

特集：がん免疫チェックポイント阻害剤の免疫性副作用

総説

免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連副作用の実際

門野岳史

Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors

Takafumi KADONO

Department of Dermatology, St. Marianna University School of Medicine

(Accepted February 8, 2017)

summary

Recent introduction of immune checkpoint inhibitors represented by anti-PD-1 antibodies such as nivolumab and pembrolizumab, and anti-CTLA-4 antibody such as ipilimumab had a great impact on cancer immunotherapy especially for melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, and Hodgkin's lymphoma. On the other hand, immune checkpoint inhibitors have their own distinctive adverse events, which are collectively named as "immune-related adverse events". Although immune-related adverse events may occur at any part of the body, interstitial pneumonia, colitis, hypothyroidism, liver dysfunction, skin rash, vitiligo, hypophysitis, type 1 diabetes, renal dysfunction, myasthenia gravis, neuropathy, myositis, and uveitis are representative. The onset of these immune-related adverse events varies. As for ipilimumab, cutaneous and mucous complications appear relatively early, and subsequently digestive symptoms emerge. As for nivolumab, most immune-related adverse events start around a few months after its administration. These immune-related adverse events are basically managed according to the algorithm. Prompt consultation to the experts are of great importance and the grade of immune-related adverse events and patients' disease conditions need to be carefully evaluated to decide the optimal measures. As immune-related adverse events could affect various organs, cooperation with many experts from various fields is critical and it is important to organize a cooperative system within a hospital.

Key words——immune-related adverse event; immune checkpoint inhibitor; nivolumab; ipilimumab; vitiligo

抄録

抗 PD-1 抗体であるニボルマブおよびペンブロリズマブ、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブを代表とする免疫チェックポイント阻害薬は悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫といったがん治療に新たな光明をもたらした一方で、様々な臓器に対して免疫関連有害事象という独特な副作用をもたらす。なかでも、間質性肺疾患、大腸炎、甲状腺機能低下症、肝障害、発疹、白斑、下垂体炎、I 型糖尿病、腎機能障害、重症筋無力症、末梢神経障害、筋炎、ぶどう膜炎などが代表的である。免疫関連有害事象の出現時期に関しては様々であるが、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブに関しては皮膚粘膜障害が比較的早期に出現し、その後消化器症状が出現しやすい。ニボルマブの免疫有害事象は全体としておおよそ投与数ヶ月後に生じることが多いが、出現時期には大きなばらつきがある。免疫関連有害事象に対する治療は基本的にはアルゴリズムに則って行うが、速やかに専門医にコンサルトし、有害事象のグレードと原病の状態を鑑みながら方針を立てていく。免疫関連有害事象は様々な臓器に出現するが故に他科との連携が肝要であり、病院として関係する各科横断的な対策チームを築くことが重要である。

はじめに

抗 PD-1 抗体であるニボルマブおよびペンブロリズマブ、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブを代表とする免疫チェックポイント阻害剤の登場は悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫

などといったがん治療に大きな変革をもたらした。その一方で、免疫チェックポイント阻害薬には免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) という独特な副作用があり、全身のあらゆる臓器に出現する。なかでも、間質性肺炎、大腸炎、甲状腺機能低下症、肝障害、発疹、白斑、下垂体炎、I 型糖尿病、腎機能障害、重症筋無力症、末梢神経障害、筋炎、ぶどう膜炎などがよく知られている。こうし

た irAE は抗 PD-1 抗体では 70-80% 程度に出現し、抗 CTLA-4 抗体では約 90% にまで達する。また、Grade 3 以上の重篤なものも抗 CTLA-4 抗体に多く見られ、1/4 程度の症例に出現する (表 1)¹⁻³⁾。また、米国では抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法が認められているが、併用した場合の irAE は 90% を超え、Grade 3 以上の重篤なものも半数を超える症例に出現する。こうした irAE により、治療の中断を余儀なくされる例も少なくなく、ニボルマブで 8%、イピリムマブで 15-17%、ニボルマブとイピリムマブの併用療法では 36-47% にまで達する。従って、irAE を適切にマネジメントすることが極めて重要だと言える。重度の irAE に対しては症状に応じてステロイド投与が行われる場合が多いが、ステロイドは原病に対する治療効果に大きな影響は与えないだろうと考えられている。例えば、イピリムマブに関するデータでは、irAE に対して約 1/3 の患者にステロイド投与が必要となった。しかしながら、irAE の出現およびステロイド投与は全生存率や治療成功期間に有意な影響を及ぼさなかつ

たと報告されている⁴⁾。

irAE の出現時期に関しては様々であるが、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブに関しては皮膚粘膜障害が比較的早期に出現し、その後消化器症状が出現しやすい。皮膚粘膜障害の発症のピークが約 6 週、消化器症状が約 8 週であり、肝毒性や下垂体炎はそれより遅れて出現することが多いと報告されている⁵⁾。ニボルマブの irAE は全体としておおよそ数ヶ月後に生じることが多いが、出現時期には大きなばらつきがある。また、部位別の発症時期の差はあまり明確ではないものの、発疹、消化管障害、甲状腺機能低下症が比較的早期に出現しやすい (表 2)。また、ニボルマブとイピリムマブを併用すると単剤で使用した場合と比較して irAE は比較的早期に出現する^{2-3, 6-7)}。このように irAE は様々な時期に様々な臓器に出現するが故に他科との連携が不可欠であり、病院として関係する各科横断的な irAE 対策チームを築くことが重要である。本稿では、irAE の症状や対処法の実際について記し、病院としてどのような対応が必要であるかについて述べる。

表 1 免疫チェックポイント阻害剤のメラノーマに対する臨床試験
CheckMate067 および 069 における有害事象の頻度²⁻³⁾

薬剤	Nivolumab (抗 PD-1 抗体)		Ipilimumab (抗 CTLA-4 抗体)		Nivolumab + Ipilimumab	
奏効率 (%)	44		11-19		58-59	
副作用 Grade	全体	3 以上	全体	3 以上	全体	3 以上
有害事象出現率 (%)	82	16	86-93	24-27	91-95	54-55
下痢	19	2	33-37	6-11	44-45	9-11
大腸炎	1	1	12-13	7-9	12-23	8-17
悪心	13	0	16-24	1-2	22-26	1-2
嘔吐	6	<1	7-11	<1	14-15	1-3
食欲減少	11	0	9-13	<1	15-18	0-1
白斑			9	0	11	0
発疹	26	1	26-33	0-2	40-41	5
瘙痒	19	0	3-35	<1	11-33	0-2
疲労感	34	1	28-43	0-1	35-39	4-5
虚弱			28	0	35	1
発熱	6	0	7-15	<1	19-20	1-3
頭痛	7	0	8-11	<1	10-14	0-2
関節痛	8	0	6-9	0	11	<1
筋肉痛			13	0	10	0
呼吸困難	5	<1	4-11	0	10	1-3
肺炎			4	2	11	2
ALT/AST 上昇	4	1	4	0-2	18-22	8-11
リパーゼ上昇			4	2	13	9
下垂体炎			7	4	12	2
甲状腺機能低下症	9	0	4-15	0	15-16	0 < 1
投与中止率 (%)	8	5	15-17	13	36-47	29-38

表2 免疫チェックポイント阻害剤による有害事象の大凡の発現時期^{2,3,6,7)}

薬剤 (対象疾患)	Nivolumab (肺がん)		Nivolumab (腎がん)		Nivolumab + Ipilimumab (メラノーマ)	
奏効率 (%)	19		25		58-59	
	出現率 (%)	出現時期 (月)	出現率 (%)	出現時期 (月)	出現率 (%)	出現時期 (月)
肺炎	3.4	7.2	4.4	3.82	6	1.6
下痢, 大腸炎	17	2.7	25	4.8	56	1.6
肝障害	0.3	7.8	1.5	3.7	13	2.1
下垂体炎			0.5	6.2	9	2.7
副腎不全			2	5.8	5	3.0
甲状腺機能低下症	7	2.9	8	4.6	22	2.1
甲状腺機能亢進症	1.4	2	2.5	3	8	0.8
I型糖尿病			1.5	7.8	1.5	2.4
腎機能障害	0.3	1.5	3.2	5.4	2.2	2.7
発疹	6	不詳	7	3.2	22.6	0.6
神経障害	0.3	7.2			0.2	1.7

白斑, 発疹

白斑はメラノサイトに対する自己抗体によって生じると考えられる疾患である。対応抗原に関しては gp100, MART-1, チロシナーゼ, TRP-2 などが考えられているが⁸⁾, 未だ明らかではない。良性の色素性母斑においてもその周囲が白くなることがまれにあり, Sutton 母斑と呼ばれていた。また, 悪性黒色腫の病変周囲に白斑を生じることが時に経験され, 特に自然退縮をきたす場合に白斑を伴いやすいことは知られていた。白斑はメラノーマに対して抗 PD-1 抗体であるニボルマブを使用することにより, 13-25%程度に出現するが (図1), Grade 3 以上になることはほとんどない^{5,9)}。また, 白斑の出現は治療効果と関連し, ことに早期に白斑が出現した場合は, よりニボルマブの奏効率が高いことが報告されている⁹⁾。白斑自体は, ステロイドの外用などを行うが, 難治である。一般に免疫チェックポイント阻害剤使用下においては, irAE が出現するほうが治療効果が高いことが想定されている。過去の報告では, ニボルマブに関して irAE が出現した場合に全生存率が高いことが示されており, さらに出現する irAE の数が多いほうがより全生存率が改善した。また, 個々の irAE の中では, 発疹と白斑とが最も全生存率の改善に寄与していた¹⁰⁾。興味深いことに, メラノーマ以外の癌腫にニボルマブを使用した場合には, 白斑の出現率は低いようである^{11,12)}。これは, 白斑はメラノサイトやメラノーマに対する Melan-A などといった特異的抗原に対する免疫応答によって生じするためと考えられる¹³⁾。



図1 ニボルマブ使用中に生じた白斑
背部に地図状の不規則な脱色素斑がみられる。

また, 免疫チェックポイント阻害剤使用により, 紅斑丘疹型などの様々な発疹が出現する。ニボルマブ, ペンプロリズマブ, イピリムマブ単剤ではおよそ 1/4 の症例で見られ, ニボルマブとイピリムマブの併用で約 4 割に達する¹⁴⁻¹⁶⁾。多くが Grade 1-2 の軽症であるが, 併用の場合などでは Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症といった重症例もみられている。Grade 1-2 の場合は投与を継続し, ステロイド外用抗アレルギー剤内服で様子を見る。Grade

3 以上の場合は投与を中止し、0.5–1.0 mg/kg/日程度の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する。

間質性肺疾患

ニボルマブを悪性黒色腫に対して使用した際の出現率は約 4 %で、出現時期は大凡投与 4–8 週である。ニボルマブのホームページでは出現時期は 1–278 日の範囲に分布し、中央値は 38 日となっている¹⁷⁾。また、過去の臨床試験では平均出現時期が 4–7 ヶ月と長くなっているが、ニボルマブとイピリムマブ併用の場合は出現時期が早い (表 2)。早期発見が重要であり、発熱、乾性咳嗽、息切れといった患者の初期の自覚症状に最大限の注意を払うとともに、毎回の診察時に胸部単純 X 線を撮り、動脈血酸素飽和濃度を測定する。また、KL-6 や SP-D も測定する。間質性肺疾患が疑われた場合は、呼吸器専門医に速やかにコンサルトすることが重要である。

悪性黒色腫に対するニボルマブ投与後の場合は比較的軽症が多く、早期介入により重篤化を防ぐことができるが、非小細胞肺癌に対するニボルマブ投与後の場合の方が間質性肺疾患のなかで重篤なものが占める割合が高い。また、間質性肺疾患のある患者や既往のある患者では、間質性肺疾患が増悪するおそれがあり、十分に注意して適応を判断する。なお、非小細胞肺癌に対してニボルマブ投与後に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を使用した場合に重篤な間質性肺疾患が出現することが注目されているが、間質性肺疾患のリスク自体が増大するかどうかは未だ明らかでない¹⁷⁾。対処については基本的に適正使用ガイドに記載されている肺関連有害事象の対処法アルゴリズムに則って行う。その概略を記すと、Grade 1 で画像上の変化のみの場合は、慎重に症状のモニタリングを行いつつ、投与を中止する。早期ではステロイド投与を必ずしも必要としない。Grade 2 で軽度–中等度の症状がみられる場合は、ニボルマブの投与を中止し、1.0 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する。Grade 3 以上でさらに症状が悪化した場合はニボルマブの投与を中止し、2–4 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与となっている。ステロイド投与後は症状の改善度合に応じて漸減していくが、ステロイド中止後に再燃した症例も報告されているため注意が必要である¹⁸⁾。

腸 炎

ニボルマブではおよそ 20 %程度に下痢がみられ、1 %強に大腸炎が出現する。出現時期は大凡投与 4–8 週である。イピリムマブではその頻度は高く 30 %程度に下痢がみられると報告され¹⁹⁾、投与 8 週程度が出現頻度のピークになる。また、Grade 3 以上の発現頻度に関しても、抗 PD-1 抗体のペンブロリズマブでは 1.8 %に止まったのに対し、イピリムマブでは高頻度にみられ、7 %に及んでいる²⁰⁾。更にニボルマブとイピリムマブとを併用すると 15 %にまで達する^{2–3)}。症状としては下痢の回数が重要であり、Grade 1 でベースラインと比べて 4 回未満/日の排便回数増加、Grade 2 ではベースラインと比べて 4–6 回/日の排便回数増加、Grade 3–4 ではベースラインと比べて 7 回/日以上排便回数増加が基準となる。診断に当たっては、便中白血球検査や便培養検査を行い、細菌性やウイルス性腸炎および他の炎症性腸疾患との鑑別を行う。また、下部内視鏡検査が有用ではあるがリスクを伴うため、一般に CT 検査が優先して行われる。CT では腸管壁の肥厚、腸間膜の浮腫などといった所見が認められることがあり²¹⁾、診断に有用であることが報告されている。

対応としては、Grade 1 の場合は、投与は継続し、対症療法を行う。irAE による下痢は、他の抗がん剤や分子標的薬による下痢とは異なる。従って漫然とした止痢薬投与により、適切な治療開始が遅れ重症化する危険があるので、注意が必要である²²⁾。Grade 2 の場合は、投与を延期するとともに、消化器専門医と協議し、症状の持続期間に応じてステロイド投与を検討する。Grade 3 以上の場合は、投与を中止し、1.0–2.0 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。また、症状が 3–5 日間持続した場合又は改善後に再発した場合は 5 mg/kg のインフリキシマブを考慮する^{23–26)}。

肝障害、膵障害

ニボルマブを悪性黒色腫に対して使用した場合は、およそ 5 %弱程度に出現し、出現時期は投与 4–8 週の場合が多いが様々である¹⁷⁾。ニボルマブとイピリムマブとを併用すると出現率が増加し、15 %程度にまで及ぶ^{2–3)}。初期の自覚症状は通常乏しく、症状に先立って検査値異常から見出されるのがほとんどである。対応に関してであるが、Grade 1 の場合

は、慎重に症状のモニタリングを行いつつ、ニボルマブ投与は継続する。Grade 2 の場合は、ニボルマブの投与を延期し、肝機能のモニタリングを3日毎に行う。Grade 3 以上の場合は、ニボルマブの投与を中止し、肝機能のモニタリングを2-3日毎に行うとともに、1-2 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する。

また、リパーゼの上昇が時にみられ、イピリムマブ単剤で4%、ニボルマブとイピリムマブの併用で13%程度にみられる^{2,3)}。通常は無症候性で治療を要さないが、Grade 3 以上で症状がみられる場合は投与を中止し、消化器専門医にコンサルトの上、膵炎に対する治療が必要になる。

腎機能障害

ニボルマブによる頻度はかなり少なく、1%程度の出現率であるが、腎癌に対して用いた場合は3.2%と報告されている¹¹⁾。組織学的検討がなされた例では尿細管間質性腎炎であることが報告されている。また、IgG4 の沈着はみられなかったことより、IgG4 抗体であるニボルマブが直接沈着しているわけではない²⁷⁾。Grade 1 の場合は、クレアチニン値を毎週モニタリングしつつ、ニボルマブ投与は継続する。Grade 2-3 の場合は、ニボルマブの投与を延期し、腎臓専門医にコンサルトするとともに腎機能のモニタリングを2-3日毎に行うとともに0.5-1 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する。Grade 4 の場合は、ニボルマブの投与を中止し、クレアチニン値を連日モニタリングしつつ、1-2 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する。

甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、1型糖尿病

内分泌や代謝の副作用に関しては本稿では簡単に触れるに止めるが、甲状腺機能低下症はニボルマブで10%程度にみられる。疲れやすいだるいといった症状に注意するとともに、定期的に甲状腺機能のチェックを行う。下垂体機能低下症はニボルマブでは1%程度と稀であるが、イピリムマブでは約9%に出現する²⁸⁾。頭痛、倦怠感、食欲不振などといった非特異的症状が多い。いずれにせよ疑われた場合は、早急に内分泌専門医に相談する。1型糖尿病の発現頻度はニボルマブでは1%未満と推定されるが、1/3 程度が劇症糖尿病であることに注意しなければならない。口渇、多飲、多尿といった症状に注意し、

定期的に血糖をチェックするが、劇症糖尿病の場合はそれだけでは不十分であることから、患者さんに自宅で週に3回尿糖のチェックをしてもらっている(表3)。

神経障害、筋障害

神経障害、筋障害の出現率はニボルマブおよびニボルマブ、イピリムマブ併用で1%未満と頻度は少ない。重症筋無力症、ギランバレー症候群では急速に発症し重症化することがあり、ニボルマブ投与による重症筋無力症については横紋筋融解症を合併した死亡例も報告されている。発症時期は様々であるが、ニボルマブ投与2週間で重篤な重症筋無力症と多発性筋炎をきたした報告もあり²⁹⁾、注意を要する。これらの疾患が疑われた場合は速やかに神経専門医に相談する。

眼 障 害

頻度は少ないながら、ぶどう膜炎や虹彩毛様体炎などが報告されている³⁰⁻³²⁾。イピリムマブでは1%未満の頻度で出現するとされ、下痢や大腸炎を発症した患者に合併しやすく、発症はおおよそ投与2ヶ月後である⁵⁾。症状として、羞明、眼痛、視力低下、ドライアイなどが挙げられ、これらの疾患が疑われた場合は速やかに眼専門医に相談する。

irAE 対策チーム

上記の通り、irAE は多彩で人体のあらゆる部分に生じうることであり、多科横断的なirAE 対策チームが病院として存在するのが望ましい。irAE は従来の疾患と症状や経過がかなり異なる。例えばirAE による腸炎は通常の腸炎と対処方が大きく異なり、またirAE でみられる劇症1型糖尿病はなかなか類を見ない。従って、他科にコンサルトする際には、免疫チェックポイント阻害剤の使用歴をしっかりと伝える必要があり、またコンサルトを受ける側もその目で患者を見ないと対応を見誤る。病院によってはirAE 対策チームが定期的に集まりを持ち、どのようなirAE が生じているのか情報を共有するようにしている。また、irAE 対策においては早期発見が大切であり、そのためには患者教育および患者の協力が必要である。表3に示すような免疫チェックポイント阻害剤使用中の患者に対する問診票を利用することにより、毎回の診察の中で疑わしい症状を拾い出すことは重要と考えられる。irAE はまだまだ

表3 免疫チェックポイント阻害剤使用中の患者に対する問診票

《問診票》

ID: _____ 体重 _____ kg
(来院前日または当日)

※次回治療時に必ず持ってきて、診察時医師に提示して下さい。
治療後の体調の変化について、当てはまる項目に印を付けて下さい。
症状が軽度（少しある）：△、中等度（ある）：○、高度（かなりある）：◎

	症状	チェック欄	日付	その他、具体的に
肺	空咳			
	息切れ・息苦しさ			
	発熱			
消化管	下痢			
	血便			
	腹痛			
肝臓	皮膚や白目が黄色くなる			
皮膚	かゆみ			
	発疹			
	白斑			
内分泌	頭痛・めまい			
	疲れやすい・だるい			
	口渇，多飲，多尿			
神経	手足や顔の痺れ・痛み			
	手足や顔に力が入らない			
腎臓	むくみ			
	尿量がへる			
眼	視界がぼやける・まぶしい			
その他				

尿糖チェック	日付	結果	日付	結果
★ 週に3回，また症状（口渇，多飲，多尿）がある時に確認して下さい		黄・緑		黄・緑
		黄・緑		黄・緑
		黄・緑		黄・緑
		黄・緑		黄・緑
		黄・緑		黄・緑

※尿糖が検出されたら，病院へ連絡するか受診して下さい。

未知の部分が多いが，こうした地道な試みの積み重ねにより，病態がさらに解明され，より適切な対応が取れるようになることが望まれる。

文 献

- 1) Michot, J.M., et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. **54**: 139–148, 2016.
- 2) Larkin, J., et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. **373**: 23–34, 2015.
- 3) Postow, M.A., et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. **372**: 2006–2017, 2015.
- 4) Horvat, T.Z., 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 Memo-

- rial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* **33**: 3193–3198, 2015.
- 5) Weber, J.S., et al.: Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* **30**: 2691–2697, 2012.
- 6) Borghaei, H., et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* **373**: 1627–1639, 2015.
- 7) Motzer, R.J., et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* **373**: 1803–1813, 2015.
- 8) Klarquist, J., et al.: Functional cloning of a gp100-reactive T-cell receptor from vitiligo patient skin. *Pigment Cell Melanoma Res.* **29**: 379–384, 2016.
- 9) Nakamura, Y., et al.: Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol.* 2016 Aug 11. doi:10.1111/1346-8138.13520.
- 10) Freeman-Keller, M., et al.: Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* **22**: 886–894, 2016.
- 11) Motzer, R.J., et al.: Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* **33**: 1430–1437, 2015.
- 12) Rizvi, N.A., et al.: Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* **16**: 257–265, 2015.
- 13) Klein, O., et al.: Melan-A-specific cytotoxic T cells are associated with tumor regression and autoimmunity following treatment with anti-CTLA-4. *Clin Cancer Res.* **15**: 2507–2513, 2009.
- 14) Robert, C., et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* **372**: 320–330, 2015.
- 15) Ribas, A., et al.: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **16**: 908–918, 2015.
- 16) Weber, J.S., et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **16**: 375–384, 2015.
- 17) 小野薬品工業株式会社. オプジーボ® 安全性・適正使用情報. <https://www.opdivo.jp/contents/report/>
- 18) Nishino, M., et al.: Anti-PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res.* **4**: 289–293, 2016.
- 19) Arriola, E., et al.: Infliximab for IPILIMUMAB-related colitis. *Clin Cancer Res.* **21**: 5642–5643, 2015.
- 20) Robert, C., et al.: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* **372**: 2521–2532, 2015.
- 21) Kim, K.W., et al.: Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* **200**: W468–474, 2013.
- 22) Spain, L., et al.: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* **44**: 51–60, 2016.
- 23) Yanai, S., et al.: Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* pii: S1542-3565(16)30675-30659, 2016.
- 24) Pagès, C., et al.: Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res.* **23**: 227–230, 2013.
- 25) Merrill, S.P., et al.: Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother.* **48**: 806–810, 2014.
- 26) Minor, D.R., et al.: Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody. *Cancer Biother Radiopharm.* **24**: 321–325, 2009.
- 27) Tanaka, A., et al.: Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol.* 2016 Jul 27. doi:10.1111/1346-8138.13538.
- 28) Ryder, M., et al.: Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* **21**: 371–381, 2014.
- 29) Kimura, T., et al.: Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci.* **107**: 1055–1058, 2016.
- 30) de Velasco, G., et al.: Autoimmune Arthropathy and Uveitis as Complications of Programmed Death 1 Inhibitor Treatment. *Arthritis Rheumatol.* **68**: 556–557, 2016.
- 31) Arai, T., et al.: Case of acute anterior uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome-like eruptions induced by nivolumab in a melanoma patient. *J Dermatol.* 2016 Sep 21. doi:10.1111/1346-8138.13612.
- 32) Karlin, J., et al.: Bilateral Anterior Uveitis Associated with Nivolumab Therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016 Sep 6: 1–3.