

## 研究実施計画書

### 研究課題名

免疫チェックポイント阻害薬使用に伴う心筋障害に対する  
全国多施設共同レジストリ

Nation-wide multicenter registry for Myocardial Damage associated  
with immune checkpoint inhibitor administration (MD-ICI)

研究代表者：田村 雄一

所属：国際医療福祉大学医学部

作成年月日：2020年7月10日 第1.0版

改訂年月日：2020年11月13日 第2.0版

改訂年月日：2021年4月23日 第3.0版

## 目次

目次	1	
1	諸言	3
1.1	研究の背景	3
1.2	免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎の疫学、エビデンス	3
1.3	研究の科学的合理性の根拠	3
2	研究課題名	4
3	研究の目的及び意義	4
3.1	研究の目的	4
3.2	研究の意義	4
4	研究デザイン	4
5	被登録者の選定	5
5.1	選択基準	5
5.2	除外基準	5
6	目標症例数	5
6.1	目標症例数	5
6.2	目標症例数設定根拠	5
7	研究期間	5
8	研究の方法（実施手順）	5
8.1	各研究機関の倫理審査委員会	5
8.2	被登録者候補の同意	6
8.3	患者の登録	6
8.4	観察項目	6
8.5	試料	8
9	研究の中止	9
9.1	被登録者ごとの研究の休止	9
9.2	研究の中止	9
10	原資料の定義	9
11	症例報告書の取り扱い	10
12	研究に係る試料・情報等の保管	10
12.1	試料・情報の保管の方法	10
12.2	試料・情報の保管	10
12.3	試料・情報の廃棄の方法	10
12.4	試料・情報の他施設への提供	10
13	倫理的事項	10

13.1	研究の実施	10
13.2	倫理審査委員会	10
13.2.1	研究実施の審査及び許可	11
13.2.2	研究実施計画書の改訂	11
13.2.3	倫理審査委員会への報告事項	11
13.3	個人情報の取り扱い	11
13.3.1	本研究で扱う個人情報	11
13.3.2	試料・情報の匿名化方法	11
13.3.3	個人情報に関する安全管理	11
14	被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	11
15	利益相反	12
15.1	研究の資金源	12
15.2	利益相反の管理	12
16	研究に関する情報公開	12
16.1	研究の概要及び結果の登録	12
16.2	研究結果の公表	12
16.3	研究結果の帰属	12
16.4	研究に関する資料の入手及び閲覧	12
17	被登録者等からの相談等への対応	12
18	被登録者への費用負担及び負担軽減等	13
19	二次利用者へのデータ共有・提供	13
19.1	被登録者への拒否機会の提供方法	13
20	研究の実施体制	13
20.1	研究代表者	13
20.2	病理診断	14
20.3	統計解析	14
20.4	共同研究機関	14
21	References	14

## 1 諸言

### 1.1 研究の背景

近年、PD-1 および PD-L1 阻害薬といった免疫チェックポイント阻害薬 (immune Checkpoint Inhibitor; ICI) による抗がん治療が盛んとなっている。ICI は患者自身の体内の T 細胞を利用してがん細胞を制御しようとするものであり、従来の抗がん薬とは全く異なる作用機序を有している。ICI は腫瘍に対する免疫機能を増強する一方で、正常組織への自己免疫作用も刺激してしまうことにより、従来の殺細胞性抗がん薬や分子標的薬とは異なる独特なプロファイルの有害事象が認められている。この有害事象は免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) と呼ばれ、全身の様々な臓器に自己免疫疾患様の障害を引き起こす。これらの中で心筋障害は発生頻度が少ないとされているものの、発症時の致死率が最も高い合併症であり<sup>1)2)</sup>、注意を払うべき合併症である。しかしながら、治験段階においても心筋炎に関しての詳細な調査は行われておらず、真の発症頻度や発症時期、リスク因子等含め、判明していないのが現状である。

以上を背景に、本研究では、本邦における免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎発症症例の臨床情報を集積し、発症状況の解明、心筋炎発症のリスク因子やバイオマーカーの検討を行うことを目的とする。本邦初の大規模な免疫チェックポイント阻害薬による心筋障害の疫学調査である。

### 1.2 免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎の疫学、エビデンス

2016年のNEJM誌において、初めて免疫チェックポイント阻害薬投与症例における急性心筋炎の症例が報告され、心筋細胞周囲へのCD8+T細胞を中心とした著明なリンパ球浸潤所見や心筋細胞におけるPD-L1の発現から、irAEの関与が考えられた<sup>3)</sup>。この報告では、初回投与から発症までの日数は、中央値17日と治療開始早期に出現することを特徴としている。また、ニボルマブとイピリムマブの2種類の薬物併用例では、ニボルマブ単独より高頻度かつ重症の心筋炎の発症を認めることも報告された。

その後のWHOのグローバルデータベースであるVigiBaseを用いた後ろ向き解析においても、免疫チェックポイント阻害薬単剤での心筋炎発症は0.41%であるのに対し、併用では1.33%とリスクの増加が認められていることが報告されている<sup>2)</sup>。また、初回投与から発症までの日数は中央値30日(18-60日)とこの報告においても比較的早期に認め、心筋炎を発症した症例の半数は死に至っていたことが報告されている。

### 1.3 研究の科学的合理性の根拠

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎は患者数が少なく、様々な医療機関に患者が点在しており、各施設から学会等でCase Reportとしての報告は散見されるものの、これらの情報が1つに集約できていない。そのことが発症率や頻度およびリスク因子の解明等の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、対象患者の登録を幅

広く行うため、関連学会およびガイドライン作成委員会と連携し、点在する免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎症例の情報を集約することが可能となり、収集した多くの臨床情報を基にあらゆる角度から解析を行う。

## 2 研究課題名

免疫チェックポイント阻害薬使用に伴う心筋障害に対する全国多施設共同レジストリ  
Nation-wide multicenter registry for Myocardial Damage associated with immune checkpoint inhibitor administration (MD-ICI)

## 3 研究の目的及び意義

### 3.1 研究の目的

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎は、発症時の致死率が最も高い合併症であるにもかかわらず、これまで詳細な調査は行われていない。さらに、今後 ICI の適応症の拡大によりハイリスクなニボルマブとイピリムマブ併用が開始されることで、心筋障害の発症が急増する可能性が想定され、早期発見・介入およびリスク層別化を行う体制の構築が急務である。

本研究は、本邦における免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎発症症例の臨床情報を集積し、評価項目の検討を行うことで、発症率や発症時期の解明、およびリスク因子の検証を行う。さらに、病理検体の評価による病態解明を行い、これらを通して安全に免疫チェックポイント阻害薬を使用するためのスクリーニング方法の確立を目指す。

### 3.2 研究の意義

本研究は、発症時期や頻度・リスク因子等について明らかになっていない免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎について、発症症例のデータ収集を行い、多くの臨床情報を集約することで、リスク因子の評価体制の確立を通して、免疫チェックポイント阻害薬を安全に継続できるためのスクリーニング体制を構築することが可能となる。

さらに、本研究では病理検体による病態解明も目指しており、発生リスクが全く判明していない irAE 心筋障害に対して、本邦初の疫学調査を行うだけではなく、病理検体を活用した病態解明が促進されることが期待される。

## 4 研究デザイン

多施設共同後ろ向き登録研究

## 5 被登録者の選定

### 5.1 選択基準

ICI 使用後に心筋障害基準\*を満たした心筋障害を発症した患者。Grade は問わない。

\*心筋障害基準 (Grade 1-4)<sup>4)</sup>

胸痛・不整脈・動悸・下腿浮腫・進行性あるいは急性の息切れ・倦怠感・胸水などを含む症状や兆候の出現

Grade1: 心臓バイオマーカー検査異常、心電図異常含む

Grade2: 軽度の症状を伴うスクリーニング検査異常

Grade3: 中等度の検査異常あるいは軽度の活動性を伴う症状

Grade4: 中等度から重度の代償性心不全, 静注薬または治療介入が必要, 致死的状态

### 5.2 除外基準

研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者

## 6 目標症例数

### 6.1 目標症例数

例数制限は設けず可能な限り登録する。200例を想定している。

### 6.2 目標症例数設定根拠

本研究はレジストリ研究であり、ICI 使用後に心筋障害を発症した患者を可能な限り多く登録することによって、ICI 使用による心筋障害の情報や治療の情報を少しでも多く収集することを目的としている。

## 7 研究期間

研究実施期間：倫理審査承認後～2024年3月31日

症例登録期間：倫理審査承認後～2022年3月31日

## 8 研究の方法（実施手順）

### 8.1 各研究機関の倫理審査委員会

各研究機関の研究者等は、本研究の実施に関して所属する医療機関の倫理審査委員

会（又は中央倫理審査委員会）に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

## 8.2 被登録者候補の同意

本研究においては、インフォームド・コンセントによる文書による同意取得は行わない。項目 20.1 に従い、研究対象者に拒否できる機会を設ける。

## 8.3 患者の登録

研究担当医師は、被登録者候補を本研究の EDC に登録する。研究事務局の担当者は、追加の臨床情報が必要な場合には、研究者等に問い合わせを行い、必要な情報を収集する。

## 8.4 観察項目

### 【心筋炎の情報】

①心筋障害基準に基づく心筋炎の重症度（Grade1-4）

心筋障害基準（Grade 1-4）

胸痛・不整脈・動悸・下腿浮腫・進行性あるいは急性の息切れ・倦怠感・胸水などを含む症状や兆候の出現

Grade1: 心臓バイオマーカー検査異常、心電図異常含む

Grade2: 軽度の症状を伴うスクリーニング検査異常

Grade3: 中等度の検査異常あるいは軽度の活動性を伴う症状

Grade4: 中等度から重度の代償性心不全、静注薬または治療介入が必要、致死的状态

②心筋炎による死亡の有無

③心筋炎の症状や兆候

④心筋炎の診断の確実性

### 【患者背景】

①年齢（ICI 開始時）

②性別

③身長、体重

④がんの診断名

⑤転移の有無（肺、骨、脳）

⑥罹病機関（診断から ICI 投与開始までの期間）

⑦既往疾患

⑧ICI 投与開始時に投与中の薬剤

⑨がんの既往の有無

⑩胸腺腫の有無

【過去の抗がん剤使用歴】

- ①アントラサイクリン使用の有無
  - 1) ドキソルビシン投与量
- ②放射線治療歴の有無
  - 1) 放射線照射部位、
- ③過去の抗がん剤使用の有無
  - 1)過去の抗がん剤の内容
  - 2)ICI 併用の有無

【ICI 投与前】

- ①バイタルサイン：心拍数、血圧、SpO<sub>2</sub>、酸素投与の有無、呼吸数
- ②血液検査所見：初回 ICI 投与日から血液検査日まで遡った日数、BNP、NT-proBNP、CK、CK-MB、TropI、TropT、Cre
- ③心エコー検査所見：初回 ICI 投与日から心エコー検査日まで遡った日数、左室駆出率、心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張末期径、GLS 平均値、Asynergy の有無、心嚢水の有無
- ④心電図検査所見：初回 ICI 投与日から心電図検査日まで遡った日数、心拍数、RR 間隔、QRS 幅、QTc 間隔、調律、不整脈の有無

【ICI による心筋炎発生時の抗がん剤治療内容】

- ①ICI：種類、投与量、投与間隔、二種類以上の併用の有無
- ②抗がん剤使用の有無、抗がん剤の種類

【ICI による心毒性イベント（以下、イベント）発生時】

- ①初回 ICI 投与日からイベント発生日までの日数
- ②ICI 最終投与日からイベント発生日までの日数
- ③イベント発生までの現治療の ICI 総投与回数
- ④イベント発生時のバイタルサイン：体温、心拍数、血圧、SpO<sub>2</sub>、酸素投与の有無、呼吸数
- ⑤イベント発生時の血液検査所見：初回 ICI 投与日から血液検査日までの日数、BNP、NT-proBNP、CK、CK-MB、TropI、TropT、Cre
- ⑥イベント発生時の心電図検査所見：初回 ICI 投与日から心電図検査日までの日数、心拍数、RR 間隔、QRS 幅、QTc 間隔、調律、不整脈の有無・内容
- ⑦イベント発生時の心エコー検査所見：初回 ICI 投与日から心エコー検査日までの日数、左室駆出率、心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張末期径、GLS 平均値、局所壁運動異常の有無、心嚢水の有無
- ⑧イベント発生時の心臓 MRI 検査：施行の有無、初回 ICI 投与日から心臓 MRI 検査までの日数、左室駆出率、心筋炎を示唆する所見の有無、所見内容
- ⑨イベント発生時の冠動脈造影検査：施行の有無、初回 ICI 投与日から冠動脈造影検査ま

での日数、冠動脈造影検査の所見

- ⑩イベント発生時の右心カテーテル検査：施行の有無、初回 ICI 投与日から右心カテーテル検査までの日数、平均右房圧、平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心係数、混合静脈血
- ⑪イベント発生時の心筋組織もしくは筋組織：採取の有無、初回 ICI 投与日から採取までの日数、心筋組織もしくは筋組織の所見（心筋炎の診断の有無、病理レポート感染症を評価するための PCR または RT-PCR の有無、感染症評価結果）、病理組織標本の提出
- ⑫腫瘍組織：採取の有無、病理標本を提出（心筋組織もしくは筋組織を採取している場合のみ）
- ⑬イベント発生時の病理解剖：施行の有無、初回 ICI 投与日から病理解剖までの日数、病理解剖による心筋炎診断の有無
- ⑭血漿・血清・DNA などの保存の有無
- ⑮心臓以外の irAE：有無・種類、初回 ICI 投与日から心臓以外の irAE 発生までの日数、irAE グレード、病理学的な検査の有無と内容
- ⑯イベント発生後の経過：ICI 継続の有無、irAE 再燃の有無、心筋炎による死亡の有無、心筋炎以外による死亡の有無・死亡理由、初回 ICI 投与日から心筋炎による死亡までの日数、心筋炎による心筋傷害の可逆性の有無・可逆性有と判断した根拠（血液検査、心エコー、心電図、MRI、心筋生検）

#### 【心筋炎に対する治療内容】

- ①免疫療法：施行の有無・種類・投与方法・初回 ICI 投与日から免疫療法開始日までの日数・投与日数
- ②Mechanical Support：施行の有無・内容
- ③強心薬：使用の有無
- ④抗不整脈薬：使用の有無・内容
- ⑤不整脈デバイス：施行の有無・内容
- ⑥心不全治療薬：使用の有無・内容

## 8.5 試料

### 8.5.1 心筋組織もしくは筋組織の病理標本

心筋組織もしくは筋組織を採取されている場合は、病理組織標本を提出する。

病理組織標本：未染プレパラート 10 枚程度

病理診断施設：三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理学教室

病理組織解析：集約された未染色標本に対して一様の条件での抗原性評価を行う。

### 8.5.2 腫瘍組織の病理標本

心筋組織もしくは筋組織の病理標本を採取し、かつ腫瘍組織の病理標本を採取している場合は、腫瘍組織の病理標本を提出する。

病理組織標本：未染プレパラート 10 枚

病理診断施設：国際医療福祉大学医学部 病理・病理診断学教室  
病理組織解析：集約された未染色標本に対して一様の条件での抗原性評価を行う。

## 9 統計解析の方法

本研究は、登録された患者のうち適格基準に合致する全患者を解析対象集団とする。全てのデータは平均値±標準誤差もしくは中央値±四分位範囲で表示する。

適当な解析手法を用いて疫学的な検討を網羅的に行う。患者背景によりサブグループ解析を行い、相関分析並びに多変量解析（ロジスティック回帰）を実施する。また、適切な統計手法を用いて比較可能性を検討する。

エンドポイントの解析は Kaplan-Meier 曲線を用いたログランク検定を用い予測 因子の抽出にはロジスティック回帰分析等を用いる。

## 10 研究の中止

### 10.1 被登録者ごとの研究の休止

各研究機関の研究者等は、以下 1)～3)に該当する場合は、被登録者ごとの試料・情報の収集を中止する。

- 1) 被登録者から本研究参加への拒否の申し出があった場合
- 2) 本研究への登録後に本研究の対象として不適格と判断された場合
- 3) その他、研究代表者等が研究を継続するのが困難と判断した場合

### 10.2 研究の中止

各研究機関の研究者等は、以下①～③に該当する場合、本研究全体の中止を検討し、研究機関の長が研究の中止を決定する。

- 1) 倫理審査委員会の判断で研究を継続すべきでないと判断された場合
- 2) 研究の倫理的・科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 3) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

## 11 原資料の定義

本研究では、以下を原資料と定義する。

- 1) 診療情報の記録
- 2) 試料・情報の内容を記録した資料
- 3) 各種検査データ

## 12 症例報告書の取り扱い

症例報告書は、EDC を使用する。研究事務局は、研究担当医、および研究担当医が指名した研究協力者に本研究の EDC アカウントを発行する。アカウントを発行された者は、EDC の所属施設のデータベースにのみアクセスできる。

## 13 研究に係る試料・情報等の保管

### 13.1 試料・情報の保管の方法

本研究で収集した試料・情報については、各研究機関の規程に従って適切に保管する。紙媒体の試料・情報については、鍵付の保管庫で適切に保管する。

病理組織標本は、三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理学教室および国際医療福祉大学医学部病理・病理診断学教室にて、施設の規定に則り適切に保管する。

### 13.2 試料・情報の保管

本研究に係る試料・情報は、各研究機関が研究終了 5 年後まで適切に保管する。

### 13.3 試料・情報の廃棄の方法

全ての情報が匿名化されていることを確認後に、各研究機関の規定に則り、速やかに適切な方法で廃棄する。

### 13.4 試料・情報の他施設への提供

研究機関の長は、本研究の実施に伴って得られた試料・情報を共同研究機関へ提供する際は、当該試料・情報の提供に関する記録を作成し、共同研究機関へ通知するとともに、作成した記録の（写）を保管する。

研究事務局は、各共同研究機関から試料・情報の提供を受ける際は、当該試料・情報の提供に関する記録を保管する。（「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の「他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録」（様式 2）に記載）

## 14 倫理的事項

### 14.1 研究の実施

本研究は「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、研究実施計画書を遵守して実施する。

### 14.2 倫理審査委員会

#### 14.2.1 研究実施の審査及び許可

本研究の実施に先立ち、各研究機関の研究責任者は、研究の実施について倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を得る。

倫理審査委員会は、倫理的観点及び科学的観点から研究機関及び研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行う。

なお、既存の試料・情報の提供のみを行う者においては、研究機関の長へ「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の「他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書」（様式1）もしくは所属機関での所定の様式を届け、研究機関の長の許可を得ることで、必ずしも倫理審査委員会の審査を必要としない。

#### 14.2.2 研究実施計画書の改訂

各研究機関の研究責任者は、研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、各研究機関の規定に従って研究実施計画書の改訂についての変更申請を行い、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を得る。

#### 14.2.3 倫理審査委員会への報告事項

各研究機関の研究責任者は、本研究の進行状況を年に1回又は求めに応じて研究機関の長に報告を行い、研究機関の長より倫理審査委員会に報告する。

### 14.3 個人情報の取り扱い

#### 14.3.1 本研究で扱う個人情報

本研究では、臨床情報および病理組織を取り扱う。

#### 14.3.2 試料・情報の匿名化方法

本研究の対象症例に対し、匿名化番号を付与する。匿名化番号は、各医療機関で対応表を作成し、鍵付きの保管庫、もしくはパスワード管理されたパソコンで適切に管理する。

#### 14.3.3 個人情報に関する安全管理

個人情報の取り扱いについては、各医療機関にて個人情報管理者を設置し、厳重に管理を行う。

### 15 被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究は、登録研究であり、本研究に参加することにより被登録者に新たに負担及びリスクが生じることはない。

また、本研究に参加することにより、被登録者に対する直接的な利益はない。

## 16 利益相反

### 16.1 研究の資金源

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構受託研究の研究費で実施する。

### 16.2 利益相反の管理

研究者等は、本研究の実施に先立ち、個人の収益等、本研究に係る利益相反に関する状況について、研究機関で定められた規定に従って当該研究機関に報告し、透明性を確保する。

## 17 研究に関する情報公開

### 17.1 研究の概要及び結果の登録

本研究の研究代表者は、本研究の開始前に研究の実施計画（概要）を UMIN-CTR (UMIN000042923) に登録している。

### 17.2 研究結果の公表

本研究の結果については、学術論文、学会等で公表する。

### 17.3 研究結果の帰属

本研究で得られたデータ及び結果は、研究代表者の所属する研究機関に帰属する。

### 17.4 研究に関する資料の入手及び閲覧

本研究に登録された被登録者は、各研究機関の研究責任者から承諾が得られる範囲内で、本研究に関する資料や本研究の研究実施計画書等を入手、閲覧することができる。

## 18 被登録者等からの相談等への対応

各研究機関の研究者等は、被登録者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置する。

研究者等は、被登録者等から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（但し、被登録者及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関

の長が許可したものについては、この限りでない。)

## 19 被登録者への費用負担及び負担軽減等

本研究で扱う臨床情報は、既存の情報および資料であるため、被登録者が新たに負担する費用はない。

## 20 二次利用者へのデータ共有・提供

本研究目的以外の研究に二次利用する場合は、対応表を保管している期間内であれば改めて倫理委員会に申請し審査を受けた上で使用する。対応表破棄後であれば連結不可能匿名化状態であるため、倫理委員会への新規申請なしで使用する。

### 20.1 被登録者への拒否機会の提供方法

被登録者による拒否機会を提供する方法は、被登録者が確認できる場所やホームページに以下の情報を掲載し、被登録者が容易に知り得る状態にする。

- 1) 試料・情報の共有・提供目的及び方法
- 2) 共有・提供する試料・情報の項目
- 3) 共有・提供する者の範囲
- 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 5) 被登録者又はその代理人の求めに応じて、被登録者が識別される試料・情報の共有・提供を停止すること。
- 6) 5)について被登録者又はその代理人の求めを受け付ける方法

## 21 研究の実施体制

### 21.1 研究代表者

国際医療福祉大学医学部 循環器内科学 田村 雄一

### 21.2 研究事務局

国際医療福祉大学三田病院 循環器内科

田村 祐大

住所：〒108-8329 東京都港区三田 1-4-3

連絡先：03-3451-8121

### 21.3 病理診断

三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理学

責任者：今中 恭子

国際医療福祉大学医学部病理・病理診断学教室

責任者：潮見 隆之

### 21.4 統計解析

国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部

統計解析責任者：大津 洋

### 21.5 研究協力機関（既存の試料・情報の提供のみを行う機関）

- 1) 東京大学医学部附属病院 循環器内科 小室一成
- 2) 日本腫瘍循環器学会・日本循環器学会・日本臨床腫瘍学会のいずれかに所属し、既存の試料・情報の提供が可能な施設

## 22 References

- 1) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721-1728.
- 2) Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579-89.
- 3) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-1755
- 4) 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(17):1714–1768.