

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/123999

発行日 令和1年12月26日 (2019.12.26)

(43) 国際公開日 平成30年7月5日 (2018.7.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	2GO45
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	4BO63
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48	4CO85
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574	4HO45
A61 K 39/395 (2006.01)	A61 K 39/395	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2018-559476 (P2018-559476)	(71) 出願人 000125347
(21) 国際出願番号 PCT/JP2017/046503	学校法人近畿大学
(22) 国際出願日 平成29年12月25日 (2017.12.25)	大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号
(31) 優先権主張番号 特願2016-256899 (P2016-256899)	(71) 出願人 307010166
(32) 優先日 平成28年12月28日 (2016.12.28)	第一三株式会社
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(31) 優先権主張番号 特願2017-194704 (P2017-194704)	(74) 代理人 100082072
(32) 優先日 平成29年10月4日 (2017.10.4)	弁理士 清原 義博
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	(72) 発明者 米阪 仁雄
	大阪府大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部内
	(72) 発明者 中川 和彦
	大阪府大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法

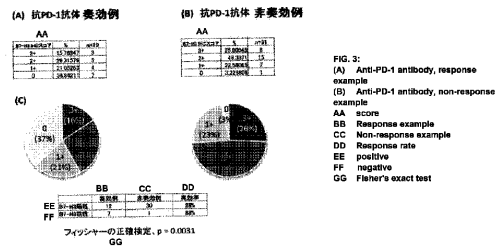
(57) 【要約】

(要約)

(課題) 腫瘍を患う個体から腫瘍組織を採取し、採取した腫瘍組織における B7-H3 の発現レベルを判別することで、免疫チェックポイント阻害剤の投与が有効である個体を選択する方法を提供すること。

(解決手段) 腫瘍の治療をする際に免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法であって、(1) 当該個体から腫瘍組織を採取する工程、(2) 上記(1)で採取した腫瘍組織における B7-H3 の発現の程度を判別する工程、及び(3) B7-H3 の発現レベルが陰性と判断された個体を免疫チェックポイント阻害剤の投与対象として選択する工程を含むことを特徴とする選択方法とする。

(選択図) 図3



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腫瘍の治療をする際に免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法であって、

(1) 当該個体から腫瘍組織を採取する工程、

(2) 上記(1)で採取した腫瘍組織におけるB7-H3の発現の程度を判別する工程、及び

(3) B7-H3の発現レベルが陰性と判断された個体を免疫チェックポイント阻害剤の投与対象として選択する工程を含むことを特徴とする、選択方法。

【請求項 2】

前記(2)の工程が、B7-H3の免疫組織学的染色を行う工程を含む請求項1に記載の選択方法。

【請求項 3】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び/又は抗CTLA-4抗体である請求項1又は2に記載の選択方法。

【請求項 4】

前記腫瘍が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、扁平上皮癌、腺癌、肉腫、白血病、神経腫、メラノーマ、リンパ腫又は原発不明癌である請求項1乃至3のいずれか1項に記載の選択方法。

【請求項 5】

前記非小細胞肺癌が、腺癌、扁平上皮癌又は大細胞癌である請求項4に記載の選択方法。

【請求項 6】

前記腺癌が、前立腺癌、小腸癌、子宮内膜癌、子宮頸管癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、食道癌、直腸癌、子宮癌、胃癌、乳房癌、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、胆嚢癌又は胆管癌である請求項5に記載の選択方法。

【請求項 7】

前記扁平上皮癌が、子宮頸管癌、喉癌、結膜癌、腔癌、肺癌、口腔癌、皮膚癌、膀胱癌、舌癌、咽頭癌、喉頭癌又は食道癌である請求項5に記載の選択方法。

【請求項 8】

前記肉腫が、筋原性肉腫である請求項4に記載の選択方法。

【請求項 9】

請求項1の方法により選択される個体における腫瘍を治療するための免疫チェックポイント阻害剤。

【請求項 10】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び/又は抗CTLA-4抗体を含有する免疫チェックポイント阻害剤である請求項9に記載の免疫チェックポイント阻害剤。

【請求項 11】

請求項1の方法により選択される個体に免疫チェックポイント阻害剤を投与対象とすることを特徴とする腫瘍の治療方法。

【請求項 12】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び/又は抗CTLA-4抗体を含有する免疫チェックポイント阻害剤である請求項11に記載の治療方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法に関し、詳しくは悪性腫瘍を患う個体から腫瘍組織を採取し、採取した腫瘍組織におけるB7-H3の

10

20

30

40

50

発現の程度を判別することで、免疫チェックポイント阻害剤の投与が有効である個体を選択する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

現在では、二人に一人が癌を発症し、三人に一人が癌により死亡すると推定されている。癌の治療方法は日々進歩しており、治癒率及び生存率は向上している。

しかしながら、依然として癌による死亡率は上昇し続けており、新たな治療方法の開発が求められている。

【0003】

近年、悪性腫瘍の新たな治療法として癌免疫療法が脚光を浴びている。

ヒトにおいては1日に数千個の腫瘍細胞が発生していると考えられているが、それらのすべてが腫瘍の発症に直結するわけではない。人体においては腫瘍を排除する免疫機構と腫瘍が生き延びる機構が常に拮抗しており、バランスが後者に傾くことにより腫瘍が発症する。

腫瘍細胞は、T細胞等のリンパ球表面に存在する膜タンパク質と腫瘍細胞の表面に存在するタンパク質を相互作用させることによってT細胞の免疫機能を低下させ生き延びるといった機構を有する(図1Bの1.参照)。

これに対し癌免疫療法は、患者に備わる免疫系を操作し、腫瘍を排除する免疫力を強化することにより腫瘍を治療するものである。

【0004】

抗CTLA-4抗体(特許文献1参照)や抗PD-1抗体(Nivolumab、商品名オプジーボ(登録商標)、特許文献2参照)、抗PD-L1抗体(特許文献3参照)等の上記の腫瘍細胞が生き延びる機構を阻害する免疫チェックポイント阻害剤が癌免疫療法において使用される代表的な薬剤であり、従来 of 抗癌剤を上回る治療成績を示し、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎癌等多くの悪性腫瘍の治療における使用が承認されつつある。

【0005】

しかし、全ての悪性腫瘍症例において上記の免疫チェックポイント阻害剤が有効というわけではない。実際に、非小細胞肺癌症例では免疫チェックポイント阻害剤を使用した際の奏効率は約20%であるというデータもある。

よって、高価な免疫チェックポイント阻害剤を使用しても効果が望めないのであれば、無駄な使用を回避することが有益である。

そこで、上記の癌免疫療法のための薬剤が投与対象に有効であるか否かを治療開始前に判別する方法が求められている。

【0006】

例えば、PD-1はT細胞の表面に存在する膜タンパク質であり、リガンドであるPD-L1と相互作用することでT細胞の活性化を抑制することが明らかになっている。PD-L1は腫瘍細胞において恒常的に発現しており、腫瘍細胞のPD-L1がT細胞のPD-1と結合するとT細胞の活性化による免疫反応を抑制し、その結果T細胞の活性化による腫瘍細胞を排除する働きが低下する。

上記の関係を利用して、腫瘍組織におけるPD-L1タンパク質の発現レベルによって、悪性腫瘍症例における抗PD-1抗体治療薬の抗腫瘍効果を予測するという方法が知られている(非特許文献1参照)。

【0007】

しかし、PD-L1タンパク質の発現レベルを確認するだけでは全ての症例において抗腫瘍効果を正確に予測することはできないという問題点を有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第5811097号

【特許文献2】特許第4249013号

10

20

30

40

50

【特許文献3】特許第5885764号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis, Critical Reviews in Oncology/Hematology 101 (2016) 75-85

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

本発明の課題は、免疫チェックポイント阻害剤の投与が有効である個体を選択する方法、及び当該方法により選択される個体を免疫チェックポイント阻害剤の投与対象とすることを特徴とする腫瘍の治療方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、個体から採取した腫瘍組織におけるB7-H3の発現の程度を判別することで免疫チェックポイント阻害剤の投与が有効である個体を選択することができることを見出して本発明を完成させた。即ち、本発明は以下の発明を包含する。

20

【0012】

(1) 腫瘍の治療をする際に免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法であって、(1) 当該個体から腫瘍組織を採取する工程、(2) 上記(1)で採取した腫瘍組織におけるB7-H3の発現の程度を判別する工程、及び(3) B7-H3の発現レベルが陰性と判断された個体を免疫チェックポイント阻害剤の投与対象として選択する工程を含むことを特徴とする選択方法。

【0013】

(2) 前記(2)の工程が、B7-H3の免疫組織学的染色を行う工程を含む上記(1)に記載の選択方法。

【0014】

(3) 前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び/又は抗CTLA-4抗体である上記(1)又は(2)に記載の選択方法。

30

【0015】

(4) 前記腫瘍が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、扁平上皮癌、腺癌、肉腫、白血病、神経腫、メラノーマ、リンパ腫又は原発不明癌である上記(1)乃至(3)のいずれか1項に記載の選択方法。

【0016】

(5) 前記非小細胞肺癌が、腺癌、扁平上皮癌又は大細胞癌である上記(4)に記載の選択方法。

【0017】

(6) 前記腺癌が、前立腺癌、小腸癌、子宮内膜癌、子宮頸管癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、食道癌、直腸癌、子宮癌、胃癌、乳房癌、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、胆嚢癌又は胆管癌である上記(5)に記載の選択方法。

40

【0018】

(7) 前記扁平上皮癌が、子宮頸管癌、喉癌、結膜癌、腔癌、肺癌、口腔癌、皮膚癌、膀胱癌、舌癌、咽頭癌、喉頭癌又は食道癌である上記(5)に記載の選択方法。

【0019】

(8) 前記肉腫が、筋原性肉腫である上記(4)に記載の選択方法。

【0020】

(9) 上記(1)の方法により選択される個体における腫瘍を治療するための免疫チェッ

50

クポイント阻害剤。

【0021】

(10) 前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び/又は抗CTLA-4抗体を含有する免疫チェックポイント阻害剤である上記(9)に記載の免疫チェックポイント阻害剤。

【0022】

(11) 上記(1)乃至(10)のいずれか1項に記載の方法により選択される個体に免疫チェックポイント阻害剤を投与対象とすることを特徴とする腫瘍の治療方法。

【0023】

(12) 前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び/又は抗CTLA-4抗体を含有する免疫チェックポイント阻害剤である上記(11)に記載の治療方法。

10

【発明の効果】

【0024】

本発明によれば、個体から腫瘍組織を採取し、腫瘍組織の一部におけるB7-H3の発現レベルを判別し、B7-H3の発現レベルが陰性と判断された個体を免疫チェックポイント阻害剤の投与対象とすることで、免疫チェックポイント阻害剤が有効である個体をより正確に効率良く選択する方法、及び当該方法により選択される個体に対して免疫チェックポイント阻害剤を投与対象とすることを特徴とする腫瘍の治療方法を提供することができる。治療前に免疫チェックポイント阻害剤の効きやすさを判断できるため、免疫チェックポイント阻害剤が効きにくい症例であるにも関わらず高額な医療費を支払い、効果の見込めない無駄な治療を行うことを回避できる。

20

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】(A) CD8陽性リンパ球(T細胞)による腫瘍細胞への免疫応答の様子を示す概略図であり、(B) PD-1とPD-L1が結合することによって免疫応答が抑制されるが、抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体がPD-1又はPD-L1と結合することで免疫応答の抑制が解除され、腫瘍細胞が排除される様子を示す図であり、(C) B7-H3とB7-H3受容体が結合すると抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体がPD-1又はPD-L1と結合しても免疫応答の抑制が解除されない様子を示す図である。

30

【図2】 B7-H3免疫組織学的染色(Immunohistochemistry、以下、IHC)を行った際、B7-H3のIHCスコアを乳がんHER2検査病理部会が作成した乳癌のHER2 IHC判定基準(HER2検査ガイド乳癌編第4版)に基づいて3+、2+、1+、0と判定した腫瘍組織の例を示す図(全て対物レンズ20倍)である。

【図3】 (A) 抗PD-1抗体を使用して非小細胞肺癌が奏効した症例におけるB7-H3の発現レベルを示す図であり、(B) 抗PD-1抗体を使用して非小細胞肺癌が奏効しなかった症例におけるB7-H3の発現レベルを示す図であり、(C) (A)及び(B)においてB7-H3の発現レベルが陽性と判断された症例(B7-H3(+))、B7-H3 IHCスコアが3+、2+、又は1+だった症例)及びB7-H3の発現レベルが陰性と判断された症例(B7-H3(-))、B7-H3 IHCスコアが0だった症例)の数と奏効率を示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0026】

< PD-1とB7-H3 >

通常、腫瘍細胞が発生してもCD8陽性リンパ球(T細胞)による免疫反応が起こり、腫瘍細胞を排除する(図1A参照)。

図1B記載のPD-1は、CD8陽性T細胞の表面に発現する免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜タンパク質である。一方、PD-1のリガンドであるPD-L1は腫瘍細胞の表面上にも強く発現しているタンパク質である。

PD-L1が活性化しているT細胞表面のPD-1に結合すると、T細胞の活動が抑制

50

され、腫瘍細胞がT細胞によって排除される効果が減弱してしまう。PD-1/PD-L1を介したこのようなメカニズムは、腫瘍免疫に対する腫瘍細胞の抵抗性を代表するものである(図1Bの1.参照)。

このようなPD-1とPD-L1の結合を阻害し、生体が本来有している腫瘍への免疫応答を保持することを目指して開発されたのが、抗PD-1抗体薬(Nivolumab等)や抗PD-L1抗体薬である(図1Bの2.参照)。

【0027】

一方、B7-H3は腫瘍細胞の表面に発現しているタンパク質であり(例えば、The Journal of Immunology 2004年、第172巻、p.2352-2359参照)、PD-L1と同様にT細胞上のB7-H3受容体と相互作用することにより、T細胞による腫瘍細胞を排除する働きを減弱させる機能を有すると考えられている(図1C参照)。

本発明者らの実験的知得によれば、B7-H3の発現レベルが陽性と判断された腫瘍組織に対して免疫チェックポイント阻害剤として抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬を投与してPD-1とPD-L1の結合を阻害したとしても、B7-H3がB7-H3受容体と結合してT細胞による腫瘍細胞を排除する働きが減弱されている限り、抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬の投与による効果が得られにくいと考えられる(図1Cの2.参照)。

よって、PD-1及びPD-L1の結合を阻害すること並びにB7-H3及びB7-H3受容体の結合を阻害することが出来ればT細胞による腫瘍細胞を排除する働きがより起り易くなると考えられることから、後述の判定基準に基づきB7-H3の発現レベルが陽性と判断される腫瘍の治療方法であって、免疫チェックポイント阻害剤及びB7-H3に結合するB7-H3阻害剤(抗B7-H3抗体等)若しくはB7-H3受容体に結合するB7-H3受容体阻害剤(抗B7-H3受容体抗体等)を同時に若しくは前後して投与することを特徴とする当該腫瘍の治療方法、又は当該腫瘍の治療をするための免疫チェックポイント阻害剤及び/若しくはB7-H3阻害剤若しくはB7-H3受容体阻害剤も本願発明に含まれ、当該治療方法又は当該阻害剤を用いることにより当該腫瘍の治療をより正確且つ効率良く行うことができる。

【0028】

<免疫チェックポイント阻害剤>

腫瘍組織におけるB7-H3の発現レベルを測定することで、その腫瘍組織に対する抗腫瘍効果を予測できる免疫チェックポイント阻害剤としては、抗PD-1抗体薬、抗PD-L1抗体薬及び抗CTLA-4抗体等が挙げられる。

【0029】

<B7-H3発現量の測定方法>

本発明の選択方法に供するための生体検体は、患者の組織や血液に由来するものであればよく、腫瘍組織を含む検体であれば良い。

生体検体は、患者から採取された検体であり、本発明の選択方法のために取得した検体であってもよいが、他の検査に供するために取得した検体や、手術により採取した検体であってもよい。

例えば検体を免疫組織染色検査に供する場合、検査に供する試料として、患者から得られた検体から調製したパラフィン切片を用いることができる。また、例えば検体を定量PCRに供する場合、試験に供する試料として、患者から得られた検体から調製したmRNA抽出液を用いることができる。

【0030】

腫瘍組織におけるB7-H3の発現レベルを確認する方法は、免疫学的手法によるのが簡便であり、好適である。

例えば、免疫染色法(蛍光抗体法、酵素抗体法、重金属標識抗体法、放射性同位元素標識抗体法を含む)、電気泳動法による分離と蛍光、酵素、放射性同位元素などによる検出又は定量との組み合わせ(ウェスタンブロット法、蛍光二次元電気泳動法を含む)、酵素

10

20

30

40

50

免疫測定吸着法 (E L I S A)、ドット・プロット法等により行うことができる。

免疫染色法を用いる場合、当該免疫染色に用いる抗体としては、B7-H3に特異的に反応し、組織標本中のB7-H3を発現する細胞の染色に適した抗体であれば何れの抗体を用いてもよい。当該抗体としては、例えば抗ヒトB7-H3抗体 (R & D S Y S T E M S社製) や抗CD276抗体 (A b c a m社製、抗B7-H3抗体と同義) 等を使用することができる。

また、mRNAレベルでの検出又は定量は、例えば、RT-PCR (好ましくはリアルタイムRT-PCR)、ノーザン・プロット法、B r a n c h e d D N Aアッセイ等により行うことができる。

更に、血液検体中の腫瘍細胞におけるB7-H3の発現レベルを測定する場合にはフローサイトメーターによって測定することもできる。

【0031】

mRNAを測定する場合、採取した腫瘍組織から全RNAを抽出する。全RNAの抽出は例えば、チオシアン酸グアニジン・塩化セシウム超遠心法、チオシアン酸グアニジン・ホットフェノール法、グアニジン塩酸法等により行うことができる。

遺伝子の転写産物の測定はB7-H3をコードする遺伝子の塩基配列の全部又は一部を含むヌクレオチドをプローブ又はプライマーとして用いて遺伝子発現の程度を測定すればよい。遺伝子発現の程度は、マイクロアレイ (マイクロチップ) を用いた方法、ノーザンプロット法、定量しようとする遺伝子又はその断片をターゲットとした定量PCR法等で測定することが可能である。

B7-H3の発現レベルが陰性と判断された場合に、免疫チェックポイント阻害剤の投与対象になり得ると判断することができる。

【0032】

標識からのシグナル強度は、顕微鏡下で目視によって確認しても良いが、標識を検出するための当該技術分野で公知の方法であればいずれの方法も使用できる。例えば、標識として蛍光物質を用いた場合には、その蛍光を蛍光顕微鏡、蛍光プレートリーダー、蛍光スキャナーなどを用いて検出することができる。また、標識として放射性同位体を用いた場合には、放射活性を液体シンチレーションカウンター、 β -カウンターなどにより計測することができる。

【0033】

< B7-H3免疫組織学的染色結果の分類 >

B7-H3発現レベルの分類は、検出又は定量方法に応じて、十分な経験を有する病理医、臨床医、検査技師又は検査施設が行うことが好ましい。例えば、B7-H3発現レベルの分類は、免疫組織染色法を用いる場合は病理医が行うことができ、RT-PCRを用いる場合は検査技師が行うことができる。

【0034】

免疫組織染色法により、B7-H3発現レベルを複数の段階に分類する場合、免疫組織染色の結果を例えば以下のように判定することができる。

腫瘍細胞の細胞膜における染色性及びその染色強度のみを対象とし、細胞質における反応は判定対象外とする。細胞膜における染色性に関して、染色強度が高ければ「陽性 (免疫チェックポイント阻害剤の投与対象としない)」、染色強度が低ければ「陰性 (免疫チェックポイント阻害剤の投与対象とする)」と分類する。

【0035】

本願明細書において染色強度に係る「陽性」及び「陰性」は表1に記載される免疫組織学的染色法の判定基準で分類される。

具体的には、[1]強い全周性の細胞膜の染色がある腫瘍細胞が10%を超えて存在する (I H Cスコア3+)、[2]不完全及び/若しくは弱~中程度の全周性の細胞膜の染色がある腫瘍細胞が10%を超えて存在する、若しくは強い全周性の細胞膜の染色がある腫瘍細胞が10%以下存在する (I H Cスコア2+)、又は[3]部分的な細胞膜の染色がある腫瘍細胞が10%を超えて存在する (I H Cスコア+1) 場合、「陽性」に分類さ

10

20

30

40

50

れる。また、[4] 染色像が認められない、若しくは不完全、及び微かな若しくは辛うじて細胞膜の染色がある腫瘍細胞が 10 % 以下存在する (I H C スコア 0) 場合、「陰性」に分類される。

【 0 0 3 6 】

< 対象となる疾患 >

本願発明において適用することができる腫瘍としては、例えば非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経内分泌腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌等が挙げられる。また、非小細胞肺癌の具体例としては、腺癌、扁平上皮癌及び大細胞癌等が挙げられ、腺癌の具体例としては、前立腺癌、小腸癌、子宮内膜癌、子宮頸管癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、食道癌、直腸癌、子宮癌、胃癌、乳房癌、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、胆嚢癌及び胆管癌等が挙げられ、及び扁平上皮癌の具体例としては、子宮頸管癌、膺癌、結膜癌、腔癌、肺癌、口腔癌、皮膚癌、膀胱癌、舌癌、咽頭癌、喉頭癌及び食道癌等が挙げられる。更に、肉腫、白血病、神経腫、メラノーマ、リンパ腫及び原発不明癌等が挙げられ、肉腫の具体例としては筋原性肉腫が挙げられる。

10

また、「腫瘍」とは、癌、肉腫、血液腫瘍を含む。

【 実施例 】

【 0 0 3 7 】

本発明の免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法の有効性を、以下の非小細胞肺癌と診断された症例の腫瘍組織を B 7 - H 3 免疫組織学的染色を行って抗 P D - 1 抗体の投与対象となる個体を選択する試験によって確認した。

20

本発明を以下の実施例によって具体的に説明するが、本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。

【 0 0 3 8 】

< 試験方法 >

(対象症例)

病理組織学的に非小細胞肺癌と診断された症例を使用した (n = 5 0) 。

【 0 0 3 9 】

(検体の種類)

診断目的に気管支鏡検査で採取された腫瘍組織、あるいは手術で採取された腫瘍組織を使用した。腫瘍組織は原発巣あるいは転移巣の組織から得られたものである。

30

腫瘍組織はホルマリン固定された後、パラフィン包埋されたブロックとして保管されたものを使用した。

【 0 0 4 0 】

(B 7 - H 3 タンパク質の染色方法)

上記の腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから未染の薄切切片を厚さ 4 ミクロンになるように作成し、プラチナプロスライドグラス (松浪硝子工業社製) に載せたものを 2 枚作成した。

【 0 0 4 1 】

作成したスライドグラスの内 1 枚はヘマトキシリン・エオジン (H E) 染色を行い、組織中に腫瘍細胞が存在することを確認した。

40

【 0 0 4 2 】

残りのスライドグラス 1 枚を用いて B 7 - H 3 タンパク質について免疫組織化学法 (免疫染色) を行った。その際に陽性コントロールスライド、及び一次抗体陰性コントロールスライドを同時に染色した。なお、陽性コントロールとし、ヒト B 7 - H 3 を強制発現させた C H O - K 1 細胞 (A T C C から購入)、様々な B 7 - H 3 発現レベルを有する 3 種類の培養ヒト腫瘍細胞 (M D A - M B - 2 3 1 (A T C C から購入)、N C I - H 3 2 2 (E C A C C から購入)、N C I - N 8 7 (A T C C から購入)) から作製したセルブロックを搭載したスライドを用い、陰性コントロールはベクターのみを導入した C H O - K 1 細胞から作製したセルブロックを搭載したスライドの染色、及び B 7 - H 3 を認識しない正常マウス I g G 抗体を一次抗体として用いての染色を行なった。

50

【0043】

免疫染色は自動免疫染色装置 (Ventana Benchmark XT、Roche Diagnostics) で実施し、Ventana ultraView DAB ユニバーサルキット (Roche Diagnostics) を検出系として用いた。

パラフィン切片をEZ prepバッファー (Roche Diagnostics) で75~76、8分間脱パラフィン後、抗原賦活化のためにCC1バッファー (pH 8.5、Roche Diagnostics) 溶液で95~100、60分間前処理した。その後、インヒビター試薬で4分間、一次抗体 (抗B7-H3抗体BD/5A11 (第一三共作製) 又は正常マウスIgG抗体) で60分間、HRP標識二次抗体で8分間、発色基質 (DAB) で8分間の順に反応させた (以上キット構成試薬、一次抗体除く)

10

本実施例で用いた一次抗体である抗B7-H3抗体BD/5A11は、本出願人が作製した、市販の抗体 (抗ヒトB7-H3抗体 (AF1027、R&D SYSTEMS社製)、抗CD276抗体 (6A1、Abcam社製)) と同等の抗体である。抗B7-H3抗体BD/5A11の代わりに当該市販抗体を用いてもよく、同様の結果を得ることができる。

これらの操作は37で実施し、各操作の間には洗浄処理を行った。ヘマトキシリンによる対比染色後、アルコールおよびキシレンで脱水、透徹し、封入した。

【0044】

(B7-H3染色の判定方法)

20

染色されたスライドを用いて以下の観察手順に従い日本病理学会認定病理専門医が判定を行った。

1. 陽性及び陰性コントロールスライドにより特異染色性及び染色強度を確認した。
2. HE染色スライドを用いて腫瘍細胞の存在部位を確認した。この際、浸潤部分の腫瘍細胞のみを対象とし、非浸潤部分の腫瘍細胞は対象から除外した。
3. 光学顕微鏡の4倍対物レンズを使用して、検体組織内の腫瘍細胞のB7-H3タンパク質陽性染色像、陽性染色の強度、陽性細胞率を観察した。そして対物レンズを10倍に切り替え、陽性所見が細胞膜か細胞質に局在するかを確認した。細胞質のみに陽性所見がみられるものは陰性と判定した。
4. 細胞膜に局在する陽性像が確認できない場合、さらに対物レンズ20倍で観察した。

30

【0045】

B7-H3発現の判定の際は、腫瘍細胞の細胞膜における染色性及びその染色強度のみを対象とした。細胞質における反応は判定対象外とした。細胞膜における染色性に関して以下の表1記載の組織免疫学的染色法の判定基準で分類した。

以下の判定基準は、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドライン (Journal of Clinical Oncology 2013 Vol. 31 No. 31 p. 3997-4013参照) に基づく、乳がんHER2検査病理部会が作成した乳癌のHER2 IHC判定基準 (HER2検査ガイド乳癌編第4版) に準じたものである。

【0046】

【表 1】

判定 (発現レベル)	IHC スコア	染色パターン
陽性	3+	[1] 強い全周性の細胞膜の染色がある腫瘍細胞 > 10%
	2+	[2] 不完全及び/若しくは弱～中程度の全周性の細胞膜の染色がある腫瘍細胞 > 10% 若しくは、強い全周性の細胞膜の染色がある腫瘍細胞 ≤ 10%
	1+	[3] 部分的な細胞膜の染色がある腫瘍細胞 > 10%
陰性	0	[4] 染色像が認められない、若しくは不完全、及び微かな若しくは辛うじて細胞膜の染色がある腫瘍細胞 ≤ 10%

10

【0047】

上記のように B7 - H3 発現レベルの陽性、陰性を判定したが、腫瘍組織の挫滅等により判定不能であった検体は対象から除外した。

20

結果を図 2 に示す。

【0048】

(臨床評価(抗腫瘍評価)の方法)

各症例について B7 - H3 発現レベルの陽性・陰性の判定と共に、抗 PD - 1 抗体治療薬である Nivolumab による治療をおこなった症例についてはその抗腫瘍効果と B7 - H3 発現レベルとの関連を評価した。

本解析の対象者の定義は以下とした。

- ・過去に Nivolumab を体重あたり 3 mg / kg、経静脈的に隔週で投与された症例。

30

- ・少なくとも 1 度の Nivolumab 治療が実施された症例。

- ・RECIST ver 1.1 の基準に基づき測定可能病変を有する症例。

【0049】

抗腫瘍効果の評価方法は、RECIST ver 1.1 の基準に準じて評価を実施した。

具体的には、「完全奏効 (CR; complete response)」は全ての標的病変が消失し、標的病変として選択したすべての病変が短径で 10 mm 未満に縮小した状態を指し、「部分奏効 (PR; partial response)」はベースライン評価時の径和に比して標的病変の径和が 30% 以上減少した状態を指し、完全奏効あるいは部分奏効と判断された症例は「奏効例」と定義した。

これに対し、「増悪 (PD; progressive disease)」は経過中の最小の径和 (ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加し、且つ径和が絶対値でも 5 mm 以上増加した状態を指し、「安定 (SD; stable disease)」は経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない状態を指し、増悪あるいは安定と判断された症例は「非奏効例」と定義した。

40

結果を図 3 に示す。

【0050】

< 結果 1 . 腫瘍組織における B7 - H3 発現レベルの評価 >

図 2 は、B7 - H3 免疫組織学的染色 (IHC) を行った際、B7 - H3 の IHC スコアを 3+、2+、1+、0 と判定したヒトの腫瘍組織の例を示す図である。

50

【 0 0 5 1 】

< 結果 2 . 非小細胞肺癌における抗 P D - 1 抗体を含む製剤 (N i v o l u m a b) の抗腫瘍効果と B 7 - H 3 の免疫組織学的染色結果の関連性 >

図 3 は、(A) 抗 P D - L 1 抗体を使用して非小細胞肺癌が奏効した症例における B 7 - H 3 の I H C スコアを示す図であり、(B) 抗 P D - L 1 抗体を使用して非小細胞肺癌が奏効しなかった症例における B 7 - H 3 の I H C スコアを示す図であり、(C) (A) 及び (B) において B 7 - H 3 の発現レベルが陽性であった症例 (B 7 - H 3 (+)、B 7 - H 3 I H C スコアが 3 +、2 +、又は 1 + だった症例) 及び B 7 - H 3 の発現レベルが陰性であった症例 (B 7 - H 3 (-)、B 7 - H 3 I H C スコアが 0 だった症例) の数と奏効率を示す図である。

図 3 (C) が示すように、B 7 - H 3 の発現レベルが陽性であった症例 (B 7 - H 3 (+)) の内、奏効したと判定された症例は 2 9 % と低かったのに対し、B 7 - H 3 の発現レベルが陰性であった症例 (B 7 - H 3 (-)) の内、奏効したと判定された症例は 8 8 % と高かった (フィッシャーの正確検定 : $p = 0 . 0 0 3 1$ 、有意差有り)。

この結果から、B 7 - H 3 の発現レベルが陽性であった非小細胞肺癌では抗 P D - 1 抗体を含む製剤 (N i v o l u m a b) の効果に乏しいと判断することができる。

よって、B 7 - H 3 の発現レベルが陽性と判断された腫瘍組織を有する患者を、免疫チェックポイント阻害剤による治療の対象から除くことで、不要な治療を避けることができる。

一方で、B 7 - H 3 の発現レベルが陰性と判断された腫瘍組織を有する患者を、免疫チェックポイント阻害剤による治療の対象とすることで、効率良く治療を行うことができる。

【 0 0 5 2 】

以上の結果は、B 7 - H 3 タンパク質が抗 P D - 1 抗体を含む製剤による治療において臨床的に重要なバイオマーカーになり得ることを示唆している。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 5 3 】

本発明に係る免疫チェックポイント阻害剤の投与対象となる個体の選択方法を使用することで、免疫チェックポイント阻害剤が有効である個体をより正確に選択することができる。

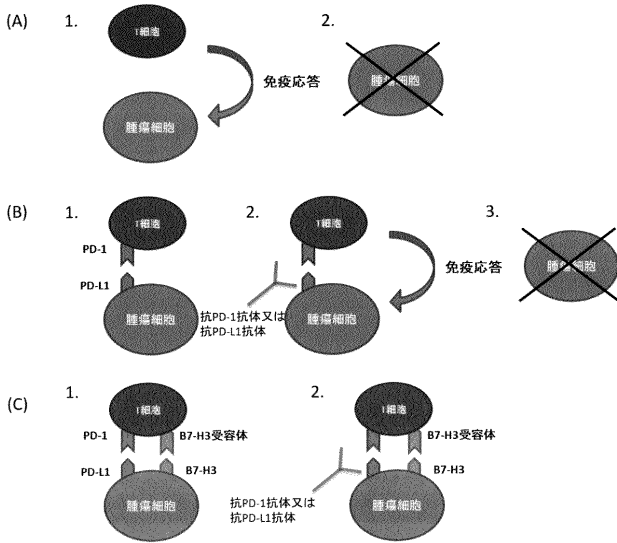
治療前に免疫チェックポイント阻害剤の効きやすさを判断できるため、免疫チェックポイント阻害剤が効きにくい症例であるにも関わらず高額な医療費を支払い、効果の見込めない無駄な治療を行うことを回避できる。

10

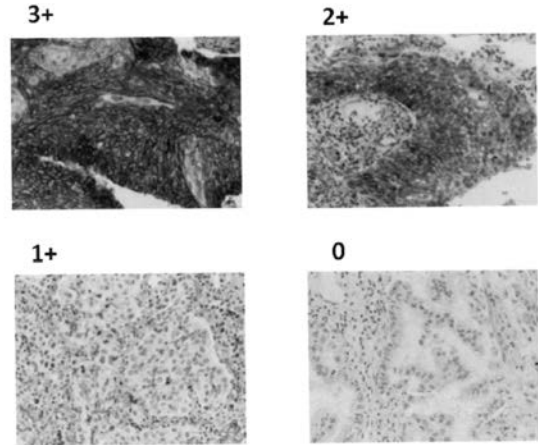
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

(A) 抗PD-1抗体 奏効例

B7-H3 IHCスコア	%	n=19
3+	15.78947	3
2+	26.31579	5
1+	21.05263	4
0	36.84211	7

(B) 抗PD-1抗体 非奏効例

B7-H3 IHCスコア	%	n=31
3+	25.80645	8
2+	48.3871	15
1+	22.58065	7
0	3.225806	1

(C)



	奏効例	非奏効例	奏効率
B7-H3陽性	12	30	29%
B7-H3陰性	7	1	88%

フィッシャーの正確検定、 $p = 0.0031$

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2017/046503
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. G01N33/68(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. G01N33/68, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, G01N33/48, G01N33/53 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPlus/MEDLINE/BIOSIS(STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	小西郁夫ほか, がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野), pp. 1-8, 2014, (KONISHI, Ikuo et al., Clinical application of next-generation immunotherapy targeting cancer immune escape mechanism and research on searching for new biomarkers; Health, Labor and Welfare Grant-in-Aid for Scientific Research, Research Practical Research Project of Medical Treatment in Diseases like Intractable Diseases and Cancer, Cancer Research Field)	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09.04.2018		Date of mailing of the international search report 17.04.2018
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/046503

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	佐藤工ほか, 抗癌療法としての免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子の同定, 聖マリアンナ医科大学雑誌, March 2016, vol. 43, no. 4, pp. 237-243, (SATO, Ko et al., Discovery of a biomarker that predicts increased sensitivity to immune checkpoint blocking agents, Journal of St. Marianna University)	1-12
A	JP 2016-520800 A (GENENTECH INC.) 14 July 2016, claims 1, 48, 57, 62 & US 2015/0071910 A1, claims 1, 48, 57, 62 & WO 2014/151006 A2 & EP 2972373 A2 & CA 2905798 A1 & AU 2014235453 A1 & KR 10-2015-0131269 A & CN 105209919 A1	1-12
A	米阪仁雄ほか, 抗 B7-H3 抗体治療薬による抗 PD-L1 抗体への増感治療について, 肺癌, 05 November 2016, vol. 56, no. 6, p. 530, (YONESAKA, Yoshio et al., Japanese Journal of Lung Cancer), non-official translation (Sensitization treatment of anti-PD-L1 with anti-B7-H3 therapeutic agent)	1-12

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 4 6 5 0 3									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/68(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/68, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, G01N33/48, G01N33/53											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr><td>日本国実用新案公報</td><td>1922-1996年</td></tr> <tr><td>日本国公開実用新案公報</td><td>1971-2018年</td></tr> <tr><td>日本国実用新案登録公報</td><td>1996-2018年</td></tr> <tr><td>日本国登録実用新案公報</td><td>1994-2018年</td></tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2018年	日本国実用新案登録公報	1996-2018年	日本国登録実用新案公報	1994-2018年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2018年										
日本国実用新案登録公報	1996-2018年										
日本国登録実用新案公報	1994-2018年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/ MEDLINE/ BIOSIS (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	小西郁夫ほか, がん免疫逃避機構を標的にした次世代型免疫治療の臨床応用と新規バイオマーカーの探索に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(がん関係研究分野), p.1-8, 2014	1-12									
A	佐藤工ほか, 抗癌療法としての免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子の同定, 聖マリアンナ医科大学雑誌, 2016.03, Vol.43, No.4, PP.237-243	1-12									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 09.04.2018		国際調査報告の発送日 17.04.2018									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 海野 佳子	2 J 3906								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3252									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 4 6 5 0 3
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2016-520800 A (ジェネンテック, インコーポレイテッド) 2016.07.14, 請求項 1、48、57、62 & US 2015/0071910 A1, 請求項 1、48、57、62 & WO 2014/151006 A2 & EP 2972373 A2 & CA 2905798 A1 & AU 2014235453 A1 & KR 10-2015-0131269 A & CN 105209919 A1	1-12
A	米阪仁雄ほか, 抗 B7-H3 抗体治療薬による抗 PD-L1 抗体への増感治 療について, 肺癌, 2016.11.05, 第 56 巻第 6 号, P. 530	1-12

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
	C 0 7 K 16/28	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G, T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 廣谷 賢志

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

Fターム(参考) 2G045 AA26 BB25 CB02 FB03

4B063 QA01 QA18 QA19 QQ03 QS25 QS33 QS34 QX01

4C085 AA13 AA14 CC22 CC23 EE01

4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 EA51

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	选择要给予免疫检查点抑制剂的个体的方法		
公开(公告)号	JPWO2018123999A1	公开(公告)日	2019-12-26
申请号	JP2018559476	申请日	2017-12-25
[标]申请(专利权)人(译)	学校法人近畿大学 第一三共株式会社		
申请(专利权)人(译)	学校法人近畿大学 第一三共株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	学校法人近畿大学 第一三共株式会社		
[标]发明人	米阪仁雄 中川和彦 廣谷賢志		
发明人	米阪 仁雄 中川 和彦 廣谷 賢志		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N33/48 G01N33/574 A61K39/395 A61P35/00 A61P11/00 A61P35/02 C12Q1/02 C07K16/28		
CPC分类号	A61K45/06 A61K2039/505 A61P35/00 A61K39/00 C07K16/2818 C07K16/2827 C07K2317/21 C07K2317/76 G01N33/57492 G01N2333/70596 G01N2800/52 G01N1/30 G01N33/57484		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.Y G01N33/48.P G01N33/574.D A61K39/395.D A61K39/395.N A61P35/00 A61P11/00 A61P35/02 C12Q1/02 C07K16/28		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/BB25 2G045/CB02 2G045/FB03 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX01 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA51		
优先权	2016256899 2016-12-28 JP 2017194704 2017-10-04 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

(摘要) (问题) 提供一种通过从患有肿瘤的个体中收集肿瘤组织并确定所收集的肿瘤组织中B7-H3的表达水平来选择对其施用免疫检查点抑制剂有效的个体的方法。那个(解决方案)一种在治疗肿瘤时选择要给予免疫检查点抑制剂的个体的方法, 其中(1)从该个体收集肿瘤组织的步骤, (2)从该个体收集肿瘤组织的步骤。确定收集的肿瘤组织中B7-H3表达的程度, 并且(3)选择其B7-H3表达水平被确定为阴性的个体作为免疫检查点抑制剂给药靶标是具有以下特征的选择方法。(选择图) 图3

