

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年2月23日(23.02.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/022200 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/68 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/031229

(22) 国際出願日: 2022年8月18日(18.08.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
63/234,305 2021年8月18日(18.08.2021) US

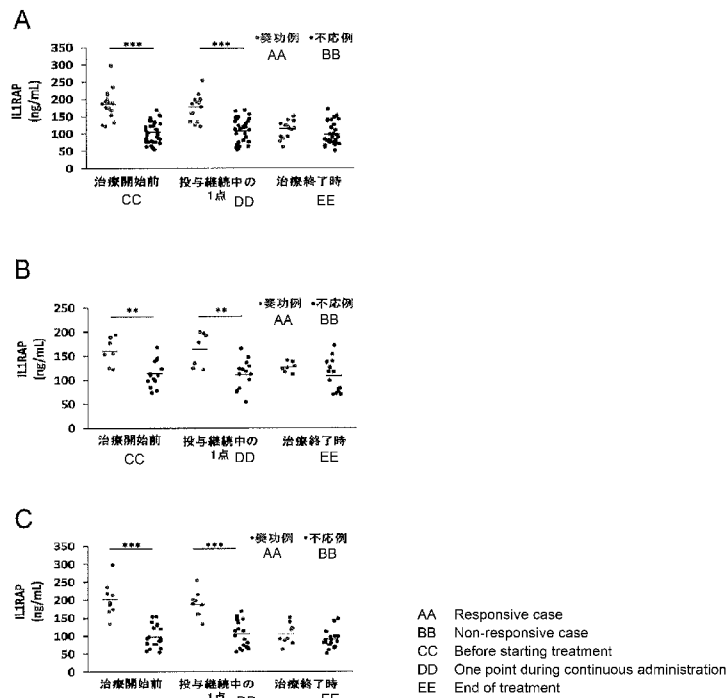
(71) 出願人: 国立大学法人 東京大学 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 雨宮 貴洋 (AMEMIYA Takahiro); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 本間 雅 (HONMA Masashi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 苅谷 嘉顕 (KARIYA Yoshiaki); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 鈴木 洋史 (SUZUKI Hiroshi); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人フィールズ国際特許事務所 (FIELDS IP ATTORNEYS PPC); 〒1000014 東

(54) Title: BIOMARKER FOR PREDICTING RESPONSE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR

(54) 発明の名称: 免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカー



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a method for predicting the response to an immune checkpoint inhibitor and a method for predicting the prognosis of a cancer patient treated with an immune checkpoint inhibitor. The present invention provides a method for predicting the response to an immune checkpoint inhibitor using the amount of IL-1 signaling pathway molecules in a subject, who needs a cancer treatment, as an indicator. The present invention also provides a method for predicting the prognosis of a cancer patient treated with an immune checkpoint

京都千代田区永田町二丁目 1 7 番 1 7 号 ア
イオス永田町 6 1 3 Tokyo (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

inhibitor, wherein the prognosis is predicted using the amount of IL-1 signaling pathway molecules in the aforesaid subject as an indicator.

(57) 要約: 本発明は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法と、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた癌患者の予後の予測方法の提供を目的とする。本発明によれば、癌の治療を必要としている対象のIL-1シグナル伝達経路分子の量を指標にした、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法が提供される。本発明によればまた、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌患者の予後の予測方法であって、前記対象のIL-1シグナル伝達経路分子の量を指標にして予後を予測する、前記予測方法が提供される。

明 細 書

発明の名称：

免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカー 関連出願の参照

[0001] 本願は、先行する米国出願である63／234, 305（出願日：2021年8月18日）の優先権の利益を享受するものであり、その開示内容全体は引用することにより本明細書の一部とされる。

技術分野

[0002] 本発明は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法に関する。本発明はまた、免疫チェックポイント阻害剤による治療における癌の今後の予測方法に関する。

背景技術

[0003] 癌は本邦における死亡原因第一位であり、癌の治療成績向上は重要な臨床的および社会的課題である。近年、様々な作用機序の新規抗癌薬物が多数開発される中で、特に免疫チェックポイント阻害剤の開発によって、有効な治療法がほとんど無いとされてきた進行悪性黒色腫に関して、全生存率の大幅な改善が示され注目を集めた（非特許文献1）。現在は他の癌種への適用拡大に加えて、化学療法や分子標的薬との併用等、様々な新規レジメンの有効性を評価する臨床試験が盛んに実施されており、今後免疫チェックポイント阻害剤は癌治療の主要な治療法となると考えられる。しかしながら同時に、このような最新の抗癌薬物療法であっても、治療応答性の良好な患者群と不良な群に分かれることも明らかとなっており、抗癌薬物療法の治療成績をさらに向上させるためには、患者ごとに治療応答性の予測を行い、最適な抗癌薬物療法を選択する個別化医療の確立が必須となっている。

[0004] 臨床における使用が急速に拡大している免疫チェックポイント阻害剤は、腫瘍を直接標的とするのではなく、患者の免疫応答に寄与して腫瘍の縮小を狙うため、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を決定する要因とし

て、患者の免疫系と攻撃を受ける腫瘍組織の両方の状態が考えられる。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の評価は、腫瘍組織の評価のみに基づく層別化が主流であり、患者の免疫系に関する評価は十分に行われていない現状がある。

[0005] 実臨床では、ステージ4の非小細胞肺癌のファーストラインにおいて治療方針を決定するにあたって、ドライバー遺伝子変異の有無に加えて、腫瘍のPD-L1 (Programmed cell Death 1- Ligand 1) 発現を検証することが推奨されている。ドライバー変異が陰性の場合、腫瘍のPD-L1 発現の程度により標準治療が決定される。具体的には、PD-L1 $\geq$ 1%の場合、PD-1 (Programmed cell death 1) 阻害剤のペンブロリズマブ単剤、PD-L1阻害剤のアテゾリズマブ単剤、作用機序の異なる治療法を組み合わせる相乗的な効果を狙った複合免疫療法として、PD-1/PD-L1阻害薬と細胞傷害性抗癌薬と併用療法、PD-1阻害薬と抗CTLA-4 (細胞傷害性Tリンパ球抗原4) 抗体の併用療法等を含む多くのレジメンが使用可能となっている (日本肺癌学会 編集 肺癌診療ガイドライン2020年版)。また、PD-L1<1%では、PD-1/PD-L1阻害薬と細胞傷害性抗癌薬の併用療法、PD-1阻害薬と抗CTLA-4 抗体の併用療法等の使用が可能である。しかしながら、PD-L1ステータスが50%以上の非小細胞肺癌患者に対して化学療法剤にペンブロリズマブを加えると、全生存期間、無増悪生存期間共に延長するが、奏効率は47.6%であり (非特許文献2)、腫瘍のPD-L1高発現のみが治療の決定要因とはならないとする報告もある。

[0006] 淡明細胞型腎細胞癌のコンポーネントを含む進行腎癌に対する一次治療では、腫瘍のPD-L1発現に基づいた治療選択は行われておらず、International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) の基準による予後リスクを評価し、intermediate/poor risk群に対してイピリムマブとニボルマブの併用療法が推奨されている (日本泌尿器科学会 編集 腎癌診療ガイドライン2017年版)。実際、PD-L1が高発現している患者ではイピリムマブとニボルマブの併用群がスニチニブ群と比較して顕著に全生存期間が延長したが、PD-L1の発現に関わらずイピリムマブとニボルマブの併用療法

は効果を認めており（非特許文献3）、PD-L1の発現が明らかな治療効果予測因子とは言えないのが現状である。このように、癌種によってはPD-L1ステータスと治療効果には有意な関連性が認められないとする報告もある（非特許文献4）。また、腫瘍におけるPD-L1分子の不均一性の問題、さらにはPD-L1の免疫染色自体の技術的な課題が残されている現状で、治療前における腫瘍上のPD-L1の発現が治療効果予測のファクターとなるかは未確定である。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Hodi FS et al, N Engl J Med. 2010; 363(8): 711-723.

非特許文献2：Gandhi L et al, N Engl J Med. 2018; 378(22):2078-2092.

非特許文献3：Motzer RJ et al, N Engl J Med. 2018;378(14):1277-1290.

非特許文献4：Ansell SM et al, N Engl J Med. 2015; 372(4):311-9.

発明の概要

[0008] 本発明者らは今般、担癌マウスモデルから得られた血液検体について質量分析装置により分析を実施するとともに、癌患者から得られた血清検体について免疫学的手法による分析を実施することにより、検体に含まれるIL-1（インターロイキン-1、Interleukin-1）シグナル伝達経路分子のレベルを指標とすることにより免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を、治療開始前の段階で予測できることを見出した。本発明者らはまた、IL-1シグナル伝達経路分子のレベルを指標とすることにより、治療開始後の免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の変化（治療抵抗性の獲得等を含む）を予測できることを見出した。本発明者らはまた、IL-1シグナル伝達経路分子のレベルを指標とすることにより、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受ける癌患者の予後を予測できることを見出した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

[0009] 本発明は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法を提供することを目的とする。本発明はまた、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測方法を提供することを目的と

する。

[0010] 本発明によれば以下の発明が提供される。

[1] 癌の治療を必要としている対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして免疫チェックポイント阻害剤に対する前記対象の治療応答性を予測する、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法。

[2] 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程を含む、上記[1]に記載の予測方法。

[3] 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較する工程を含む、上記[1]または[2]に記載の予測方法。

[4] IL-1シグナル伝達経路分子が、(1) IL-1RAP、(2) IL-1R2、(3) IL-1R1、(4) ST2 (IL-1RL1) および(5) IL-1Rrp2からなる群から選択される1種または2種以上の物質 (IL-1シグナル伝達経路分子 (a)) である、上記[1] ~ [3] のいずれかに記載の予測方法。

[5] 免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子 (a) の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す、上記[4]に記載の予測方法。

[6] IL-1シグナル伝達経路分子が、(11) IL-1 β 、(12) IL-1 α 、(13) IL-1Ra、(14) IL-33、(15) IL-38、(16) IL-36 α 、(17) IL-36 β 、(18) IL-36 γ および(19) IL-36Raからなる群から選択される1種または2種以上の物質 (IL-1シグナル伝達経路分子 (b)) である、上記[1] ~ [3] のいずれかに記載の予測方法。

[7] 免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子 (b) の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す、上記[6]に記載の予測方法。

〔 8 〕 IL-1シグナル伝達経路分子が、(1) IL-1RAP、(2) IL-1R2、(3) IL-1R1、(4) ST2 (IL-1RL1)、(5) IL-1Rrp2、(11) IL-1 β 、(12) IL-1 α 、(13) IL-1Ra、(14) IL-33、(15) IL-38、(16) IL-36 α 、(17) IL-36 β 、(18) IL-36 γ および(19) IL-36Raからなる群から選択される2種以上の物質である、上記〔 1 〕～〔 3 〕のいずれかに記載の予測方法。

〔 9 〕 免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中の2種以上のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値から算出された一つの結合指標がカットオフ値より高いまたは低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す、上記〔 8 〕に記載の予測方法。

〔 1 0 〕 生体試料が血液試料である、上記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれかに記載の予測方法。

〔 1 1 〕 免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測するための生体試料分析方法である、上記〔 1 〕～〔 1 0 〕のいずれかに記載の予測方法。

〔 1 2 〕 免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測方法であって、前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして予後を予測する、前記予測方法。

〔 1 3 〕 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程を含む、上記〔 1 2 〕に記載の予測方法。

〔 1 4 〕 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較する工程を含む、上記〔 1 2 〕または〔 1 3 〕に記載の予測方法。

〔 1 5 〕 免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカーとしての、または免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測用バイオマーカーとしての、IL-1シグナル伝達経路分子の使用。

〔 1 6 〕 生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の定量手段を含んでなる、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測キットま

たは免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測キット。

[17] 免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して応答性であると予測される対象における癌の治療方法であって、上記[1]～[14]のいずれかに記載の予測方法により前記対象を選択し、選択された対象に免疫チェックポイント阻害剤による治療を行う、癌の治療方法。

[18] 免疫チェックポイント阻害剤による治療を行っている対象における癌の治療方法であって、上記[1]～[14]のいずれかに記載の予測方法により免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して非応答性であると予測される対象を選択し、選択された対象に免疫チェックポイント阻害剤による治療以外の治療を行う、癌の治療方法。

[0011] 本発明によれば、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測する新規なバイオマーカーが提供される。本発明は免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測精度の向上と癌患者の予後改善に資する点で有利である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、LLC担癌マウスにおける血清中タンパク質(IL-1RAP、Gelsolinまたは $\alpha 1$ acid glycoprotein1)の経時的変化を示す図である。測定値は平均値±標準偏差で表した(n=6)。* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 v.s. 対照群

[図2]図2は、各種担癌マウスにおける血清中タンパク質(IL-1RAP、Gelsolinまたは $\alpha 1$ acid glycoprotein1)の濃度変動を示す図である。測定値は平均値±標準偏差で表した(n=6)。* P < 0.05, *** P < 0.001 v.s. 対照群、## P < 0.01, ### P < 0.001 v.s. MC38

[図3]図3は、癌患者の治療経過におけるIL-1RAP濃度を示す図である。全症例(奏功例n=16、不応例n=34、図3A)、肺癌症例(奏功例n=7、不応例n=14、図3B)、腎癌症例(奏功例n=9、不応例n=20、図3C)において、IL-1RAP濃度は奏功群では不応群と比較して治療開始前か

ら有意に高く、治療抵抗性を示す段階で低下した。 $** P < 0.01$ 、 $*** P < 0.001$

[図4]図4は、癌患者の治療経過におけるGelsolin濃度を示す図である。全症例（奏功例 $n = 16$ 、不応例 $n = 34$ 、図4A）、肺癌症例（奏功例 $n = 7$ 、不応例 $n = 14$ 、図4B）、腎癌症例（奏功例 $n = 9$ 、不応例 $n = 20$ 、図4C）において、Gelsolin濃度は奏功群と不応群の間に有意差は認められなかった。

[図5]図5は、癌患者の治療経過における $\alpha 1$ acid glycoprotein1濃度を示す図である。全症例（奏功例 $n = 16$ 、不応例 $n = 34$ 、図5A）、肺癌症例（奏功例 $n = 7$ 、不応例 $n = 14$ 、図5B）、腎癌症例（奏功例 $n = 9$ 、不応例 $n = 20$ 、図5C）において $\alpha 1$ acid glycoprotein1濃度は奏功群と不応群の間に有意差は認められなかった。

[図6]図6は、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1RAP濃度に基づく治療応答性予測を示す図である。

[図7]図7は、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1RAP濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。 $*** P < 0.001$

[図8]図8Aは、癌患者全症例（肺癌症例（奏功例 $n = 7$ 、不応例 $n = 14$ ）、腎癌症例（奏功例 $n = 9$ 、不応例 $n = 20$ ）、以下同様）の治療経過におけるIL-1RAP濃度を示す図である。肺癌症例および腎癌症例それぞれについて、奏功群と不応群との間で有意差検定（ウェルチの t -検定）を行った結果を表に示した（以下、同様）。図8Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1RAP濃度に基づく治療応答性予測を示す図（縦軸：真陽性率、横軸：偽陽性率、以下同様）である。図8Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1RAP濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図（縦軸：無増悪生存率（ $\times 100\%$ ）、横軸：経過（日）、以下同様）である。

[図9]図9は、血清中のIL-1RAP濃度とIL-1R2濃度との相関関係を示す図である。

[図10]図10Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R2濃度を示す図である。
図10Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R2濃度に基づく治療応答性予測を示す図である。図10Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R2濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図11]図11Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1RAP濃度とIL-1R2濃度との結合指標を示す図である。図11Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1RAP濃度とIL-1R2濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図11Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1RAP濃度とIL-1R2濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図12]図12は、血清中のIL-1 β （インターロイキン-1 β 、Interleukin-1 beta）濃度と、IL-1RAPおよびIL-1R2の濃度変化との相関関係を示す図（分離平面： $0.0824 \times \text{IL1RAP} + 1.2269 \times \text{IL1-R2} - 2.7216 \times \text{IL-1}\beta = 19.0478$ ）である。

[図13]図13Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1 β 濃度を示す図である。
図13Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1 β 濃度に基づく治療応答性予測を示す図である。図13Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1 β 濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図14]図14Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1 β 濃度とIL-1RAP濃度との結合指標を示す図である。図14Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1 β 濃度とIL-1RAP濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図14Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1 β 濃度とIL-1RAP濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図15]図15Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1 β 濃度とIL-1R2濃度との結合指標を示す図である。図15Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント

ト阻害剤投与患者の治療開始前IL-1 β 濃度とIL-1R2濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図15Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1 β 濃度とIL-1R2濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図16]図16Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1RAP濃度とIL-1R2濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を示す図である。図16Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1RAP濃度とIL-1R2濃度とIL-1 β 濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図16Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1RAP濃度とIL-1R2濃度とIL-1 β 濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図17]図17Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度を示す図である。図17Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図17Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図18]図18Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1RAP濃度との結合指標を示す図である。図18Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1RAP濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図18Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1RAP濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図19]図19Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1R2濃度との結合指標を示す図である。図19Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図19Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図20]図20Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1 β 濃度との

結合指標を示す図である。図20Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1 β 濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図20Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図21]図21Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1RAP濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を示す図である。図21Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1RAP濃度とIL-1 β 濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図21Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1RAP濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図22]図22Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を示す図である。図22Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1 β 濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図22Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図23]図23Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1RAP濃度との結合指標を示す図である。図23Bは、ROC曲線を用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1RAP濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図23Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1RAP濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

[図24]図24Aは、癌患者の治療経過におけるIL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1RAP濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を示す図である。図24Bは、ROC曲線を

用いた免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1RAP濃度とIL-1 β 濃度との結合指標に基づく治療応答性予測を示す図である。図24Cは、免疫チェックポイント阻害剤投与患者全症例の治療開始前IL-1R1濃度とIL-1R2濃度とIL-1RAP濃度とIL-1 β 濃度との結合指標を用いて評価した無増悪生存率を示す図である。

発明の具体的説明

[0013] <<定義>>

本発明において「癌」は、免疫チェックポイント阻害剤による治療の対象である癌を意味する。免疫チェックポイント阻害剤による治療の対象である癌としては、例えば、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、肝細胞癌、胃癌、頭頸部癌、食道癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、乳癌、子宮体癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌、ホジキンリンパ腫等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0014] 本発明における「対象」は、癌に罹患しているヒトを含む哺乳動物が挙げられ、好ましくは癌に罹患しているヒトである。

[0015] 本発明において「生体試料」は、生体から分離された試料を意味し、例えば、血液等の体液であり、好ましくは血清または血漿である。生体試料の採取方法は侵襲的、低侵襲的または非侵襲的であってもよく、生体試料が血液試料の場合、低侵襲的に採取できる点で有利である。

[0016] 本発明においてIL-1シグナル伝達経路分子は、IL-1サイトカインファミリーに属するサイトカイン（IL-1サイトカイン）により調節されるシグナル伝達経路に関与する分子を意味する。このような分子としては、IL-1サイトカインと、IL-1サイトカインの受容体が挙げられる。IL-1サイトカインとしては、IL-1 β 、IL-1 α 、IL-1Ra、IL-33、IL-38、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36Ra等が挙げられる。また、IL-1サイトカインの受容体としては、IL-1RAP、IL-1R2、IL-1R1、ST2（IL-1RL1）、IL-1Rrp2等が挙げられる。

[0017] 本発明においてIL-1シグナル伝達経路分子は、

(1) IL-1RAP、

- (2) IL-1R2、
- (3) IL-1R1、
- (4) ST2 (IL-1RL1) および
- (5) IL-1Rrp2

からなる群から選択される 1 種または 2 種以上の物質を少なくとも含むもの
とすることができる。本明細書において上記(1)～(5)からなる群から選択さ
れる 1 種または 2 種以上の物質を「本発明のIL-1シグナル伝達経路分子 (a
)」または「IL-1シグナル伝達経路分子 (a)」ということがある。本発明
のIL-1シグナル伝達経路分子 (a) は、好ましくは、上記(1)～(3)からなる
群から選択される 1 種、2 種または 3 種の物質とすることができる。

[0018] 本発明においてIL-1シグナル伝達経路分子はまた、

- (11) IL-1 β 、
- (12) IL-1 α 、
- (13) IL-1Ra、
- (14) IL-33、
- (15) IL-38、
- (16) IL-36 α 、
- (17) IL-36 β 、
- (18) IL-36 γ および
- (19) IL-36Ra

からなる群から選択される 1 種または 2 種以上の物質を少なくとも含むもの
とすることができる。本明細書において上記(11)～(19)からなる群から選択
される 1 種または 2 種以上の物質を「本発明のIL-1シグナル伝達経路分子 (b
)」または「IL-1シグナル伝達経路分子 (b)」ということがある。本発
明のIL-1シグナル伝達経路分子 (b) は、好ましくは、上記(11)～(13)から
なる群から選択される 1 種、2 種または 3 種の物質とすることができる。な
お、以下の理論に拘束される訳ではないが、上記(11)～(19)のサイトカイン
はそれぞれ上記(1)～(3)の少なくともいずれかの受容体に結合可能と考えら

れるため、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性に関して上記(1)～(3)の受容体と関連した挙動を示すと考えられる。すなわち、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子は、上記(1)～(3)の少なくともいずれかの受容体に結合可能なサイトカインとすることもできる。

[0019] 本発明においては、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子(a)および本発明のIL-1シグナル伝達経路分子(b)を併せて本発明のIL-1シグナル伝達経路分子ということがある。本発明においてはまた、IL-1シグナル伝達経路分子(a)およびIL-1シグナル伝達経路分子(b)を併せてIL-1シグナル伝達経路分子ということがある。本発明のIL-1シグナル伝達経路分子は、上記(1)～(5)および(11)～(19)からなる群から選択される1種または2種以上の物質とすることができ、好ましくは、上記(1)～(3)および(11)～(13)または上記(1)～(3)および(11)からなる群から選択される1種、2種、3種または4種の物質であり、予測精度の観点から、より好ましくは上記(1)～(3)および(11)からなる群から選択される2種、3種または4種の物質である。

[0020] 本発明において「免疫チェックポイント阻害剤」は、免疫チェックポイント分子の機能を阻害する物質を意味する。免疫チェックポイント分子は、免疫恒常性を保つために自己に対する免疫応答を抑制するとともに、過剰な免疫反応を抑制する分子群である。免疫チェックポイント阻害剤としては、例えば、抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体および抗CTLA-4抗体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。抗PD-1抗体としては、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、cemiplimab、PDR001が挙げられる。抗PD-L1抗体としては、例えば、アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブが挙げられる。抗CTLA-4抗体としては、例えば、イピリムマブ、トレメリマブが挙げられる。

[0021] 本発明において「免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性」は、対象の癌が免疫チェックポイント阻害剤の投与により改善されたか否かを意味する。癌の改善は、癌が退縮すること、あるいは、癌が増大しないことを意味し、癌の大きさが不変であることを含む。癌が改善されることを「応答性で

ある」ということができ、改善されないことを「非応答性である」ということができる。免疫チェックポイント阻害剤による治療を開始した段階において免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であった対象が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を継続している期間中に、免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性に変化し、免疫チェックポイント阻害剤による治療が無効化したことを「治療開始後において免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性になった」ということができる。

[0022] <<治療応答性の予測方法>>

本発明によれば、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法が提供される。本発明の応答性の予測方法によれば、被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして応答性を予測することができる。すなわち、本発明の応答性の予測方法は、生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を被験対象における免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性と関連づけることを特徴とする。なお、本発明の応答性の予測方法においては被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして応答性を判定（決定）するという側面をもつため、本発明の応答性の予測方法は応答性の判定方法と言い換えることもできる。

[0023] 本発明の応答性の予測方法においては、（A）被験対象の生体試料中における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程を実施することができる。工程（A）は、（A-1）免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前の被験対象の生体試料中における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程、あるいは、（A-2）免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後の被験対象の生体試料中における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程とすることができる。

[0024] 本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量および濃度の測定は、生体試料および物質の特性に応じて公知の方法を選択して実施することができる。本発

明のIL-1シグナル伝達経路分子の量および濃度の測定は、公知の方法により実施することができ、例えば、IL-1シグナル伝達経路分子に特異的に結合する物質を利用した測定方法を利用できる。IL-1シグナル伝達経路分子に特異的に結合する物質としては、典型的には抗体、アプタマー（例えば、核酸アプタマー、ペプチドアプタマー）、薬物が挙げられる。IL-1シグナル伝達経路分子に特異的に結合する物質として抗体を用いる場合には、例えばイムノアッセイによりIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定することができる。イムノアッセイは、検出可能に標識した抗IL-1シグナル伝達経路分子抗体や、検出可能に標識した、抗IL-1シグナル伝達経路分子抗体に対する抗体（二次抗体）等を用いる分析法である。抗体の標識法により、エンザイムイムノアッセイ（EIAまたはELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、蛍光イムノアッセイ（FIA）、蛍光偏光イムノアッセイ（FPIA）、化学発光イムノアッセイ（CLIA）等に分類され、吸光法、蛍光法、偏光蛍光法、化学発光法、生物発光法、電気伝導度検出法、電気化学検出法、酵素法または放射性物質を利用した方法あるいはこれらを組み合わせた方法によりIL-1シグナル伝達経路分子の検出ないし定量を行うことができる。

[0025] 本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を測定する場合にはまた、質量分析装置を接続した分析システムにより測定を実施することもできる。

[0026] 本発明の応答性の予測方法においては、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子の測定結果に基づいて応答性を予測することができる。すなわち、本発明の応答性の予測方法においては、（B）IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、生体試料を採取した被験対象について免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測または判定する工程を含むことができる。工程（B）はさらに、被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較する工程をさらに含んでいてもよい。

[0027] 測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、免疫チェックポ

イント阻害剤による治療の開始前または開始後の被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す。測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であることを示す。

[0028] すなわち、測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、工程（B）は、（B-a-1）被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度をあらかじめ定めたカットオフ値と比較する工程と、（B-a-2）被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値以上であるか、またはカットオフ値より高い場合に、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であると予測または判定する工程とにより実施することができる。工程（B-a-2）ではまた、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値以下であるか、またはカットオフ値より低い場合に、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であると予測または判定することができる。

[0029] 測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す。測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であることを示す。

[0030] すなわち、測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、工程（B）は、（B－b－1）被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度をあらかじめ定めたカットオフ値と比較する工程と、（B－b－2）被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値以下であるか、またはカットオフ値より低い場合に、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であると予測または判定する工程とにより実施することができる。工程（B－b－2）ではまた、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値以上であるか、またはカットオフ値より高い場合に、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であると予測または判定することができる。

[0031] 工程（A－1）で測定された本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、工程（B）を実施することにより、生体試料を採取した被験対象について免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前において免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測することができる。この場合において、工程（B－2）において、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であると予測された場合、被験対象は免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けることが推奨される。一方、工程（B－2）において、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であると予測された場合、被験対象は免疫チェックポイント阻害剤による治療以外の治療を受けることが推奨される。

[0032] 工程（A－2）で測定された本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、工程（B）を実施することにより、生体試料を採取した被験対象について免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後において免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測することができる。この場合において、工程（B－2）において、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であると予測された場合、被験対象は免疫チェックポイント阻害剤による治療を継続することが推奨される。一方、工程（B－

2)において、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性である（すなわち、治療抵抗性により治療が無効化している）と予測された場合、被験対象は免疫チェックポイント阻害剤による治療を終了することが推奨される。

[0033] 本発明の応答性の予測方法において2種以上の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を組み合わせて予測を行うと、単独で予測を行った場合と比較して、より正確に免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測することができる。

[0034] 本発明の応答性の予測方法において2種以上の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を組み合わせて予測を行う場合には、工程（A）および工程（B）をそれぞれのIL-1シグナル伝達経路分子について実施することができる。この場合、それぞれのIL-1シグナル伝達経路分子に基づいて示された治療応答性の予測結果を組み合わせて治療応答性を予測することができる。例えば、2種類の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の両方について応答性であると予測された場合には、それぞれのIL-1シグナル伝達経路分子単独での結果よりも応答性である可能性が強く示唆され、2種類の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の両方について非応答性であると予測された場合には、それぞれのIL-1シグナル伝達経路分子単独での結果よりも非応答性である可能性が強く示唆される。なお、本発明の応答性の予測方法において2種以上の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を組み合わせて予測を行う場合には、後述のように、複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値の合計値、平均値、比率等を用いて一つの値（結合指標）を算出することができ、あるいは、複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度のそれぞれの測定値に重み付けをした上で合計値、平均値、比率等を一つの値（結合指標）として算出することができる。

[0035] 本発明の応答性の予測方法において2種以上の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を組み合わせて予測を行う場合には、(1) IL-1RAP、(2) IL-1R2、(3) IL-1R1および(11) IL-1 β からなる群から選択される2種、3種または4種

のサイトカインを指標として用いることができる。

[0036] 本発明の応答性の予測方法においては、公知のバイオマーカーをIL-1シグナル伝達経路分子と組合わせて指標として用いることができる。本発明の応答性の予測方法においてIL-1シグナル伝達経路分子に加えて、公知のバイオマーカーを組み合わせると、IL-1シグナル伝達経路分子のみで予測した場合と比較して、より正確に免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測することができる。

[0037] 本発明においてカットオフ値は、免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者群のうち、免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であった群（奏功群）の所定の時点の試料における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値から算出し、決定することができる。このような対象は、癌以外の疾患を有する対象であってもよい。本発明においてカットオフ値はまた、免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者群のうち、免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であった群（不応群）の所定の時点の試料における本発明の代謝物の量または濃度の測定値から算出し、決定することができる。上記のカットオフ値の決定方法においては、奏功群または不応群の測定値の平均値、中央値、パーセンタイル値、最大値または最小値を使用することができる。パーセンタイル値は任意の値を選択することができ、例えば、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、75、80、85、90または95とすることができる。カットオフ値を算出する際の奏功対象および不応対象の例数は複数例が好ましく、例えば、2例以上、5例以上、10例以上、20例以上、50例以上または100例以上とすることができる。

[0038] 本発明においてカットオフ値はまた、免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者群のうち、免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であった群（奏功群）の所定の時点の試料における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値と、免疫チェックポイント阻害剤が投与された患者群のうち、免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であった群（不

応群)の所定の時点の試料における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値に基づいて算出することもできる。例えば、奏功群と、不応群について、生体試料における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定し、得られた測定値を用いてROC(受信者動作特性曲線(Receiver Operating Characteristic curve))解析等の統計解析を行うことによりカットオフ値を設定することができる。ROC曲線の作成とROC曲線に基づくカットオフ値の設定は周知であり、感度や特異度の観点から当業者がカットオフ値を設定することができる。

[0039] 本発明の応答性の予測方法は、その態様に応じて、生体試料は所定の時点における生体試料とすることができる。例えば、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前において被験対象の免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測する態様では、被験対象の生体試料およびカットオフ値の算出に用いる生体試料は、チェックポイント阻害剤による治療の開始前の生体試料とすることができる。また、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後において被験対象の免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測する態様では、被験対象の生体試料およびカットオフ値の算出に用いる生体試料は、チェックポイント阻害剤による治療の開始後の生体試料とすることができる。チェックポイント阻害剤による治療の開始後の生体試料としては、例えば、治療開始から1週間後、2週間後、3週間後、1か月後、2か月後、3か月後または4か月後としてもよく、あるいは、治療開始から1コース後、2コース後、3コース後、4コース後等の投与のコース数等により適宜設定することができるが、これらに限定されるものではない。なお、「コース」は免疫チェックポイント阻害剤の投与期間と休薬期間の1つのまとまりを意味するものであり、「サイクル」または「クール」ということもある。

[0040] 本発明の応答性の予測方法において、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子に加えて他の物質(例えば、公知のバイオマーカー)を指標として用いる場合には、IL-1シグナル伝達経路分子のカットオフ値についての記載に従って

、当該他の物質のカットオフ値を算出し、決定することができる。

[0041] 本発明の応答性の予測方法の工程（B）においては、例えば、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度が不応群の当該IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の平均値よりも高いか、あるいは該平均値と比較して約1.1倍以上、約1.2倍以上、約1.3倍以上、約1.4倍以上、約1.5倍以上、約1.6倍以上、約1.7倍以上、約1.8倍以上、約1.9倍以上、約2.0倍以上、約2.1倍以上、約2.2倍以上、約2.3倍以上、約2.4倍以上、約2.5倍以上または約3倍以上である場合に、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であると予測または判定することができる。

[0042] 本発明の応答性の予測方法の工程（B）においてはまた、例えば、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度が不応群の当該IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の平均値よりも低いか、あるいは該平均値と比較して約0.9倍以下、約0.85倍以下、約0.8倍以下、約0.75倍以下、約0.7倍以下、約0.65倍以下、約0.6倍以下、約0.55倍以下、約0.5倍以下、約0.45倍以下、約0.4倍以下または約0.35倍以下である場合に、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であると予測または判定することができる。

[0043] 本発明においては、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子のうち複数種を組み合わせる使用することにより予測精度を向上させることができる。本発明においてはまた、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を他の物質（例えば、公知のバイオマーカー）と組み合わせる使用することによりさらに予測精度を向上させることができる。ここで予測精度が向上するとは、ROC解析を利用した場合には、ROC曲線の曲線下面積（AUC）が向上することを意味する。

[0044] 本発明において本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を複数種組み合わせる指標とする場合や、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を他の物質（例えば、公知のバイオマーカー）と組み合わせる指標とする場合には、指標となる

複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値に対して、あるいは指標となる1種または複数種のIL-1シグナル伝達経路分子および他の物質の量または濃度の測定値に対して、一つのカットオフ値を設定することもできる。例えば、一種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値に代えて、複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値の合計値、平均値、比率等を用いてカットオフ値を算出することができ、あるいは、複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度のそれぞれの測定値に重み付けをした上で合計値、平均値、比率等を算出し、該算出値を用いてカットオフ値を算出することができる。このようにして算出されたカットオフ値を本発明に用いる場合には、カットオフ値の算出方法と同じ方法で被験対象の生体試料中の複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値を処理し、得られた一つの数値（結合指標）をあらかじめ定めたカットオフ値とを比較することで予測または判定を行うことができる。

[0045] 複数種のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度のそれぞれの測定値に重み付けをした上で合計値、平均値、比率等を算出する方法は公知であり、線形判別分析（linear discriminant analysis）に従って各シグナル伝達経路分子に対する係数を算出することができる。線形判別分析を行う数値解析ソフトウェアは入手可能であり、例えば、Matlab（MathWorks社）を使用することができる。

[0046] 本発明の応答性の予測方法によれば、被験対象について免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測することができる。従って、本発明の応答性の予測方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療または免疫チェックポイント阻害剤の有効性の診断に補助的に用いることができ、被験対象が免疫チェックポイント阻害剤による治療に応答性であるか否かの判断は、場合によっては他の所見と組み合わせて、最終的には医師が行うことができる。例えば、本発明の応答性の予測方法により免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性または非応答性であると予測された被験対象については、医師が他の所見を参照しつつ被験対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応

答性または非応答性であるかを判断することができ、さらには免疫チェックポイント阻害剤による治療の継続の是非や他剤への切り替えのタイミングを判断することができる。特に本発明においては、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後において、定期的に患者から得られた生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定を行い、該分子の量または濃度の低下または増加を指標にして治療方法の切り替えのタイミングを判断することができる。すなわち、本発明の応答性の予測方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療または免疫チェックポイント阻害剤の有効性の診断を補助する方法、あるいは免疫チェックポイント阻害剤による治療または免疫チェックポイント阻害剤の有効性の診断を支援する方法と言い換えることができる。本発明の応答性の予測方法によれば、免疫チェックポイント阻害剤による治療効果が期待できる癌患者に薬剤を適用することに繋がるため、本発明は医療費の削減や患者QOLの改善にも資するものである。

[0047] 本発明の応答性の予測方法によれば、被験対象から採取された生体試料を分析し、定量的に免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測を行うことができる。すなわち、本発明の応答性の予測方法は、患者への負担を軽減しつつ、簡便かつ的確に免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できる点で有利である。このため本発明の応答性の予測方法は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測するための生体試料分析方法（好ましくは血液試料分析方法）、あるいは免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を監視または評価するための方法と言い換えることができる。

[0048] <<予後の予測方法>>

本発明の第二の側面によれば、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測方法が提供される。本発明の予後の予測方法によれば、被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後を予測することができる。すなわち、本発明の予後の予測方法は、生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を

、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後と関連づけることを特徴とする。

[0049] 本発明の予後の予測方法においては、本発明の応答性の予測方法と同様に、（C）免疫チェックポイント阻害剤による治療開始前の被験対象の生体試料中における本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程を実施することができる。IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定は、本発明の応答性の予測方法と同様に行うことができる。

[0050] 本発明の予後の予測方法においては、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子の測定結果に基づいて、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後を予測することができる。すなわち、本発明の予後の予測方法においては、（D）IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、生体試料を採取した被験対象について免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長可能性を予測する工程を含むことができる。工程（D）はさらに、被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較する工程をさらに含んでもよい。ここで、予後の延長とは、免疫チェックポイント阻害剤による治療を開始した後の無増悪生存期間の延長を含む意味で用いられる。

[0051] 測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性を示す。すなわち、測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、工程（D）は、（D-a-1）被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度をあらかじめ定めたカットオフ値と比較する工程と、（D-a-2）被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値以上であるか、またはカットオフ値より高い場合に、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性があると予測または判定する工程とにより実施することができる。

- [0052] 工程（D－a－2）ではまた、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値以下であるか、またはカットオフ値より低い場合に、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性が低いと予測または判定することもできる。
- [0053] 測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性を示す。すなわち、測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、工程（D）は、（D－b－1）被験対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度をあらかじめ定めたカットオフ値と比較する工程と、（D－b－2）被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値以下であるか、またはカットオフ値より低い場合に、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性があると予測または判定する工程とにより実施することができる。
- [0054] 工程（D－b－2）ではまた、被験対象の生体試料中におけるIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値以上であるか、またはカットオフ値より高い場合に、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性が低いと予測または判定することもできる。
- [0055] 工程（C）で測定された本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、工程（D）を実施することにより、生体試料を採取した被験対象について免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前において、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性を予測することができる。この場合において、工程（D）において、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性があると予測された場合、被験対象は免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けることが推奨される。一方、工程（D）において、免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性が低いと予測された場合、被験対象は免疫チェックポイント阻害剤による治療以外

の治療を受けることが推奨される。

[0056] 本発明の予後の予測方法においては、本発明の応答性の予測方法と同様に、2種以上の本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を組み合わせることで実施することができ、さらには公知のバイオマーカーを組み合わせることもできる。

[0057] 本発明の予後の予測方法においてカットオフ値は、本発明の応答性の予測方法と同様に決定することができる。

[0058] 本発明の予後の予測方法によれば、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象について予後を予測することができる。従って、本発明の予後の予測方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の診断に補助的に用いることができ、該対象の予後の判断は、場合によっては他の所見と組み合わせ、最終的には医師が行うことができる。例えば、本発明の予後の予測方法により免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性がある、または該可能性が低いと予測された被験対象については、医師が他の所見を参照しつつ免疫チェックポイント阻害剤による予後の延長の可能性があるか、または該可能性が低いかを判断することができ、さらには免疫チェックポイント阻害剤による治療の是非や、他剤による治療の是非を判断することができる。すなわち、本発明の予後の予測方法は免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測を補助する方法、あるいは免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測を支援する方法と言い換えることができる。本発明の予後の予測方法によれば、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が期待できる癌患者に薬剤を適用することに繋がるため、本発明は医療費の削減や患者QOLの改善にも資するものである。

[0059] <<バイオマーカー>>

本発明の第三の側面によれば、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を含んでなる、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測、判定または診

断に用いるためのバイオマーカーと、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測、判定または診断用バイオマーカーとしての、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の使用が提供される。本発明によればまた、本発明の応答性の予測方法においてバイオマーカーとして用いるための、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の使用が提供される。

[0060] 本発明によればまた、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を含んでなる、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測に用いるためのバイオマーカーと、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測に用いるためのバイオマーカーバイオマーカーとしての、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の使用が提供される。本発明によればまた、本発明の予後の予測方法においてバイオマーカーとして用いるための、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の使用が提供される。

[0061] 本発明のバイオマーカーおよび使用は、本発明の応答性の予測方法および本発明の予後の予測方法の記載に従って実施することができる。

[0062] 本発明において「バイオマーカー」は、その存在および量が免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の指標となる生体由来の物質をいい、治療応答性を予測、識別、評価、判定等するためのマーカーとして用いることができる。すなわち、本発明によれば、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性の識別マーカーとして使用することができる。

[0063] <<診断キット>>

本発明の第四の側面によれば、生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の定量手段を含んでなる、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測に用いるためのキット並びに免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測に用いるためのキットが提供される。本発明のキットは、本発明の免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法および免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け

た、癌に罹患した対象の予後の予測方法に従って実施することができる。生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の定量手段としては、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子の測定手段として記載されたものが挙げられる。

[0064] <<癌の治療方法>>

本発明の第五の側面によれば、免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して応答性であると予測される対象における癌の治療方法が提供される。この癌の治療方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前に本発明による応答性の予測方法を実施し、免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して応答性であると予測される対象（あるいは応答性であると見込まれる対象）を選択する工程を含んでいてもよい。この工程は、癌を有する患者から被験試料を得ること、該試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定すること、および／または、該試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較することを含んでいてもよい。測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前の対象の被験試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す。測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前の対象の被験試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す。

[0065] 上記の癌の治療方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して応答性であると予測される対象に免疫チェックポイント阻害剤による治療を行う工程を含んでいてもよい。免疫チェックポイント阻害剤による治療は公知であり、本発明の応答性の予測方法において記載したものをを用いることができる。

[0066] 本発明の第五の側面によればまた、免疫チェックポイント阻害剤による治

療を行っている対象における癌の治療方法が提供される。この癌の治療方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後に本発明による応答性の予測方法を実施し、免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して非応答性であると予測される対象（あるいは非応答性であると見込まれる対象）を選択する工程を含んでいてもよい。この工程は、癌を有する患者から被験試料を得ること、該試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定すること、および／または、該試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較することを含んでいてもよい。測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（a）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後の対象の被験試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（a）の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であることを示す。測定対象がIL-1シグナル伝達経路分子（b）である場合、免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始後の対象の被験試料中のIL-1シグナル伝達経路分子（b）の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であることを示す。

[0067] 上記の癌の治療方法は、免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して非応答性であると予測される対象に、免疫チェックポイント阻害剤による治療以外の治療を行う工程を含んでいてもよい。免疫チェックポイント阻害剤による治療以外の癌の治療は公知であり、免疫チェックポイント阻害剤以外の化学療法、免疫療法、放射線療法、外科療法等の他の療法が挙げられ、緩和ケア等の緩和療法も含む。

[0068] 本発明の癌の治療方法は、本発明の応答性の予測方法の記載に従って実施することができる。特に、対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であるか否かの判定および対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して非応答性であるか否かの判定は、本発明の応答性の予測方法において記載した内容に従って実施することができる。本発明の癌の治療方法においてはまた、本発明のIL-1シグナル伝達経路分子を複数種組み合わせて指標としてもよ

く、このような態様は本発明の応答性の予測方法において記載した内容に従って実施することができる。

実施例

[0069] 以下の例に基づき本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

[0070] 統計解析

全ての動物実験データは、6つの独立した試験の平均±SDとして表した。統計解析は、適宜スチューデントt検定、分散アッセイ (ANOVA) + Tukey-Kramer Post-hoc試験を使用して行った。患者血清サンプルの測定データに関しては、全ての測定データをプロットとして示した。応答群と非応答群間での比較はウェルチt検定を使用して行った。

[0071] 研究の承認

全ての動物実験の手順は、東京大学大学院医学系研究科の動物実験委員会の承認を得て行った。ヒト検体を使用した実験は、東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得た研究プロトコールに従って行った。

[0072] 例 1 : LLC担癌マウスにおける血清中タンパク質の経時的変化

免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を評価するために、抗PD-1抗体に対する応答性が低い癌として知られているLLC (Lewis lung cancer) の増殖による生体内の変化を調べた。具体的には、LLC担癌マウスを作製し、血清を回収し、定量的プロテオミクスによりLLCの増殖に伴って変化するバイオマーカーを特定した。

[0073] (1) 細胞培養

LLC細胞は、10% ウシ胎児血清 (FBS、Biowest) および1% ペニシリンストレプトマイシン (PCSM、Life Technologies) を添加したDMEM (ナカライテスク) で培養した。

[0074] (2) 担癌マウスの作製

実験に使用するC57BL/6マウスは、日本SLCより購入し、最低7日間馴化後、7週齢にて実験に使用した。LLC細胞を各 2×10^5 cellsとしてC57BL/6マウスの

背部に皮下注射し、担癌マウス（試験群、 $n = 6$ ）を作製した。皮下注射後7日、14日、21日に全血を回収し、遠心分離により血清を回収した。一方、対照群のマウスには細胞を移植しなかったこと以外は試験群と同様に処置を行った。

[0075] （3）プロテオミクス解析による血清中タンパク質の同定

血清中に多量に含まれるアルブミンおよびIgGを除去して微量に存在するタンパク質の測定を容易にするために、Albumin/IgG removal kit（CALBIOCHEM）による前処理を行った。次いで、ジチオトレイトール（DTT、ナカライテスク）およびヨードアセタミド（富士フイルム和光純薬）を用いて血清サンプルを還元アルキル化し、次いで10倍量のアセトン（ナカライテスク）を用いてタンパク質分画の沈殿回収を行った。沈殿画分を100mM 炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液（富士フイルム和光純薬）に再溶解し、trypsin/Lys-C Mix（Promega）で消化し、消化後のサンプルをSDBカラム（スチレンジビニルベンゼンカラム；GLサイエンス）およびGCカラム（グラファイトカーボンカラム；GLサイエンス）にかけ、ペプチドを選択的に抽出した。抽出液をスピードバックにて乾固し、プロテオミクス用のサンプルとした。プロテオミクス解析では、高分解能質量分析装置（Q Exactive™, Thermo Scientific）を用いてLC/MS分析を行い、得られた質量分析データのタンパク質同定およびラベルフリー定量はProteome Discovererソフトウェア（Thermo Scientific）を用いて行った。

[0076] （4）血清中タンパク質レベルの測定

血清サンプル中に含まれる候補タンパク質の濃度レベルの見積もりは、Proteome Discovererソフトウェア（Thermo Scientific）を用いたラベルフリー定量手法によって実施した。

[0077] （5）結果

結果は、図1に示される通りであった。LLCの増殖に伴って変化するバイオマーカー候補物質として、IL-1RAP、Gelsolinおよび $\alpha 1$ acid glycoprotein1が特定された。IL-1RAPおよびGelsolinの血清中レベルはLLC担癌群において

経時的に減少し、2週目と3週目で有意差が認められた（図1 AおよびB）。Gelsolinは経時的に減少し、2週目と3週目で有意差が認められた（図1 B）。 $\alpha 1$ acid glycoprotein1は経時的に上昇し、2週目と3週目で有意差が認められた（図1 C）。

[0078] 例2：LLC、MC38またはB16F10担癌マウスにおける血清中タンパク質の濃度変動

IL-1RAP、Gelsolinおよび $\alpha 1$ acid glycoprotein1が免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性に関与しているか否かを明らかにするために、抗PD-1抗体に対する応答性がLLCと比較して高い癌として知られているMC38（マウス大腸がん細胞株、Russell W. Jenkin et al, Cancer Discov. 2018; 8(2):196-215.）およびLLCと同様に治療応答性が低い癌として知られているB16F10（マウス悪性黒色腫細胞株、Elizabeth Ahern et al, Oncoimmunology. 2018; 7(6):e1431088.）を用いて、担癌マウスを作製し、IL-1RAP、Gelsolinおよび $\alpha 1$ acid glycoprotein1の血清中濃度を調べた。

[0079] （1）細胞培養

LLCおよびMC38細胞は、10% ウシ胎児血清（FBS、Biowest）および1% ペニシリンストレプトマイシン（PCSM、Life Technologies）を添加したDMEM（ナカライテスク）で培養した。B16F10細胞は、10% FBS、2mM L-グルタミン（ナカライテスク）および1% PCSMを添加したRPMI（ナカライテスク）で培養した。

[0080] （2）担癌マウスの作製

LLC、MC38およびB16F10細胞を用いたこと以外は例1（2）と同様にして、担癌マウス（各n = 6）を作製し、細胞の皮下注射後18日に全血を回収した。

[0081] （3）血清中タンパク質濃度の測定

マウスIL-1RAP濃度は、ELISA Kit for Interleukin 1 Receptor Accessory Protein (IL-1RAP) (Cloud-Clone) を使用し、マウスGelsolin濃度は、ELISA Kit for Gelsolin (GSN) (Cloud-Clone) を使用し、マウス $\alpha 1$ acid glyco

protein 1濃度は、Alpha-1 Acid Glycoprotein1 (Mouse) ELISA Kit (Biovis ion) を使用し、それぞれプロトコールに従って測定した。

[0082] (4) 結果

結果は、図2に示される通りであった。IL-1RAP、Gelsolinおよび α 1 acid glycoprotein1濃度は、抗PD-1抗体に対する応答性が高いMC38担癌マウスと比較して、治療応答性が低いLLCまたはB16F10担癌マウスにおいて大きく変動していた。具体的には、IL-1RAPはMC38と比較してB16F10、LLCにおいてより大きく減少し(図2A)、GelsolinはMC38と比較してB16F10、LLCにおいてより大きく減少し(図2B)、 α 1 acid glycoprotein1 はMC38と比較してB16F10、LLCにおいてより大きく上昇した(図2C)。これらの結果から、IL-1RAP、Gelsolinおよび α 1 acid glycoprotein1タンパク質は免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性に関与している可能性が示された。

[0083] 例3：IL-1RAPは免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性と相関する(1)

例1および2で特定されたバイオマーカー候補物質(IL-1RAP、Gelsolinおよび α 1 acid glycoprotein1)について、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性との相関を明らかにするため、臨床研究を実施した。

[0084] (1) 臨床観察検査

肺癌または腎癌の進行あるいは再発に対する標準治療として、免疫チェックポイント阻害剤を投与した患者50名を、観察検査の対象とした。各患者から書面でのインフォームドコンセントを得て、治療開始直前から治療終了時まで定期的に血液サンプルを採取し、治療応答の良好な群(奏功群)と不良な群(不応群)に分類した。患者の薬剤に対する治療効果に関する情報は、患者カルテより得た。

[0085] (2) 血清中タンパク質濃度の測定

ヒトIL1RAP濃度は、Human IL-1 R3/IL-1 R Acp ELISA (RayBiotech) を使用し、ヒトGelsolin濃度は、Human Gelsolin ELISA Kit (abcam) を使用し、ヒト α 1 acid glycoprotein1濃度は、Human Alpha-1-acid glycoprotein1 EL

ISA kit (CUSABIO) を使用し、それぞれ製品プロトコールに従って測定した。

[0086] (3) ROC解析

IL-1RAPタンパク質について奏功群と不応群との判別をROC曲線により解析した（表1 および図6）。これらの解析には統計解析ソフトウェアであるエクセル統計を使用した。

[0087] (4) 無増悪生存率の解析

統計解析ソフトウェアであるエクセル統計を用いてKaplan-Meier曲線を描画した。

[0088] [表1]

表1:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1RAP 濃度を用いた治療応答性予測精度の評価

	全症例	肺癌	腎癌
ROC	図7	図7	図7
AUC	0.947	0.898	0.983
カットオフ値	154.35	154.35	168.53
感度(%)	81.25	66.67	88.89
特異度(%)	97.06	92.86	100.00
陽性的中率(%)	92.86	80.00	100.00
陰性的中率(%)	91.67	86.67	95.24

[0089] (5) 結果

結果は、表1 および図3～7 に示される通りであった。

[0090] 図3 から、IL-1RAP濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。また、治療開始前のIL-1RAP濃度を用いたROC解析の結果、得られたAUC値は全症例において0.947、肺癌症例において0.898、腎癌症例において0.983であり、治療開始前のIL-1RAP濃度は、奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された（表1 および図6）。これらの結

果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。なお、図4および5から、Gelsolinおよび $\alpha 1$ acid glycoprotein1濃度は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性との相関は認められなかった。

[0091] 図3からまた、IL-1RAP濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（投与継続中の1点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0092] 図3からまた、IL-1RAP濃度は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に対して治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（治療非応答性、すなわち治療抵抗性を含む）を予測できることが示された。免疫チェックポイント阻害剤の投与開始後も定期的に血清中IL-1RAP濃度の測定を行い、IL-1RAP濃度が低下した際には、後治療への切り替えのタイミングをアシストすることも可能である。

[0093] 図7から、治療開始前のIL-1RAP濃度がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0094] 例4：IL-1RAPは免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性と相関する（2）

（1）臨床観察検査

臨床観察検査は、例3（1）と同様にして行った。

[0095] （2）血清中タンパク質濃度の測定

ヒトIL-1RAP濃度は、Human IL-1 R3/IL-1 R Acp ELISA（カタログ番号ELH-IL1R3-1、Ray Biotech社）を使用し、プロトコールに従って測定した。

[0096] (3) ROC解析

IL-1RAPタンパク質について奏功群と不応群との判別をROC曲線により解析した。これらの解析は、発明者らがPythonを使用し、常法に従って実施した。カットオフ値の決定は、横軸の値が0で縦軸の値が1として指定される点（グラフ上の左上の点）から最短距離となるROC曲線上の点を探索することにより決定した。

[0097] (4) 無増悪生存率の解析

無増悪生存率はPythonの lifelines ライブラリを用いてKaplan-Meier曲線を95%信頼区間とともに描画した（群間は $P < 0.005$ で有意差有り、ログランク検定）。

[0098] [表2]

表2:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1RAP 濃度の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌症例	腎癌症例
感度	0.812500	0.714286	0.888889
特異度	0.941176	0.928571	0.950000
陽性的中率	0.866667	0.833333	0.888889
陰性的中率	0.914286	0.866667	0.950000

[0099] (5) 結果

結果は、表2および図8に示される通りであった。

[0100] 図8 Aから、IL-1RAP濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図8 Bから、治療開始前のIL-1RAP濃度を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1RAP濃度は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された（表2）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答性を予測できることが示された。

[0101] 図8 Aからまた、IL-1RAP濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始

後（治療継続中の1点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0102] 図8Aからまた、IL-1RAP濃度は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0103] 図8Cから、治療開始前のIL-1RAP濃度がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1RAP濃度を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0104] 例5：IL-1R2は免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性と相関する

IL-1RAPと機能的に関連の深いIL-1R2について、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性との相関を明らかにするため、臨床研究を実施した。

[0105] （1）臨床観察検査

臨床観察検査は、例3（1）と同様にして行った。

[0106] （2）血清中タンパク質濃度の測定

ヒトIL-1R2濃度は、Human IL-1 RII Quantikine ELISA Kit（カタログ番号DR1B00、R&D Systems社）を使用し、プロトコールに従って測定した。

[0107] （3）ROC解析

ROC解析は、例4（3）と同様にして行った。

[0108] （4）無増悪生存率の解析

無増悪生存率は、例4（4）と同様にして行った。

[0109]

[表3]

表3:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R2 濃度の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.937500	1.000000	0.888889
特異度	0.970588	1.000000	0.950000
陽性的中率	0.937500	1.000000	0.888889
陰性的中率	0.970588	1.000000	0.950000

[0110] [表4]

表4:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1RAP 濃度と IL-1R2 濃度との ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	0.941177	0.928571	0.950000
陽性的中率	0.888889	0.875000	0.900000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0111] (5) 結果

結果は、表3および表4並びに図9、図10および図11に示される通りであった。

[0112] 図9から、血清中のIL-1R2の濃度は、IL-1RAPの濃度と一定の相関関係が認められた。

[0113] 図10Aから、IL-1R2濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図10Bから、治療開始前のIL-1R2濃度を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1R2濃度は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された(表3)。これらの結果から、治療開始前の血液(血清)中のIL-1R2濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対

する治療応答性を予測できることが示された。

[0114] 図 1 O A からまた、IL-1R2濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の 1 点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1R2濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0115] 図 1 O A からまた、IL-1R2濃度は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1R2濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0116] 図 1 O C から、治療開始前のIL-1R2濃度がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R2濃度を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0117] 図 1 1 A から、IL-1RAPとIL-1R2との血清中濃度を線形結合した指標 ($0.0787 \times \text{IL-1RAP} + 1.1056 \times \text{IL-1R2}$) は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。また、図 1 1 B から、治療開始前のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標は、奏功群と不応群とをほぼ完全に分離できることが示された（表 4）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0118] 図 1 1 A からまた、IL-1RAPとIL-1R2との結合指標は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の 1 点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0119] 図 1 1 A からまた、IL-1RAPとIL-1R2との結合指標は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0120] 図 1 1 C から、治療開始前のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1RAPとIL-1R2との結合指標を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0121] 例 6：IL-1 β は免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性と相関する

IL-1R2およびIL-1RAPにトラップされるIL-1 β について、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性との相関を明らかにするため、臨床研究を実施した。

[0122] （１）臨床観察検査

臨床観察検査は、例 3（１）と同様にして行った。

[0123] （２）血清中タンパク質濃度の測定

ヒトIL-1 β 濃度は、Human IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit（カタログ番号DLB50、R&D Systems社）を使用し、プロトコールに従って測定した。

[0124] （３）ROC解析

ROC解析は、例 4（３）と同様にして行った。

[0125] （４）無増悪生存率の解析

無増悪生存率は、例 4（４）と同様にして行った。

[0126]

[表5]

表5:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1 β 濃度の ROC 曲線のカットオフ値
を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.937500	1.000000	0.888889
特異度	0.911765	0.928571	0.900000
陽性的中率	0.833333	0.875000	0.800000
陰性的中率	0.968750	1.000000	0.947368

[0127] [表6]

表6:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1RAP 濃度と IL-1 β 濃度との結合
指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	0.941177	0.928571	0.950000
陽性的中率	0.888889	0.875000	0.900000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0128] [表7]

表7:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1 β 濃度と IL-1R2 濃度との結合指
標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	0.970588	0.928571	1.000000
陽性的中率	0.941177	0.875000	1.000000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0129]

[表8]

表8: 免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1RAP、IL-1R2 濃度および IL-1 β 濃度の結合指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0130] (4) 結果

結果は、表5～8並びに図12～17に示される通りであった。

[0131] 図12から、血清中のIL-1 β 濃度は、IL-1RAPおよびIL-1R2の濃度変化と一定の相関関係が認められた。

[0132] 図13Aから、IL-1 β 濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に低いことが示された。図13Bから、治療開始前のIL-1 β 濃度を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1 β 濃度は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された(表5)。これらの結果から、治療開始前の血液(血清)中のIL-1 β 濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0133] 図13Aからまた、IL-1 β 濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後(治療継続中の1点)においても有意に低いことが示された。この結果から、治療開始後の血液(血清)中のIL-1 β 濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0134] 図13Aからまた、IL-1 β 濃度は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階(無効化したタイミング)で、不応群と同程度のレベルまで上昇することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液(血清)中のIL-1 β 濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性(非応答性、すなわち治療抵抗性、免

疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む)を予測できることが示された。

[0135] 図 1 3 C から、治療開始前の IL-1 β 濃度がカットオフ値と比較して低い群では、高い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中の IL-1 β 濃度を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0136] 図 1 4 A および図 1 5 A から、IL-1 β と IL-1RAP との血清中濃度を線形結合した指標 ($-2.1178 \times \text{IL-1}\beta + 0.062 \times \text{IL-1RAP}$) および IL-1 β と IL-1R2 との血清中濃度を線形結合した指標 ($-2.5337 \times \text{IL-1}\beta + 1.04 \times \text{IL-1R2}$) は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図 1 4 B および図 1 5 B から、IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標を用いた ROC 解析の結果、治療開始前の IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された（表 6 および表 7）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中の IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0137] 図 1 4 A および図 1 5 A からまた、IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の 1 点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中の IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0138] 図 1 4 A および図 1 5 A からまた、IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中の IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（

非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0139] 図 1 4 C および図 1 5 C から、治療開始前の IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中の IL-1 β と IL-1RAP との結合指標および IL-1 β と IL-1R2 との結合指標を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0140] 図 1 6 A から、IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との血清中濃度を線形結合した指標 ($0.0824 \times \text{IL1RAP} + 1.2269 \times \text{IL1-R2} - 2.7216 \times \text{IL-1}\beta$) は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図 1 6 B から、IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標を用いた ROC 解析の結果、治療開始前の IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は奏功群と不応群とを完全に分離できることが示された（表 8）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中の IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0141] 図 1 6 A からまた、IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の 1 点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中の IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0142] 図 1 6 A からまた、IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中の IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0143] 図 1 6 C から、治療開始前の IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中の IL-1RAP と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標は、癌の予後を予測できることが示された。

[0144] 例 7：IL-1R1 は免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性と相関する

IL-1 シグナル伝達経路分子である IL-1R1 について、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性との相関を明らかにするため、臨床研究を実施した。

[0145] （１）臨床観察検査

臨床観察検査は、例 3（１）と同様にして行った。

[0146] （２）血清中タンパク質濃度の測定

ヒト IL-1R1 濃度は、Human IL-1 RI DuoSet ELISA（カタログ番号 DY269、R&D Systems 社）を使用し、プロトコールに従って測定した。

[0147] （３）ROC 解析

ROC 解析は、例 4（３）と同様にして行った。

[0148] （４）無増悪生存率の解析

無増悪生存率は、例 4（４）と同様にして行った。

[0149] [表 9]

表 9: 免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 濃度の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.812500	1.000000	0.666667
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	0.918919	1.000000	0.869565

[0150]

[表10]

表10:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 濃度と IL-1RAP 濃度との結合

指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.937500	1.000000	0.888889
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	0.971429	1.000000	0.952381

[0151] [表11]

表11:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 と IL-1R2 との結合指標の

ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.937500	1.000000	0.888889
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	0.971429	1.000000	0.952381

[0152] [表12]

表12:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 と IL-1 β との結合指標の

ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.937500	1.000000	0.888889
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	0.971429	1.000000	0.952381

[0153]

[表13]

表13: 免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合

指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	0.937500	1.000000	0.888889
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	0.971429	1.000000	0.952381

[0154] [表14]

表14: 免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合

指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	0.970588	0.928571	1.000000
陽性的中率	0.941177	0.875000	1.000000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0155] [表15]

表15: 免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合

指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0156]

[表16]

表16:免疫チェックポイント阻害剤投与患者の治療開始前 IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP と IL-1

 β との結合指標の ROC 曲線のカットオフ値を使用した場合の治療応答性予測精度

	全症例	肺癌	腎癌
感度	1.000000	1.000000	1.000000
特異度	1.000000	1.000000	1.000000
陽性的中率	1.000000	1.000000	1.000000
陰性的中率	1.000000	1.000000	1.000000

[0157] (5) 結果

結果は、表9～16並びに図17～24に示される通りであった。

[0158] 図17Aから、IL-1R1濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図17Bから、治療開始前のIL-1R1濃度を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1R1濃度は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された(表9)。これらの結果から、治療開始前の血液(血清)中のIL-1R1濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0159] 図17Aからまた、IL-1R1濃度は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後(治療継続中の1点)においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液(血清)中のIL-1R1濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0160] 図17Aからまた、IL-1R1濃度は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階(無効化したタイミング)で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液(血清)中のIL-1R1濃度を指標として、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性(非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む)を予測できることが示された。

[0161] 図17Cから、治療開始前のIL-1R1濃度がカットオフ値と比較して高い群

では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R1濃度を指標として、癌の予後を予測できることが示された。

[0162] 図18A、図19Aおよび図20Aから、IL-1R1とIL-1RAPとの血清中濃度を線形結合した指標 ($0.1062 \times \text{IL-1R1} + 0.082 \times \text{IL-1RAP}$)、IL-1R1とIL-1R2との血清中濃度を線形結合した指標 ($0.0856 \times \text{IL-1R1} + 0.9566 \times \text{IL-1R2}$) およびIL-1R1とIL-1 β との血清中濃度を線形結合した指標 ($0.0826 \times \text{IL-1R1} - 2.019 \times \text{IL-1}\beta$) は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図18B、図19Bおよび図20Bから、治療開始前のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された（表10～12）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0163] 図18A、図19Aおよび図20Aからまた、IL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の1点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0164] 図18A、図19Aおよび図20Aからまた、IL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低

下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0165] 図18C、図19Cおよび図20Cから、治療開始前のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1RAPとの結合指標、IL-1R1とIL-1R2との結合指標およびIL-1R1とIL-1 β との結合指標は、癌の予後を予測できることが示された。

[0166] 図21A、図22Aおよび図23Aから、IL-1R1とIL-1RAPとIL-1 β との血清中濃度を線形結合した指標（ $0.1061 \times \text{IL-1R1} + 0.0835 \times \text{IL-1RAP} - 2.1135 \times \text{IL-1}\beta$ ）、IL-1R1とIL-1R2とIL-1 β との血清中濃度を線形結合した指標（ $0.0853 \times \text{IL-1R1} + 1.0615 \times \text{IL-1R2} - 2.5217 \times \text{IL-1}\beta$ ）およびIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとの血清中濃度を線形結合した指標（ $0.1146 \times \text{IL-1R1} + 1.1828 \times \text{IL-1R2} + 0.1007 \times \text{IL-1RAP}$ ）は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図21B、図22Bおよび図23Bから、治療開始前のIL-1R1とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標、IL-1R1とIL-1R2とIL-1 β との結合指標およびIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとの結合指標を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1R1とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標、IL-1R1とIL-1R2とIL-1 β との結合指標およびIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとの結合指標は奏功群と不応群とを精度良く分離できることが示された（表13～15）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標、IL-1R1とIL-1R2とIL-1 β との結合指標およびIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとの結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

- [0167] 図 2 1 A、図 2 2 A および図 2 3 A からまた、IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合指標、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標および IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合指標は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の 1 点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中の IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合指標、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標および IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。
- [0168] 図 2 1 A、図 2 2 A および図 2 3 A からまた、IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合指標、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標および IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合指標は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中の IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合指標、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標および IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。
- [0169] 図 2 1 C、図 2 2 C および図 2 3 C から、治療開始前の IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合指標、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標および IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合指標がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中の IL-1R1 と IL-1RAP と IL-1 β との結合指標、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1 β との結合指標および IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP との結合指標は、癌の予後を予測できることが示された。
- [0170] 図 2 4 A から、IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP と IL-1 β との血清中濃度を線形結合した指標 ($0.11154 \times \text{IL-1R1} + 1.30615 \times \text{IL-1R2} + 0.1045 \times \text{IL-1RAP} - 2.756 \times \text{IL-1}\beta$) は、奏功群では不応群と比較して、治療開始前から有意に高いことが示された。図 2 4 B から、治療開始前の IL-1R1 と IL-1R2 と IL-1RAP と IL-

-1 β との結合指標を用いたROC解析の結果、治療開始前のIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は奏功群と不応群とを完全に分離できることが示された（表16）。これらの結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0171] 図24Aからまた、IL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は、奏功群では不応群と比較して、治療開始後（治療継続中の1点）においても有意に高いことが示された。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測できることが示された。

[0172] 図24Aからまた、IL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は、奏功群では、腫瘍の増悪が認められて免疫チェックポイント阻害剤に治療抵抗性を示す段階（無効化したタイミング）で、不応群と同程度のレベルまで低下することが明らかとなった。この結果から、治療開始後の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性（非応答性、すなわち治療抵抗性、免疫チェックポイント阻害剤の無効化を含む）を予測できることが示された。

[0173] 図24Cから、治療開始前のIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標がカットオフ値と比較して高い群では、低い群と比較して、全症例を対象とした無増悪生存率が有意に高いことが示された。この結果から、治療開始前の血液（血清）中のIL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標は、癌の予後を予測できることが示された。

請求の範囲

- [請求項1] 癌の治療を必要としている対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして免疫チェックポイント阻害剤に対する前記対象の治療応答性を予測する、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法。
- [請求項2] 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程を含む、請求項1に記載の予測方法。
- [請求項3] 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較する工程を含む、請求項1または2に記載の予測方法。
- [請求項4] IL-1シグナル伝達経路分子が、(1) IL-1RAP、(2) IL-1R2、(3) IL-1R1、(4) ST2 (IL-1RL1) および(5) IL-1Rrp2からなる群から選択される1種または2種以上の物質 (IL-1シグナル伝達経路分子 (a)) である、請求項1または2に記載の予測方法。
- [請求項5] 免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子 (a) の量または濃度がカットオフ値より高いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す、請求項4に記載の予測方法。
- [請求項6] IL-1シグナル伝達経路分子が、(11) IL-1 β 、(12) IL-1 α 、(13) IL-1Ra、(14) IL-33、(15) IL-38、(16) IL-36 α 、(17) IL-36 β 、(18) IL-36 γ および(19) IL-36Raからなる群から選択される1種または2種以上の物質 (IL-1シグナル伝達経路分子 (b)) である、請求項1または2に記載の予測方法。
- [請求項7] 免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子 (b) の量または濃度がカットオフ値より低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す、請求項6に記載の予測方法。

。

- [請求項8] IL-1シグナル伝達経路分子が、(1) IL-1RAP、(2) IL-1R2、(3) IL-1R1、(4) ST2 (IL-1RL1)、(5) IL-1Rrp2、(11) IL-1 β 、(12) IL-1 α 、(13) IL-1Ra、(14) IL-33、(15) IL-38、(16) IL-36 α 、(17) IL-36 β 、(18) IL-36 γ および(19) IL-36Raからなる群から選択される2種以上の物質である、請求項1または2に記載の予測方法。
- [請求項9] 免疫チェックポイント阻害剤による治療の開始前または開始後の前記対象の生体試料中の2種以上のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の測定値から算出された一つの結合指標がカットオフ値より高いまたは低いことが、前記対象が免疫チェックポイント阻害剤に対して応答性であることを示す、請求項8に記載の予測方法。
- [請求項10] 生体試料が血液試料である、請求項1に記載の予測方法。
- [請求項11] 免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性を予測するための生体試料分析方法である、請求項1に記載の予測方法。
- [請求項12] 免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測方法であって、前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして予後を予測する、前記予測方法。
- [請求項13] 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を測定する工程を含む、請求項12に記載の予測方法。
- [請求項14] 前記対象の生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度をカットオフ値と比較する工程を含む、請求項12または13に記載の予測方法。
- [請求項15] 免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカーとしての、または免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測用バイオマーカーとしての、IL-1シグナル伝達経路分子の使用。
- [請求項16] 生体試料中のIL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度の定量手段

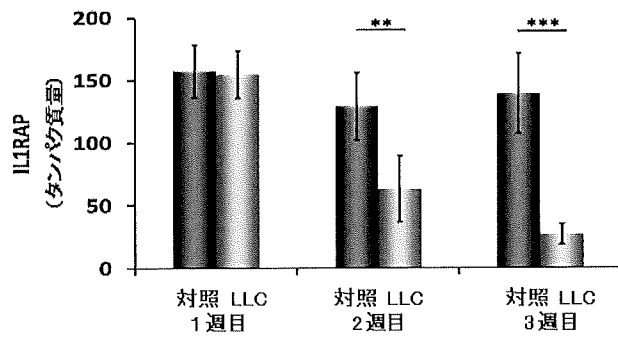
を含んでなる、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測キットまたは免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測キット。

[請求項17] 免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して応答性であると予測される対象における癌の治療方法であって、請求項1に記載の予測方法により前記対象を選択し、選択された対象に免疫チェックポイント阻害剤による治療を行う、癌の治療方法。

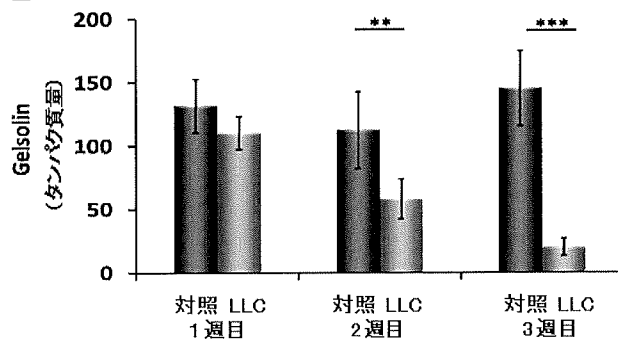
[請求項18] 免疫チェックポイント阻害剤による治療を行っている対象における癌の治療方法であって、請求項1に記載の予測方法により免疫チェックポイント阻害剤による治療に対して非応答性であると予測される対象を選択し、選択された対象に免疫チェックポイント阻害剤による治療以外の治療を行う、癌の治療方法。

[図1]

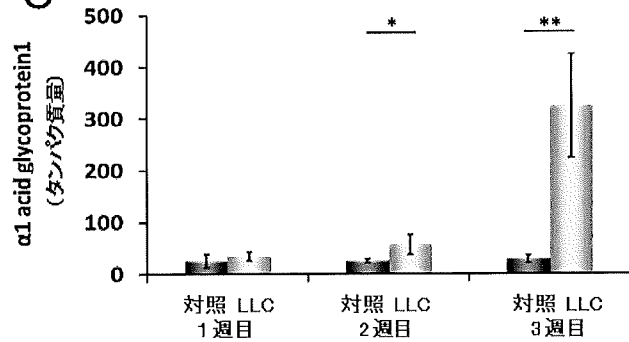
A



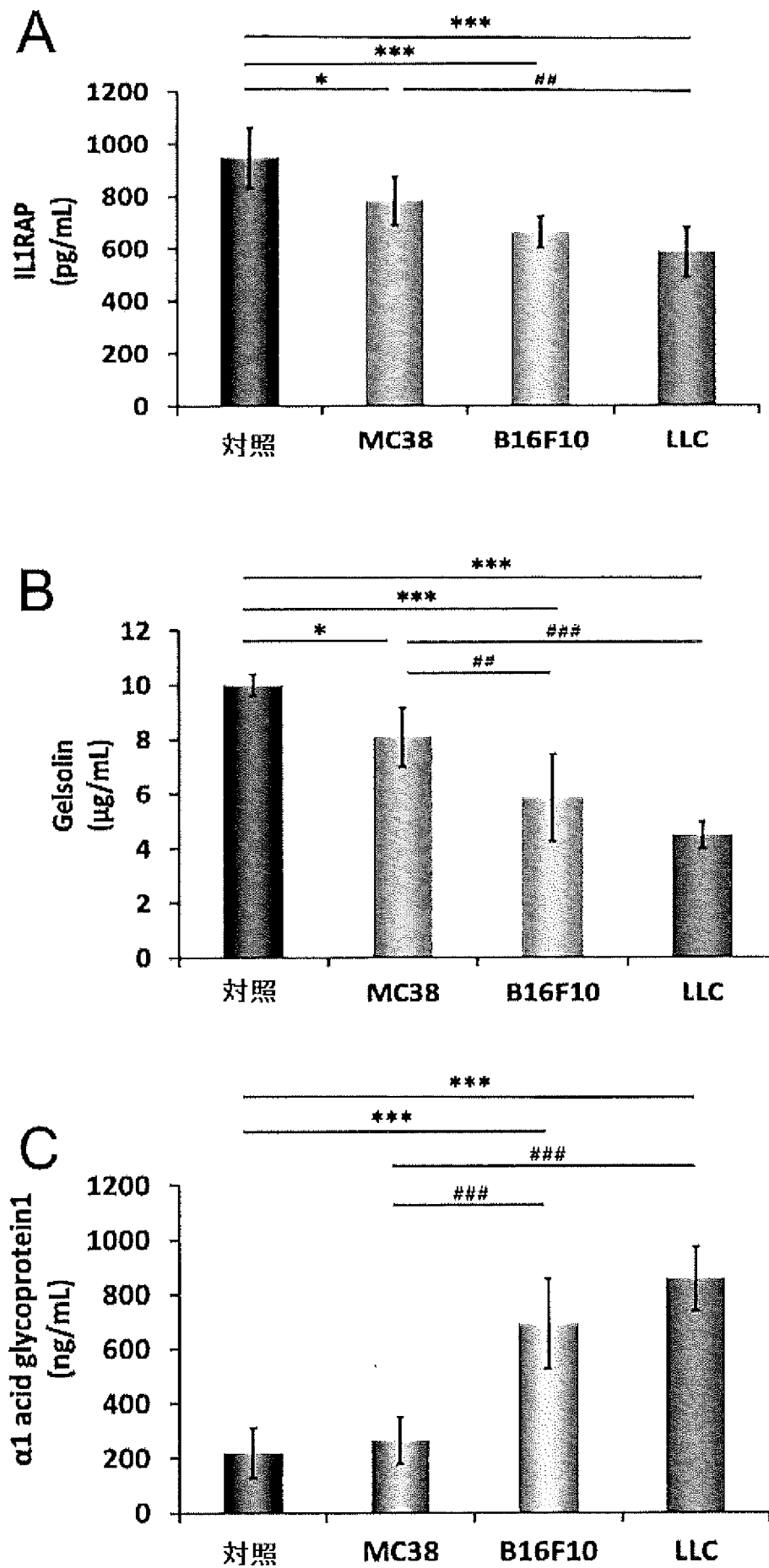
B



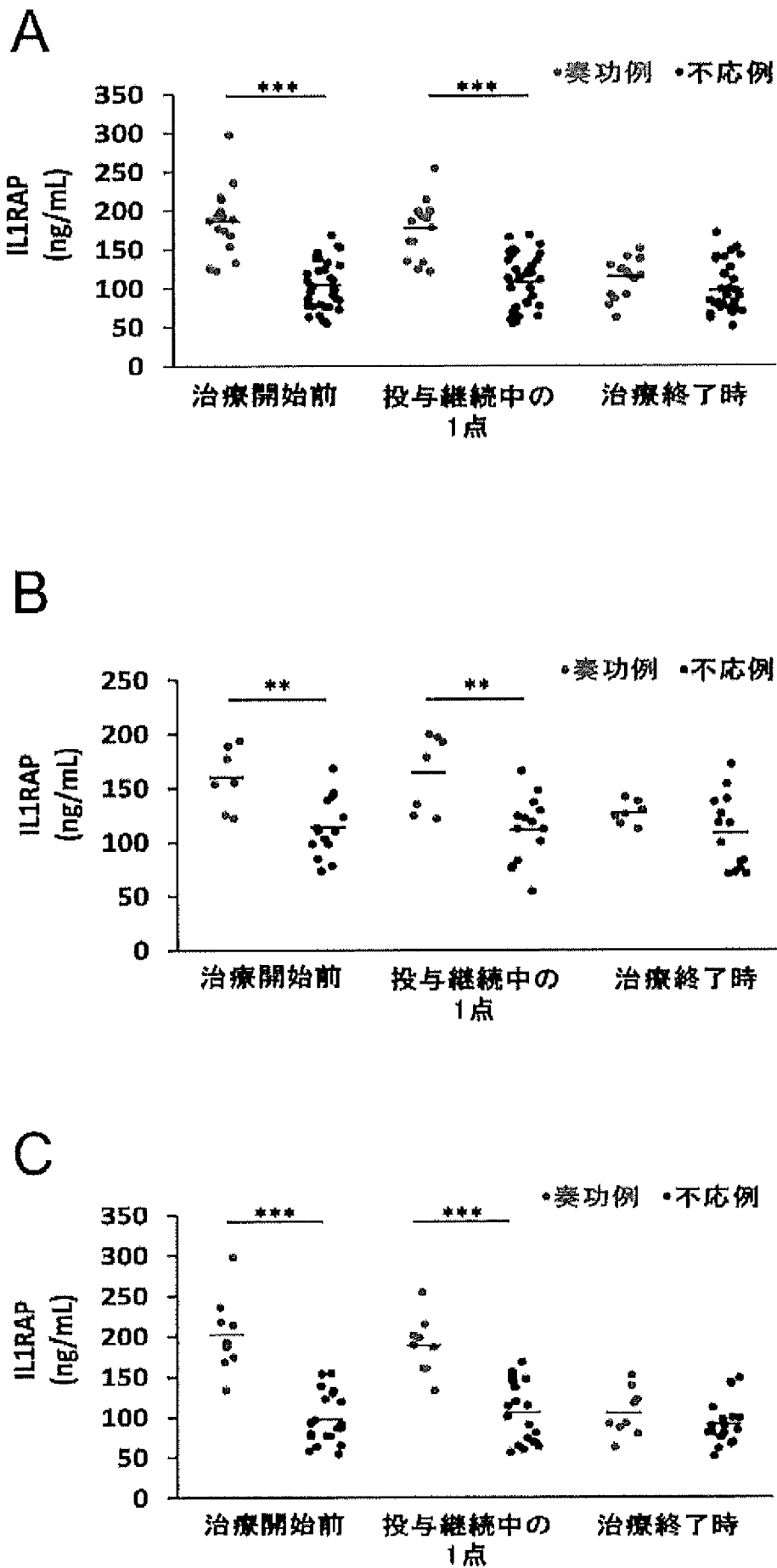
C



[图2]

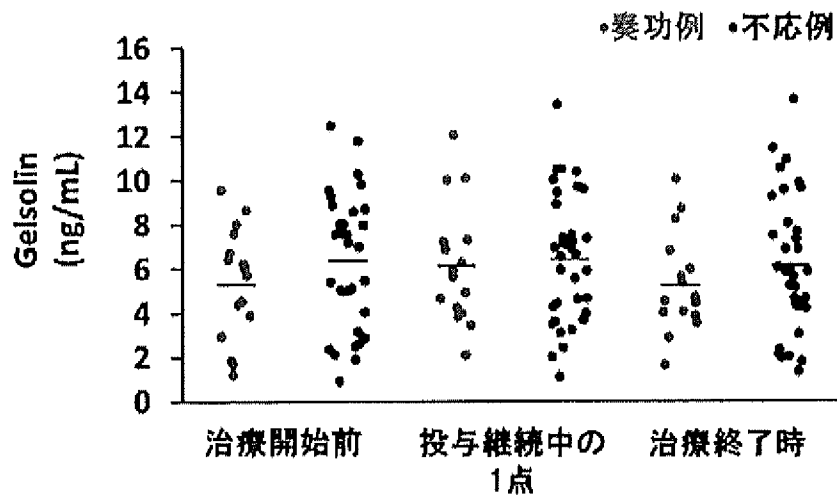


[図3]

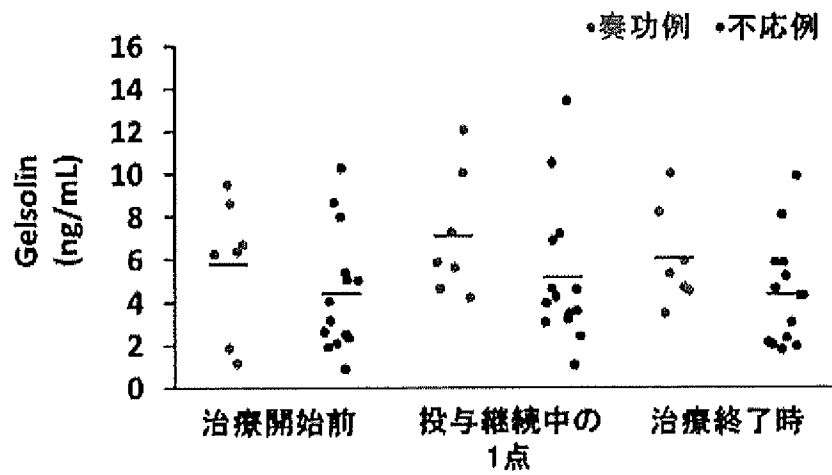


[図4]

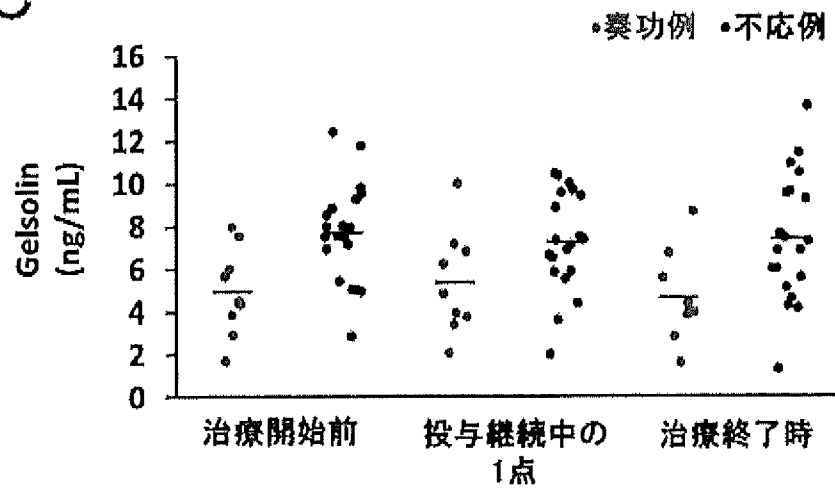
A



B

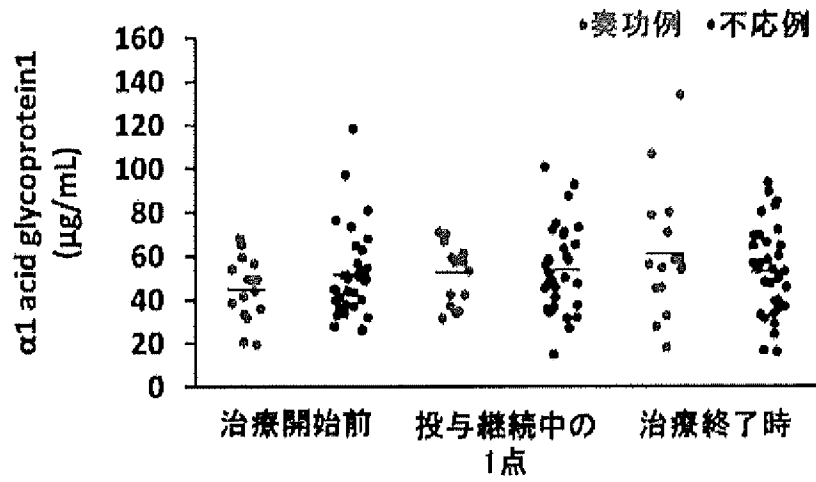


C

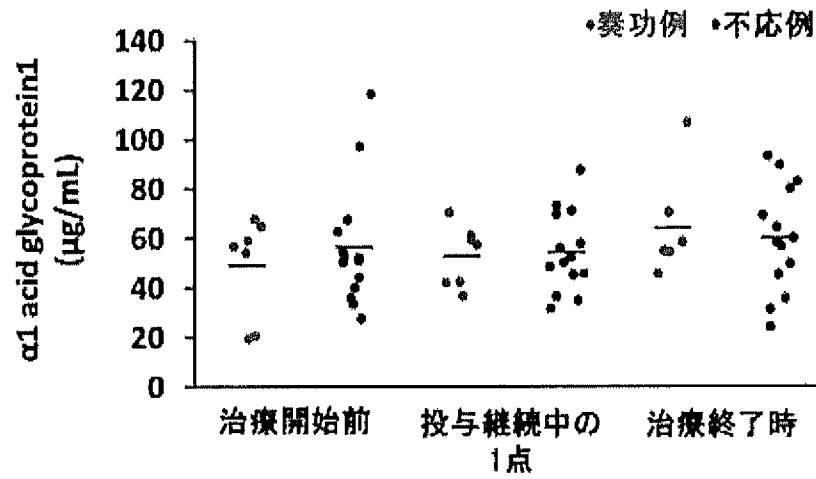


[図5]

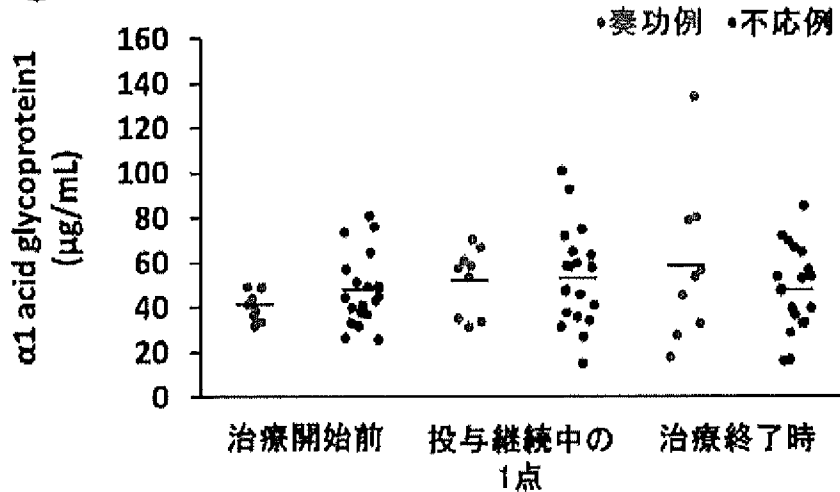
A



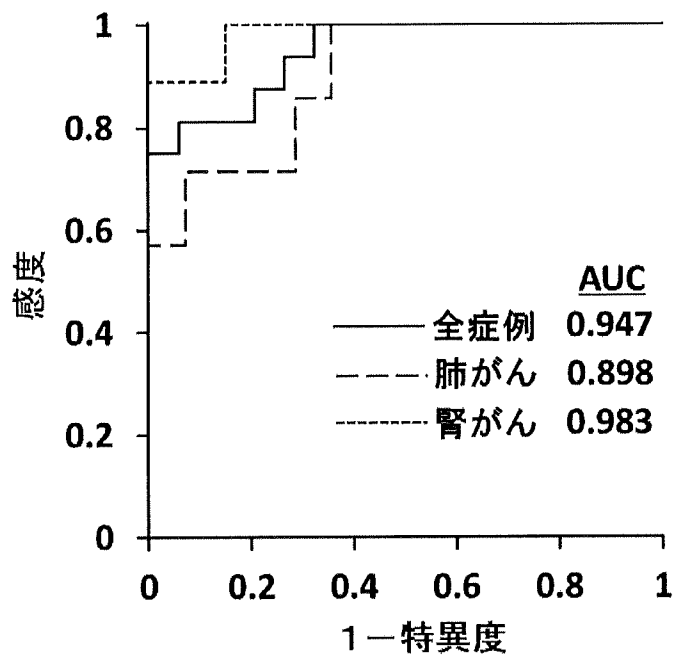
B



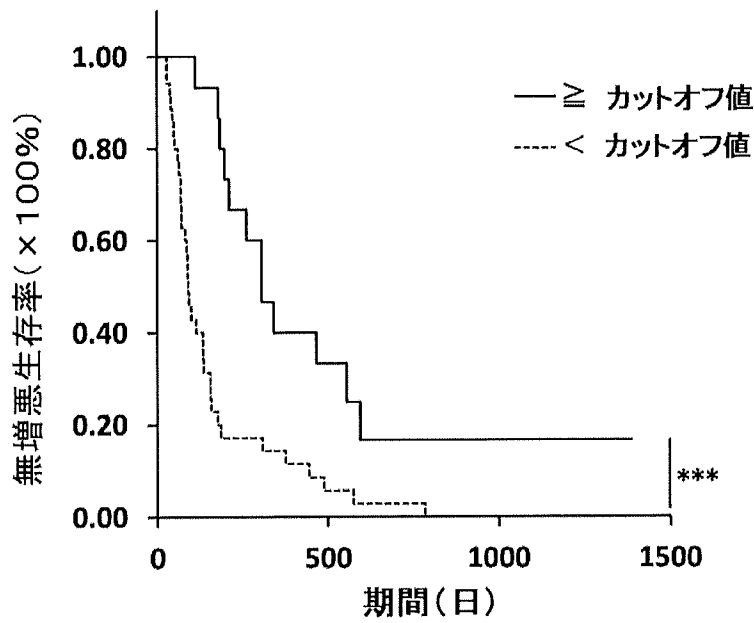
C



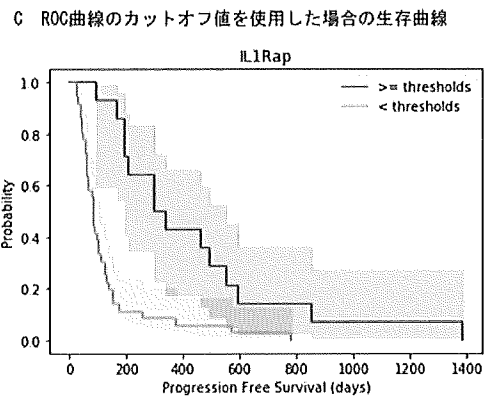
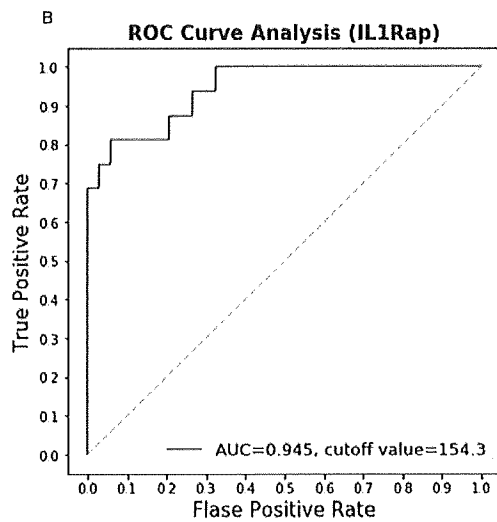
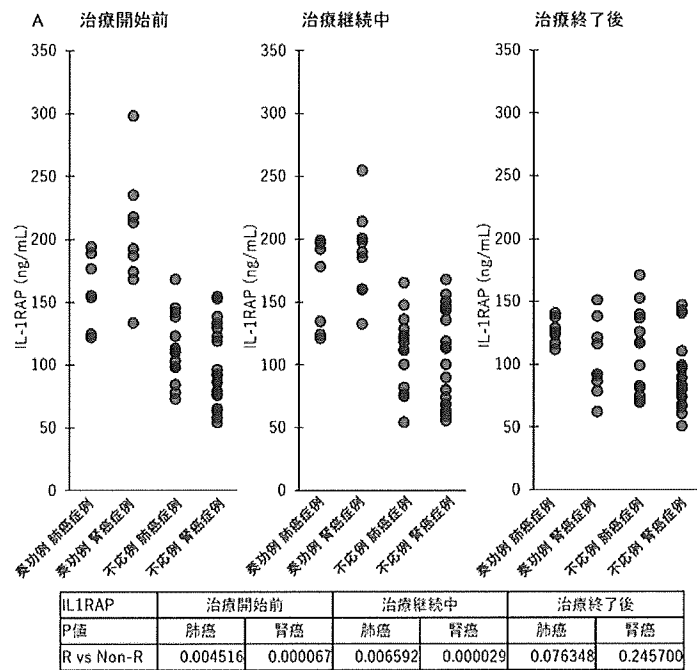
[図6]



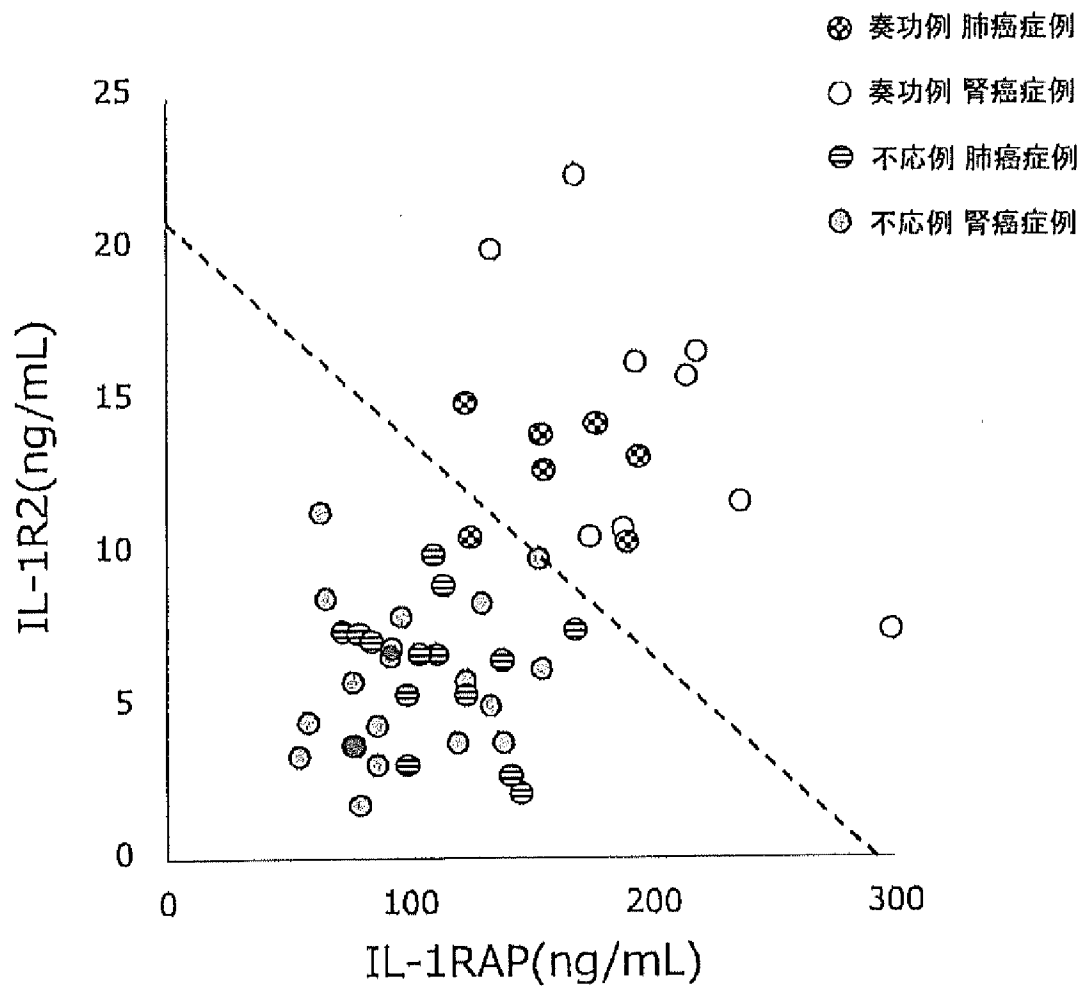
[図7]



[図8]

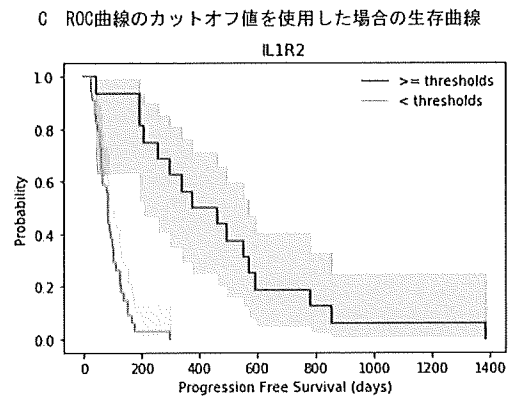
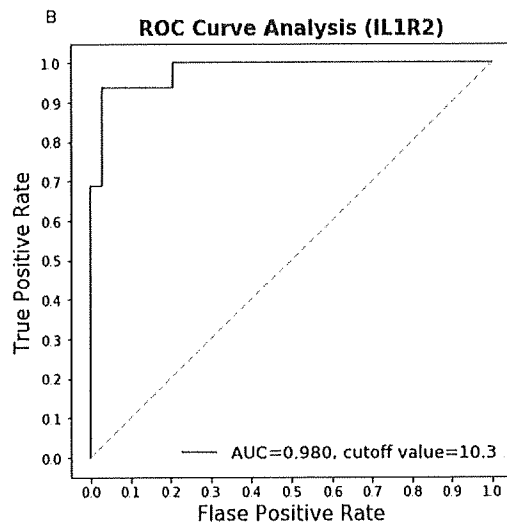
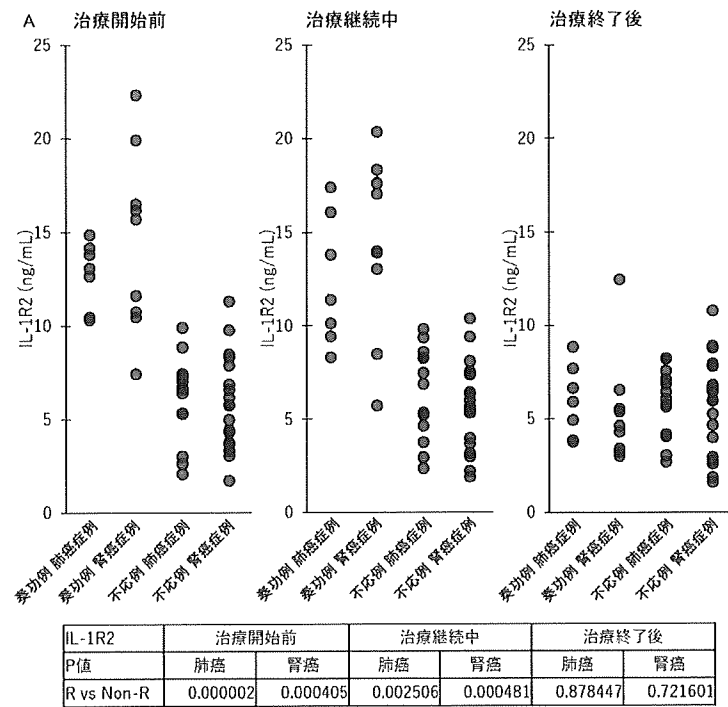


[図9]



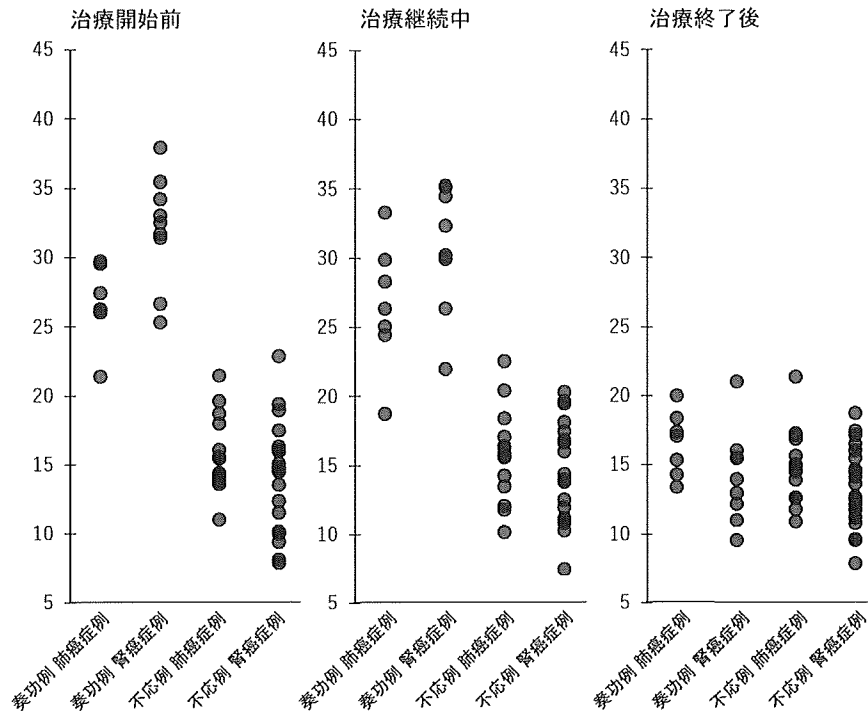
分離ライン : $0.0787 \times \text{IL-1RAP} + 1.1056 \times \text{IL-1R2} = 22.9788$

[図10]

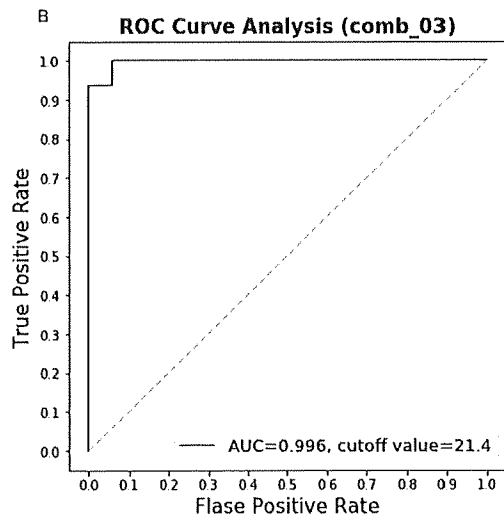


[図11]

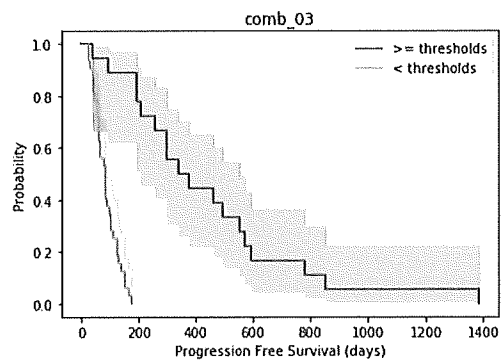
A IL-1RAPとIL-1R2との結合指標



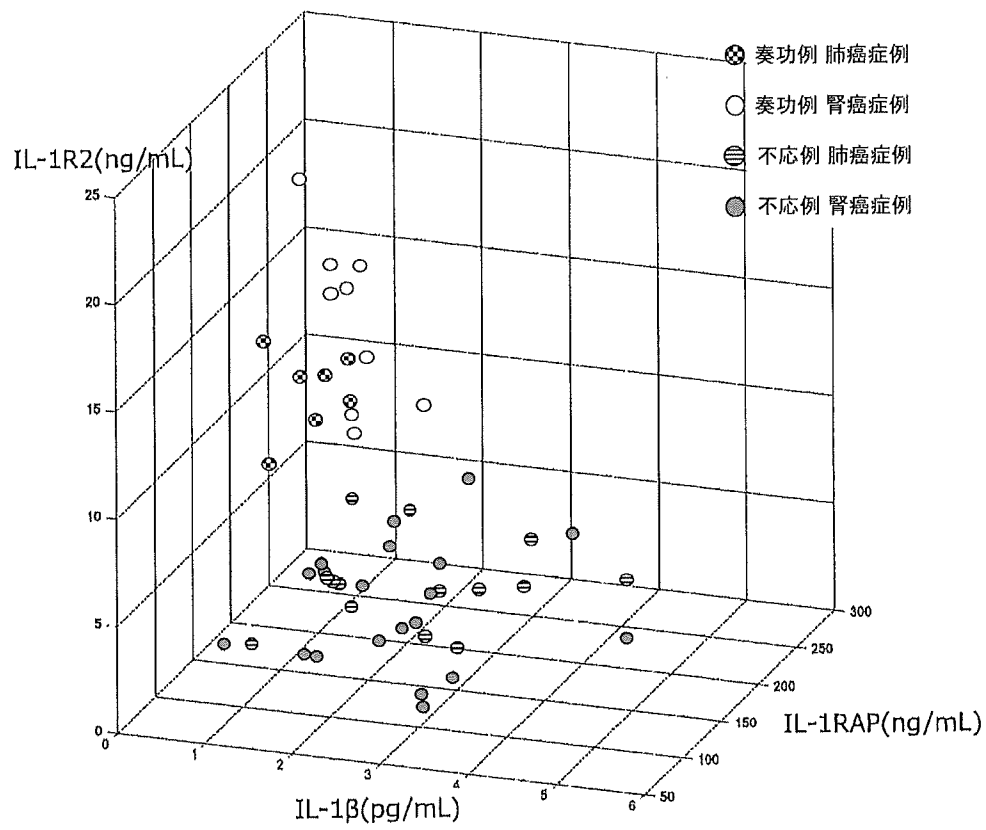
Comb_03	治療開始前		治療継続中		治療終了後	
P値	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌
R vs Non-R	0.000002	6.78E-09	0.000315	2.78E-07	0.175797	0.631145



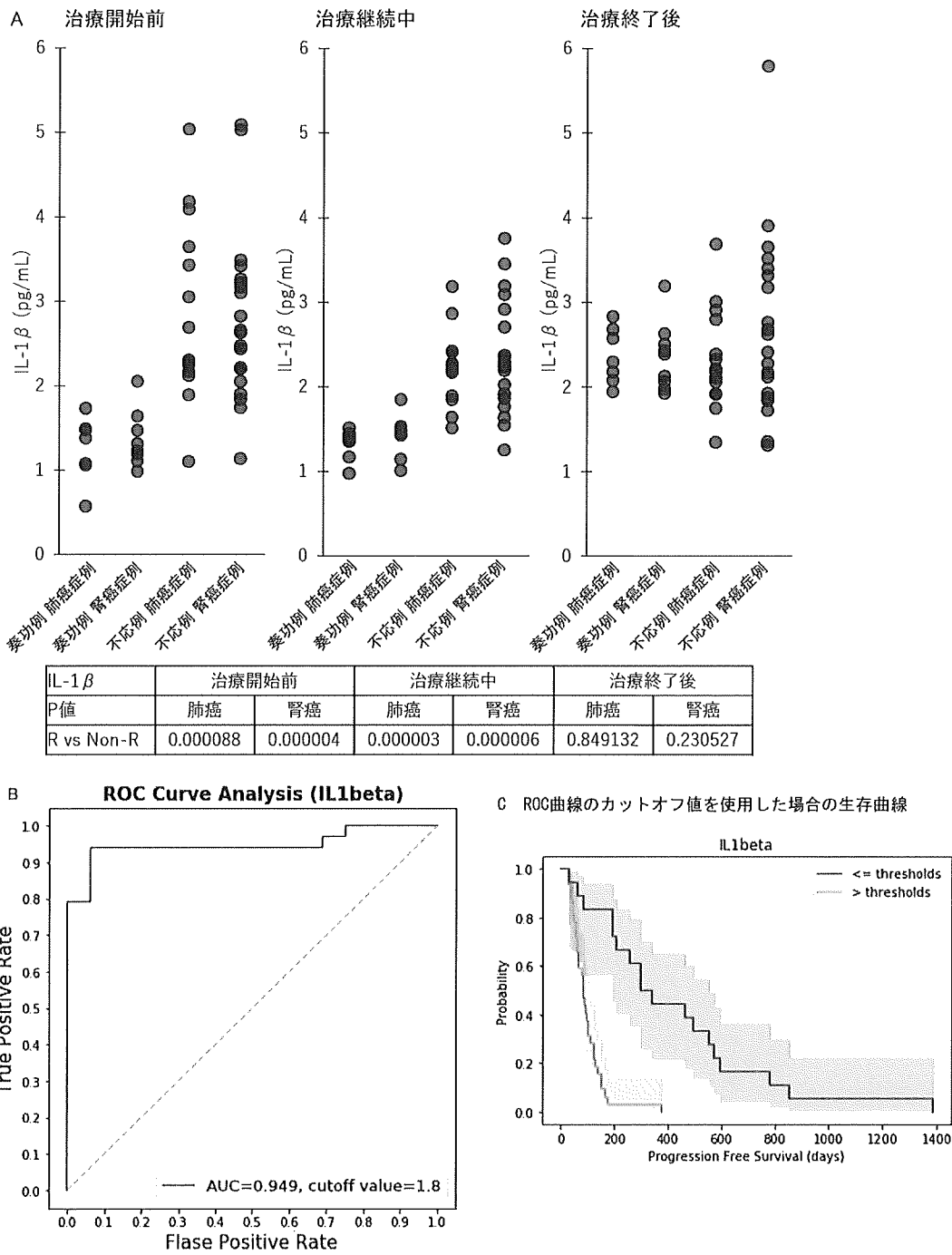
C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



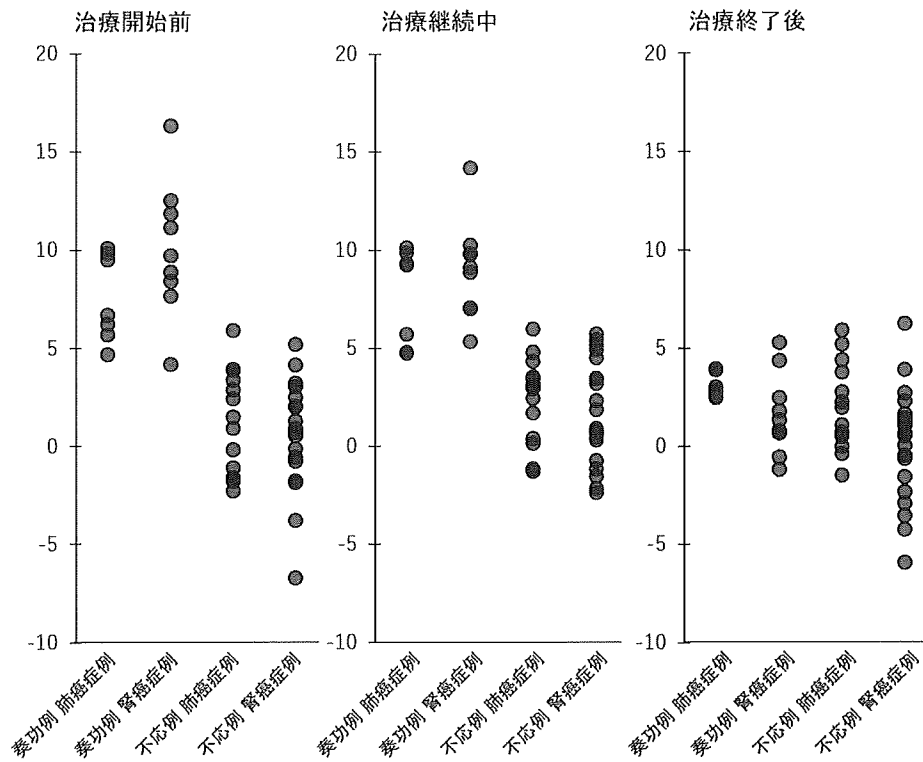
[図12]



[図13]

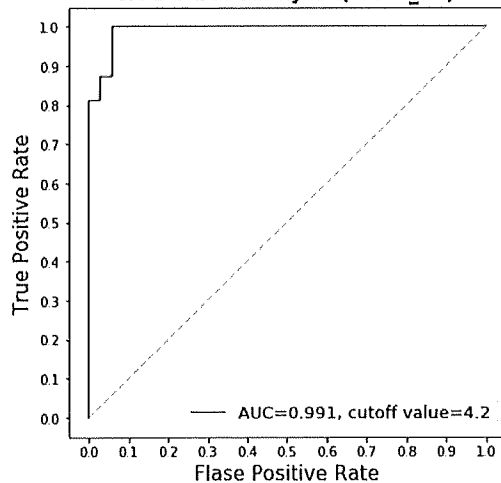


[図14]

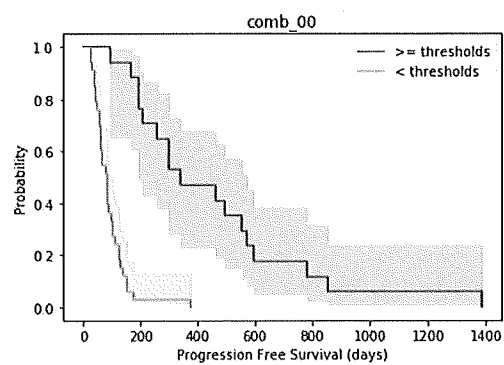
A IL-1 β とIL-1RAPとの結合指標

Comb_00	治療開始前		治療継続中		治療終了後	
P値	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌
R vs Non-R	0.000042	0.000004	0.000593	0.000002	0.095316	0.110035

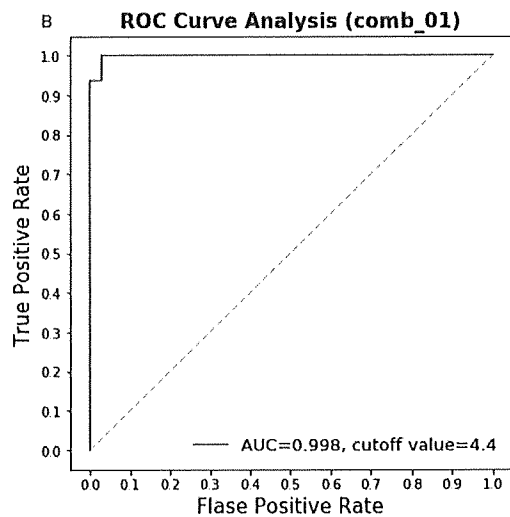
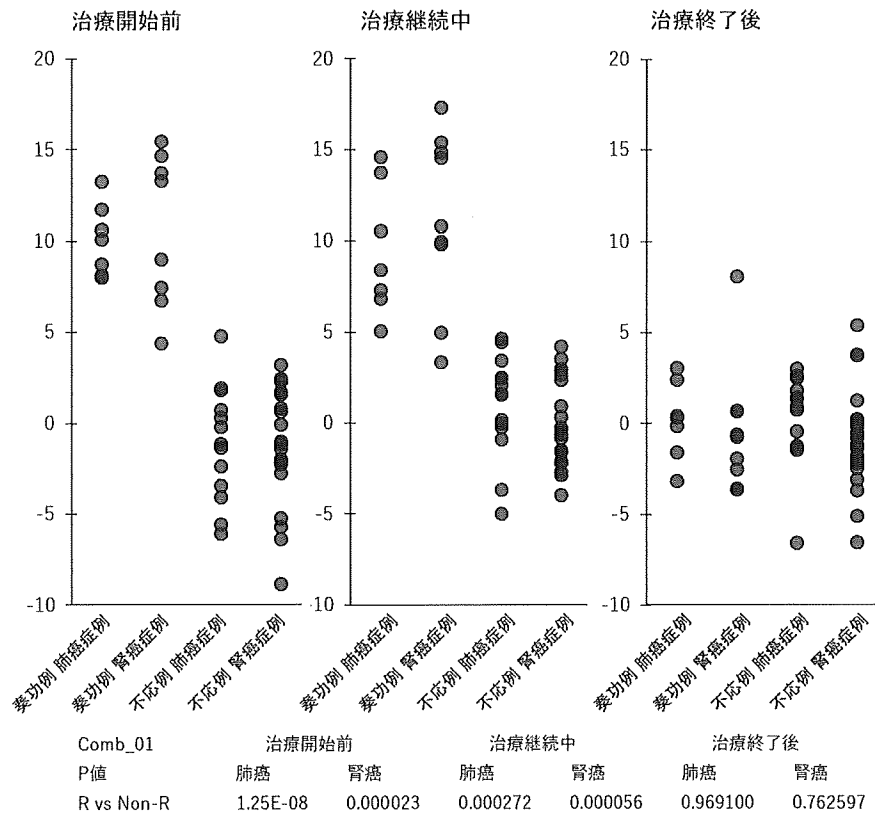
B ROC Curve Analysis (comb_00)



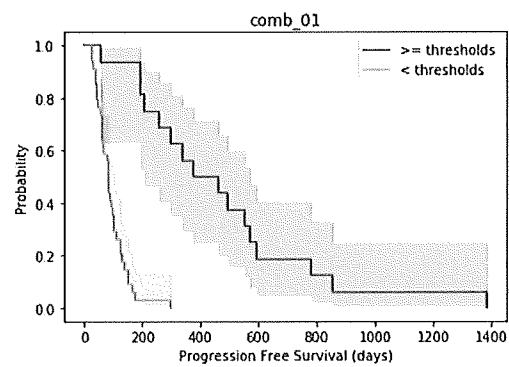
C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



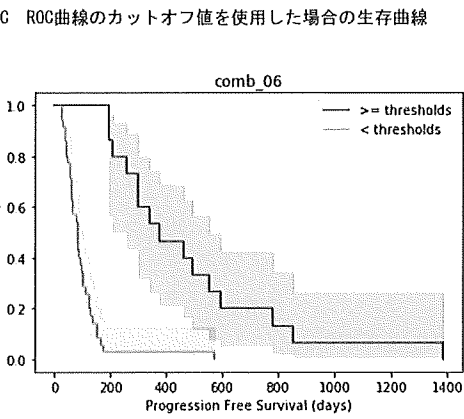
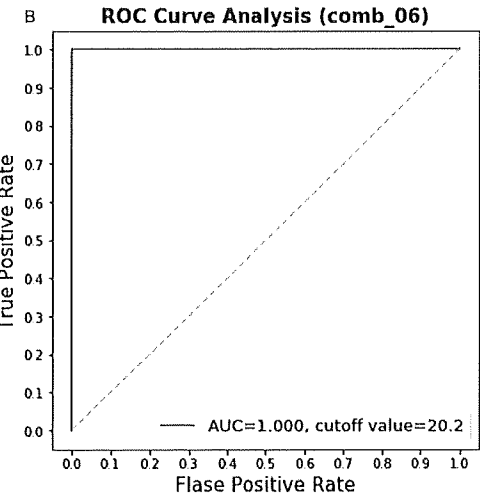
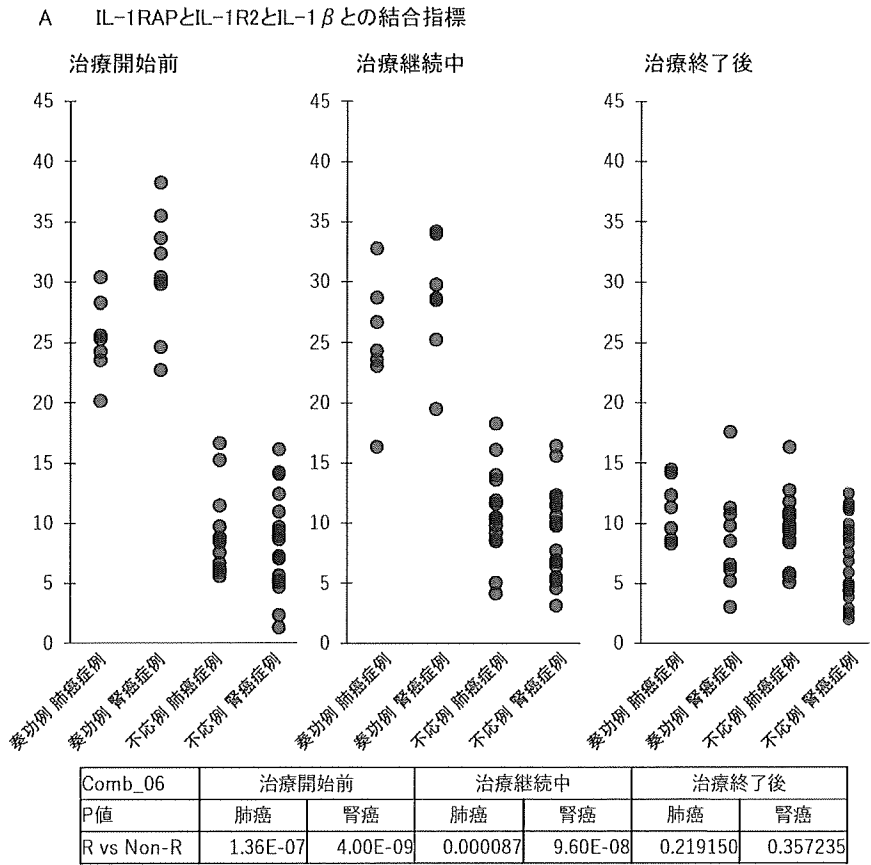
[図15]

A IL-1 β とIL-1R2との結合指標

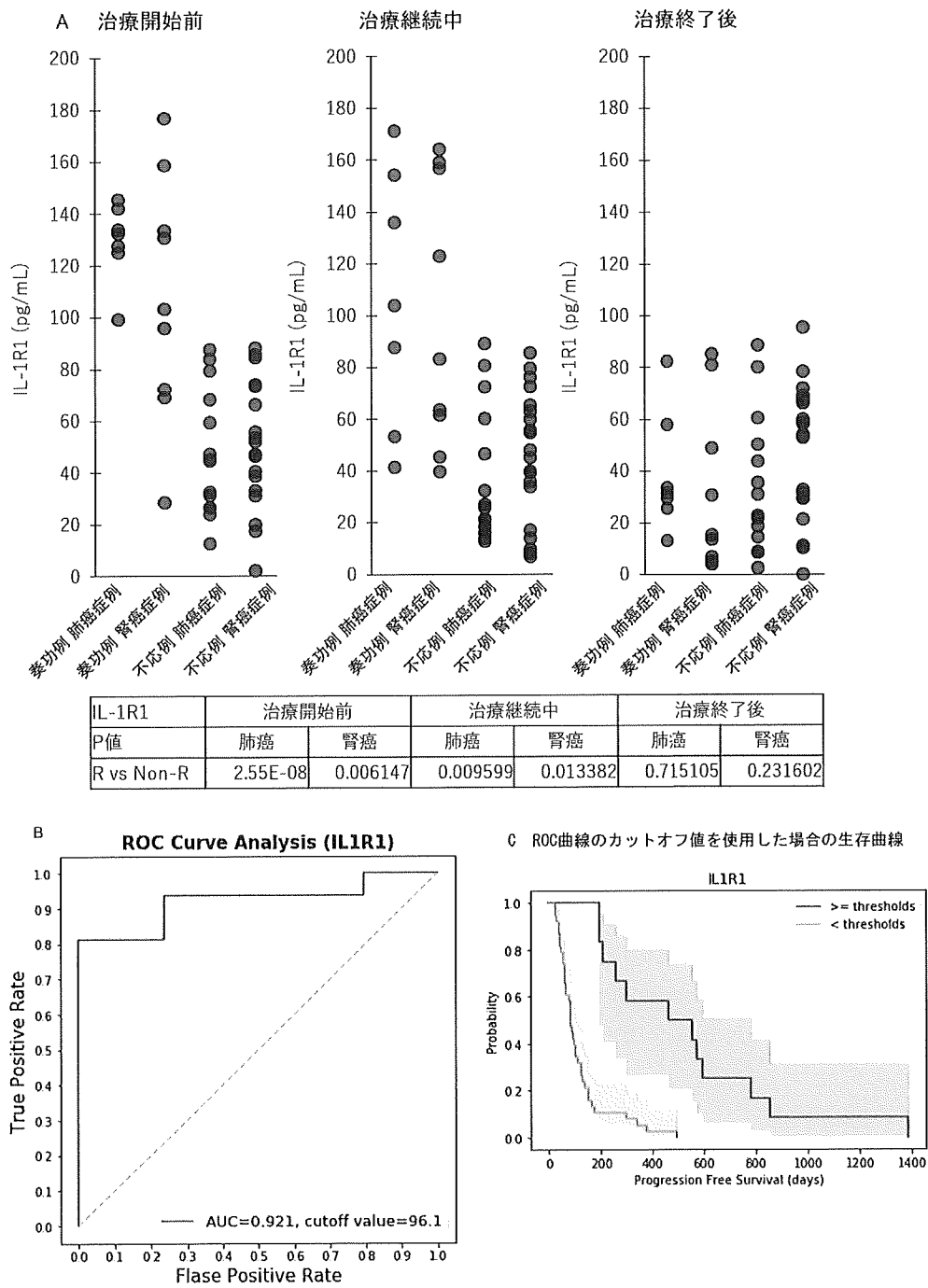
C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



[図16]

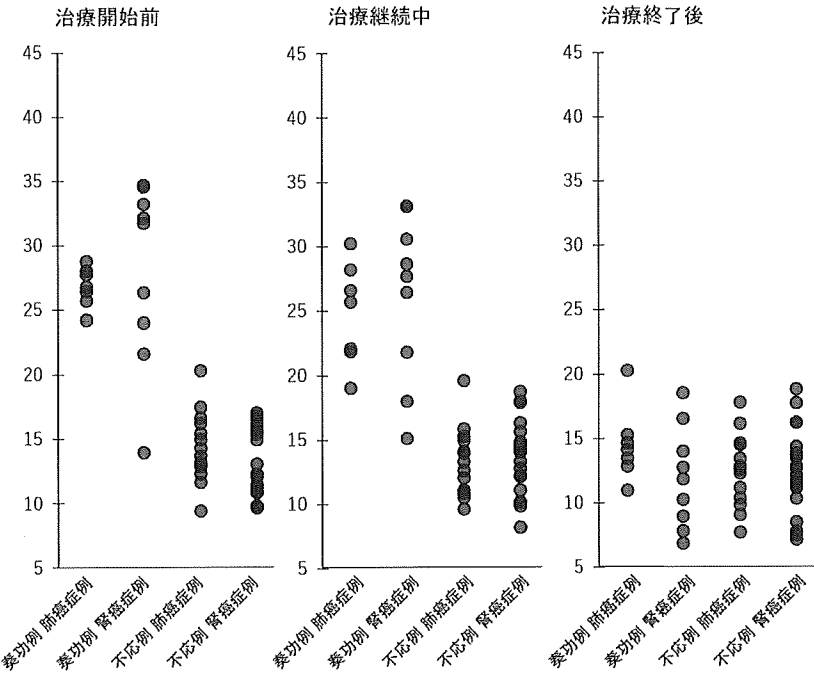


[図17]



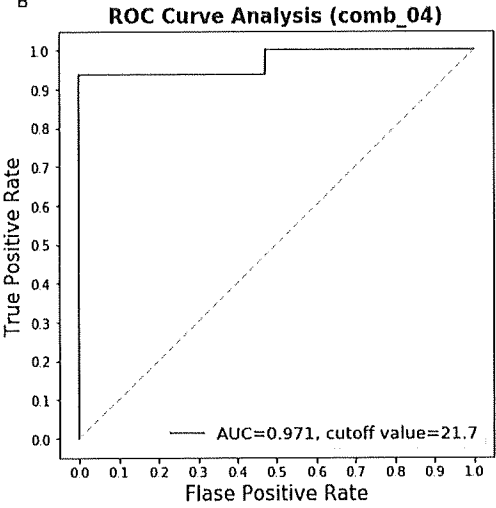
[図18]

A IL-1R1とIL-1RAPとの結合指標

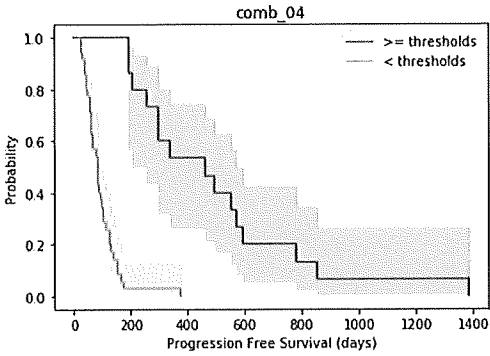


Comb_04	治療開始前		治療継続中		治療終了後	
P値	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌
R vs Non-R	6.00E-11	0.000195	0.000068	0.000281	0.160554	0.754135

B

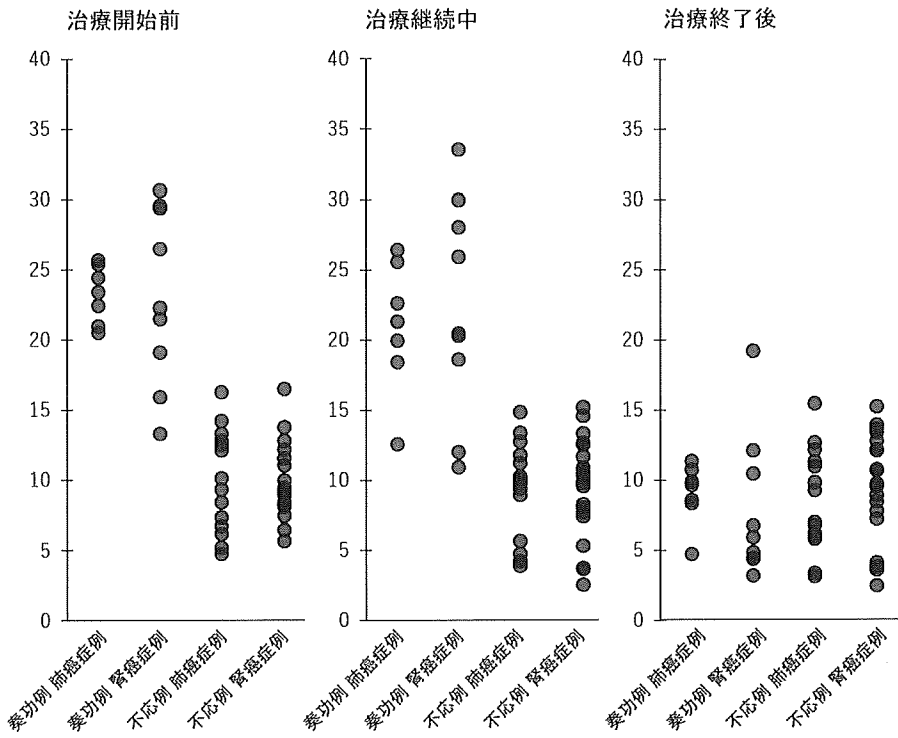


C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



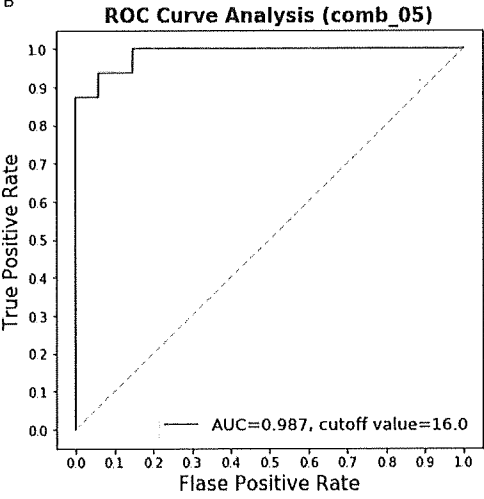
[図19]

A IL-1R1とIL-1R2との結合指標

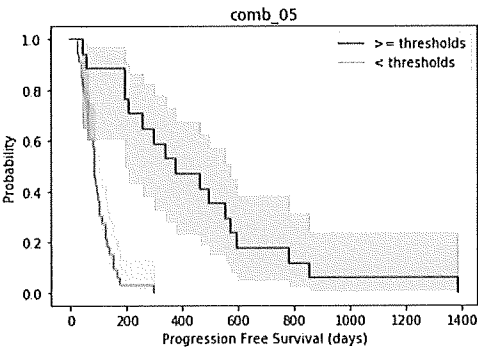


Comb_05	治療開始前		治療継続中		治療終了後	
P値	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌
R vs Non-R	2.11E-09	0.000145	0.000207	0.000930	0.705946	0.394260

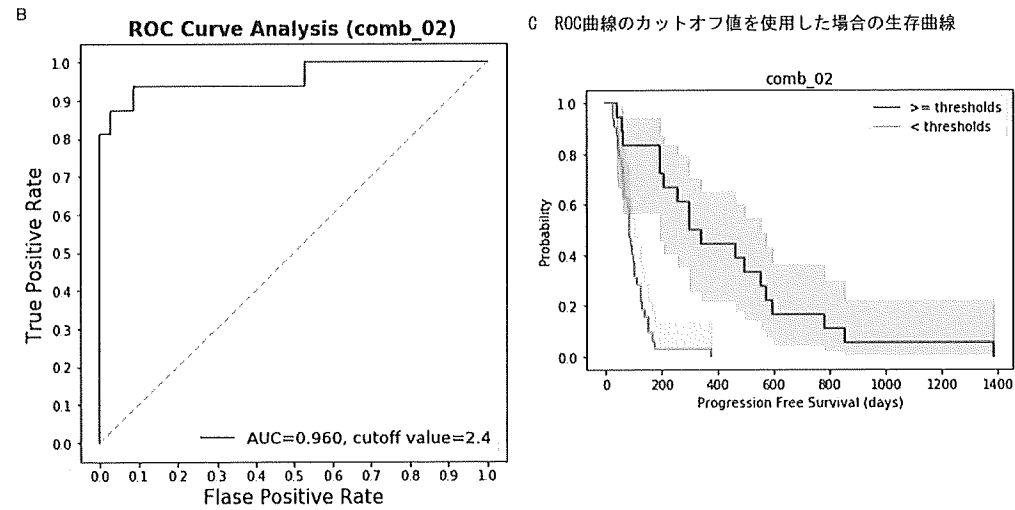
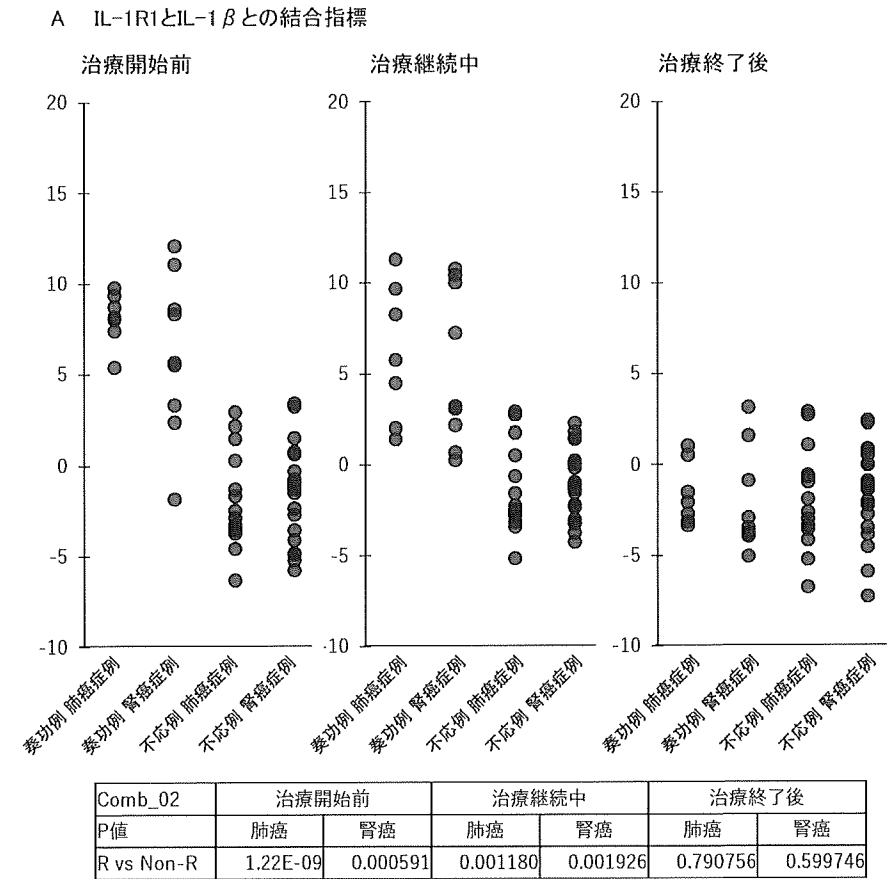
B



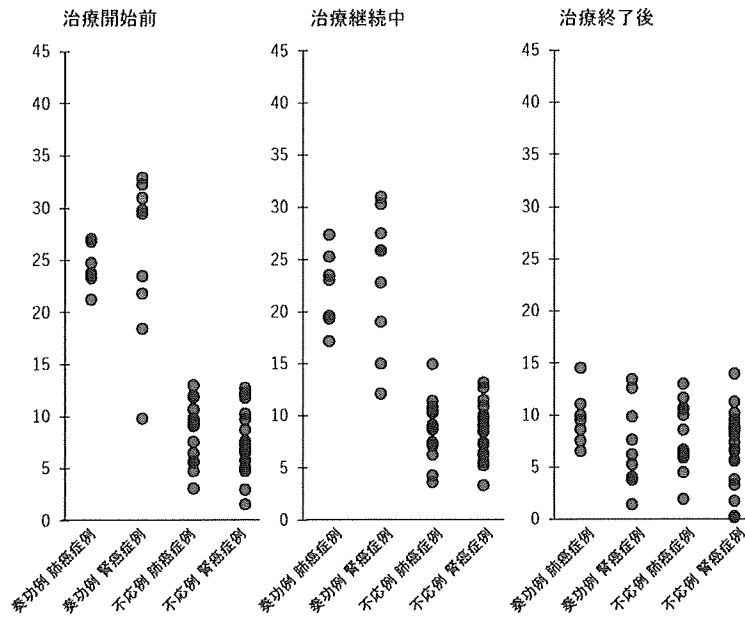
C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



[図20]

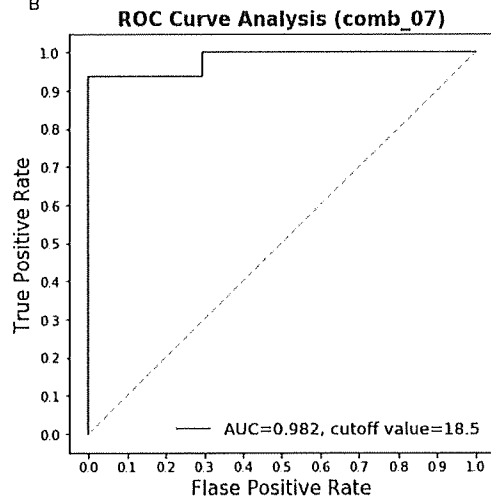


[図21]

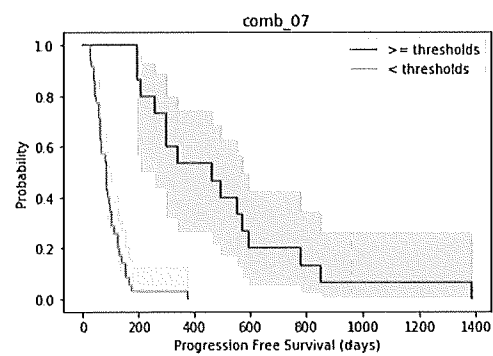
A IL-1R1とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標

Comb_07	治療開始前		治療継続中		治療終了後	
P値	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌	肺癌	腎癌
R vs Non-R	7.22E-11	0.000080	0.000006	0.000119	0.154427	0.880211

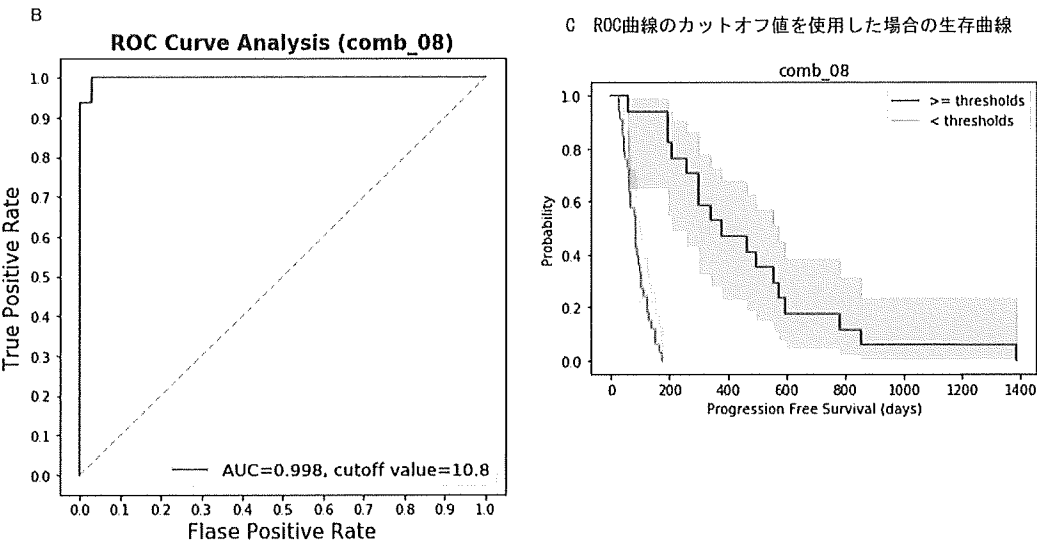
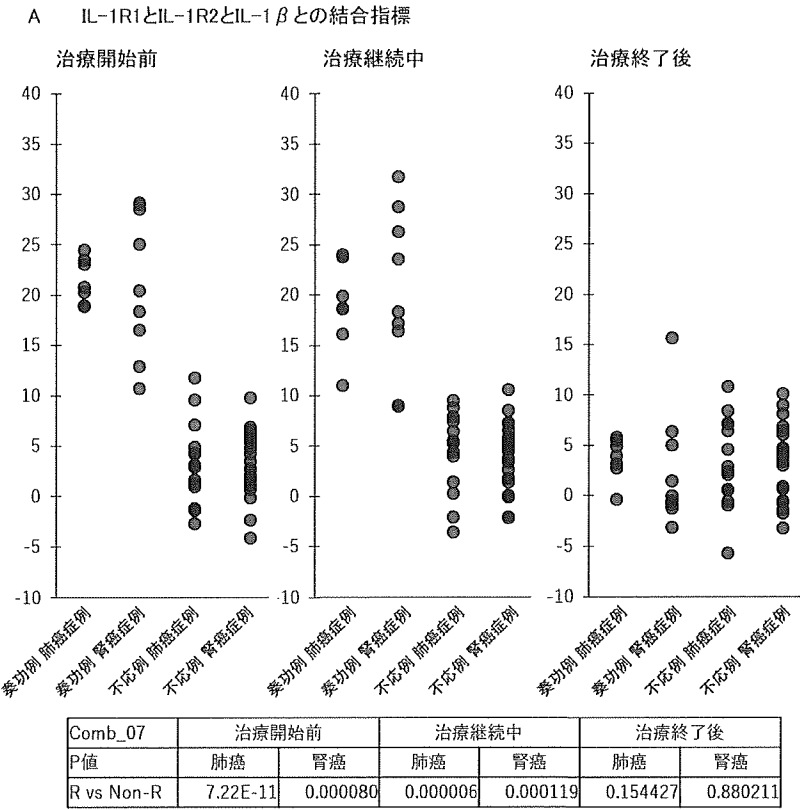
B



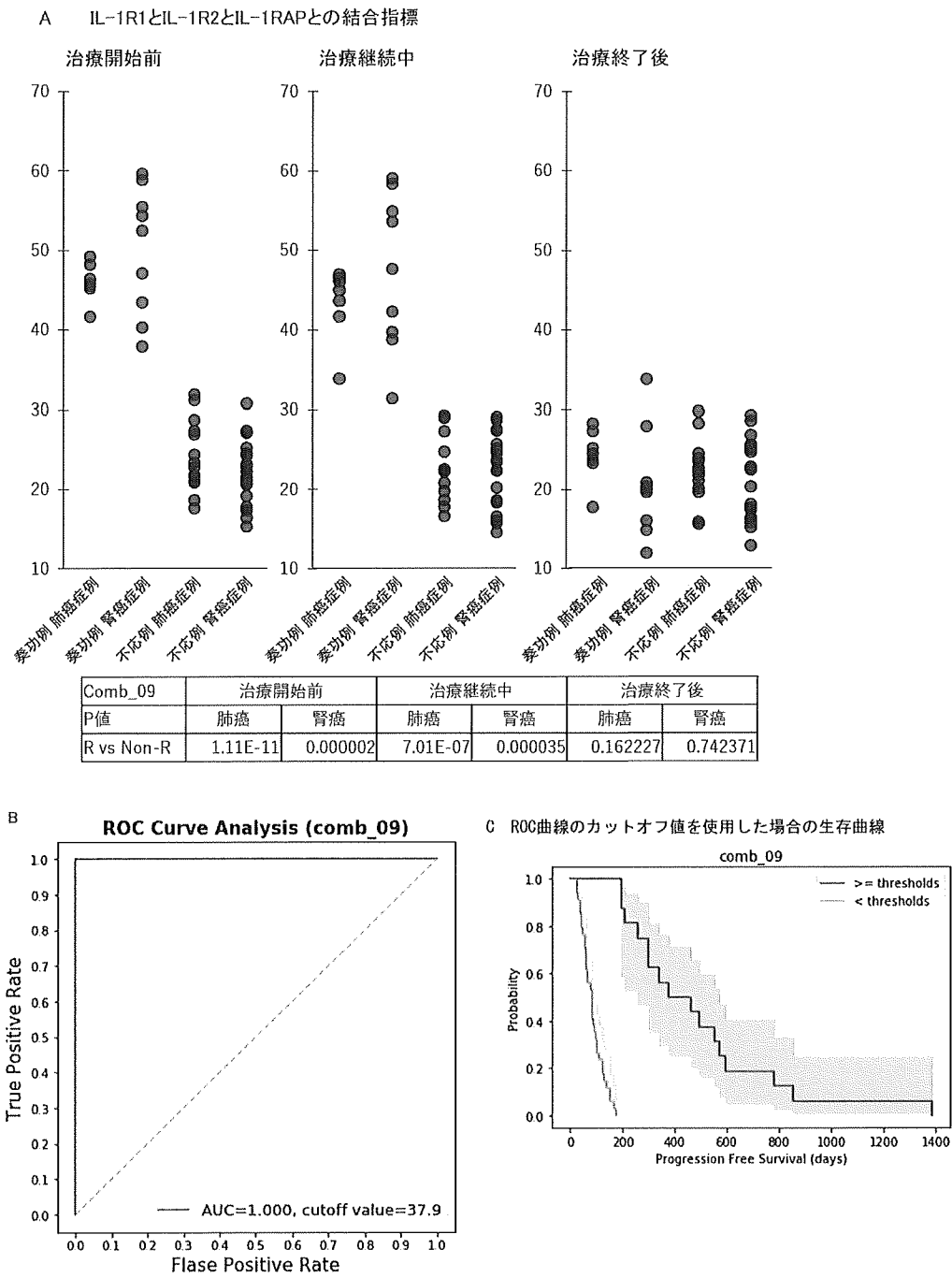
C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



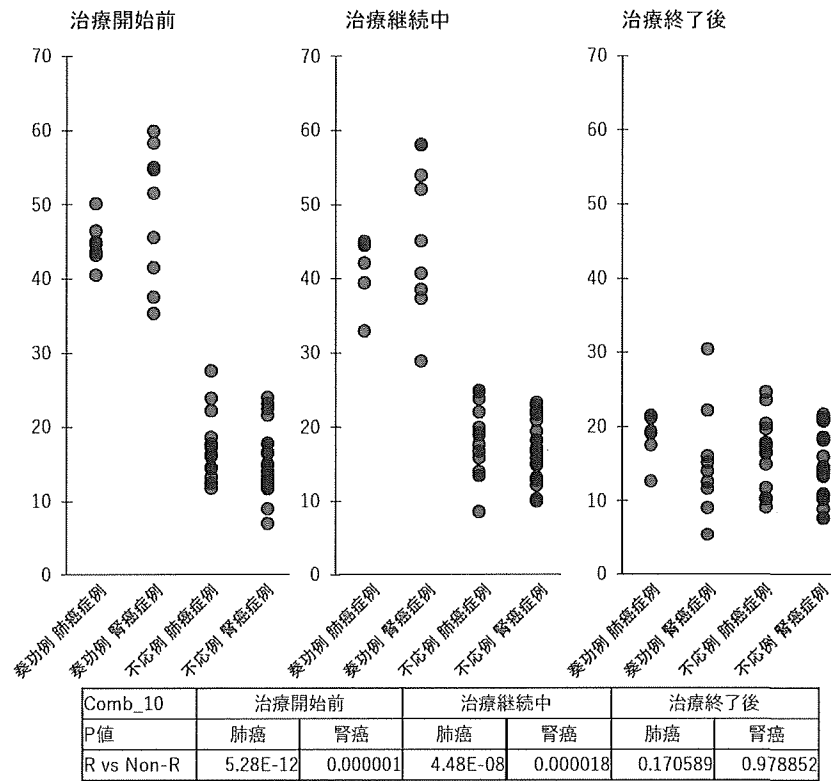
[図22]



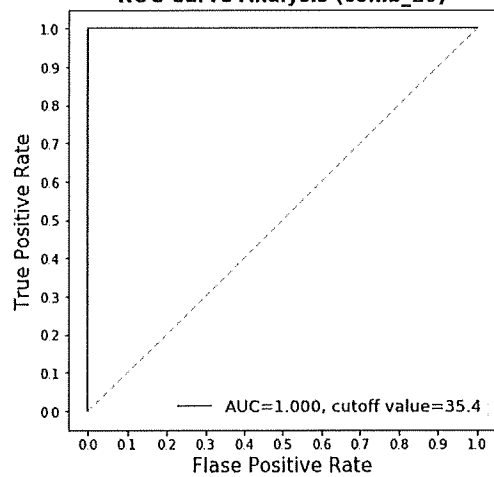
[図23]



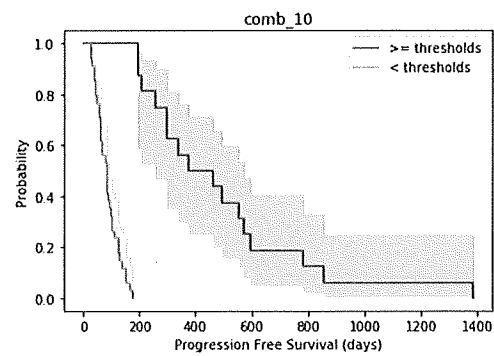
[図24]

A IL-1R1とIL-1R2とIL-1RAPとIL-1 β との結合指標

B ROC Curve Analysis (comb_10)



C ROC曲線のカットオフ値を使用した場合の生存曲線



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/031229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/68 (2006.01)i FI: G01N33/68 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N33/68 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2020-525758 A (RAPPAPORT FAMILY INSTITUTE FOR RESEARCH IN THE MEDICAL SCIENCES) 27 August 2020 (2020-08-27) claims, paragraphs [0090]-[0102]</td> <td>1-3, 10-11, 15-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>claims, paragraphs [0090]-[0102]</td> <td>4-5, 8-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>BOUTSIKOU, E. et al. Tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 07 April 2018, vol. 10, pp. 1-8 in particular, "introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", table 2</td> <td>1-3, 10-11, 15-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>in particular, "introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", table 2</td> <td>4-5, 8-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>BRESLER, S. C. et al. Gene expression profiling of anti-CTLA-4 treated metastatic melanoma in patients with treatment -induced autoimmunity. Laboratory Investigation. 2017, vol. 97, pp. 207-216 in particular, "abstract", "Patient Population", "Results", "Discussion", fig. 1, table 2</td> <td>1-5, 8-11, 15-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 2020-525758 A (RAPPAPORT FAMILY INSTITUTE FOR RESEARCH IN THE MEDICAL SCIENCES) 27 August 2020 (2020-08-27) claims, paragraphs [0090]-[0102]	1-3, 10-11, 15-18	A	claims, paragraphs [0090]-[0102]	4-5, 8-9	X	BOUTSIKOU, E. et al. Tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 07 April 2018, vol. 10, pp. 1-8 in particular, "introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", table 2	1-3, 10-11, 15-18	A	in particular, "introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", table 2	4-5, 8-9	A	BRESLER, S. C. et al. Gene expression profiling of anti-CTLA-4 treated metastatic melanoma in patients with treatment -induced autoimmunity. Laboratory Investigation. 2017, vol. 97, pp. 207-216 in particular, "abstract", "Patient Population", "Results", "Discussion", fig. 1, table 2	1-5, 8-11, 15-18
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	JP 2020-525758 A (RAPPAPORT FAMILY INSTITUTE FOR RESEARCH IN THE MEDICAL SCIENCES) 27 August 2020 (2020-08-27) claims, paragraphs [0090]-[0102]	1-3, 10-11, 15-18																		
A	claims, paragraphs [0090]-[0102]	4-5, 8-9																		
X	BOUTSIKOU, E. et al. Tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 07 April 2018, vol. 10, pp. 1-8 in particular, "introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", table 2	1-3, 10-11, 15-18																		
A	in particular, "introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", table 2	4-5, 8-9																		
A	BRESLER, S. C. et al. Gene expression profiling of anti-CTLA-4 treated metastatic melanoma in patients with treatment -induced autoimmunity. Laboratory Investigation. 2017, vol. 97, pp. 207-216 in particular, "abstract", "Patient Population", "Results", "Discussion", fig. 1, table 2	1-5, 8-11, 15-18																		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 25 October 2022		Date of mailing of the international search report 08 November 2022																		
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/031229**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2018-516884 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 28 June 2018 (2018-06-28) claims	1-5, 8-11, 15-18
A	US 2021/0063398 A1 (DUKE UNIVERSITY) 04 March 2021 (2021-03-04) claims, paragraph [0032]	1-5, 8-11, 15-18
A	JP 2020-527332 A (BLUEFIN BIOMEDICINE, INC.) 10 September 2020 (2020-09-10) claims	1-5, 8-11, 15-18

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(Invention 1) Invention in claims 1-3, 10-11, and 17-18, invention relating to the case where “IL-1RAP” is selected in claims 4-5 and 8-9, invention relating to the cases where the foregoing parts (a “biomarker for predicting responsiveness to an immune checkpoint inhibitor,” a “kit for predicting responsiveness”) in claims 15-16 are selected respectively

Document 1 (see claims, paragraphs [0090]-[0102]) discloses a method for predicting the response of cancer patients to treatment with an immune checkpoint inhibitor, the method comprising determining the level of biomarkers produced by the cancer patients in a biological sample obtained from the cancer patients and comparing the level of the biomarkers with a reference level, and also indicates that IL-1R α and IL-33 are used as biomarkers, and the biological samples are plasma, whole blood, serum, and the like.

Also, document 2 (in particular, see “introduction”, “Cytokine testing in blood by flow cytometry”, “cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition”, “Conclusion”, table 2) indicates that the levels of cytokines, such as IL-1 β , in the serum of NSCLC patients were measured before and three months after the start of treatment with the anti-PD-1 inhibitor, and the levels of ILs, including IL-1 β , were highly associated with the improvement of treatment response and survival time three months after administration of the anti-PD-1 inhibitor, and the serum level of cytokines can be a marker for predicting the efficacy of immunotherapy in patients with advanced cancer.

Claims 1-3 lack novelty or do not involve an inventive step in light of document 1 or 2, and thus do not have a special technical feature. In addition, because claim 4 dependent on claim 1 lists a plurality of IL-1 signaling pathway molecules, when the first described “IL-1RAP” is selected, claim 4 has the special technical feature of a “method for predicting the response to an immune checkpoint inhibitor by predicting the therapeutic response of a subject to an immune checkpoint inhibitor by using, as an indicator, the amount or concentration of IL-1RAP in a biological sample of the subject in need of the treatment of cancer.” Also, claims 5 and 8-9 (all the cases where “IL-1RAP” is selected) has the same special technical feature as claim 4 (the case where “IL-1RAP” is selected). Therefore, claims 1-3 and claims 4-5 (the cases where “IL-1RAP” is selected) are classified as invention 1.

In addition, claims 10-11 are dependent on claim 1 and are inventively associated with claim 1, and are thus classified as invention 1.

Further, the foregoing part of claim 15 (the case where “as a biomarker for predicting responsiveness to an immune checkpoint inhibitor” is selected), the foregoing part of claim 16 (a “kit for predicting responsiveness”), and claims 17-18 are substantially identical to or similarly closely related to claim 1, and are thus classified as invention 1.

(Invention 2) Invention relating to the cases where “IL-1R2” is selected in claims 4-5 and 8-9

Claims 4-5 and 8-9 (the cases where “IL-1R2” is selected) share, with claim classified as invention 1, the common technical feature in that “therapeutic responsiveness of a subject to an immune checkpoint inhibitor is predicted by using, as an indicator, the amount or concentration of IL-1 signaling pathway molecules.” However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosure of document 1 or 2, and thus cannot be said to be a special technical feature. Furthermore, claims 4-5 and 8-9 (the cases where “IL-1R2” is selected) are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, claims 4-5 and 8-9 (the cases where “IL-1R2” is selected) cannot be classified as invention 1.

In addition, claims 4-5 and 8-9 (the cases where “IL-1R2” is selected) have the technical feature of a “method for predicting the response to an immune checkpoint inhibitor by predicting the therapeutic response of a subject to an immune checkpoint inhibitor by using, as an indicator, the amount or concentration of IL-1R2 in a biological sample of the subject in need of the treatment of cancer,” and are thus classified as invention 2.

Hereinafter, invention 3-14 are the same as the decision of invention 2.

(Invention 3) Invention relating to the cases where “IL-1R1” is selected in claims 4-5 and 8-9

(Invention 4) Invention relating to the cases where “ST2(IL-1RL1)” is selected in claims 4-5 and 8-9

(Invention 5) Invention relating to the cases where “IL-1Rrp2” is selected in claims 4-5 and 8-9

(Invention 6) Invention relating to the cases where “IL-1 β ” is selected in claims 6-9

(Invention 7) Invention relating to the cases where “IL-1 α ” is selected in claims 6-9

(Invention 8) Invention relating to the cases where “IL-1Ra” is selected in claims 6-9

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

(Invention 9) Invention relating to the cases where “IL-33” is selected in claims 6-9

(Invention 10) Invention relating to the cases where “IL-38” is selected in claims 6-9

(Invention 11) Invention relating to the cases where “IL-36 α ” is selected in claims 6-9

(Invention 12) Invention relating to the cases where “IL-36 β ” is selected in claims 6-9

(Invention 13) Invention relating to the cases where “IL-36 γ ” is selected in claims 6-9

(Invention 14) Invention relating to the cases where “IL-36Ra” is selected in claims 6-9

(Invention 15) Invention in claims 12-14 and invention relating to the cases where the latter parts (a “biomarker for predicting the prognosis of a subject suffering from cancer, the subject being treated with an immune checkpoint inhibitor” and a “kit for predicting prognosis”) in claims 15-16 are selected respectively

Claims 12-14 and 15-16 (the cases where the latter parts are selected) set forth a method for predicting the prognosis of a subject suffering from cancer who has been treated with an immune checkpoint inhibitor by using, as an indicator, the amount or concentration of IL-1 signaling pathway molecules.

Claims 12-14 and 15-16 (the cases where the latter parts are selected) share, with claims classified as inventions 1-14, the common technical feature in that “events related to the disease of a subject are predicted by using, as an indicator, the amount or concentration of IL-1 signaling pathway molecules.” However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosure of document 1 or 2, and thus cannot be said to be a special technical feature. Also, there are no other same or corresponding special technical features between claims 12-14 and 15-16 (the cases where the latter parts are selected) and claims classified as inventions 1-14, and claims 12-14 and 15-16 (the cases where the latter parts are selected) are substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as inventions 1-14.

Therefore, claims 12-14 and claims 15-16 (the cases where the latter parts are selected) cannot be classified as any of inventions 1-14.

In addition, claims 12-14 and 15-16 (the cases where the latter parts are selected) have the technical feature in that the “prognosis of a subject suffering from cancer who has been treated with an immune checkpoint inhibitor is predicted by using, as an indicator, the amount or concentration of IL-1 signaling pathway molecules,” and are thus classified as invention 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/031229

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **Invention in claims 1-3, 10-11, and 17-18, invention relating to the cases where "IL-1RAP" is selected in claims 4-5 and 8-9, invention relating to the cases where the foregoing parts (a "biomarker for predicting responsiveness to an immune checkpoint inhibitor," a "kit for predicting responsiveness") in claims 15-16 are selected respectively (Invention 1)**

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/031229

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2020-525758	A	27 August 2020	US	2019/0113513	A1	
				claims, paragraphs [0132]-[0136]			
				WO	2018/225063	A1	
JP	2018-516884	A	28 June 2018	US	2018/0135134	A1	
				claims			
				WO	2016/182904	A1	
				KR	10-2018-0003597	A	
				CN	107847763	A	
US	2021/0063398	A1	04 March 2021	WO	2019/147681	A1	
				claims, paragraph [0031]			
JP	2020-527332	A	10 September 2020	US	2020/0140561	A1	
				claims			
				WO	2018/231827	A1	
				CN	110997725	A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 33/68(2006.01)i FI: G01N33/68		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N33/68		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2020-525758 A (ラパポート・ファミリー・インスティテュート・フォー・リサーチ・イン・ザ・メディカル・サイエンス) 27.08.2020 (2020-08-27) 特許請求の範囲、段落 [0090] - [0102]	1-3, 10-11, 15-18
A	特許請求の範囲、段落 [0090] - [0102]	4-5, 8-9
X	BOUTSIKOU, E. et al., Tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice, Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2018.04.07, Vol.10, pp.1-8 特に、"Introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", Table 2	1-3, 10-11, 15-18
A	特に、"Introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", Table 2	4-5, 8-9
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー "A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの "E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの "L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） "O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 "P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 "T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの "X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの "Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの "&" 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25.10.2022		国際調査報告の発送日 08.11.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 白形 優依 2J 4781 電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	BRESLER, S. C. et al., Gene expression profiling of anti-CTLA-4 treated metastatic melanoma in patients with treatment -induced autoimmunity, Laboratory Investigation, 2017, Vol.97, pp.207-216 特に、"Abstract", "Patient Population", "RESULTS", "DISCUSSION", Figure 1, Table 2	1-5,8-11,15-18
A	JP 2018-516884 A (プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ) 28.06.2018 (2018 - 06 - 28) 特許請求の範囲	1-5,8-11,15-18
A	US 2021/0063398 A1 (DUKE UNIVERSITY) 04.03.2021 (2021 - 03 - 04) 特許請求の範囲、段落 [0 0 3 2]	1-5,8-11,15-18
A	JP 2020-527332 A (ブルーフィン バイオメディシン, インコーポレイテッド) 10.09.2020 (2020 - 09 - 10) 特許請求の範囲	1-5,8-11,15-18

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1-3, 10-11, 17-18に係る発明、及び請求項4-5, 8-9の「IL-1RAP」を選択した場合に係る発明、及び請求項15-16のそれぞれ前段（「免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカーとしての」、「応答性の予測キット」）を選択した場合に係る発明

文献1（特許請求の範囲、段落[0090] - [0102]を参照）には、免疫チェックポイント阻害薬による治療に対する癌患者の応答の予測方法であって、癌患者から得られた生体サンプルにおいて、癌患者により産生されたバイオマーカーのレベルを決定し、参照レベルと比較することを含む、応答の予測方法が記載されており、さらに、

バイオマーカーとして、IL-1 α やIL-33を使用すること、

生体サンプルは血漿、全血、血清等であることが記載されている。

また、文献2（特に、"Introduction", "Cytokine testing in blood by flow cytometry", "cytokines results and clinical outcome to anti-PD-1 inhibition", "Conclusion", Table 2を参照）には、

NSCLC患者の血清における、IL-1 β 等のサイトカインのレベルを、抗PD-1阻害剤の治療開始前と、治療開始3ヶ月後に測定し、IL-1 β を含むILsのレベルが、抗PD-1阻害剤投与3ヶ月後における治療応答及び生存期間の改善と非常に関連を示したこと、

サイトカインの血清レベルは、進行性癌患者における免疫療法の効果を予測するマーカーとなりうるということが記載されている。

請求項1-3は、文献1又は2により新規性又は進歩性が欠如しているため、特別な技術的特徴を有しない。そして、請求項1の従属請求項である請求項4には、複数のIL-1シグナル伝達経路分子が列挙されているところ、最初に記載された「IL-1RAP」を選択した場合については、「癌の治療を必要としている対象の生体試料中のIL-1RAPの量または濃度を指標にして免疫チェックポイント阻害剤に対する前記対象の治療応答性を予測する、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法」という特別な技術的特徴を有している。また、請求項5, 8-9（いずれも「IL-1RAP」を選択した場合）も、請求項4（「IL-1RAP」を選択した場合）と同一の特別な技術的特徴を有している。したがって、請求項1-3及び請求項4-5（「IL-1RAP」を選択した場合）を発明1に区分する。

また、請求項10-11は請求項1の従属請求項であり、請求項1に対して発明の連関を有しているので、発明1に区分する。

さらに請求項15の前段（「免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカーとしての」が選択された場合）、請求項16の前段（「応答性の予測キット」）、請求項17-18は、請求項1と実質同一又はそれに準ずる関係にあるので、発明1に区分する。

（発明2）請求項4-5, 8-9の「IL-1R2」を選択した場合に係る発明

請求項4-5, 8-9（「IL-1R2」を選択した場合）は、発明1に区分された請求項と、「IL-1シグナル伝達経路分子の量又は濃度を指標にして免疫チェックポイント阻害剤に対する対象の治療応答性を予測する」という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1又は2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、請求項4-5, 8-9（「IL-1R2」を選択した場合）は、発明1に区分された何れの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項4-5, 8-9（「IL-1R2」を選択した場合）は、発明1に区分できない。

そして、請求項4-5, 8-9（「IL-1R2」を選択した場合）は、「癌の治療を必要としている対象の生体試料中のIL-1R2の量または濃度を指標にして免疫チェックポイント阻害剤に対する前記対象の治療応答性を予測する、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測方法」という技術的特徴を有しているので、発明2に区分する。

以下、発明3-14については、発明2の判断と同様である。

（発明3）請求項4-5, 8-9の「IL-1R1」を選択した場合に係る発明

（発明4）請求項4-5, 8-9の「ST2（IL-1RL1）」を選択した場合に係る発明

（発明5）請求項4-5, 8-9の「IL-1Rrp2」を選択した場合に係る発明

（発明6）請求項6-9の「IL-1 β 」を選択した場合に係る発明

（発明7）請求項6-9の「IL-1 α 」を選択した場合に係る発明

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

（発明8）請求項6－9の「IL-1Ra」を選択した場合に係る発明

（発明9）請求項6－9の「IL-33」を選択した場合に係る発明

（発明10）請求項6－9の「IL-38」を選択した場合に係る発明

（発明11）請求項6－9の「IL-36 α 」を選択した場合に係る発明

（発明12）請求項6－9の「IL-36 β 」を選択した場合に係る発明

（発明13）請求項6－9の「IL-36 γ 」を選択した場合に係る発明

（発明14）請求項6－9の「IL-36Ra」を選択した場合に係る発明

（発明15）請求項12－14に係る発明及び請求項15－16のそれぞれ後段（「免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後の予測用バイオマーカーとしての」、「予後の予測キット」）を選択した場合に係る発明

請求項12－14及び請求項15－16（後段が選択された場合）には、IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後を予測する方法が記載されている。

請求項12－14及び請求項15－16（後段が選択された場合）は、発明1－14に区分された請求項と、「IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、対象の疾患に関連する事象を予測する」という共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1又は2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、請求項12－14及び請求項15－16（後段が選択された場合）と、発明1－14に区分された請求項との間に、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在せず、発明1－14に区分された何れの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項12－14及び請求項15－16（後段が選択された場合）は、発明1－14のいずれにも区分できない。

そして、請求項12－14及び請求項15－16（後段が選択された場合）は、「IL-1シグナル伝達経路分子の量または濃度を指標にして、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた、癌に罹患した対象の予後を予測する」という技術的特徴を有しているので、発明15に区分する。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。請求項1-3, 10-11, 17-18に係る発明、及び請求項4-5, 8-9の「IL-IRAP」を選択した場合に係る発明、及び請求項15-16のそれぞれ前段（「免疫チェックポイント阻害剤に対する応答性の予測用バイオマーカーとしての」、「応答性の予測キット」）を選択した場合に係る発明（発明1）

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/031229

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2020-525758	A	27.08.2020	US 2019/0113513 A1 特許請求の範囲、段落 [0 1 3 2] – [0 1 3 6] WO 2018/225063 A1	
JP	2018-516884	A	28.06.2018	US 2018/0135134 A1 特許請求の範囲 WO 2016/182904 A1 KR 10-2018-0003597 A CN 107847763 A	
US	2021/0063398	A1	04.03.2021	WO 2019/147681 A1 特許請求の範囲、段落 [0 0 3 1]	
JP	2020-527332	A	10.09.2020	US 2020/0140561 A1 特許請求の範囲 WO 2018/231827 A1 CN 110997725 A	