ニボルマブによる甲状腺機能低下症における好中球/リンパ球比の関与

中澤佑介^{*1}, 元日田阿子¹, 影山 明¹, 内海裕文², 桑野和善², 川久保孝¹
東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部¹, 東京慈恵会医科大学呼吸器内科²

Involvement of Neutrophil-lymphocyte Ratio in Nivolumab Therapy-induced Hypothyroidism

Yusuke Nakazawa^{*1}, Ako Gannichida¹, Akira Kageyama¹,
Hirofumi Utsumi², Kazuyoshi Kuwano² and Takashi Kawakubo¹
Department of Pharmacy, The Jikei University Hospital¹,
Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine²

〔 Received April 14, 2020 〕
〔 Accepted July 9, 2020 〕

Nivolumab has a period to determine the therapeutic effect, and the first therapeutic effect is evaluated by the sixth dose. Several studies have indicated that the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a predictor of efficacy. These studies reported that patients with low levels of NLR had shown favorable therapeutic responses. The continuous administration of levothyroxine may be essential after the development of nivolumab-induced hypothyroidism; therefore, the elucidation of predictors associated with the development of hypothyroidism will be helpful during nivolumab treatment. This study investigated whether the NLR at the sixth dose of nivolumab could be applied as a management index in the patients who received six or more doses of nivolumab to predict the occurrence of hypothyroidism. Of the 90 patients treated with nivolumab, those (36%, $n = 47$) who received six or more doses of nivolumab had a significantly higher incidence of hypothyroidism than those (9%, $n = 42$) who received less than six doses ($P < 0.01$). However, the incidence of hypothyroidism did not increase based on the cumulative dose. Among 47 patients who received nivolumab six or more times, the incidence of hypothyroidism (44%) in patients with $NLR < 5$ was significantly higher than the incidence (9%) in patients with $NLR \geq 5$ ($P < 0.05$). The deterioration of thyroid function needs to be monitored because patients with low levels of NLR (less than 5) at the sixth dose are more prone to developing hypothyroidism.

Key words — nivolumab, hypothyroidism, neutrophil-lymphocyte ratio, predictive factor

緒 言

ニボルマブは、2014年に根治切除不能悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害剤として保険適用され、その後、非小細胞肺癌、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、結腸・直腸がんおよび食道がんへの適応拡大が認められ、現在までに多くの担がん患者に使用されている。ニボルマブは優れた治療成績を示すものの、治療効果を判定するまでに期間を有する薬剤であり、投与6–9週（投

与回数にして3–5回）後に初回の治療有効性が評価される。^{1–7)} 薬効が得られないために別の治療が余儀なくされる場合もあることから、効果予測因子の同定は治療を行ううえで大きなニーズの1つである。現在までに、効果予測因子として好中球/リンパ球比（neutrophil-lymphocyte ratio: NLR）の関与が示されており、cut-off値: 5を境界として治療成績への影響を示す報告が散見される。^{8–12)} ニボルマブによる免疫反応の亢進は抗腫瘍効果をもたらす一方、過剰な免疫反応が自己臓器で発現した際には免疫関連有害事象（immune-related adverse

*〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18

events: irAE) を発症する。irAE は、消化管、皮膚および内分泌器官等の全身の様々な部位に発症することが知られており、発症時には適切な対応が求められる。甲状腺機能低下症の発現頻度は 6.8% とされているが (オブジーボ® 点滴静注添付文書: 小野薬品工業株式会社, 2020 年 2 月改定, 第 1 版), 不可逆的な副作用であり、発現後にはレボチロキシンの継続的な投与が余儀なくされる。ニボルマブによる治療を行ううえで、甲状腺機能低下症の発現に関連する予測因子の探索は治療への一助となる。免疫反応に NLR の値が関連することは、NLR が効果予測だけでなく甲状腺機能低下症の発現を予測する因子となる可能性があることを意味する。ニボルマブでは 6 回目の投与までに初回の治療有効性が評価されることから、本研究ではニボルマブによる治療開始前の NLR および 6 回目投与時における NLR について評価し、NLR が甲状腺機能低下症の発現に関連する因子となるか検討した。

方 法

1. 対象患者

2015 年 1 月～2019 年 3 月の間に、当院にてニボルマブが投与された患者を対象に後方視的に調査を行った。解析対象となる患者の分類を **Fig 1** に示す。甲状腺機能低下症および甲状腺がんの既往のある患者、ニボルマブによる治療開始前の甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone: TSH) が基準値の上限以上および遊離サイロキシン (free thyroxine: FT4) が基準値の下限未満であった患者、TSH および FT4 が 2 回以上連続して測定されていない場合には定期的に測定されていなかった患者として対象から除外した。当院における基準値範囲は、TSH が 0.34 – 4.04 μ IU/mL, FT4 が 0.88 – 1.67 ng/dL である。ニボルマブによる全治療期間中に TSH が基準値上限を 2 度連続して上回った場合、または FT4 が基準値下限を 2 度連続して下回った場合を甲状腺機能低下症の発現と定義した。ニボルマブが 6 回以上および 6 回未満投与された患者に分類し、ニボルマブが 6 回以上投与された患者について治療開始前から 6 回目

投与時の臨床検査値の変動を調査した。ニボルマブが 6 回未満投与された患者では、治療の中止理由が個々に異なること、治療経過と共に変化する NLR や臨床検査値が不揃いな観察点での採取となることから、これらの患者データを 1 つの対象群として評価できないため、臨床検査値の変動はニボルマブが 6 回以上投与された患者において評価した。ニボルマブは 3 mg/kg を 2 週間毎に投与しており、ニボルマブの投与量の改訂に伴い、当院では 2018 年 10 月以降にはニボルマブは 240 mg/body で投与した。

2. 調査方法

ニボルマブが 6 回以上投与された患者についてニボルマブによる治療期間中の甲状腺機能低下症の発現患者および非発現患者に分類し、治療開始前の両患者間における以下の調査項目について比較した。調査項目は、性別、年齢、体重、がん種、臨床検査値として TSH、遊離トリヨードサイロニン (free triiodothyronine: FT3), FT4, 好中球数、リンパ球数、NLR、血清アルブミン値および C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) とした。NLR は、 $[NLR = \text{好中球数} (\mu\text{L}) / \text{リンパ球数} (\mu\text{L})]$ として算出した。NLR の cut-off 値は先行研究の値⁸⁻¹²⁾ である 5 を採用した。また、甲状腺機能低下症の発現頻度および発現時期を調査し、ニボルマブの累積投与回数と甲状腺機能低下症の発現時期の相関を評価した。ニボルマブ 6 回目投与時における臨床検査値を調査し、各患者の変動を評価した。甲状腺機能低下症の発現患者および非発現患者間の治療開始前からニボルマブ 6 回目投与時における臨床検査値の変動の比較には、各値の対数の差を用いて評価した。

3. 統計解析

2 群間の量的データの比較には Mann-Whitney's U-test (両側検定) を用い、質的データの比較には Fisher's exact test (両側検定) を使用した。ニボルマブの累積投与回数と甲状腺機能低下症の発現時期の相関には Spearman rank correlation coefficient を用いた。各患者における臨床検査値の変動の比較には Wilcoxon signed-rank test (両側検定) を用

いた。すべての統計解析は SAS version 9.4 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

4. 倫理規定

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認（受付番号：31-048（9547））を得て実施した。

結 果

1. 甲状腺機能低下症の発現頻度

調査期間中にニボルマブが投与された患者は133名であった。甲状腺機能低下症の患者14名、甲状腺がんの患者3名、治療開始前のTSHが基準値の上限以上およびFT4が基準値の下限未満であった患者22名、TSHおよびFT4が定期的に測定されていなかった患者4名は対象から除外した。これら除外基準に該当する患者43名を除外

した90名について調査した（Fig 1）。90名の患者のうちニボルマブが6回以上および6回未満投与された患者は、それぞれ47名および43名であった。ニボルマブが6回以上投与された患者では、甲状腺機能低下症の発現頻度は36%（17/47名）であり、6回未満投与された患者の発現頻度9%（4/43名）と比較して有意に高かった（ $P < 0.01$ ）（Table 1）。

2. ニボルマブが6回以上投与された患者の甲状腺機能低下症とNLRとの関連

ニボルマブが6回以上投与された患者47名のうち甲状腺機能低下症の発現患者および非発現患者は、それぞれ17名および30名であった。両患者間のニボルマブによる治療開始前の患者背景に有意な差は認められなかった（Table 2）。ニボルマブが6回以上投与された患者の治療開始前におけるNLRの平均値は、甲状腺機能低下症の発現患者および非発現患者でそれぞれ 2.73 ± 1.25 お

Fig 1 Patients' classification

TSH: thyroid-stimulating hormone, FT4: free thyroxine.

Table 1 Incidence of hypothyroidism in patients received nivolumab

Number of doses	Hypothyroidism	Non-hypothyroidism	P value
≥ 6 doses (n = 47)	17	30	< 0.01 **
< 6 doses (n = 43)	4	39	

** $P < 0.01$ Fisher's exact test.

Table 2 Characteristics of patients

	Hypothyroidism (n = 17)	Non-hypothyroidism (n = 30)	P value
Median age (min – max)	68 (33 – 86)	69 (44 – 85)	0.54 ^{a)}
Gender (male / female)	12 / 5	16 / 14	0.36 ^{b)}
Body weight (kg)	59.4 ± 15.8	51.6 ± 12.6	0.09 ^{a)}
Cancer type			
Non-small-cell lung cancer	6	14	
Renal cell cancer	6	2	
Head and neck cancer	3	6	
Gastric cancer	1	3	
Malignant melanoma	1	5	
Laboratory data			
TSH (μIU/mL)	2.30 ± 1.10	2.09 ± 0.84	0.32 ^{a)}
FT4 (ng/dL)	1.17 ± 0.24	1.19 ± 0.20	0.64 ^{a)}
FT3 (pg/mL)	2.31 ± 0.43	2.36 ± 0.37	0.64 ^{a)}
Serum albumin (g/dL)	3.73 ± 0.62	3.59 ± 0.43	0.18 ^{a)}
C-reactive protein (mg/dL)	0.51 ± 0.77	1.08 ± 1.43	0.27 ^{a)}
Neutrophil count (/μL)	3,318 ± 1,331	4,563 ± 2,494	0.08 ^{a)}
Lymphocyte count (/μL)	1,394 ± 581	1,570 ± 620	0.27 ^{a)}
NLR	2.73 ± 1.25	3.28 ± 1.96	0.55 ^{a)}
NLR < 5	12	16	
NLR ≥ 5	5	14	0.36 ^{b)}

a) Mann-Whitney *U*-test, b) Fisher's exact test. TSH: thyroid-stimulating hormone, FT4: free thyroxine, FT3: free triiodothyronine, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

および 3.28 ± 1.96 であり、両患者間の NLR に有意差は認められなかった ($P = 0.55$)。治療開始前の NLR が 5 未満の患者における甲状腺機能低下症の発現頻度は、NLR が 5 以上の患者の発現頻度と比較して有意差は認められなかった ($P = 0.36$)。甲状腺機能低下症の発現患者および非発現患者におけるニボルマブの累積投与回数中央値 (最小値 – 最大値) は、それぞれ 20 (7–65) 回および 14 (6–60) 回であり、投与期間中における甲状腺機能低下症の発現時期中央値 (最小値 – 最大値) は 7 (3–36) 回であった。ニボルマブの累積投与回数と甲状腺機能低下症の発現時期の相関を観察したところ、累積投与回数と甲状腺機能低下症の発現時期に有意な相関は認められなかった ($r = 0.356$, $P = 0.16$) (Fig 2)。ニボルマブが 6 回以上投与された患者の治療開始前から 6 回目投与時の臨床検査値の変動を Table 3 に示す。甲状腺機能低下症の発現患者における治療開始前から 6 回目投与時の NLR の平均値は、 2.73 ± 1.25 から 2.76 ± 1.20 であり、有意な変動は認められなかった ($P = 0.83$)。甲状腺機能低下症の非発現患者において治療開始前から 6 回目投与時のリンパ球数の平均値は、 $1,570 \pm 620$ /μL から $1,377 \pm 536$ /μL へ有

Fig 2 The time of onset in nivolumab-induced hypothyroidism

The correlation was analyzed by Spearman rank correlation coefficient.

意な低下が認められており ($P = 0.037$)、NLR の平均値は 3.28 ± 1.96 から 3.68 ± 2.55 へ有意な上昇が認められた ($P = 0.035$)。各臨床検査値の治療開始前から 6 回目投与時の対数変動率には、両患者間で有意差は認められなかった。なお、治療期間中に感染症を起こした患者はいなかった。ニボルマブ 6 回目投与時の NLR が 5 未満の患者に

Table 3 Outcome in the sixth dose of nivolumab

	Hypothyroidism	Before treatment	At the sixth dose	<i>P</i> value	Fluctuation	<i>P</i> value
Neutrophil count (/μL)	developed	3,318 ± 1,331	3,376 ± 1,129	0.96 ^{a)}	0.017 ± 0.178	0.76 ^{b)}
	non-developed	4,563 ± 2,494	4,227 ± 2,089	0.91 ^{a)}	-0.024 ± 0.200	
Lymphocyte count (/μL)	developed	1,394 ± 581	1,382 ± 514	0.98 ^{a)}	0.008 ± 0.102	0.08 ^{b)}
	non-developed	1,570 ± 620	1,377 ± 536	0.037 ^{* a)}	-0.058 ± 0.157	
NLR	developed	2.73 ± 1.25	2.76 ± 1.20	0.83 ^{a)}	0.009 ± 0.144	0.54 ^{b)}
	non-developed	3.28 ± 1.96	3.68 ± 2.55	0.035 ^{* a)}	0.035 ± 0.115	
Serum albumin (g/dL)	developed	3.73 ± 0.62	3.91 ± 0.45	0.16 ^{a)}	0.024 ± 0.063	0.37 ^{b)}
	non-developed	3.59 ± 0.43	3.59 ± 0.50	0.91 ^{a)}	-0.001 ± 0.045	
C-reactive protein (mg/dL)	developed	0.51 ± 0.77	0.72 ± 0.74	0.16 ^{a)}	0.255 ± 0.524	0.24 ^{b)}
	non-developed	1.08 ± 1.43	1.36 ± 2.63	0.82 ^{a)}	-0.071 ± 0.688	

* $P < 0.05$. a) Wilcoxon signed-rank test, b) Mann-Whitney *U*-test.

Table 4 Incidence of hypothyroidism with neutrophil-lymphocyte ratio less than 5

	Hypothyroidism (n = 17)	Non-hypothyroidism (n = 30)	<i>P</i> value
NLR < 5	16	20	0.039 *
NLR ≥ 5	1	10	

* $P < 0.05$ Fisher's exact test. NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

における甲状腺機能低下症の発現頻度は44% (16 / 36名)であり, NLRが5以上の患者の発現頻度9% (1 / 11名)と比較して有意に高かった ($P = 0.039$) (Table 4).

考 察

本研究で観察点として設定したニボルマブ6回目投与時は, ニボルマブの治療有効性を初回に評価する時期であるが, 一方で甲状腺機能低下症の発現時期は, 7.4–16.0週(投与回数にして5–9回)とされ,¹⁻⁷⁾6回目投与時は好発時期の初期に相当する. 本研究でも甲状腺機能低下症を発現した患者にはニボルマブの投与6回目以降だけでなく, それ以前に甲状腺機能低下症を発現した患者も含まれている. しかしながら, 患者の多くが投与6回目以降に甲状腺機能低下症を発現していることから (Table 1), 6回目投与時という観察点および6回以上投与された患者におけるNLRの評価は, 治療効果の予測だけでなく甲状腺機能低下症の発現を予測するためにも有用な時期となる可能性が考えられた. 一方で, 観察期間の長さにより甲状腺機能低下症の発現頻度が増加することが考えられるが, ニボルマブの累積投与回数と甲状腺

機能低下症の発現時期の相関を観察したところ, 累積投与回数と甲状腺機能低下症の発現時期に有意な相関は認められなかった (Fig 2). 甲状腺機能低下症は治療後期にも発現するが, 多くは治療初期に発現し, 累積投与回数に依存しないことから, 治療期間の延長が甲状腺機能低下症の発現頻度に関連する可能性は低いと考えられた. すなわち, 甲状腺機能低下症は長期の薬物曝露でも累積毒性を認めにくい副作用であると考えられる.

過去の研究では, 良好な治療予後を認めた患者では治療開始時のNLRは低値を示すこと⁸⁻¹³⁾や治療有効性を示す患者では治療期間の長さと共にNLRが低下すること^{14, 15)}が報告されている. また, ニボルマブによる良好な治療成績には甲状腺機能障害の発現の関与を示す報告がある.^{16, 17)}しかしながら, 治療有効性を示す患者のNLR低値が, 甲状腺機能低下症の発現頻度の増加を導くとした結論にはこれらの報告からは至っていない. NLRは一定の値を下回る場合, 良好な治療成績との関連が示されており, そのcut-off値を5と設定している先行研究が多く散見される.⁸⁻¹²⁾本研究もcut-off値5を用いることで, 同じ評価基準から甲状腺機能低下症の発現への評価に応用できるか検討した. 本研究ではニボルマブが6回以上投与さ

れた一定以上の治療有効性を示す患者のみを対象としているため、過去の報告⁸⁻¹⁵⁾と同様に、治療開始前およびニボルマブ6回目投与時のNLRは低値を示していた。甲状腺機能低下症の発現患者では、治療開始前とニボルマブ6回目投与時を比較してNLRの有意な変動は認められなかったが、非発現患者ではNLRの有意な上昇が認められた。NLRは好中球数とリンパ球数から算出され、好中球数の変動には感染症の影響が考慮されるが治療期間中に感染症を起こした患者はおらず、CRP値にも有意な変動は認められなかった。また、リンパ球数の変動には栄養状態の影響が考慮されるが血清アルブミン値に有意な変動は認められないことから、患者の背景因子による影響は小さいと考えられた (Table 3)。

活性化T細胞上に発現しているPD-1が、がん細胞に発現したPD-L1と結合することによりT細胞への抑制シグナルが送られるが、ニボルマブはこの抑制シグナルを抑制することによりT細胞の活性化を促している。¹⁸⁾ また、ニボルマブではリンパ球やマクロファージが活性化し、血球が貪食されることにより起こる血球貪食症候群や無顆粒球症の副作用も報告されている。^{19, 20)} この機序ゆえにニボルマブによるT細胞の再活性化は、抗腫瘍効果に関連しNLRの低下を示すと考えられる。一方で、ニボルマブによる抗腫瘍免疫と抗甲状腺免疫とに関連するメカニズムについては、現時点において明らかにされていないが、ニボルマブによる免疫担当細胞の活性化は、腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を示す一方、自己寛容の崩壊に伴い、甲状腺の自己免疫関連反応による甲状腺機能低下症を引き起こすと考えられる。本研究では、NLRが低値を示す患者の中でも、特にニボルマブ6回目投与時のNLRが5未満の患者では甲状腺機能低下症の発現頻度が有意に高いとの結果が得られた。すなわち、ニボルマブによる免疫反応亢進に伴うNLR低値は、抗腫瘍効果だけでなく甲状腺機能低下症の発現にも関連を示す可能性が示唆され、注意深い甲状腺機能検査値のモニタリングが必要となると考えられた。

本研究の甲状腺機能低下症の発現率は、臨床試験の報告値 (3.0–7.6%)¹⁻⁷⁾ よりも高値を示してい

た。CTCAE (有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版) による甲状腺機能低下症の発現定義には、甲状腺機能検査値の変動だけでなく臨床症状や治療の必要性も加味されるが、臨床症状は評価者の主観的な判断に基づくことから、CTCAEの定義では甲状腺機能低下症の評価にばらつきが生じる可能性が考えられる。本研究では甲状腺機能低下症の発現定義をTSHおよびFT4の変動とする客観的指標を用いた評価により、ニボルマブの治療において特にNLR低値患者に対して甲状腺機能検査値のモニタリングの必要性が高いことを示唆した。しかしながら、本研究はがん種を特定としない単施設での解析であり、がん種別や大きなコホートにおける検討も必要と考えられる。

現在、甲状腺機能低下症の発現に関連する因子として、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体あるいは抗サイログロブリン抗体の関与が指摘されているが、²¹⁾ 日常診療において定期的に測定される検査項目ではない。一方、好中球数およびリンパ球数は副作用の評価や治療効果予測をするうえで常々測定される。本研究により、ニボルマブ投与時のNLRの評価は治療効果の予測だけでなく、甲状腺機能低下症の発現を予測する管理指標としても応用できる可能性が示唆された。

利益相反

桑野和善 (小野薬品工業株式会社, アステラス製薬株式会社, 杏林製薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)。

引用文献

- 1) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015, **373**, 123-135.
- 2) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins

- M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015, **373**, 1627-1639.
- 3) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators, Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N Engl J Med*, 2015, **373**, 1803-1813.
 - 4) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J, Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 0379: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2015, **16**, 375-384.
 - 5) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA, Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation, *N Engl J Med*, 2015, **372**, 320-330.
 - 6) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML, Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, *N Engl J Med*, 2016, **375**, 1856-1867.
 - 7) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT, Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2017, **390**, 2461-2471.
 - 8) Ueda T, Chikue N, Takumida M, Furuie H, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Hattori M, Ishino T, Takeno S, Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab, *Acta Otolaryngol*, 2020, **140**, 181-187.
 - 9) Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, Kosteva JA, Ciunci CA, Gabriel PE, Thompson JC, Stonehouse-Lee S, Sherry VE, Gilbert E, Eaby-Sandy B, Mutale F, DiLullo G, Cohen RB, Vachani A, Langer CJ, Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2017, **106**, 1-7.
 - 10) Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, Clarke SJ, High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy, *Clin Cancer Res*, 2010, **16**, 5805-5813.
 - 11) Ogata T, Satake H, Ogata M, Hatachi Y, Inoue K, Hamada M, Yasui H, Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive or prognostic factor for gastric cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective study, *Oncotarget*, 2018, **9**, 34520-34527.
 - 12) Park W, Kwon D, Saravia D, Desai A, Vargas F, El Dinali M, Warsch J, Elias R, Chae YK, Kim DW, Warsch S, Ishkanian A, Ikpeazu C, Mudar R, Lopes G, Jahanzeb M, Developing a Predictive Model for Clinical Outcomes of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Nivolumab, *Clin Lung Cancer*, 2018, **19**, 280-288.

- 13) Chua TC, Chong CH, Liauw W, Zhao J, Morris DL, Inflammatory markers in blood and serum tumor markers predict survival in patients with epithelial appendiceal neoplasms undergoing surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy, *Ann Surg*, 2012, **256**, 342-349.
- 14) 梅原健吾, 山 佳織, 後藤佳輔, 岡崎泰香, 若本あずさ, 初山多恵, 本庄 統, 佐藤秀紀, 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子の検討, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2019, **11**, 13-21.
- 15) Ameratunga M, Chénard-Poirier M, Moreno Candilejo I, Pedregal M, Lui A, Dolling D, Aversa C, Ingles Garces A, Ang JE, Banerji U, Kaye S, Gan H, Doger B, Moreno V, de Bono J, Lopez J, Neutrophil-lymphocyte ratio kinetics in patients with advanced solid tumours on phase I trials of PD-1/PD-L1 inhibitors, *Eur J Cancer*, 2018, **89**, 56-63.
- 16) Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD, Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer, *Ann Oncol*, 2017, **28**, 583-589.
- 17) Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH, Nomura M, Otsuka A, Yamasaki T, Saito R, Kitamura M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kawaguchi-Sakita N, Fujii T, Taura D, Sone M, Inagaki N, Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab, *PLoS One*, 2019, **14**, e0216954. doi : 10.1371/journal.pone.0216954.
- 18) Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, Garcia C, Wu Y, Kuhne M, Srinivasan M, Singh S, Wong S, Garner N, Leblanc H, Bunch RT, Blanset D, Selby MJ, Korman AJ, 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.
- 19) Hantel A, Gabster B, Cheng JX, Golomb H, Gajewski TF, Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in a melanoma patient treated with ipilimumab + nivolumab, *J Immunother Cancer*, 2018, **6**, 73. doi : 10.1186/s40425-018-0384-0.
- 20) Tokumo K, Masuda T, Miyama T, Miura S, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Yoshida T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N, Nivolumab-induced severe pancytopenia in a patient with lung adenocarcinoma, *Lung Cancer*, 2018, **119**, 21-24.
- 21) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H, Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study, *J Endocr Soc*, 2018, **2**, 241-251.