

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 CD 8⁺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 CD 8⁺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 CD 8⁺T 細胞での PD-1 発現強度との比率もしくは (a2)

当該T r e g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T r e g細胞（F r. I I）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T r e g細胞（F r. I I）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 388D 4、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、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、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(iiib) 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

s i t u 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T r e g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、(i i i) 当該T r e g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T r e g細胞を含む細胞集団を採取、必要に応じて精製し、(i i) 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 r e g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、(i i i) 当該CD8⁺T細胞のうちのPD-1発現細胞数の割合(%)の自乗を、T r e g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] T r e g細胞が、T r e g細胞(F r . l l)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T r e g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. I I)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。