

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（以下、「本発明の患者特定方法」と略記することがある。）ならびにそれに基づく処方の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] 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、本発明にかかる少なくとも二つの項目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

[0005] 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

[0006] 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の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

[0007] 本発明の発明者らは鋭意検討した結果、本明細書に記載する評価項目やそれらの各二組の組合せにより規定される特定の条件が、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CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0008] [数1]

$$Y_1 \geq a_{1-1} \times X_1 + Y_{1-1}$$

[0009] [式中、Y₁は当該CD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合(%)を表し、a₁₋₁は約-637の数値を表し、X₁は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現の平均蛍光強度(Mean Fluorescence Intensity (以下、MFIと略記する。))に対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、Y₁₋₁は約784～約914の任意の数値を表す。]で表される条件、または(2)(i)以下の数式：

[0010]

[数2]

$$Y_1 \leq a_{1-2} \times X_1 + Y_{1-2}$$

[0011] [式中、 Y_{1-2} は約39.0～約50.9の任意の数値を表し、 a_{1-2} は約-24.0の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] および (i i) 以下の数式：

[0012] [数3]

$$Y_1 \leq a_{1-3} \times X_1 + Y_{1-3}$$

[0013] [式中、 a_{1-3} は約666の数値を表し、 Y_{1-3} は約-652～約-522の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される二つの条件を満たす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（ここでの（1）ならびに（2）の（i）および（2）の（i i）の式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー1」と略記することがある。また、本明細書において、本発明の「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」を総称して「本発明の治療剤等」と略記することがある。）。

[2] Y_{1-1} が、約853～約914の任意の数値を表す、前項[1]記載の剤。

[3] Y_{1-2} が、約39.0～約44.6の任意の数値を表す、前項[1]または[2]記載の剤。

[4] Y_{1-3} が、約-652～約-591の任意の数値を表す、前項[1]～[3]の何れか一項記載の剤。

[5] Y_{1-1} が、約784～約853の任意の数値を表す、前項[1]、[3]または[4]記載の剤。

[6] Y_{1-2} が、約44.6～約50.9の任意の数値を表す、前項[1]、[2]、[4]または[5]記載の剤。

[7] Y_{1-3} が、約-591～約-522の任意の数値を表す、前項[1]～[3]、[5]および[6]の何れか一項記載の剤。

[8] Y_{1-1} が、約853である、前項[1]、[3]、[4]、[6]または[

7] 記載の剤。

[9] Y_{1-2} が、約44.6である、前項[1]、[2]、[4]、[5]、[7]
または[8] 記載の剤。

[10] Y_{1-3} が、約-591である、前項[1]～[3]、[5]、[6]、[8]
および[9] の何れか一項記載の剤。

[11] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T
細胞が、(1) 以下の数式：

[0014] [数4]

$$Y_1 \geq -637 \times X_1 + 853$$

[0015] [式中、すべての記号は前項[1]と同じ意味を表す。] で表される条件、
または(2) (i) 以下の数式：

[0016] [数5]

$$Y_1 \leq -240 \times X_1 + 44.6$$

[0017] [式中、すべての記号は前項[1]と同じ意味を表す。] および(ii) 以
下の数式：

[0018] [数6]

$$Y_1 \leq 666 \times X_1 - 591$$

[0019] [式中、すべての記号は前項[1]と同じ意味を表す。] で表される二つの
条件を満たす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。

[12] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. III)およ
びCD8⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0020] [数7]

$$Y_2 \geq a_{2-1} \times X_2 + Y_{2-1}$$

[0021] [式中、 Y_2 は当該Treg細胞(Fr. III)におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 a_{2-1} は約0.765の数値を表し、 X_2 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{2-1} は約50.6～約59.2の任意の数値を表す。] で表される条件、または(2)以下の数式：

[0022] [数8]

$$Y_2 \leq a_{2-2} \times X_2 + Y_{2-2}$$

[0023] [式中、 a_{2-2} は約1.56の数値を表し、 Y_{2-2} は約-44.1～約-14.5の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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（ここでの(1)および(2)の式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー2」と略記することがある。）。

[13] Y_{2-1} が、約54.1～約59.2の任意の数値を表す、前項[12]記載の剤。

[14] Y_{2-2} が、約-44.1～約-26.6の任意の数値を表す、前項[12]または[13]記載の剤。

[15] Y_{2-1} が、約50.6～約54.1の任意の数値を表す、前項[12]または[14]記載の剤。

[16] Y_{2-2} が、約-26.6～約-14.5の任意の数値を表す、前項[12]、[13]または[15]記載の剤。

[17] Y_{2-1} が、約54.1である、前項[12]、[14]または[16]記載の剤。

[18] Y_{2-2} が、約-26.6である、前項[12]、[13]、[15]または[17]記載の剤。

[19] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0024]

[数9]

$$Y_2 \geq 0.765 \times X_2 + 54.1$$

[0025] [式中、すべての記号は前項 [12] と同じ意味を表す。] で表される条件、または (2) 以下の数式：

[0026] [数10]

$$Y_2 \leq 1.56 \times X_2 - 26.6$$

[0027] [式中、すべての記号は前項 [12] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、(1) (i) 以下の数式：

[0028] [数11]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0029] [式中、Y₃は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞数を表し、a₃₋₁は約-1.59の数値を表し、X₃は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、Y₃₋₁は約4.09～約4.89の任意の数値を表す。] もしくは (i) 以下の数式：

[0030] [数12]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0031] [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件、または (2) (i) 以下の数式：

[0032] [数13]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0033] [式中、 a_{3-2} は約-9.05の数値を表し、 Y_{3-2} は約10.7～約13.3の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] もしくは (i i) 以下の数式

:

[0034] [数14]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0035] [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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（ここでの（1）および（2）の式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー3」と略記することがある。）。

[2 1] Y_{3-1} が、約4.42～約4.89の任意の数値を表す、前項[2 0]記載の剤。

[2 2] Y_{3-2} が、約11.7～約13.3の任意の数値を表す、前項[2 0]または[2 1]記載の剤。

[2 3] Y_{3-1} が、約4.09～約4.42の任意の数値を表す、前項[2 0]または[2 2]記載の剤。

[2 4] Y_{3-2} が、約10.7～約11.7の任意の数値を表す、前項[2 0]、[2 1]または[2 3]記載の剤。

[2 5] Y_{3-1} が、約4.42である、前項[2 0]、[2 2]または[2 4]記載の剤。

[2 6] Y_{3-2} が、約11.7である、前項[2 0]、[2 1]、[2 3]または[2 5]記載の剤。

[2 7] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、（1）（i）以下の数式：

[0036] [数15]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq -1.59 \times X_3 + 4.42$$

[0037] [式中、すべての記号は前項[2 0]と同じ意味を表す。] もしくは (i i

) 以下の数式 :

[0038] [数16]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq -1.59 \times X_3 + 4.42$$

[0039] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] で表される条件、または

(2) (i) 以下の数式 :

[0040] [数17]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq -9.05 \times X_3 + 11.7$$

[0041] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] もしくは (ii) 以下の数式 :

[0042] [数18]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq -9.05 \times X_3 + 11.7$$

[0043] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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。

[28] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、(1) 以下の数式 :

[0044] [数19]

$$Y_4 \geq a_{4-1} \times X_4 + Y_{4-1}$$

[0045] [式中、 Y_4 は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、 a_{4-1} は約-0.00273の数値を表し、 X_4 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{4-1} は約0.905~1.46の任意の数値を表す。] で表される条件、または(2) 以下の数式 :

[0046]

[数20]

$$Y_4 \geq a_{4-2} \times X_4 + Y_{4-2}$$

[0047] [式中、 a_{4-2} は約-0.0294の数値を表し、 Y_{4-2} は約2.18～約3.31の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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（ここでの（１）および（２）の式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー４」と略記することがある。）。

[29] Y_{4-1} が、約1.18～約1.46の任意の数値を表す、前項[28]記載の剤。

[30] Y_{4-2} が、約2.74～約3.31の任意の数値を表す、前項[28]または[29]記載の剤。

[31] Y_{4-1} が、約0.905～約1.18の任意の数値を表す、前項[28]または[30]記載の剤。

[32] Y_{4-2} が、約2.18～約2.74の任意の数値を表す、前項[28]、[29]または[31]記載の剤。

[33] Y_{4-1} が、約1.18である、前項[28]、[30]または[32]記載の剤。

[34] Y_{4-2} が、約2.74である、前項[28]、[29]、[31]または[33]記載の剤。

[35] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、（１）以下の数式：

[0048] [数21]

$$Y_4 \geq -0.00273 \times X_4 + 1.18$$

[0049] [式中、すべての記号は前項[28]と同じ意味を表す。] で表される条件、または（２）以下の数式：

[0050]

[数22]

$$Y_4 \geq -0.0294 \times X_4 + 2.74$$

[0051] [式中、すべての記号は前項[28]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす当該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。

[36] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0052] [数23]

$$Y_5 \geq a_5 \times X_5 + Y_{5-1}$$

[0053] [式中、Y₅は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、a₅は約2.34の数値を表し、X₅は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、Y₅₋₁は約-117～約131の任意の数値を表す。]で表される条件を満たす当該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(ここでの上記式において表される条件を、以下、「バイオマーカー5」と略記することがある。)。

[37] Y₅₋₁が、約-117～約-54.4の任意の数値を表す、前項[36]記載の剤。

[38] Y₅₋₁が、約-54.4～約131の任意の数値を表す、前項[36]記載の剤。

[39] Y₅₋₁が、約-54.4である、前項[36]記載の剤。

[40] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0054] [数24]

$$Y_5 \geq 2.34 \times X_5 - 54.4$$

[0055] [式中、すべての記号は前項 [36] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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。

[41] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0056] [数25]

$$Y_6 \cong a_{6-1} \times X_6 + Y_{6-1}$$

[0057] [式中、 Y_6 は当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 a_{6-1} は約1.69の数値を表し、 X_6 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{6-1} は約21.4～約44.1の任意の数値を表す。] で表される条件、または(2)以下の数式：

[0058] [数26]

$$Y_6 \cong a_{6-2} \times X_6 + Y_{6-2}$$

[0059] [式中、 a_{6-2} は約1.78の数値を表し、 Y_{6-2} は約-80.6～約-21.0の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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(ここでの(1)および(2)の式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー6」と略記することがある。)

[42] Y_{6-1} が、約31.8～約44.1の任意の数値を表す、前項[41]記載の剤。

[43] Y_{6-2} が、約-80.6～約-48.2の任意の数値を表す、前項[41]または[42]記載の剤。

[44] Y_{6-1} が、約21.4～約31.8の任意の数値を表す、前項[41]または[43]記載の剤。

[45] Y_{6-2} が、約-48.2～約-21.0の任意の数値を表す、前項[41]、[

4 2] または [4 4] 記載の剤。

[4 6] Y_{6-1} が、約31.8である、前項 [4 1]、[4 3] または [4 5] 記載の剤。

[4 7] Y_{6-2} が、約-48.2である、前項 [4 1]、[4 2]、[4 4] または [4 6] 記載の剤。

[4 8] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0060] [数27]

$$Y_6 \geq 1.69 \times X_6 + 31.8$$

[0061] [式中、すべての記号は前項 [4 1] と同じ意味を表す。] で表される条件、または (2) 以下の数式：

[0062] [数28]

$$Y_6 \leq 1.78 \times X_6 - 48.2$$

[0063] [式中、すべての記号は前項 [4 1] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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。

[4 9] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0064] [数29]

$$Y_7 \leq a_{7-1} \times X_7 + Y_{7-1}$$

[0065] [式中、 Y_7 は当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 a_{7-1} は約0.227の数値を表し、 X_7 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{7-1} は約-13.9～4.03の任意の数値を表す。] で表される条件、または (2) 以下の数式：

[0066]

[数30]

$$Y_7 \leq a_{7-2} \times X_7 + Y_{7-2}$$

[0067] [式中、 a_{7-2} は約3.32の数値を表し、 Y_{7-2} は約-199～58.2の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす当該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（ここでの（１）および（２）の式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー７」と略記することがある。）。

[50] Y_{7-1} が、約-13.9～約-6.56の任意の数値を表す、前項[49]記載の剤。

[51] Y_{7-2} が、約-199～約-93.5の任意の数値を表す、前項[49]または[50]記載の剤。

[52] Y_{7-1} が、約-6.56～約4.03の任意の数値を表す、前項[49]または[51]記載の剤。

[53] Y_{7-2} が、約-93.5～約58.2の任意の数値を表す、前項[49]、[50]または[52]記載の剤。

[54] Y_{7-1} が、約-6.56である、前項[49]、[51]または[53]記載の剤。

[55] Y_{7-2} が、約-93.5である、前項[49]、[50]、[52]または[54]記載の剤。

[56] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、（１）以下の数式：

[0068] [数31]

$$Y_7 \leq 0.227 \times X_7 - 6.56$$

[0069] [式中、すべての記号は前項[49]と同じ意味を表す。] で表される条件、または（２）以下の数式：

[0070]

[数32]

$$Y_7 \leq 3.32 \times X_7 - 93.5$$

[0071] [式中、すべての記号は前項[49]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす当該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] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD3⁺細胞、Treg細胞(Fr. II)およびCD4⁺T細胞が、以下の数式：

[0072] [数33]

$$a_{8-1} \times X_8 + Y_{8-1} \leq Y_8 \leq a_{8-2} \times X_8 + Y_{8-2}$$

[0073] [式中、 Y_8 は当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、 a_{8-1} は約-0.00338の数値を表し、 X_8 は当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{8-1} は約0.939～約1.37の任意の数値を表し、 a_{8-2} は約0.270の数値を表し、 Y_{8-2} は約-6.98～約-0.654の任意の数値を表す。]で表される条件を満たす当該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(ここでの上記式において表される条件の組合せを、以下、「バイオマーカー8」と略記することがある。)。

[58] Y_{8-1} が、約1.17～約1.37の任意の数値を表す、前項[57]記載の剤。

[59] Y_{8-2} が、約-6.98～約-4.10の任意の数値を表す、前項[57]または[58]記載の剤。

[60] Y_{8-1} が、約0.939～約1.17の任意の数値を表す、前項[57]または[59]記載の剤。

[61] Y_{8-2} が、約-4.10～約-0.654の任意の数値を表す、前項[57]、[58]または[60]記載の剤。

[62] Y_{8-1} が、約1.17である、前項[57]、[59]または[61]記載の剤。

[63] Y_{8-2} が、約-4.10である、前項[57]、[58]、[60]または[62]記載の剤。

[64] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD3⁺細胞、Treg細胞(Fr. II)およびCD4⁺T細胞が、以下の数式：

[0074] [数34]

$$-0.00338 \times X_8 + 1.17 \leq Y_8 \leq 0.270 \times X_8 - 4.10$$

[0075] [式中、すべての記号は前項[57]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす当該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。

[65] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0076] [数35]

$$Y_{9-1} - Y_{9-2} \leq a_9$$

[0077] [式中、 Y_{9-1} は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを表し、 Y_{9-2} は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを表し、 a_9 は約-716～約166の任意の数値を表す。]で表される条件を満たす当該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（ここで上記式において表される条件を、以下、「バイオマーカー9」と略記することがある。）。

[66] a_9 が約-462～約166の任意の数値を表す、前項[65]記載の剤。

[67] a_9 が約-716～約-3.96の任意の数値を表す、前項[65]記載の剤。

[68] a_9 が約-462～約-3.96の任意の数値を表す、前項[65]記載の剤。

。

[6 9] a_9 が約-208である、前項 [6 5] 記載の剤。

[7 0] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0078] [数36]

$$Y_{10-1} - Y_{10-2} \leq a_{10}$$

[0079] [式中、 Y_{10-1} は当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIを表し、 Y_{10-2} は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを表し、 a_{10} は約-842～約133の任意の数値を表す。] で表される条件を満たす当該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（ここで上記式において表される条件を、以下、「バイオマーカー 1 0」と略記することがある。）。

[7 1] a_{10} が約-505～約133の任意の数値を表す、前項 [7 0] 記載の剤。

[7 2] a_{10} が約-842～約-2.40の任意の数値を表す、前項 [7 0] 記載の剤

。

[7 3] a_{10} が約-505～約-2.40の任意の数値を表す、前項 [7 0] 記載の剤

。

[7 4] a_{10} が約-131である、前項 [7 0] 記載の剤。

[7 5] 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] ～ [7 4] の何れか一項記載の剤。

[7 6] 当該抗PD-1抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Gentiumab、Sintilimab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplu

limab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106またはCX-188である、前項〔75〕記載の剤。

〔77〕 当該抗PD-L1抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Manelimumab、Pacmilimab、Envafolimab、Cosibelimab、BMS-936559、STI-1014、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502またはJS003である、前項〔75〕記載の剤。

〔78〕 当該抗CTLA-4抗体が、Ipilimumab、Zalifrelimab、NurulimabまたはTremelimumabである、前項〔75〕記載の剤。

〔79〕 当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである、前項〔1〕～〔78〕の何れか一項記載の剤。

〔80〕 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（結腸・直腸癌）（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。）陽性結腸・直腸癌）、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、膀胱癌、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）、陰嚢癌、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[79]記載の剤。

[81] 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[79]記載の剤。

[82] 当該悪性腫瘍が、非小細胞肺癌または胃癌である、前項[79]記載の剤。

[83] 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]～[79]の何れか一項記載の剤。

[84] 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]～[83]の何れか一項記載の剤。

[85] 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]～[84]の何れか一項記載の剤。

[86] 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]～[83]の何れか一項記載の剤。

[87] 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]～[86]の何れか一項記載の剤。

[88] 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〕～〔８７〕の何れか一項記載の剤。

〔８９〕 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〕～〔８８〕の何れか一項記載の剤。

〔９０〕 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〕～〔８８〕の何れか一項記載の剤。

〔９１〕 当該悪性腫瘍が、MSI-Hおよび／またはdMMRを有する、前項〔１〕～〔９０〕の何れか一項記載の剤。

〔９２〕 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〕～〔９０〕の何れか一項記載の剤。

〔９３〕 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〔８０〕～〔９２〕の何れか一項記載の剤。

〔９４〕 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〔８０〕～〔９２〕の何れか一項記載の剤。

〔９５〕 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〔８０〕～〔９４〕の何れか一項記載の剤。

〔９６〕 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〔８０〕～〔９４〕の何れか一項記載の剤。

〔９７〕 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〕～〔９６〕の何れか一項記載の剤。

〔９８〕 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〕～〔９６〕の何れか一項記載の剤。

〔９９〕 さらに、他の抗悪性腫瘍薬と併用される、前項〔１〕～〔９８〕

の何れか一項記載の剤。

[100] 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[84]～[86]および[99]の何れか一効果記載の剤。

[101] 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]～[100]の何れか一項記載の剤。

[102] 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]～[101]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CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0080] [数37]

$$Y_1 \geq a_{1-1} \times X_1 + Y_{1-1}$$

[0081] [式中、すべての記号は前項[1]と同じ意味を表す。]で表される条件、または(2)(i)以下の数式：

[0082] [数38]

$$Y_1 \leq a_{1-2} \times X_1 + Y_{1-2}$$

[0083] [式中、すべての記号は前項[1]と同じ意味を表す。]および(ii)以下の数式：

[0084] [数39]

$$Y_1 \leq a_{1-3} \times X_1 + Y_{1-3}$$

[0085] [式中、すべての記号は前項 [1] と同じ意味を表す。] で表される二つの条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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Treg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0086] [数40]

$$Y_2 \geq a_{2-1} \times X_2 + Y_{2-1}$$

[0087] [式中、すべての記号は前項 [1 2] と同じ意味を表す。] で表される条件、または(2) 以下の数式：

[0088] [数41]

$$Y_2 \leq a_{2-2} \times X_2 + Y_{2-2}$$

[0089] [式中、すべての記号は前項 [1 2] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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細胞およびFoxp3⁺T細胞が(1) (i) 以下の数式：

[0090] [数42]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0091] [式中、すべての記号は前項 [2 0] と同じ意味を表す。] もしくは(i i) 以下の数式：

[0092] [数43]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0093] [式中、すべての記号は前項 [2 0] と同じ意味を表す。] で表される条件

、または (2) (i) 以下の数式：

[0094] [数44]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0095] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] もしくは (ii) 以下の数式：

[0096] [数45]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0097] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0098] [数46]

$$Y_4 \geq a_{4-1} \times X_4 + Y_{4-1}$$

[0099] [式中、すべての記号は前項 [28] と同じ意味を表す。] で表される条件、または (2) 以下の数式：

[0100] [数47]

$$Y_4 \geq a_{4-2} \times X_4 + Y_{4-2}$$

[0101] [式中、すべての記号は前項 [28] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0102] [数48]

$$Y_5 \geq a_5 \times X_5 + Y_{5-1}$$

[0103] [式中、すべての記号は前項 [36] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（ま

たは当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0104] [数49]

$$Y_6 \geq a_{6-1} \times X_6 + Y_{6-1}$$

[0105] [式中、すべての記号は前項 [41] と同じ意味を表す。] で表される条件、または(2) 以下の数式：

[0106] [数50]

$$Y_6 \leq a_{6-2} \times X_6 + Y_{6-2}$$

[0107] [式中、すべての記号は前項 [41] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、(1) 以下の数式：

[0108] [数51]

$$Y_7 \leq a_{7-1} \times X_7 + Y_{7-1}$$

[0109] [式中、すべての記号は前項 [49] と同じ意味を表す。] で表される条件、または(2) 以下の数式：

[0110] [数52]

$$Y_7 \leq a_{7-2} \times X_7 + Y_{7-2}$$

[0111] [式中、すべての記号は前項 [49] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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。

[1-8] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のCD3⁺細胞、Treg細胞(Fr. II)およびCD4⁺T細胞が、以下の数式：

[0112] [数53]

$$a_{8-1} \times X_8 + Y_{8-1} \leq Y_8 \leq a_{8-2} \times X_8 + Y_{8-2}$$

[0113] [式中、すべての記号は前項 [57] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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。

[1-9] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0114] [数54]

$$Y_{9-1} - Y_{9-2} \leq a_9$$

[0115] [式中、すべての記号は前項 [65] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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。

[1-10] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0116]

[数55]

$$Y_{10-1} - Y_{10-2} \leq a_{10}$$

[0117] [式中、すべての記号は前項[70]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす（または当該条件を満たすことが確認された）当該悪性腫瘍患者に、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]～[1-10]における各治療方法には、各バイオマーカーに基づき、治療対象とする悪性腫瘍患者を特定するプロセスを含む場合がある。

[2-1] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、（1）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のCD8⁺T細胞数およびそのうちのCCR7発現細胞数ならびに（2）当該CD8⁺T細胞および同サンプル中のFoxp3⁺T細胞各々におけるPD-1発現を各々測定して、（1a）当該CD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合（%）および（2a）当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率を各々決定し、当該割合（%）および当該比率もしくは当該比率の平方根値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。

[2-2] 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CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、（1）以下の数式：

[0118] [数56]

$$Y_1 \geq a_{1-1} \times X_1 + Y_{1-1}$$

[0119] [式中、すべての記号は前項[1]と同じ意味を表す。]で表される条件、または（2）（i）以下の数式：

[0120]

[数57]

$$Y_1 \leq a_{1-2} \times X_1 + Y_{1-2}$$

[0121] [式中、すべての記号は前項 [1] と同じ意味を表す。] および (i i) 以下の数式：

[0122] [数58]

$$Y_1 \leq a_{1-3} \times X_1 + Y_{1-3}$$

[0123] [式中、すべての記号は前項 [1] と同じ意味を表す。] で表される二つの条件を満たす患者を特定する、前項 [2-1] 記載の方法。

[2-3] Y_{1-1} が、約853～約914の任意の数値を表す、前項 [2-2] 記載の方法。

[2-4] Y_{1-2} が、約39.0～約44.6の任意の数値を表す、前項 [2-2] または [2-3] 記載の方法。

[2-5] Y_{1-3} が、約-652～約-591の任意の数値を表す、前項 [2-2] ～ [2-4] の何れか一項記載の方法。

[2-6] Y_{1-1} が、約784～約853の任意の数値を表す、前項 [2-2]、[2-4] または [2-5] 記載の方法。

[2-7] Y_{1-2} が、約44.6～約50.9の任意の数値を表す、前項 [2-2]、[2-3]、[2-5] または [2-6] 記載の方法。

[2-8] Y_{1-3} が、約-591～約-522の任意の数値を表す、前項 [2-2] ～ [2-4]、[2-6] および [2-7] の何れか一項記載の方法。

[2-9] Y_{1-1} が、約853である、前項 [2-2]、[2-4]、[2-5]、[2-7] または [2-8] 記載の方法。

[2-10] Y_{1-2} が、約44.6である、前項 [2-2]、[2-3]、[2-5]、[2-6]、[2-8] または [2-9] 記載の方法。

[2-11] Y_{1-3} が、約-591である、前項 [2-2] ～ [2-4]、[2-6]、[2-7]、[2-9] および [2-10] の何れか一項記載の方法。

。

[2-12] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のTreg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞の各細胞数ならびにそれらのうちの各々のPD-1発現細胞数を各々測定して、当該Treg細胞(Fr. III)および当該CD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合(%)を決定し、当該二つの割合(%)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。

[2-13] 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Treg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0124] [数59]

$$Y_2 \geq a_{2-1} \times X_2 + Y_{2-1}$$

[0125] [式中、すべての記号は前項[12]と同じ意味を表す。]で表される条件、または(2)以下の数式：

[0126] [数60]

$$Y_2 \leq a_{2-2} \times X_2 + Y_{2-2}$$

[0127] [式中、すべての記号は前項[12]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす患者を特定する、前項[2-12]記載の方法。

[2-14] Y_{2-1} が、約54.1～約59.2の任意の数値を表す、前項[2-13]記載の方法。

[2-15] Y_{2-2} が、約-44.1～約-26.6の任意の数値を表す、前項[2-13]または[2-14]記載の方法。

[2-16] Y_{2-1} が、約50.6～約54.1の任意の数値を表す、前項[2-13]または[2-15]記載の方法。

[2-17] Y_{2-2} が、約-26.6～約-14.5の任意の数値を表す、前項[2-13]、[2-14]または[2-16]記載の方法。

[2-18] Y_{2-1} が、約54.1である、前項[2-13]、[2-15]また

は〔2-17〕記載の方法。

〔2-19〕 Y_{2-2} が、約-26.6である、前項〔2-13〕、〔2-14〕、〔2-16〕または〔2-18〕記載の方法。

〔2-20〕 フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、（1）悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のCD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数ならびに（2）当該CD8⁺T細胞および同サンプル中のFoxp3⁺T細胞各々におけるPD-1発現を測定して、当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率を決定し、（i）当該PD-1発現細胞数、当該細胞数の常用対数値または当該細胞数に1を加算した数値の常用対数値および（ii）当該比率もしくは当該比率の平方根値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。

〔2-21〕 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CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、（1）（i）以下の数式：

[0128] [数61]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0129] [式中、すべての記号は前項〔20〕と同じ意味を表す。] もしくは（ii）以下の数式：

[0130] [数62]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0131] [式中、すべての記号は前項〔20〕と同じ意味を表す。] で表される条件、または（2）（i）以下の数式：

[0132] [数63]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0133] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] もしくは (i i)
) 以下の数式 :

[0134] [数64]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0135] [式中、すべての記号は前項 [20] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす患者を特定する、前項 [2-20] 記載の方法。

[2-22] Y_{3-1} が、約4.42~約4.89の任意の数値を表す、前項 [2-21] 記載の方法。

[2-23] Y_{3-2} が、約111.7~約13.3の任意の数値を表す、前項 [2-21] または [2-22] 記載の方法。

[2-24] Y_{3-1} が、約4.09~約4.42の任意の数値を表す、前項 [2-21] または [2-23] 記載の方法。

[2-25] Y_{3-2} が、約10.7~約11.7の任意の数値を表す、前項 [2-21] 、 [2-22] または [2-24] 記載の方法。

[2-26] Y_{3-1} が、約4.42である、前項 [2-21] 、 [2-23] または [2-25] 記載の方法。

[2-27] Y_{3-2} が、約11.7である、前項 [2-21] 、 [2-22] 、 [2-24] または [2-26] 記載の方法。

[2-28] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、(1) 悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞各々におけるPD-1発現および(2) 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、(1 a) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率および(2 a) 当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を各々決定し、当該比率もしくは当該比率の平方根値および当該割合(%)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。

[2-29] 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CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0136] [数65]

$$Y_4 \geq a_{4-1} \times X_4 + Y_{4-1}$$

[0137] [式中、すべての記号は前項[28]と同じ意味を表す。]で表される条件、または(2)以下の数式：

[0138] [数66]

$$Y_4 \geq a_{4-2} \times X_4 + Y_{4-2}$$

[0139] [式中、すべての記号は前項[28]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす患者を特定する、前項[2-28]記載の方法。

[2-30] Y_{4-1} が、約1.18～約1.46の任意の数値を表す、前項[2-29]記載の方法。

[2-31] Y_{4-2} が、約2.74～約3.31の任意の数値を表す、前項[2-29]または[2-30]記載の方法。

[2-32] Y_{4-1} が、約0.905～約1.18の任意の数値を表す、前項[2-29]または[2-31]記載の方法。

[2-33] Y_{4-2} が、約2.18～約2.74の任意の数値を表す、前項[2-29]、[2-30]または[2-32]記載の方法。

[2-34] Y_{4-1} が、約1.18である、前項[2-29]、[2-31]または[2-33]記載の方法。

[2-35] Y_{4-2} が、約2.74である、前項[2-29]、[2-30]、[2-32]または[2-34]記載の方法。

[2-36] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の各細胞数およびそれらのPD-1発現細胞数を各々測定して、当該Foxp3⁺T細胞および当該CD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合(%)を決定し、当該

二つの割合（％）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。

〔２－３７〕 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Foxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0140] [数67]

$$Y_5 \geq a_5 \times X_5 + Y_{5-1}$$

[0141] [式中、すべての記号は前項〔３６〕と同じ意味を表す。] で表される条件
を満たす患者を特定する、前項〔２－３６〕記載の方法。

〔２－３８〕 Y_{5-1} が、約-117～約-54.4の任意の数値を表す、前項〔２－３７〕
記載の方法。

〔２－３９〕 Y_{5-1} が、約-54.4～約131の任意の数値を表す、前項〔２－３７〕
記載の方法。

〔２－４０〕 Y_{5-1} が、約-54.4である、前項〔２－３７〕記載の方法。

〔２－４１〕 フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、悪性腫瘍患
者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T
細胞の各細胞数ならびにそれらのPD-1発現細胞数を各々測定して、当該Treg
細胞(Fr. II)および当該CD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）を決
定し、当該二つの割合（％）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。

〔２－４２〕 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Treg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、（１）以下の数式：

[0142] [数68]

$$Y_6 \geq a_{6-1} \times X_6 + Y_{6-1}$$

[0143] [式中、すべての記号は前項〔４１〕と同じ意味を表す。] で表される条件
、または（２）以下の数式：

[0144] [数69]

$$Y_6 \leq a_{6-2} \times X_6 + Y_{6-2}$$

[0145] [式中、すべての記号は前項 [4 1] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす患者を特定する、前項 [2-4 1] 記載の方法。

[2-4 3] Y_{6-1} が、約31.8～約44.1の任意の数値を表す、前項 [2-4 2] 記載の方法。

[2-4 4] Y_{6-2} が、約-80.6～約-48.2の任意の数値を表す、前項 [2-4 2] または [2-4 3] 記載の方法。

[2-4 5] Y_{6-1} が、約21.4～約31.8の任意の数値を表す、前項 [2-4 2] または [2-4 4] 記載の方法。

[2-4 6] Y_{6-2} が、約-48.2～約-21.0の任意の数値を表す、前項 [2-4 2]、[2-4 3] または [2-4 5] 記載の方法。

[2-4 7] Y_{6-1} が、約31.8である、前項 [2-4 2]、[2-4 4] または [2-4 6] 記載の方法。

[2-4 8] Y_{6-2} が、約-48.2である、前項 [2-4 2]、[2-4 3]、[2-4 5] または [2-4 7] 記載の方法。

[2-4 9] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の各細胞数ならびにそれらのPD-1発現細胞数を各々測定して、当該CD4⁺T細胞および当該CD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合(%)を決定し、当該二つの割合(%)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。

[2-5 0] 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CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、(1)以下の数式：

[0146] [数70]

$$Y_7 \leq a_{7-1} \times X_7 + Y_{7-1}$$

[0147] [式中、すべての記号は前項 [49] と同じ意味を表す。] で表される条件、または (2) 以下の数式：

[0148] [数71]

$$Y_7 \leq a_{7-2} \times X_7 + Y_{7-2}$$

[0149] [式中、すべての記号は前項 [49] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす患者を特定する前記 [2-49] 記載の方法。

[2-51] Y_{7-1} が、約-13.9～約-6.56の任意の数値を表す、前項 [2-50] 記載の方法。

[2-52] Y_{7-2} が、約-199～約-93.5の任意の数値を表す、前項 [2-50] または [2-51] 記載の方法。

[2-53] Y_{7-1} が、約-6.56～約4.03の任意の数値を表す、前項 [2-50] または [2-52] 記載の方法。

[2-54] Y_{7-2} が、約-93.5～約58.2の任意の数値を表す、前項 [2-50]、[2-51] または [2-53] 記載の方法。

[2-55] Y_{7-1} が、約-6.56である、前項 [2-50]、[2-52] または [2-54] 記載の方法。

[2-56] Y_{7-2} が、約-93.5である、前項 [2-50]、[2-51]、[2-53] または [2-55] 記載の方法。

[2-57] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、(1) 悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のCD3⁺細胞および当該Treg細胞(Fr. II)各々におけるPD-1発現および(2) 同サンプル中のCD4⁺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、(1a) 当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率および(2a) 当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を各々決定し、当該比率もしくは当該比率の平方根値および当該割合(%)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。

[2-58] 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CD3⁺細胞、Foxp3⁺T細胞およびCD4⁺T細胞が、以下の数式：

[0150] [数72]

$$a_{8-1} \times X_8 + Y_{8-1} \leq Y_8 \leq a_{8-2} \times X_8 + Y_{8-2}$$

[0151] [式中、すべての記号は前項[57]と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす患者を特定する前記[2-57]記載の方法。

[2-59] Y_{8-1} が、約1.17～約1.37の任意の数値を表す、前項[2-58]記載の方法。

[2-60] Y_{8-2} が、約-6.98～約-4.10の任意の数値を表す、前項[2-58]または[2-59]記載の方法。

[2-61] Y_{8-1} が、約0.939～約1.17の任意の数値を表す、前項[2-58]または[2-60]記載の方法。

[2-62] Y_{8-2} が、約-4.10～約-0.654の任意の数値を表す、前項[2-58]、[2-59]または[2-61]記載の方法。

[2-63] Y_{8-1} が、約1.17である、前項[2-59]、[2-61]または[2-62]記載の方法。

[2-64] Y_{8-2} が、約-4.10である、前項[2-58]、[2-59]、[2-61]または[2-63]記載の方法。

[2-65] フローサイトメトリー法または免疫染色法にて、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のFoxp3⁺T細胞および同サンプル中のCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現を各々測定して、当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を決定し、当該値に基づいて、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。

[2-66] 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Foxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0152] [数73]

$$Y_{9-1} - Y_{9-2} \leq a_9$$

[0153] [式中、すべての記号は前項 [6 5] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす患者を特定する前記 [2 - 6 5] 記載の方法。

[2 - 6 7] a_9 が約-462～約166の任意の数値を表す、前項 [2 - 6 6] 記載の剤。

[2 - 6 8] a_9 が約-716～約-3.96の任意の数値を表す、前項 [2 - 6 6] 記載の剤。

[2 - 6 9] a_9 が約-462～約-3.96の任意の数値を表す、前項 [2 - 6 6] 記載の剤。

[2 - 7 0] a_9 が約-208である、前項 [2 - 6 6] 記載の剤。

[2 - 7 1] フローサイトメトリ法または免疫染色法にて、悪性腫瘍患者の腫瘍組織または血液に由来するサンプル中のTreg細胞(Fr. II)および同サンプル中のCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現を各々測定して、当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を決定し、当該値に基づいて、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。

[2 - 7 2] 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Treg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞が、以下の数式：

[0154] [数74]

$$Y_{10-1} - Y_{10-2} \leq a_{10}$$

[0155] [式中、すべての記号は前項 [7 0] と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす患者を特定する前記 [2 - 7 1] 記載の方法。

[2 - 7 3] a_{10} が約-505～約133の任意の数値を表す、前項 [2 - 7 2] 記載の剤。

[2-74] a_{10} が約-842～約-2.40の任意の数値を表す、前項[2-72]記載の剤。

[2-75] a_{10} が約-505～約-2.40の任意の数値を表す、前項[2-72]記載の剤。

[2-76] a_{10} が約-131である、前項[2-72]記載の剤。

[2-77] 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[2-1]～[2-76]の何れか一項記載の方法。

[2-78] 当該抗PD-1抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimbere limab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106またはCX-188である前項[2-77]記載の方法。

[2-79] 当該抗PD-L1抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Manelimumab、Pacmilimab、Envafolimab、Cosibelimab、BMS-936559、STI-1014、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502またはJS003である前項[2-77]記載の方法。

[2-80] 当該抗CTLA-4抗体が、Ipilimumab、Zalifrelimumab、NurulimumabまたはTremelimumabである前項[2-77]記載の方法。

[2-81] 当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである、前項[2-1]～[2-80]の何れか一項記載の方法。

[2-82] 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(結腸・直腸癌)(例えば、MSI-Hおよび/またはdMMR陽性結腸・直腸癌)、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、脾癌、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)、陰癌、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[2-81]記載の方法。

[2-83] 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[2-81]記載の方法。

[2-84] 当該悪性腫瘍が、非小細胞肺癌または胃癌である、前項[2-81]記載の方法。

〔2－85〕 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〔2－1〕～〔2－81〕の何れか一項記載の方法。

〔2－86〕 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〔2－1〕～〔2－85〕の何れか一項記載の方法。

〔2－87〕 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〔2－1〕～〔2－86〕の何れか一項記載の方法。

〔2－88〕 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〔2－1〕～〔2－85〕の何れか一項記載の方法。

〔2－89〕 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〔2－1〕～〔2－88〕の何れか一項記載の方法。

〔2－90〕 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〔2－1〕～〔2－89〕の何れか一項記載の方法。

〔2－91〕 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〔2－1〕～〔2－90〕の何れか一項記載の方法。

〔2－92〕 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〔2－1〕～〔2－90〕の何れか一項記載の方法。

〔2－93〕 当該悪性腫瘍が、MSI-Hおよび／またはdMMRを有する、前項〔2－1〕～〔2－92〕の何れか一項記載の方法。

〔2－94〕 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〔2－1〕～〔2－92〕の何れか一項記載の方法。

。

〔2－95〕 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〔2－82〕～〔2－94〕の何れか一項記載の方法。

〔2－96〕 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〔2－82〕～〔2－94〕の何れか一項記載の方法。

〔2－97〕 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〔2-82〕～〔2-96〕の何れか一項記載の方法。

〔2-98〕 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〔2-82〕～〔2-96〕の何れか一項記載の方法。

〔2-99〕 当該悪性腫瘍のTMBが高頻度である、前項〔2-1〕～〔2-98〕の何れか一項記載の方法。

〔2-100〕 当該悪性腫瘍のTMBが低頻度である、前項〔2-1〕～〔2-98〕の何れか一項記載の方法。

〔2-101〕 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〔2-1〕～〔2-100〕の何れか一項記載の方法。

〔2-102〕 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〔2-1〕～〔2-101〕の何れか一項記載の方法。

〔3-0〕 (1) 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CCR7発現細胞の割合(%)、

(2) 当該CD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数、当該発現細胞数の常用対数値もしくは当該細胞数に1を加算した値の常用対数値、

(3) 同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、

(4) 同由来Treg細胞(Fr. III)におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(5) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(6) 同由来Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(7) 同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(8) 当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(9) 当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、

(10) 当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(11) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値、ならびに

(12) 当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値から選択される何れか一つを含む評価項目、好ましくは何れか二つの評価項目の組合せの、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バイオマーカーとしての使用。

[3-1] (1) (i) 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CCR7発現細胞の割合(%)、または

(ii) 当該CD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数、当該発現細胞数の常用対数値もしくは当該細胞数に1を加算した値の常用対数値、ならびに

(2) 同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値の組合せの前項[3-0]記載のバイオマーカーとしての使用。

[3-2] (1) (i) 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. III)におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(ii) 同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、

(iii) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)、

(iv) 同由来Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合(%)および

(v) 同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)から選択される何れか一つ、ならびに

(2) 当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)の組合せの前項[3-0]記載のバイオマーカーとしての使用。

[3-3] (1) 当該CD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合(%)および

(2) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値の組合せの前項[3-1]

〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-4〕 当該Treg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合(%)の組合せの前項〔3-2〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-5〕 (1) 当該CD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数、当該細胞数の常用対数値もしくは当該細胞数に1を加算した値の常用対数値および(2) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値の組合せの前項〔3-1〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-6〕 (1) 当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値および(2) 当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)の組合せの前項〔3-2〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-7〕 当該Foxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合(%)の組合せの前項〔3-2〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-8〕 当該Treg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合(%)の組合せの前項〔3-2〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-9〕 当該CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合(%)の組合せの前項〔3-2〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-10〕 (1) 当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値および(2) 当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)の組合せの前項〔3-0〕記載のバイオマーカーとしての使用。

〔3-11〕 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIから同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値の、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バイオマーカーとしての使用。

[3-12] 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIから同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値の、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バイオマーカーとしての使用。

[3-13] 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[3-0]～[3-12]の何れか一項記載の使用。

[3-14] 当該抗PD-1抗体が、Nivolumab、Cemiplimab、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimbere limab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106またはCX-188である、前項[3-13]記載の使用。

[3-15] 当該抗PD-L1抗体が、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Manelimumab、Pacmilimab、Envafolimab、Cosibelimab、BMS-936559、STI-1014、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502またはJS003である、前項[3-13]記載の使用。

[3-16] 当該抗CTLA-4抗体が、Ipilimumab、Zalifrelimumab、NurulimumabまたはTremelimumabである、前項[3-13]記載の使用。

[3-17] 当該悪性腫瘍が、固形がんまたは血液がんである、前項[3-0]～[3-16]の何れか一項記載の使用。

[3-18] 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（結腸・直腸癌）（例えば、MSI-Hおよび／またはdMMR陽性結腸・直腸癌）、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、膀胱癌、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）、陰嚢癌、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〔3-17〕記載の使用。

〔3-19〕 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〔3-17〕記載の使用。

〔3-20〕 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

〔3－0〕～〔3－16〕の何れか一項記載の使用。

〔3－21〕 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〔3－0〕～〔3－20〕の何れか一項記載の使用。

〔3－22〕 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〔3－0〕～〔3－21〕の何れか一項記載の使用。

発明の効果

〔0156〕 本発明にかか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

〔0157〕〔図1〕Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（16例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のCD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合（％）を縦軸に、同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を横軸に設けたグラフ上にプロットした結果を表す。図中の三本の実線は、重み付きF値（ $f\alpha$ ）（Weighted f-measure（ $f\alpha$ ））を指標として、当該 α 値が0.5の場合に、当該 $f\alpha$ の数値が最大となるよう機械学習により導き出された区分直線（識別境界）を表し、図中右側の影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

〔図2〕Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のTreg細胞（Fr. III）におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸に設けたグラフ上にプロットした結果を表す。図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出され

た区分直線を表し、図中左上側および右下側の影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図3]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のCD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞数に1を加算した値の常用対数値を縦軸に、同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を横軸に設けたグラフ上にプロットした結果を表す。図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線を表し、図中左下側を除く影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図4]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を縦軸に、当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）を横軸にプロットした結果を表す。図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線を表し、図中左下側を除く影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図5]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）を縦軸に、同由来CD8⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）を横軸に設けたグラフ上にプロットした結果を表す。図中の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線を表し、図中右側の影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図6]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、同由来CD8⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸にプロットした結果を表す。図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線を表し、図中左上側および右下側の影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図7]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のCD4⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、同由来CD8⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸に設けたグラフ上にプロットした結果を表す。図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線を表し、図中左上の領域を除く影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図8]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）のうちのResponder群（図中、黒丸印）およびNon-Responder群（図中、×印）について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を縦軸に、同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸に設けたグラフ上にプロットした結果を表す。図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線を表し、図中左上側の影部領域は、当該領域にプロットされる癌患者におけるNivolumabの効果が期待できることを表す。

[図9]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）のうちのResponder群およびNon-Responder群について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIが

ら同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を縦軸にプロットした結果を表す。図中の点線は、ROC解析 (Receiver Operating Characteristic analysis : 受信者動作特性解析) により導き出された区分線を表し、当該区分線が示す値以下の数値を示す癌患者は、Nivolumabの効果が期待できることを表す。

[図10]Nivolumab投与による治療を受けた胃癌患者 (29例) および非小細胞肺癌患者 (18例) のうちのResponder群およびNon-Responder群について、Nivolumab投与前の当該各患者の腫瘍組織中のTreg細胞 (Fr. II) におけるPD-1発現のMFIから同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を縦軸にプロットした結果を表す。図中の点線は、ROC解析により導き出された区分線を表し、当該区分線が示す値以下の数値を示す癌患者は、Nivolumabの効果が期待できることを表す。

発明を実施するための形態

[0158] 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、Pembrolizumab、Spartalizumab、Tislelizumab、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106またはCX-188など)、抗PD-L1抗体 (例えば、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Manelimab、Pacmilimab、Envafolimab、Cosibelimab、BMS-936559、STI-1014、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、CBT-502およびJS003など)、PD-1拮抗剤 (例えば、AUNP-12、BMS-M1~BMS-M10の各化合物 (W02014/151634、W02016/039749、W02016/057624、W02016/077518、W02016/100285、W02016/100608、W02016/126646、W02016/149351、W02017/151830およびW02017/176608参照)、BMS-1、BMS-2、BMS-3、BMS-8、BMS-37、BMS-200、BMS-202、BMS-230、BMS-242

、BMS-1001、BMS-1166 (W02015/034820、W02015/160641、W02017/066227およびOncotarget. 2017 Sep 22; 8(42): 72167-72181. 参照)、Incyte-1~Incyte-6の各化合物 (W02017/070089、W02017/087777、W02017/106634、W02017/112730、W02017/192961およびW02017/205464参照)、CAMC-1~CAMC-4の各化合物 (W02017/202273、W02017/202274、W02017/202275およびW02017/202276参照)、RG_1 (W02017/118762参照) 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、Zalifrelimab、NurulimabおよびTremelimumabなど)、抗LAG-3抗体 (例えば、Relatlimab、Ieramylimab、Fianlimab、EncelimabおよびMavezelimab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Cobolimabなど)、抗KIR抗体 (例えば、Lirilumab、IPH2101、LY3321367およびMK-4280など)、抗BTLA抗体、抗TIGIT抗体 (例えば、Tiragolumab、Etigilimab、VibostolimabおよびBMS-986207など)、抗VISTA抗体 (例えば、Onvatilimabなど)、抗CSF-1R抗体もしくはCSF-1R阻害剤 (例えば、Cabiralizumab、Emactuzumab、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、W02006/121168に記載された方法に準じて製造することができ、Pembrolizumabは、W02008/156712に記載された方法に準じて製造することができ、BMS-936559は、W02007/005874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、W02001/014424に記載された方法に準じて製造することができる。

[0159] 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、Dostarlimab、Toripalimab、Camrelizumab、Genolimzumab、Sintilimab、Lodapoli

mab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、ZimberelimabおよびPenpulimabが挙げられ、抗PD-L1抗体については、Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Manelimab、Pacmilimab、Envafolelimab、CosibelimabおよびBMS-936559が挙げられる。

[0160] 本発明のバイオマーカーにおける「評価項目」としては、以下の（１）～（１２）、すなわち、

（１）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CCR7発現細胞の割合（％）、

（２）当該CD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数、当該発現細胞数の常用対数値もしくは当該細胞数に１を加算した値の常用対数値、

（３）同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、

（４）同由来Treg細胞(Fr. III)におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（５）当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（６）同由来Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（７）同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（８）当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（９）当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、

（１０）当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（１１）当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値、および

（１２）当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値が挙げられる。

[0161] 本明細書において、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。

本明細書において、CD4⁺T細胞とは、T細胞のうち、CD4が陽性である細胞を

意味する。

本明細書において、CD3⁺細胞とは、CD3が陽性である細胞を意味する。

本明細書において、Foxp3⁺T細胞とは、T細胞のうち、Foxp3が陽性である細胞を意味する。

[0162] 本明細書において、Treg細胞とは、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、本明細書において、「Treg細胞(Fr.II)」(「Fraction II Treg細胞」または「eTreg細胞」と同義である。)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)。また、本明細書において、「Treg細胞(Fr.III)」(「Fraction III Treg細胞」と同義である。)は、例えば、CD45RA陰性、CD25陽性およびFoxp3弱陽性のTreg細胞として同定することができる。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。

[0163] 本発明において各評価項目を構成する免疫細胞が採取される「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。また、本発明において、各評価項目を構成する免疫細胞が採取される「血液」としては、例えば、末梢血が挙げられる。当該腫瘍組織に由来するサンプルは、公知の方法により、当該腫瘍組織を機械的に破碎したのち抽出したものでもよく、さらに必要に応じて、各評価項目を構成する免疫細胞を単離、さらに精製したものでもよい。また、当該腫瘍組織の破壊は酵素処理をしたものでもよい。一方、当該血液に由来す

るサンプルは、当該血液そのものでもよく、さらに必要に応じて、比重遠心法などによって、各評価項目を構成する免疫細胞が単離、さらには精製したものでよい。

[0164] 本発明において、CD8⁺T細胞数、CD4⁺T細胞数、Foxp3⁺T細胞数、Treg細胞(Fr. II)およびTreg細胞(Fr. III)の各細胞数ならびにそれらのPD-1発現細胞数ならびにCCR7発現CD8⁺T細胞数は、例えば、フローサイトメトリーまたは免疫染色法などの測定法で測定し、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。ここで、各細胞におけるPD-1発現細胞とは、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。また、CCR7発現細胞についても同様である。

[0165] 同様に、CD8⁺T細胞、CD3⁺細胞、Foxp3⁺T細胞およびTreg細胞(Fr. II)各々におけるPD-1発現のMFIも、例えば、フローサイトメトリー法によって測定できる。ここで、これらMFIを、細胞あたりの各々の発現数（発現量）に代えて、それらの比率の算定に用いてもよい。なお、細胞当たりの抗原分子の発現数の決定には、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。

[0166] 本明細書において、「CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）」は、

「CD8⁺細胞のPD-1発現比率（％）」あるいは「CD8⁺T細胞におけるPD-1発現割合（％）」との記載と同義であり、これら定義の関係は、CD4⁺T細胞、Foxp3⁺T細胞、Treg細胞(Fr. II)およびTreg細胞(Fr. III)の各々におけるPD-1発現細胞数の割合（％）に関しても同様である。

[0167] 本明細書における、「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。

[0168] 本明細書において用いられる「約」とは、表記される数値を10％以内の範囲で下回って、または上回って変化してよいことを意味する。または、四捨五入により当該値になるものも含むことを意味する。

[0169] 本発明にかかるバイオマーカーを構成する好ましい二組の評価項目の組合せとしては、以下の（A）～（C）における各組合せ、すなわち、

（A）（1）（i）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CCR7発現細胞の割合（％）、または

（i i）当該CD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数、当該発現細胞数の常用対数値もしくは当該細胞数に1を加算した値の常用対数値、および

（2）同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値の組合せ；

（B）（1）（i）悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. I II)におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（i i）同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、

（i i i）当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）、

（i v）同由来Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合（％）および

(v) 同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)から選択される何れか一つ、ならびに

(2) 当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)の組合せ;ならびに

(C) (1) 悪性腫瘍患者の腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率もしくは当該比率の平方根値、および

(2) 同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)の組合せが挙げられる。

さらに、当該所定の二組の評価項目の組合せにおいて、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できるあるいは期待できない悪性腫瘍患者を特定するための特定の条件は、以下の手順に従い、あらかじめ定めることができる。

すなわち、(1) 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について、所定の二組の評価項目を測定し、(2) 当該免疫チェックポイント阻害薬を投与し、(3) 所定の判定方法により、各患者について当該免疫チェックポイント阻害薬の有効性を判定し、(4) 各々有効および無効の何れかに判定された各患者について、当該二組の評価項目の測定値に基づき各々プロットし、(5) 機械学習における評価指標の一つである重み付きF値($f\alpha$) (Weighted F-measure ($f\alpha$)) におけるパラメータ: α 値 ($0 \leq \alpha \leq 1$ の数値) で表される任意の数値において、当該有効群および無効群を区分(識別)する一つまたは複数の区分直線(識別境界)を変動させたとき、当該 $f\alpha$ の数値が最大となるような区分直線を機械学習により導き出し、(6) 当該二組の評価項目に関して導き出された一つの区分直線または複数の区分直線の組合せを、各バイオマーカーにおける各々二組の評価項目により当該悪性腫瘍患者を特定するための特定の条件として定める。

[0170] ここで、 $f\alpha$ は、以下の数式:

[0171]

[数75]

$$f\alpha = \frac{\text{Recall} \times \text{Precision}}{\alpha \times \text{Recall} + (1 - \alpha) \times \text{Precision}}$$

[0172] により計算することができるが、当該数式における α 値は、例えば、当該有効患者をできる限り多く含む一方、当該無効患者をできる限り含まないよう両者を区分する場合には0.5と定めることができ、有効多数となる場合、例えば、当該有効患者をできる限り多く含むよう両者を区分する場合には、 α 値を0.05と定めることができ、一方、無効患者をできる限り含まないよう両者を区分する場合には、例えば、 α 値を0.95と定めることができる。ここで、当該数式における「Recall」とは、再現率を意味し、実際に有効である患者のうち、当該有効性判定において有効であると予測された患者の割合を意味し、以下の数式：

[0173] [数76]

$$\text{Recall} = \frac{[\text{True-Positive}]}{[\text{True-Positive}] + [\text{False-Negative}]}$$

[0174] [式中、「True-Positive」は、免疫チェックポイント阻害薬が有効であるか否かで分類した二項分類において、当該有効と予測された患者のうち正しく予測された患者数であり、「False-Negative」は当該無効と予測された患者のうち、誤って予測された患者数を表す。]にて算出することができる。一方、上記 $f\alpha$ に関する数式における「Precision」とは、適合率を意味し、当該有効性判定において有効であると予測された患者のうち、実際に有効である患者の割合を意味し、以下の数式：

[0175] [数77]

$$\text{Precision} = \frac{[\text{True-Positive}]}{[\text{True-Positive}] + [\text{False-Positive}]}$$

[0176] [式中、「False-Positive」は、当該二項分類において、当該有効と予測された患者のうち、誤って予測された患者数を表し、その他の記号は前記と同

じ意味を表す。]にて算出することができる。

[0177] 本発明のバイオマーカーを構成する特定の条件の設定において、前述した重み付きF値 $f(\alpha)$ 以外に、正解率 (accuracy) や特異性 (specificity) あるいはそれらを含む合成指標を用いることもでき、例えば、ROC解析 (Receiver Operating Characteristic analysis: 受信者動作特性解析) により定めることができる (臨床病理 42(6): 585-590, 1994参照)。

[0178] 当該免疫チェックポイント阻害薬の有効性判定は、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の各患者を有効 (以下、「Responder群」と記載する場合がある。) と判断し、PDの各患者を無効 (以下、「Non-Responder群」と記載する場合がある。) と判断する場合があります、または、CRおよびPRの各患者を有効と判断し、SDおよびPDの各患者を無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有効と判断し、SDが6カ月未満である患者およびPDの患者を無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有効あるいは無効であるかを判断することができる。PFSが70日間維持された患者を有効、一方、PFSが70日間未満である患者を無効と判断する場合もある。

[0179] バイオマーカー1

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞におけるCD8⁺T細胞の割合 (%) および同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率を選定したとき、(1) 以

下の数式：

[0180] [数78]

$$Y_1 \cong a_{1-1} \times X_1 + Y_{1-1}$$

[0181] [式中、 Y_1 は当該CD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合（％）を表し、 a_{1-1} は約-637の数値を表し、 X_1 は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、 Y_{1-1} は約784～約914の任意の数値を表す。] で表される条件、または（2）（i）以下の数式：

[0182] [数79]

$$Y_1 \cong a_{1-2} \times X_1 + Y_{1-2}$$

[0183] [式中、 a_{1-2} は約-24.0の数値を表し、 Y_{1-2} は約39.0～約50.9の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] および（i i）以下の数式：

[0184] [数80]

$$Y_1 \cong a_{1-3} \times X_1 + Y_{1-3}$$

[0185] [式中、 a_{1-3} は約666の数値を表し、 Y_{1-3} は約-652～約-522の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される二つの条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0186] ここで、上記式中の Y_{1-1} として好ましくは、約784～約853の任意の数値または約853～約914の任意の数値であり、より好ましくは約853であり、 Y_{1-2} として好ましくは、約44.6～約50.9の任意の数値または約39.0～約44.6の任意の数値であり、より好ましくは約44.6であり、 Y_{1-3} として好ましくは、約-591～約-522の任意の数値または約-652～約-591の任意の数値であり、好ましくは約-591である。なお、重み付きF値（ $f\alpha$ ）における α 値を0.95とした場合、 Y_{1-1} 、

Y_{1-2} および Y_{1-3} は各々約914、約39.0および約-652であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{1-1} 、 Y_{1-2} および Y_{1-3} は各々約784、約50.9および約-522である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{1-1} 、 Y_{1-2} および Y_{1-3} は各々約853、約44.6および約-591であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{1-1} 、 Y_{1-2} および Y_{1-3} の数値により規定される上記条件の組合せ（図1における三本の実線が表す区分直線の組合せ）が最も好ましい。

[0187] バイオマーカー2

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合(%)を選定したとき、(1)以下の数式：

[0188] [数81]

$$Y_2 \geq a_{2-1} \times X_2 + Y_{2-1}$$

[0189] [式中、 Y_2 は当該Treg細胞(Fr. III)におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 a_{2-1} は約0.765の数値を表し、 X_2 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{2-1} は約50.6～約59.2の任意の数値を表す。]で表される条件、または(2)以下の数式：

[0190] [数82]

$$Y_2 \leq a_{2-2} \times X_2 + Y_{2-2}$$

[0191] [式中、 a_{2-2} は約1.56の数値を表し、 Y_{2-2} は約-44.1～-14.5の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0192] ここで、上記式中の Y_{2-1} として好ましくは、約50.6～約54.1の任意の数値または約54.1～約59.2の任意の数値であり、より好ましくは約54.1であり、 Y_{2-2}

として好ましくは、約-26.6~-14.5の任意の数値または約-44.1~約-26.6の任意の数値であり、より好ましくは約-26.6である。なお、重み付きF値（ f ）における α 値を0.95とした場合、 Y_{2-1} および Y_{2-2} は各々約59.2および約-44.1であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{2-1} および Y_{2-2} は各々約50.6および約-14.5である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{2-1} および Y_{2-2} は各々約54.1および約-26.6であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{2-1} および Y_{2-2} の数値により規定される上記条件の組合せ（図2における二本の実線が表す区分直線の組合せ）が最も好ましい。

[0193] バイオマーカー3

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のCD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞数および同由来Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率を選定したとき、(1) (i) 以下の数式：

[0194] [数83]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0195] [式中、 Y_3 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞数を表し、 a_{3-1} は約-1.59の数値を表し、 X_3 は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞における同MFIの比率の平方根値を表し、 Y_{3-1} は約4.09~約4.89の任意の数値を表す。] もしくは (i i) 以下の数式：

[0196] [数84]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \geq a_{3-1} \times X_3 + Y_{3-1}$$

[0197] 「式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。」で表される条件、または (2) (i) 以下の数式：

[0198] [数85]

$$\text{Log}_{10}(Y_3 + 1) \geq a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0199] [式中、 a_{3-2} は約-9.05の数値を表し、 Y_{3-2} は約10.7～13.3の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] もしくは (i i) 以下の数式：

[0200] [数86]

$$\text{Log}_{10}(Y_3) \cong a_{3-2} \times X_3 + Y_{3-2}$$

[0201] [式中、すべての他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0202] ここで、上記式中の Y_{3-1} として好ましくは、約4.09～約4.42の任意の数値または約4.42～約4.89の任意の数値であり、より好ましくは約4.42であり、 Y_{3-2} として好ましくは、約11.7～約13.3の任意の数値または約10.7～約11.7の任意の数値であり、より好ましくは約11.7である。なお、重み付きF値 ($f\alpha$) における α 値を0.95とした場合、 Y_{3-1} および Y_{3-2} は各々約4.89および約13.3であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{3-1} および Y_{3-2} は各々約4.09および約10.7である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{3-1} および Y_{3-2} は各々約4.42および約11.7であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{3-1} および Y_{3-2} の数値により規定される上記条件の組合せ（図3における二本の実線が表す区分直線の組合せ）が最も好ましい。

[0203] バイオマーカー4

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率および当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）を選定したとき、（1）以下の数式：

[0204] [数87]

$$Y_4 \cong a_{4-1} \times X_4 + Y_{4-1}$$

[0205] [式中、 Y_4 は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、 a_{4-1} は約-0.00273の数値を表し、 X_4 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）を表し、 Y_{4-1} は約0.905～約1.46の任意の数値を表す。] で表される条件、または（2）以下の数式：

[0206] [数88]

$$Y_4 \geq a_{4-2} \times X_4 + Y_{4-2}$$

[0207] [式中、 a_{4-2} は約-0.0294の数値を表し、 Y_{4-2} は約2.18～3.31の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0208] ここで、上記式中の Y_{4-1} として好ましくは、約0.905～約1.18の任意の数値または約1.18～約1.46の任意の数値であり、より好ましくは約1.18であり、 Y_{4-2} として好ましくは、約2.74～約3.31の任意の数値または約2.18～約2.74の任意の数値であり、より好ましくは約2.74である。なお、重み付きF値（ $f\alpha$ ）における α 値を0.95とした場合、 Y_{4-1} および Y_{4-2} は各々約1.46および約3.31であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{4-1} および Y_{4-2} は各々約0.905および約2.18である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{4-1} および Y_{4-2} は各々約1.18および約2.74であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{4-1} および Y_{4-2} の数値により規定される上記条件の組合せ（図4における二本の実線が表す区分直線の組合せ）が最も好ましい。

[0209] バイオマーカー5

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合（%）を選定したとき、以下の数式

:

[0210] [数89]

$$Y_5 \geq a_5 \times X_5 + Y_{5-1}$$

[0211] [式中、 Y_5 は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を表し、 a_5 は約2.34の数値を表し、 X_5 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を表し、 Y_{5-1} は約-117～約131の任意の数値を表す。] で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0212] ここで、上記式中の Y_{5-1} として好ましくは、約-117～約-54.4の任意の数値または約-54.4～約131の任意の数値であり、より好ましくは約-54.4である。なお、重み付きF値（ $f\alpha$ ）における α 値を0.95とした場合、 Y_{5-1} は約-117であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{5-1} は約131である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{5-1} は約-54.4であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{5-1} の数値により規定される上記条件（図5における実線が表す区分直線）が最も好ましい。

[0213] バイオマーカー6

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）を選定したとき、（1）以下の数式：

[0214] [数90]

$$Y_6 \geq a_{6-1} \times X_6 + Y_{6-1}$$

[0215] [式中、 Y_6 は当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合（％）を表し、 a_{6-1} は約1.69の数値を表し、 X_6 は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を表し、 Y_{6-1} は約21.4～約44.1の任意の数値を表す。] で表される条件、または（2）以下の数式：

[0216] [数91]

$$Y_6 \leq a_{6-2} \times X_6 + Y_{6-2}$$

[0217] [式中、 a_{6-2} は約1.78の数値を表し、 Y_{6-2} は約-80.6～約-21.0の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0218] ここで、上記式中の Y_{6-1} として好ましくは、約21.4～約31.8の任意の数値または約31.8～約44.1の任意の数値であり、より好ましくは約31.8であり、 Y_{6-2} として好ましくは、約-48.2～約-21.0の任意の数値または約-80.6～約-48.2の任意の数値であり、より好ましくは約-48.2である。なお、重み付きF値（ $f\alpha$ ）における α 値を0.95とした場合、 Y_{6-1} および Y_{6-2} は各々約44.1および約-80.6であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{6-1} および Y_{6-2} は各々約21.4および約-21.0である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{6-1} および Y_{6-2} は各々約31.8および約-48.2であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{6-1} および Y_{6-2} の数値により規定される上記条件の組合せ（図6における二本の実線が表す区分直線の組合せ）が最も好ましい。

[0219] バイオマーカー7

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）を選定したとき、（1）以下の数式：

[0220] [数92]

$$Y_7 \leq a_{7-1} \times X_7 + Y_{7-1}$$

[0221] [式中、 Y_7 は当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を表し、 X_7 は当

該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を表し、 a_{7-1} は約0.227の数値を表し、 Y_{7-1} は約-13.9～約4.03の任意の数値を表す。］で表される条件、または（2）以下の数式：

[0222] [数93]

$$Y_7 \leq a_{7-2} \times X_7 + Y_{7-2}$$

[0223] [式中、 a_{7-2} は約3.32の数値を表し、 Y_{7-2} は約-199～約58.2の任意の数値を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。］で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0224] ここで、上記式中の Y_{7-1} として好ましくは、約-13.9～約-6.56の任意の数値または約-6.56～約4.03の任意の数値であり、より好ましくは約-6.56であり、 Y_{7-2} として好ましくは、約-93.5～約58.2の任意の数値または約-199～約-93.5の任意の数値であり、より好ましくは約-93.5である。なお、重み付きF値（ $f\alpha$ ）における α 値を0.95とした場合、 Y_{7-1} および Y_{7-2} は各々約-13.9および約-199であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{7-1} および Y_{7-2} は各々約4.03および約58.2である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{7-1} および Y_{7-2} は各々約-6.56および約-93.5であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{7-1} および Y_{7-2} の数値により規定される上記条件の組合せ（図7における二本の実線が表す区分直線の組合せ）が最も好ましい。

[0225] バイオマーカー8

当該二組の評価項目として、腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する同由来CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率および同由来CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を選定したとき、以下の数式：

[0226] [数94]

$$a_{8-1} \times X_8 + Y_{8-1} \leq Y_8 \leq a_{8-2} \times X_8 + Y_{8-2}$$

[0227] [式中、 Y_8 は当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対する当該CD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率の平方根値を表し、 a_{8-1} は約-0.00338の数値を表し、 a_{8-2} は約0.270の数値を表し、 X_8 は当該CD4⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合(%)を表し、 Y_{8-1} は約0.939～約1.37の任意の数値を表し、 Y_{8-2} は約-6.98～約-0.654の任意の数値を表す。]で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0228] ここで、上記式中の Y_{8-1} として好ましくは、約0.939～約1.17の任意の数値または約1.17～約1.37の任意の数値であり、より好ましくは約1.17であり、 Y_{8-2} として好ましくは、約-4.10～約-0.654の任意の数値または約-6.98～約-4.10の任意の数値であり、より好ましくは約-4.10である。なお、重み付きF値($f\alpha$)における α 値を0.95とした場合、 Y_{8-1} および Y_{8-2} は各々約1.37および約-6.98であり、 α 値を0.05とした場合、 Y_{8-1} および Y_{8-2} は各々約0.939および約-0.654である。 α 値を0.5とした場合、 Y_{8-1} および Y_{8-2} は各々約1.17および約-4.10であるが、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を選択するうえで、 α 値を0.5とした場合の当該 Y_{8-1} および Y_{8-2} の数値により規定される上記条件の組合せ(図8における二本の実線が表す区分直線の組合せ)が最も好ましい。

[0229] バイオマーカー9

評価項目として、腫瘍組織内または血液中のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIから同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を選定したとき、以下の数式：

[0230]

[数95]

$$Y_{9-1} - Y_{9-2} \leq a_9$$

[0231] [式中、 Y_{9-1} は当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを表し、 Y_{9-2} は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを表し、 a_9 は約-716～約166の任意の数値（カットオフ値）を表す。] で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0232] ここで、上記式中の a_9 として好ましくは、約-462～約166または約-716～約-3.96の任意の数値であり、より好ましくは約-462～約-3.96の任意の数値であり、さらに好ましくは約-208である。

[0233] バイオマーカー 10

評価項目として、腫瘍組織内または血液中のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIから同由来CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を選定したとき、以下の数式：

[0234] [数96]

$$Y_{10-1} - Y_{10-2} \leq a_{10}$$

[0235] [式中、 Y_{10-1} は当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIを表し、 Y_{10-2} は当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを表し、 a_{10} は約-842～約133の任意の数値（カットオフ値）を表す。] で表される条件を満たす悪性腫瘍患者を、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選択することができ、当該条件を満たさない患者を、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ない悪性腫瘍患者として選択することができる。

[0236] ここで、上記式中の a_{10} として好ましくは、約-505～約133または約-842～約-2.40の任意の数値であり、より好ましくは約-505～約-2.40の任意の数値であり、さらに好ましくは約-131である。

[0237] [適用疾患および患者]

本発明の治療剤等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（結腸・直腸癌）（例えば、MSI-Hおよび／またはdMMR陽性結腸・直腸癌）、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）、陰癌、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。

[0238] 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

骨髓性白血病および慢性骨髓性白血病)、中枢神経系原発悪性リンパ腫、骨髓異形成症候群および骨髓増殖症候群から選択される一以上のがんが挙げられる。

[0239] 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悪性腫瘍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。

[0240] 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1～10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し、かつ次の悪性腫瘍患者、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。

[0241] 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1～10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し、かつ次の悪性腫瘍患者、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により求められる場合もある。

[0242] 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。

[0243] 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あるいは十分ではない」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。

[0244] [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1000 mg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、0.1 ngから100 mg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、前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。

[0245] 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、成人には、Nivolumabとして（1）1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で、（2）1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で、（3）1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で、（4）1回80 mgを3週間間隔で、（5）1回240 mgを2週間間隔で、（6）1回360 mgを3週間間隔で、または（7）1回480 mgを4週間間隔で点滴静脈内注射にて投与され得る。

[0246] 特に、悪性黒色腫患者には、Nivolumabとして1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔または1回2 mg/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3 mg/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陽性結腸・直腸癌、胃癌、食道癌、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240 mgを2週間間隔で、または1回480 mg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（1日1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静脈内注射）との併用において、Nivolumabとして1回1 mg/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3 mg/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80 mgを3週間間隔で4回点滴静注され、その後、Nivolumabとして1回240 mgを2週間間隔で、または1回480 mgを4週間間隔で点滴静注される場合がある。また、例えば、腎細胞癌患者またはMSI-HまたはdMMR陽性結腸・直腸癌に対して、Ipilimumab（1日1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静脈内注射）との併用において、Nivolumabとして1回240 mgを3週間間隔で4回点滴静注され、その後、Nivolumabとして1回240 mgを2週間間隔で、または1回480 mgを4週間間隔で点滴静注される場合もある。

[0247] また、同じ抗PD-1抗体であるPembrolizumabの場合には、成人には、Pembrolizumabとして（1）1回200 mgを3週間間隔で、（2）1回400 mgを6週間間

隔で、または(3) 1回2 mg/kg(体重)(1回の投与は200 mgまでを上限とする。)を3週間間隔で点滴静脈内注射にて投与され得る。特に、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、MSI-H固形癌または大腸癌、尿路上皮癌、子宮頸癌、子宮体癌、原発性縦隔B細胞リンパ腫、肝細胞癌、胃癌、食道癌およびメルケル細胞癌の各患者には、Pembrolizumabとして1回200 mgを3週間間隔で、または1回400 mgを6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固形癌または大腸癌、原発性縦隔B細胞リンパ腫およびメルケル細胞癌の各患者には、Pembrolizumabとして1回2 mg/kg(体重)(1回200 mgまで)を3週間間隔で点滴静注投与される。

[0248] また、同じ抗PD-1抗体であるCemiplimab-rwlcである場合、成人には、Cemiplimab-rwlcとして1回350 mgを3週間間隔で点滴静脈内注射にて投与され得る。特に、有棘細胞癌患者に対して、同用法用量にて投与される。

[0249] 一方、抗PD-L1抗体であるAvelumabの場合には、成人には、Avelumabとして1回10 mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静脈内注射にて投与され得る。特に、メルケル細胞癌患者には、Avelumabとして1回10 mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注投与される。また、腎細胞癌患者に対しては、Axitinibとの併用において、同用法用量にて投与される。同じPD-L1抗体であるAtezolizumabの場合には、成人には、Atezolizumabとして(1) 1回840 mgを2週間間隔で、(2) 1回1200 mgを3週間間隔で、または(3) 1回1680 mgを4週間間隔で点滴静脈内注射にて投与される。特に、化学療法既治療の非小細胞肺癌もしくは小細胞肺癌患者および尿路上皮癌の各患者には、Atezolizumabとして上記同用量用法にて投与され、ここで、化学療法未治療の非小細胞肺癌に対しては、他の抗悪性腫瘍剤(Bevacizumab、PaclitaxelおよびCarboplatin)との併用において、また、化学療法未治療の小細胞肺癌に対しては、他の抗悪性腫瘍剤(CarboplatinおよびEtoposide)との併用において、各々1回1200 mgを3週間間隔にて投与される。また、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

間隔で点滴静注投与される。

[0250] さらに、同じPD-L1抗体であるDurvalumabの場合には、非小細胞肺癌および膀胱癌の各患者には、Durvalumabとして1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注投与される。

[0251] また、抗CTLA-4抗体であるIpilimumabの場合には、成人には、Ipilimumabとして（1）1日1回3 mg/kg（体重）を、または（2）1日1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静脈内注射にて投与される。特に、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3 mg/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結腸・直腸癌の各患者には、Nivolumabとの併用において、Ipilimumabとして1日1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注される。

[0252] [併用および配合剤]

本発明の治療剤等は、（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。本発明の治療剤等と他の薬剤を別々に投与する場合には、本発明の治療剤等を先に投与し、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、本発明の治療剤等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もよい。薬剤の性質により、本発明の治療剤等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。

[0253] 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- α 2a、IFN- α 2b、ペグIFN- α 2b、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。

[0254] 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など）、BCR-ABL阻害剤（例えば、ImatinibおよびDasatinibなど）、EGFR阻害剤（例えば、Erlotinib、EGF816、Afatinib、Osimertinib mesilate、GefitinibおよびRociletinibなど）、B-RAF阻害剤（例えば、Sorafenib、Vemurafenib、TAK-580、Dabrafenibなど）。

nib、Encorafenib、LXH254、EmurafenibおよびZanubrutinib(BGB-3111)など)、VEGFR阻害剤(例えば、Bevacizumab、Apatinib、Lenvatinib、AfliberceptおよびAxitinibなど)、FGFR阻害剤(例えば、AZD4547、Vofatmab(B-701)、Roblitinib(FGF401)およびPemigatinib(INCB054828)など)、c-Met阻害剤(例えば、Savolitinib、merestinib、Capmatinib、INC280およびGlesatinibなど)、Axl阻害剤(例えば、ONO-7475およびBemcentinib(BGB324)など)、MEK阻害剤(例えば、Cobimetinib、Binimetinib、SelumetinibおよびTrametinibなど)、CDK阻害剤(例えば、Dinaciclib、Abemaciclib、Palbociclibおよびtrilaciclibなど)、BTK阻害剤(例えば、IbrutinibおよびAcalabrutinibなど)、PI3K- δ/γ 阻害剤(例えば、Umbralisib(TGR-1202)、Parsaclisib(INCB050465)およびIPI-549など)、JAK-1/2阻害剤(例えば、ItacitinibおよびRuxolitinibなど)、ERK阻害剤(例えば、SCH 900353など)、TGF β R1阻害剤(例えば、Galunisertibなど)、Cancer cell stemness キナーゼ阻害剤(例えば、Amcasertibなど)、FAK阻害剤(例えば、Defactinibなど)、Syk/FLT3 dual阻害剤(例えば、Mivavotinib(TAK-659)など)、ATR阻害剤(例えば、Ceralasertib(AZD6738)など)、Wee1キナーゼ阻害剤(例えば、Adavosertib(AZD1775)など)、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など)、mTOR阻害剤(例えば、Temsilolimus、Everolimus、VistusertibおよびIrinotecanなど)、HDAC阻害剤(例えば、Vorinostat、Romidepsin、Entinostat、Chidamide、Mocetinostat、Citarinostat、PanobinostatおよびValproateなど)、PARP阻害剤(例えば、Niraparib、Olaparib、Veliparib、RucaparibおよびBeigene-290など)、アロマターゼ阻害剤(例えば、ExemestaneおよびLetrozoleなど)、EZH2阻害剤(例えば、tazemetostatなど)、ガレクチン-3阻害剤(例えば、Belapectin(GR-MD-02)など)、STAT3阻害剤(例えば、Napabucasinなど)、DNMT阻害剤(例えば、Azacitidine)、BCL-2阻害剤(例えば、NavitoclaxおよびVenetoclaxなど)、SMO阻害剤(例えば、Vismodegibなど)、Hsp90阻害剤(例えば、XL888など)、 γ -チューブリン

特異的阻害剤（例えば、Glaziovianin AおよびPlinabulinなど）、HIF2 α 阻害剤（例えば、PT2385など）、グルタミナーゼ阻害剤（例えば、CB-839など）、E3リガーゼ阻害剤（例えば、Avadomideなど）、Nrf2活性化剤（例えば、Omaveloxoloneなど）、アルギナーゼ阻害剤（例えば、CB-1158など）、細胞周期阻害剤（例えば、Trabectedinなど）、Ephrin B4阻害剤（例えば、sEphB4-HASなど）、IAP拮抗剤（例えば、Birinapantなど）、抗HER2抗体（例えば、Trastuzumab、Trastuzumab emtansine、Trastuzumab beta、Trastuzumab deruxtecan、Trastuzumab duocarmazine、Pertuzumab、Margetuximab、Disitamab、Disitamab vedotin、Gancotamab、Timigutuzumab、Zanidatamab、Zenocutuzumab、R48およびZW33など）、抗HER1抗体（例えば、Cetuximab、Panitumumab、Cetuximab sarotalocan、Depatuxizumab、Depatuxizumab mafodotin、Futuximab、Laprituximab、Laprituximab emtansine、Matuzumab、Modotuximab、Petosemtamab、Tomuzotuximab、Losatuxizumab、Losatuxizumab vedotin、Serclutamab、Serclutamab talirine、Imgatuzumab、Futuximab、Zalutumumab、NecitumumabおよびNimotuzumabなど）、抗HER3抗体（例えば、Duligotuzumab、Elgentumab、Istiratumab、Lumretuzumab、Zenocutuzumab、Patritumab、Patritumab deruxtecanおよびSeribantumabなど）、抗CD40抗体（例えば、Bleselumab、Dacetuzumab、Iscalemab、Lucatumumab、Mitazalimab、Ravagalimab、Selicrelumab、Teneliximab、ABBV-428およびAPX005Mなど）、抗CD70抗体（例えば、Cusatuzumab、Vorsetuzumab、Vorsetuzumab mafodotinおよびARGX-110など）、抗VEGF抗体（例えば、Bevacizumab、Bevacizumab beta、Ranibizumab、Abicipar pegol、Aflibercept、Brolucizumab、Conbercept、Dilpacinab、Faricimab、Navicixizumab、VarisacumabおよびIMC-1C11など）、抗VEGFR1抗体（例えば、Icrucumabなど）、抗VEGFR2抗体（例えば、Ramucirumab、Alacizumab、Alacizumab pegol、Olinvacimab、PegdinetanibおよびAMG596など）、抗CD20抗体（例えば、Rituximab、Blontuvetmab、Epitumomab、Ibritumomab tiuxetan、Ocaratuzumab、Ocrelizumab、Technetium (^{99m}Tc) nofetumomab merpentan、Tositumomab、Veltuzumab、Ofatumumab、Nofetumomab、O

fatumumab、UblituximabおよびObinutuzumabなど）、抗CD30抗体（例えば、Brentuximab VedotinおよびIratumumabなど）、抗CD38抗体（例えば、Daratumumab、Isatuximab、Mezagitamab、AT13/5およびMOR202など）、抗TNFRSF10B抗体（例えば、Benufutamab、Conatumumab、Drozitumab、Lexatumumab、Tigatuzumab、Eftozanermin alfaおよびDS-8273aなど）、抗TNFRSF10A抗体（例えば、Mapatumumabなど）、抗MUC1抗体（例えば、Cantuzumab、Cantuzumab ravtansine、Clivatuzumab、Clivatuzumab tetraxetan、Yttrium (⁹⁰Y) clivatuzumab tetraxetan、Epitumomab、Epitumomab cituxetan、Sontuzumab、Gatipotuzumab、Nacolomab、Nacolomab tafenatox、7F11C7、BrE-3、CMB-401、CTM01およびHMFG1など）、抗MUC5AC抗体（例えば、Ensituximabなど）、抗MUC16抗体（例えば、Oregovomab、Abagovomab、IgovomabおよびSofituzumab vedotinなど）、抗DR5抗体（例えば、DS-8273aなど）、抗CA125抗体（例えば、Oregovomabなど）、抗DLL4抗体（例えば、Demiczumab、Dilpacimab、NavicixizumabおよびEnoticumabなど）、抗フコシルGM1抗体（例えば、BMS-986012など）、抗gpNMB抗体（例えば、Glembatumumab vedotinなど）、抗Mesothelin抗体（例えば、Amatuximab、Anetumab ravtansine、Anetumab corixetan、RG7784およびBMS-986148など）、抗MMP9抗体（例えば、Andecaliximabなど）、抗GD2抗体（例えば、Dinutuximab、Dinutuximab beta、Lorukafusp alfa、Naxitamab、14G2a、MORAb-028、Surek、TRBs07およびME361など）、抗c-Met抗体（例えば、Emibetuzumab、Onartuzumab、TelisotuzumabおよびTelisotuzumab vedotinなど）、抗FOLR1抗体（例えば、Farletuzumab、MirvetuximabおよびMirvetuximab soravtansineなど）、抗CD79b抗体（例えば、Iladatuzumab、Iladatuzumab vedotinおよびPolatuzumab vedotinなど）、抗DLL3抗体（例えば、RovalpituzumabおよびRovalpituzumab Tesirineなど）、抗CD51抗体（例えば、Abituzumab、EtaracizumabおよびIntetumumabなど）、抗EPCAM抗体（例えばAdecatumumab、Catumaxomab、Edrecolomab、Oportuzumab monatox、Citatumab bogatoxおよびTucotuzumab celmoleukinなど）、抗CEACAM5抗体（例えば、Altumomab、Arcitumomab、Cergutuzumab amunaleukin、Labetuzumab

、Labetuzumab govitecan、⁹⁰Y-cT84.66、AMG211、BW431/26、CE25/B7、COL-1およびT84.66 M5Aなど）、抗CEACAM6抗体（例えば、Tinurilimabなど）、抗FGFR2抗体（例えば、Aprutumab、Aprutumab ixadotinおよびBemarituzumabなど）、抗CD44抗体（例えば、Bivatuzumab mertansineなど）、抗PSMA抗体（例えば、Indium (¹¹¹In) capromab pendetide、¹⁷⁷Lu-J591およびES414など）、抗Endoglin抗体（例えば、Carotuximabなど）、抗IGF1R抗体（例えば、Cixutumumab、Figitumumab、Ganitumab、Dalotuzumab、TeprotumumabおよびRobatumumabなど）、抗TNFSF11抗体（例えば、Denosumabなど）、抗GUCY2C（例えば、Indusatumab vedotinなど）、抗SLC39A6抗体（例えば、Ladiratuzumab vedotinなど）、抗SLC34A2抗体（例えば、Lifastuzumab vedotinなど）、抗NCAM 1抗体（例えば、Lorvotuzumab mertansineおよびN901など）、抗ganglioside GD3抗体（例えば、EcromeximabおよびMitumomabなど）、抗AMHR2抗体（例えば、Murlentamabなど）、抗CD37抗体（例えば、Lilotomab、Lutetium (¹⁷⁷Lu) lilotomab satetraxetan、Naratuximab、Naratuximab emtansineおよびOtlertuzumabなど）、抗IL1RAP抗体（例えば、Nidanilimabなど）、抗PDGFR2抗体（例えば、OlaratumabおよびTovetumabなど）、抗CD200抗体（例えば、Samalizumabなど）、抗TAG-72抗体（例えば、Anatumomab mafenatox、Minretumomab、Indium (¹¹¹In) satumomab pendetide、CC49、HCC49およびM4など）、抗SLITRK6抗体（例えば、Sirtratumab vedotinなど）、抗DPEP3抗体（例えば、Tamrintamab pamozirineなど）、抗CD19抗体（例えば、Axicabtagene ciloleucel、Coltuximab ravtansine、Denintuzumab mafodotin、Inebilizumab、Loncastuximab、Loncastuximab tesirine、Obexelimab、Tafasitamab、Taplutumomab paptaxおよびhuAnti-B4など）、抗NOTCH2/3抗体（例えば、Tarextumabなど）、抗tenascin C抗体（例えば、Tenatumomabなど）、抗AXL抗体（例えば、Enapotamab、Enapotamab vedotinおよびTilvestamabなど）、抗STEAP1抗体（例えば、Vandortuzumab vedotinなど）、抗CTAA16抗体（例えば、Technetium (^{99m}Tc) votumumabなど）、CLDN18抗体（例えば、Zolbetuximabなど）、抗GM3抗体（例えば、Racotumomab、FCGR1およびH22など）、抗PSCA抗体（例え

ば、MK-4721など）、抗FN extra domain B抗体（例えば、AS1409など）、抗HAVCR1抗体（例えば、CDX-014など）、抗TNFRSF4抗体（例えば、MEDI6383など）、抗FAP抗体/IL-2融合蛋白質（例えば、R06874281）、抗CEA抗体/IL-2融合蛋白質（例えば、Cergutuzumab amunaleukin）、抗HER1-MET二重特異性抗体（例えば、Amivantamabなど）、抗EPCAM-CD3二重特異性抗体（例えば、SolitomabおよびCatumaxomab）、抗Ang2-VEGF二重特異性抗体（例えば、Vanucizumab）、抗HER2-CD3二重特異性抗体（例えば、Ertumaxomab）、抗HER3-IGF1R二重特異性抗体（例えば、Istiratumab）、抗PMSA-CD3二重特異性抗体（例えば、Pasotuxizumab）、抗HER1-LGR5二重特異性抗体（例えば、Petosemtamab）、抗SSTR2-CD3二重特異性抗体（例えば、Tidutamab）、抗CD30-CD16A二重特異性抗体（例えば、AFM13など）、IL3RA-CD3二重特異性抗体（例えば、FlotetuzumabおよびVibecotamab）、抗GPC5D-CD3二重特異性抗体（例えば、Talquetamab）、抗TNFRSF17-CD3二重特異性抗体（例えば、Teclistamab）、抗CLEC12A-CD3二重特異性抗体（例えば、Tepoditamab）、抗HER2-HER3二重特異性抗体（例えば、Zenocutuzumab）、抗CEA-CD3二重特異性抗体（例えば、CibisatamabおよびR06958688）、抗CD3-CD19二重特異性抗体（例えば、DuvortuxizumabおよびBlinatumomabなど）および抗CD20-CD3二重特異性抗体（例えば、Plamotamab、Odronextamab、Mosunetuzumab、Glofitamab、EpcoritamabおよびREGN1979など）などが挙げられる。

[0255] 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)、G enrolimzumab (CBT-501)、Sintilimab (IBI308)、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimmerelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM 388D4、ENUM 244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI 754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106およびCX-188など）、抗PD-L1

抗体（例えば、Atezolizumab (RG7446/MPDL3280A)、Avelumab (PF-06834635/MSB0010718C)、Durvalumab (MEDI4736)、Manelimab、Pacmilimab、Envafo limab、Cosibelimab、BMS-936559、STI-1014、HLX20、SHR-1316、CS1001 (WB P3155)、MSB2311、BGB-A333、KL-A167、AK106、AK104、ZKAB001、FAZ053、C BT-502 (TQB2450) およびJS003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の各化合物、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)、Nurulimab、Zalifrelimab (AGEN1884) およびTremelimumabなど）、抗LAG-3抗体（例えば、Relatlimab (BMS-986016/ONO-4482)、Encelimab、Ieramylimab (LAG525)、Fianlimab (REGN3767) およびMavezelimab (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Cobolimab (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、Etigilimab、Vibostolimab (MTIG-7192A/RG-6058/RO-7092284) およびBMS-986207 (ONO-4686)）、抗VISTA抗体（例えば、Onvatilimab (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、Axatilimab、MCS-110、IMC-CS4、AMG820、Pexidartinib、BLZ945およびARRY-382など）、抗OX40抗体（例えば、MEDI6469、Ivuxolimab (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、Varylumab (CDX-1127) など）、抗GITR抗体・GITR融合蛋白質（例えば、Efarinernermin alfa、Efgivanernermin alfa、MK-4166、INCAGN01876、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、Mirzotamab、Mirzotamab clezutoclastaxおよびOmburtamabなど)、抗ICOSアゴニスト抗体(例えば、Vopratelimab (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、PR0-542、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、Azintuxizumab、Azintuxizumab vedotinおよびElotuzumabなど)、抗CD73抗体(例えば、OleclumabおよびBMS-986179など)、PEG化IL-2(例えば、Bempegaldesleukin(NKTR-214)など)、抗CD40アゴニスト抗体(例えば、ABBV-428、APX005MおよびR07009789など)、IDO阻害剤(例えば、Epcadostat、IndoximodおよびBMS-986205など)、TLRアゴニスト(例えば、Motolimod、CMP-001、G100、Tilsotolimod(IM0-2125)、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、Eftilagimod alpha(IM P321)など)、抗CD47抗体・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。

[0256] さらに、その他の抗体医薬としては、例えば、抗IL-1 β 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。

[0257] [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は、単独あるいはそれらと他の薬剤との併用にて投与する際、経口投与のための内服用固形剤もしくは内服用液剤、経口投与における徐放性製剤もしくは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

剤もしくは坐剤などの形態で用いられる。

- [0258] 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、散剤および顆粒剤などが挙げられる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルなどが挙げられる。
- [0259] 内服用固形剤は、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質をそのままか、または必要により、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、デンプンなど）、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など）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウムなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムなど）、安定剤および溶解補助剤（例えば、グルタミン酸およびアスパラギン酸など）などのうちの何れか一つ以上と混合し、常法に従って製剤化して用いてもよい。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およびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらに、ゼラチンのように体内吸収され易い物質のカプセルに包含してもよい。
- [0260] 経口投与のための内服用液剤は、必要により、薬剂的に許容される水剤、懸濁化剤、乳化剤、シロップ剤およびエリキシル剤などのうちの何れか一種以上を含んでいてもよい。また、この液剤は、湿潤剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤および緩衝剤などのうちの何れか一種以上をさらに含んでいてもよい。
- [0261] また、経口投与における徐放性製剤は、徐放性基剤に加えて、結合剤および増粘剤などを含んでいてもよく、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、メチルセルロースまたはヒドロキシエチルメチルセルロースなどが

用いられる。

[0262] 注射剤または点滴のための輸液として用いる場合、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できるように、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、ホウ砂およびプロピレングリコールなどの溶液）などを用いることができる。

[0263] 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などが挙げられる。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およびジブチルヒドロキシルエンなど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、エタノールなど）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールなど）、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）およびHCO-50など）など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およびラウリル硫酸ナトリウムなど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およびトラガントなど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、クロロブタノールおよびソルビトールなど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およびイプシロンアミノカプロン酸緩衝液など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、ホウ酸およびホウ砂など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およびクロロブタノールなど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、リン酸および酢酸など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および亜硫酸ナトリウムなどのような水溶性抗酸化剤、（２）アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシルトルエン、レシチン、プロピルガレートおよび α -トコフェロールなどのような油溶性抗酸化剤ならびに（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸およびリン酸等のような金属キレート剤などを用いることができる。

[0264] 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、フィルターなどで濾過して滅菌し、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。

[0265] 非経口投与のための外用剤は、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、リニメント剤および点鼻剤などの形態で用いることができ、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

[0266] 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ある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号および同第3095355号に詳しく記載されている。

[0267] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水もしくは他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

[0268] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造され、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およびパラベンなど）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムなど）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウムおよび濃グリセリンなど）、増粘剤（例えば、カルボキシビニルポリマーなど）および吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

[0269] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩など）、結合剤（例えば、デンプンおよびデキストリンなど）、賦形剤（例えば、乳糖およびセルロースなど）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）および吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

[0270] 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザーおよびネブライザーなど）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。

[0271] 軟膏剤は、公知又は通常使用されている処方により製造でき、例えば、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質を基剤に混和または溶融させて調製される。軟膏基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ぶことができ、例えば、高級脂肪酸また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およびオレイン酸エステルなど）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウおよびセレシンなど）、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など)、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およびセトステアリルアルコールなど)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサンなど)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリンおよび流動パラフィンなど)、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およびマクロゴールなど)、植物油(例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油およびテレピン油など)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワランおよびスクワレンなど)、水、吸収促進剤またはかぶれ防止剤から選ばれるものが単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤または着香剤などを含んでもよい。

[0272] ゲル剤は、公知または通常使用されている処方により製造されでき、例えば、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれ、例えば、低級アルコール(例えば、エタノールおよびイソプロピルアルコールなど)、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およびエチルセルロースなど)、中和剤(例えば、トリエタノールアミンおよびジイソプロパノールアミンなど)、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など)、ガム類、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤などを含んでもよい。

[0273] クリーム剤は、公知または通常使用されている処方により製造でき、例えば、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ぶことができ、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および1, 3-ブチレングリコールなど)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノー

ルおよびセタノールなど）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類および脂肪酸エステル類など）、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤などを含んでもよい。

[0274] 湿布剤は、公知または通常使用されている処方により製造でき、例えば、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ぶことができ、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、ゼラチンおよびメチルセルロースなど）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリンおよびプロピレングリコールなど）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウムおよびマグネシウムなど）、水、溶解補助剤、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤などを含んでもよい。

[0275] 貼付剤は、公知または通常使用されている処方により製造でき、例えば、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質を基剤に溶解させ、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あるいは通常使用されているものから選ぶことができ、例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤などを含んでもよい。

[0276] リニメント剤は、公知または通常使用されている処方により製造でき、例えば、本発明にかかる免疫チェックポイント阻害物質を水、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、乳化剤および懸濁化剤などから選ばれるものが単独でまたは２種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤などを含んでもよい。

[0277] 非経口投与のためその他の組成物としては、本発明にかかる免疫チェック

ポイント阻害物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリーなどが含まれる。

[0278] [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1～10を各々構成する評価項目を測定するための検査または測定キットに関する発明をも含む。当該検査または測定キットは、各々、CD8⁺T細胞、CD3⁺T細胞、Foxp3⁺T細胞およびTreg細胞(Fr. II)各々におけるPD-1発現のMFIを測定する場合には、例えば、フローサイトメトリーに基づくものであってもよく、一方、CD8⁺T細胞数、CD4⁺T細胞数、Foxp3⁺T細胞数、Treg細胞(Fr. II)およびTreg細胞(Fr. III)の各細胞数ならびにそれらのPD-1発現細胞数ならびにCCR7発現CD8⁺T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。

[0279] 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。

[0280] 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

[0281] 実施例1：CD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合(%)およびFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現のMFIの比率に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認(バイオマーカー1)

Nivolumab投与前における胃癌患者(29例)および非小細胞肺癌患者(16例)の腫瘍組織由来のCD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞数ならびに同CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞各々におけるPD-1発現を各々フローサイトメトリー法にて測定し、CD8⁺T細胞におけるCCR7発現細胞の割合(%)および当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対するCD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（PFSが70日間維持された患者：23名）およびNon-Responder群（PFSが70日未満であった患者：22名）各々について、各患者の当該CCR7発現細胞の割合（％）を縦軸に、当該比率の平方根値を横軸にプロットした（図1参照）。

当該図中の三本の実線は、重み付きF値（ $f\alpha$ ）を指標として、当該 α 値が0.5の場合に、当該 $f\alpha$ の数値が最大となるよう機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた図中右側の影部閉領域にプロットされる癌患者22名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち20名（有効率：90.9％）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0282] 実施例2：Treg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー2）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）の腫瘍組織由来のTreg細胞(Fr. III)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて測定し、各々それら細胞におけるPD-1発現の割合（％）を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（23名）およびNon-Responder群（23名）（両群とも、実施例1における定義と同じ。）各々について、各患者のTreg細胞(Fr. III)におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸にプロットした（図2参照）。

当該図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた図中左上側および右下側の影部閉領域にプロットされる癌患者27名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち22名（有効率：81.5％）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0283] 実施例3：CD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞数ならびにFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T

細胞各々におけるPD-1発現のMFIの比率に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー3）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）の腫瘍組織由来のCD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞数ならびに同CD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて各々測定し、当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対するCD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（23名）およびNon-Responder群（23名）（両群とも、実施例1における定義と同じ。）各々について、各患者の当該PD-1発現細胞数に1を加算した値の常用対数を縦軸に、当該比率の平方根値を横軸にプロットした（図3参照）。

当該図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた、図中左下側を除く影部閉領域にプロットされる癌患者22名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち19名（有効率：86.4%）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0284] 実施例4：Foxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現のMFIの比率およびCD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー4）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）の腫瘍組織由来のCD8⁺T細胞およびFoxp3⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて測定し、当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIに対するCD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIの比率およびCD8⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（%）を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（23名）およびNon-Responder群（23名）（両群とも、実施例1における定義と同じ。）各々について、各患者の当該比率の平方根値を縦軸に、当該割合（%）を横軸にプロットした（図4参照）。

当該図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた、図中左下側を除く影部閉領域にプロットされる癌患者22名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち18名（有効率：81.8%）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0285] 実施例 5：Foxp3⁺T細胞およびCD8⁺細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合（％）に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー 5）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）の腫瘍組織由来のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて各々測定し、各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（23名）およびNon-Responder群（23名）（両群とも、実施例 1 における定義と同じ。）各々について、各患者のFoxp3⁺T細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、CD8⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸にプロットした（図 5 参照）。

当該図中の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた図中右側の影部領域にプロットされる癌患者28名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち21名（有効率：75％）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0286] 実施例 6：Treg細胞(Fr. II)およびCD8⁺細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合（％）に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー 6）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（17例）の腫瘍組織由来のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて各々測定し、各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（23名）およびNon-Responder群（23名）（両群とも、実施例1における定義と同じ。）各々について、各患者のTreg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、CD8⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸にプロットした（図6参照）。

当該図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた図中左上側および右下側の影部領域にプロットされる癌患者22名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち19名（有効率：86.4％）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0287] 実施例7：CD4⁺細胞およびCD8⁺細胞各々におけるPD-1発現細胞の各割合（％）に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー7）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）の腫瘍組織由来のCD4⁺細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて各々測定し、各々におけるPD-1発現細胞の割合（％）を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（24名）およびNon-Responder群（23名）（両群とも、実施例1における定義と同じ。）各々について、各患者のCD4⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を縦軸に、CD8⁺細胞におけるPD-1発現細胞の割合（％）を横軸にプロットした（図7参照）。

当該図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた、図中左上の領域を除く影部領域にプロットされる癌患者29名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち22名（有効率：75.9％）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0288] 実施例8：Treg細胞(Fr. II)およびCD3⁺細胞各々におけるPD-1発現のMFIの比率

およびCD4⁺T細胞にけるPD-1発現細胞の割合（％）に基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー8）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）の腫瘍組織由来のCD3⁺細胞、Treg細胞(Fr. II)およびCD4⁺T細胞各々におけるPD-1発現をフローサイトメトリー法にて測定し、当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIに対するCD3⁺細胞におけるPD-1発現のMFIの比率およびCD4⁺T細胞にけるPD-1発現細胞の割合（％）を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（CR、PRおよびSDであった患者、22名）およびNon-Responder群（PDであった患者25名）各々について、各患者の当該比率の平方根値を縦軸、当該割合（％）を横軸にプロットした（図8参照）。

当該図中の二本の実線は、前記と同様の機械学習により導き出された区分直線であり、当該区分直線によって隔てられた図中左上側の影部領域にプロットされる癌患者21名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち17名（有効率：81.0％）において、その効果が期待できるようになることが確認された。

[0289] 実施例9：Foxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現のMFIに基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー9）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）の腫瘍組織由来のFoxp3⁺T細胞およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現のMFIをフローサイトメトリー法にて測定し、当該Foxp3⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（CRまたはPRであった患者12名）およびNon-Responder群（SDまたはPDであった患者35名）各々について、各患者の当該数値をプロットした（図9参照）。

当該図中の点線は、ROC解析により導き出された区分線であり、当該区分線が示す値（-208）（ROC解析における感度＝0.833；特異性＝0.914）以下の数値を示す癌患者13名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち10名（有効

率：76.9%）において、その効果が期待できるようになることが確認された

。

[0290] 実施例 10：Treg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現のMFIに基づく、Nivolumab有効性判定のバイオマーカーの確認（バイオマーカー 10）

Nivolumab投与前における胃癌患者（29例）および非小細胞肺癌患者（18例）の腫瘍組織由来のTreg細胞(Fr. II)およびCD8⁺T細胞各々におけるPD-1発現のMFIをフローサイトメトリー法にて測定し、当該Treg細胞(Fr. II)におけるPD-1発現のMFIから当該CD8⁺T細胞におけるPD-1発現のMFIを差し引いた値を算出した。

所定の処方によりNivolumabが投薬された上記患者のうち、Responder群（CRまたはPRであった患者12名）およびNon-Responder群（SDまたはPDであった患者35名）各々について、各患者の当該数値をプロットした（図10参照）。

当該図中の点線は、ROC解析により導き出された区分線であり、当該区分線が示す値（-131）（ROC解析における感度＝0.833；特異性＝0.943）以下の数値を示す癌患者12名にNivolumabが仮に投薬される場合、そのうち10名（有効率：83.3%）において、その効果が期待できるようになることが確認された

。

産業上の利用可能性

[0291] 本発明の特定の二組の評価項目の組合せおよびそれら各二組の組合せにより規定される特定の条件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することができる。