

総説

多職種チームで支える免疫チェックポイント阻害剤治療

The Multidisciplinary Team Management for Immune-related Adverse Events Induced by Immune-checkpoint Inhibitors

三浦 理¹⁾ 磯貝 佐知子²⁾ 吉野 真樹³⁾
 馬場 順子¹⁾ 梶原 大季¹⁾ 小山 建一¹⁾
 竹之内 辰也⁴⁾ 谷 長行¹⁾ 田中 洋史¹⁾

Satoru MIURA¹⁾, Sachiko ISOGAI²⁾, Masaki YOSHINO³⁾,
 Junko BABA¹⁾, Tomosue KAJIWARA¹⁾, Kenichi KOYAMA¹⁾,
 Tatsuya TAKENOUCHI⁴⁾, Nagayuki TANI¹⁾ and Hiroshi TANAKA¹⁾

要 旨

免疫チェックポイント阻害剤を用いるがん免疫療法の開発は、悪性黒色腫にはじまり、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がんなどを経て多くのがん腫に広がりを見せている。これらの薬剤では一般的に細胞障害性抗がん剤でみられるような消化器毒性や血液毒性の頻度が少なく忍容性は良好である一方で、免疫関連有害事象 (Immune-related adverse events: irAE) を起こしうる。irAEはその頻度は稀であるものの、時に致死的となる重篤な事例に直面することがある。さらにirAEはいつ、どの臓器が罹患するかを予測することが困難であり、未だ適切な管理方法は確立していない。これらの問題を克服するために、多職種チームアプローチによる管理が試みられつつある。新潟県立がんセンター新潟病院ではニボルマブが非小細胞肺癌で承認された2015年から多職種チームによる治療サポートを実施しており、本稿ではその概要についてまとめる。

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor: ICI) は2019年現在、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブの6剤が適応を取得し多くの症例に投与されている (表1)。これらの薬剤では一般的に細胞障害性抗がん剤でみられるような消化器毒性や血液毒性の頻度が少なく忍容性は良好である一方で、何らかの理由で免疫反応が正常細胞を標的とした場合に免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Event: irAE) を起こしうる。稀ではあるが多彩かつ重篤になりうるこのirAEに対応するために、がん治療に関わる医師のみならず看護師、薬剤師をはじめとするコメディカルスタッフにも知識

の習熟が求められている。新潟県立がんセンター新潟病院 (以下、当院) では今後さらに広がりを見せるであろうICIの治療において発生するirAEに多職種で対応するため、免疫療法サポートチーム (Immunotherapy Support team In Niigata Cancer center: iSINC) を2015年12月に立ち上げ、現在に至っている。本稿ではICIの治療により惹起されるirAEの概要とその対策法について、iSINCのコンセプトとともにまとめた。

I 免疫チェックポイントとその阻害剤

生来、人間には免疫系を介してがん細胞を排除する役割が備わっている (がん免疫監視機構: cancer immunosurveillance)。その一方で免疫系が異物を排除したあとの過剰な反応を制御したり、自己に対す

新潟県立がんセンター新潟病院 1) 内科 2) 看護部 3) 薬剤部 4) 皮膚科

Key words: 免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor), 免疫関連有害事象 (Immune-related adverse events), 多職種チーム医療 (The multidisciplinary team management)

表1 免疫チェックポイント阻害剤とその適応症

薬 剤	適 応 症	投 与 法
イピリムマブ	根治切除不能悪性黒色腫	Ipi 3mg/kg q3w x 4
	悪性黒色腫術後補助療法	Nivo 240mg q2w→1y
ニボルマブ	根治切除不能悪性黒色腫 進行再発非小細胞肺癌 (二次療法後) 再発難治性Hodgkinリンパ腫 進行再発頭頸部癌 (プラチナ治療後) がん化学療法後に増悪した進行再発胃癌 (二次療法後) がん化学療法後に増悪した進行再発胸膜中皮腫 (一次療法後)	Nivo 240mg q2w
	悪性黒色腫 術後補助療法	Pembro 200mg q3w→1y
ペムブロリズマブ	悪性黒色腫 進行再発非小細胞肺癌 (PD-L1 >1%) 再発難治性Hodgkinリンパ腫 がん化学療法後に増悪した進行再発尿路上皮癌 (一次療法後) 標準治療耐性後のMSI-H癌	Pembro 200mg q3w
アテゾリズマブ	進行再発非小細胞肺癌 (二次療法後)	Atezo 1200mg q3w
アベルマブ	根治切除不能メルケル細胞癌	Avelumab 10mg/kg q2w
デュルバルマブ	局所進行非小細胞肺癌の地固め療法	Durvalumab 10mg/kg q2w→1year
IO/IO 併用療法		
イピリムマブ+	根治切除不能悪性黒色腫	Ipi 3mg/kg q3w x4 Nivo 80mg q3w x4 →Nivo 240mg q2w
ニボルマブ	根治切除不能または転移性腎細胞癌 (Intermediate/Poor risk)	Ipi 1 mg/kg q3w x4 Nivo 240mg q3w x4 →Nivo 240mg q2w
化学療法/免疫チェックポイント阻害剤 併用療法		
ペムブロリズマブ	未治療進行期非扁平上皮非小細胞肺癌	CDDP/CBDCA +Pemetrexed +Pembro 200mg q3w
	未治療進行期扁平上皮非小細胞肺癌	CBDCA+ nabPTX/PTX +Pembro 200mg q3w
アテゾリズマブ	未治療進行期非扁平上皮非小細胞肺癌	CBDCA+PTX+BEV +Atezo 1200mg q3w

添付文書情報は2019年1月時点

Ipi=Ipilimumab, Nivo=Nivolumab, Pembro=Pembrolizumab, Atezo=Atezolizumab, CDDP=Cisplatin, CBDCA=Carboplatin, PTX=Paclitaxel, BEV=Bevacizumab

る免疫応答を制御したりするために、免疫細胞を負に制御する機構（免疫チェックポイント、免疫抑制細胞）も同時に備わっている。免疫チェックポイントとは過剰な免疫を抑制するための分子群であり、代表的なものにCytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)、Programmed Cell Death-1 (PD-1)などがあげられる。CTLA-4は主としてPriming phaseと呼ばれるナイーブT細胞を教育する過程において樹状細胞を介して免疫を制御する働きを有し、PD-1の受容体であるPD-L1/L2はEffector phaseと呼ばれる腫瘍局所における免疫反応において免疫を制

御する役割を担う。これらの分子はT細胞の活性化により誘導され、CTLA-4はCD80/CD86、PD-1はPD-L1/L2と結合することによりT細胞に負のシグナルを伝達する。

CTLA-4は樹状細胞から腫瘍抗原の提示を受けて活性化したT細胞の表面に発現し、最も強いT細胞活性化シグナルであるCD28とCD80/86との結合を競合阻害することでT細胞の教育、活性化を抑制する。イピリムマブに代表される抗CTLA-4抗体はCTLA-4に結合することでCD28-CD80/86を介した活性化刺激を再活性化し、T細胞のprimingを持続的に

増強する。これにより、priming phaseにおける多彩な抗原を対象とした活性化T細胞の教育が惹起されるようになり抗腫瘍効果が増強する。さらには腫瘍局所において免疫を負の方向へ導く抑制性T細胞にもCTLA-4が発現していることがわかっており、抗CTLA-4抗体投与により抑制性T細胞の働きが抑制されることもこの薬剤の効果発現の1つの機序と考えられている。

PD-1/PD-L1阻害剤の主たる作用機序は腫瘍局所における免疫の再活性化である。がん細胞は免疫チェックポイントを悪用、すなわちPD-L1を細胞表面に表出するなどし、T細胞からの攻撃を免れるようになる。その他にも腫瘍局所においては樹状細胞、抑制性T細胞をはじめとする多くの免疫細胞でPD-1/PD-L1やCTLA-4を介した免疫調整が行われる。結果としてがん細胞を排除すべき細胞傷害性CD8⁺T細胞はがん局所において多くの負のシグナルを受け取ることになり、細胞傷害性CD8⁺T細胞サイトカイン産生能の低下、細胞障害活性の低下を起し、Exhausted T細胞 (T細胞の疲弊) と呼ばれる状態に陥る。PD-1/PD-L1阻害剤は、主として疲弊したT細胞を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。これらの薬剤の作用機序についてはまだまだ不明な点が多いが、抗CTLA-4阻害剤とPD-1/PD-L1阻害剤の作用機序は明らかに異なり、惹起される有害事象も異なる。

II 免疫関連有害事象とは

1. 免疫関連有害事象の発症機序

免疫チェックポイントは本来人体において免疫学的なホメオスタシスを維持する役割を担っている。CTLA-4, PD-1をノックアウトしたマウスでは、リンパ増殖性疾患やループス関節炎・腎炎、心筋炎など死に至る疾患の発症が報告されていることから、生体内で正常な免疫を維持するためには免疫チェックポイントは重要であることが強く示唆される^{1), 2)}。irAEはそのホメオスタシスに影響を与えることで起こると想定されるが、その機序は完全に解明されていないものの、少しずつその検討は進んでいる³⁾。例えば抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体併用療法後に発症した劇症型心筋炎ではT細胞の著明な浸潤が心筋内に認められており、T細胞による直接障害がその機序として想定されている⁴⁾。また、甲状腺機能障害は甲状腺自己抗体存在下で発症頻度が上がることから、PD-1/PD-L1阻害剤が何らかの形で抗体介在性の免疫反応を惹起することがその機序と考えられている⁵⁾。このほか、大腸炎はサイトカインによる影響が強いなどそれぞれのirAE毎に発症機序は異なることが想定される。これらirAEに対してはその発症機序に基づいた治療戦略が求められて

いるが未だ実現できていない。

2. 免疫関連有害事象の予測は可能か?

irAEの出現予測についてはいくつかの報告がなされつつある。治療前に自己抗体陽性の症例ではirAEが3.25倍出やすいことが後方視的解析で明らかにされている⁶⁾。特に甲状腺自己抗体陽性例では、甲状腺機能障害の出現割合が高い (陽性20%vs.陰性1%)。甲状腺自己抗体は成人女性において10人に1人が陽性であるとされていることから重要な知見である。また、腸内細菌環境が免疫に影響を与え、特定の腸内細菌が治療効果と同様に有害事象の発症においても予測因子となり得る可能性がある^{7), 8)}。腸内細菌環境は人種や生活環境によっても異なる可能性があり、我が国の臨床に応用できるかどうかは今後の検討が必要である。

3. 免疫関連有害事象の発症時期

細胞障害性抗がん剤による消化器毒性や骨髄抑制とは異なり、irAEの発症時期を予測することは非常に困難である⁹⁾。自験例ではあるが投与後1年以上経過してから1型糖尿病を突然発症するなどのケースも経験された。長期投与となる症例では担当医や医療スタッフもirAEに対する意識が低下してくるため注意が必要である。

4. 免疫関連有害事象と抗腫瘍効果

irAEは本来がん細胞 (非自己) に向くべき免疫が自分の正常な細胞 (自己) に向くことにより起こると解釈されるため、irAEの発症が抗腫瘍効果の裏返しであろうことは想像に難くない。非小細胞肺癌を対象とした前向きコホート研究や後方視的解析において、irAEの発症は治療効果と相関することが複数報告されている^{10), 11)}。irAEの発症を恐れるのではなく、発症した症例では抗腫瘍効果も高い可能性を考慮して、うまく早期発見から適切な対応へと繋げることでICIの効果を最大限に引き出す工夫が必要である。

III 免疫学的有害事象の治療

irAEの治療は原則としてICIの延期・休止または副腎皮質ステロイド剤による短期的な免疫抑制治療がメインとなる。一般にはGrade 2であればICIの休薬で経過観察し改善の有無を確認、改善しなければプレドニゾン換算0.5~1.0mg/kgの治療導入を、Grade 3以上であればICI休薬のうえでプレドニゾン換算1.0~2.0mg/kgの治療導入を検討する機会が多い (詳細は各治療薬の適正使用ガイドラインやASCOガイドライン¹²⁾、臨床腫瘍学会から発行されるがん免疫療法ガイドライン等を参照のこと)。ステロイド治療抵抗例にはさらなる免疫抑制薬治療が推奨される。しかし、自己免疫性肝障害に対するミコフェノール酸モフェチルや大腸炎に対するインフ

リキシマブなど、それぞれの有害事象により推奨される免疫抑制薬が異なり、さらにこれらの薬剤は我が国では現時点で保険適応がないことには注意が必要である。PD-1/PD-L1阻害剤によって引き起こされる致死的なirAEは肺臓炎(35%)、肝炎(22%)、大腸炎(17%)、神経系障害(15%)、心筋炎(8%)と報告されており、これらの有害事象に対しては特に慎重な対応が求められる¹³⁾。

IV 免疫療法サポートチーム

2015年12月に非小細胞肺癌にニボルマブが承認されて以降、多くの施設においてirAEの対策のためのチーム医療に関する試みがなされ、早期発見・対応に有用であることが示唆されている¹⁴⁾。当院でも免疫療法サポートチーム(Immunotherapy Support team In Niigata Cancer center: iSINC)を2015年12月より立ち上げ、現在に至っている。当院におけるiSINCのチームコンセプトは以下の3つである(図1)。

1. 「早期発見のための“眼”を養う」: 前述したようにirAEの発症はいつどこで起こるかわからない。わかりやすい「患者説明文書」や「注意喚起シート」などを用いて患者のセルフマネジメ

ントを促すシステム作りを行った。また、医師の他にも看護師、薬剤師など多くの医療者の眼を通すことで早期発見を心がけることにも繋がると考えている。

2. 「専門医の“手”を増やす」: 多彩かつ従来の疾患とは異なる経過をとることが多いirAEに対応するためには、疾病に詳しい専門家による対応が望ましい。チームの名の下によるコンサルトは多彩な診療科と横のつながりを作り、コンサルトのハードルを下げる事が可能である。

3. 「お互い負担にならない」: 定期的な会議の開催は発症症例の検討、知識の周知徹底に繋がる。しかし、毎週集まることを義務化すると日常業務に追われる毎日のなかでチームメンバーにとって負担となることが予想される。iSINCでは定期開催の会議は設定せず、基本メールベースでの情報共有と必要に応じてのface to faceの会議を行う事としている。さらに、救急外来などにおけるirAEの対応においてスタッフに負担がかからないように「救急対応マニュアル」「トリアージシート」などの作成も行った。

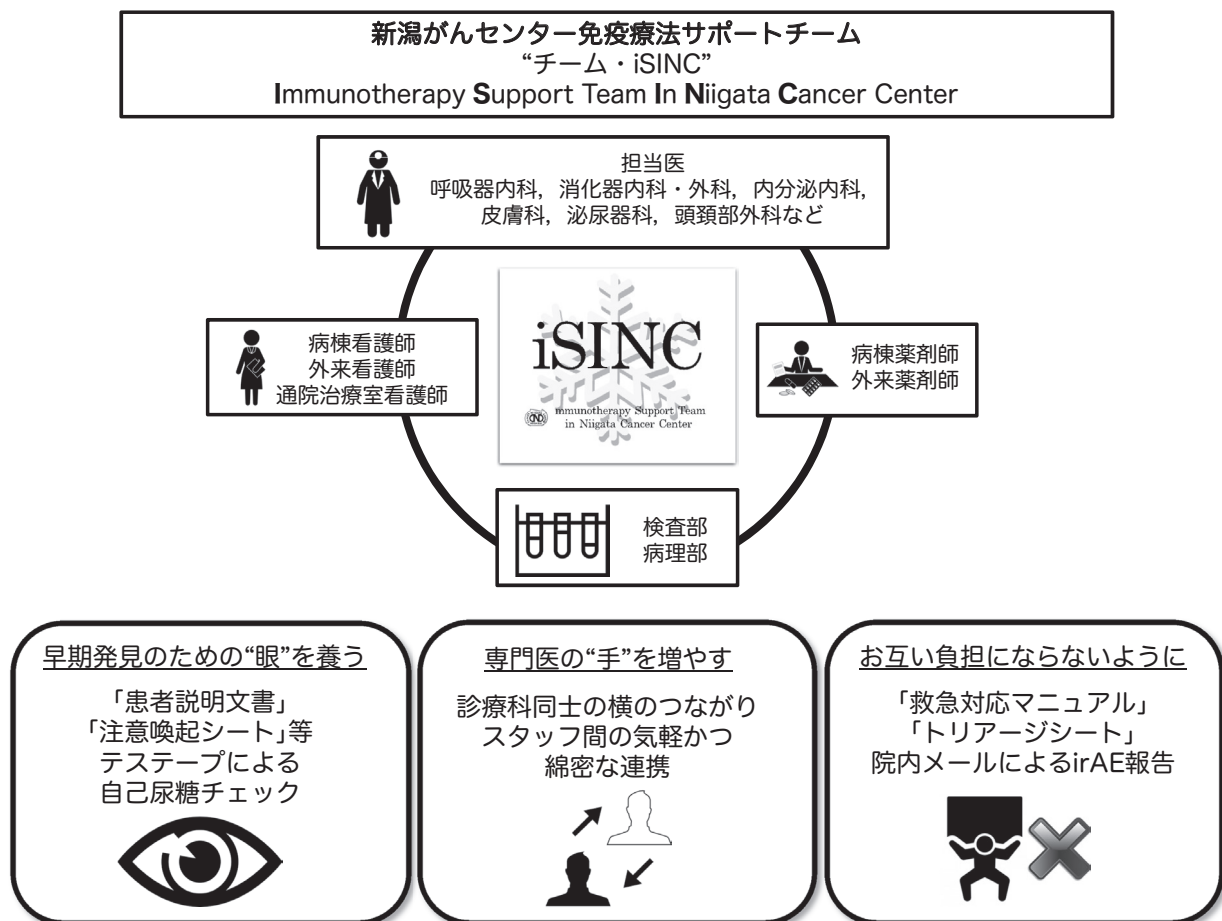


図1 免疫療法サポートチームiSINCの概要

V iSINCの具体的な取り組みについて

iSINCではスタッフが安心してICIを使用できる環境を整え、適切な患者教育に繋がられるように以下の業務、ツール作成を行ってきた(図2)。

- 1. 免疫チェックポイント阻害剤適正管理の手引き:** ICIを投与する前に実施すべき検査, 異常値を見たときにすべき対応を簡潔にまとめ, マニュアル化した。投与前の検査や, 代表的な有害事象の発症時にすべき検査(例: 間質性肺炎セット, 甲状腺機能障害セットなど)については院内の電子カルテから一括オーダーできるようにセット化し, だれでもオーダーできるように整備した。
- 2. 検査オーダーの最適化: irAEをスクリーニングするための検査については**いまだ確固たるコンセンサスが得られておらず, 各施設に委ねられている。検査は院内検査と外注検査に分かれており, 外注検査は結果が出るまでに最低1週間以上かかることも多い。当院では副腎不全の早期検出のため, 検査部の協力を得てコルチゾールを院内検査として採用した。これにより致死的となる副腎不全の発症は当院ではいまだ見られていない。

- 3. 患者説明文書の整備:** 患者の理解を深めるために当院独自の患者説明文書を作成し, 活用している。当初は疾患別・薬剤別それぞれ作成していたが, 対象疾患が増えたことから薬剤別に作成し, 活用している(ニボルマブ, ペムブロリズマブ, アテゾリズマブ, アベルマブ, デュルマルマブ, ニボルマブ+イピリムマブ併用療法, 免疫チェックポイント阻害剤と抗がん剤治療の併用療法)。説明文書はなるべく平易な用語を用いて, さらに図を用いることで患者の理解を深められるように工夫をした。
- 4. 入院クリニカルパス, 入院-外来チェックシート:** 当院ではICIの導入にあたり, 初回は入院での導入を勧めている。初回投与時のインフュージョンリアクション, アレルギーなどの観察はもちろん, 1型糖尿病発症のスクリーニング法である尿糖検査紙使用の教育などを2泊3日で行えるようにクリニカルパスの作成を行った。さらに, 入院前に担当医師らにより実施された説明内容の理解度や教育内容の習熟度などを外来-入院病棟-外来化学療法室間で情報共有するためのチェックシートを作成し活用している。

Figure 2 illustrates the specific initiatives of the iSINC immunotherapy support team, organized into seven main sections:

- 3. 患者説明文書 (例: オブジーボ):** A patient education document for Opdivo, explaining the drug's mechanism and safety. It includes a title "Opdivoの投与を検討されている患者さんへ" and a detailed text block with a diagram of the immune system.
- 4. 入院-外来チェックシート:** A flowchart-based check sheet for inpatient and outpatient care, detailing steps from patient identification to medication administration and monitoring.
- 5. 注意喚起シート:** A patient attention sheet for Opdivo, featuring a cartoon character and key messages such as "副作用がみられる場合は、速やかに発熱、歩行障害などに気づいたら、速やかに連絡してください。" and "嘔吐、下痢が続く、赤っぽい便が出る(血便)の場合は、速やかに連絡してください。"
- 7. ICI投与チェックシート:** A detailed checklist for ICI administration, covering patient information, vital signs, lab tests, and medication administration.
- 8. トリアージシート:** A triage sheet for managing adverse events, with a flowchart for "呼吸器症状(呼吸困難)が出現した際の対応" and "下痢(下血)が出現した際の対応".
- 8. 救急外来対応マニュアル:** A manual for emergency and outpatient response, detailing procedures for various adverse events like "呼吸器症状(呼吸困難)が出現した際の対応" and "嘔吐、下痢が続く、赤っぽい便が出る(血便)の場合は、速やかに連絡してください。"

図2 免疫療法サポートチームiSINCの具体的な取り組み

5. **注意喚起シート**：治療開始後、患者が在宅に戻った際に、どのような症状があった時に病院に連絡すべきかを簡易にまとめた注意喚起シートをお渡ししている。患者が何かに気づいたときにためらわず連絡ができるような体制作りが重要と考え、重要な有害事象を示唆する症状は大きく強調した文字で記載し、具体的な連絡先（電話番号）と連絡方法を示した。

6. **問診票**：治療中の患者が投与日以外で診察を受ける際に、患者にお渡しし、待ち時間にチェックしてもらったためのシートを作成した。ひとつひとつ有害事象を示唆する症状がないかどうか、自己チェックできるとともに、繰り返し行う事で注意すべき症状が何かを自己学習できることも目的のひとつとしている。

7. **ICI投与チェックシート**：当院では患者が外来で診察を受ける前に外来治療室で看護師によるバイタルサインチェックと問診を行う。その際にはこのチェックシートにもとづきひとつひとつ問診を行い、申し送りや気づいた事を記載し担当医に重要事項から気づいたことまで伝達できるようなシステムになっている。医師はシートを確認しつつ、投与前にチェックすべき血液検査データなどを確認し、最終投与のgoサインをこのシートで出す形になる。また、外来看護師や外来治療室の看護師・薬剤師は医師のチェックしたシートをもとに情報を共有している。

8. **救急外来トリアージシート、救急対応マニュアル**：ICIによる治療を実施している病院では、夜間の救急外来では専門外の医師が対応せざるを得ない場合も多い。通常ICIに触れることの少ない医師、スタッフは大きな不安を抱えつつその対策にあたらなければならない。iSINCでは救急外来でのトリアージシート、救急対応マニュアルを整備し、スタッフが安心して当直業務を行う事ができる環境作りを目指した。トリアージシートでは、当直看護師が患者の訴えを聞きながら救急受診させるべきか、明日外来受診でも大丈夫と説明するべきかを判断できるようにフローを作成している。また、受診時には専門外の医師であっても対応できるように専門医をコールするまでに実施すべき検査、注意すべき点をまとめた救急対応マニュアルを作成し、救急外来に常備している。

9. **免疫関連有害事象周知メール**：比較的頻度の多い甲状腺機能障害などを除き、irAEの多くは発症が稀である。当院ではirAE発症時には担当医師から事務局に報告して頂き、事務局は経過について院内メールでメンバーに周知徹底を行うことで、使用経験が少ない医師でもirAEの症例経過、転帰を経験できるようなシステムを構築した。どのよ

うな時期に、どのような有害事象が起こり、どのような対策、治療が行われたのかを間接的に経験することはirAEの治療において重要な教科書になり得る。

VI 今後の展望

多彩ながん腫への適応拡大が次々と進む一方で、2018年末からPS良好の進行期非小細胞肺癌においては、プラチナ併用療法とPD-1/PD-L1阻害剤の併用療法が初回治療の標準治療となり、さらには頭頸部がんの領域でも抗がん剤治療とPD-1阻害剤が初回治療に導入される見込みである¹⁵⁾。ICIによるirAE対策はもはや特別なものではなく、日常診療で通常行われるべき診療の一つとなっている。治療が多様化するなかで、担当の医師だけですべてを管理、指導することは極めて困難であり、他科の医師、看護師、薬剤師、検査技師を含むチームで患者さんを支えることが当たり前の時代が来ている。マンパワーや診療科の壁など多くの問題があることが多いが、安心して患者にICIを提供するにはチーム体制の構築が必須の状況となっており、病院として直面すべき課題である。

文 献

- 1) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al: Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα-4. *Science*. 270(5238) : 985-988. 1995.
- 2) Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 11(2) : 141-151. 1999.
- 3) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 378(2) : 158-168. 2018.
- 4) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 375(18) : 1749-1755. 2016.
- 5) 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*. 28(3) : 583-589. 2017.
- 6) Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, et al : Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018. doi: 10.1001/jamaoncol. 2018. 5860. [Epub ahead of print]
- 7) Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al: Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 350(6264) : 1084-1089. 2015.
- 8) Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al: Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 28(6) : 1368-1379. 2017.
- 9) Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al: Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 35(7) : 785-792. 2017.
- 10) Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, et al: Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with

- Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* 12(12): 1798-1805. 2017.
- 11) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al : Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 4(3): 374-378. 2018.
 - 12) 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.* 36(17): 1714-1768. 2018.
 - 13) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al : Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 4(12): 1721-1728. 2018.
 - 14) Naidoo J, Cappelli L, Lipson E, et al : A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *J Clin Oncol.* 36(15_suppl): 6538-6538. 2018.
 - 15) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 378(22): 2078-2092. 2018.