疫療法の再開は推奨されない。

### 内分泌毒性

ICI に関連した内分泌腺の自己免疫反応によって、甲状腺、下垂体、副腎、膵臓の機能障害が発生している。免疫反応を介した内分泌腺機能障害の臨床像としては、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、1 型糖尿病、原発性副腎不全などがある。ICI による内分泌障害の機序について、Sznol らと Byun ら<sup>208,209</sup>がレビューしている。内分泌毒性の症状には別の急性疾患や基礎にある悪性腫瘍に関連するものが多いため、診断が困難になる場合がある。さらに、管理を適切に個別化するために、内分泌機能障害の原因が中枢性 (すなわち下垂体) であるか原発性 (例えば副腎、甲状腺) であるかを鑑別する必要がある<sup>208,209</sup>。このように複雑化する可能性があるため、これらの irAE、特に重症例と複雑な症例では、内分泌専門医が重要な役割を果たす。Alessandrino らは、鑑別診断を補助する目的で、内分泌系の irAE の発生時および治療後における画像上の特徴をレビューした<sup>210</sup>。

様々な ICI レジメンで、異なるパターンの内分泌機能障害が認められている。イピリムマブでは下垂体炎が特徴的である一方、PD-1/PD-L1 阻害薬では甲状腺機能障害がみられる頻度が高い。原発性副腎不全や 1 型糖尿病など、その他の種類の内分泌 irAE は相当まれである。全体的に、ICI 併用療法は内分泌障害の発生率が最も高かった<sup>1,208,209,211</sup>。中等度から重度の内分泌障害が発生するまでの期間の中央値は、イピリムマブで 1.75~5 ヶ月であった。PD-1 阻害薬単剤療法による中等度から重度の内分泌障害が発生するまでの期間の中央値は 1.4~4.9 ヶ月であった<sup>183,209</sup>。

2018 年のメタアナリシスにおいて、PD-1 阻害薬、PD-L1 阻害薬または CTLA-4 阻害薬による単剤療法もしくは PD-1/CTLA-4 阻害薬による併用療法を受けた患者計 7551 例を対象とする 38 のランダム化試験での内分泌機能障害の発生率が検討された<sup>211</sup>。甲状腺機能低下症の推定発生率はイピリムマブで 3.8%、併用療法で最大 13.2%であった。イピリム

マブと比較して、PD-1 阻害薬は甲状腺機能低下症のリスクが有意に高かった (OR、1.89 ; 95%CI、1.17~3.05 ;  $P=0.03$ )。興味深いことに、PD-1 阻害薬は PD-L1 阻害薬と比べて甲状腺機能亢進症のリスクが高かった (OR、5.36 ; 95%CI、2.04~14.08 ;  $P=0.002$ )。全体での下垂体炎の発生率は多剤併用療法で 6.4%、CTLA-4 阻害薬で 3.2%、PD-1 阻害薬で 0.4%、PD-L1 阻害薬で 0.1%未満であった。下垂体炎の発生頻度は、PD-1 阻害薬による単剤療法と比べてイピリムマブ単剤療法 (OR、0.29 ; 95%CI、0.18~0.49 ;  $P<0.001$ ) および多剤併用療法 (OR、2.2 ; 95%CI、1.39~3.60 ;  $P=0.001$ ) で高かった。原発性副腎不全と糖尿病はまれであるため、ICI レジメン間で内分泌系 irAE の発生率を統計学的に比較することは不可能であった<sup>211</sup>。

後ろ向きのレビューにより、2つの学術医療センターで6年間にわたりICIの投与を受けた2960例から、27例の新規に発症したインスリン依存性糖尿病が同定された (頻度 0.9%)<sup>212</sup>。糖尿病が発生または悪化した (すなわちインスリン依存性になった) 全例において、PD-1/PD-L1 阻害薬による治療が施行されていた。発症までの期間の中央値はICIの初回投与サイクルから20週間後であり、59%でケトアシドーシス、42%で膵炎所見を認め、40%で自己抗体検査の陽性結果が出ていた。ICI 関連の糖尿病が発生した患者 (多数で別の内分泌有害事象が発生していた) の70%で別の irAE が同時に生じていた。ICI 関連の糖尿病が発生した患者の76%でHLA-DR4型の遺伝子型が認められ、この頻度は一般集団で報告されているよりも大幅に高いことから、この irAE の発生における高リスクのアレルである可能性が示唆される<sup>212</sup>。しかしながら、更なる研究が必要である。

ICI による内分泌毒性の結果、しばしば永続的な臓器損傷が生じ、典型的には生涯にわたるホルモン補充が必要となることがある<sup>209,213-215</sup>。これまでのエビデンスからは、ICI による内分泌障害症例の大半で高用量のステロイド療法により臓器損傷が軽減する可能性は示唆されてい

いが、ステロイドは下垂体炎、副腎炎および一部の甲状腺中毒症症例において症状の緩和に役立つ可能性がある。専門家は総じて、甲状腺機能低下症や1型糖尿病の管理にステロイド療法を推奨していない<sup>208,209,213,215,216</sup>。

## NCCN の推奨

### 甲状腺機能障害

甲状腺刺激ホルモン (TSH) および遊離サイロキシン (T4) の測定値をモニタリングすることにより、甲状腺機能を評価すべきである。甲状腺に異常を認める状況では、4~6週毎のルーチンのモニタリングが推奨される。この実施間隔は、甲状腺機能が正常な患者と無症状の状態が続いている患者では12~18週毎まで延長できる。異常所見を認める場合は総T3の評価が推奨される。

TSH 高値かつ遊離 T4 値正常の場合と定義される無症候性または潜在性甲状腺機能低下症に対しては、ルーチンのモニタリングを継続しながら、免疫療法を進めること。TSH 値が10mIU/Lを超えている場合は、レボチロキシンを考慮することができる。原発性甲状腺機能低下症は、TSH 高値 (>10mIU/L) かつ遊離 T4 低値で臨床症状がみられることを特徴とする。甲状腺ホルモンを補充し、内分泌科医へのコンサルテーションを考慮すること。甲状腺ホルモン補充療法の開始前に、午前のコルチゾール値を測定することで副腎不全の合併を除外すべきである。TSH が低値または抑制されていて、遊離 T4 が不適切に低い状態は、下垂体炎の続発症としてみられることがあり、その場合は下垂体が関係する別の系統が影響を受けている可能性がある。下垂体炎による TSH の産生低下が生じている場合は、甲状腺ホルモン補充のために遊離 T4 を追跡すること。

まれであるが、ICI 療法に伴って甲状腺炎 (しばしば痛みを伴わない、一過性の炎症過程) が発生することがある。TSH の低値または抑制 (<0.01mIU/L) かつ遊離 T4 または総トリヨードチロニン (T3) 高値と

して認められる甲状腺中毒症は、遊離 T4 が高値でも症状を伴わないことがある。症状（例えば動悸、不安、不眠症）がある場合は、内分泌科医へのコンサルテーションと症状が消失するまでの管理を目的とするプロプラノロールの投与を考慮すること。甲状腺中毒症はしばしば甲状腺機能低下症に進行する。4~6 週間後に甲状腺機能検査を再度行うべきである。持続的な TSH 抑制および遊離 T4/総 T3 高値の所見がみられたら、真の甲状腺機能亢進症およびバセドウ病様の病因を確認する追加検査を行うべきである。ICI による甲状腺中毒症の後には通常、甲状腺機能低下症が続発する。TSH 値が大きく上昇した場合（>10mIU/L）は、甲状腺ホルモン補充を開始すべきである。

甲状腺機能低下症または甲状腺中毒症の状況では免疫療法を継続してもよい。状況に応じて、TSH 値を基準範囲内または年齢相応の値にすることを目標として、甲状腺ホルモン補充のためにレボチロキシンを約 1.6µg/kg で投与する。甲状腺ホルモン補充に対する感受性が高い可能性がある患者集団（高齢者または併存症がある患者）では、甲状腺機能亢進症を回避するためにレボチロキシンの用量を 10%減量することができる。本ガイドラインでは、免疫療法中は TSH および T4 のモニタリングを 4~6 週毎に行い、その後は必要に応じて 12 週毎にフォローアップするよう推奨している。

#### 下垂体炎

下垂体炎の急性症状としては、頭痛、羞明、めまい、悪心/嘔吐、発熱、食欲不振、視野欠損、重度の疲労などがある。慢性症状としては、疲労や体重減少などがある。下垂体炎を確定診断するための精査には、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、午前中のコルチゾール、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、TSH、遊離 T4、そして男性ではテストステロン、閉経前女性ではエストロゲンの評価を含めるべきである。下垂体炎を示唆する検査結果として、ACTH、午前のコルチゾール、ナトリウム、カリウム、テストステロン、DHEA-S が低値と

なることがある。症状がみられる場合は、下垂体/トルコ鞍断面の脳 MRI が推奨される。

下垂体炎と診断された場合は、内分泌科医へのコンサルテーションを考慮すること。症状を伴う急性下垂体炎（頭痛と下垂体の急性腫大により生じる症状）に対しては、免疫療法を中断して、メチルプレドニゾン/プレドニゾンを 1~2mg/kg/日 で開始し、急性症状が消失するまで典型的には 1~2 週間継続すること。その後は改善を認めたら、生理的補充量までステロイドを速やかに漸減すること。腫瘍関連症状が消失したら、ICI 療法の再開を考慮すること。

下垂体炎の比較的多くみられる臨床像では、TSH/ACTH および/または性腺刺激ホルモンの不足が特徴であるが、症候性の下垂体腫大はみられない。内因性の甲状腺ホルモン、コルチゾールまたは性腺ホルモンの不足に関連する様々な症状がみられる可能性がある。内分泌療法の用量を適切な生理的値に調節しながら、免疫療法を継続することができる。

生理的なホルモン補充が無期限に（典型的には生涯にわたって）必要となる可能性が高く、ステロイド補充、中枢性甲状腺機能低下症を伴う場合のレボチロキシン、男性におけるテストステロン補充を含めるべきである。感染症、外傷、その他の医学的事象が発生した場合のヒドロコルチゾンの負荷投与について、患者教育を行うこと。医療情報が記されたリストバンドを患者に装着させるべきである。

#### 原発性副腎不全

原発性副腎不全の精査には、血清コルチゾールに加えて生化学検査（comprehensive metabolic panel）とレニン値を含めるべきである。異常所見に対するフォローアップの評価には、ACTH、LH、FSH およびテストステロン値を含めるべきである。副腎障害の特徴としては、午前のコルチゾール低値（<5）や基準値を上回る ACTH 高値などがあり、

電解質異常と症状を伴う場合と伴わない場合がある。その他の異常としては、低血圧、起立性低血圧、ナトリウム低値、カリウム高値などがある。

このような患者は内分泌科医にコンサルトすべきであり、手術または処置を行う場合は事前に専門医の評価を受けさせる。免疫療法は中断する。血行動態が不安定な場合は、入院加療とステロイドの高用量/負荷投与が推奨される。低血圧など重度の症状がみられる患者には、補液が必要になることがある。副腎クリーゼを回避するために、ステロイド補充をその他のホルモン補充より先に開始することが重要である。ステロイド補充には、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾンに加えて、鉱質コルチコイド（フルドコルチゾン）の補充も含まれる。ホルモン補充療法が確立されたら、免疫療法を再開できる。

生理的なホルモン補充が無期限に（典型的には生涯にわたって）必要となる可能性が高い。生理的なホルモン補充の目標は、副腎不全の症状を予防するために必要なステロイドの最低用量を同定することである。感染症、外傷、その他の医学的事象が発生した場合のヒドロコルチゾンの負荷投与について、患者教育を行うこと。医療情報が記されたリストバンドを患者に装着させるべきである。

#### 高血糖/糖尿病

高血糖の可能性を評価するには、空腹時血糖測定が望ましい。高用量のステロイド投与が高血糖を誘導または増悪する可能性があることに注意する。症状がある場合または高血糖のコントロール不良が持続する場合は、内分泌科医への紹介と適切な管理を考慮すること。管理方針は2型糖尿病の既往歴、血糖値、ならびに糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）の可能性を踏まえて決定する。DKAの症状としては、過度の口渇、頻尿、全身の脱力、嘔吐、錯乱、腹痛、皮膚乾燥、口内乾燥、心拍数増加、呼気のフルーツ臭などがある。

200mg/dL未満の高血糖が新たにみられた患者と2型糖尿病の既往がありDKAの疑いが低い患者では、認められた高血糖はステロイドに関連したものである場合もあれば、既存の糖尿病が原因である場合もある。毎回の投与時に継続的に血糖値をモニタリングすることで、免疫療法を継続できる。各施設のガイドラインに従った治療とともに、必要に応じて食事および生活習慣を改善することが推奨される。

1) 200mg/dLを超える高血糖が新たにみられた場合、2) 随時血糖値が250mg/dLを超える場合、または3) 2型糖尿病の既往があり250mg/dLを超える血糖値を認めた場合には、更なる精査が必要となる。上記の所見のいずれかが認められた場合は、1型糖尿病の新規発症を考慮し、DKAについて評価する。ICIに関連した1型糖尿病の発生はまれ（1～2%）であるが、インスリン療法を施行しなければ生命を脅かす可能性がある。内分泌科医のチームが管理およびモニタリングの方針を決定すべきである。DKAに対しては免疫療法の中断と入院が必要となる。DKAの管理は施設によって異なり、輸液±カリウム補充、静注インスリンならびに1時間毎の血糖値、血清ケトン、血液pHおよびアニオンギャップ測定などが含まれる（これらに限らない）。ステロイド療法は、ICI関連の1型糖尿病に有効であることを示唆するエビデンスが不十分であり、血糖コントロールがさらに複雑化する可能性があるため、1型糖尿病の治療には推奨されない。

#### 肺毒性

ICI療法に関連した肺臓炎が報告されている。一般に、PD-1/PD-L1阻害薬単剤療法における発生率は、グレードを問わない肺臓炎で5%以下、高グレードの肺臓炎で約1%と報告されている<sup>217,218</sup>。他のirAEの大半でみられるパターンとは異なり、肺臓炎の発生率はイピリムマブ単剤療法の方がPD-1/PD-L1阻害薬よりも低く、発生率の報告値は1%未満である<sup>219,220</sup>。多剤併用免疫療法（PD-1/PD-L1阻害薬+CTLA-4阻害薬）で観察される発生率は、他のICIによる単剤療法の場合より高い

217,218,221。範囲が広いものの、治療開始から irAE 発生までの期間の中央値は 2.5 ヶ月と報告されており、一般に多剤併用療法の方が単剤療法よりも発生が早い<sup>217,221</sup>。

黒色腫、肺癌または腎癌患者 4496 例が登録された PD-1 阻害薬に関する 20 の臨床試験を対象とした 2016 年のメタアナリシスでは、グレードを問わない肺臓炎と高グレードの肺臓炎の発生率がそれぞれ 2.7%と 0.8%と報告され、非小細胞肺癌では黒色腫より発生率が高かった<sup>218</sup>。多剤併用療法の方が単剤療法より発生率が高かった（全グレードで 6.6% vs 1.6%、 $P < 0.001$ ；高グレードで 1.5% vs 0.2%、 $P = 0.001$ ）。

916 例のプール解析により、PD-1/PD-L1 阻害薬を単独または CTLA-4 阻害薬療法との併用で投与された患者における肺臓炎について解析が行われた。PD-1/PD-L1 阻害薬単剤療法および併用療法（PD-1/PD-L1 阻害薬+CTLA-4 阻害薬）における肺臓炎の発生率はそれぞれ 3%および 10%であった（ $P = 0.001$ ）。PD-1 阻害薬と PD-L1 阻害薬の間で肺臓炎の発生率に有意差は認められなかった。黒色腫と非小細胞肺癌の最大規模の疾患コホートにおいて、単剤療法および併用療法の両方で同程度の肺臓炎の発生率が認められた。この研究で肺臓炎と診断された患者のうち、大半の低グレード例は外来で治療されていたが、G2 の肺臓炎が発生した患者の 19%および G3 以上の全例では入院治療が必要であった。軽度の肺臓炎（G1）症例は全例が ICI の投与中断または経口ステロイドによって管理された一方、中等度および重度の症例では全例に経口または静注ステロイドが投与されていた。G3 以上の肺臓炎が発生した患者のうち、42%でインフリキシマブ単剤またはインフリキシマブ+シクロホスファミドによる追加の免疫抑制療法が必要であった<sup>217</sup>。

### NCCN の推奨

本ガイドラインでは、軽度の肺臓炎（G1）の特徴を無症状かつ肺実質の 25%未満または単一の肺葉に限局するものとしている。中等度の肺

臓炎（G2）は、息切れ、咳嗽、胸痛、発熱などの症状が新たに生じることが増えることを特徴とする。重度の肺臓炎（G3）は、すべての肺葉または肺実質の 50%以上を侵すものである。典型的には、症状によってセルフケアに関する日常生活動作（ADL）が制限される。生命を脅かす（G4）肺臓炎では、重篤な呼吸障害がみられる。

酸素飽和度（安静時と歩行時）の測定によってベースライン時の肺機能を測定すべきであり、高リスク例では肺機能検査が推奨される。症状に応じて酸素飽和度を再測定し、胸部 CT で肺臓炎について評価する。肺臓炎は局所またはびまん性の肺実質の炎症として現れ、典型的には CT 画像上のすりガラス陰影として同定される。軽度から中等度の肺臓炎（G1）に対しては、免疫療法の中断と胸部 CT を考慮し、症状の悪化に対し臨床的に適応があれば 4 週間以内に画像検査を再度行うこと。軽度の肺臓炎では 1~2 週間後に再評価し、身体診察と安静時および歩行時のパルスオキシメトリーを含めること。中等度の肺臓炎（G2）に対しては、呼吸器専門医にコンサルトし、病原ウイルスに対する鼻腔拭い液、喀痰、血液および尿検体の培養を含めた感染症の精査をオーダーする。当委員会は、各施設における免疫不全検査により感染症について評価するよう推奨している。感染症および悪性腫瘍の肺浸潤を除外するために、気管支鏡検査と気管支肺胞洗浄（BAL）を利用できる。胸部 CT および 3~4 週間後の再実施を考慮すること。感染症が完全に除外されていない段階では経験的な抗菌薬投与を考慮し、メチルプレドニゾン/プレドニゾンを 1~2mg/kg/日で開始すること。3~7 日毎に身体診察とパルスオキシメトリーによりモニタリングすること。症状が G1 以下に改善するまでステロイドで治療した後、4~6 週間かけて漸減する。ステロイド療法を 48~72 時間施行しても改善がみられない場合については、当委員会は、重度（G3）の肺臓炎に対するアルゴリズムに従って治療することを推奨する。

重度または生命を脅かす肺臓炎の全例で免疫療法を完全に中止する。

入院治療が必要である。G2 のアルゴリズムに従って感染症の評価および気管支鏡検査+BAL を完了し、呼吸器専門医および感染症専門医にコンサルトすること。感染症が完全に除外されていない段階では経験的な抗菌薬投与を考慮し、メチルプレドニゾン/プレドニゾンを 1～2mg/kg/日で開始すること。48 時間以内に反応を評価し、6 週間以上にわたるステロイドの緩徐な漸減を計画すること。治療開始から 48 時間後に改善がみられない場合は、インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルまたは免疫グロブリン静注療法による追加の免疫抑制療法を考慮すること。

軽度の肺臓炎の発生後は、画像所見で改善を認めれば免疫療法の再開を考慮できる。G2 の irAE の発生後は、肺臓炎が G1 以下に改善し、ステロイドの必要性がなくなれば、再投与を考慮できる。

### 腎毒性

初期の研究では、グレードを問わない腎毒性の発生率は単剤療法で約 2%、ICI 併用療法で最大 4.9%と推定されている<sup>195,222</sup>。計 3695 例が登録された ICI の第 II 相および第 III 相臨床試験のレビューによれば、高グレードの腎毒性の発生率は 0.6%であった<sup>222</sup>。しかしながら、新たに得られたデータのレビューからは、腎毒性の発生率はそれよりかなり高い可能性が示唆されている<sup>223,224</sup>。腎毒性の発生までの期間はイピリムマブでは約 6～12 週間と報告されているが、PD-1 阻害薬では 3～12 ヶ月とされている<sup>225</sup>。

現時点で最大規模の症例集積研究では、ICI 療法の開始から腎毒性の発生までの期間は約 3 ヶ月であったが、3 週間から 8 ヶ月までのばらつきがあった<sup>222</sup>。13 例のコホートにおいて、7 例で腎障害の前に腎以外の irAE が発生し、13 例中 8 例で膿尿（強拡大で白血球数が 5 個を超える）が認められた。13 例中 12 例の病因为急性尿細管間質性腎炎であった。ステロイドによる治療を受けた 10 例のうち、9 例で腎機能の回復がみられた（完全回復 2 例、部分的回復 7 例）。4 例が血液透析を必要とし、

2 例が透析依存のままであった<sup>222</sup>。その他の症例報告/症例集積研究でも、ICI 関連腎炎について同様の診断法および管理法が検討されている<sup>226-228</sup>。注意すべき点として、ICI とは無関係の原因による急性尿細管間質性腎炎の治療におけるステロイド投与の有効性に関して、相反するエビデンスが得られている<sup>229,230</sup>。

### NCCN の推奨

血清クレアチニン高値は腎臓の irAE を示唆している可能性がある。急性腎不全の徴候としては、高窒素血症、クレアチニン高値、酸塩基または電解質平衡の維持不能、尿量の変化などがある。軽度の腎 irAE (G1) の分類基準は、血清クレアチニン値にベースライン値の 1.5～2 倍への上昇または 0.3mg/dL 以上の上昇を認めた場合である。クレアチニン値がベースライン値から 2～3 倍高くなった状態は、中等度の腎 irAE (G2) とみなされる。重度の irAE (G3) は、クレアチニン値がベースライン値の 3 倍を上回るか、4.0mg/dL を上回った状態である。クレアチニン値がベースライン値の 6 倍に達した場合は、生命を脅かす腎障害 (G4) を意味し、透析が必要となる。

急性腎障害の徴候がみられた場合について、当委員会は使用薬剤の精査を行うとともに、腎毒性薬剤 (NSAID など) があれば制限/中止することを推奨する。継続する薬剤については、クレアチニンをクリアランスに応じて用量を調節する。異常所見の原因としてほかに可能性があるものを評価および除外し、必要に応じて腎前性および腎後性の原因を検討する検査 (例えば、造影画像検査) を行う。細胞の浸潤を免疫複合体による損傷と鑑別すること。考慮すべき点として、心筋症、心不全、肺高血圧症、腎結石/閉塞、原発性消化管障害に起因する循環血液量減少、利尿薬、感染症などを含めるべきである。蛋白尿の評価には随時尿検体の蛋白/クレアチニン比を用いることができ、3g/24 時間を超える蛋白尿の所見に対してはフォローアップ検査を行う (すなわち ANA、RF、ANCA、抗 dsDNA 抗体、血清 C3 および C4、CH50)。

軽度から中等度の腎 irAE (G1) に対しては、クレアチニン値および尿蛋白を 3~7 日毎に追跡する。G1 の腎機能障害では免疫療法の中断を考慮し、中等度の腎 irAE (G2) がみられる場合は免疫療法薬の投与を中断すること。その他の原因が除外されたら、プレドニゾン 0.5~1mg/kg/日を投与すること。1週間を超えて持続する G2 の事象に対しては、メチルプレドニゾン/プレドニゾン 1~2mg/kg/日に増量すること。G1/2 の irAE の発生後は、症状が G1 以下に軽減した後、ステロイドを併用した免疫療法の再開を考慮すること。

重度または生命を脅かす腎 irAE が発生した場合は、免疫療法を完全に中止すること。入院加療を考慮し、腎臓専門医にコンサルトし、腎生検を考慮し、メチルプレドニゾン/プレドニゾンを 1~2mg/kg/日で開始すること。ステロイド療法を 1週間続けても G2 を上回る所見が持続する場合は、アザチオプリン、月 1 回のシクロホスファミド、シクロスポリン、インフリキシマブまたはミコフェノール酸のいずれか 1 つの追加を考慮すること。

腎 irAE の管理にステロイド療法を用いる場合は、G1 以下に改善するまで継続した後、4~6 週間かけて漸減する。

### 眼毒性

眼 irAE は、その患部に応じて、眼炎症（ぶどう膜炎、上強膜炎、周辺部角膜潰瘍など）、眼窩炎症/眼症（特発性または甲状腺眼症など）、網膜/脈絡膜疾患（網膜症、脈絡膜血管新生など）、視神経症に分類される<sup>231-233</sup>。ICI 関連事象の眼毒性で報告頻度が最も高いのはドライアイとぶどう膜炎であり、発生率は 1~24%と報告されている<sup>233-235</sup>。症例集積研究と症例報告によると、軽度の眼 irAE は一般に外用ステロイドで良好に管理されている一方、より重度の病態では全身ステロイド療法と ICI 療法の中断が必要となっている<sup>232,233,236,237</sup>。迅速な診断と至適な治療を可能にするために、眼科医との緊密な連携が不可欠である<sup>232,235</sup>。

### NCCN の推奨

霧視/変視症、色覚変化、盲点、羞明、眼痛、眼瞼腫脹、眼球突出などの徴候または症状は、ぶどう膜炎、上強膜炎、眼瞼炎などの眼 irAE の発生を示唆している可能性がある。上強膜炎は赤/紫への眼の変色を伴い、ぶどう膜炎では眼の充血がみられることがある。ぶどう膜炎のグレード分類は、軽度のぶどう膜炎 (G1)、前部ぶどう膜炎 (G2)、後部または汎ぶどう膜炎 (G3)、ならびに視力 0.1 以下となるぶどう膜炎 (G4) に分けられる。上強膜炎は軽度 (G1)、視力 0.5 以上 (G2)、視力 0.5 以下 (G3)、視力 0.1 以下 (G4) に分類される。

軽度のぶどう膜炎、上強膜炎または眼瞼炎に対しては、免疫療法は継続し、人工涙液を投与して、眼科医に紹介すること。コンタクトレンズや化粧品など、眼を刺激するものを回避すること。G2 の眼 irAE に対しては免疫療法を中断し、速やかに眼科医にコンサルトすること。G3 または G4 の眼 irAE が発生した場合は、免疫療法を完全に中止して、緊急で眼科医にコンサルトすること。中等度から重度の irAE に対する治療は眼科医がその方針を決定すべきであるが、プレドニゾン/メチルプレドニゾンの眼および全身投与が必要になる可能性が高い。高用量の全身ステロイドに抵抗性を示す眼の病態に対しては、インフリキシマブまたは代謝拮抗薬（メトトレキサートなど）の追加を考慮すること。

ステロイド治療は、G1 以下に改善するまで継続した後、4~6 週間かけて漸減すべきである。G2 の眼 irAE については、当委員会は症状が G1 以下に改善してから眼科医にコンサルトした上で免疫療法の再開を考慮するよう勧めている。高グレードの irAE が発生した後の投与再開は禁忌である。

### 神経毒性

ICI による神経毒性は、中枢および/または末梢神経系内で生じる自己免疫反応に関連して幅広い病態を呈する。一部の神経学的 irAE は、その

非特異的な症状、臨床像のばらつき、考慮すべき鑑別診断の幅広さを理由として、診断が非常に困難になる場合がある<sup>144,146,238</sup>。確認されている神経学的 irAE の症例としては、重症筋無力症、GBS 様症候群、中枢および/または末梢神経障害、無菌性髄膜炎、脳炎、横断性脊髄炎など数多くの病態が報告されている。一部の例外（末梢神経障害など）を除き、神経系の irAE は基本的にグレードの高い事象となる。ICI の投与を受け、免疫介在性脳炎、重症筋無力症/筋無力症候群、急性免疫性脱髄性多発神経炎（acute immune demyelinating polyneuropathy）など重度の神経学的 irAE が発生した患者において、死亡例が報告されている<sup>144,145,238-242</sup>。死に至る頻度が最も高かった神経学的 irAE は、脳炎と重症筋無力症であった<sup>91</sup>。

文献の系統的レビューにより、症例報告と ICI の臨床試験（59 試験、n = 9208）から収集された神経学的有害事象のデータが検討された<sup>243</sup>。全体での神経学的 irAE の発生率は、CTLA-4 阻害薬で 3.8%、PD-1 阻害薬で 6%、併用療法で 12%であった。最も報告頻度が高かった事象は頭痛、脳症および髄膜炎で、大半の事象が比較的低グレードであった<sup>243</sup>。レビューでは総じて、様々な ICI レジメンにおける高グレードの神経学的 irAE の発生率は 1%以下と報告されている<sup>146,241,243</sup>。別の研究では、医薬品の Global Pharmacovigilance and Epidemiology データベースを対象として、ニボルマブ±イピリムマブの投与を受けた進行黒色腫患者で報告された神経学的 irAE が探索された（12 試験、n=3763）<sup>146</sup>。3763 例のうち、8 年間に 35 例（0.93%）で 43 件の重篤な神経学的 irAE が発生し、最も報告頻度が高かった事象は神経障害であった。75%（35 例中 26 例）の患者で irAE の消失が記載されている。

文献およびデータベースのレビューでは、神経学的 irAE が発生するまでの期間の中央値は一般に約 6 週間と報告されている<sup>144,146,243</sup>。神経学的 irAE に対する一次治療としては通常、ステロイド療法が用いられ、比較的高グレードの事象には高用量の静注ステロイドが投与され、ICI

は中止される<sup>144,146</sup>。長期の合併症発生率および死亡率を低減するために、迅速な治療が極めて重要である<sup>113,144,146,238,241</sup>。irAE が消失するまでの期間の中央値は 8 週間弱と報告されている<sup>146</sup>。注目すべき点として、標準的な GBS 症例とは異なり、ICI による GBS 様症候群の発生例では、ステロイド療法による管理が成功している<sup>243</sup>。

神経学的 irAE の急速進行例およびステロイド抵抗例に対しては、免疫抑制療法の追加がしばしば必要となる。自己免疫性脳症とその他の神経学的 irAE は、免疫グロブリン静注療法、血漿交換、リツキシマブ、シクロスポリンなどで管理されており、部分的または完全な回復が得られている<sup>144,146,240</sup>。しかしながら、筋無力症候群、脳炎または脱髄性多発神経炎の数例の症例報告では、複数の免疫抑制療法による治療（血漿交換、免疫グロブリン静注療法、タクロリムスおよび/またはミコフェノール酸モフェチルなど）にもかかわらず、irAE から死に至ったことが証明された<sup>144,145</sup>。現時点で、免疫調節薬による治療の指針となる決定的な治療成績データは得られておらず、臨床医は神経学的 irAE の症例報告からのデータ、他の自己免疫性神経疾患の管理、ならびに個別の患者の特徴（すなわち、別の器官系に生じる irAE の有無）を根拠としている<sup>144</sup>。

## NCCN の推奨

### 重症筋無力症

重症筋無力症が疑われる場合は、神経科医にコンサルトすること。評価には肺機能検査、筋電図検査および神経伝導検査を含めるほか、症状から悪性腫瘍の中枢神経系浸潤が疑われる場合には脳および/または脊髄 MRI を考慮すること。臨床検査には、アセチルコリン受容体および抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体、赤血球沈降速度（赤沈）、C 反応性蛋白（CRP）、クレアチンホスホキナーゼ、そして筋炎を合併している可能性に備えてアルドラーゼを含めるべきである。呼吸不全または CPK 高値を認める場合は、心筋炎を合併している可能性に備えて、

心電図、トロポニンおよび経胸壁心エコーを含めた心臓の検査を行うこと。

ADL に支障を来している中等度の症状 (G2) に対しては、免疫療法を中断すること。ピリドスチグミンを投与し、忍容性と症状に応じて最大 120mg、4 回/日の経口投与まで徐々に増量すること。低用量の経口プレドニゾンを 20mg/日で投与し、目標用量の 1mg/kg/日 (100mg/日を超えてはならない) まで徐々に増量することを考慮すること。これらの薬剤は症状の改善に基づいて漸減すること。ステロイドへの反応に基づき免疫療法の再開を考慮すること。重症例 (G3/4) では免疫療法の完全な中止、入院および神経科医へのコンサルテーションとともに、連日の神経学的評価と頻回の肺機能検査を行うこと。またメチルプレドニゾロンを 1~2mg/kg/日で開始すること。難治性、重度または悪化する症状に対しては、血漿交換または免疫グロブリン静注療法を開始すること。この病態を悪化させる薬剤、例えばβ遮断薬、シプロフロキサシン、静注マグネシウムなどの使用は控えるべきである。

#### ギラン-バレー症候群 (GBS)

集中治療室レベルの徹底的なモニタリングが可能な入院治療が推奨される。神経科医にコンサルトすること。推奨される検査は脊髄 MRI、腰椎穿刺、GBS の亜型に対する血清抗体検査、肺機能検査などである。GBS の全症例では免疫療法を完全に中止し、速やかに ICU レベルのモニタリングに移行できる入院加療とする。メチルプレドニゾロンのパルス投与 (1g/日を 5 日間) に加えて、免疫グロブリン静注療法または血漿交換を開始すること。神経学的検査と肺機能検査を頻回に施行すること。自律神経障害が合併していないかモニタリングし、神経障害性疼痛の管理のために非オピオイド鎮痛薬を投与すること。

古典的な GBS とは異なり、免疫介在性の GBS では髄液所見でしばしば蛋白および白血球数の高値がみられる。特発性の GBS では典型的にはステロイドは適応とならないが、原因として ICI 療法が疑われる場合

は試験的投与が妥当となる。症状の消失後は、ステロイドの緩徐な漸減が推奨される。免疫療法の再施行は推奨されない。

#### 末梢神経障害

軽度から中等度の末梢神経障害を評価する際には、ほかに可能性のある原因について評価すること。可能性のある因子としては、薬剤、感染症、代謝性または内分泌疾患、血管または自己免疫疾患、外傷などが考えられる。脳神経の障害はいずれも G2 の irAE として治療すべきである。筋層間神経叢の炎症に起因する消化管の不全麻痺は、ICI 療法に関連するまれな毒性である<sup>244</sup>。著明なイレウスを伴う劇症性の臨床像を呈する可能性がある。集学的管理と連携した高用量ステロイドの早期開始が推奨される。

末梢神経障害の場合は、神経科医の推奨に従って脳脊髄画像診断を行うこと。軽症例に対しては、免疫療法の中断を考慮し、症状をモニタリングして疼痛、筋力低下、歩行困難、運動失調または自律神経の変化によって新たに ADL に支障が生じていないかを確認する。中等症例 (G2) に対しては、免疫療法を中断して、綿密な経過観察を行うこと。症状が進行した場合は、メチルプレドニゾロン/プレドニゾンを 0.5~1mg/kg/日で開始し、疼痛に対してガバペンチン、プレガバリンまたはデュロキセチンを投与すること。さらに進行した場合は 2~4mg/kg/日に増量する。重度の末梢神経障害 (G3/4) は必ずしも GBS とは限らないが、同様の管理が可能である。神経障害性疼痛にはガバペンチン、プレガバリンまたはデュロキセチンを投与できる。

#### 無菌性髄膜炎

免疫療法を受ける患者の髄膜炎を評価する際には、感染性の原因となるものを除外し、神経科医へのコンサルテーションを考慮すること。当委員会は下垂体を含めた脳 MRI (単純および造影) を推奨している。ACTH 値と午前のコルチゾール値から副腎不全を除外できる。鑑別診断

に腰椎穿刺が役立つことがある。適切な方法としては、初圧、髄液細胞数、蛋白、糖、グラム染色、感染性微生物を検索するための培養などがある。所見は白血球数高値に加えて糖、培養、グラム染色が正常などである。細胞診では反応性リンパ球または組織球を認めることがある。以上の結果に基づき、単純ヘルペスウイルスまたはその他の疑われるウイルス感染症に対するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査を行うこと。

重症度が軽度から中等度の場合は、免疫療法を中断すること。重度（G3/4）の場合は、入院加療とした上で、免疫療法を完全に中止すること。PCRの結果が得られるまでは静注アシクロビルを考慮できる。感染性の病因が除外されたら、綿密なモニタリングを行うか、ステロイド療法を0.5~1mg/kg/日で開始すること。中等度または重度の症状に対してはメチルプレドニゾロンを1~2mg/kg/日で投与すること。症状が消失したら、ステロイドを速やかに漸減すること。軽度から中等度の無菌性髄膜炎の発生後は、症状が完全に消失した場合に限り、免疫療法の再開を考慮すること。

### 脳炎

脳炎の感染性の原因を除外すべきである。神経科医にコンサルトし、脳MRI（単純および造影）、腰椎穿刺および脳波検査を施行して発作活動を除外すること。臨床検査には生化学、血算、甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）とサイログロブリンを含む甲状腺パネル検査のほか、自己免疫パネル検査と腫瘍随伴性パネル検査（paraneoplastic panel）を含めるべきである。血管炎が疑われる場合は赤沈、CRP および抗好中球細胞質抗体も検査する。MRIではT2強調像/FLAIR像で自己免疫性脳症または辺縁系脳炎に典型的な変化がみられることがある。髄液では白血球数高値に加えて、リンパ球優位および/または蛋白増加を認めることがある。

免疫療法は、軽症例（G1）に対しては中断するが、中等度または重度

（G2/3/4）の脳炎が発生した場合は完全に中止する。重度の脳炎では入院治療が必要となる。髄液PCRの結果が得られるまではアシクロビルの試験的投与を考慮できる。メチルプレドニゾロン1~2mg/kg/日の試験的投与も考慮すること。症状が重度/進行性の場合、または髄液にオリゴクローナルバンドを認める場合は、免疫グロブリン静注療法に加えてステロイドのパルス投与（1g/日を3~5日間）を考慮すること。1~2週間後に改善が限られるか一切改善されず、検査結果から自己免疫性脳症が示唆される場合は、リツキシマブを考慮すること。

### 横断性脊髄炎

神経科医にコンサルトすること。推奨される評価としては、脳および脊髄MRI、腰椎穿刺、尿閉または便秘の評価などがある。髄液を検査して細胞数、蛋白、糖、オリゴクローナルバンド、細胞診、抗腫瘍神経抗体（onconeural antibody）を確認し、必要に応じてウイルスPCR検査を行うこと。臨床検査としてはビタミンB<sub>12</sub>、HIV検査、血漿レアギン迅速試験（RPR）、ANA、抗Ro/La抗体、TSH、抗アクアポリン4抗体および腫瘍随伴性パネル検査Ⅰなどがある。入院治療が推奨される。免疫療法を中止すること。メチルプレドニゾロンのパルス投与（1g/日を3~5日間）を行い、免疫グロブリン静注療法または血漿交換を強く考慮すること。

### 心血管毒性

心臓のirAEは、死に至る可能性のあるICI関連毒性であり、イピリムマブ、ペムブロリズマブおよびニボルマブとの関連が報告されている。症例集積研究によって心血管irAEの様々な臨床像が明らかにされており、具体的には心筋炎、心筋症、心筋線維化、心不全、心停止などが挙げられる<sup>67,245,246</sup>。ICI療法に関連する心irAEの特徴を明らかにする試みにより、ICI関連の心筋炎に対する理解が進み始めている。8施設から4年間にわたり収集されたデータによって、ICIによる心筋炎の症例が35例同定され、ICI療法を受けて心筋炎を発症しなかった患者の標

本と比較された<sup>246</sup>。この患者集団における有病率は 1.14%であり、治療開始から発生までの期間の中央値は 34 日であった。しかしながら、最近のエビデンスから、ICI 関連の心血管毒性、特に心筋炎は、当初考えられていたよりも頻度が高いことが示唆されている<sup>91,246-248</sup>。

WHO のデータベースを用いた最近の解析により、ICI 療法開始後に発生した重度の心筋炎に関する個別 101 症例の安全性報告が同定された<sup>248</sup>。それらの症例のうち、57%が PD-1 阻害薬の単剤療法を、27%が PD-1/PD-L1 阻害薬+CTLA-4 阻害薬の併用療法を受けていた。用量の情報が入手できた症例 (n=59) のうち、64% (n=38) は毒性発現時点で 1~2 回しか ICI の投与を受けていなかった。重度の irAE の併発 (筋炎と重症筋無力症が最も多かった) が 42%で報告されていた。心血管系の併発症に関するデータは得られなかったが、心血管疾患または糖尿病の治療を受けていた割合はわずか 25%であった<sup>248</sup>。

多施設共同症例登録研究のデータによると、ICI 併用療法を受けていた患者と糖尿病患者で心筋炎が多くみられた<sup>246</sup>。心筋炎の診断を受けた患者の約半数で主要心血管イベント (major adverse cardiac event : MACE) が発生したが、MACEは「心血管死亡、心原性ショック、心停止、および血行動態的に重大な完全房室ブロックの複合」と定義されていた<sup>246</sup>。1.5ng/mL 以上のトロポニン値に MACE リスクの 4 倍上昇との関連が認められた (HR、4.0 ; 95%CI、1.5~10.9 ; P=0.003)。89%の症例でステロイドが投与され、高用量ステロイドの方が治療効果は良好であった。低用量ステロイドによる治療を受けた患者において、トロポニン値の上昇と MACE の発生率上昇がより多くみられた<sup>246</sup>。

症例集積研究では、大半の患者 (5/8) で既存の心血管疾患が同定された<sup>245</sup>。50%以上の患者では心臓以外の irAE の併発も認められた。大半の症例でステロイド、支持療法またはこれらの併用が症状改善に有用であったが、介入にもかかわらず永続的な心毒性や死亡に至った例もあった<sup>245</sup>。ICI が関連した死亡例を検討した最近の研究において、筋炎

と心筋炎の併発がみられた。注意すべき点として、死に至った心筋炎症例の 10%では重症筋無力症も併発していた<sup>91</sup>。ICI 関連の心筋炎の症例報告では、ステロイドの漸減中または ICI の再投与中の irAE の再燃が報告されている<sup>249,250</sup>。当初はステロイドに反応したものの漸減中に再燃したくすぶり型の ICI 関連心筋炎の症例報告において、免疫グロブリン静注療法が用いられ、奏効した<sup>249</sup>。

### NCCN の推奨

迅速な心臓専門医へのコンサルテーションと入院加療が推奨される。評価にはテレメトリーによるモニタリング、心電図検査、心 MRI を含めるべきである。推奨される臨床検査としては、心臓バイオマーカー (クレアチンキナーゼおよびトロポニン) や炎症バイオマーカー (赤沈、CRP および白血球数) などがある。ウイルス価、心エコー、または症状が重度の患者では生検によって他の原因を除外するよう努めること。

重度 (G3) の心 irAE では、不整脈とともに低血圧を伴わない重大な心エコー所見がみられ、心臓バイオマーカーが基準値上限を上回ることがある。生命を脅かす (G4) 心 irAE は、不整脈、血行動態不安定、そして基準値上限の 3 倍を上回る心臓バイオマーカーによって示される。G3 または G4 の心 irAE が発生した場合は、免疫療法を完全に中止すること。当委員会はメチルプレドニゾロンのパルス投与 (1g/日を 3~5 日間) を推奨する。心機能がベースライン値に戻るまで治療を継続した後、4~6 週間かけて用量を漸減する。生命を脅かす症例 (G4) に対しては、24 時間以内に改善がみられなければインフリキシマブまたは抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の追加を考慮すること。

### 筋骨格毒性

筋骨格系およびリウマチ性の irAE としては、炎症性関節炎、筋炎、筋痛などがある。筋炎は骨格筋に生じる炎症を特徴とし、筋痛は 1 つの筋または筋群から生じる著しい不快感である。炎症性関節炎は典型的に

は関節の疼痛（関節痛）および/または腫脹と不活動後のこわばりの結果として同定される。まれであるが、重度の筋炎は死に至ることがあり、PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を受ける患者でより高頻度に報告されている<sup>251</sup>。

最近行われた文献の系統的レビューにおいて、ICI 療法に伴うリウマチ性および筋骨格系の irAE が検討された。33 の臨床試験、3 つの観察研究および 16 の症例報告/症例集積研究からのデータが対象とされた<sup>251</sup>。最も報告頻度が高かった irAE は関節痛と筋痛で、発生率は 1~43%と大きな幅がみられた。33 の臨床試験中 5 試験で関節炎の発生例が報告され、症例報告では炎症性関節炎、血管炎、筋炎およびループス腎炎が報告された。前向きコホート研究と後ろ向きレビューでは、ICI の投与を受ける患者での炎症性関節炎またはその他のリウマチ性 irAE の発生率は 1~7%と報告されている<sup>112,251-253</sup>。

ICI の投与を受けた 524 例を対象とした前向きコホート研究では、35 例（6.6%）がリウマチ専門医に紹介された<sup>112</sup>。20 例に関節リウマチ（n=7）、リウマチ性多発筋痛症（n=11）または乾癬性関節炎（n=2）に類似した炎症性関節炎が発生した一方、残る 15 例は非炎症性の筋骨格疾患と診断された。炎症性関節炎を発症した患者のうち 19 例では低用量から中用量のステロイドが必要となり、2 例にはメトトレキサートが投与された。注意すべき点として、これらの症例では ICI 療法は中止されなかった。

ある症例集積研究では当初、2012~2016 年の期間中に学術医療センターで ICI 投与中に新たなリウマチ症状がみられた 13 例（5 例がニボルマブまたはイピリムマブ単剤療法を、8 例が ICI 併用療法を受けた）について報告された<sup>254</sup>。臨床像は様々で、上肢および下肢の大関節と小関節の両方が侵されていた。全例がステロイド療法を受け、反応は様々であった。著者らはその後、様々なレジメンで ICI の投与を受けた累積 30 例で生じた炎症性関節炎の特徴的な臨床像についての知見を発表し

た<sup>255</sup>。PD-1/PD-L1 阻害薬の単剤療法を受けた患者では、小関節の炎症性関節炎が唯一の irAE として発生する傾向がみられた一方、多剤併用レジメン（PD-1/CTLA-4 阻害薬）の投与を受けた患者では、膝関節炎、CRP 高値、別の irAE の既往および反応性関節炎様の表現型がみられる可能性が高かった。30 例中 10 例では、ステロイドより強力な免疫抑制療法（メトトレキサートまたは TNF 阻害薬）を追加する必要があった<sup>255</sup>。

報告されている炎症性関節炎またはその他のリウマチ性 irAE の症例では概ね免疫抑制療法で反応が得られており、追加でステロイドより強力な治療を必要とする患者の割合は約 1/4 から 1/3 となっている<sup>112,255,256</sup>。

## NCCN の推奨

### 炎症性関節炎

炎症性関節炎の評価時には、罹患関節の数を記録し、機能評価を行い、画像検査（X 線、関節超音波、関節 MRI など）を適宜施行する。関節炎が軽度であれば免疫療法を継続し、難治性の症状には NSAID または低用量ステロイドを投与する。関節の部位と罹患関節の数に応じて、関節内ステロイドを考慮することができる。中等度の関節炎には、免疫療法の中断を考慮し、プレドニゾン を 0.5mg/kg/日 で 4~6 週間投与する。1 ヶ月以内に改善がみられなければ、重度の炎症性関節炎の管理アルゴリズムに従って治療し、リウマチ専門医にコンサルトすること。ADL を妨げる重度の関節炎（不可逆的な関節の損傷の有無にかかわらず）に対しては、免疫療法を中断し、メチルプレドニゾン/プレドニゾン を 1mg/kg/日 で処方する。2 週目までに改善がみられなければ、炎症性関節炎の臨床表現型に応じた疾患修飾性抗リウマチ薬の追加を考慮するために、リウマチ専門医にコンサルトすること。免疫抑制薬の選択が重要となる別の irAE が併存している可能性を考慮すること。免疫抑制薬の選択肢としてはインフリキシマブ、メトトレキサート、ト

シリズマブ、サラゾスルファピリジン、アザチオプリン、レフルノミド、免疫グロブリン静注療法などがある。依然として改善がみられない場合は、サラゾスルファピリジン、メトトレキサート、レフルノミドなどの疾患修飾性抗リウマチ薬の追加を考慮するために、リウマチ専門医へのコンサルテーションが必要である。

現在作成中。

ステロイドによる炎症性関節炎の治療は、症状が軽度に改善するまで継続した後、4～6週間かけて用量を漸減する。リウマチ症状の診察を継続的に行って患者の状態をモニタリングする。当初の測定値が高値であった場合は、赤沈とCRP検査も治療効果のモニタリングに用いることができる。中断した免疫療法は、症状が安定するか十分に管理されれば再開を考慮できる。ただし、ADLと生活の質を妨げる重度の炎症性関節炎がある場合には免疫療法の完全な中止が必要である。

#### 筋炎/筋痛（筋力低下）

生化学検査をオーダーし、筋炎または筋痛の精査過程でクレアチンキナーゼおよびアルドラーゼの測定値を確認する。疼痛が軽度の場合は、免疫療法を中断なく継続できる。クレアチンキナーゼ/アルドラーゼのモニタリングを継続し、必要に応じて疼痛の治療を行う。中等度、重度または生命を脅かすirAE（筋炎のみ、緊急介入が必要なもの）に対しては、筋MRIと筋電図検査を施行する。プレドニゾン1～2mg/kg/日を投与し、状況に応じて疼痛の治療を行う。クレアチンキナーゼ/アルドラーゼが高値の場合は、免疫療法を中断する。重度または難治性の症例では筋生検を考慮する。症状が消失するかステロイドを中止するまで、クレアチンキナーゼ/アルドラーゼのモニタリングを継続する。症状がG1以下になるまでステロイド治療を継続した後、4～6週間かけて漸減すべきである。フォローアップのためにリウマチ専門医に、さらに筋炎について神経科医にコンサルトすること。

## CAR-T細胞療法

## 参考文献

1. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162153>.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-1768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540>.
3. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407406>.
4. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 8:viii6-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918931>.
5. Finn OJ. A Believer's Overview of Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy. *J Immunol* 2018;200:385-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29311379>.
6. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565-1570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436444>.
7. Wilczynski JR, Nowak M. Cancer Immunoediting: Elimination, Equilibrium, and Immune Escape in Solid Tumors. In: Klink M, ed.
- Interaction of Immune and Cancer Cells. Vienna: Springer Vienna; 2014:143-205.
8. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:41-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325346>.
9. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015;35 Suppl:S185-S198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818339>.
10. Trinh VA, Zobniw C, Hwu WJ. The efficacy and safety of adjuvant interferon-alfa therapy in the evolving treatment landscape for resected high-risk melanoma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:933-940. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28627943>.
11. Marabondo S, Kaufman HL. High-dose interleukin-2 (IL-2) for the treatment of melanoma: safety considerations and future directions. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1347-1357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929820>.
12. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs* 2017;77:505-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28205024>.
13. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907437>.

14. Andhavarapu S, Roy V. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2013;6:69-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23373782>.
15. Prescribing Information: Pembrolizumab Available at: <http://bit.ly/2cTmltE>. Accessed Jul 25, 2017.
16. Prescribing Information: Nivolumab Available at: <http://bit.ly/1V77FcW>. Accessed Jan 23, 2018.
17. Prescribing Information: Avelumab. Available at: [https://www.bavencio.com/en\\_US/document/Prescribing-Information.pdf](https://www.bavencio.com/en_US/document/Prescribing-Information.pdf). Accessed July 25, 2017.
18. Prescribing Information: Atezolizumab. Available at: [https://www.gene.com/download/pdf/tecentrig\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/tecentrig_prescribing.pdf). Accessed Jan 23, 2018.
19. Prescribing Information: Durvalumab. Available at: <https://www.azpicentral.com/imfinzi/imfinzi.pdf#page=1>. Accessed July 25, 2017.
20. Prescribing information: Ipilimumab. Available at: <http://bit.ly/2cTp2AT>. Accessed Jan 23, 2018.
21. Prescribing Information: Tisagenlecleucel Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf>. Accessed Oct 12, 2018
22. Prescribing Information: Axicabtagene ciloleucel. Available at: <https://www.yescarta.com/wp-content/uploads/yescarta-pi.pdf>. Accessed Oct 10, 2018.
23. Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001;19:565-594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244047>.
24. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558876>.
25. Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2018;11:31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482595>.
26. Sukari A, Nagasaka M, Al-Hadidi A, Lum LG. Cancer Immunology and Immunotherapy. *Anticancer Res* 2016;36:5593-5606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793882>.
27. Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cancer immunotherapy: co-stimulatory agonists and co-inhibitory antagonists. *Clin Exp Immunol* 2009;157:9-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19659765>.
28. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72:917-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186141>.
29. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872026>.
30. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life*

Sci 2018;75:689-713. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032503>.

31. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J Exp Med 1995;182:459-465. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543139>.

32. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437870>.

33. Huard B, Prigent P, Tournier M, et al. CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins. Eur J Immunol 1995;25:2718-2721. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589152>.

34. Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. J Clin Invest 2007;117:3383-3392. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932562>.

35. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. Immunity 1997;7:885-895. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9430233>.

36. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity 1995;3:541-547. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7584144>.

37. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. Nat Rev Immunol 2011;11:852-863. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116087>.

38. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CtlA-4. Science 1995;270:985-988. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7481803>.

39. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science 1996;271:1734-1736. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596936>.

40. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev 2008;224:166-182. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759926>.

41. Walker LSK. EFIS Lecture: Understanding the CTLA-4 checkpoint in the maintenance of immune homeostasis. Immunol Lett 2017;184:43-50. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216262>.

42. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677-704. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173375>.

43. Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol 2011;12:492-499. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739672>.

44. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. Sci Transl Med 2011;3:111ra120. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133721>.

45. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009;206:3015-3029. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008522>.
46. Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 2013;5:200ra116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986400>.
47. Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol* 2008;181:6738-6746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981091>.
48. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005;65:1089-1096. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705911>.
49. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res* 2012;18:6580-6587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087408>.
50. Lam LH, Lin SD, Sun J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immunotherapy. In: Patel SP, Kurzrock R, eds. *Early Phase Cancer Immunotherapy*. Cham: Springer International Publishing; 2018.
51. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043866>.
52. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015;11:1307-1326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798726>.
53. Ciccarese C, Alfieri S, Santoni M, et al. New toxicity profile for novel immunotherapy agents: focus on immune-checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:57-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565919>.
54. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;45:7-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922661>.
55. Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy* 2016;8:821-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349981>.
56. Marrone KA, Ying W, Naidoo J. Immune-Related Adverse Events From Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100:242-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170616>.
57. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974-1982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605845>.
58. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:91-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445516>.
59. Kong YC, Flynn JC. Opportunistic Autoimmune Disorders Potentiated by Immune-Checkpoint Inhibitors Anti-CTLA-4 and Anti-

PD-1. Front Immunol 2014;5:206. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904570>.

60. Ledezma B, Heng A. Real-world impact of education: treating patients with ipilimumab in a community practice setting. Cancer Manag Res 2013;6:5-14. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379698>.

61. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. Cancer J 2014;20:119-122. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667956>.

62. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer 2016;54:139-148. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765102>.

63. Lo B, Fritz JM, Su HC, et al. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. Blood 2016;128:1037-1042. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418640>.

64. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018;378:158-168. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320654>.

65. Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:473-486. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141885>.

66. Esfahani K, Miller WH, Jr. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade. N Engl J Med

2017;376:1989-1991. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514612>.

67. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2016;375:1749-1755. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806233>.

68. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. Cancer 2017;123:2143-2153. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28543699>.

69. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. J Immunother Cancer 2015;3:39. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380086>.

70. Callahan MK, Yang A, Tandon S, et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. Journal of Clinical Oncology 2011;29:2505-2505. Available at:  
[http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.2505](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.2505).

71. Feng T, Qin H, Wang L, et al. Th17 cells induce colitis and promote Th1 cell responses through IL-17 induction of innate IL-12 and IL-23 production. J Immunol 2011;186:6313-6318. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531892>.

72. Harbour SN, Maynard CL, Zindl CL, et al. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:7061-7066. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038559>.

73. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014;6:230ra245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695685>.

74. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol* 2016;186:3225-3235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27750046>.

75. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:583-589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998967>.

76. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228726>.

77. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. 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* 2017;35:3807-3814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841387>.

78. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337719>.

79. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:611-622. Available at:

80. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-1855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>.

81. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840693>.

82. Maughan BL, Bailey E, Gill DM, Agarwal N. Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1- and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers. *Front Oncol* 2017;7:56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421161>.

83. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:560-575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629425>.

84. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658127>.

85. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for

Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2017;8:730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29093678>.

86. De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res* 2017;5:312-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246107>.

87. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* 2017;28:2377-2385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945858>.

88. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer* 2018;124:271-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28960263>.

89. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017;152:271-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499515>.

90. Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma. *JAMA Oncol* 2018;4:98-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817755>.

91. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic

Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242316>.

92. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28889792>.

93. Flynn MJ, Larkin JMG. Novel combination strategies for enhancing efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic solid malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1477-1490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28820000>.

94. Hermel DJ, Ott PA. Combining forces: the promise and peril of synergistic immune checkpoint blockade and targeted therapy in metastatic melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:43-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28181070>.

95. Prieto PA, Reuben A, Cooper ZA, Wargo JA. Targeted Therapies Combined With Immune Checkpoint Therapy. *Cancer J* 2016;22:138-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111910>.

96. Salama AK, Moschos SJ. Next steps in immuno-oncology: enhancing antitumor effects through appropriate patient selection and rationally designed combination strategies. *Ann Oncol* 2017;28:57-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177433>.

97. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre,

randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-1568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622997>.

98. Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1202-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729151>.

99. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:31-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932067>.

100. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269741>.

101. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497-1508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745820>.

102. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3449-3457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854067>.

103. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy:

Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* 2017;8:561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878676>.

104. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, et al. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol* 2017;28:2962-2976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045524>.

105. Hu ZI, Ho AY, McArthur HL. Combined Radiation Therapy and Immune Checkpoint Blockade Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:153-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816141>.

106. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:773-781. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605840>.

107. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol* 2015;151:1206-1212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222619>.

108. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic Significance of Cutaneous Adverse Events Associated With Pembrolizumab Therapy. *JAMA Oncol* 2015;1:1340-1341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26270186>.

109. Hua C, Boussemaert L, Mateus C, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016;152:45-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501224>.

110. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. Clin Cancer Res 2016;22:886-894. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446948>.

111. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. J Immunother Cancer 2018;6:37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29747688>.

112. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer: clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2018;77:393-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146737>.

113. Feng S, Coward J, McCaffrey E, et al. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. J Thorac Oncol 2017;12:1626-1635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843363>.

114. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 2015;33:3193-3198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282644>.

115. Reimold AM. TNFalpha as therapeutic target: new drugs, more applications. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2002;1:377-392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561184>.

116. Sfrikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. Curr Dir Autoimmun 2010;11:180-210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173395>.

117. Wolfe RM, Ang DC. Biologic Therapies for Autoimmune and Connective Tissue Diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37:283-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366477>.

118. Prescribing Information: Infliximab. Available at: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/REMICADE-pi.pdf>. Accessed April 25, 2018.

119. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. JAMA Oncol 2016;2:1346-1353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367787>.

120. Prescribing Information: Vedolizumab. Available at: <https://general.takedapharm.com/ENTYVIOPI>. Accessed April 24, 2018.

121. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. Cancer Immunol Immunother 2017;66:581-592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28204866>.

122. Diana P, Mankongpaisarnrung C, Atkins MB, et al. Emerging Role of Vedolizumab in Managing Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enteritis. ACG Case Rep J 2018;5:e17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516018>.

123. Prescribing Information: Mycophenolate mofetil. Available at: [https://www.gene.com/download/pdf/cellcept\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/cellcept_prescribing.pdf).

Accessed Jun 12, 2018.

124. Prescribing Information: Mycophenolic acid Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/myfortic.pdf> Accessed Jun 12, 2018.

125. Karnell JL, Karnell FG, 3rd, Stephens GL, et al. Mycophenolic acid differentially impacts B cell function depending on the stage of differentiation. *J Immunol* 2011;187:3603-3612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873529>.

126. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005;80:S181-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251851>.

127. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235592>.

128. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:265-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025760>.

129. Eskin-Schwartz M, David M, Mimouni D. Mycophenolate mofetil for the management of autoimmune bullous diseases. *Dermatol Clin* 2011;29:555-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924997>.

130. Ueda T, Sakagami T, Kikuchi T, Takada T. Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in

systemic sclerosis. *Respir Investig* 2018;56:14-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29325675>.

131. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644994>.

132. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:635-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955021>.

133. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, et al. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother* 2017;40:345-348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961608>.

134. Pushkarevskaya A, Neuberger U, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Severe Ocular Myositis After Ipilimumab Treatment for Melanoma: A Report of 2 Cases. *J Immunother* 2017;40:282-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604554>.

135. Cheng R, Cooper A, Kench J, et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:657-666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641691>.

136. Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:175-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28173241>.

137. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 2007;41:812-823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440006>.

138. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013;13:176-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411799>.

139. Siberil S, Elluru S, Graff-Dubois S, et al. Intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases: a mechanistic perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:497-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911465>.

140. Bayry J, Misra N, Latry V, et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol* 2003;10:165-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798851>.

141. Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561275>.

142. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005;142:1-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16178850>.

143. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016;31:149-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322218>.

144. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30:659-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938341>.

145. Fellner A, Makrzan C, Lotem M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol* 2018;137:601-609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29332184>.

146. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist* 2017;22:709-718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495807>.

147. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420-426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16739208>.

148. Williams KJ, Grauer DW, Henry DW, Rockey ML. Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2017;1078155217744872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224458>.

149. Riminton DS, Hartung HP, Reddel SW. Managing the risks of immunosuppression. *Curr Opin Neurol* 2011;24:217-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519254>.

150. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454391>.

151. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531958>.

152. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:157-176, ix-x. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611557>.

153. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596589>.

154. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol* 2015;21:10274-10289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420955>.

155. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17:1531-1537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472116>.

156. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010;29:1021-1029. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556450>.

157. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068177>.

158. Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D, et al. Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology*

2017;35:9523-9523. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.9523](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9523).

159. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. 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* 2018;36:2872-2878. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125216>.

160. Gutzmer R, Koop A, Meier F, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmunity or ipilimumab-triggered autoimmunity. *Eur J Cancer* 2017;75:24-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214654>.

161. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687304>.

162. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016;2:234-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633184>.

163. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018;168:121-130. Available at:

164. Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann*

Oncol 2018;29:250-255. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045547>.

165. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. J Immunother 2017;40:277-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719552>.

166. Maggiore U, Pascual J. The Bad and the Good News on Cancer Immunotherapy: Implications for Organ Transplant Recipients. Adv Chronic Kidney Dis 2016;23:312-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742386>.

167. Morales RE, Shoushtari AN, Walsh MM, et al. Safety and efficacy of ipilimumab to treat advanced melanoma in the setting of liver transplantation. J Immunother Cancer 2015;3:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082835>.

168. Lipson EJ, Bodell MA, Kraus ES, Sharfman WH. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2014;32:e69-71. Available at:

169. Chae YK, Galvez C, Anker JF, et al. Cancer immunotherapy in a neglected population: The current use and future of T-cell-mediated checkpoint inhibitors in organ transplant patients. Cancer Treat Rev 2018;63:116-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276997>.

170. Krauss AC, Mulkey F, Shen Y-L, et al. FDA analysis of pembrolizumab trials in multiple myeloma: Immune related adverse events (irAEs) and response [Abstract]. Journal of Clinical Oncology 2018;36:8008-8008. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.8008](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8008).

171. Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. Semin Oncol 2010;37:499-507. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074065>.

172. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev 2016;44:51-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874776>.

173. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. Cancer 2018;124:2010-2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469949>.

174. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol 2014;71:161-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24767731>.

175. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012;30:2691-2697. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614989>.

176. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015;26:2375-2391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371282>.

177. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. Am J Clin Dermatol 2018;19:345-361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29256113>.

178. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016;4:383-389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928461>.

179. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, et al. Hair Repigmentation During Immunotherapy Treatment With an Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Agent for Lung Cancer. *JAMA Dermatol* 2017;153:1162-1165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700789>.

180. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol* 2017;176:1649-1652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943234>.

181. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 2006;142:166-172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490844>.

182. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8:e53745. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341990>.

183. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119:1675-1682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400564>.

184. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Endoscopic and Histologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718308>.

185. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Jr., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26079306>.

186. Pernot S, Ramtohul T, Taieb J. Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events. *Curr Opin Oncol* 2016;28:264-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138569>.

187. Tandon P, Bourassa-Blanchette S, Bishay K, et al. The Risk of Diarrhea and Colitis in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother* 2018;41:101-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401166>.

188. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2017;6:e1344805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29123955>.

189. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018;3:e000278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387476>.

190. Jain A, Lipson EJ, Sharfman WH, et al. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:2023-2028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373768>.

191. Pages C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res* 2013;23:227-230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458760>.

192. Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother* 2014;48:806-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651165>.

193. Hsieh AH, Ferman M, Brown MP, Andrews JM. Vedolizumab: a novel treatment for ipilimumab-induced colitis. *BMJ Case Rep* 2016;2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27539137>.

194. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int* 2018;38:976-987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29603856>.

195. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3815-3822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915085>.

196. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68:1181-1190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29427729>.

197. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28749795>.

198. Ziemer M, Koukouliti E, Beyer S, et al. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol* 2017;66:657-659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908801>.

199. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124291>.

200. Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol* 2017;72:521-533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476244>.

201. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:e237-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220617>.

202. Tripathi A, Kaymakcalan MD, LeBoeuf NR, Harshman LC. Programmed cell death-1 pathway inhibitors in genitourinary malignancies: specific side-effects and their management. *Curr Opin Urol* 2016;26:548-555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27517638>.

203. Spankuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, et al. Severe hepatitis under combined immunotherapy: Resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins. *Eur J Cancer* 2017;81:203-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28641200>.

204. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018:13-19. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/EDBK\\_100013](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/EDBK_100013).

205. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:76-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993145>.

206. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085692>.

207. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, Jaschke W. Imaging Features of Toxicities by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Radiol Rep* 2016;5:59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28959504>.

208. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:195-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28106152>.

209. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017;58:70-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689073>.

210. Alessandrino F, Shah HJ, Ramaiya NH. Multimodality imaging of endocrine immune related adverse events: a primer for radiologists. *Clin Imaging* 2018;50:96-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29348053>.

211. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:173-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28973656>.

212. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 2018;67:1471-1480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29937434>.

213. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4078-4085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078147>.

214. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:371-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610577>.

215. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016;28:278-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136136>.

216. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clin Cancer Res 2015;21:749-755. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538262>.

217. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2017;35:709-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.

218. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2016;2:1607-1616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540850>.

219. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992>.

220. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11:155-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004617>.

221. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. Cancer Manag Res 2017;9:207-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28652812>.

222. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int 2016;90:638-647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282937>.

223. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. Am J Nephrol 2017;45:160-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076863>.

224. Jhaveri KD, Perazella MA. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018;378:1163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565518>.

225. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. Kidney Int Rep 2017;2:108-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318210>.

226. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. Br J Cancer 2016;115:1457-1461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27832664>.

227. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. Am J Kidney Dis 2016;68:287-291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113507>.

228. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, Riella LV. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. Clin Kidney J 2016;9:411-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274826>.

229. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy.

Nephrol Dial Transplant 2004;19:2778-2783. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15340098>.

230. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008;73:940-946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18185501>.

231. Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv119-iv142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881921>.

232. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. Curr Opin Oncol 2016;28:288-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136135>.

233. Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, et al. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. Retina 2018;38:1063-1078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689030>.

234. Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Expert Rev Anticancer Ther 2017;17:387-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28277102>.

235. Conrady CD, Larochelle M, Pecan P, et al. Checkpoint inhibitor-induced uveitis: a case series. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018;256:187-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080102>.

236. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, et al. Clinical assessment of immune-related adverse events. Ther Adv Med Oncol 2018;10:1758835918764628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29623110>.

237. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016;60:210-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084345>.

238. Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. JAMA Neurol 2017;74:1216-1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28873125>.

239. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>.

240. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. JAMA Neurol 2016;73:928-933. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27271951>.

241. Mancone S, Lycan T, Ahmed T, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. J Neurol 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761297>.

242. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer

2017;82:128-136. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666240>.

243. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer 2017;73:1-8. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064139>.

244. Appelbaum J, Wells D, Hiatt JB, et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. J Immunother Cancer 2018;6:82. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30170630>.

245. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. J Immunother Cancer 2016;4:50. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532025>.

246. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol 2018;71:1755-1764. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29567210>.

247. Varricchi G, Marone G, Mercurio V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. Curr Med Chem 2018;25:1327-1339. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403786>.

248. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet 2018;391:933. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536852>.

249. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. J Immunother

Cancer 2017;5:91. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29157297>.

250. Tajmir-Riahi A, Bergmann T, Schmid M, et al. Life-threatening Autoimmune Cardiomyopathy Reproducibly Induced in a Patient by Checkpoint Inhibitor Therapy. J Immunother 2018;41:35-38.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077601>.

251. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1751-1763.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998041>.

252. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. Oncologist 2017;22:627-630. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576858>.

253. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Autoimmun Rev 2018;17:284-289. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341936>.

254. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. Ann Rheum Dis 2017;76:43-50. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27307501>.

255. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. Semin Arthritis Rheum 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29573850>.

256. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. Ann Rheum Dis 2017;76:1747-1750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28600350>.