(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
2019年12月5日(05.12.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/230919 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01)　*A61P 43/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)　*G01N 33/48* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)　*G01N 33/53* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2019/021633

(22) 国際出願日：　2019年5月30日(30.05.2019)

(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：
特願 2018-105017　2018年5月31日(31.05.2018)　JP
特願 2018-189370　2018年10月4日(04.10.2018)　JP

(71) 出願人: 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目１番５号 Osaka (JP). 国立研究開発法人国立がん研究センター (NATIONAL CANCER CENTER) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地五丁目１番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 西川 博嘉 (NISHIKAWA, Hiroyoshi); 〒2778577 千葉県柏市柏の葉六丁目５番１号 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院内 Chiba (JP). 冨樫 庸介 (TOGASHI, Yosuke); 〒2778577 千葉県柏市柏の葉六丁目５番１号 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院内 Chiba (JP). 大山 行也 (OHYAMA, Yukiya); 〒5418564 大阪府大阪市中央区久太郎町一丁目８番２号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 吉田 隆雄 (YOSHIDA, Takao); 〒6188585

(54) **Title:** BIOMARKER FOR JUDGING EFFICACY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR

(54) 発明の名称： 免疫チェックポイント阻害薬の有効性判定バイオマーカー

図1

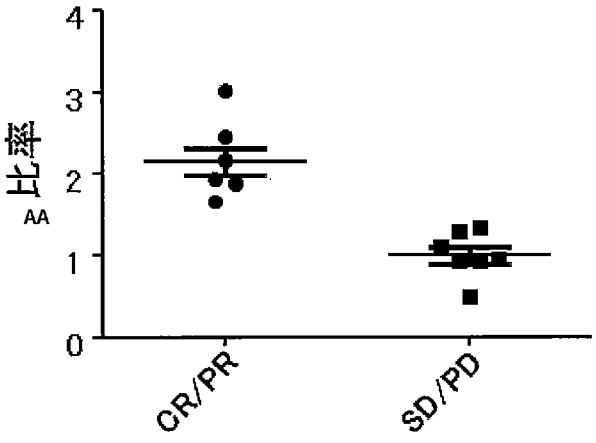


FIG. 1:
AA Ratio

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing: a method for identifying a malignant tumor patient in whom an immune checkpoint inhibitor can be expected to be more effective; and an agent for suppressing the advance, suppressing the recurrence, and/or treating a malignant tumor characterized by prescription based on the method. The present invention provides: the determination of a malignant tumor patient in whom an immune checkpoint inhibitor can be expected to be more effective, said determination being made by analyzing evaluation items comprising a combination of PD-1 expression intensity and proportion of PD-1 expressing cells, etc., in Treg cells and $CD8^+$ T cells in tumor tissue or blood; and an agent for suppressing the advance, suppressing the recurrence, and/or treating a malignant tumor characterized by prescription based on the determination.

WO 2019/230919 A1

［続葉有］

大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 竹田 和彦 **(TAKEDA, Kazuhiko)**; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 幸田 健一**(KODA, Kenichi)**; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 本田 淳**(HONDA, Atsushi)**; 〒5418564 大阪府大阪市中央区久太郎町一丁目８番２号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 大八木 篤**(OYAGI, Atsushi)**; 〒5418564 大阪府大阪市中央区久太郎町一丁目８番２号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柿沼 桃瑠**(KAKINUMA, Toru)**; 〒5418564 大阪府大阪市中央区久太郎町一丁目８番２号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 村田 昌行**(MURATA, Masayuki)**; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 青 木 篤, 外 **(AOKI, Atsushi** et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目５番１号 虎ノ門３７森ビル 青和特許法律事務所 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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)）

(57) 要約：本発明の課題は、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法ならびにそれに基づく処方を特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を提供することにある。 本発明は、腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞とＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度ならびにＰＤ－１発現細胞数の割合などの組合せからなる評価項目を解析することにより、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定し、それに基づく処方を特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を提供する。

明　細　書

発明の名称 ：

免疫チェックポイント阻害薬の有効性判定バイオマーカー

技術分野

[0001] 本発明は、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法ならびにそれに基づく処方を特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療法に関する。

背景技術

[0002] がん免疫療法とは、外科的手術、放射線療法、抗悪性腫瘍薬や分子標的薬による薬物療法などの従来の治療法と異なり、悪性腫瘍患者自身に元来備わっている免疫監視機構に作用して、悪性腫瘍に対する免疫力を強化することによって、悪性腫瘍の進行を抑制ないし治療する療法である。近年の腫瘍免疫研究によって、悪性腫瘍の進展には腫瘍局所を中心とした免疫抑制環境がかかわっており、腫瘍自身が免疫監視機構を回避するシステムを利用していることが知られるようになってきた。そのような回避システムに利用される分子として、ＰＤ－１あるいはそのリガンドであるＰＤ－Ｌ１などの所謂免疫チェックポイント分子群が知られており、既に、これら阻害薬が臨床において一定の成果を上げている。

[0003] しかしながら、依然として、これら免疫チェックポイント阻害薬によっても十分な治療効果が認められない悪性腫瘍患者が存在しているのは事実であり、その効果が期待できる患者を特定できる有効性マーカーの特定が急務となっている。

[0004] 本発明は、腫瘍組織内に存在するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞とＴｒｅｇ細胞での各々のＰＤ－１発現強度やＰＤ－１発現割合などの組合せからなる評価項目が、投与される免疫チェックポイント阻害薬の有効性の予測に活用できるという知見に基づくものである。

[0005] これまで、末梢血におけるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数とＴｒｅｇ細胞数との比率が悪

性腫瘍患者の予後に相関する可能性を示唆する報告（非特許文献１）はあるが、腫瘍組織内の各免疫細胞分画群での各々のＰＤ－１発現強度やＰＤ－１発現割合などの組合せを評価することによって、免疫チェックポイント阻害薬の有効性の有無を投与前に予測でき、そのバイオマーカーに基づいて特定された患者に当該免疫チェックポイント阻害薬を処方する治療法は報告されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Journal of Clinical Oncology 34, no. 8 (March 2016) 833-842.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法ならびにそれに基づく処方を特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明の発明者らは鋭意検討した結果、Ｔｒｅｇ細胞およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度ならびにＰＤ－１発現割合などの組合せからなる評価項目が、各々、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予測できるバイオマーカーとなり得ることを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

［１］ 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８$^+$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率（以下、本明細書において、同比率を「バイオマーカー１」と略記することがある。）が約０．７以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［２］　前項［１］記載の比率が約０．７４以上である前項［１］記載の剤。

［３］　前項［１］記載の比率が約０．８以上である前項［１］記載の剤。

［４］　前項［１］記載の比率が約０．９以上である前項［１］記載の剤。

［５］　前項［１］記載の比率が約１．０以上である前項［１］記載の剤。

［６］　前項［１］記載の比率が約１．１以上である前項［１］記載の剤。

［７］　前項［１］記載の比率が約１．２以上である前項［１］記載の剤。

［８］　前項［１］記載の比率が約１．２５以上である前項［１］記載の剤。

［９］　前項［１］記載の比率が約１．２７以上である前項［１］記載の剤。

［１０］　前項［１］記載の比率が約１．３以上である前項［１］記載の剤。

［１１］　前項［１］記載の比率が約１．４以上である前項［１］記載の剤。

［１２］　前項［１］記載の比率が約１．５以上である前項［１］記載の剤。

［１３］　前項［１］記載の比率が約１．６以上である前項［１］記載の剤。

［１４］　前項［１］記載の比率が約１．７以上である前項［１］記載の剤。

［１５］　前項［１］記載の比率が約１．８以上である前項［１］記載の剤。

［１６］　前項［１］記載の比率が約１．９以上である前項［１］記載の剤。

［１７］　前項［１］記載の比率が約０．７～約１．９の間の任意の比率以上である前項［１］記載の剤。

［１８］　前項［１］記載の比率が、約２．６～約５．９の間の任意の比率

以下である前項［１］～［１７］の何れか一項記載の剤。

［１９］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度について、フローサイトメトリー法により測定された平均蛍光強度（Mean Fluorescence Intensity（以下、ＭＦＩと略記する。また、本明細書において、同ＭＦＩを「バイオマーカー２」と略記することがある。））が約４００以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［２０］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約４１０以上である前項［１９］記載の剤。

［２１］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約４５０以上である前項［１９］記載の剤。

［２２］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約５００以上である前項［１９］記載の剤。

［２３］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約５５０以上である前項［１９］記載の剤。

［２４］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約６００以上である前項［１９］記載の剤。

［２５］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約６５０以上である前項［１９］記載の剤。

［２６］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約７００以上である前項［１９］記載の剤。

［２７］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約７５０以上である前項［１９］記載の剤。

［２８］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約８００以上である前項［１９］記載の剤。

［２９］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約８１０以上である前項［１９］記載の剤。

［３０］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約８５０以上である前項［１９］記載の剤。

［３１］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが約４００～約８５０の間の任意の数値以上である前項［１９］記載の剤。

［３２］　前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが、約２０５０～約２８１０の間の任意の数値以下である前項［１９］～［３１］の何れか一項記載の剤。

［３３］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（以下、本明細書において、同割合を「バイオマーカー３」と略記することがある。）が約３５％以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［３４］　前項［３３］記載の割合が約４０％以上である前項［３３］記載の剤。

［３５］　前項［３３］記載の割合が約４５％以上である前項［３３］記載の剤。

［３６］　前項［３３］記載の割合が約４９．７％以上である前項［３３］記載の剤。

［３７］　前項［３３］記載の割合が約５０％以上である前項［３３］記載の剤。

［３８］　前項［３３］記載の割合が約５０．７％以上である前項［３３］記載の剤。

［３９］　前項［３３］記載の割合が約６０％以上である前項［３３］記載の剤。

［４０］　前項［３３］記載の割合が約７０％以上である前項［３３］記載の剤。

［４１］　前項［３３］記載の割合が約３５～約７０％の間の任意の割合以上である前項［３３］記載の剤。

［４２］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（以下、本明細書において、同割合を「バイオマーカー４」と略記することがある。）が約６５％未満である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［４３］　前項［４２］記載の割合が約６０％未満である前項［４２］記載の剤。

［４４］　前項［４２］記載の割合が約５８．４％未満である前項［４２］記載の剤。

［４５］　前項［４２］記載の割合が約５５％未満である前項［４２］記載の剤。

［４６］　前項［４２］記載の割合が約６５～約５５％の間の任意の割合未満である前項［４２］記載の剤。

［４７］　（ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率（バイオマーカー１）もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（バイオマーカー４）に対する、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（バイオマーカー３）との比率の何れかが約０．８以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（バイオマーカー３）が約３５％以上である（以下、本明細書において、当該（ａ１）もしくは（ａ２）の比率および当該（ｂ）の割合の組合せを「バイオマーカー５」と略記することがある。）悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［４８］　前項［４７］の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約０．９以上である前項［４７］記載の剤。

［４９］　前項［４７］の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．０以

上である前項［４７］記載の剤。

［５０］　前項［４７］の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．１以上である前項［４７］記載の剤。

［５１］　前項［４７］の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．２以上である前項［４７］記載の剤。

［５２］　前項［４７］の（ｂ）記載の割合が約４０％以上である前項［４７］～［５１］の何れか一項記載の剤。

［５３］　前項［４７］の（ｂ）記載の割合が約４５％以上である前項［４７］～［５１］の何れか一項記載の剤。

［５４］　（ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約１．０以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約４０％以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５５］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率（バイオマーカー１）に、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（バイオマーカー３）を乗じて算出される数値（以下、本明細書において、同数値を「バイオマーカー６」と略記することがある。）が約２５以上である、悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５６］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（バイオマーカー３）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）（バ

イオマーカー４）で除して算出される数値（以下、本明細書において、同数値を「バイオマーカー７」と略記することがある。）が約２５以上である、悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

［５７］　前項［５５］または［５６］記載の数値が約４０以上または約４４．４以上である、前項［５５］または［５６］記載の剤。

［５８］　前項［５５］または［５６］記載の数値が約４６．０以上または約５０以上である、前項［５５］または［５６］記載の剤。

［５９］　前項［５５］または［５６］記載の数値が約６０以上である、前項［５５］または［５６］記載の剤。

［６０］　前項［５５］または［５６］記載の数値が約９０以上である、前項［５５］または［５６］記載の剤。

［６１］　前項［５５］または［５６］記載の数値が約１００以上である、前項［５５］または［５６］記載の剤。

［６２］　腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞での各々のＰＤ－１発現強度が、フローサイトメトリー法によって測定されるＭＦＩ、多重免疫組織染色法によって測定される発現強度もしくは発現強度スコア、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法によって測定されるシグナル強度もしくは発現強度スコア、マスサイトメトリー法によって測定される発現強度もしくはシグナル強度、シングルセルＲＮＡシーケンス法によって測定される発現レベルもしくは遺伝子カウント値またはマスイメージング法によって測定される発現強度もしくは発現強度スコアで表される前項［１］～［１８］、［４７］～［５５］および［５７］～［６１］の何れか一項記載の剤。

［６３］　腫瘍組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞の各々の細胞数ならびにそれらのうちの各々のＰＤ－１発現細胞数が、フローサイトメトリー法または免疫染色法にて測定される、前項［３３］～［６１］の何れか一項記載の剤。

［６４］　当該Ｔｒｅｇ細胞が、Ｆｒａｃｔｉｏｎ　ＩＩ　Ｔｒｅｇ細胞（以下、「Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）」または「ｅＴｒｅｇ細胞」と略記することがある。）である、前項［１］～［１８］および［４２］～［６３］の何れか一項記載の剤。

［６５］　当該免疫チェックポイント阻害物質が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、ＰＤ－１拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＴＩＭ３拮抗剤、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、ＬＡＧ－３融合蛋白質、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体またはＣＳＦ－１Ｒ阻害剤である、前項［１］～［６４］の何れか一項記載の剤。

［６６］　当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283である前項［６５］記載の剤。

［６７］　当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072である前項［６５］記載の剤。

［６８］　当該抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ipilimumab、AGEN1884またはTremelimumabである前項［６５］記載の剤。

［６９］　当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである前項［１］～［６８］の何れか一項記載の剤。

［７０］　当該固形がんが、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞

肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、高頻度マイクロサテライト不安定性（以下、「ＭＳＩ－Ｈ」と略記する。）および／またはミスマッチ修復欠損（以下、「ｄＭＭＲ」と略記する。）陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上のがんである前項［６９］記載の剤。

［７１］　当該血液がんが、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群、慢性または急性リンパ球性白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ芽球性白血病、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病およびリンパ形質細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫））、白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）、中枢神経系原発悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんである、前項［６９］記載の剤。

［７２］　当該悪性腫瘍が非小細胞肺癌の場合、前項［１］記載の比率が、

１．２以上である前項［１］、［１８］、［６２］および［６４］～［７０］の何れか一項記載の剤。

［７３］　当該悪性腫瘍が非小細胞肺癌の場合、前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが、８００以上である前項［１９］、［３２］および［６５］～［７０］の何れか一項記載の剤。

［７４］　当該悪性腫瘍が非小細胞肺癌の場合、前項［５６］記載の数値が、約４０以上である前項［５６］および［６３］～［７０］の何れか一項記載の剤。

［７５］　当該悪性腫瘍が胃癌の場合、前項［１］記載の比率が、０．７以上である前項［１］、［１８］、［６２］および［６４］～［７０］の何れか一項記載の剤。

［７６］　当該悪性腫瘍が胃癌の場合、前項［１９］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが、４１０以上である前項［１９］、［３２］および［６５］～［７０］の何れか一項記載の剤。

［７７］　当該悪性腫瘍が、小児がんまたは原発不明がんである、前項［１］～［６９］の何れか一項記載の剤。

［７８］　当該悪性腫瘍が、他の抗悪性腫瘍薬による治療効果が不十分あるいは十分ではない悪性腫瘍である、前項［１］～［７７］の何れか一項記載の剤。

［７９］　当該悪性腫瘍が、他の抗悪性腫瘍薬による治療後に増悪した悪性腫瘍である、前項［１］～［７７］の何れか一項記載の剤。

［８０］　悪性腫瘍患者が、他の抗悪性腫瘍薬による治療歴のない、前項［１］～［７７］の何れか一項記載の剤。

［８１］　術後補助療法または術前補助療法において処方される前項［１］～［８０］の何れか一項記載の剤。

［８２］　当該悪性腫瘍が、根治もしくは切除不能、転移性、再発性、難治性および／または遠隔転移性である、前項［１］～［８１］の何れか一項記載の剤。

［８３］　腫瘍組織内の腫瘍細胞のうちＰＤ－Ｌ１を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「ＴＰＳ」と略記する。）またはＰＤ－Ｌ１陽性細胞数（腫瘍細胞、リンパ球およびマクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、１００を乗じた数値（以下、「ＣＰＳ」と略記する。）が、５０％以上、２５％以上、１０％以上、５％以上または１％以上である、前項［１］～［８２］の何れか一項記載の剤。

［８４］　ＴＰＳまたはＣＰＳが５０％未満、２５％未満、１０％未満、５％未満または１％未満である、前項［１］～［８２］の何れか一項記載の剤。

［８５］　当該悪性腫瘍が、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲを有する、前項［１］～［８４］の何れか一項記載の剤。

［８６］　当該悪性腫瘍が、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲを有しない、もしくは低頻度マイクロサテライト不安定性（以下、「ＭＳＩ－Ｌ」と略記する。）を有する、前項［１］～［８４］の何れか一項記載の剤。

［８７］　悪性黒色腫または非小細胞肺癌が、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異陽性である、前項［７０］、［７２］～［７４］および［７７］～［８６］の何れか一項記載の剤。

［８８］　悪性黒色腫または非小細胞肺癌が、ＢＲＡＦ　Ｖ６００野生型である、前項［７０］、［７２］～［７４］および［７７］～［８６］の何れか一項記載の剤。

［８９］　非小細胞肺癌が、ＥＧＦＲ遺伝子変異陽性および／またはＡＬＫ融合遺伝子陽性である、前項［７０］、［７２］～［７４］および［７７］～［８８］の何れか一項記載の剤。

［９０］　非小細胞肺癌が、ＥＧＦＲ遺伝子変異陰性および／またはＡＬＫ融合遺伝子陰性である、前項［７０］、［７２］～［７４］および［７７］～［８８］の何れか一項記載の剤。

［９１］　当該悪性腫瘍の腫瘍変異負荷（以下、「ＴＭＢ」と略記する。）が高頻度（10^6塩基当たりの変異数が１０個以上）である、前項［１］～［

９０］の何れか一項記載の剤。

［９２］　当該悪性腫瘍のＴＭＢが低頻度（10^6塩基当たりの変異数が１０個未満）である、前項［１］～［９０］の何れか一項記載の剤。

［９３］　さらに、他の抗悪性腫瘍薬と併用される前項［１］～［９２］の何れか一項記載の剤。

［９４］　当該他の抗悪性腫瘍薬が、アルキル化薬、白金製剤、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、ピリジン代謝阻害薬、プリン代謝阻害薬）、リボヌクレオチドリダクターゼ阻害薬、ヌクレオチドアナログ、トポイソメラーゼ阻害薬、微小管重合阻害薬、微小管脱重合阻害薬、抗腫瘍性抗生物質、サイトカイン製剤、抗ホルモン薬、分子標的薬およびがん免疫治療薬から選択される一以上の薬剤である前項［７８］～［８０］または［９３］記載の剤。

［９５］　当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における患者である前項［１］～［９４］の何れか一項記載の剤。

［９６］　抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする薬剤の投与前における、悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度（例えば、ＭＦＩ）に対する、同組織内または血液中の$CD8^+$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度（例えば、ＭＦＩ）との比率が約０．７以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、当該抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤であって、当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283であり、当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab

、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072であり、当該悪性腫瘍が、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の悪性腫瘍である、当該薬剤。

［９７］　（ａ１）抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする薬剤の投与前における悪性腫瘍患者の腫瘍組織内のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度（例えば、ＭＦＩ）に対する、同組織内のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度（例えば、ＭＦＩ）との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約１．０以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約４０％以上である悪性腫瘍患者に投

与されることを特徴とする、当該抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤であって、当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283であり、当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072であり、当該悪性腫瘍が、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の悪性

腫瘍である、当該薬剤。

［９８］　当該腫瘍組織が、少なくとも腫瘍塊自体、腫瘍の浸潤性周辺部あるいは腫瘍に隣接するリンパ節を含む組織である前項［１］～［９７］の何れか一項記載の剤。

［１－１］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率が０．７以上である（または当該比率が０．７以上であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

［１－２］悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現について、フローサイトメトリー法により測定されたＭＦＩが約４００以上である（または当該ＭＦＩが約４００以上であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

［１－３］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約３５％以上である（または当該割合（％）が約３５％以上であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

［１－４］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約６５％未満である（または当該割合（％）が約６５％未満であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

［１－５］　（ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰ

Ｄ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約０．８以上であり（または当該比率の何れかが約０．８以上であることが確認され）、かつ（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約３５％以上である（または当該割合（％）が約３５％以上であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

［１－６］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値が約２５以上である（または当該数値が約２５以上であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

［１－７］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値が約２５以上である（または当該数値が約２５以上であることが確認された）悪性腫瘍患者に、有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与することを含む、悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療方法。

なお、前記［１－１］～［１－７］における各方法は、各バイオマーカーに基づき特定された悪性腫瘍患者のみに有効量の免疫チェックポイント阻害薬を投与するという治療方法等を意味し、また、そのような患者を特定するプロセスを含む場合がある。

［２－１］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率が約０．７以上である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における使用のため

の免疫チェックポイント阻害薬。

［２－２］悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現について、フローサイトメトリー法により測定されたＭＦＩが約４００以上である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬。

［２－３］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約３５％以上である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬。

［２－４］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約６５％未満である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬。

［２－５］　（ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約０．８以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約３５％以上である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬。

［２－６］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値が約２５以上である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における

使用のための免疫チェックポイント阻害薬。

［２－７］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値が２５以上である悪性腫瘍患者に対する悪性腫瘍の進行および／もしくは再発の抑制ならびに／または治療における使用のための免疫チェックポイント阻害薬。

［３－１］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率が約０．７以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を製造するための免疫チェックポイント阻害物質の使用。

［３－２］　（ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約０．８以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約３５％以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を製造するための免疫チェックポイント阻害物質の使用。

［３－３］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値が約２５以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を製造するための免疫チェックポイント阻害物質の使用。

［３－４］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうち

のＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値が２５以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤を製造するための免疫チェックポイント阻害物質の使用。

［４－１］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＴｒｅｇ細胞およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、フローサイトメトリー法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、当該Ｔｒｅｇ細胞および当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度を各々測定して、当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率を決定し、当該比率に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－２］　当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者として、当該比率が約０．７以上である患者を特定する、前項［４－１］記載の方法。

［４－３］　前項［４－２］記載の比率が約０．７４以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－４］　前項［４－２］記載の比率が約０．８以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－５］　前項［４－２］記載の比率が約０．９以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－６］　前項［４－２］記載の比率が約１．０以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－７］　前項［４－２］記載の比率が約１．１以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－８］　前項［４－２］記載の比率が約１．２以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－９］　前項［４－２］記載の比率が約１．２５以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１０］　前項［４－２］記載の比率が約１．２７以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１１］　前項［４－２］記載の比率が約１．３以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１２］　前項［４－２］記載の比率が約１．４以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１３］　前項［４－２］記載の比率が約１．５以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１４］　前項［４－２］記載の比率が約１．６以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１５］　前項［４－２］記載の比率が約１．７以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１６］　前項［４－２］記載の比率が約１．８以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１７］　前項［４－２］記載の比率が約１．９以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１８］　前項［４－２］記載の比率が約０．７～約１．９の間の任意の比率以上である前項［４－２］記載の方法。

［４－１９］　前項［４－２］記載の比率が、約２．６～約５．９の間の任意の比率以下である前項［４－２］～［４－１８］の何れか一項記載の方法。

［４－２０］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、フローサイトメトリー法にて当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現のＭＦＩを測定して、当該ＭＦＩに基づい

て、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－２１］　当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者として、当該ＭＦＩが約４００以上である患者を特定する、前項［４－２０］記載の方法。

［４－２２］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約４１０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２３］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約４５０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２４］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約５００以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２５］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約５５０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２６］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約６００以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２７］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約６５０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２８］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約７００以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－２９］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約７５０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－３０］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約８００以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－３１］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約８１０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－３２］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約８５０以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－３３］　前項［４－２１］記載のＭＦＩが約４００～約８５０の間の任意の数値以上である前項［４－２１］記載の方法。

［４－３４］　前項［４－２１］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが、約２０５０～約２８１０の間の任意の数値以下である前項［４－２１］～［４－３３］の何れか一項記載の方法。

［４－３５］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数およびそのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を決定し、当該割合に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－３６］　当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者として、当該割合が約３５％以上である患者を特定する、前項［４－３５］記載の方法。

［４－３７］　前項［４－３６］記載の割合が約４０％以上である前項［４－３６］記載の剤。

［４－３８］　前項［４－３６］記載の割合が約４５％以上である前項［４－３６］記載の剤。

［４－３９］　前項［４－３６］記載の割合が約４９．７％以上である前項［４－３６］記載の方法。

［４－４０］　前項［４－３６］記載の割合が約５０％以上である前項［４－３６］記載の方法。

［４－４１］　前項［４－３６］記載の割合が約５０．７％以上である前項［４－３６］記載の方法。

［４－４２］　前項［４－３６］記載の割合が約６０％以上である前項［４－３６］記載の方法。

［４－４３］　前項［４－３６］記載の割合が約７０％以上である前項［４

－３６］記載の方法。

［４－４４］　前項［４－３６］記載の割合が約３５～７０％の間の任意の割合以上である前項［４－３６］記載の方法。

［４－４５］　悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、Ｔｒｅｇ細胞数およびそのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を決定し、当該割合に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－４６］　当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者として、当該割合が約６５％未満である患者を特定する、前項［４－４５］記載の方法。

［４－４７］　前項［４－４６］記載の割合が約６０％未満である前項［４－４６］記載の方法。

［４－４８］　前項［４－４６］記載の割合が約５８．４％未満である前項［４－４６］記載の方法。

［４－４９］　前項［４－４６］記載の割合が約５５％未満である前項［４－４６］記載の方法。

［４－５０］　前項［４－４６］記載の割合が約６５～約５５％の間の任意の割合未満である前項［４－４６］記載の方法。

［４－５１］　（ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、（ｉｉａ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞および当該Ｔｒｅｇ細胞における各々のＰＤ－１発現強度もしくは（ｉｉｂ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数およびＴｒｅｇ細胞数ならびにそれらのうちのＰＤ－１

発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）（ａ１）当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率および（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を決定し、当該（ａ１）もしくは（ａ２）の比率および当該（ｂ）の割合の組合せに基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－５２］　当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者として、前項［４－５１］の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約０．８以上であり、かつ同項（ｂ）記載の割合が約３５％以上である患者を特定する、前項［４－５１］記載の方法。

［４－５３］　前項［４－５２］記載の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約０．９以上である前項［４－５２］記載の方法。

［４－５４］　前項［４－５２］記載の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．０以上である前項［４－５２］記載の方法。

［４－５５］　前項［４－５２］記載の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．１以上である前項［４－５２］記載の方法。

［４－５６］　前項［４－５２］記載の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．２以上である前項［４－５２］記載の方法。

［４－５７］　前項［４－５２］記載の（ｂ）記載の割合が約４０％以上である前項［４－５２］～［４－５６］の何れか一項記載の方法。

［４－５８］　前項［４－５２］記載の（ｂ）記載の割合が約４５％以上である前項［４－５２］～［４－５６］の何れか一項記載の方法。

［４－５９］　免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法であって、（ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＴｒｅｇ細胞およびＣＤ８⁺Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて

精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、（ｉｉａ）当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞および当該Ｔｒｅｇ細胞における各々のＰＤ－１発現強度もしくは（ｉｉｂ）当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞の各々の細胞数ならびにそれらのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる患者として、（ａ１）当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約１．０以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約４０％以上である患者を特定する方法。

［４－６０］　（ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８$^+$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞での各々のＰＤ－１発現強度ならびに当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞の細胞数およびそのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値を決定し、当該数値に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－６１］　（ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８$^+$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞およびＴ

ｒｅｇ細胞の各々の細胞数ならびにそれらのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値を決定し、当該数値に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者、あるいは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない悪性腫瘍患者を特定する方法。

［４－６２］　当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者として、当該数値が約２５以上である患者を特定する、前項［４－６０］または［４－６１］記載の方法。

［４－６３］　前項［４－６２］記載の数値が約４０以上または約４４．４以上である患者を特定する、前項［４－６２］記載の方法。

［４－６４］　前項［４－６２］記載の数値が約４６．０以上または約５０以上である患者を特定する、前項［４－６２］記載の方法。

［４－６５］　前項［４－６２］記載の数値が約６０以上である患者を特定する、前項［４－６２］記載の方法。

［４－６６］　前項［４－６２］記載の数値が約９０以上である患者を特定する、前項［４－６２］記載の方法。

［４－６７］　前項［４－６２］記載の数値が約１００以上である患者を特定する、前項［４－６２］記載の方法。

［４－６８］　当該Ｔｒｅｇ細胞が、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である、前項［４－１］～［４－１９］および［４－４５］～［４－６７］の何れか一項記載の剤。

［４－６９］　免疫チェックポイント阻害薬が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、ＰＤ－１拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＴＩＭ３拮抗剤、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、ＬＡＧ－３融合蛋白質、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体またはＣＳＦ－１Ｒ阻害剤で

ある、前項［４－１］～［４－６８］の何れか一項記載の方法。

［４－７０］　当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283である前項［４－６６］記載の方法。

［４－７１］　当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072である前項［４－６９］記載の方法。

［４－７２］　当該抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ipilimumab、AGEN1884またはTremelimumabである前項［４－６９］記載の方法。

［４－７３］　当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである、前項［４－１］～［４－７２］の何れか一項記載の方法。

［４－７４］　当該固形がんが、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞

腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上のがんである前項［４－７３］記載の方法。

［４－７５］　当該血液がんが、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群、慢性または急性リンパ球性白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ芽球性白血病、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病およびリンパ形質細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫））、白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）、中枢神経系原発悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんである、前項［４－７３］記載の剤。

［４－７６］　当該悪性腫瘍が非小細胞肺癌の場合、前項［４－１］記載の比率が、１．２以上である前項［４－１］、［４－２］、［４－１９］および［４－６８］～［４－７４］の何れか一項記載の方法。

［４－７７］　当該悪性腫瘍が非小細胞肺癌の場合、前項［４－２０］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが、８００以上である前項［４－２０］、［４－３４］および［４－６８］～［４－７４］の何れか一項記載の方法。

［４－７８］　当該悪性腫瘍が非小細胞肺癌の場合、前項［４－６２］記載の数値が、約４０以上である前項［４－６２］および［４－６８］～［４－７４］の何れか一項記載の方法。

［４－７９］　当該悪性腫瘍が胃癌の場合、前項［４－１］記載の比率が、０．７以上である前項［４－１］、［４－２］、［４－１９］および［４－

６８］～［４－７４］の何れか一項記載の方法。

［４－８０］　当該悪性腫瘍が胃癌の場合、前項［４－２０］記載のＰＤ－１発現のＭＦＩが、４１０以上である前項［４－２０］、［４－３４］および［４－６８］～［４－７４］の何れか一項記載の方法。

［４－８１］　当該悪性腫瘍が、小児がんまたは原発不明がんである、前項［４－１］～［４－７３］の何れか一項記載の方法。

［４－８２］　当該悪性腫瘍が、他の抗悪性腫瘍薬による治療効果が不十分あるいは十分ではない癌である、前項［４－１］～［４－８１］の何れか一項記載の方法。

［４－８３］　当該悪性腫瘍が、他の抗悪性腫瘍薬による治療後に増悪した癌である、前項［４－１］～［４－８２］の何れか一項記載の方法。

［４－８４］　当該悪性腫瘍患者が、他の抗悪性腫瘍薬による治療歴のない、前項［４－１］～［４－８１］の何れか一項記載の方法。

［４－８５］　術後補助療法または術前補助療法において処方される前項［４－１］～［４－８４］の何れか一項記載の方法。

［４－８６］　当該悪性腫瘍が、根治もしくは切除不能、転移性、再発性、難治性および／または遠隔転移性である、前項［４－１］～［４－８５］の何れか一項記載の方法。

［４－８７］　ＴＰＳまたはＣＰＳが、５０％以上、２５％以上、５％以上または１％以上である、前項［４－１］～［４－８６］の何れか一項記載の方法。

［４－８８］　ＴＰＳまたはＣＰＳが、５０％未満、２５％未満、５％未満または１％未満である、前項［４－１］～［４－８６］の何れか一項記載の方法。

［４－８９］　当該悪性腫瘍が、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲを有する、前項［４－１］～［４－８８］の何れか一項記載の方法。

［４－９０］　当該悪性腫瘍が、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲを有しない、もしくはＭＳＩ－Ｌを有する、前項［４－１］～［４－８８］の何れ

か一項記載の方法。

［４－９１］　悪性黒色腫または非小細胞肺癌が、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異陽性である、前項［４－７４］、［４－７６］～［４－７８］および［４－８１］～［４－９０］の何れか一項記載の方法。

［４－９２］　悪性黒色腫または非小細胞肺癌が、ＢＲＡＦ　Ｖ６００野生型である、前項［４－７４］、［４－７６］～［４－７８］および［４－８１］～［４－９０］の何れか一項記載の方法。

［４－９３］　非小細胞肺癌が、ＥＧＦＲ遺伝子変異陽性および／またはＡＬＫ融合遺伝子陽性である、前項［４－７４］、［４－７６］～［４－７８］および［４－８１］～［４－９２］の何れか一項記載の方法。

［４－９４］　非小細胞肺癌が、ＥＧＦＲ遺伝子変異陰性および／またはＡＬＫ融合遺伝子陰性である、前項［４－７４］、［４－７６］～［４－７８］および［４－８１］～［４－９２］の何れか一項記載の方法。

［４－９５］　当該悪性腫瘍のＴＭＢが高頻度である、前項［４－１］～［４－９４］の何れか一項記載の方法。

［４－９６］　当該悪性腫瘍のＴＭＢが低頻度である、前項［４－１］～［４－９４］の何れか一項記載の方法。

［４－９７］　当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害薬の投与前における患者である前項［４－１］～［４－９６］の何れか一項記載の方法。

［４－９８］　抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする薬剤の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法であって、（ｉ）当該抗体を有効成分とする薬剤の投与前における、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）および当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞に

おけるＰＤ－１発現強度を各々測定して、（ｉｉｉ）当該薬剤の効果がより期待できる患者として、当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する当該ＣＤ８+Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率が約０．７以上である患者を特定し、当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283であり、当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072であり、当該悪性腫瘍が、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟

骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の悪性腫瘍である、当該方法。

［４－９９］　抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする薬剤の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法であって、（ｉ）当該抗体を有効成分とする薬剤の投与前における、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、（ｉｉａ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞および当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）における各々のＰＤ－１発現強度もしくは（ｉｉｂ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数およびＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）の各々の細胞数ならびにそれらのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）当該薬剤の効果がより期待できる患者として、（ａ１）当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れかが約１．０以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）が約４０％以上である患者を特定し、当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283であり、当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-

072であり、当該悪性腫瘍が、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の悪性腫瘍である、当該方法。

［４－１００］　当該腫瘍組織が、少なくとも腫瘍塊自体、腫瘍の浸潤性周辺部あるいは腫瘍に隣接するリンパ節を含む組織である前項［４－１］～［４－９９］の何れか一項記載の方法。

［４－１０１］　当該Ｔｒｅｇ細胞もしくはＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）および当該$CD8^+$Ｔ細胞での各々のＰＤ－１発現強度が、フローサイトメトリー法によって測定されるＭＦＩで表わされる前項［４－１］～［４－１９］および［４－５１］～［４－１００］の何れか一項記載の方法。

［５－１］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内

または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率のバイオマーカーとしての使用。

［５－２］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度のバイオマーカーとしての使用。

［５－３］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）のバイオマーカーとしての使用。

［５－４］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）のバイオマーカーとしての使用。

［５－５］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、（ａ１）当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率、ならびに（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の組合せのバイオマーカーとしての使用。

［５－６］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値のバイオマーカーとしての使用。

［５－７］　免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値のバイオマーカーとしての使用。

［５－８］　当該ＰＤ－１発現強度が、フローサイトメトリー法によって測定されるＭＦＩ、多重免疫組織染色法によって測定される発現強度もしくは発現強度スコア、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法によって測定されるシグナル強度もしくは発現強度スコア、マスサイトメトリー法によって測定される発現強度もしくはシグナル強度、シングルセルＲＮＡシーケンス法によって測定される発現レベルもしくは遺伝子カウント値またはマスイメージング法によって測定される発現強度もしくは発現強度スコアで表わされる前項［５－１］、［５－２］、［５－５］および［５－６］の何れか一項記載の使用。

［５－９］　腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞数およびＴｒｅｇ細胞数ならびにそれらのうちの各々のＰＤ－１発現細胞数が、フローサイトメトリー法または免疫染色法にて測定される、前項［５－３］～［５－７］の何れか一項記載の使用。

［５－１０］　当該Ｔｒｅｇ細胞が、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である、前項［５－１］および［５－４］～［５－９］の何れか一項記載の使用。

［５－１１］　当該免疫チェックポイント阻害薬が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、ＰＤ－１拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＴＩＭ３拮抗剤、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、ＬＡＧ－３融合蛋白質、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体またはＣＳＦ－１Ｒ阻害剤である、前項［５－１］～［５－１０］の何れか一項記載の使用。

［５－１２］　当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizu

mab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283である前項［５－１１］記載の使用。

［５－１３］　当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072である前項［５－１１］記載の使用。

［５－１４］　当該抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ipilimumab、AGEN1884またはTremelimumabである前項［５－１１］記載の使用。

［５－１５］　当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである、前項［５－１］～［５－１４］の何れか一項記載の使用。

［５－１６］　当該固形がんが、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫

および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上のがんである前項［５－１５］記載の使用。

［５－１７］　当該血液がんが、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群、慢性または急性リンパ球性白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ芽球性白血病、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病およびリンパ形質細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫））、白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）、中枢神経系原発悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群および骨髄増殖症候群から選択される１以上のがんである、前項［５－１５］記載の使用。

［５－１８］　当該悪性腫瘍が、小児がんまたは原発不明がんである、前項［５－１］～［５－１５］の何れか一項記載の使用。

［５－１９］　当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害薬の投与前における患者である前項［５－１］～［５－１８］の何れか一項記載の使用。

［５－２０］　抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする薬剤による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該薬剤の投与前における当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率のバイオマーカーとしての使用であって、当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 3

88D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283であり、当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072であり、当該悪性腫瘍が、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の悪性腫瘍である、当該使用。

［５－２１］　抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を有効成分とする薬剤による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、（ａ１）当該薬剤の投与前における当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する

、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率、ならびに（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の組合せのバイオマーカーとしての使用であって、当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283であり、当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072であり、当該悪性腫瘍が、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌および子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠

肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の悪性腫瘍である、当該使用。

［５－２２］　当該腫瘍組織が、少なくとも腫瘍塊自体、腫瘍の浸潤性周辺部あるいは腫瘍に隣接するリンパ節を含む組織である前項［５－１］～［５－２１］の何れか一項記載の使用。

発明の効果

[0009]　本発明に係るバイオマーカーを測定することにより、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]Nivolumabについて、RECISTガイドラインに基づく完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）を示した非小細胞肺癌患者群（７例）および同ガイドラインに基づく安定（ＳＤ）または進行（ＰＤ）を示した同患者群（７例）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[図2]Nivolumabの効果がＣＲまたはＰＲであった非小細胞肺癌患者群（７例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者群（７例）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[図3]Nivolumabの効果がＰＲであった胃癌患者群（３例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者（１４例）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[図4]Nivolumabの効果がＰＲであった胃癌患者群（３例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者群（１４例）各々について、Nivolumab投与前における腫

瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[図5]Nivolumabの効果がＣＲまたはＰＲであった非小細胞肺癌患者群（７例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者群（７例）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩ値を表す。

[図6]Nivolumabの効果がＰＲであった胃癌患者群（３例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者群（１４例）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩ値を表す。

[図7]Nivolumabの効果がＣＲまたはＰＲであった非小細胞肺癌患者群（７例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者群（７例）各々にについて、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を表す。

[図8]Nivolumabの効果がＰＲであった胃癌患者群（３例）およびＳＤまたはＰＤであった同患者群（１４例）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を表す。

[図9]左図：Nivolumabの効果がＣＲ、ＰＲまたは少なくとも６カ月間ＳＤが維持された非小細胞肺癌患者群（Responder群：７名）およびＳＤが６カ月未満またはＰＤであった同癌患者群（Non-Responder群：５名）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来ＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現割合（％）を表す。右図：Nivolumabの効果がＣＲ、ＰＲまたは少なくとも６カ月間ＳＤが維持された胃癌患者群（Responder群：７名）およびＳＤが６カ月未満またはＰＤであった同患者群（Non-Responder群：１６名）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来ＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現割合（％）を表す。

[図10]上図：腫瘍組織由来ＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現割合（％）の中央値（５２．９％）にて２群に分けられた非小細胞肺癌患者（１２名）の各群における、Nivolumab投与後の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を表す。下図：腫瘍組

織由来ＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現割合（％）の中央値（５５．８％）にて２群に分けられた胃癌患者（２３名）の各群における、Nivolumab投与後の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を表す。

[図11]Nivolumabが投与された胃癌患者のうち、Responder群（７名）およびNon-Responder群（１６名）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のＰＤ－１発現割合（％）を表す。なお、図中「ｅＴｒｅｇ」は、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）を表す。

[図12]腫瘍組織由来Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のＰＤ－１発現割合（％）の中央値（６２．３％）にて２群に分けられた胃癌患者（２３名）の各群における、Nivolumab投与後の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を表す。

[図13]左図：Nivolumabが投与された非小細胞肺癌患者のうち、Responder群（７名）およびNon-Responder群（５名）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来Ｔｒｅｇ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。右図：Nivolumabが投与された胃癌患者のうち、Responder群（７名）およびNon-Responder群（１６名）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来Ｔｒｅｇ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[図14]非小細胞肺癌患者（１２名）および胃癌患者（２３名）の各々の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８⁺Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現割合（％）に基づき、Nivolumabの効果が期待できる患者を特定するための解析結果を表す。同ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を横軸に、同Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）を縦軸にプロットした。「Group R」は、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）が４０％以上であり、かつ、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）に対する、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）の比率が１．０以上である条件を満たす患者群として定義される。

[図15]Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８⁺Ｔ細胞における各々のＰＤ

－１発現ＭＦＩならびにＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）に基づき、Nivolumabの効果が期待できる患者を特定するための解析結果を表す。ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を横軸に、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩとの比率を縦軸にプロットした。「Group R」は、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）が４０％以上であり、かつ、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩとの比率が１．０以上である条件を満たす患者群として定義される。

[図16]癌患者（非小細胞肺癌患者１２名および胃癌患者２３名）における「Group R」群（ＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現割合≧４０％、かつＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８⁺Ｔ細胞のＰＤ－１発現ＭＦＩとの比率≧１．０）およびそれ以外の患者群（「The other」）の各々における、Nivolumab投与後の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を表す。

[図17]非小細胞肺癌（７名）の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８⁺Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現ＭＦＩならびに同ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）に基づき、Nivolumabの効果が期待できる患者を特定するための解析結果を表す。腫瘍容積変化率（％）を横軸に、同Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対する同ＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩとの比率に、同ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を乗じた数値を縦軸にプロットした。

[図18]非小細胞肺癌（７名）の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８⁺Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現割合（％）に基づき、Nivolumabの効果が期待できる患者を特定するための解析結果を表す。腫瘍容積変化率（％）を横軸に、同ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）の自乗を、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）で除した数値を縦軸にプロットした。なお、当該数値が極端に低い（０．００１０付近）患者を破線枠で示した。

[図19]非小細胞肺癌患者（１８名）について、基準値（ＣＵＴ）を各々２５

、４０および６０とした場合における、基準値陽性群（各基準値以上である群：ＢＭ＋）および陰性群（各基準値未満である群：ＢＭ－）各々のNivolumab投与後の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を表す。

[図20]非小細胞肺癌患者（１８名）について、基準値（ＣＵＴ）を各々９０および１００とした場合における、基準値陽性群（各基準値以上である群：ＢＭ＋）および陰性群（各基準値未満である群：ＢＭ－）各々のNivolumab投与後の無増悪生存期間を表す。

[図21]胃癌患者（２９名）について、基準値（ＣＵＴ）を各々２５、４０および６０とした場合における、基準値陽性群（各基準値以上である群：ＢＭ＋）および陰性群（各基準値未満である群：ＢＭ－）各々のNivolumab投与後の無増悪生存期間を表す。

[図22]胃癌患者（２９名）について、基準値（ＣＵＴ）を各々９０および１００とした場合における、基準値陽性群（各基準値以上である群：ＢＭ＋）および陰性群（各基準値未満である群：ＢＭ－）各々のNivolumab投与後の無増悪生存期間を表す。

[図23]Nivolumabが投与された頭頚部癌患者のうち、Responder群（２名）およびNon-Responder群（１名）各々について、Nivolumab投与前における本発明のバイオマーカー１（Ｔｒｅｇ細胞である場合）の比率（左図）およびバイオマーカー１（Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である場合）の比率（右図）を各々表す。

[図24]Nivolumabが投与された頭頚部癌患者のResponder群（２名）およびNon-Responder群（１名）各々について、Nivolumab投与前における本発明のバイオマーカー３（左図）およびバイオマーカー４（Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である場合）（右図）の各ＰＤ－１発現割合（％）を表す。

[図25]Nivolumabが投与された頭頚部癌患者のResponder群（２名）およびNon-Responder群（１名）各々について、Nivolumab投与前における本発明のバイオマーカー６の数値を表す。

[図26]Nivolumabが投与された頭頚部癌患者のResponder群（２名）およびNon

-Responder群（１名）各々について、Nivolumab投与前における本発明のバイオマーカー７（Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）に基づく。）の数値を表す。

[図27]Nivolumabが投与された頭頸部癌患者（３名）各々について、Nivolumab投与前における腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を横軸に、同患者群各々の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）を縦軸にプロットした結果を表す。「Group R」は、本発明のバイオマーカー５で表される条件を満たす患者群が含まれる領域を表す。

発明を実施するための形態

[0011] 本明細書における「免疫チェックポイント阻害物質」とは、例えば、抗ＰＤ－１抗体（例えば、Nivolumab、Cemiplimab (REGN-2810)、Pembrolizumab (MK-3475)、Spartalizumab (PDR-001)、Tislelizumab (BGB-A317)、AMP-514 (MEDI0680)、Dostarlimab (ANB011/TSR-042)、Toripalimab (JS001)、Camrelizumab (SHR-1210)、Genolimzumab (CBT-501)、Sintilimab (IBI308)、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188およびJNJ-63723283など）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、Atezolizumab (RG7446/MPDL3280A)、Avelumab (PF-06834635/MSB0010718C)、Durvalumab (MEDI4736)、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001 (WBP3155)、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502 (TQB2450)、JS003およびCX-072など）、ＰＤ－１拮抗剤（例えば、AUNP-12、BMS-M1～BMS-M10の各化合物（WO2014/151634、WO2016/039749、WO2016/057624、WO2016/077518、WO2016/100285、WO2016/100608、WO2016/126646、WO2016/149351、WO2017/151830およびWO2017/176608参照）、BMS-1、BMS-2、BMS-3、BMS-8、BMS-37、BMS-200、BMS-202、BMS-230、BMS-242、BMS-1001、BMS-1166 (WO2015/034820、WO2015/160641、WO2

017/066227およびOncotarget. 2017 Sep 22; 8(42): 72167-72181.参照）、Incyte-1～Incyte-6の各化合物（WO2017/070089、WO2017/087777、WO2017/106634、WO2017/112730、WO2017/192961およびWO2017/205464参照）、CAMC-1～CAMC-4（WO2017/202273、WO2017/202274、WO2017/202275およびWO2017/202276参照）、RG_1（WO2017/118762参照）およびDPPA-1（Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 11760-11764参照）など）、ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ拮抗剤（例えば、CA-170など）、ＰＤ－Ｌ１／ＴＩＭ３拮抗剤（例えば、CA-327など）、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質（例えば、AMP-224など）、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、Ipilimumab（MDX-010）、AGEN1884およびTremelimumabなど）、抗ＬＡＧ－３抗体（例えば、Relatlimab（BMS-986016/ONO-4482）、LAG525、REGN3767およびMK-4280など）、ＬＡＧ－３融合蛋白質（例えば、IMP321など）、抗Ｔｉｍ３抗体（例えば、MBG453およびTSR-022など）、抗ＫＩＲ抗体（例えば、Lirilumab（BMS-986015、ONO-4483）、IPH2101、LY3321367およびMK-4280など）、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、Tiragolumab（MTIG-7192A/RG-6058/RO-7092284）およびBMS-986207（ONO-4686など）、抗ＶＩＳＴＡ抗体（例えば、JNJ-61610588など）および抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体もしくはＣＳＦ－１Ｒ阻害剤（例えば、Cabiralizumab（FPA008/BMS-986227/ONO-4687）、Emactuzumab（RG7155/RO5509554）、LY3022855、MCS-110、IMC-CS4、AMG820、Pexidartinib、BLZ945およびARRY-382など）などが挙げられる。また、本明細書において、これら物質を有効成分として含む薬剤を「免疫チェックポイント阻害薬」という。なお、Nivolumabは、WO2006/121168に記載された方法に準じて製造することができ、Pembrolizumabは、WO2008/156712に記載された方法に準じて製造することができ、BMS-936559は、WO2007/005874に記載された方法に準じて製造することができ、イピリムマブは、WO2001/014424に記載された方法に準じて製造することができる。

[0012] 本発明における「免疫チェックポイント阻害物質」として好ましくは、抗ＰＤ－１抗体および抗ＰＤ－Ｌ１抗体であり、特に、好ましい抗ＰＤ－１抗

体としては、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、Toripalimab、SintilimabおよびCamrelizumabが挙げられ、抗ＰＤ－Ｌ１抗体については、Atezolizumab、Avelumab、DurvalumabおよびBMS-936559が挙げられる。

[0013] 本発明書において、ＣＤ８⁺Ｔ細胞とは、Ｔ細胞のうち、表面抗原のＣＤ８が陽性である細胞を意味し、例えば、ＣＤ３陽性、ＣＤ４陰性およびＣＤ８陽性細胞として同定できる。なお、本明細書において「陽性」とは、あるマーカー分子が細胞表面上に発現しており、当該マーカー分子に対する抗体による特異的結合がある一定の強度をもって確認できることを意味し、「陰性」とは、当該マーカー分子に対する抗体による特異的結合がある一定の強度で確認できないことを意味する。

[0014] 本発明書において、Ｔｒｅｇ細胞あるいは制御性Ｔ細胞とは、免疫応答に対して抑制活性を示すＴ細胞であり、例えば、ＣＤ３陽性、ＣＤ４陽性、ＣＤ８陰性およびＦｏｘＰ３陽性細胞として同定することができる。そのうち、「Ｆｒａｃｔｉｏｎ ＩＩ Ｔｒｅｇ細胞」、「Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）」または「ｅＴｒｅｇ細胞」とは、Ｔｒｅｇ細胞の中でも特に免疫抑制作用が強く、免疫抑制活性を担うエフェクターＴｒｅｇ細胞であり、例えば、ＣＤ４５ＲＡ陰性、ＣＤ２５陽性およびＦｏｘＰ３強陽性のＴｒｅｇ細胞として同定することができる（Immunity, Volume 30, Issue 6, 2009, pp. 899-911およびInternational Immunology, Volume 28, No. 8, 2016, pp.401-409参照）。

[0015] 本発明における「腫瘍組織」としては、例えば、少なくとも腫瘍塊自体、腫瘍の浸潤性周辺部あるいは腫瘍に隣接するリンパ節などを含む組織が挙げられ、公知の方法、例えば、鉗子生検、穿刺吸引、針生検、外科的生検あるいは腫瘍摘出のための外科的手術によって採取することができる。

[0016] 本発明における、ＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞は、公知の方法により、腫瘍組織を機械的に破砕したのち抽出し、さらに必要に応じて単離、さらに精製されたものでもよい。また、腫瘍組織の破壊は酵素処理をしたもので

もよい。

[0017] 本発明において、ＣＤ８⁺Ｔ細胞あるいはＴｒｅｇ細胞が採取される「血液」としては、例えば、末梢血が挙げられ、血中のＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞は、さらに必要に応じて、比重遠心法などのよって単離、さらには精製されたものでもよい。

[0018] 本発明において、ＣＤ８⁺Ｔ細胞数、ＰＤ－１発現ＣＤ８⁺Ｔ細胞数、Ｔｒｅｇ細胞数、ＰＤ－１発現Ｔｒｅｇ細胞数ならびにＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞での各々のＰＤ－１発現強度は、例えば、フローサイトメトリー等で測定して、算出することができる。具体的には、腫瘍組織および末梢血等から単離した単核球を蛍光色素標識抗体により染色する。ここで、蛍光色素標識抗体は、非標識一次抗体とそれに対する蛍光色素標識された２次抗体で染色することをも含む。当該抗体で染色された単核球をフローサイトメトリーにて検出する。また、ＣＤ８⁺Ｔ細胞数およびＰＤ－１発現ＣＤ８⁺Ｔ細胞数ならびにＴｒｅｇ細胞数およびＰＤ－１発現Ｔｒｅｇ細胞数は、免疫染色法によっても測定することができ、一方、ＰＤ－１発現強度は、公知の多重免疫組織染色法（例えば、蛍光またはマスサイトメトリー）、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法（例えば、FISH、CISH、SISHおよびDISH）、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法によっても測定し、算出することができる。ここで、ＰＤ－１発現強度は、フローサイトメトリー法によって測定されるＭＦＩ、多重免疫組織染色法によって測定される発現強度もしくは発現強度スコア、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法によって測定されるシグナル強度もしくは発現強度スコア、マスサイトメトリー法によって測定される発現強度もしくはシグナル強度、シングルセルＲＮＡシーケンス法によって測定される発現レベルもしくは遺伝子カウント値またはマスイメージング法によって測定される発現強度もしくは発現強度スコアで表される場合がある。

[0019] バイオマーカー３～７において各々測定される、ＰＤ－１発現ＣＤ８⁺Ｔ細胞あるいはＰＤ－１発現Ｔｒｅｇ細胞とは、ある閾値以上でＰＤ－１を発現

する細胞集団であり、例えば、フローサイトメトリー測定において、ＰＤ－１を認識しないネガティブコントロール蛍光色素標識抗体を使用した場合、もしくはＰＤ－１の蛍光色素標識抗体を使用しない場合では検出されず、抗ＰＤ－１蛍光色素標識抗体を使用した場合のみにて検出される蛍光強度を有する細胞集団である。なお、本明細書における「ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）」、「Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）」および「Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）」を、各々「ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）」、「Ｔｒｅｇ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）」および「Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）」と記載する場合がある。

[0020] 本発明書における、「免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前」または「免疫チェックポイント阻害薬の投与前」とは、過去に当該免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤による治療歴がなく、全く初めて投与される場合にくわえて、過去に、当該免疫チェックポイント阻害薬あるいはその他の抗悪性腫瘍薬（当該免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫チェックポイント阻害薬も含む。）による治療歴がある場合における当該薬剤の投与前という場合をも含む。

[0021] 本発明書において、バイオマーカーにおいて設定される比率、割合もしくはＭＦＩまたはそれらの組合せから算出される各数値に用いられる「約」とは、表記される数値を１０％も下回って、または上回って変化してよいことを意味する。

[0022] 本発明のバイオマーカーの基準値（カットオフ値）は、免疫チェックポイント阻害薬が投与される前の悪性腫瘍患者の各バイオマーカーを測定し、その後、当該免疫チェックポイント阻害薬を投与して、奏効群と非奏効群に分け、各群における当該投与前のバイオマーカーの測定値に基づいてあらかじめ定めることができる。奏効したかどうかの判定は、例えば、癌が固形癌の場合、RECISTガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumor

, 2000）に従って判定される、完全奏効（Complete Response:ＣＲ)、部分奏効（Partial Response:ＰＲ）、進行（Progressive Disease:ＰＤ)、安定（Stable Disease:ＳＤ)に基づき決定することができる。例えば、ＣＲ、ＰＲおよびＳＤの各患者を奏効（本明細書中、「Responder」と記載する場合がある。）と判断し、ＰＤの各患者を非奏効（本明細書中、「non-responder」と記載する場合がある。）と判断する場合があり、または、ＣＲおよびＰＲの各患者を奏効と判断し、ＳＤおよびＰＤの各患者を非奏効と判断する場合もある。また、ＣＲおよびＰＲの各患者ならびにＳＤが少なくとも６カ月維持された患者を奏効と判断し、ＳＤが６カ月未満である患者およびＰＤの患者を非奏効と判断する場合もある。同基準に基づく判断は、例えば、免疫チェックポイント阻害薬投与による治療開始から、１２カ月までの時点で、好ましくは１０カ月までの時点で、さらに好ましくは８カ月の時点で、さらに好ましくは６カ月の時点で行えばよい。また、全奏効率（ＯＲＲ）、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、全生存期間（ＯＳ）、生存率または生存期間の中央値等によっても奏効あるいは非奏効であるかを判断することができる。

[0023] 本発明のバイオマーカーの基準値（カットオフ値）は、例えば、ＲＯＣ（receiver operating characteristic curve：受信者動作特性曲線）解析により定めることができる。ＲＯＣ解析は、検体として免疫チェックポイント阻害薬が投与される前の悪性腫瘍患者の各バイオマーカーを測定し、その後、当該免疫チェックポイント阻害薬を投与して、奏効群と非奏効群に分け、各基準値での感度（sensitivity)および特異性(specificity)を算出し、横軸を特異性とし、縦軸を感度とした座標上にプロットすることにより最適な値を設定することができる。

[0024] また、本発明のバイオマーカーの基準値（カットオフ値）は、例えば、奏効群と非奏効群の各々における９５％信頼区間を算出し、同区間の上限値または下限値に基づき設定することができる。両群の同区間が明確に乖離していると予測される場合には、両群の同区間の乖離領域において設定することができる。例えば、バイオマーカー１～３、６および７の場合には、奏効群

の９５％信頼区間の下限値から、非奏効群の同区間の上限値の間の任意の値を基準値として設定することができる。一方、両群の同区間が乖離していない場合であって、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が期待できる患者を選択する場合には、例えば、バイオマーカー１～３、６および７の場合には、奏効群の９５％信頼区間の下限値を基準値として設定することもできる。

[0025] 本発明におけるバイオマーカー１～３は、各々についてあらかじめ設定されている基準値の比率もしくは割合またはＭＦＩ値以上である悪性腫瘍患者を、バイオマーカー４については、あらかじめ設定されている基準値の割合未満である悪性腫瘍患者を、バイオマーカー５については、あらかじめ設定されている基準値の組合せに関する条件を満たした悪性腫瘍患者を、バイオマーカー６および７については、あらかじめ設定されている基準値の数値以上である悪性腫瘍患者を、各々、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として特定する際に用いられるが、逆に、各々についてあらかじめ設定されている当該基準値の比率もしくは割合またはＭＦＩ値未満（バイオマーカー１～３）、当該基準値の割合以上（バイオマーカー４）、当該基準値の組合せに関する条件を満たさない（バイオマーカー５）あるいは当該基準値の数値未満（バイオマーカー６および７）である悪性腫瘍患者を、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない患者として特定する際にも用いることができる。

[0026] 本発明におけるバイオマーカー１である比率の基準値（カットオフ値）は、約０．７～約１．９の間の任意の比率であり、具体的には、約０．７、約０．７４、約０．８、約０．９、約０．９５、約１．０、約１．１、約１．２、約１．２５、約１．２７、約１．３、約１．４、約１．５、約１．６、約１．７、約１．８または約１．９である。また、同比率の基準値は、必要により、約２．６～約５．９の間の任意の比率以下という上限を設けてもよい。また、特に、非小細胞肺癌の場合、同比率の基準値は約１．２であることが好ましく、一方、胃癌の場合、約０．７であることが好ましい。なお、

同比率の基準値の算出のための測定において、Ｔｒｅｇ細胞を、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）の分画に限定してもよい。また、同バイオマーカーにおける「ＰＤ－１発現強度」を細胞あたりのＰＤ－１発現数（発現量）に代えて、同比率の算定に用いてもよい。なお、細胞当たりのＰＤ－１発現数の決定には、抗原分子定量のための検量線作成に使用する蛍光標識ビーズを用いた公知の測定法（例えば、BD QuantiBRITE（登録商標） PE KitおよびQuantum（登録商標） FITC MESF Kit等を用いた方法）が適宜使用され得る。また、それら測定法において使用される細胞表面抗原分子の発現数（発現量）の単位として、例えば、Molecules of Equivalent Soluble Fluorochrome (MESF）が用いられることがある。

[0027] 本発明におけるバイオマーカー２であるＭＦＩの基準値（カットオフ値）は、約４００～約８５０の間の任意のＭＦＩであり、具体的には、約４００、約４１０、約４５０、約５００、約５５０、約６００、約６５０、約７００、約７５０、約８００、約８１０または約８５０である。また、同ＭＦＩは、必要により、約２０５０～約２８１０の間の任意のＭＦＩ以下という上限を設けてもよい。また、特に、非小細胞肺癌の場合、同ＭＦＩの基準値は約８００であることが好ましく、一方、胃癌の場合、約４１０であることが好ましい。

[0028] 本発明におけるバイオマーカー３である割合（％）の基準値（カットオフ値）は、約３５％～約７０％の間の任意の割合であり、具体的には、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４９．７％、約５０％、約５０．７％、約５１．８、約５６．８％、約６０％または約７０％である。特に、非小細胞肺癌の場合、同割合の基準値は、約４９．７～５１．８％の間の任意の割合であることが好ましく、一方、胃癌の場合、約５０．７～５６．８％の間の任意の割合であることが好ましい。

[0029] 本発明におけるバイオマーカー４である割合（％）の基準値（カットオフ値）は、約６５％～約５５％の間の任意の割合であり、具体的には、約６５

％、約６４％、約６３％、約６２％、約６１％、約６０％、約５９％、約５８．４％、約５８％、約５７％、約５６％または約５５％である。特に、胃癌の場合、同割合の基準値は、約５８．４％であることが好ましい。同割合の基準値の算出のための測定においても同様に、Ｔｒｅｇ細胞を、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）の分画に限定してもよい。

[0030] 本発明におけるバイオマーカー５、すなわち、（ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率の何れか、および（ｂ）当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の組合せは、その組合せにおいてあらかじめ定めた基準値（カットオフ値）の条件を満たす患者を、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として、あるいは当該条件を満たさない患者を免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない患者としてより精度よく特定する際に用いることができる。

[0031] 例えば、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約０．８以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３５％以上、約３６％以上、約３７％以上、約３８％以上、約３９％以上、約４０％以上、約４１％以上、約４２％以上、約４３％以上、約４４％以上もしくは約４５％以上である場合、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約０．９以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３５％以上、約３６％以上、約３７％以上、約３８％以上、約３９％以上、約４０％以上、約４１％以上、約４２％以上、約４３％以上、約４４％以上もしくは約４５％以上である場合、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．０以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３５％以上、約３６％以上、約３７％以上、約３８％以上、約３９％以上、約４０％以上、約４１％以上、約４２％以上、約４３％以上、約４４％以上もしくは約４５％以上である場合、上記（ａ１）もしくは

（ａ２）記載の比率が約１．１以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３５％以上、約３６％以上、約３７％以上、約３８％以上、約３９％以上、約４０％以上、約４１％以上、約４２％以上、約４３％以上、約４４％以上もしくは約４５％以上である場合、または上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．２以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３５％以上、約３６％以上、約３７％以上、約３８％以上、約３９％以上、約４０％以上、約４１％以上、約４２％以上、約４３％以上、約４４％以上もしくは約４５％以上である場合、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として特定することができる。より好ましくは、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約０．９以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３９％以上、約４０％以上もしくは約４１％以上である場合、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．０以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３９％以上、約４０％以上もしくは約４１％以上である場合、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．１以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約３９％以上、約４０％以上もしくは約４１％以上である場合であり、さらに好ましくは、上記（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．０以上であり、かつ上記（ｂ）記載の割合（％）が約４０％以上である場合である。なお、同割合の基準値の算出のための測定においても同様に、Ｔｒｅｇ細胞を、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）の分画に限定してもよい。また、同バイオマーカーにおける「ＰＤ－１発現強度」を細胞あたりのＰＤ－１発現数（発現量）に代えて、同比率の算定に用いてもよい。

[0032] 本発明におけるバイオマーカー６、すなわち、悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値が、あらかじめ定めた基準値（カットオフ値）の条件を満たす患者を、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として、あるいは当該条件を満た

さない患者を免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない患者としてより精度よく特定する際に用いることができる。例えば、同数値が約２５以上、約４０以上、約４６．０以上、約５０以上、約６０以上、約９０以上または約１００以上である場合、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として特定することができ、同数値が約４６．０以上、約５０以上、約６０以上、約９０以上または約１００以上である場合がより好ましい。

[0033] 本発明におけるバイオマーカー７、すなわち、悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除した数値が、あらかじめ定めた基準値（カットオフ値：ＣＵＴ）の条件を満たす患者を、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として、あるいは当該条件を満たさない患者を免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない患者としてより精度よく特定する際に用いることができる。例えば、同数値が約２５以上、約４０以上、約４４．４以上、約５０以上、約６０以上、約９０以上または約１００以上である場合、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる患者として特定することができ、特に、非小細胞肺癌患者においては、約４０以上、約４４．４以上、約５０以上、約６０以上、約９０以上または約１００以上である場合が好ましい。何れの悪性腫瘍に対しても、同数値が約６０以上、約９０以上または約１００以上である場合がより好ましい。

[0034] ［適用疾患および患者］

本発明の薬剤あるいは患者特定方法が適用できる悪性腫瘍としては、固形がんの場合、例えば、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、非小細胞肺癌（例えば、扁平非小細胞肺癌および非扁平非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、頭頸部癌（例えば、口腔癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌および舌癌）、腎細胞癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌）、乳癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌および卵巣明細胞腺癌）、鼻咽頭癌、子宮癌（例えば、子宮頸癌、子宮内膜癌およ

び子宮体癌）、肛門癌（例えば、肛門管癌）、大腸癌（例えば、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲ陽性大腸癌）、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌、上部尿路癌、尿管癌、腎盂癌および尿道癌）、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫およびメルケル細胞癌）、精巣癌（胚細胞腫瘍）、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍（例えば、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫）および髄膜腫）、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫、子宮体部平滑筋肉腫、軟骨肉腫、肺肉腫、骨肉腫および先天性繊維肉腫）およびカポジ肉腫から選択される一以上の癌が挙げられる。

[0035] 一方、血液がんである場合、例えば、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群、慢性または急性リンパ球性白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ細胞リンパ芽球性白血病、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病およびリンパ形質細胞性リンパ腫）およびホジキンリンパ腫（例えば、古典的ホジキンリンパ腫および結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫））、白血病（例えば、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病）、中枢神経系原発悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群および骨髄増殖症候群から選択される一以上のがんが挙げられる。

[0036] 本明細書において「悪性腫瘍治療」とは、例えば、（ｉ）腫瘍細胞の増殖を減少させる、（ｉｉ）悪性腫瘍に起因する症状を低減させる、（ｉｉｉ）悪性腫瘍患者の生活の質を向上させる、（ｉｖ）既に投与されている他の抗悪性腫瘍薬またはがん治療補助薬の用量を低減させる、および／または（ｖ）悪性腫瘍患者の生存を延長させるために行われる治療を含み、「悪性腫瘍

の進行抑制」とは、悪性腫瘍の進行を遅延、悪性腫瘍に関連する症状を安定化および症状の進行を後退させることを意味する。また、「悪性腫瘍の再発抑制」とは、悪性腫瘍治療あるいは癌切除手術によって癌病変が完全にあるいは実質的に消滅あるいは取り除かれた患者における悪性腫瘍の再発を予防的に抑止することを意味する。

[0037] 本発明において、免疫チェックポイント阻害薬は、本発明にかかるバイオマーカー１～７の何れか少なくとも一つのバイオマーカーの条件を満たす、次の悪性腫瘍患者、すなわち、（ａ）他の抗悪性腫瘍薬による治療効果が不十分あるいは十分ではない悪性腫瘍の患者もしくは他の抗悪性腫瘍薬による治療後に増悪した悪性腫瘍の患者、（ｂ）根治もしくは切除不能、転移性、再発性、難治性および／または遠隔転移性の悪性腫瘍の患者、（ｃ）ＴＰＳまたはＣＰＳが５０％以上、２５％以上、１０％以上、５％以上もしくは１％以上である悪性腫瘍の患者、（ｄ）ＭＳＩ－ＨもしくはｄＭＭＲを有する悪性腫瘍の患者、（ｅ）ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異陽性である悪性黒色腫もしくは非小細胞肺癌の患者、（ｆ）ＥＧＦＲ遺伝子変異陽性またはＡＬＫ融合遺伝子陽性である悪性腫瘍の患者、または（ｇ）ＴＭＢが高頻度である悪性腫瘍の患者に処方することがある。

[0038] また、一方で、本発明において、免疫チェックポイント阻害薬は、本発明にかかるバイオマーカー１～７の何れか少なくとも一つのバイオマーカーの条件を満たす、次の悪性腫瘍患者、すなわち、（ａ）他の抗悪性腫瘍薬による治療歴のない悪性腫瘍患者、（ｂ）ＴＰＳまたはＣＰＳが５０％未満、２５％未満、１０％未満、５％未満もしくは１％未満である悪性腫瘍の患者、（ｃ）ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲを有しない、もしくはＭＳＩ－Ｌを有する悪性腫瘍の患者、（ｄ）ＢＲＡＦ　Ｖ６００野生型である悪性黒色腫もしくは非小細胞肺癌の患者、（ｅ）ＥＧＦＲ遺伝子変異陰性および／またはＡＬＫ融合遺伝子陰性である非小細胞肺癌の患者、または（ｆ）ＴＭＢが低頻度である悪性腫瘍の患者への処方がより求められる場合もある。

[0039] さらに、悪性腫瘍の外科的切除術後の再発あるいは転移を予防的に抑止す

る術後補助療法または外科的切除前に行われる術前補助療法として処方することもできる。

[0040] ここで、「他の抗悪性腫瘍薬」としては、下記の［併用および配合剤］に関する項において列記された抗悪性腫瘍薬、すなわち、アルキル化薬、白金製剤、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬、ピリジン代謝阻害薬、プリン代謝阻害薬）、リボヌクレオチドリダクターゼ阻害薬、ヌクレオチドアナログ、トポイソメラーゼ阻害薬、微小管重合阻害薬、微小管脱重合阻害薬、抗腫瘍性抗生物質、サイトカイン製剤、抗ホルモン薬、分子標的薬およびがん免疫治療薬として各々例示された薬剤が挙げられる。また、「抗悪性腫瘍薬による治療効果が不十分或いは十分ではない」とは、例えば、RECISTにおいて、抗悪性腫瘍薬による治療によっても安定（ＳＤ）あるいは進行（ＰＤ）と判定される場合が挙げられる。

[0041] ［処方］

本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、１ｎｇから１０００ｍｇの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、０．１ｎｇから１００ｍｇの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日３０分から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0042] 例えば、抗ＰＤ－１抗体であるNivolumabの場合には、次の用法・用量にて投与されている。すなわち、悪性黒色腫患者には、Nivolumabとして１回３ｍｇ／ｋｇ（体重）を２週間間隔または１回２ｍｇ／ｋｇ（体重）を３週間間隔で点滴静注投与され、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌および悪性胸膜中皮腫の各患者には、Nivolumabとして１回３ｍｇ／ｋｇ（体重）を２週間間隔で点滴静注投与される。また、別の用法・用量として、例えば、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌

、ＭＳＩ－ＨまたはｄＭＭＲ陽性大腸癌（１２歳以上の小児の患者も含む。）、胃癌、肝細胞癌、小細胞肺癌および悪性胸膜中皮腫の各患者には、Nivolumabとして１回２４０ｍｇを２週間間隔で、あるいは１回４８０ｍｇを４週間間隔で点滴静注投与される。さらに、別の用法・用量として、例えば、悪性黒色腫患者に対して、Ipilimumabとの併用において、Nivolumabとして１回１ｍｇ／ｋｇ（体重）を３週間間隔で４回点滴静注され、その後、Nivolumabとして１回３ｍｇ／ｋｇ（体重）を２週間間隔で点滴静注されるか、あるいはNivolumabとして１回８０ｍｇを３週間間隔で４回点滴静注され、その後、Nivolumabとして１回２４０ｍｇを２週間間隔で点滴静注される場合がある。また、例えば、腎細胞癌患者に対して、Ipilimumabとの併用において、Nivolumabとして１回２４０ｍｇを３週間間隔で４回点滴静注され、その後、Nivolumabとして１回２４０ｍｇを２週間間隔で点滴静注される場合もある。また、同じ抗ＰＤ－１抗体であるPembrolizumabの場合には、次の用法・用量で投与されている。すなわち、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、ＭＳＩ－ＨもしくはｄＭＭＲ陽性固形癌または大腸癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、肝細胞癌、胃癌およびメルケル細胞癌の各患者には、Pembrolizumabとして１回２００ｍｇを３週間間隔で点滴静注投与される。また、別の用法・用量として、例えば、２歳以上の小児の古典的ホジキンリンパ腫、ＭＳＩ－ＨもしくはｄＭＭＲ陽性固形癌または大腸癌および原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫の各患者には、Pembrolizumabとして１回２ｍｇ／ｋｇ（体重）（１回２００ｍｇまで）を３週間間隔で点滴静注投与される。

[0043] また、抗ＰＤ－Ｌ１抗体であるAvelumabは、メルケル細胞癌および尿路上皮癌の各患者には、Avelumabとして１回１０ｍｇ／ｋｇ（体重）を２週間間隔で点滴静注投与される。同じＰＤ－Ｌ１抗体であるAtezolizumabは、非小細胞肺癌および尿路上皮癌の各患者には、Atezolizumabとして１回１２００ｍｇを３週間間隔で点滴静注投与され、トリプルネガティブ乳癌患者には、パクリタキセルとの併用において、Atezolizumabとして１回８４０ｍｇを２

週間間隔で点滴静注投与される。さらに、同じＰＤ－Ｌ１抗体であるDurvalumabは、非小細胞肺癌および尿路上皮癌の各患者には、Durvalumabとして１回１０ｍｇ／ｋｇ（体重）を２週間間隔で点滴静注投与される。

[0044] また、抗ＣＴＬＡ－４抗体であるIpilimumabの場合には、悪性黒色腫患者に対して、単独もしくはNivolumabとの併用において、Ipilimumabとして１日１回３ｍｇ／ｋｇ（体重）を３週間間隔で４回点滴静注され、腎細胞癌およびＭＳＩ－ＨまたはｄＭＭＲ陽性大腸癌の各患者には、Nivolumabとの併用において、Ipilimumabとして１日１回１ｍｇ／ｋｇ（体重）を３週間間隔で４回点滴静注される。

[0045] ［併用および配合剤］

本発明にかかる免疫チェックポイント阻害薬は、（１）悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療効果の増強のために、（２）組み合わせて使用される他の薬剤の投与量の低減および／または（３）組み合わせて使用される他の薬剤の副作用の軽減のために、上記の悪性腫瘍の治療目的に使用される一種以上の他の薬剤（主に、抗悪性腫瘍薬）とともに組み合わせて使用してもよい。本発明において、他の薬剤とともに組み合わせて処方する場合の投与形態には、１つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態であっても、また別々の製剤としての投与形態であってもよい。免疫チェックポイント阻害薬と他の薬剤を別々に投与する場合には、免疫チェックポイント阻害薬を先に投与し、その投与の後に他の薬剤を投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、免疫チェックポイント阻害薬を後に投与してもよく、また、上記投与において、一定期間、両薬剤が同時に投与される期間があってもよい。また、各々の薬剤の投与方法は同じでも異なっていてもよい。薬剤の性質により、免疫チェックポイント阻害薬と他の薬剤を含むキットとして提供することもできる。ここで、他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、他の薬剤は任意の２種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、前記他の薬剤には、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0046] 他の薬剤の主な一例として挙げられる抗悪性腫瘍薬としては、例えば、アルキル化薬（例えば、Dacarbazine、Nimustine、Temozolomide、Fotemustine、bendamustine、Cyclophosphamide、Ifosfamide、Carmustine、ChlorambucilおよびProcarbazineなど）、白金製剤（例えば、Cisplatin、Carboplatin、NedaplatinおよびOxaliplatinなど）、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗薬（例えば、Pemetrexed、LeucovorinおよびMethotrexateなど）、ピリジン代謝阻害薬（例えば、TS-1（登録商標）、5-fluorouracil、UFT、Carmofur、Doxifluridine、FdUrd、CytarabineおよびCapecitabineなど）、プリン代謝阻害薬（例えば、Fludarabine、CladribineおよびNelarabineなど））、リボヌクレオチドリダクターゼ阻害薬、ヌクレオチドアナログ（例えば、Gemcitabineなど））、トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、Irinotecan、Nogitecanおよびetoposideなど）、微小管重合阻害薬（例えば、Vinblastine、Vincristine、Vindesine、VinorelbineおよびEribulinなど）、微小管脱重合阻害薬（例えば、DocetaxelおよびPaclitaxel）、抗腫瘍性抗生物質（例えば、Bleomycin、Mitomycin C、Doxorubicin、Daunorubicin、Idarubicin、Etoposide、Mitoxantrone、Vinblastine、Vincristine、Peplomycin、Amrubicin、AclarubicinおよびEpirubicinなど）、サイトカイン製剤（例えば、ＩＦＮ－α２ａ、ＩＦＮ－α２ｂ、ペグＩＦＮ－α２ｂ、天然型ＩＦＮ－βおよびInterleukin-２など）、抗ホルモン薬（例えば、Tamoxifen、Fulvestrant、Goserelin、Leuprorelin、Anastrozole、LetrozoleおよびExemestaneなど）、分子標的薬、がん免疫治療薬およびその他の抗体医薬などが挙げられる。

[0047] ここで、分子標的薬としては、例えば、ＡＬＫ阻害剤（例えば、Crizotinib、Ceritinib、Ensartinib、AlectinibおよびLorlatinib）、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤（例えば、ImatinibおよびDasatinib）、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、Erlotinib、EGF816、Afatinib、Osimertinib mesilate、GefitinibおよびRociletinib）、Ｂ－Ｒａｆ阻害剤（例えば、Sorafenib、Vemurafenib、TAK-580、Dabrafenib、Encorafenib、LXH254、EmurafenibおよびBGB-3111）、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、Bevacizumab、Apatinib、Lenvatinib、Afliberceptおよ

びAxitinib）、ＦＧＦＲ阻害剤（例えば、AZD4547、B-701、FGF401およびINCB054828）、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤（例えば、Savolitinib、merestinib、Capmatinib、INC280およびGlesatinib）、Ａｘｌ阻害剤（例えば、ONO-7475およびBGB324）、Ｍｅｋ阻害剤（例えば、Cobimetinib、Binimetinib、SelumetinibおよびTrametinib）、ＣＤＫ阻害剤（例えば、Dinaciclib、Abemaciclib、Palbociclibおよびtrilaciclib）、Ｂｔｋ阻害剤（例えば、ONO-4059、IbrutinibおよびAcalabrutinib）、ＰＩ３Ｋ－δ／γ阻害剤（例えば、TGR-1202、INCB050465およびIPI-549）、ＪＡＫ－１／２阻害剤（例えば、ItacitinibおよびRuxolitinib）、ＥＲＫ阻害剤（例えば、SCH 900353）、ＴＧＦｂＲ１阻害剤（例えば、Galunisertib）、Cancer cell stemness　キナーゼ阻害剤（例えば、Amcasertib）、ＦＡＫ阻害剤（例えば、Defactinib）、Ｓｙｋ／ＦＬＴ３　ｄｕａｌ阻害剤（例えば、TAK-659）、ＡＴＲ阻害剤（例えば、AZD6738）、Ｗｅｅ１キナーゼ阻害剤（例えば、AZD1775）、マルチチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、Sunitinib、Pazopanib、Cabozantinib、Regorafenib、Nintedanib、SitravatinibおよびMidostaurin）、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、Temsirolimus、Everolimus、VistusertibおよびIrinotecan）、ＨＤＡＣ阻害剤（例えば、Vorinostat、Romidepsin、Entinostat、Chidamide、Mocetinostat、Citarinostat、PanobinostatおよびValproate）、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、Niraparib、Olaparib、Veliparib、RucaparibおよびBeigene-290）、アロマターゼ阻害剤（例えば、ExemestaneおよびLetrozole）、ＥＺＨ２阻害剤（例えば、tazemetostat）、ガレクチン－３阻害剤（例えば、GR-MD-02）、ＳＴＡＴ３阻害剤（例えば、Napabucasin）、ＤＮＭＴ阻害剤（例えば、Azacitidine）、ＳＭＯ阻害剤（例えば、Vismodegib）、Ｈｓｐ９０阻害剤（例えば、XL888）、γ－チューブリン特異的阻害剤（例えば、Glaziovianin AおよびPlinabulin）、ＨＩＦ２α阻害剤（例えば、PT2385）、グルタミナーゼ阻害剤（例えば、CB-839）、Ｅ３リガーゼ阻害剤（例えば、Avadomide）、Ｎｒｆ２活性化剤（例えば、Omaveloxolone）、アルギナーゼ阻害剤（例えば、CB-1158）、細胞周期阻害剤（例えば、Trabectedin）、Ephrin B4阻害剤（例えば、

sEphB4-HAS）、ＩＡＰ拮抗剤（例えば、Birinapant）、抗Ｈｅｒ２抗体（例えば、Trastuzumab、Trastuzumab emtansine、PertuzumabおよびMargetuximab）、抗ＥＧＦＲ抗体（例えば、Cetuximab、Panitumumab、NecitumumabおよびNimotuzumab）、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、Bevacizumab）、抗ＶＥＧＦＲ２抗体（例えば、Ramucirumab）、抗ＣＤ２０抗体（例えば、Rituximab、Ofatumumab、UblituximabおよびObinutuzumab）、抗ＣＤ３０抗体（例えば、Brentuximab Vedotin）、抗ＣＤ３８抗体（例えば、Daratumumab）、抗ＤＲ５抗体（例えば、DS-8273a）、抗ＣＡ１２５抗体（例えば、Oregovomab）、抗ＤＬＬ４抗体（例えば、Demcizumab）、抗フコシルＧＭ１抗体（例えば、BMS-986012）、抗ｇｐＮＭＢ抗体（例えば、Glembatumumab vedotin）、抗Mesothelin抗体（例えば、BMS-986148）、抗ＭＭＰ９抗体（例えば、Andecaliximab）、抗ＧＤ２抗体（例えば、Dinutuximab-β）、抗ｃ－Ｍｅｔ抗体（例えば、ABT-399）、抗ＦＯＬＲ１抗体（例えば、Mirvetuximab soravtansine）、抗Ａｎｇ２－ＶＥＧＦ二重特異性抗体（例えば、Vanucizumab）、抗ＣＤ３０－ＣＤ１６Ａ二重特異性抗体（例えば、AFM13）、抗ＣＤ７９ｂ抗体（例えば、Polatuzumab Vedotin）、抗ＦＡＰ抗体／ＩＬ－２融合蛋白質（例えば、RO6874281）、抗ＣＥＡ抗体／ＩＬ－２融合蛋白質（例えば、Cergutuzumab amunaleukin）、抗ＣＥＡ－ＣＤ３二重特異性抗体（例えば、RO6958688）、抗ＤＬＬ３抗体（例えば、Rovalpituzumab tesirine）、抗ＣＤ３－ＣＤ１９二重特異性抗体（例えば、Blinatumomab）および抗ＣＤ２０－ＣＤ３二重特異性抗体（例えば、REGN1979）などが挙げられる。

[0048] また、がん免疫治療薬としては、例えば、抗ＰＤ－１抗体（例えば、Nivolumab、Cemiplimab (REGN-2810)、Pembrolizumab (MK-3475)、Spartalizumab (PDR-001)、Tislelizumab (BGB-A317)、AMP-514 (MEDI0680)、Dostarlimab (ANB011/TSR-042)、Toripalimab (JS001)、Camrelizumab (SHR-1210)、Genolimzumab (CBT-501)、Sintilimab (IBI308)、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008

、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188およびJNJ-63723283など）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、Atezolizumab（RG7446/MPDL3280A）、Avelumab（PF-06834635/MSB0010718C）、Durvalumab（MEDI4736）、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、SHR-1316、CS1001（WBP3155）、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502（TQB2450）、JS003またはCX-072など）、ＰＤ－１拮抗剤（例えば、AUNP-12、BMS-M1～BMS-M10の各化合物、BMS-1、BMS-2、BMS-3、BMS-8、BMS-37、BMS-200、BMS-202、BMS-230、BMS-242、BMS-1001、BMS-1166、Incyte-1～Incyte-6の各化合物、CAMC-1～CAMC-4、RG_1およびDPPA-1など）、ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ拮抗剤（例えば、CA-170など）、ＰＤ－Ｌ１／ＴＩＭ３拮抗剤（例えば、CA-327など）、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質（例えば、ＡＭＰ－２２４など）、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、Ipilimumab（MDX-010）、AGEN1884およびTremelimumabなど）、抗ＬＡＧ－３抗体（例えば、Relatlimab（BMS-986016/ONO-4482）、LAG525、REGN3767およびMK-4280など）、ＬＡＧ－３融合蛋白質（例えば、IMP321など）、抗Ｔｉｍ３抗体（例えば、MBG453およびTSR-022など）、抗ＫＩＲ抗体（例えば、Lirilumab（BMS-986015/ONO-4483）、IPH2101、LY3321367およびMK-4280など）、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、Tiragolumab（MTIG-7192A/RG-6058/RO-7092284）およびBMS-986207（ONO-4686））、抗ＶＩＳＴＡ抗体（例えば、JNJ-61610588など）、抗ＣＤ１３７抗体（例えば、Urelumab（ONO-4481/BMS-663513）およびUtomilumab（PF-05082566）など）、抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体もしくはＣＳＦ－１Ｒ阻害剤（例えば、Cabiralizumab（FPA008/BMS-986227/ONO-4687）、Emactuzumab（RG7155/RO5509554）、LY3022855、MCS-110、IMC-CS4、AMG820、Pexidartinib、BLZ945およびARRY-382など）、抗ＯＸ４０抗体（例えば、MEDI6469、PF-04518600、MEDI0562、MEDI6383、Efizonerimod、GSK3174998、BMS-986178およびMOXR0916など）、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ２７抗体（例えば、Varlilumab（CDX-1127）など）、抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、MK-4166、INCAGN01876、GWN323およびTRX-518など）、抗ＣＤ２８抗体、

抗ＣＣＲ４抗体（例えば、Mogamulizumabなど）、抗Ｂ７－Ｈ３抗体（例えば、Enoblituzumabなど）、抗ＩＣＯＳアゴニスト抗体（例えば、JTX-2011およびGSK3359609など）、抗ＣＤ４抗体（例えば、MTRX-1011A、TRX-1、Ibalizumab、huB-F5、Zanolimumab、4162W94、Clenoliximab、Keliximab、AD-519、PRO-542、Cedelizumab、TNX-355、Dacetuzumab、Tregalizumab、Priliximab、MDX-CD4、CAMPATH-9およびIT1208など）、抗ＤＥＣ－２０５抗体／ＮＹ－ＥＳＯ－１融合蛋白質（例えば、CDX-1401など）、抗ＳＬＡＭＦ７抗体（例えば、Elotuzumabなど）、抗ＣＤ７３抗体（例えば、OleclumabおよびBMS-986179など）、抗ＣＤ１２２抗体（例えば、NKTR-214など）、抗ＣＤ４０アゴニスト抗体（例えば、ABBV-428、APX005MおよびRO7009789など）、ＩＤＯ阻害剤（例えば、Epacadostat、IndoximodおよびBMS-986205など）、ＴＬＲアゴニスト（例えば、Motolimod、CMP-001、G100、IMO-2125、SD-101およびMEDI9197など）、アデノシンＡ２Ａ受容体拮抗剤（例えば、Preladenant、AZD4635、PBF 509およびCPI-444など）、抗ＮＫＧ２Ａ抗体（例えば、Monalizumabなど）、抗ＣＳＦ－１抗体（例えば、PD0360324など）、免疫増強剤（例えば、PV-10など）、ＩＬ－１５スーパーアゴニスト（例えば、ALT-803など）、可溶性ＬＡＧ３（例えば、IMP321など）、ＣＤ４７拮抗剤（例えば、ALX148など）およびＩＬ－１２拮抗剤（例えば、M9241など）などが挙げられる。

[0049] さらに、その他の抗体医薬としては、例えば、抗ＩＬ－１β抗体（例えば、Canakinumabなど）および抗ＣＣＲ２抗体（例えば、Plozalizumabなど）などが挙げられる。

[0050] [製剤]

本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質もしくは免疫チェックポイント阻害薬を単独であるいはそれらと他の薬剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤若しくは内服用液剤、経口投与における徐放性製剤、放出制御製剤または非経口投与のための注射剤、外用剤、吸入剤若しくは坐剤等として用いられる。

[0051] 経口投与のための内服用固形剤には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、

散剤及び顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセル及びソフトカプセル等が含まれる。

[0052] このような内服用固形剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質はそのままか、又は賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。更に、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0053] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤及びエリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノール、又はそれらの混液等）に溶解、懸濁又は乳化される。更に、この液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤又は緩衝剤等を含有していてもよい。

[0054] また、経口投与における徐放性製剤もまた有効である。これらの徐放性製剤に用いるゲル形成物質とは、溶媒を含んで膨潤し、そのコロイド粒子が互いにつながり、三次元の網目構造をとり、流動性を失ったゼリー様の物体を形成し得る物質である。製剤上は、主に結合剤、増粘剤及び徐放性基剤として使用される。例えば、アラビアゴム、カンテン、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセル

ロース又はヒドロキシエチルメチルセルロース等が使用できる。

[0055] 注射剤または点滴のための輸液として製剤化されて用いられる場合、当該注射剤または輸液は、水溶液、懸濁液または乳濁液のいずれの形態であってもよく、また、用時に溶剤を加えることにより、溶解、懸濁または乳濁して使用されるように、薬学的に許容できる担体とともに、固形剤として製剤化されていてもよい。注射剤または点滴のための輸液に使用される溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖溶液および等張液（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、プロピレングリコール等の溶液）等を用いることができる。

[0056] ここで、薬学的に許容できる担体としては、例えば、安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤、防腐剤、ｐＨ調整剤および抗酸化剤等が挙げられる。安定剤としては、例えば、各種アミノ酸、アルブミン、グロブリン、ゼラチン、マンニトール、グルコース、デキストラン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン等を用いることができる。溶解補助剤としては、例えば、アルコール（例えば、エタノール等）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート２０（登録商標）、ポリソルベート８０（登録商標）、ＨＣＯ－５０等）等を用いることができる。懸濁化剤としては、例えば、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム等を用いることができる。乳化剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、トラガント等を用いることができる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ソルビトール等を用いることができる。緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭

酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸緩衝液、イプシロンアミノカプロン酸緩衝液等を用いることができる。保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂等を用いることができる。防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸、クロロブタノール等を用いることができる。ｐＨ調整剤としては、例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸等を用いることができる。抗酸化剤として、例えば、（１）アスコルビン酸、システインハイドロクロライド、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等のような水溶性抗酸化剤、（２）アスコルビルパルミテート、ブチル化ハイドロキシアニソール、ブチル化ハイドロキシトルエン、レシチン、プロピルガレート、α－トコフェロール等のような油溶性抗酸化剤および（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸等のような金属キレート剤等を用いることができる。

[0057] 注射剤または点滴のための輸液は、その最終工程において滅菌するかあるいは無菌操作法、例えば、フィルター等で濾過して滅菌し、次いで無菌的な容器に充填することによって製造することができる。また、注射剤または点滴のための輸液は、真空乾燥および凍結乾燥による無菌粉末（薬学的に許容できる担体の粉末を含んでいてもよい。）を、適切な溶剤に用時溶解して使用することもできる。

[0058] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤及び点鼻剤等が含まれる。これらはひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、公知の方法又は通常使用されている処方により調製される。

[0059] 噴霧剤、吸入剤およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば

、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム或いはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第2868691号及び同第3095355号に詳しく記載されている。

[0060] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

[0061] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

[0062] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸及びその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）又は吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

[0063] 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

[0064] 軟膏剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に混和又は溶融させて調製される。軟膏基剤は、公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸又は高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリル

アルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤又はかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は２種以上を混合して用いられる。更に、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0065] ゲル剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は２種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0066] クリーム剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融又は乳化させて製造される。クリーム基剤は、公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、２－ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は２種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよ

い。

[0067] 湿布剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は２種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0068] 貼付剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知或いは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤及びかぶれ防止剤から選ばれるものが単独で又は２種以上を混合して用いられる。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0069] リニメント剤は、公知又は通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつ又はそれ以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤及び懸濁化剤等から選ばれるものが単独で又は２種以上に溶解、懸濁又は乳化させて調製される。更に、保存剤、抗酸化剤又は着香剤等を含んでいてもよい。

[0070] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつ又はそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤及び膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[0071] ［検査・測定キット］

本発明は、本発明にかかるバイオマーカー１～７を各々構成する指標を測

定のための検査または測定キットをも含む。当該検査または測定キットは、例えば、ＰＤ－１発現強度を測定する場合には、フローサイトメトリー、多重免疫組織染色法（例えば、蛍光またはマスサイトメトリー）、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法（例えば、FISH、CISH、SISHおよびDISH）、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法に基づくものであってもよく、一方、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数、ＰＤ－１発現ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数、Ｔｒｅｇ細胞数またはＰＤ－１発現Ｔｒｅｇ細胞数を測定する場合には、フローサイトメトリーまたは免疫染色法に基づくものであってもよい。何れにおいても、フローサイトメトリーに基づく検査または測定キットが好ましい。

[0072] 本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献及び非特許文献若しくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。

本発明を以下の実施例によってさらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれに限定されない。本発明の記載に基づき種々の変更、修飾が当業者には可能であり、これらの変更、修飾も本発明に含まれる。

実施例

[0073] 実施例１：腫瘍組織からのリンパ球の回収ならびにフローサイトメトリー法による各Ｔ細胞の同定

Nivolumab投与前の癌患者から腫瘍組織を採取し、gentleMACS Dissociator（MiltenyiBiotec社）による組織破砕にて腫瘍浸潤リンパ球を分離した。免疫チェックポイント阻害物質非投与前の同患者末梢血からFicollを用いた密度勾配遠心法にて末梢血単核細胞を調整した。分離後の腫瘍浸潤リンパ球及び末梢血単核細胞はウシ胎児血清が最終濃度２％になるように添加したPBS（以下、FACSBuffer）にて懸濁したのち、Human Fc-Receptor Binding Inhibitor（ThermoFisher社）を添加し４℃で１０分間反応させた。その後各種細胞表面マーカー（ＣＤ３、ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ４５ＲＡおよびＰＤ－１）の蛍光色素標識抗体を添加して、４℃で１５分間反応させた。FACS Bufferにて洗浄を行ったのち、Foxp3/Transcription Factor Staining Buffer Set (The

rmoFisher社）を用いて細胞の固定及び膜透過処理を行い、細胞内タンパク質ＦｏｘＰ３の蛍光色素標識抗体を添加して、４℃で３０分間反応させた。FACS Bufferにて洗浄を行ったのち、各タンパク質の発現をLSRFortessaX-20（ベクトン・ディッキンソン社製）にて解析した。

[0074] 本実施例において、採取したリンパ球細胞のうち、ＣＤ３陽性、ＣＤ４陽性、ＣＤ８陰性およびＦｏｘＰ３陽性細胞をＴｒｅｇ細胞とし、ＣＤ３陽性、ＣＤ４陽性、ＣＤ８陰性、ＣＤ４５ＲＡ陰性およびＦｏｘＰ３強陽性細胞をＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）とし、ＣＤ３陽性、ＣＤ４陰性およびＣＤ８陽性細胞をＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞とした。

[0075] 実施例２：Ｔｒｅｇ細胞およびＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現強度に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（非小細胞肺癌）

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１５例の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現強度を、フローサイトメトリー法にて測定し、その平均蛍光強度（ＭＦＩ）を算出した。

[0076] 当該非小細胞肺癌患者のうち、Nivolumab投与により、７例がＣＲまたはＰＲとなる効果を示し、７例がＳＤまたはＰＤであった。残りの１例は評価不能であり、以下の評価から除外した。

[0077] ＣＲまたはＰＲを示した患者群（以下、「ＣＲ／ＰＲ群」として表す。）およびＳＤまたはＰＤを示した患者群（以下、「ＳＤ／ＰＤ群」として表す。）各々において、Ｔｒｅｇ細胞およびＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を各々算出した結果を図１および２に示す。さらに、各群の同比率の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表１に示す。

[0078]

[表1]

比率Ａ			
	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
CR/PR群	2.15±0.46	2.58	1.72
SD/PD群	1.01±0.28	1.27	0.75
比率Ｂ			
	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
CR/PR群	2.13±0.45	2.55	1.72
SD/PD群	0.99±0.28	1.25	0.74

[0079] なお、表中、比率Ａは、Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表し、比率Ｂは、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[0080] 以上より、比率Ａにおいては、ＳＤ／ＰＤ群の上限値１．２７を基準値（カットオフ値）とし、一方、比率Ｂにおいては、ＳＤ／ＰＤ群の上限値１．２５を基準値とした場合、例えば、それら値以上の比率を示した非小細胞肺癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0081] 実施例３：Ｔｒｅｇ細胞およびＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現強度に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（胃癌）

Nivolumab投与前における胃癌患者１７例の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現強度を、フローサイトメトリー法にて測定し、そのＭＦＩを算出した。

当該胃癌患者のうち、Nivolumab投与により、３例がＰＲとなる効果を示し、１４例がＳＤまたはＰＤであった。

[0082] ＰＲを示した患者群およびＳＤ／ＰＤ群各々において、Ｔｒｅｇ細胞およびＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を各々算出した結果を図３および４に示

す。さらに、各群の同比率の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表２に示す。

[0083] [表2]

比率Ａ			
	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
PR群	1.79±1.40	5.26	1.68
SD/PD群	0.61±0.22	0.74	0.48
比率Ｂ			
	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
PR群	1.91±1.57	5.82	1.99
SD/PD群	0.59±0.20	0.70	0.47

[0084] なお、表中、比率Ａは、Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表し、比率Ｂは、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を表す。

[0085] 以上より、比率Ａにおいては、ＳＤ／ＰＤ群の上限値０．７４を基準値とし、一方、比率Ｂにおいては、ＳＤ／ＰＤ群の上限値０．７０を基準値とした場合、例えば、それら値以上の比率を示した胃癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0086] 実施例４：ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（非小細胞肺癌）

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１５例（実施例２での患者群と同じ）の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度を、フローサイトメトリー法にて測定し、そのＭＦＩを算出した。

[0087] ＣＲ／ＰＲ群およびＳＤ／ＰＤ群において同ＭＦＩを各々算出した結果を図５に示す。さらに、各群の同ＭＦＩの平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表３に示す。

[0088]

[表3]

	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
CR/PR群	1643±434	2045	1242
SD/PD群	559±268	807	312

[0089] 以上より、ＳＤ／ＰＤ群の上限値８０７を基準値とした場合、例えば、その値以上のＭＦＩを示した非小細胞肺癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0090] 実施例５：ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（胃癌）

Nivolumab投与前における胃癌患者１７例（実施例３での患者群と同じ）の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度を、フローサイトメトリー法にて測定し、そのＭＦＩを算出した。

[0091] ＰＲ群およびＳＤ／ＰＤ群において同ＭＦＩを各々算出した結果を図６に示す。さらに、各群の同ＭＦＩの平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表４に示す。

[0092] [表4]

	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
PR群	977±738	2809	855
SD/PD群	335±130	410	260

[0093] 以上より、ＳＤ／ＰＤ群の上限値４１０を基準値とした場合、例えば、その値以上のＭＦＩを示した胃癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0094] 実施例６：ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（１）（非小細胞肺癌）

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１５例（実施例２での患者群と同じ）の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現細胞数を、フローサイトメトリー法にて測定し、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるそのうちのＰＤ－１

発現割合（％）を算出した。

[0095] ＣＲ／ＰＲ群およびＳＤ／ＰＤ群において、同割合を各々算出した結果を図７に示す。さらに、各群の同割合の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表５に示す。

[0096] [表5]

	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
CR/PR群	87.7±18.5	104.8	70.6
SD/PD群	29.6±21.7	49.7	9.5

[0097] 以上より、ＳＤ／ＰＤ群の上限値４９．７を基準値とした場合、例えば、その値以上のＰＤ－１発現割合を示した非小細胞肺癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0098] 実施例７：ＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（１）（胃癌）

Nivolumab投与前における胃癌患者１７例（実施例３での患者群と同じ）の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現細胞数をフローサイトメトリー法にて測定し、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるそのうちのＰＤ－１発現割合（％）を算出した。

[0099] ＰＲ群およびＳＤ／ＰＤ群において、同割合を各々算出した結果を図８に示す。さらに、各群の同割合の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表６に示す。

[0100] [表6]

	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
PR群	74.6±9.6	98.6	50.7
SD/PD群	48.6±10.5	54.7	42.5

[0101] 以上より、ＰＲ群の下限値５０．７を基準値とした場合、例えば、その値以上のＰＤ－１発現割合を示した胃癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0102] 実施例８：ＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（２）（非小細胞肺癌：ＮＳＣＬＣ）

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１２例の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現細胞数をフローサイトメトリー法にて測定し、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるそのうちのＰＤ－１発現割合（％）を算出した。

[0103] Responder群（ＣＲおよびＰＲの患者ならびに少なくとも６カ月間ＳＤが維持された患者：７名）およびNon-Responder群（ＳＤが６カ月未満であった患者およびＰＤの患者：５名）において、同割合を各々算出した結果を図９左図に示す。さらに、各群の同割合の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表７に示す。

[0104] [表7]

	Mean±SD	上限 95%信頼区間	下限 95%信頼区間
Responder群	78.9±20.5	97.9	59.9
Non-responder群	29.6±17.8	51.8	7.5

[0105] 以上より、Non-Responder群の上限値５１．８を基準値とした場合、例えば、その値以上のＰＤ－１発現割合を示した非小細胞肺癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0106] なお、同非小細胞肺癌患者をＰＤ－１発現割合の中央値（５２．９％）にて２群に分け、各群の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を算出した結果を図１０上段に示す。

[0107] 実施例９：ＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（２）（胃癌：ＧＣ）

Nivolumab投与前における胃癌患者２３例の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現細胞数をフローサイトメトリー法にて測定し、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるそのうちのＰＤ－１発現割合（％）を算出した。

[0108] Responder群（７名）およびNon-Responder群（１６名）（両群とも、実施例８における定義と同じ。）において、同割合を各々算出した結果を図９右図に示す。さらに、各群の同割合の平均値および標準偏差に基づきに９５％

信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表８に示す。

[0109] [表8]

	Mean±S.D.	上限 (95%信頼区間)	下限 (95%信頼区間)
Responder群	72.5±17.0	88.2	56.8
Non-responder群	49.6±16.3	58.3	40.9

[0110] 以上より、Responder群の下限値５６．８を基準値とした場合、例えば、その値以上のＰＤ－１発現割合を示した胃癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0111] なお、同胃癌患者をＰＤ－１発現割合の中央値（５５．８％）にて２群に分け、各群の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を算出した結果を図１０下段に示す。

[0112] 実施例１０：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（胃癌：ＧＣ）

Nivolumab投与前における胃癌患者２３名の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現細胞数をフローサイトメトリー法にて測定し、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるそのうちのＰＤ－１発現割合（％）を算出した。

[0113] Responder群（７名）およびNon-Responder群（１６名：両群とも、実施例８における定義と同じ。）において、同割合を各々算出した結果を図１１に示す。さらに、各群の同割合の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表９に示す。

[0114] [表9]

	Mean±SD	上限 95%信頼区間	下限 95%信頼区間
Responder群	38.1±22.0	58.4	17.8
Non-responder群	65.6±14.1	73.1	58.1

[0115] 以上より、Responder群の上限値５８．４を基準値とした場合、例えば、その値未満の割合を示した胃癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者

として判定できる。

[0116] なお、同胃癌患者をＰＤ－１発現割合の中央値（６２．３％）にて２群に分け、各群の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を算出した結果を図１２に示す。

[0117] 実施例１１：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現強度に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（非小細胞肺癌）

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１２例の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現強度をフローサイトメトリー法にて測定し、その平均蛍光強度（ＭＦＩ）を算出した。

[0118] Responder群（７名）およびNon-Responder群（５名）（両群とも、実施例８における定義と同じ。）において、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を各々算出した結果を図１３左図に示す。さらに、各群の同比率の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表１０に示す。

[0119] [表10]

	Mean±SD	上限 95%信頼区間	下限 95%信頼区間
Responder群	1.88±0.34	2.19	1.57
Non-responder群	0.87±0.26	1.20	0.54

[0120] 以上より、Non-Responder群の上限値１．２０を基準値とした場合、例えば、その値以上の比率を示した非小細胞肺癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0121] 実施例１２：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現強度に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（胃癌）

Nivolumab投与前における胃癌患者２３例の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現強度をフロ

ーサイトメトリー法にて測定し、その平均蛍光強度（ＭＦＩ）を算出した。

[0122] Responder群（７名）およびNon-Responder群（１６名）（両群とも、実施例８における定義と同じ。）において、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対する、ＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩの比率を各々算出した結果を図１３右図に示す。さらに、各群の同比率の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表１１に示す。

[0123] [表11]

	Mean±SD	上限 95%信頼区間	下限 95%信頼区間
Responder群	2.06±0.91	2.90	1.22
Non-responder群	0.78±0.32	0.95	0.61

[0124] 以上より、Non-Responder群の上限値０．９５を基準値とした場合、例えば、その値以上の比率を示した胃癌患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できる。

[0125] 実施例１３：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８±Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現割合（％）に基づくNivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認

実施例８および９において解析・算出された、非小細胞肺癌患者（１２名）および胃癌患者（２３名）の各々の腫瘍組織由来のＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を横軸に、実施例１０に準じて解析・算出された、同患者群の各々の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）を縦軸にプロットした。その結果を図１４に示す。

[0126] 図１４に示すように、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）が４０％以上であり、かつ、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）に対する、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）の比率が１．０以上である条件を設けることにより、Responder群とNon-Responder群を選別できることが確認された。従って、当該条件を満たす患者をNivolumabの効果がより期待できる患者として判定できることが確認された。

[0127] また、図１５に示す解析結果から、同様に、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）が４０％以上であり、かつ、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現ＭＦＩに対するＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現ＭＦＩとの比率が１．０以上である患者を、Nivolumabの効果がより期待できる患者として判定できることも確認された。

[0128] なお、同非小細胞肺癌患者（１２名）および胃癌患者（２３名）の各々について、当該条件を満たす患者群「Group R」と満たさなかった患者群「The others」の２群に分け、各群の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を算出した結果を図１６に示す。

[0129] 実施例１４：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８±Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現強度ならびにＰＤ－１発現割合（％）に基づくNivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１３名の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８⁺Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現強度をフローサイトメトリー法にて測定し、その平均蛍光強度（ＭＦＩ）を算出した。また、同腫瘍組織由来のＣＤ８⁺Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現細胞数をフローサイトメトリー法にて測定し、ＣＤ８⁺Ｔ細胞におけるそのうちのＰＤ－１発現割合（％）を算出した。腫瘍容積変化率（％）を横軸に、同Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同ＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、同ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値を縦軸にプロットした。その結果を図１７に示す。なお、１３名のうち１名は欠測データのため、結果から除いた。

[0130] さらに、腫瘍容積が不変または縮小した群と増大した群の同比率の平均値および標準偏差に基づき９５％信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表１２に示す。

[0131]

[表12]

N=13	Mean±SD	上限 95%信頼区間	下限 95%信頼区間
不変または縮小した群	853.0±997.7	2091.8	-385.8
増大した群	30.4±18.6	46.0	14.9

[0132] 図１７に示すように、例えば、同数値が６０以上である条件（破線で示す）あるいは表１２に示すように、同数値が４６．０以上（増大した群の95%信頼区間の上限）である条件を設けることにより、腫瘍容積が不変または縮小した群と増大した群を選別できることが確認された。従って、当該条件を満たす患者をNivolumabの効果がより期待できる患者として判定できることが確認された。

[0133] 実施例１５：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現割合（%）に基づくNivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認

Nivolumab投与前における非小細胞肺癌患者１３名の腫瘍組織由来Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現細胞数をフローサイトメトリー法にて測定し、同Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるそのうちのＰＤ－１発現割合（%）を算出した。腫瘍容積変化率（%）を横軸に、同ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（%）の自乗を、同Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（%）で除した数値を縦軸にプロットした。その結果を図１８に示す。

[0134] さらに、腫瘍容積が不変または縮小した群と増大した群の同比率の平均値および標準偏差に基づき９５%信頼区間の上限と下限を算出した。その結果を表１３に示す。

[0135]

[表13]

N=12	Mean±SD	上限 95%信頼区間	下限 95%信頼区間
不変または縮小した群	163.8±173.4	379.1	-51.4
増大した群	27.3±18.5	44.4	10.2

[0136] 図１８に示すように、例えば、同数値が６０以上である条件（破線で示す）あるいは表１３に示すように、同数値が４４．４以上（増大した群の95%信頼区間の上限）である条件を設けることにより、腫瘍容積が不変または縮小した群と増大した群を選別できることが確認された。従って、当該条件を満たす患者をNivolumabの効果がより期待できる患者として判定できることが確認された。

[0137] 実施例１６：Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{\pm}$Ｔ細胞における各々のＰＤ－１発現割合（%）に基づくNivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認

実施例１５と同様の方法により、非小細胞肺癌患者（１８名）および胃癌患者（２９名）各々の腫瘍組織由来Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現割合（%）に基づき、同ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（%）の自乗を、同Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（%）で除した数値を算出した。同非小細胞肺癌患者および胃癌患者の各々について、当該数値に基づく基準値（ＣＵＴ）を各々２５、４０、６０、９０および１００とした場合における、基準値陽性群（各基準値以上である群：ＢＭ＋）および陰性群（各基準未満である群：ＢＭ－）各々のNivolumab投与後の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を図１９～２２に示す。無増悪生存期間での評価では、非小細胞肺癌患者については、例えば、基準値が４０以上である患者をNivolumabの効果がより期待できる患者として判定でき、一方、胃癌患者では、基準値が２５以上である患者をNivolumabの効果がより期待できる患者として判定できることが確認された。

[0138] 実施例１７：頭頸部癌患者におけるNivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認

Nivolumab投与前における頭頸部癌患者３例の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞およびＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８+Ｔ細胞に関して、それらのＰＤ－１発現強度およびＰＤ－１発現割合（％）を、各々、フローサイトメトリー法にて測定した。

[0139] 同頭頸部癌患者に対するNivolumab投与後の有効性判定の結果（Response）と本発明のバイオマーカー１の比率、本発明のバイオマーカー２のＭＦＩ値ならびに本発明のバイオマーカー３および４の各ＰＤ－１発現割合（％）を表１４に示す。

[0140] [表14]

	Response	比率Ａ	比率Ｂ	算出値Ｃ	算出値Ｄ	算出値Ｅ
患者１	PD	0.42	0.39	139	32.3	85.0
患者２	PR	1.21	1.18	326	72.6	53.5
患者３	SD	1.40	1.38	517	90.1	67.0

[0141] 表中、比率Ａは、本発明のバイオマーカー１（Ｔｒｅｇ細胞である場合）の比率を表し、比率Ｂは、バイオマーカー１（Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である場合）の比率を表す。算出値Ｃは、本発明のバイオマーカー２のＭＦＩ値を表し、算出値ＤおよびＥは、各々本発明のバイオマーカー３および４のＰＤ－１発現割合（％）を表す。

[0142] Nivolumabが投与された頭頸部癌患者のうち、Responder群（２名）およびNon-Responder群（１名）（両群とも、実施例８における定義と同じ。）各々について、Ｔｒｅｇ細胞における本発明のバイオマーカー１の比率を各々算出した結果を図２３の左図に、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるバイオマーカー１の比率をその右図に示す。また、同様に、同頭頸部癌患者のResponder群（２名）およびNon-Responder群（１名）各々における本発明のバイオマーカー３およびＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるバイオマーカー４の各ＰＤ－１発現割合（％）を図２４の左図および右図に各々示す。

[0143] さらに、同頭頸部癌患者のResponder群（２名）およびNon-Responder群（１名）各々における本発明のバイオマーカー６の数値を図２５に示し、同頭頸部癌患者のResponder群（２名）およびNon-Responder群（１名）各々における本発明のバイオマーカー７（Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）に基づく。）の数値を図２６に示す。

[0144] さらに、上記で解析・算出された、同頭頸部癌患者（３名）の腫瘍組織由来のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現割合（％）を横軸に、同患者群各々の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現割合（％）を縦軸にプロットした結果を図２７に示す。

[0145] 実施例１８：ＭＥＳＦ値に基づく本発明のバイオマーカー１の比率の算出

非小細胞肺癌患者（２名）、頭頸部癌患者（１名）および大腸癌患者（１名）の腫瘍組織由来のＴｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）ならびにＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の各々におけるＰＤ－１発現強度を、フローサイトメトリー法にて測定し、その平均蛍光強度（ＭＦＩ）を算出した。また、蛍光標識ビーズを用いた公知の測定法により、抗原分子定量のための検量線を作成し、同バイオマーカーにおける「ＰＤ－１発現強度」から決定した細胞表面抗原分子の発現数（発現量）であるMolecules of Equivalent Soluble Fluorochrome（ＭＥＳＦ）を算出した。当該ＭＥＳＦ値ならびに当該ＭＥＳＦ値に基づく本発明のバイオマーカー１の比率を表１５に示す。

[0146] [表15]

	ＭＦＩ		比率Ａ	ＭＥＳＦ		比率Ｂ
	算出値Ａ	算出値Ｂ		算出値Ｃ	算出値Ｄ	
非小細胞肺癌患者１	714	667	0.93	40064	37600	0.94
非小細胞肺癌患者２	458	728	1.59	26104	40137	1.54
頭頸部癌患者	551	1273	2.31	31694	68827	2.17
大腸癌患者	560	2204	3.94	36571	138800	3.80

[0147] 表中、算出値Ａは、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現強度（ＭＦＩ）を示し、算出値Ｂは、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度

（ＭＦＩ）を示す。算出値Ｃは、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）におけるＰＤ－１発現数（発現量）を示し、算出値Ｄは、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現数（発現量）を示す。比率Ａは、算出値Ａに対する算出値Ｂの比率を表し、比率Ｂは、算出値Ｃに対する算出値Ｄの比率を表す。

バイオマーカー１の比率の算出において、ＰＤ－１発現ＭＦＩの代わりに、そのＭＥＳＦ値が使用できることが確認された。

産業上の利用可能性

[0148] 本発明により、癌組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞とＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞での各々のＰＤ－１発現強度の比率を評価することにより、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定することができる。

請求の範囲

[請求項1] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率が約０．７以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項2] 請求項１記載の比率が約１．２以上である請求項１記載の剤。

[請求項3] 請求項１記載の比率が約１．５以上である請求項１記載の剤。

[請求項4] （ａ１）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合との比率の何れかが約０．８以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合が約３５％以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項5] 請求項４記載の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約０．９以上である請求項４記載の剤。

[請求項6] 請求項４記載の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．０以上である請求項４記載の剤。

[請求項7] 請求項４記載の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．１以上である請求項４記載の剤。

[請求項8] 請求項４記載の（ｂ）の比率が約４０％以上である請求項４～７の何れか一項記載の剤。

[請求項9] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発

現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値が約２５以上である、悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項10] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値が約２５以上である、悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項11] 請求項９または１０記載の当該数値が約６０以上である、請求項９または１０記載の剤。

[請求項12] Ｔｒｅｇ細胞が、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である、請求項１～１１の何れか一項記載の剤。

[請求項13] 当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における患者である請求項１～１２の何れか一項記載の剤。

[請求項14] 免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率が約０．７以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項15] （ａ１）免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）

当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合との比率の何れかが約１．０以上であり、かつ（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合が約４０％以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項16] 免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値が約６０以上である、悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項17] 免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値が約６０以上である、悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項18] 当該免疫チェックポイント阻害物質が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、ＰＤ－１拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ拮抗剤、ＰＤ－Ｌ１／ＴＩＭ３拮抗剤、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－Ｌ１融合タンパク質、ＰＤ－Ｌ２融合タンパク質、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、ＬＡＧ－３融合蛋白質、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＣＳＦ－１Ｒ抗体またはＣＳＦ－１Ｒ阻害剤である、請求項１～１７の何れか一項

記載の剤。

[請求項19] 当該抗ＰＤ－１抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、AMP-514、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、MGA012、AGEN2034、CS1003、HLX10、BAT-1306、AK105、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、GB226、SSI-361、JY034、HX008、ISU106、ABBV181、BCD-100、PF-06801591、CX-188またはJNJ-63723283である請求項１８記載の剤。

[請求項20] 当該抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、CK-301、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502、JS003またはCX-072である請求項１８記載の剤。

[請求項21] 当該抗ＣＴＬＡ－４抗体が、Ipilimumab、AGEN1884またはTremelimumabである請求項１８記載の剤。

[請求項22] 当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである請求項１～２１の何れか一項記載の剤。

[請求項23] 当該固形がんが、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌、乳癌、卵巣癌、漿液性卵巣癌、卵巣明細胞腺癌、鼻咽頭癌、子宮癌、肛門癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、食道胃接合部癌、小腸癌、膵癌、尿路上皮癌、前立腺癌、卵管癌、原発性腹膜癌、悪性胸膜中皮腫、胆嚢癌、胆管癌、胆道癌、皮膚癌、精巣癌、膣癌、外陰部癌、陰茎癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、脊椎腫瘍、脳腫瘍、扁平上皮癌、骨・軟部肉腫およびカポジ肉腫から選択される一以上の癌である請求項２２記載の剤。

[請求項24] 当該悪性腫瘍患者が他の抗悪性腫瘍薬による治療歴のない、請求項１～２３の何れか一項記載の剤。

[請求項25] ＴＰＳまたはＣＰＳが、５０％未満、２５％未満、１０％未満、５

％未満または１％未満である、請求項１～２４の何れか一項記載の剤。

[請求項26] 当該悪性腫瘍が、ＭＳＩ－Ｈおよび／またはｄＭＭＲを有しない、請求項１～２５の何れか一項記載の剤。

[請求項27] 当該悪性腫瘍のＴＭＢが低頻度である、請求項１～２６の何れか一項記載の剤。

[請求項28] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＴｒｅｇ細胞およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、フローサイトメトリー法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、当該Ｔｒｅｇ細胞および当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現強度を各々測定して、当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率を決定し、当該比率に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法。

[請求項29] 当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる患者が、当該比率が約０．７以上である、請求項２８記載の方法。

[請求項30] 当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる患者が、当該比率が約１．２以上である、請求項２８記載の方法。

[請求項31] 当該免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる患者が、当該比率が約１．５以上である、請求項２８記載の方法。

[請求項32] （ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８$^+$Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、（ｉｉａ）当該ＣＤ８$^+$Ｔ細胞および当該Ｔｒｅｇ細胞における各々のＰＤ－１発現強度もしくは（ｉｉｂ）ＣＤ８$^+$Ｔ細胞数およびＴｒｅｇ

細胞数ならびにそれらのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）（ａ１）当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率、および（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を決定し、当該（ａ１）もしくは（ａ２）の比率および当該（ｂ）の割合の組合せに基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法。

[請求項33] 免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者が、請求項３２の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約０．８以上であり、かつ同項（ｂ）記載の割合が約３５％以上である患者である、請求項３２記載の方法。

[請求項34] 請求項３２の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約０．９以上である請求項３２または３３記載の剤。

[請求項35] 請求項３２記載の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．０以上である請求項３２または３３記載の剤。

[請求項36] 請求項３２記載の（ａ１）または（ａ２）記載の比率が約１．１以上である請求項３２または３３記載の剤。

[請求項37] 請求項３２記載の（ｂ）の比率が約４０％以上である請求項３３～３６の何れか一項記載の剤。

[請求項38] 免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者が、請求項３２の（ａ１）もしくは（ａ２）記載の比率が約１．０以上であり、かつ同項（ｂ）記載の割合が約４０％以上である患者である、請求項３２記載の方法。

[請求項39] （ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法、免疫染色法、多重免疫組織染色法、ｉｎ

ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法、マスサイトメトリー法、シングルセルＲＮＡシーケンス法またはマスイメージング法にて、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞での各々のＰＤ－１発現強度ならびに当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞の細胞数およびそのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）当該Ｔｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値を決定し、当該数値に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法。

[請求項40] （ｉ）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液よりＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、（ｉｉ）フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞およびＴｒｅｇ細胞の各々の細胞数ならびにそれらのうちのＰＤ－１発現細胞数を各々測定して、（ｉｉｉ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値を決定し、当該数値に基づいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果がより期待できる悪性腫瘍患者を特定する方法。

[請求項41] 請求項３９または４０記載の当該数値が約６０以上である、請求項３９または４０記載の方法。

[請求項42] Ｔｒｅｇ細胞が、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である、請求項２８～４１の何れか一項記載の方法。

[請求項43] 当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害薬の投与前における患者である請求項２８～４２の何れか一項記載の方法。

[請求項44] 免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比

率のバイオマーカーとしての使用。

[請求項45] 免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、（ａ１）当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率もしくは（ａ２）当該Ｔｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）に対する当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）との比率、ならびに（ｂ）当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の組合せのバイオマーカーとしての使用。

[請求項46] 免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞でのＰＤ－１発現強度に対する、同組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現強度との比率に、当該ＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）を乗じて算出される数値のバイオマーカーとしての使用。

[請求項47] 免疫チェックポイント阻害薬による悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療の有効性予測のための、当該悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）の自乗を、同組織内または血液中のＴｒｅｇ細胞のうちのＰＤ－１発現細胞数の割合（％）で除して算出される数値のバイオマーカーとしての使用。

[請求項48] Ｔｒｅｇ細胞が、Ｔｒｅｇ細胞（Ｆｒ．ＩＩ）である、請求項４４～４７の何れか一項記載の使用。

[請求項49] 当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害薬の投与前における患者である請求項４４～４８の何れか一項記載の使用。

[請求項50] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞でのＰＤ－１発現について、フローサイトメトリー法により測定されたＭＦＩ

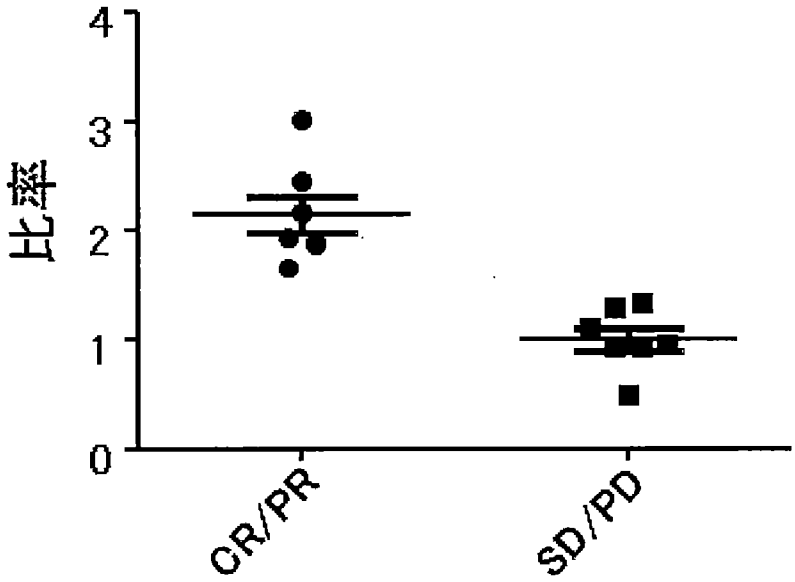
が約４００以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項51] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のＣＤ８⁺Ｔ細胞数のうちのＰＤ－１発現細胞数の比率が約４５％以上である悪性腫瘍患者に投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする悪性腫瘍の進行抑制、再発抑制および／または治療剤。

[請求項52] 当該悪性腫瘍患者が、当該免疫チェックポイント阻害物質を有効成分とする薬剤の投与前における患者である請求項５０または５１記載の剤。

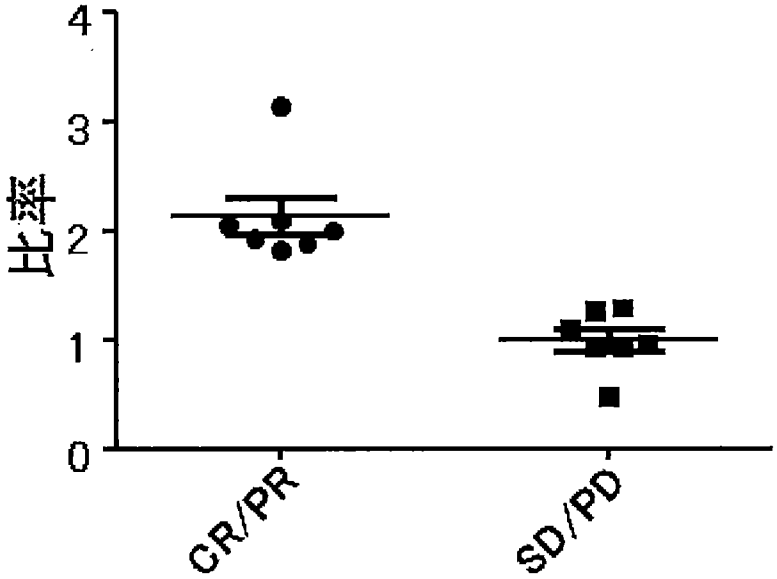
[図1]

図1



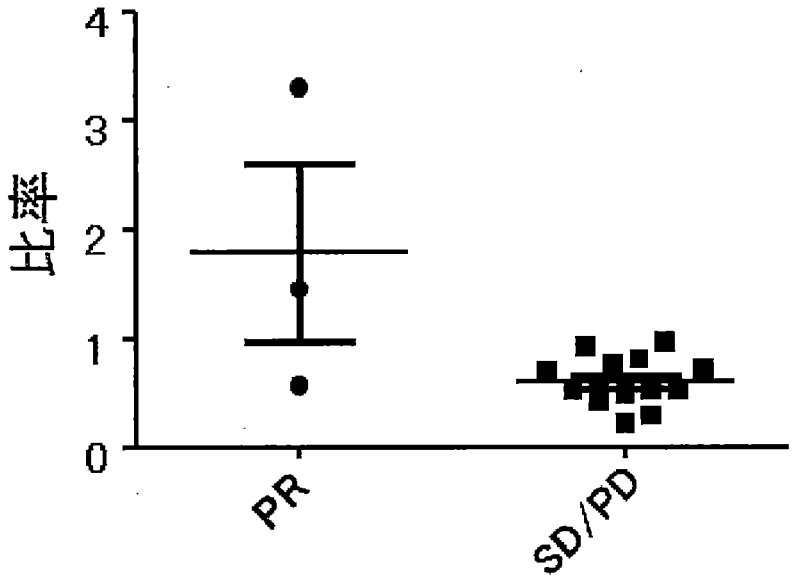
[図2]

図2



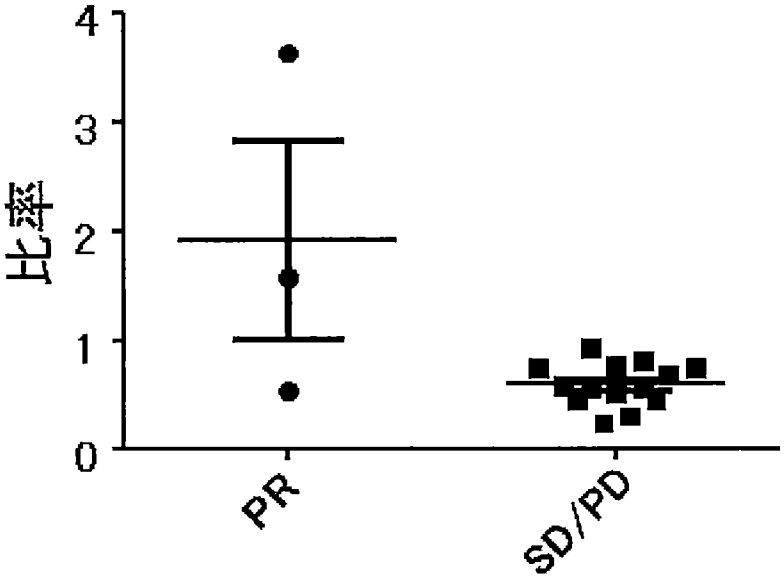
[図3]

図3



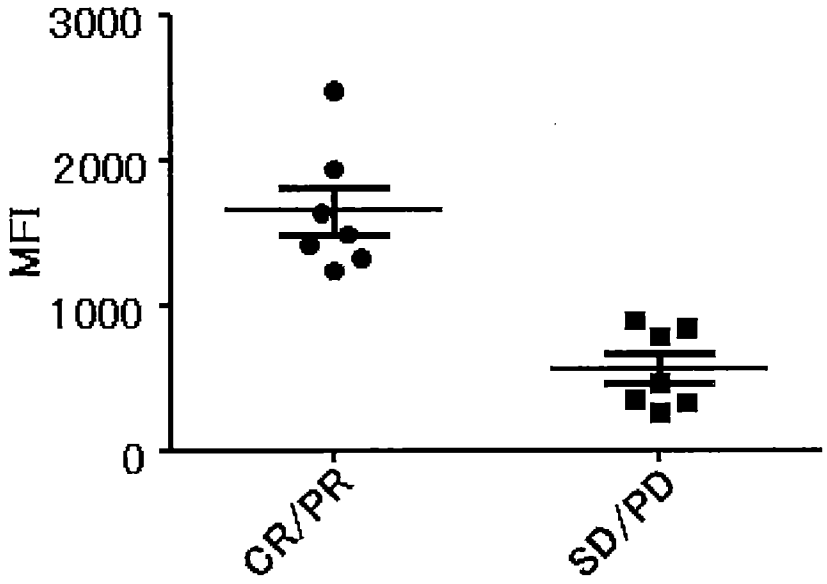
[図4]

図4



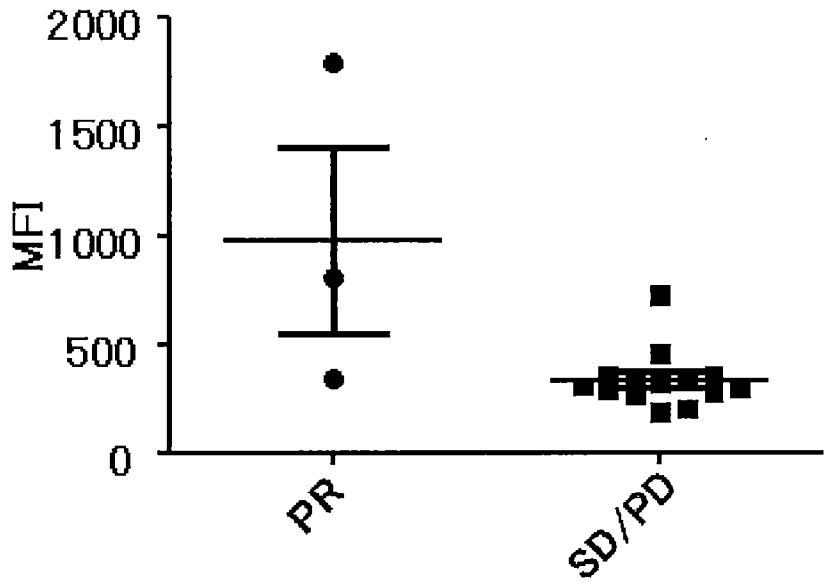
[図5]

図5



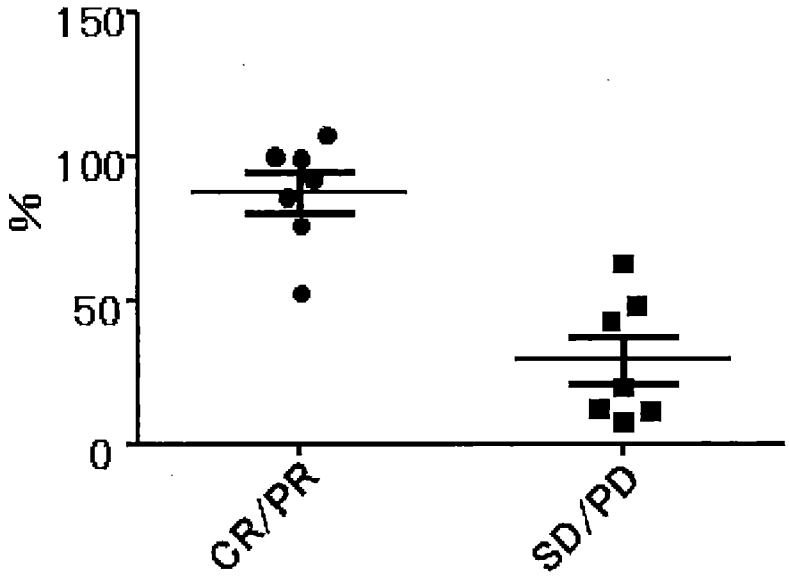
[図6]

図6



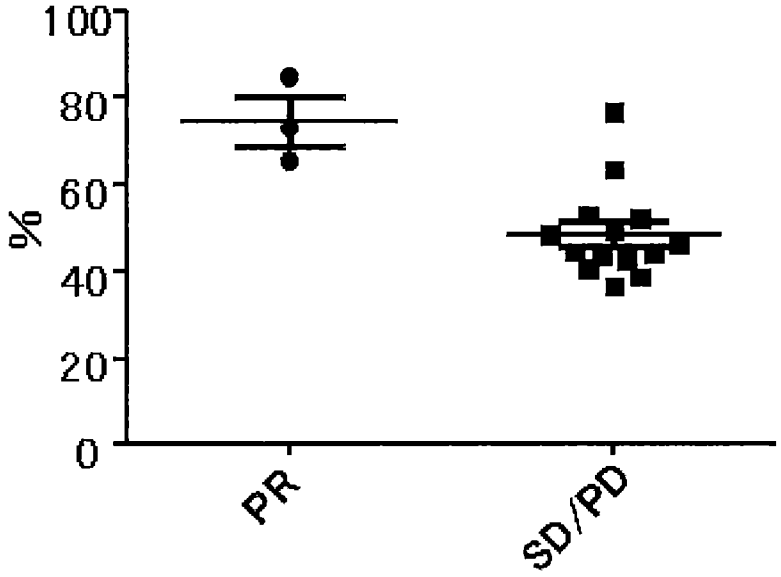
[図7]

図7



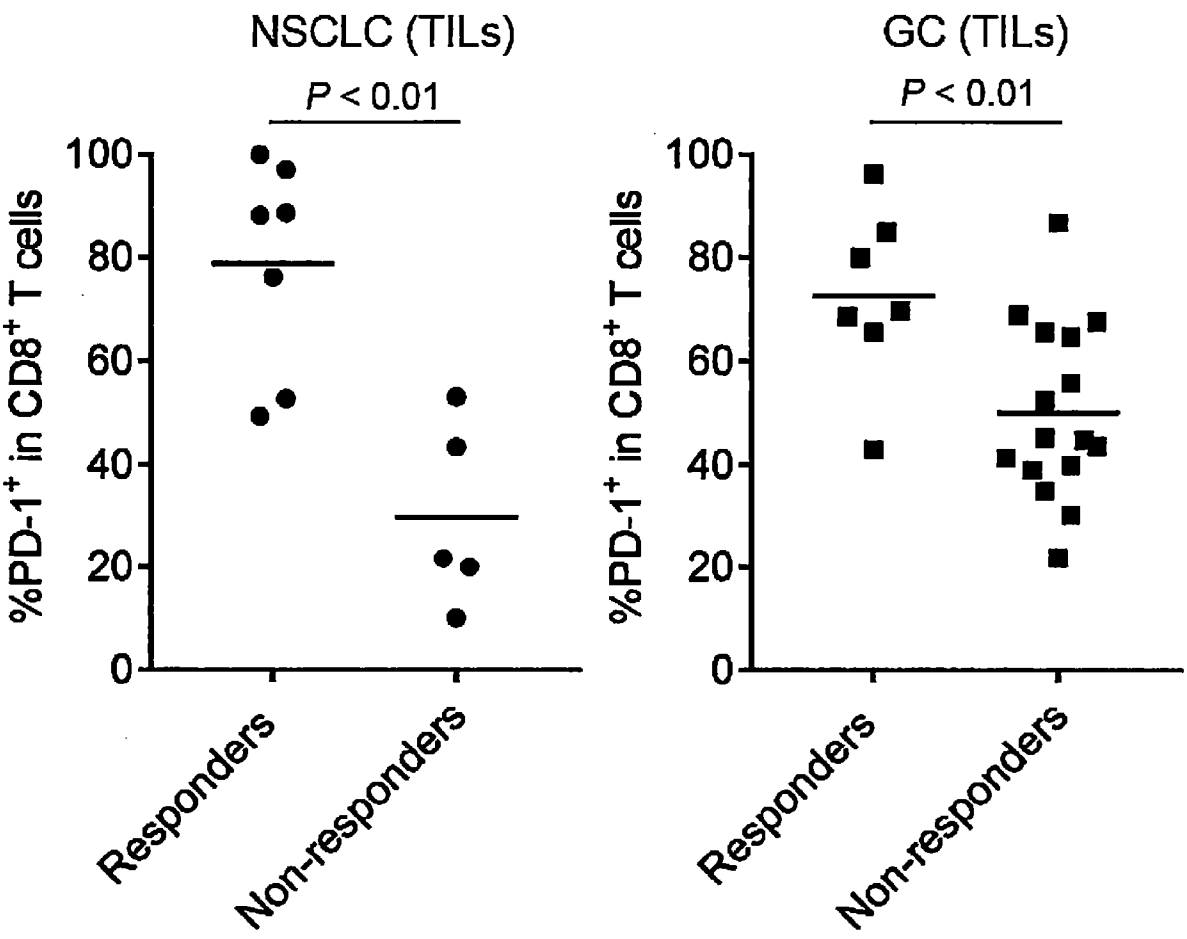
[図8]

図8



[図9]

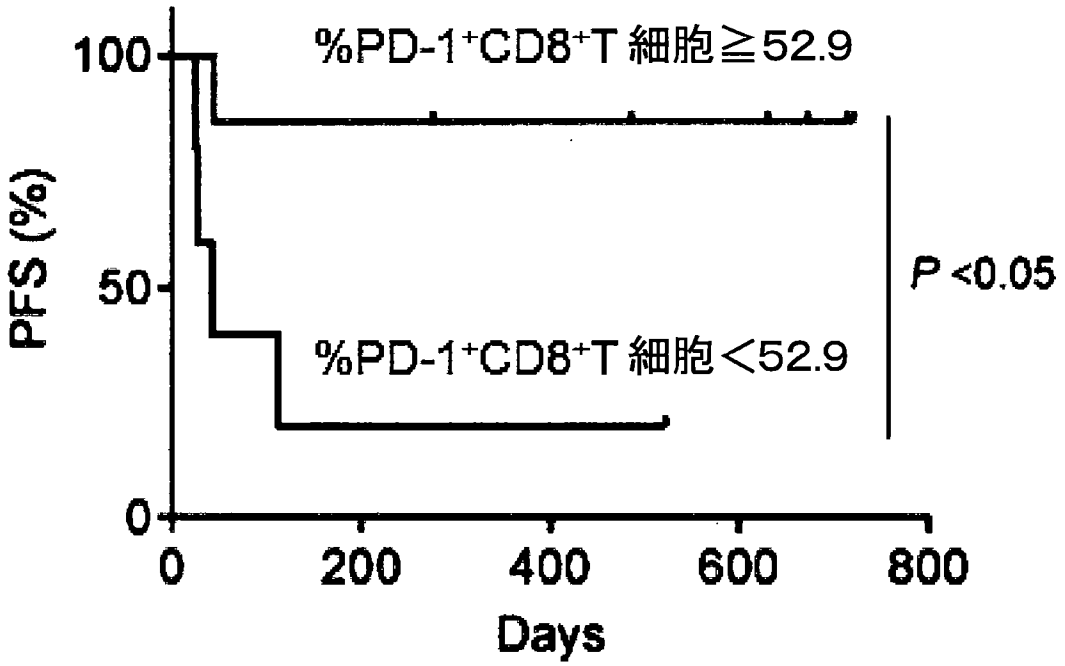
図9


NSCLC (TILs)
P < 0.01
%PD-1+ in CD8+ T cells
100
80
60
40
20
0
Responders
Non-responders
GC (TILs)
P < 0.01
%PD-1+ in CD8+ T cells
100
80
60
40
20
0
Responders
Non-responders

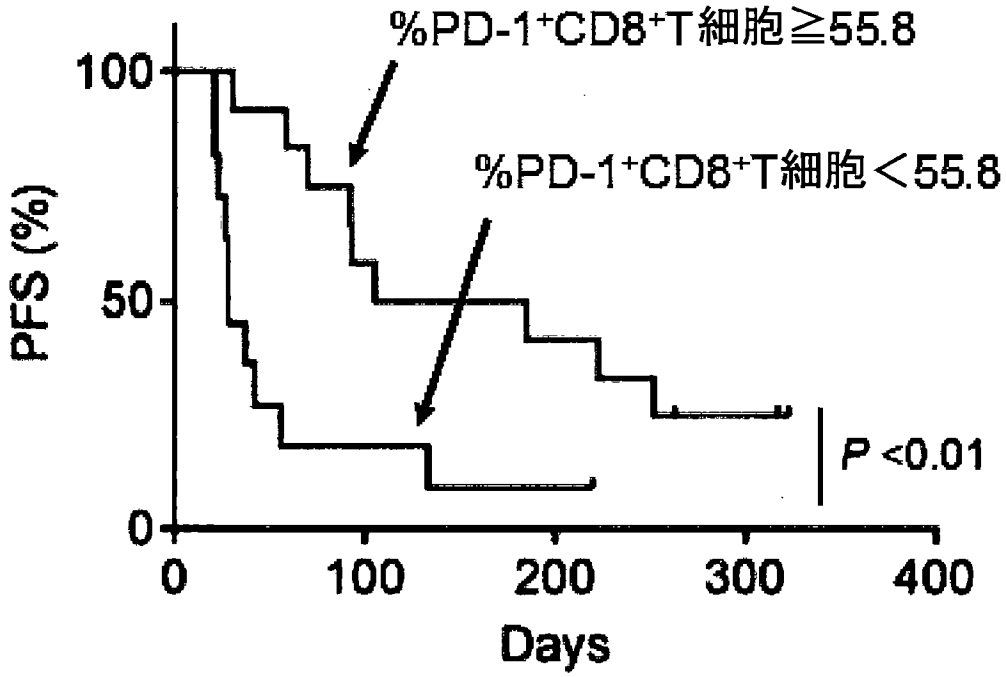
[図10]

図10

NSCLC

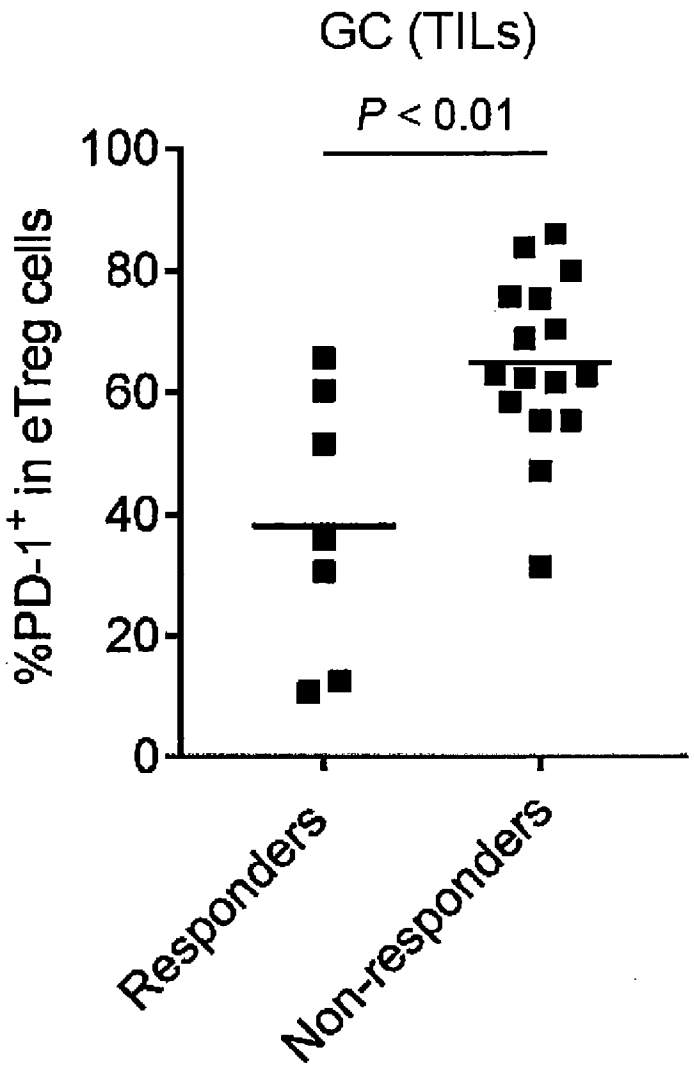


GC



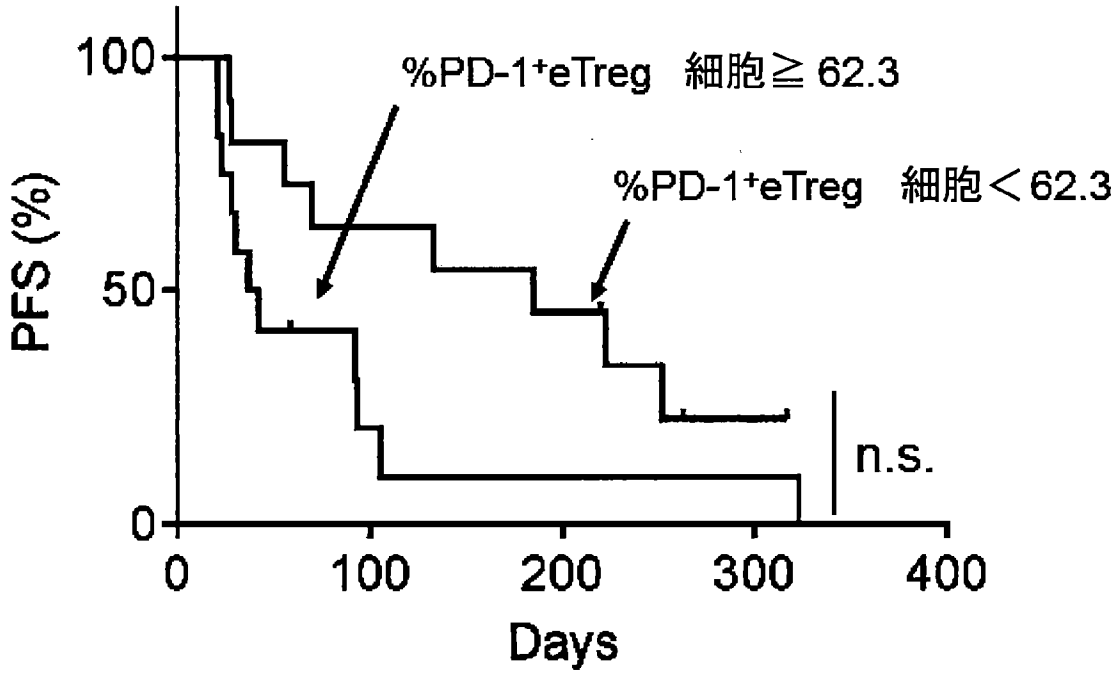
[図11]

図11


GC (TILs)
P < 0.01
%PD-1+ in eTreg cells
100
80
60
40
20
0
Responders
Non-responders

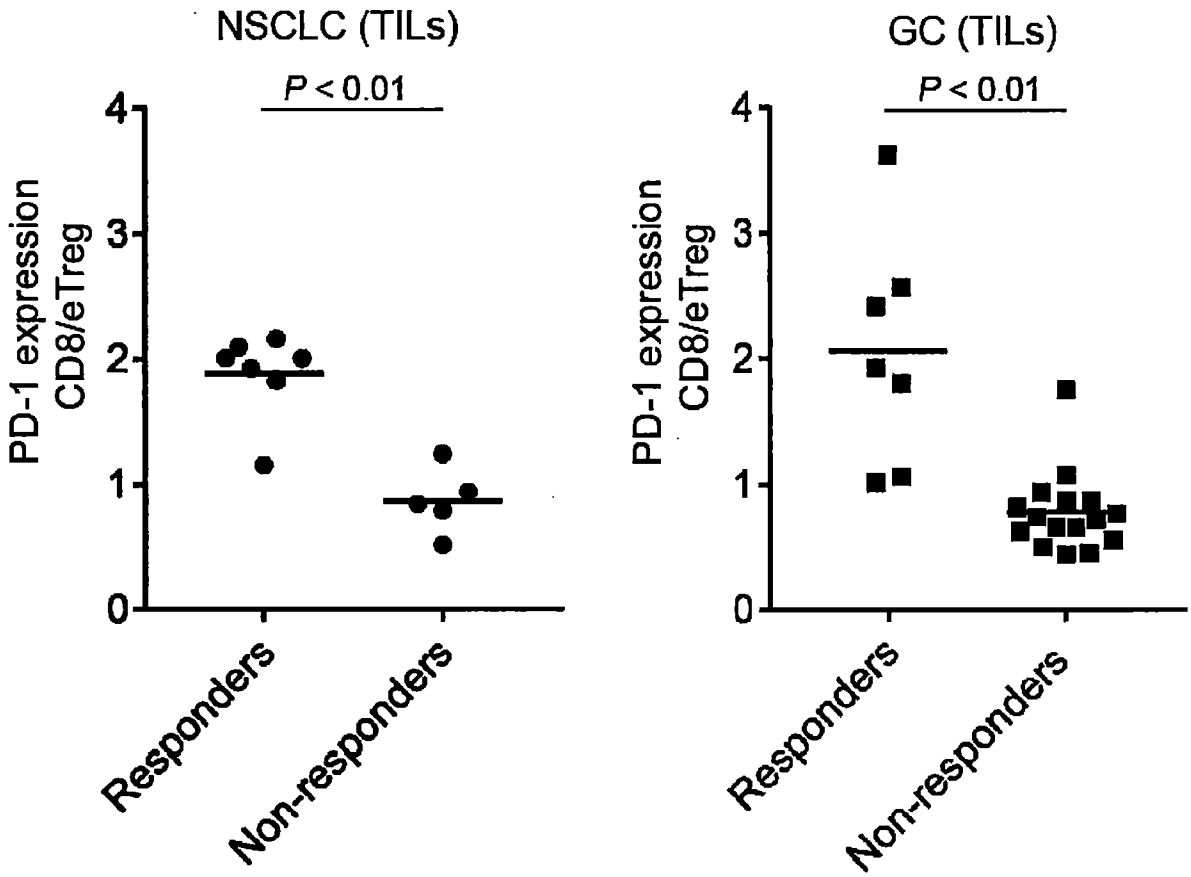
[図12]

図12


100
50
0
PFS (%)
%PD-1+eTreg 細胞≧62.3
%PD-1+eTreg 細胞＜62.3
n.s.
0
100
200
300
400
Days

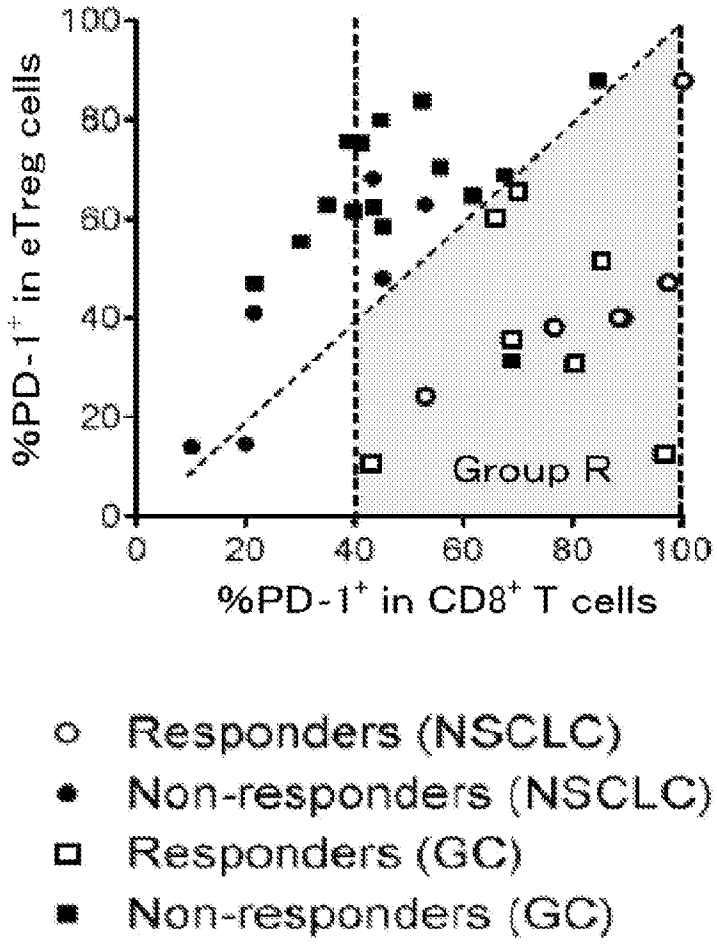
[図13]

図13


NSCLC (TILs)
P < 0.01
PD-1 expression
CD8/eTreg
4
3
2
1
0
Responders
Non-responders
GC (TILs)
P < 0.01
PD-1 expression
CD8/eTreg
4
3
2
1
0
Responders
Non-responders

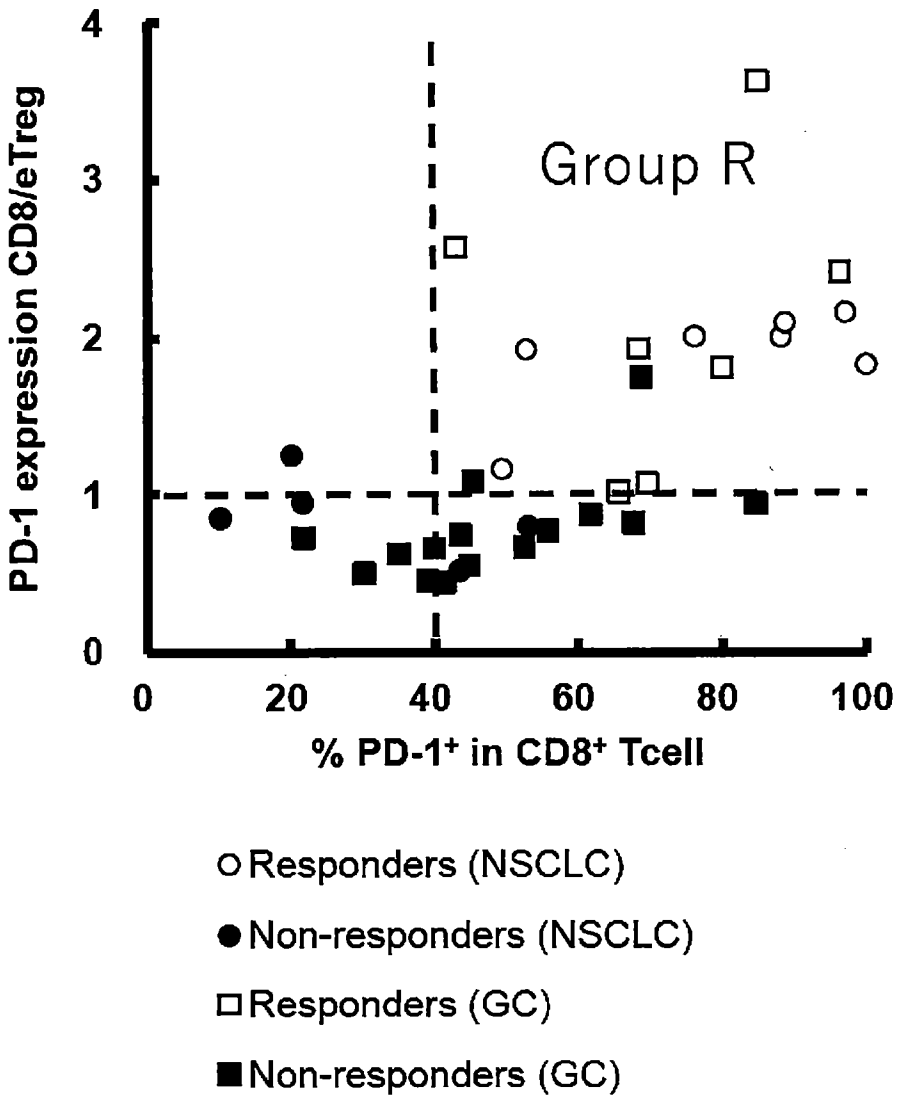
[図14]

図14


100
80
60
40
20
0
%PD-1+ in eTreg cells
Group R
0
20
40
60
80
100
%PD-1+ in CD8+ T cells
Responders (NSCLC)
Non-responders (NSCLC)
Responders (GC)
Non-responders (GC)

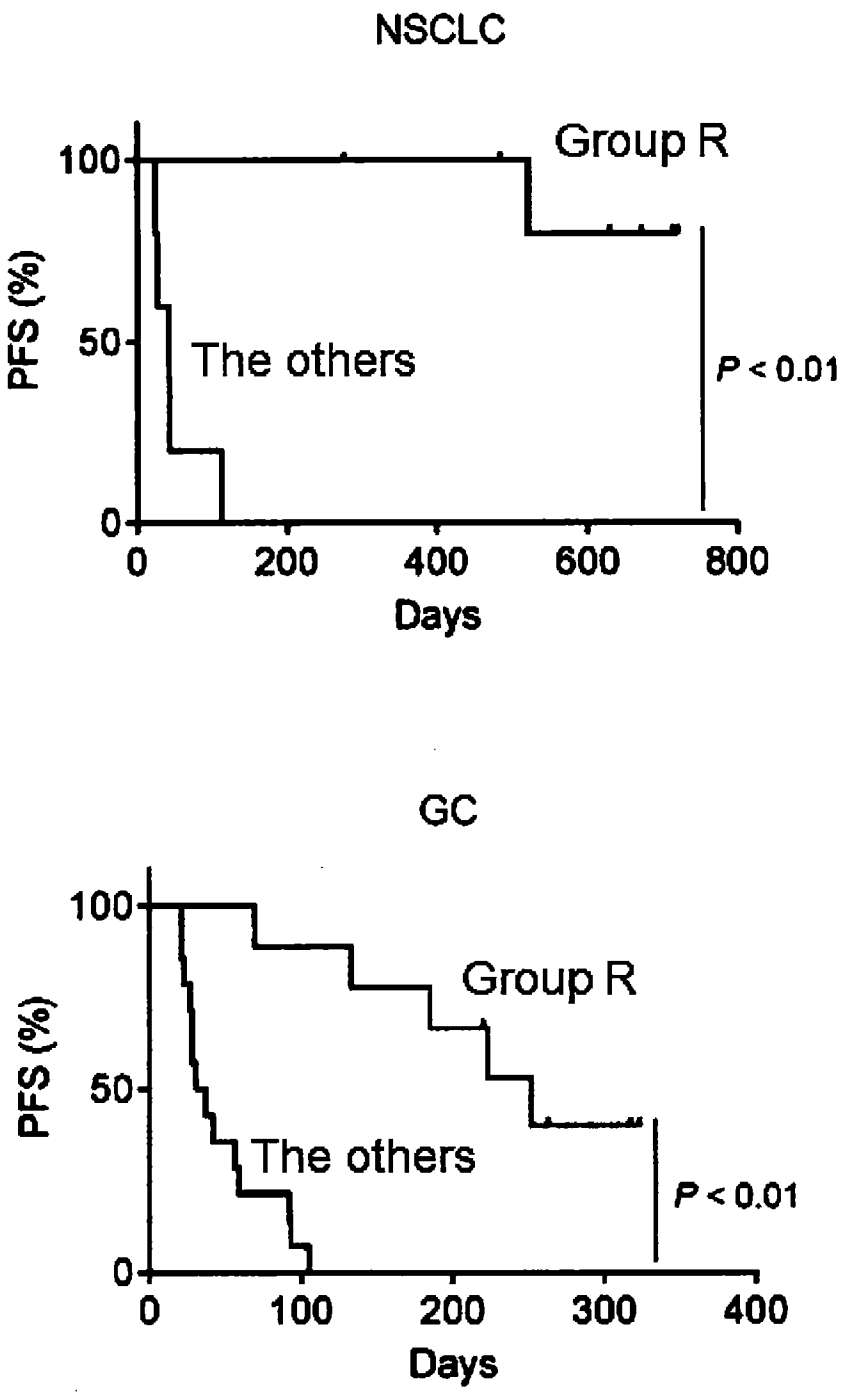
[図15]

図15


Group R
PD-1 expression CD8/eTreg
% PD-1+ in CD8+ Tcell
0
1
2
3
4
0
20
40
60
80
100
Responders (NSCLC)
Non-responders (NSCLC)
Responders (GC)
Non-responders (GC)

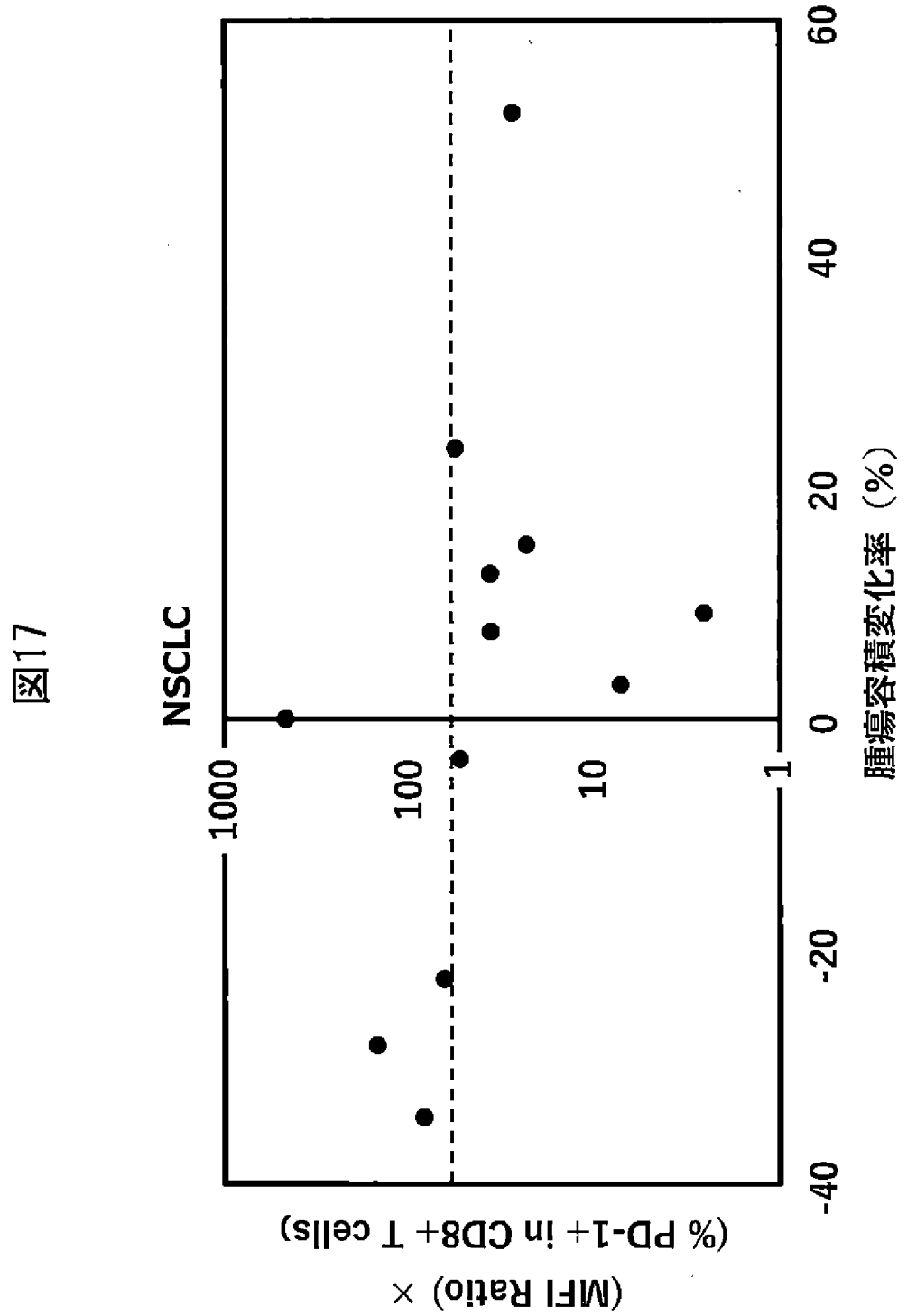
[図16]

図16


NSCLC
Group R
The others
P < 0.01
PFS (%)
100
50
0
0
200
400
600
800
Days
GC
Group R
The others
P < 0.01
PFS (%)
100
50
0
0
100
200
300
400
Days

[図17]

図17


NSCLC
1000
100
10
1
(MFI Ratio) ×
(% PD-1+ in CD8+ T cells)
60
40
20
0
-20
-40
腫瘍容積変化率（%）

[図18]

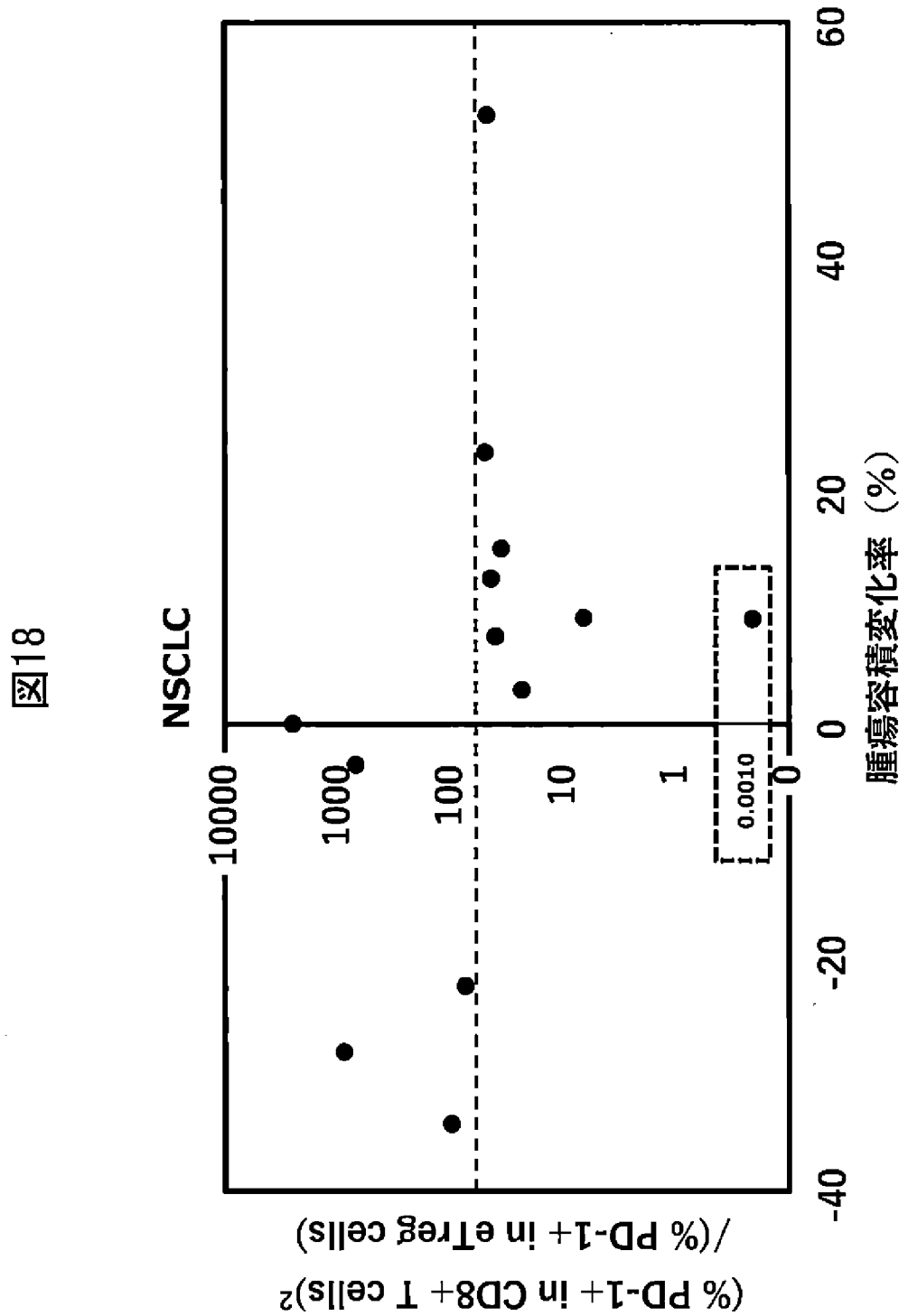
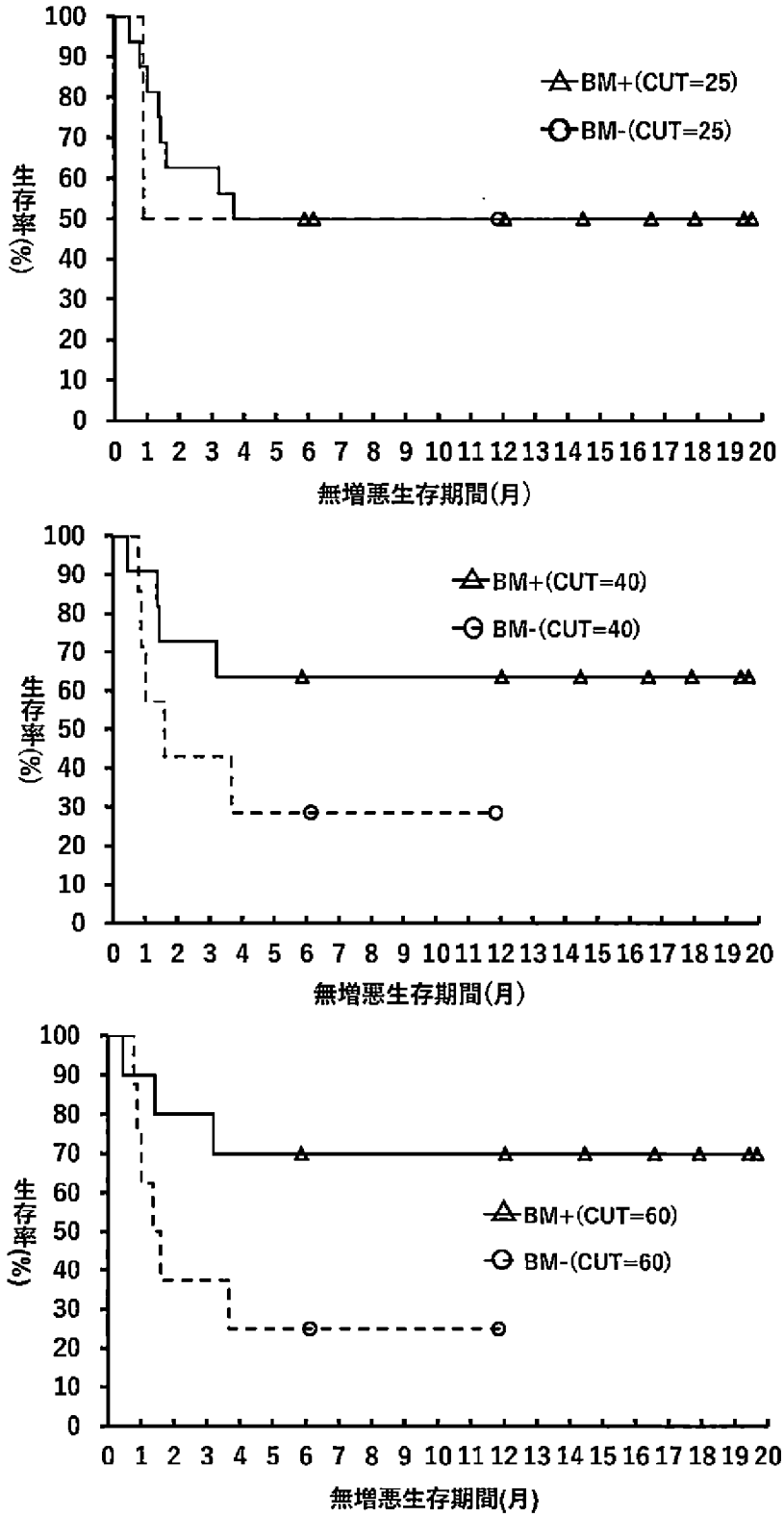

NSCLC
10000
1000
100
10
1
0.0010
0
60
40
20
0
-20
-40
腫瘍容積変化率（%）
(% PD-1+ in CD8+ T cells)²
/(% PD-1+ in eTreg cells)

図18

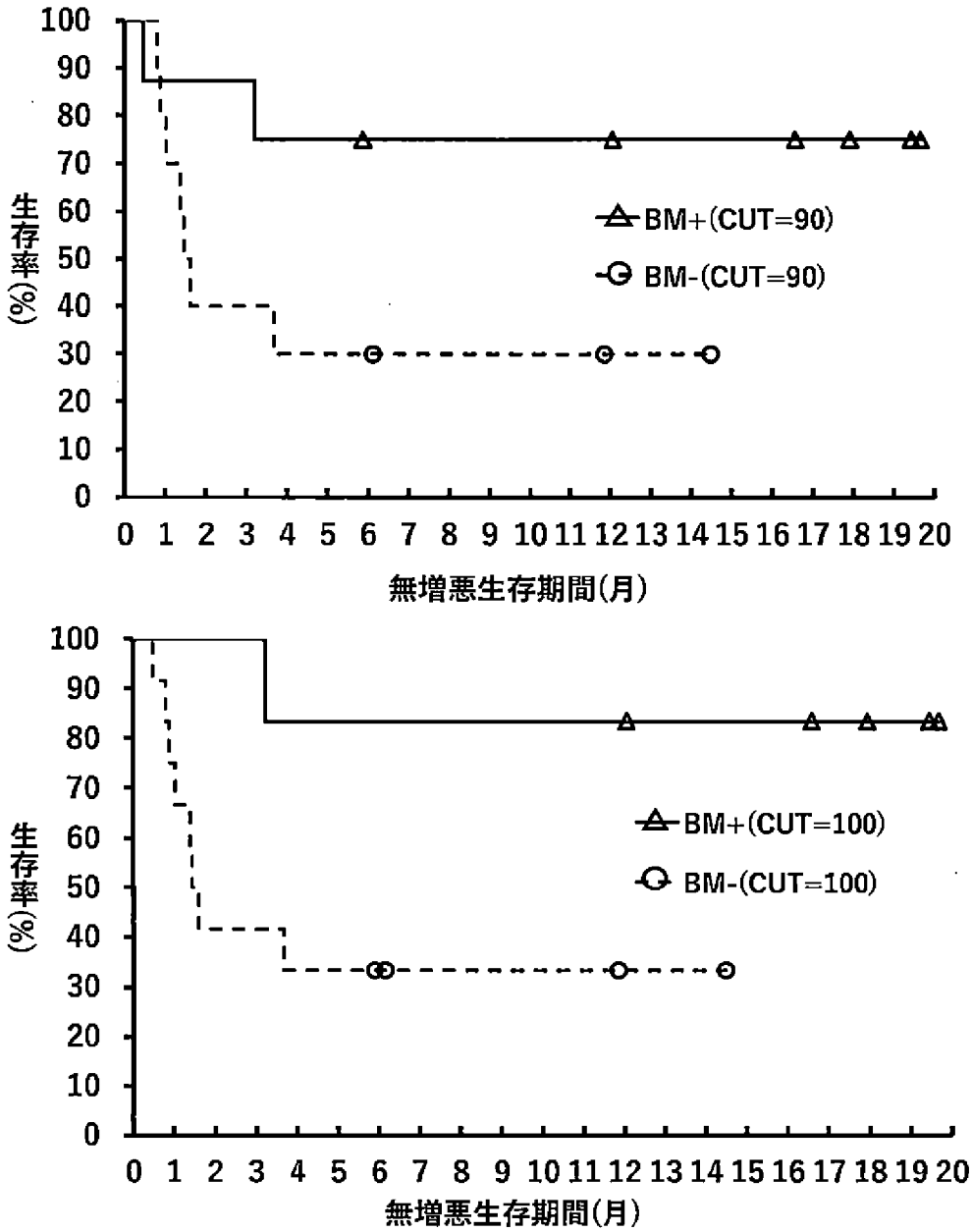
[図19]

図19


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率(%)
BM+(CUT=25)
BM-(CUT=25)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
無増悪生存期間(月)
BM+(CUT=40)
BM-(CUT=40)
無増悪生存期間(月)
BM+(CUT=60)
BM-(CUT=60)
無増悪生存期間(月)

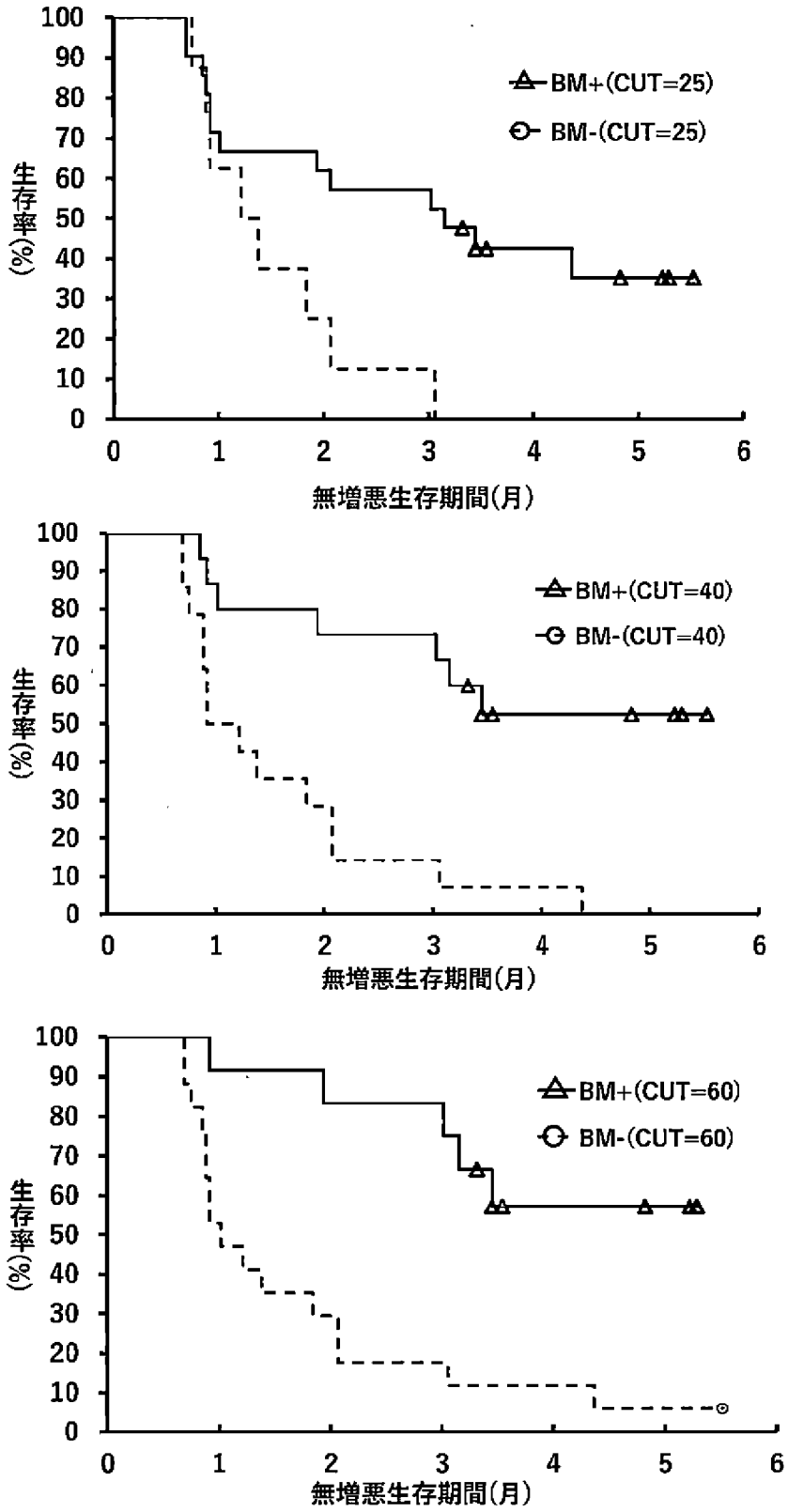
[図20]

図20


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率(%)
BM+(CUT=90)
BM-(CUT=90)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
無増悪生存期間(月)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率(%)
BM+(CUT=100)
BM-(CUT=100)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
無増悪生存期間(月)

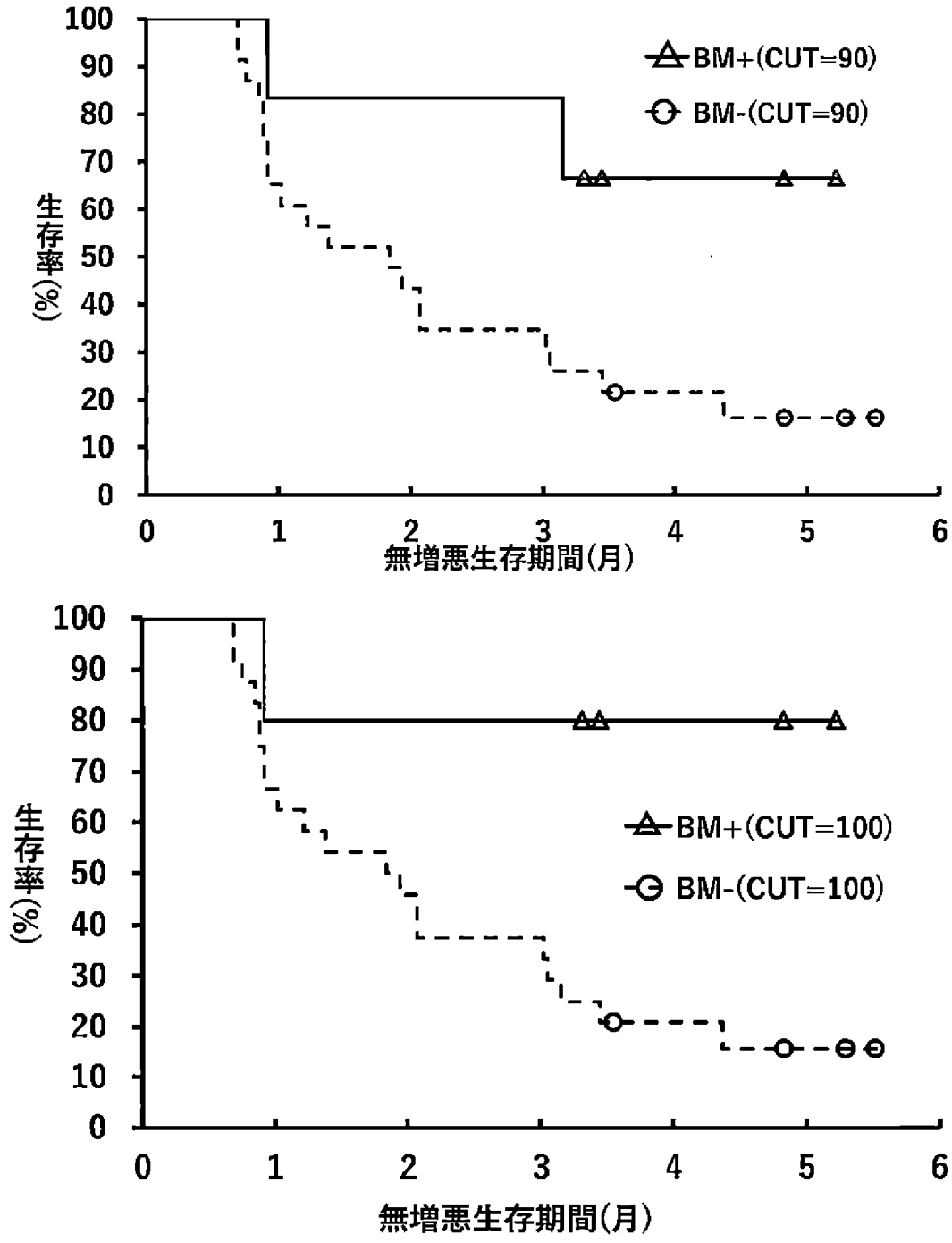
[図21]

図21


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率(%)
BM+(CUT=25)
BM-(CUT=25)
0
1
2
3
4
5
6
無増悪生存期間(月)
BM+(CUT=40)
BM-(CUT=40)
無増悪生存期間(月)
BM+(CUT=60)
BM-(CUT=60)
無増悪生存期間(月)

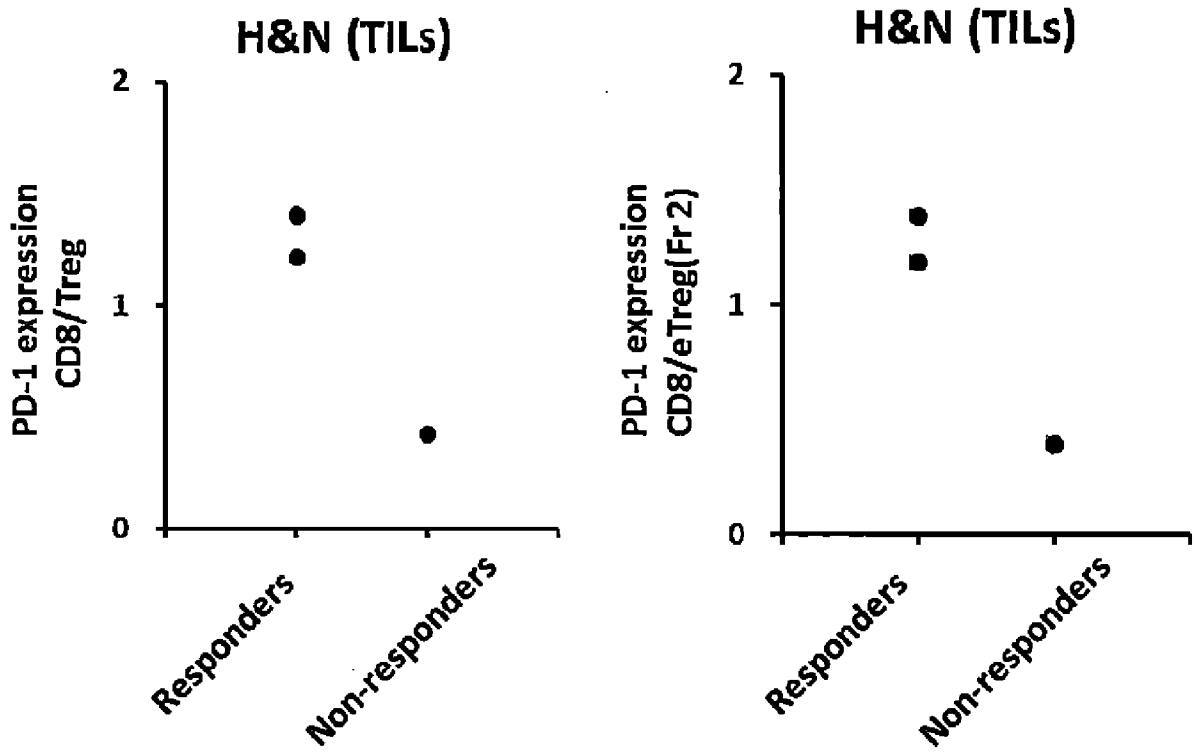
[図22]

図22


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
生存率(%)
0
1
2
3
4
5
6
無増悪生存期間(月)
BM+(CUT=90)
BM-(CUT=90)
BM+(CUT=100)
BM-(CUT=100)

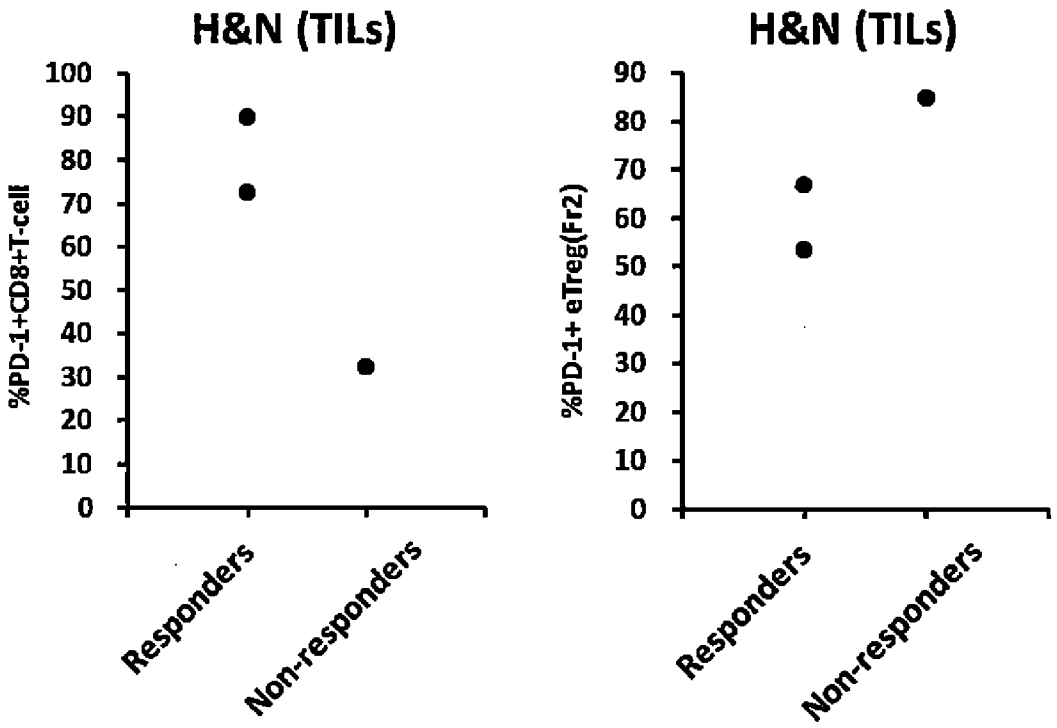
[図23]

図23


H&N (TILs)
PD-1 expression
CD8/Treg
2
1
0
Responders
Non-responders
H&N (TILs)
PD-1 expression
CD8/eTreg(Fr 2)
2
1
0
Responders
Non-responders

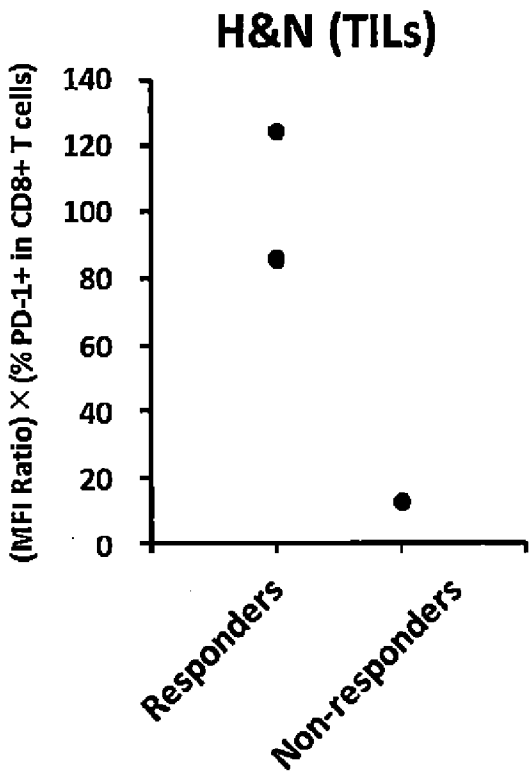
[図24]

図24


H&N (TILs)
%PD-1+CD8+T-cell
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Responders
Non-responders
H&N (TILs)
%PD-1+ eTreg(Fr2)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Responders
Non-responders

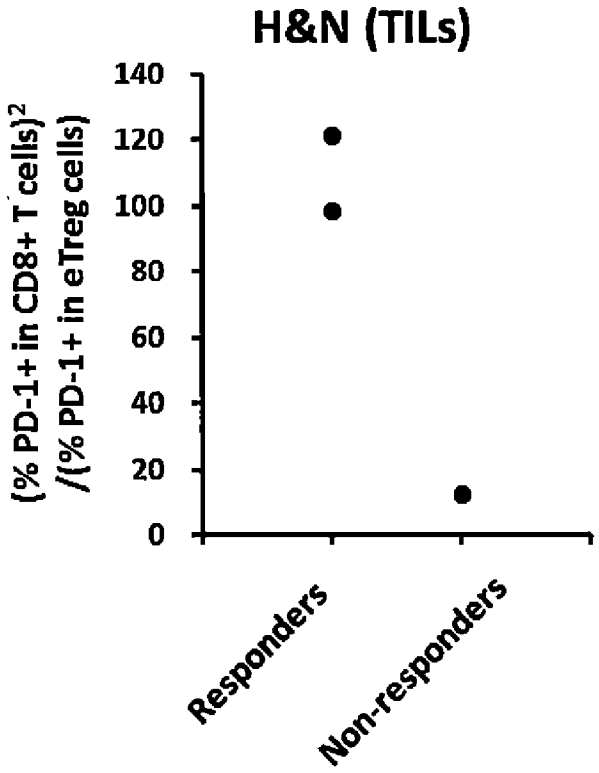
[図25]

図25


H&N (TILs)
(MFI Ratio) × (% PD-1+ in CD8+ T cells)
140
120
100
80
60
40
20
0
Responders
Non-responders

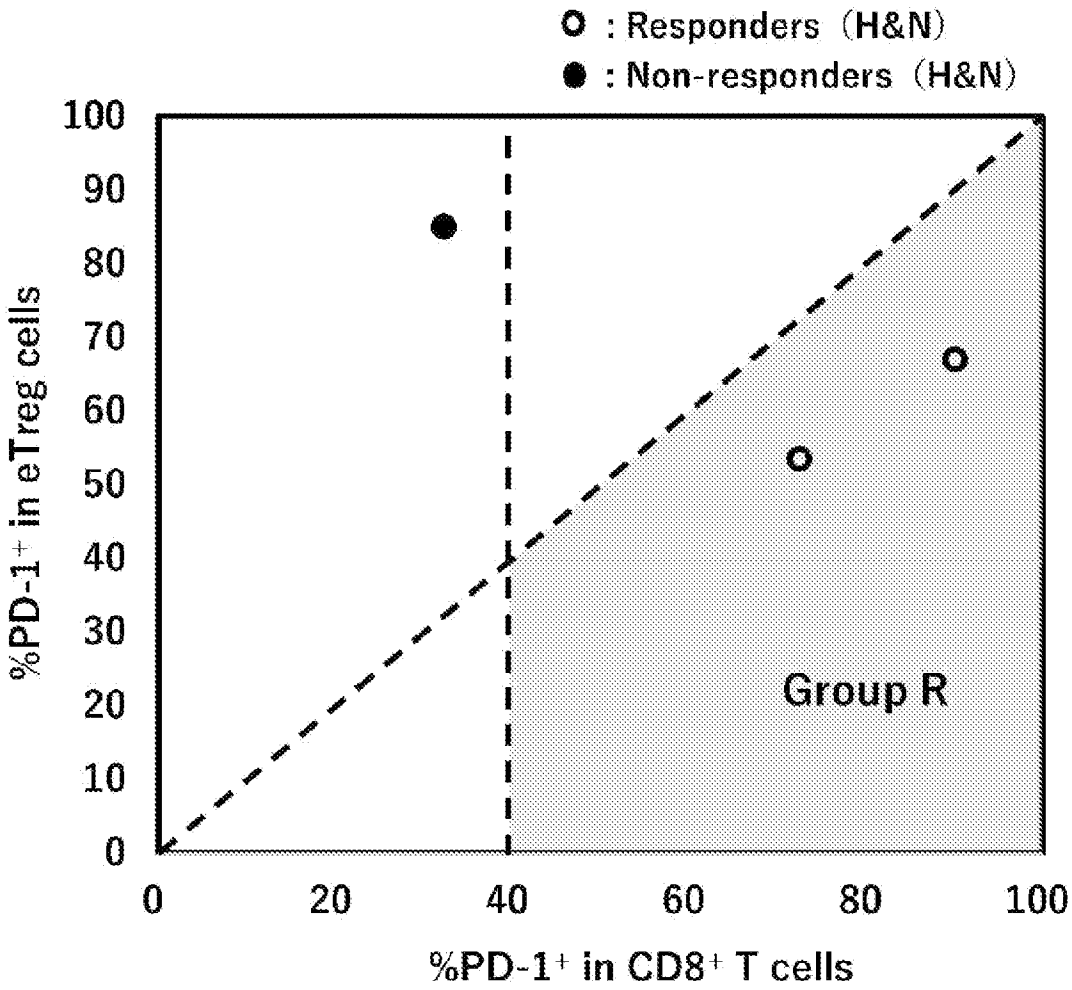
[図26]

図26


H&N (TILs)
(% PD-1+ in CD8+ T cells)²
/(% PD-1+ in eTreg cells)
140
120
100
80
60
40
20
0
Responders
Non-responders

[図27]

図27


○ : Responders (H&N)
● : Non-responders (H&N)
%PD-1+ in eTreg cells
%PD-1+ in CD8+ T cells
Group R
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
20
40
60
80
100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/021633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i
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)
Int.Cl. A61K45/00, A61K39/395, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, G01N33/48, G01N33/53

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	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN DE VEN R. et al., "High PD-1 expression on regulatory and effector I-cells in lung cancer draining lymph nodes", ERJ Open Res, 2017, vol. 3, Article ID 00110-2016, ISSN 2312-0541, abstract, discussion, etc.	1-52

☒ 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	Date of mailing of the international search report
27 June 2019 (27.06.2019)	16 July 2019 (16.07.2019)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/021633

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WU, S. P. et al., "Stromal PD-L1-Positive Regulatory T cells and PD-1-Positive CDS-Positive T cells Define the Response of Different Subsets of Non-Small Cell Lung Cancer to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy", J Thorac Oncol, April 2018, vol. 13, no. 4, pp. 521-32, ISSN 1556-0864, abstract, discussion, etc.	50-52
A	MCDERMOTT, D. F. et al., "Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study", J Clin Oncol, 2016, vol. 34, no. 8, p. 833-42, ISSN 0732-183X, abstract, fig. 3, discussion, etc.	1-52
A	CONCHA-BENAVENTE, F. et al., "Characterisation of Potential Predictive Biomarkers of Response to Nivolumab in Checkmate 141 in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)", Asia-Pac J Clin Oncol, 2017, vol. 13, no. S4, pp. 141, ISSN 1743-7555, column 210, entire text	1-52

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０２１６３３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i

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））

Int.Cl.　A61K45/00, A61K39/395, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, G01N33/48, G01N33/53

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	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９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), CAplus/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	VAN DE VEN R. et al., High PD-1 expression on regulatory and effector T-cells in lung cancer draining lymph nodes, ERJ Open Res, 2017, Vol.3, Article ID 00110-2016, ISSN 2312-0541, Abstract、Discussion、等	1-52

☑　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矛盾するものではなく、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	国際調査報告の発送日
２７．０６．２０１９	１６．０７．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｕ　４１４６
伊藤　基章
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

C（続き）．　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	WU, S.P. et al., Stromal PD-L1-Positive Regulatory T cells and PD-1-Positive CD8-Positive T cells Define the Response of Different Subsets of Non-Small Cell Lung Cancer to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy, J Thorac Oncol, 2018.04, Vol.13, No.4, p.521-32, ISSN 1556-0864, Abstract、Discussion、等	50-52
A	MCDERMOTT, D.F. et al., Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study, J Clin Oncol, 2016, Vol.34, No.8, p.833-42, ISSN 0732-183X, Abstract、Fig.3、Discussion、等	1-52
A	CONCHA-BENAVENTE, F. et al., Characterisation of Potential Predictive Biomarkers of Response to Nivolumab in Checkmate 141 in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN), Asia-Pac J Clin Oncol, 2017, Vol.13, No.S4, p.141, ISSN 1743-7555, 210欄、全文	1-52