

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-516253

(P2020-516253A)

(43) 公表日 令和2年6月11日 (2020.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6869 Z	2 G 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00 Z N A	4 B 0 6 3
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 235 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-554977 (P2019-554977)	(71) 出願人	509012625
(86) (22) 出願日	平成30年4月13日 (2018.4.13)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月6日 (2019.12.6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/027561		
(87) 国際公開番号	W02018/191660	(74) 代理人	110002077
(87) 国際公開日	平成30年10月18日 (2018.10.18)		園田・小林特許業務法人
(31) 優先権主張番号	62/485,874	(72) 発明者	コワネッツ, マルチン
(32) 優先日	平成29年4月14日 (2017.4.14)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	フセニ, マールーク
(31) 優先権主張番号	62/628,227		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(32) 優先日	平成30年2月8日 (2018.2.8)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 がんのための診断及び治療方法

(57) 【要約】

本発明は、がんの処置のための診断方法、治療方法、及び組成物を提供する。本発明は、少なくとも部分的に、がんを有する個体から得られた試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの1つ以上に基づく免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)）、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））による処置の治療有効性を予測する方法で使用できるという発見に基づく。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

【請求項 2】

がんを有する個体の治療を選択するための方法であって、前記方法が、前記個体からの試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

【請求項 3】

前記試料中の前記 P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを上回り、前記方法が、有効量の P D - L 1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記参照免疫スコア発現レベルを下回る前記試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として前記個体を特定する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記試料中の前記 P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを下回り、前記方法が、P D - L 1 結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して、有効量の抗がん治療を前記個体に施すことをさらに含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

がんを有する個体を処置する方法であって、前記方法が、

(a) 前記個体からの試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の発現レベルを決定することであって、前記試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されており、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルである、前記決定することと、

(b) ステップ (a) で決定される前記 P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量の P D - L 1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 7】

がんを有する個体を処置する方法であって、前記方法が、有効量の P D - L 1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することを含み、処置の前に、前記個体からの試料中の P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の前記 P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが決定されており、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

【請求項 8】

前記試料中の前記 P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G の免疫スコア発現レベルの上位 80 番目のパーセンタイル内である、請求項 1 ～ 3、6、及び 7 のいずれか 1 項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 9】

前記試料中の前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの上位 50 番目のパーセンタイル内である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記試料中の前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの上位 20 番目のパーセンタイル内である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記参照集団が、前記がんを有する個体の集団であり、前記個体の集団が、PD-L1 結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第 1 のサブセットと、非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第 2 のサブセットとからなり、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療が、PD-L1 結合アンタゴニストを含まない、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記参照免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを上回る前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、前記個体の第 1 及び第 2 のサブセットのそれぞれを著しく分別し、前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性が、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性と比較して著しく改善される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記参照免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを下回る前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、前記個体の第 1 及び第 2 のサブセットのそれぞれを著しく分別し、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性が、前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性と比較して著しく改善される、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

処置に対する反応性が、無増悪生存期間（PFS）の増大である、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 15】

処置に対する反応性が、全生存期間（OS）の増大である、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、CXCL9、及び IFNG のそれぞれの発現レベルの平均である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG のそれぞれの発現レベルの平均が、PD-L1、CXCL9、及び IFNG のそれぞれの正規化した発現レベルの平均である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、CXCL9、及び IFNG のそれぞれの発現レベルの中央値である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルが、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルである、請求項17または19に記載の方法。

【請求項21】

前記参照免疫スコア発現レベルが、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの予め割り当てられた発現レベルである、請求項1～20のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項22】

PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである、前記方法。

【請求項23】

がんを有する個体の治療を選択するための方法であって、前記方法が、前記個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである、前記方法。

20

【請求項24】

前記試料中の前記PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを上回り、前記方法が、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを前記個体に投与することをさらに含む、請求項22または23に記載の方法。

30

【請求項25】

前記参照免疫スコア発現レベルを下回る前記試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として前記個体を特定する、請求項22または23に記載の方法。

【請求項26】

前記試料中の前記PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを下回り、前記方法が、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して、有効量の抗がん治療を前記個体に施すことをさらに含む、請求項22～25のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項27】

がんを有する個体を処置する方法であって、前記方法が、

(a) 前記個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することであって、前記試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されており、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである、前記決定することと、

(b) ステップ(a)で決定される前記PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを前記個

50

体に投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 28】

がんを有する個体を処置する方法であって、前記方法が、有効量の PD-L1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することを含み、処置の前に、前記個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが決定されており、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

【請求項 29】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルの上位 80 番目のパーセンタイル内である、請求項 22～24、27、及び 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルの上位 50 番目のパーセンタイル内である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルの上位 20 番目のパーセンタイル内である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記参照集団が、前記がんを有する個体の集団であり、前記個体の集団が、PD-L1 結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第 1 のサブセットと、非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第 2 のサブセットとからなり、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療が、PD-L1 結合アンタゴニストを含まない、請求項 22～31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記参照免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを上回る前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、前記個体の第 1 及び第 2 のサブセットのそれぞれを著しく分別し、前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性が、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性と比較して著しく改善される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記参照免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを下回る前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、前記個体の第 1 及び第 2 のサブセットのそれぞれを著しく分別し、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性が、前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性と比較して著しく改善される、請求項 32 または 33 に記載の方法。

【請求項 35】

処置に対する反応性が、PFS の増大である、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【請求項 36】

処置に対する反応性が、OS の増大である、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの発現レベルの平均である、請求項 22～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの前記平均における発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの正規化した発現レベルの平均である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの発現レベルの中央値である、請求項 22～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 40】

前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの正規化した発現レベルが、参照遺伝子に対して正規化した PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの発現レベルである、請求項 38 または 40 に記載の方法。

20

【請求項 42】

前記参照免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の予め割り当てられた発現レベルである、請求項 22～41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

30

【請求項 44】

がんを有する個体の治療を選択するための方法であって、前記方法が、前記個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

40

【請求項 45】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを上回り、前記方法が、有効量の PD-L1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することをさらに含む、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記参照免疫スコア発現レベルを下回る前記試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として前記個体を特定する、請求項 43 または 44 に記載の方法。

50

【請求項 47】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを下回り、前記方法が、PD-L1 結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して、有効量の抗がん治療を前記個体に施すことをさらに含む、請求項 43～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

がんを有する個体を処置する方法であって、前記方法が、

(a) 前記個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルを決定することであって、前記試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベルと比較して決定されており、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルである、前記決定することと、

(b) ステップ (a) で決定される前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量の PD-L1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 49】

がんを有する個体を処置する方法であって、前記方法が、有効量の PD-L1 結合アンタゴニストを前記個体に投与することを含み、処置の前に、前記個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが決定されており、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルである、前記方法。

【請求項 50】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの上位 80 番目のパーセンタイル内である、請求項 43～45、48、及び 49 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの上位 50 番目のパーセンタイル内である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記試料中の前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルが、前記参照集団における前記 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの上位 20 番目のパーセンタイル内である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記参照集団が、前記がんを有する個体の集団であり、前記個体の集団が、PD-L1 結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第 1 のサブセットと、非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第 2 のサブセットとからなり、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療が、PD-L1 結合アンタゴニストを含まない、請求項 43～52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

前記参照免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを上回る前記 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、前記非 PD-L1 結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、前記個体の第 1 及び第 2 のサブセットのそれぞれを著しく分別し、前記 PD-L1 結合アン

10

20

30

40

50

タゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性が、前記非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性と比較して著しく改善される、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記参照免疫スコア発現レベルが、前記参照免疫スコア発現レベルを下回る前記PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、前記非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、前記個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、前記非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性が、前記PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する前記個体の反応性と比較して著しく改善される、請求項53または54に記載の方法。

10

【請求項56】

処置に対する反応性が、PFSの増大である、請求項54または55に記載の方法。

【請求項57】

処置に対する反応性が、OSの増大である、請求項54または55に記載の方法。

【請求項58】

前記PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの平均である、請求項43～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項59】

前記PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの平均が、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルの平均である、請求項58に記載の方法。

20

【請求項60】

前記PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの中央値である、請求項43～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

前記PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である、請求項60に記載の方法。

30

【請求項62】

前記PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルが、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルである、請求項59または61に記載の方法。

【請求項63】

前記参照免疫スコア発現レベルが、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた発現レベルである、請求項43～62のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項64】

前記参照遺伝子が、ハウスキーピング遺伝子である、請求項20、41、及び62のいずれか1項に記載の方法。

【請求項65】

前記ハウスキーピング遺伝子が、TMEM55Bである、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

PD-L1結合アンタゴニストを含む前記処置からの利益が、OSの増大である、請求項1～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項67】

PD-L1結合アンタゴニストを含む前記処置からの利益が、PFSの増大である、請

50

求項 1 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 8】

P D - L 1 結合アンタゴニストを含む前記処置からの利益が、O S 及び P F S の増大である、請求項 6 6 または 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記発現レベルが、核酸発現レベルである、請求項 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記核酸発現レベルが、m R N A 発現レベルである、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記 m R N A 発現レベルが、R N A - s e q、R T - q P C R、q P C R、マルチプレックス q P C R または R T - q P C R、マイクロアレイ分析、S A G E、M a s s A R R A Y 技術、I S H、またはそれらの組み合わせによって決定される、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記 m R N A 発現レベルが、R N A - s e q を使用して検出される、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記 m R N A 発現レベルが、R T - q P C R を使用して検出される、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記発現レベルが、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはそれらの組み合わせ内で検出される、請求項 6 9 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記試料が、組織試料、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記組織試料が、腫瘍組織試料である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記腫瘍組織試料が、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記腫瘍組織試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋 (F F P E) 試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である、請求項 7 6 または 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記腫瘍組織試料が、F F P E 試料である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記がんが、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍からなる群から選択される、請求項 1 ～ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記がんが、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、または乳癌である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記肺癌が、非小細胞肺癌 (N S C L C) である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記腎臓癌が、腎細胞癌 (R C C) である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記膀胱癌が、尿路上皮膀胱癌 (U B C) である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 5】

10

20

30

40

50

前記乳癌が、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記 PD-L 1 結合アンタゴニストが、PD-L 1 の PD-1 への結合、PD-L 1 の B7-1 への結合、または PD-L 1 の PD-1 及び B7-1 の両方への結合を阻害する、請求項 1～8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記 PD-L 1 結合アンタゴニストが、抗 PD-L 1 抗体である、請求項 1～8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記抗 PD-L 1 抗体が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、YW243.55. S70、MSB0010718C、MDX-1105、及び MEDI4736 からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記抗 PD-L 1 抗体が、超可変領域である、

（a）GFTFSDSWIH である HVR-H1 配列（配列番号 9）と、

（b）AWISPYGGSTYYADSVKG である HVR-H2 配列（配列番号 10）と、

（c）RHWPGGFDDY である HVR-H3 配列（配列番号 11）と、

（d）RASQDVSTAVA である HVR-L1 配列（配列番号 12）と、

（e）SASFLYS である HVR-L2 配列（配列番号 13）と、

（f）QQYLYHPAT である HVR-L3 配列（配列番号 14）と、を含む、請求項 8 7 または 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記抗 PD-L 1 抗体が、

（a）配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、

（b）配列番号 17 のアミノ酸配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または

（c）（a）のような VH ドメイン及び（b）のような VL ドメインを含む、請求項 8 7～8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記抗 PD-L 1 抗体が、

（a）配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、

（b）配列番号 17 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または

（c）（a）のような VH ドメイン及び（b）のような VL ドメインを含む、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記抗 PD-L 1 抗体が、

（a）配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 96% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、

（b）配列番号 17 のアミノ酸配列と少なくとも 96% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または

（c）（a）のような VH ドメイン及び（b）のような VL ドメインを含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記抗 PD-L 1 抗体が、

（a）配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 97% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、

(b) 配列番号 17 のアミノ酸配列と少なくとも 97% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン、または

(c) (a) のような VH ドメイン及び (b) のような VL ドメインを含む、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

前記抗 PD-L1 抗体が、

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 98% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、

(b) 配列番号 17 のアミノ酸配列と少なくとも 98% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン、または

(c) (a) のような VH ドメイン及び (b) のような VL ドメインを含む、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記抗 PD-L1 抗体が、

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列と少なくとも 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (VH) ドメイン、

(b) 配列番号 17 のアミノ酸配列と少なくとも 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (VL) ドメイン、または

(c) (a) のような VH ドメイン及び (b) のような VL ドメインを含む、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記抗 PD-L1 抗体が、

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む VH ドメイン、

(b) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む VL ドメイン、または

(c) (a) のような VH ドメイン及び (b) のような VL ドメインを含む、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

前記抗 PD-L1 抗体が、

(a) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む VH ドメインと、

(b) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む VL ドメインと、を含む、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

前記抗 PD-L1 抗体がアテゾリズマブである、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

前記非 PD-L1 結合アンタゴニストが、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である、請求項 11～21、32～42、及び 53～98 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 100】

前記抗がん治療が、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である、請求項 5、26、及び 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 101】

前記個体が、前記がんについて以前に処置されていない、請求項 1～100 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 102】

前記個体が、PD-L1 結合アンタゴニストを以前に投与されていない、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

前記 PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置が単独治療である、請求項 1～102 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 104】

前記 PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置が併用治療である、請求項 1～102 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 105】

有効量の追加の治療剤を前記個体に投与することをさらに含む、請求項 1～3、6～24、27～45、48～102、及び 104 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 106】

前記追加の治療剤が、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、細胞傷害性剤、またはそれらの組み合わせである、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

前記追加の治療剤が化学療法剤である、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 108】

前記化学療法剤が、カルボプラチン、パクリタキセル、またはカルボプラチン及びパクリタキセルである、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

前記化学療法剤が、カルボプラチン及びパクリタキセルである、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 110】

前記追加の治療剤が抗血管新生剤である、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 111】

前記追加の治療剤が、抗血管新生剤と化学療法剤との組み合わせである、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 112】

前記化学療法剤が、カルボプラチン、パクリタキセル、またはカルボプラチン及びパクリタキセルである、請求項 111 に記載の方法。

【請求項 113】

前記化学療法剤が、カルボプラチン及びパクリタキセルである、請求項 112 に記載の方法。

【請求項 114】

前記抗血管新生剤が抗 VEGF 抗体である、請求項 110～113 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 115】

前記抗 VEGF 抗体がベバシズマブである、請求項 114 に記載の方法。

【請求項 116】

前記個体が、ヒトである、請求項 1～115 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 117】

PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットであって、前記キットが、

(a) 前記個体からの試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の発現レベルを決定するための試薬と、任意で、

(b) 前記試薬を使用して、PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む、前記キット。

【請求項 118】

PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットであって、前記キットが、

(a) 前記個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の発現レベルを決定するための試薬と、任意で、

(b) 前記試薬を使用して、PD-L1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む、前記キット。

【請求項 119】

P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットであって、前記キットが、

(a) 前記個体からの試料中の P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 C D 8 A 、 及び P D - 1 の発現レベルを決定するための試薬と、任意で、

(b) 前記試薬を使用して、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む、前記キット。

【請求項 1 2 0】

P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイであって、前記アッセイが、前記個体からの試料中の P D - L 1 、 C X C L 9 、 及び I F N G の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の P D - L 1 、 C X C L 9 、 及び I F N G の免疫スコア発現レベルが、前記 P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1 、 C X C L 9 、 及び I F N G の免疫スコア発現レベルである、前記アッセイ。

10

【請求項 1 2 1】

P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイであって、前記アッセイが、前記個体からの試料中の P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 及び C D 8 A の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 及び C D 8 A の免疫スコア発現レベルが、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 及び C D 8 A の免疫スコア発現レベルである、前記アッセイ。

20

【請求項 1 2 2】

P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイであって、前記アッセイが、前記個体からの試料中の P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 C D 8 A 、 及び P D - 1 の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る前記試料中の P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 C D 8 A 、 及び P D - 1 の免疫スコア発現レベルが、前記 P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として前記個体を特定し、前記参照免疫スコア発現レベルが、参照集団における P D - L 1 、 I F N G 、 G Z M B 、 C D 8 A 、 及び P D - 1 の免疫スコア発現レベルである、前記アッセイ。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、A S C I I 形式にて電子的に提出されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含む。2018年3月30日に作成された該A S C I I コピーは、50474-158WO3__Sequence__Listing__3.30.18__ST25という名前であり、96,571バイトのサイズである。

40

【0002】

本発明は、P D - L 1 軸結合アンタゴニストを使用するがんの処置のための診断及び治療方法に関する。関連するアッセイ及びキットも提供される。

【背景技術】

【0003】

がんは、依然として人間の健康にとって最も致命的な脅威の1つである。米国において、がんは、毎年約130万人の新たな患者に影響を及ぼし、心疾患に続く第2の主な死亡原因であり、死亡の約4件に1件を占める。また、がんは、5年以内に第1の死亡原因として心血管疾患を上回ることも予測されている。固形腫瘍が、これらの死亡の大部分の原因である。

50

【0004】

免疫チェックポイント阻害剤を用いたヒトでの研究では、免疫系を利用して腫瘍増殖を抑制し根絶するという有望性が論証されている。プログラム死1（PD-1）受容体及びそのリガンドプログラム死-リガンド1（PD-L1）は、慢性感染症、妊娠、組織同種移植片、自己免疫疾患及びがんの間の免疫系応答の抑制に関与している免疫チェックポイントタンパク質である。PD-L1は、T細胞、B細胞、及び単球の表面上に発現される、阻害受容体PD-1に結合することにより免疫応答を調節する。PD-L1は、別の受容体、B7-1との相互作用によっても、T細胞機能を負に制御する。PD-L1/PD-1及びPD-L1/B7-1複合体の形成は、T細胞受容体のシグナル伝達を負に制御し、その後、T細胞活性化の下方制御、及び抗腫瘍免疫活性の抑制をもたらす。

10

【0005】

特定のがんの医療処置における進歩は顕著であるが、全てのがんに関する5年間の全生存率は、過去20年間で約10%しか改善していない。悪性の固形腫瘍は特に転移し、制御されていない様子で急速に成長するので、それらのタイムリーな検出及び処置が極めて困難になる。

【0006】

がんの処置における著しい前進にかかわらず、改善された診断方法及びがん治療が未だに求められている。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、がんを有する個体を処置するための治療的及び診断的方法、ならびに組成物を提供する。

20

【0008】

一態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

30

【0009】

別の態様において、がんを有する個体の治療を選択するための方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0010】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回り、方法は、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回り、方法は、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加えた抗がん治療には、単独で、またはPD-L1軸結合アンタゴニストに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、本明細書に記載の細胞傷

40

50

害性剤、成長阻害剤、放射線療法、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ、及び／または本明細書に記載の任意の追加の治療剤が含まれ得る）、有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含む。

【0011】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することと、を含む。

10

【0012】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0013】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位80番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位50番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位20番目のパーセンタイル内である。

20

【0014】

いくつかの実施形態において、参照集団は、がんを有する個体の集団であり、個体の集団は、PD-L1結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットとからなり、非PD-L1結合アンタゴニスト治療は、PD-L1結合アンタゴニストを含まない。

30

【0015】

いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルの平均は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルは、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルである。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの予め割り当てられた発現レベルである。

40

【0016】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがん

50

を有する個体を特定する方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

【0017】

別の態様において、がんを有する個体の治療を選択するための方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

10

【0018】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回り、方法は、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することをさらに含む。

【0019】

いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

20

【0020】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回り、方法は、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加えた抗がん治療には、単独で、またはPD-L1軸結合アンタゴニストに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体））、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線療法、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ、及び／または本明細書に記載の任意の追加の治療剤が含まれ得る）有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含む。

30

【0021】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することと、を含む。

40

【0022】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

【0023】

50

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位80番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位50番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位20番目のパーセンタイル内である。

【0024】

いくつかの実施形態において、参照集団は、がんを有する個体の集団であり、個体の集団は、PD-L1結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットとからなり、非PD-L1結合アンタゴニスト治療は、PD-L1結合アンタゴニストを含まない。

【0025】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルの平均は、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの正規化した発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの正規化した発現レベルは、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルである。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた発現レベルである。

【0026】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

【0027】

別の態様において、がんを有する個体の治療を選択するための方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

【0028】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回り、方法は、

10

20

30

40

50

有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回り、方法は、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加えた抗がん治療には、単独で、またはPD-L1軸結合アンタゴニストに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線療法、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ、及び／または本明細書に記載の任意の追加の治療剤が含まれ得る）有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含む。

10

【0029】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルと比較して決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することと、を含む。

20

【0030】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、有効量のPD-L1結合アンタゴニストを個体に投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

30

【0031】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位80番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位50番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位20番目のパーセンタイル内である。

40

【0032】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの平均は、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルの平均である。

【0033】

50

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの中央値である。

【0034】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルは、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルである。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた発現レベルである。

10

【0035】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照集団は、がんを有する個体の集団であり、個体の集団は、PD-L1結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットとからなり、非PD-L1結合アンタゴニスト治療は、PD-L1結合アンタゴニストを含まない。

【0036】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

20

【0037】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、非PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

30

【0038】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、処置に対する反応性は、PFSの増大である。

【0039】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、処置に対する反応性は、OSの増大である。

40

【0040】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照遺伝子は、ハウスキーピング遺伝子である。いくつかの実施形態において、ハウスキーピング遺伝子は、TMM55Bである。

【0041】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置からの利益は、OSの増大である。

【0042】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置からの利益は、PFSの増大である。

50

【0043】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置からの利益は、OS及びPFSの増大である。

【0044】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、発現レベルは、核酸発現レベルである。いくつかの実施形態において、核酸発現レベルは、mRNA発現レベルである。いくつかの実施形態において、mRNA発現レベルは、RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、マルチプレックスqPCRまたはRT-qPCR、マイクロアレイ分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH、またはそれらの組み合わせによって決定される。いくつかの実施形態において、mRNA発現レベルは、RNA-seqを使用して検出される。いくつかの実施形態において、mRNA発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。いくつかの実施形態において、発現レベルは、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはそれらの組み合わせ内で検出される。

10

【0045】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、試料は、組織試料、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、組織試料は、腫瘍組織試料である。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（FFPE）試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である。いくつかの実施形態において、組織試料は、FFPE試料である。

20

【0046】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、または乳癌である。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態において、腎臓癌は、腎細胞癌（RCC）である。いくつかの実施形態において、膀胱癌は、尿路上皮膀胱癌（UBC）である。いくつかの実施形態において、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。

30

【0047】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1への結合、PD-L1のB7-1への結合、またはPD-L1のPD-1及びB7-1の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。

【0048】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、YW243、55、S70、MSB0010718C、MDX-1105、及びMED14736からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、超可変領域である、（a）GFTFSDSWIHであるHVR-H1配列（配列番号9）と、（b）AWISPYGGSTYYADS VKGであるHVR-H2配列（配列番号10）と、（c）RHWPGGFDFYであるHVR-H3配列（配列番号11）と、（d）RASQDVSTAVAであるHVR-L1配列（配列番号12）と、（e）SASF LYSであるHVR-L2配列（配列番号13）と、（f）QQYL YHPATであるHVR-L3配列（配列番号14）とを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（

40

50

b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、
(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、または (c) (a) のような V H ドメイン及び (b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 6 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 6 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、または (c) (a) のような V H ドメイン及び (b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 7 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 7 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、または (c) (a) のような V H ドメイン及び (b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、または (c) (a) のような V H ドメイン及び (b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、または (c) (a) のような V H ドメイン及び (b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V H ドメイン、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V L ドメイン、または (c) (a) のような V H ドメイン及び (b) のような V L ドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、(a) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V H ドメインと、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V L ドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

【0049】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、非 P D - L 1 結合アンタゴニストは、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である。

【0050】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、抗がん治療は、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である。

【0051】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、個体は、がんについて以前に処置されていない。上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、個体は、P D - L 1 結合アンタゴニストを以前に投与されていない。

【0052】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む処置は単独治療である。

【0053】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、方法は、有効量の追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である。

【0054】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、個体は、ヒトである。

【0055】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットが本明細書に提供され、キットは、(a) 個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定するための試薬と、任意で、(b) 試薬を使用して、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む。

【0056】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットが本明細書に提供され、キットは、(a) 個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定するための試薬と、任意で、(b) 試薬を使用して、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む。

10

【0057】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットが本明細書に提供され、キットは、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定するための試薬と、任意で、試薬を使用して、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む。

20

【0058】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイが本明細書に提供され、アッセイは、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、及び参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0059】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイが本明細書に提供され、アッセイは、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、及び参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

30

【0060】

別の態様において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイが本明細書に提供され、アッセイは、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、及び参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

40

【0061】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法が本明細書に提供され、方法は、個体から

50

の試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0062】

別の態様において、がんを有する個体の治療を選択するための方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0063】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回り、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回り、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加えた抗がん治療には、単独で、またはPD-L1軸結合アンタゴニストに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体））、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線療法、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ、及び／または本明細書に記載の任意の追加の治療剤が含まれ得る）有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含む。

【0064】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの前記免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することと、を含む。

【0065】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0066】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位80番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位50番目

のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位20番目のパーセンタイル内である。

【0067】

いくつかの実施形態において、参照集団は、がんを有する個体の集団であり、個体の集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットとからなり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は、PD-L1軸結合アンタゴニストを含まない。

【0068】

いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルの平均は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化した発現レベルは、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの発現レベルである。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの予め割り当てられた発現レベルである。

【0069】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

【0070】

別の態様において、がんを有する個体の治療を選択するための方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

【0071】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回り、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することをさらに含む。

【0072】

いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0073】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回り、方法は、PD-L1

10

20

30

40

50

軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加えた抗がん治療には、単独で、またはPD-L1軸結合アンタゴニストに追加して（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体））、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線療法、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ、及び／または本明細書に記載の任意の追加の治療剤が含まれ得る）有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含む。

【0074】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、
（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することと、を含む。

10

【0075】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

20

【0076】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位80番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位50番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位20番目のパーセンタイル内である。

30

【0077】

いくつかの実施形態において、参照集団は、がんを有する個体の集団であり、個体の集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットとからなり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は、PD-L1軸結合アンタゴニストを含まない。

40

【0078】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルの平均は、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの正規化した発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発

50

現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの正規化した発現レベルは、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのそれぞれの発現レベルである。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた発現レベルである。

【0079】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定する方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

10

【0080】

別の態様において、がんを有する個体の治療を選択するための方法が本明細書に提供され、方法は、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

20

【0081】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回り、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回り、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに追加して（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加えた抗がん治療には、単独で、またはPD-L1軸結合アンタゴニストに追加して（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線療法、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ、及び／または本明細書に記載の任意の追加の治療剤が含まれ得る）有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含む。

30

40

【0082】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルと比較して決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することと、を含む。

50

【0083】

別の態様において、がんを有する個体を処置する方法が本明細書に提供され、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを個体に投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが決定されており、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

【0084】

いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位80番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位50番目のパーセンタイル内である。いくつかの実施形態において、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位20番目のパーセンタイル内である。

【0085】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの平均である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの平均は、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルの平均である。

【0086】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの中央値である。

【0087】

いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化した発現レベルは、参照遺伝子に対して正規化したPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルである。いくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた発現レベルである。

【0088】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照集団は、がんを有する個体の集団であり、個体の集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットとからなり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は、PD-L1軸結合アンタゴニストを含まない。

【0089】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそ

10

20

30

40

50

れぞれを著しく分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0090】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

10

【0091】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、処置に対する反応性は、PFSの増大である。

【0092】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、処置に対する反応性は、OSの増大である。

【0093】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、参照遺伝子は、ハウスキーピング遺伝子である。いくつかの実施形態において、ハウスキーピング遺伝子は、TMM55Bである。

20

【0094】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置からの利益は、OSの増大である。

【0095】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置からの利益は、PFSの増大である。

【0096】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置からの利益は、OS及びPFSの増大である。

30

【0097】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、発現レベルは、核酸発現レベルである。いくつかの実施形態において、核酸発現レベルは、mRNA発現レベルである。いくつかの実施形態において、mRNA発現レベルは、RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、マルチプレックスqPCRまたはRT-qPCR、マイクロアレイ分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH、またはそれらの組み合わせによって決定される。いくつかの実施形態において、mRNA発現レベルは、RNA-seqを使用して検出される。いくつかの実施形態において、mRNA発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。いくつかの実施形態において、発現レベルは、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはそれらの組み合わせ内で検出される。

40

【0098】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、試料は、組織試料、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、組織試料は、腫瘍組織試料である。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋(FFPE)試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である。いくつかの実施形態において、組織試料は、FFPE試料である。

【0099】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、がんは、肺癌、腎臓

50

癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、または乳癌である。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態において、腎臓癌は、腎細胞癌（RCC）である。いくつかの実施形態において、膀胱癌は、尿路上皮膀胱癌（UBC）である。いくつかの実施形態では、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。

【0100】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1への結合、PD-L1のB7-1への結合、またはPD-L1のPD-1及びB7-1の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-L1結合アンタゴニストである。他の実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニストである。

【0101】

いくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、YW243.55.S70、MSB0010718C（アベルマブ）、MDX-1105、またはMEDI4736（デュルバルマブ））である。いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体（例えば、MDX-1106（ニボルマブ）、MK-3475（ペンブロリズマブ）、CT-011（ピジリズマブ）、MEDI-0680（AMP-514）、PD-R001、REGN2810、またはBGB-108）である。

【0102】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105、及びMEDI4736からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、超可変領域である、（a）GFTFSDSWIHであるHVR-H1配列（配列番号9）と、（b）AWISPYGGSTYYADS VKGであるHVR-H2配列（配列番号10）と、（c）RHWPGGFDFYであるHVR-H3配列（配列番号11）と、（d）RASQDVSTAVAであるHVR-L1配列（配列番号12）と、（e）SASFLLYSであるHVR-L2配列（配列番号13）と、（f）QQYLYHPATであるHVR-L3配列（配列番号14）とを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（b）のようなVLドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（b）のようなVLドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも96%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも96%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（b）のようなVLドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVH

10

20

30

40

50

ドメイン及び（b）のようなV Lドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも98%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも98%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（b）のようなV Lドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列と少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（b）のようなV Lドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は（a）配列番号16のアミノ酸配列を含むVHドメイン、（b）配列番号17のアミノ酸配列を含むV Lドメイン、または（c）（a）のようなVHドメイン及び（b）のようなV Lドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、（a）配列番号16のアミノ酸配列を含むVHドメインと、（b）配列番号17のアミノ酸配列を含むV Lドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は

10

【0103】

いくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体である。

【0104】

20

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、非PD-L1軸結合アンタゴニストは、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である。

【0105】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、抗がん治療は、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線治療、または細胞傷害性剤である。

【0106】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、個体は、がんについて以前に処置されていない。上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、個体は、PD-L1結合アンタゴニストを以前に投与されていない。

30

【0107】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置は単独治療である。

【0108】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストを含む処置は併用治療である。

【0109】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、方法は、有効量の追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、細胞傷害性剤、またはそれらの組み合わせである。

40

【0110】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は化学療法剤である。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、カルボプラチン、パクリタキセル、またはカルボプラチン及びパクリタキセルである。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、カルボプラチン及びパクリタキセルである。

【0111】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は抗血管新生剤である。いくつかの実施形態において、抗血管新生剤は抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ）である。

50

【0112】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、抗血管新生剤と化学療法剤との組み合わせである。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、カルボプラチン、パクリタキセル、またはカルボプラチン及びパクリタキセルである。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、カルボプラチン及びパクリタキセルである。いくつかの実施形態において、抗血管新生剤は抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ）である。

【0113】

上記の態様のうちのいずれかであるいくつかの実施形態において、個体は、ヒトである。

【0114】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットが本明細書に提供され、キットは、(a) 個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定するための試薬と、任意で、(b) 試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む。

【0115】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットが本明細書に提供され、キットは、(a) 個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定するための試薬と、任意で、(b) 試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む。

【0116】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するためのキットが本明細書に提供され、キットは、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定するための試薬と、任意で、試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得るがんを有する個体を特定するための説明書と、を含む。

【0117】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイが本明細書に提供され、アッセイは、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、及び参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0118】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイが本明細書に提供され、アッセイは、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、及び参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

【0119】

別の態様において、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置のための候補であるがんを有する個体を特定するためのアッセイが本明細書に提供され、アッセイは、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含み、参照免疫スコア発現レベルを上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、及び参照免疫スコア発現

10

20

30

40

50

レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

【図面の簡単な説明】

【0120】

【図1】OAK試験（臨床試験番号：NCT02008227）のアテゾリズマブ（MPDL3280A）処置（黒色）アーム、及びドセタキセル対照（灰色）アームにおける、患者のバイオマーカー評価可能な集団（BEP）（ $n_{BEP} = 753$ 人の患者）の無増悪生存期間（PFS）についての Kaplan-Meier 曲線を示すグラフであり、各アームは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに従って層別化されている。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より高い（カットオフ値：平均化正規化dCtが ≥ -1.9 ）患者は、実線で示され、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より低い（カットオフ値：平均化正規化dCtが < -1.9 ）の患者は、破線で示される。特定の時点でBEPの各サブグループ内でPFSの事象を有しなかった患者の数を列挙した表も示される。各列の時点は、上のグラフのx軸に沿って示される時間に対応している。平均化正規化dCtは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化したdCt値の平均である。dCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）。

10

【図2】ドセタキセル（対照）と比較した、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いて処置したOAK試験（臨床試験番号：NCT02008227）の患者における、PFSのハザード比（HR）を示すフォレストプロットを有する表である。HRは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値（BEPの異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正規化dCt値）によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化dCtは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化したdCt値の平均である。dCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）。

20

【図3】OAK試験（臨床試験番号：NCT02008227）のアテゾリズマブ（MPDL3280A）処置（黒色）アーム、及びドセタキセル対照（灰色）アームにおける、患者のBEPの全生存期間（OS）についての Kaplan-Meier 曲線を示すグラフであり、各アームは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに従って層別化されている。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より高い（カットオフ値：平均化正規化dCtが ≥ -1.9 ）患者は、実線で示され、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より低い（カットオフ値：平均化正規化dCtが < -1.9 ）の患者は、破線で示される。特定の時点でBEPの各サブグループ内の生存する患者の数を列挙した表も示される。各列の時点は、上のグラフのx軸に沿って示される時間に対応している。平均化正規化dCtは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化したdCt値の平均である。dCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）。

30

【図4】ドセタキセル（対照）と比較した、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いて処置したOAK試験の患者における、OSのHRを示すフォレストプロットを有する表である。HRは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値（BEPの異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正規化dCt値）によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化dCtは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化したdCt値の平均である。dCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）。

40

【図5】ドセタキセル（対照）と比較した、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いて処置したOAK試験の患者における、PFSのHRを示すフォレストプロットを有する表である。HRは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値（BEPの異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正

50

規化 d C t 値) によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化 d C t 値は、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの正規化した d C t 値の平均である。d C t (標的遺伝子) = C t (対照遺伝子) - C t (標的遺伝子)。

【図 6】ドセタキセル (対照) と比較した、アテゾリズマブ (MPDL3280A) を用いて処置した OAK 治験の患者における、OS の HR を示すフォレストプロットを有する表である。HR は、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値 (BEP の異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正規化 d C t 値) によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化 d C t 値は、PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のそれぞれの正規化した d C t 値の平均である。d C t (標的遺伝子) = C t (対照遺伝子) - C t (標的遺伝子)。

10

【図 7】ドセタキセル (対照) と比較した、アテゾリズマブ (MPDL3280A) を用いて処置した OAK 治験の患者における保有率、PFS の HR、及び OS の HR を示す表である。HR は、(i) CXCL9、(ii) IFNG、(iii) PD-L1 (CD274) 及び PD-1、(iii) PD-L1 (CD274) 及び IFNG、(iv) CD8A、GZMB、PD-L1 (CD274)、IFNG、及び CXCL9、(v) GZMB、PD-L1 (CD274)、IFNG、CXCL9、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値 (BEP の異なる分位点のカットオフでの平均化正規化 d C t 値) によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。d C t (標的遺伝子) = C t (対照遺伝子) - C t (標的遺伝子) であり、より高い d C t が、より高い標的遺伝子のレベルの発現を示す。

20

【図 8 A】ドセタキセル (対照) と比較した、アテゾリズマブ (MPDL3280A) を用いて処置した POPLAR 治験 (臨床治験番号: NCT01903993) の患者における、PFS の HR を示すフォレストプロットを有する表である。HR は、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値 (BEP の異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正規化 d C t 値) によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化 d C t 値は、PD-L1、CXCL9、及び IFNG のそれぞれの正規化した d C t 値の平均である。d C t (標的遺伝子) = C t (対照遺伝子) - C t (標的遺伝子)。

30

【図 8 B】図 8 A に対応する患者集団の客観的奏効率 (ORR) を示す表である。

【図 9】ドセタキセル (対照) と比較した、アテゾリズマブ (MPDL3280A) を用いて処置した POPLAR 治験 (臨床治験番号: NCT01903993) の患者における、OS の HR を示すフォレストプロットを有する表である。HR は、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値 (BEP の異なるパーセンタイルカットオフでの平均化正規化 d C t 値) によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化 d C t 値は、PD-L1、CXCL9、及び IFNG のそれぞれの正規化した d C t 値の平均である。d C t (標的遺伝子) = C t (対照遺伝子) - C t (標的遺伝子)。

【図 10】コホート 2 の IMvigor210 治験 (臨床治験番号: NCT02108652) における、アテゾリズマブを用いて処置された尿路上皮膀胱癌を有する患者の BEP の OS についての Kaplan-Meier 曲線を示す表であり、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルに従って層別化されている。PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルが総 BEP の約 66% より高い (カットオフ値: BEP でのパーセンタイルのカットオフが ≥ 66 番目) 患者は、実線で示され、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルが総 BEP の約 66% より低い (カットオフ値: BEP でのパーセンタイルのカットオフが < 66 番目) の患者は、破線で示される。特定の時点で BEP の各サブグループ内の生存する患者の数を列挙した表も示される。各列の時点は、上のグラフの x 軸に沿って示される時間に対応している。

40

【図 11】IMMOTION150 治験 (臨床治験番号: NCT01984242) のア

50

テゾリズマブ (MPDL3280A) とベバシズマブとの併用処置 (黒色) アーム、及びスニチニブ (灰色) アームにおける、腎細胞癌を有する患者のBEPのPFSについてのカプラン・マイヤー曲線を示すグラフであり、各アームは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルに従って層別化されている。PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より高い (カットオフ値: BEPでのパーセンタイルのカットオフが ≥ 50 番目) 患者は、実線で示され、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より低い (カットオフ値: BEPでのパーセンタイルのカットオフが < 50 番目) の患者は、破線で示される。特定の時点でBEPの各サブグループ内でPFSの事象を有しなかった患者の数を列挙した表も示される。各列の時点は、上のグラフのx軸に沿って示される時間に対応している。

10

【図12】PCD4989g 治験における、アテゾリズマブを用いて処置された患者のBEPのOSについてのカプラン・マイヤー曲線を示すグラフであり、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに従って層別化されている。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より高い (カットオフ値: BEPでのパーセンタイルのカットオフが ≥ 50 番目) 患者は、実線で示され、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが総BEPの約50%より低い (カットオフ値: BEPでのパーセンタイルのカットオフが < 50 番目) の患者は、破線で示される。特定の時点でBEPの各サブグループ内の生存する患者の数を列挙した表も示される。各列の時点は、上のグラフのx軸に沿って示される時間に対応している。

20

【図13】PCD4989g 治験 (臨床治験番号: NCT01375842) において、アテゾリズマブ (MPDL3280A) で処置されたTNBC患者におけるPD-L1 (CD274)、IFNG、及びCXCL9の平均化正規化発現と、完全奏効または部分奏効 (CR/PR)、不変 (SD)、及び疾患の進行 (PD) との関連を示す箱ひげ図である。

【図14】第III相のIMpower150 治験 (臨床治験番号: NCT02366143) の研究デザインを示す階層図表である。

【図15】IMpower150 治験のCONSORTの図表である。

【図16】IMpower150 治験における、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセルアーム (ABCP、Bアーム)、またはベバシズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセルアーム (BCP、Cアーム) の治療企図 (ITT) のWT集団のPFSについてのカプラン・マイヤー曲線である。層別化 (ITT-WTの無差別化要素による) されているHRが与えられる。

30

【図17A】IMpower150 治験でのABCPアーム (Bアーム) またはBCPアーム (Cアーム) の、ITT-WT集団 (図17A) またはITT-ISEL^高-WT (図17B) におけるPFSについて、独立した審査機関 (IRF) の評価によるカプラン・マイヤー曲線を示す。ITT-WT (図17A; ITT-WTの無差別化要素による層別化) 及びISEL^高-WT (図17B; ISEL^高-WTの性別及び肝転移による層別化) の層別化されているHRが与えられる。

40

【図17B】IMpower150 治験でのABCPアーム (Bアーム) またはBCPアーム (Cアーム) の、ITT-WT集団 (図17A) またはITT-ISEL^高-WT (図17B) におけるPFSについて、独立した審査機関 (IRF) の評価によるカプラン・マイヤー曲線を示す。ITT-WT (図17A; ITT-WTの無差別化要素による層別化) 及びISEL^高-WT (図17B; ISEL^高-WTの性別及び肝転移による層別化) の層別化されているHRが与えられる。

【図18A】IMpower150 治験でのABCPアーム (B) またはBCPアーム (Cアーム) の、ISEL^高-WT集団 (図18A) 及びISEL^低-WT集団 (図18B) における、PFSについてのカプラン・マイヤー曲線を示す。免疫スコア発現レベルが高いWTのHRは層別化 (ISEL^高-WTの性別及び肝転移による) されており、IS

50

EL^低-WTのHRは階層化されていない。

【図18B】IMpower150試験でのABCPアーム（B）またはBCPアーム（Cアーム）の、ISEL^高-WT集団（図18A）及びISEL^低-WT集団（図18B）における、PFSについての Kaplan・マイヤー曲線を示す。免疫スコア発現レベルが高いWTのHRは層別化（ISEL^高-WTの性別及び肝転移による）されており、ISEL^低-WTのHRは階層化されていない。

【図19】ABCP（Bアーム）またはBCP（Cアーム）を用いて処置された、IMpower150試験における患者のPFSのHRを示すフォレストプロットを有する表である。HRは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値（BEPの異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正規化dCt値）によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化dCtは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化したdCt値の平均である。dCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）。

【図20】IMpower150試験における、ABCPアーム（Bアーム）またはBCPアーム（Cアーム）内でEGFR、またはALKのゲノムに改変がある患者のPFSについての Kaplan・マイヤー曲線である。

【図21】IMpower150試験における、ABCPアーム（Bアーム）またはBCPアーム（Cアーム）内にEGFR変異、またはALK転座を含むITT集団のPFSについての Kaplan・マイヤー曲線である。HRは層別化（無差別化要素による）されている。

【図22】ITT-WT集団の臨床のサブグループにおける、PFSについてのHR、及び95%信頼区間（CI）を示すフォレストプロットを有する表である。

【図23】IMpower150試験における、ABCPアーム（Bアーム）またはBCPアーム（Cアーム）のITT-WT集団内での、暫定的なOSの分析についての Kaplan・マイヤー曲線である。HRは層別化（無差別化要素ごとに）されている。

【図24】アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセル（ACP；Aアーム）、またはBCP（Cアーム）を用いて処置された、IMpower150試験における患者のPFSのHRを示すフォレストプロットを有する表である。HRは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの異なるカットオフ値（BEPの異なるパーセンタイルのカットオフでの平均化正規化dCt値）によって定義された患者のサブグループにわたって列挙される。平均化正規化dCtは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれの正規化したdCt値の平均である。dCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）。

【図25A】IMpower150試験における、ACPアーム（Aアーム）またはBCPアーム（Cアーム）のISEL^高-WT集団、及びISEL^低-WT集団内の、異なる免疫スコア発現レベル（約44%の保有率（図25A）及び約25%の保有率（図25B））のカットオフでのPFSについて、Kaplan・マイヤー曲線を示す。

【図25B】IMpower150試験における、ACPアーム（Aアーム）またはBCPアーム（Cアーム）のISEL^高-WT集団、及びISEL^低-WT集団内の、異なる免疫スコア発現レベル（約44%の保有率（図25A）及び約25%の保有率（図25B））のカットオフでのPFSについて、Kaplan・マイヤー曲線を示す。

【図26】IMvigor211試験における、アテゾリズマブアーム、または化学治療アームの治療企図（ITT）集団でのOSについての Kaplan・マイヤー曲線である。

【図27A】IMvigor211試験における、アテゾリズマブアーム、または化学治療アームのISEL^高-WT集団（図27A）及びISEL^低-WT集団（図27B）でのOSについて、Kaplan・マイヤー曲線を示す。

【図27B】IMvigor211試験における、アテゾリズマブアーム、または化学治療アームのISEL^高-WT集団（図27A）及びISEL^低-WT集団（図27B）でのOSについて、Kaplan・マイヤー曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0121】

本発明は、がん（例えば、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（NSCLC））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（UBC））、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（RCC））及び乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）））の処置のための診断方法、治療方法及び組成物を提供する。本発明は、少なくとも部分的に、がんを有する個体から取得された試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に反応する可能性が高いかを特定する方法、個体を処置するための治療法を選択する方法、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置の治療有効性を最適化する方法、及び／またはPD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置に対する個体の反応をモニタリングする方法のバイオマーカー（例えば、予測バイオマーカー）として使用できるという発見に基づく。

10

【0122】

I. 定義

20

本明細書で使用される「約」という用語は、当業者に容易に知られているそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。

【0123】

本明細書で使用される場合、「投与すること」は、化合物（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、または組成物（例えば、薬学的組成物、例えば、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物）の投薬量を患者に与える方法を意味する。本明細書に記載される方法に用いられる化合物及び／または組成物は、例えば、静脈内（例えば、静脈内注入による）、皮下、筋肉内、皮内、経皮的、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所的（topically）、腫瘍内、腹膜内、結膜下、小胞内、経粘膜、心膜内、臍帯内、眼球内、経口、局所的（topically）、局所的（locally）、吸入、注射、注入、持続注入、標的細胞に直接流す局所灌流、カテーテル、洗浄、クリーム、または脂質組成物で投与することができる。投与方法は、様々な因子（例えば、投与される化合物または組成物、及び処置される状態、疾患、または障害の重症度）に応じて多様であることができる。

30

【0124】

「親和性」とは、分子（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との単一結合部位の間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の1：1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Xの、そのパートナーYに対する親和性は一般に、解離定数（ K_D ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載の方法を含む当技術分野で既知の一般的な方法によって測定され得る。結合親和性を測定するための特定の説明的及び例示的な実施形態を以下に記載する。

40

【0125】

「親和性成熟」抗体とは、改変を有しない親抗体と比較して、1つ以上の超可変領域（HVR）に1つ以上の改変を有し、かかる改変により抗体の抗原に対する親和性が改善される抗体を指す。

50

【0126】

「増幅」とは、本明細書で使用される場合、一般に、所望の配列の複数のコピーを産出するプロセスを指す。「複数のコピー」とは、少なくとも2つのコピーを意味する。「コピー」とは、鋳型配列に対する完全な配列相補性または同一性を必ずしも意味しない。例えば、コピーは、デオキシイノシンなどのヌクレオチド類似体、意図的な配列改変（鋳型にハイブリダイズ可能であるが相補的ではない配列を含むプライマーによって導入される配列改変など）、及び／または増幅中に生じる配列エラーを含み得る。

【0127】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、それらが所望の抗原結合活性を呈する限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体フラグメントを含むが、これらに限定されない様々な抗体構造を含む。

10

【0128】

「抗体フラグメント」は、無傷抗体が結合する抗原に結合する無傷抗体の一部を含む、無傷抗体以外の分子を指す。抗体フラグメントの例には、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂と、ダイアボディと、線状抗体と、一本鎖抗体分子（例えば、scFv）と、抗体フラグメントから形成される多特異性抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【0129】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」とは、競合アッセイにおいて、参照抗体のその抗原への結合を50%以上遮断する抗体、及び逆に、競合アッセイにおいて、抗体のその抗原への結合を50%以上遮断する参照抗体を指す。例示的な競合アッセイが、本明細書に提供される。

20

【0130】

「抗PD-L1抗体」及び「PD-L1に結合する抗体」という用語は、抗体がPD-L1を標的とする上で診断及び／または治療剤として有用になるように、十分な親和性でPD-L1に結合し得る抗体を指す。一実施形態において、抗PD-L1抗体の、無関係の非PD-L1タンパク質への結合の程度は、例えば放射免疫アッセイ（RIA）により測定されたときに、抗体の、PD-L1への結合の約10%未満である。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、異なる種由来のPD-L1の間で保存されているPD-L1のエピトープに結合する。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブ（MPDL3280A）である。PD-L1（プログラム死リガンド1）は、当該技術分野で「プログラム細胞死1リガンド1」、「PDCD1LG1」、「CD274」、「B7-H」、及び「PDL1」とも称される。例示的なヒトPD-L1は、UniProtKB/Swiss-Prot受託番号Q9NZQ7.1に示される。

30

【0131】

「抗がん治療」という用語は、がん（例えば、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（NSCLC））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（UBC））、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（RCC））、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）））の処置に有用な治療を指す。抗がん療法剤の例には、例えば、化学療法剤、成長阻害剤、放射線療法で使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及びがんを治療するための他の薬剤、例えば次の標的：PDGFR-β、BlyS、APRIL、BCMA受容体（複数可）、TRAIL/Apo2、他の生理活性及び有機化学薬剤などのうちの1つ以上に結合する、抗CD20抗体、血小板由来成長因子阻害剤（例えば、GLEEVEC（商標）（イマチニブメシル酸塩））、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）、インターフェロン、サイトカイン、アンタゴニスト（例えば、中和抗体）が含まれるが、これらに限定される。それらの組み合わせもまた、本発明に含まれる。

40

【0132】

「製造品」は、本明細書に記載の少なくとも1つの試薬、例えば、疾患もしくは障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC））、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓

50

癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））の処置用の医薬品、またはバイオマーカーを特異的に検出するためのプローブを含む任意の製造物（例えば、パッケージまたは容器）またはキットである。特定の実施形態において、製造物またはキットは、本明細書に記載の方法を実行するためのユニットとして、販売促進、流通、または販売される。

【0133】

「に基づく」という語句は、本明細書で使用されるとき、1つ以上のバイオマーカーについての情報が、例えば治療決定、添付文書上に提供される情報、またはマーケティング／宣伝指針などを伝えるために使用されることを意味する。

【0134】

「遮断」抗体または「アンタゴニスト」抗体とは、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害または低減する抗体である。好ましい遮断抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。

【0135】

「結合ドメイン」とは、標的エピトープ、抗原、リガンド、または受容体に特異的に結合する化合物または分子の一部を意味する。結合ドメインは、抗体（例えば、モノクローナル、ポリクローナル、組換え、ヒト化、及びキメラ抗体）、抗体フラグメントまたはその部分（例えば、F a b フラグメント、F a b ' ₂、s c F v 抗体、S M I P、ドメイン抗体、ダイアボディ、ミニボディ、s c F v - F c、アフイボディ、ナノボディ、ならびに抗体の V H 及び／または V L ドメイン）、受容体、リガンド、アプタマー、及び特定された結合パートナーを有する他の分子を含むが、これらに限定されない。

【0136】

本明細書で使用される「バイオマーカー」という用語は、例えば予測的、診断的、及び／または予後的などの指標を指し、試料中で検出され得る（例えば、P D - L 1、C X C L 9、I F N G、G Z M B、C D 8 A、P D - 1、またはそれらの組み合わせ、例えば、P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G；P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A；または P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 を含む）。バイオマーカーは、特定の分子的、病理学的、組織学的、及び／または臨床的特徴によって特徴付けられる疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、N S C L C）、膀胱癌（例えば、U B C）、腎臓癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））の特定のサブタイプの指標としての機能を果たし得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは遺伝子である。バイオマーカーには、ポリヌクレオチド（例えば、D N A 及び／または R N A）、ポリヌクレオチドコピー数の改変（例えば、D N A コピー数）、ポリペプチド、ポリペプチド及びポリヌクレオチド修飾（例えば、翻訳後修飾）、炭水化物、及び／または糖脂質系分子マーカーが含まれるが、これらに限定されない。

【0137】

「バイオマーカーシグネチャー」、「シグネチャー」、「バイオマーカー発現シグネチャー」または「発現シグネチャー」という用語は、本明細書で互換的に使用され、1つのバイオマーカーまたはバイオマーカーの組み合わせを指し、それらの発現が、例えば、予測的、診断的、及び／または予後的の指標（例えば、P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G；P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A；または P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 の免疫スコア発現レベル）となる。バイオマーカーシグネチャーは、特定の分子的、病理学的、組織学的、及び／または臨床的特徴によって特徴付けられる疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、N S C L C）、膀胱癌（例えば、U B C）、腎臓癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））の特定のサブタイプの指標としての機能を果たし得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーシグネチャーは、「遺伝子シグネチャー」である。「遺伝子シグネチャー」という用語は、「遺伝子発現シグネチャー」と互換的に使用され、発現が、例えば、予測的、診断的、及び／または予後の指標である、ポリヌクレオチドのうちの1つまたはその組み合わせを指す。いくつかの実施形態において、バイオマーカーシグネチャーは、「

10

20

30

40

50

タンパク質シグネチャー」である。「タンパク質シグネチャー」という用語は、「タンパク質発現シグネチャー」と互換的に使用され、発現が、例えば、予測的、診断的、及び／または予後の指標である、ポリペプチドのうちの1つまたはその組み合わせを指す。

【0138】

本明細書で使用される「CD8A」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然CD8Aを指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないCD8A、及び細胞内でのプロセシングから生じるCD8Aの任意の形態を包含する。この用語はまた、CD8Aの天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトCD8Aの核酸配列は、配列番号1に列挙される。ヒトCD8Aによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号2に示される。

10

【0139】

本明細書で使用される「GZMB」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然GZMB（グランザイムB）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないGZMB、及び細胞内でのプロセシングから生じるGZMBの任意の形態を包含する。この用語はまた、GZMBの天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトGZMBの核酸配列は、配列番号3に列挙される。ヒトGZMBによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号4に示される。

20

【0140】

本明細書で使用される「IFNG」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然IFNG（インターフェロンガンマ）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないIFNG、及び細胞内でのプロセシングから生じるIFNGの任意の形態を包含する。この用語はまた、IFNGの天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトIFNGの核酸配列は、配列番号5に列挙される。ヒトIFNGによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号6に示される。

30

【0141】

本明細書で使用される「CXCL9」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然CXCL9（ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド9）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないCXCL9、及び細胞内でのプロセシングから生じるCXCL9の任意の形態を包含する。この用語はまた、CXCL9の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトCXCL9の核酸配列は、配列番号7に列挙される。ヒトCXCL9によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号8に示される。

40

【0142】

本明細書で使用される「CD27」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然CD27（当該技術分野ではまた、CD27L受容体またはTNFRSF7としても知られている）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないCD27、及び細胞内でのプロセシングから生じるCD27の任意の形態を包含する。この用語はまた、CD27の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトCD27の核酸配列は、配列番号21に列挙される。ヒトCD27によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号22に示される。

50

【0143】

本明細書で使用される「FOX P 3」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然FOX P 3（Forkhead Box P 3、当該技術分野ではまた、スクルフィンとしても知られている）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていないFOX P 3、及び細胞内でのプロセッシングから生じるFOX P 3の任意の形態を包含する。この用語はまた、FOX P 3の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトFOX P 3の核酸配列は、配列番号23に列挙される。ヒトFOX P 3によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号24に示される。

10

【0144】

本明細書で使用される「CTLA 4」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然CTLA 4（細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4、CD152としても知られている）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていないCTLA 4、及び細胞内でのプロセッシングから生じるCTLA 4の任意の形態を包含する。この用語はまた、CTLA 4の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトCTLA 4の核酸配列は、配列番号25に列挙される。ヒトCTLA 4によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号26に示される。

20

【0145】

本明細書で使用される「TIGIT」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然のTIGIT（Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていないTIGIT、及び細胞内でのプロセッシングから生じるTIGITの任意の形態を包含する。この用語はまた、TIGITの天然のバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトTIGITの核酸配列は、配列番号27に列挙される。ヒトTIGITによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号28に示される。

30

【0146】

本明細書で使用される「IDO 1」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然IDO 1（インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ1）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていないIDO 1、及び細胞内でのプロセッシングから生じるIDO 1の任意の形態を包含する。この用語はまた、IDO 1の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトIDO 1の核酸配列は、配列番号29に列挙される。ヒトIDO 1によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号30に示される。

40

【0147】

本明細書で使用される「CXCL 10」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然CXCL 10（C-X-Cモチーフケモカイン10；当該技術分野ではインターフェロンガンマ誘導タンパク質10、または低誘導性サイトカインB 10としても知られている）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていないCXCL 10、及び細胞内でのプロセッシングから生じるCXCL 10の任意の形態を包含する。この用語はまた、CXCL 10の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒトCXCL 10の核酸配列は、配列番号31に列挙される。ヒトCXCL 10によってコードされる例示

50

的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 32 に示される。

【0148】

本明細書で使用される「CXCL11」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然 CXCL11（C-X-Cモチーフモカイン11）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていない CXCL11、及び細胞内でのプロセッシングから生じる CXCL11 の任意の形態を包含する。この用語はまた、CXCL11 の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒト CXCL11 の核酸配列は、配列番号 33 に列挙される。ヒト CXCL11 によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 34 に示される。

10

【0149】

本明細書で使用される「PSMB8」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然 PSMB8（プロテアソームサブユニットベータ8型）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていない PSMB8、及び細胞内でのプロセッシングから生じる PSMB8 の任意の形態を包含する。この用語はまた、PSMB8 の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒト PSMB8 の核酸配列は、配列番号 35 に列挙される。ヒト PSMB8 によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 36 に示される。

20

【0150】

本明細書で使用される「PSMB9」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然 PSMB9（プロテアソームサブユニットベータ9型）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていない PSMB9、及び細胞内でのプロセッシングから生じる PSMB9 の任意の形態を包含する。この用語はまた、PSMB9 の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒト PSMB9 の核酸配列は、配列番号 37 に列挙される。ヒト PSMB9 によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 38 に示される。

30

【0151】

本明細書で使用される「TAP1」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然 TAP1（抗原プロセッシング関連トランスポーター1；当該技術分野では抗原ペプチドトランスポーター1としても知られている）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていない TAP1、及び細胞内でのプロセッシングから生じる TAP1 の任意の形態を包含する。この用語はまた、TAP1 の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒト TAP1 の核酸配列は、配列番号 39 に列挙される。ヒト TAP1 によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 40 に示される。

40

【0152】

本明細書で使用される「TAP2」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然 TAP2（抗原ペプチドトランスポーター2）を指す。この用語は、「全長」のプロセッシングされていない TAP2、及び細胞内でのプロセッシングから生じる TAP2 の任意の形態を包含する。この用語はまた、TAP2 の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーションまたは対立遺伝子バリエーションも包含する。例示的なヒト TAP2 の核酸配列は、配列番号 41 に列挙される。ヒト TAP2 によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 42 に示される。

50

【0153】

「がん」及び「がん性」という用語は、典型的には細胞の無秩序な成長によって特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指すか、またはこの状態を説明するものである。がんの例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病またはリンパ性悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。かかるがんのさらに具体的な例としては、限定するものではないが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含む肺癌；膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（UBC）、筋肉侵襲性膀胱癌（MIBC）、及びBCG不応性非筋肉侵襲性膀胱癌（NMIBC））；腎臓癌または腎癌（例えば、腎細胞癌腫（RCC））；尿路の癌；乳癌（例えば、HER2+乳癌及びトリプルネガティブ乳癌（TNBC）、（これらはエストロゲン受容体（ER-）、プロゲステロン受容体（PR-）、及びHER2（HER2-）陰性である）；前立腺癌、例えば、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）；腹膜の癌；肝細胞癌；胃腸癌及び胃腸間質癌を含む胃癌または胃の癌；膵臓癌；膠芽腫；子宮頸癌；卵巣癌；肝癌；肝細胞腫；大腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜癌または子宮癌；唾液腺癌；前立腺癌；外陰癌；甲状腺癌；肝癌；肛門癌；陰茎癌；表在性の拡がっている黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端性黒子性黒色腫、及び結節性の黒色腫を含む黒色腫；多発性骨髄腫及びB細胞リンパ腫（例としては、低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）；小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度／濾胞性NHL；中悪性度びまん性NHL；高悪性度免疫芽細胞性NHL；高悪性度リンパ芽球性NHL；高悪性度小型非開裂細胞性NHL；巨大病変NHL；マンツル細胞リンパ腫；AIDS関連リンパ腫；及びワルデンストレームマクログロブリン血症）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；有毛細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病（CML）；移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）；及び骨髄異形成症候群（MDS）、ならびにファコマトーシスと関連する異常血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、メイグス症候群、脳腫瘍、頭頸部癌、及び関連する転移が含まれる。

【0154】

「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態において、細胞増殖性障害は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））である。他の実施形態において、細胞増殖性障害は、腫瘍である。

【0155】

「化学療法剤」は、がん（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の処置に有用な化合物である。化学療法剤の例には、チオテパ及びシクロスホスファミド（CYTOXAN（登録商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート類；ベンゾドパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドパ（meturedopa）、及びウレドパ（uredopa）などのアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン類及びメチルアメラミン類；アセトゲニン類（特にブラタシン及びブラタシノン）；デルター9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、MARINOL（登録商標））；ベータラパコン；ラパコール；コルヒチン類；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体トポテカン（HYCAMTIN（登録商標））、CPT-11（イリノテカン、CAMPTOSAR（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコボレクチン（scopollectin）、及び9-アミノカンプトテシンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エリテロビン；パンクラチスタチン

;サルコジクチイン;スポンジスタチン;クロラムブシル、クロルナファジン (chlor naphazine)、クロロホスファミド (chlorophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン (novembichin)、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード;カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン (ranimnustine) などのニトロソ尿素;エンジン抗生物質 (例えば、カリケアミシン、特にカリケアミシン γ_1 ¹ 及びカリケアミシン ω I l (例えば、Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994) を参照されたい); CDP 323、経口アルファー4インテグリン阻 10
 害剤;ダイネミシンAを含むダイネミシン;エスペラマイシン;ネオカルジノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシルビシン (ADRIAMYCIN (登録商標)、モルホリノードキシルビシン、シアノモルホリノードキシルビシン、2-ピロリノードキシルビシン、ドキシルビシン HCl リボソーム注射 (DOXIL (登録商標))、リボソームドキシルビシン T L C D-99 (MYOCET (登録商標))、peg 化リボソームドキシルビシン (CAELYX (登録商標))、及びデオキシドキシルビシンを含む)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビ 20
 シン、マルセロマイシン、マイトマイシン C などのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ボルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン;メトトレキサート、ゲムシタビン (GEMZAR (登録商標))、テガフル (UFTORAL (登録商標))、カペシタビン (XELODA (登録商標)) エポチロン、5-フルオロウラシル (5-FU) などの代謝拮抗剤;コンプレタスタチン;デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体;フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体;アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン 30
 、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体;カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン;アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎;フロリン酸などの葉酸補液;アセグラトン;アルドホスファミドグリコシド;アミノレブリン酸;エニルウラシル;アムサクリン;ベストラブシル;ピサントレン;エダトラキサート (edatraxate) ;デフォファミン;デメコルシン;ジアジコン;エルホルミチン;酢酸エリブチニウム;エポチロン;エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダイニン;メイタンシン及びアンサミトシンなどのメイタンシノイド;ミトグアゾン;ミトキサントロン;モピダンモール;ニトラレリン;ペントスタチン;フェナメット;ピラルビシン;ロソキサントロン;2-エチルヒドラジド;プロカルバジン;PSK (登録商標) 多糖 40
 複合体 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg);ラゾキサン;リゾキシン;シゾフラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジコン;2, 2', 2'-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン (特に、T-2 毒素、ベラクリンA、ロリジンA、及びアングジン);ウレタン;ビンデシン (ELDISINE (登録商標)、FILDESIN (登録商標));ダカルバジン;マンノムスチン;ミトブロニトール;ミトララクトール;ピボプロマン;ガシトシン;アラビノシド (「Ara-C」);チオテバ;タキソイド、例えば、パクリタキセル (TAXOL (登録商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、のアルブミン操作されたナノ粒子製剤であるパクリタキセル (ABRAXANE (商標))、及びドセタキセル (TAXOTERE (登録商標)、Rhône-Pou 50

lene Rorer, Antony, France) ; クロランブシル ; 6-チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; シスプラチン、オキサリプラチン (例えば、ELOXATIN (登録商標))、及びカルボプラチンなどの白金製剤、ビンブラスチン (VELBAN (登録商標))、ビンクリスチン (ONCOVIN (登録商標))、ビンデシン (ELDISEIN (登録商標))、FILDESIN (登録商標)、及びビノレルビン (NAVELBINE (登録商標)) を含むチューブリン重合による微小管の形成を防止するビンブラス ; エトポシド (VP-16) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ロイコボリン ; ノバントロン ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノプテリン ; イバンドロネート ; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000 ; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO) ; ベキサロテンを含むレチノイン酸などのレチノイド (TARGRETIN (登録商標)) ; クロドロネートなどのビスホスホネート (例えば、BONEFOS (登録商標) 及び OSTAC (登録商標)) ; エチドロネート (DIDROCAL (登録商標))、NE-58095、ゾレドロロン酸 / ゾレドロネート (ZOMETA (登録商標))、アレンドロネート (FOSAMAX (登録商標))、パミドロネート (AREDIA (登録商標))、チルドロネート (SKELED (登録商標))、またはリセドロネート (ACTONEL (登録商標)) ; トロキサシタビン (1, 3-ジオキソランスクレオシドシトシンアナログ) ; アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えば、PKC-α、Raf、H-Ras、及び上皮成長因子受容体 (EGF-R) などの異常な細胞増殖に参与するシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害するそれらのもの (例えば、エルロチニブ (TARCEVA (商標)) ; 及び細胞増殖を減少させる VEGF-A ; THERATOPE (登録商標) ワクチン及び遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標) ワクチン、LEUVECTIN (登録商標) ワクチン、及び VAXID (登録商標) ワクチンなどのワクチン ; トポイソメラーゼ I 阻害剤 (例えば、ルルトテカン (登録商標)) ; rmrh (例えば、ABARELIX (登録商標)) ; BAY 439006 (ソラフェニブ ; Bayer) ; SU-11248 (スニチニブ、SUTENT (登録商標)、Pfizer) ; ペリホシン、COX-2 阻害剤 (例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ)、プロテオソーム阻害剤 (例えば、PS341) ; ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標)) ; CC-779 ; チビファルニブ (R11577) ; オラフェニブ、ABT510 ; オブリメルセンナトリウム (GENASENSE (登録商標)) などの Bcl-2 阻害剤 ; ピキサントロン ; EGFR 阻害剤 ; チロシンキナーゼ阻害剤 ; ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)) などのセリントレオニンキナーゼ阻害剤 ; ロナファルニブ (SCH 6636、SARASAR (商標)) などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ; 及び上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体 ; ならびに、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びブレドニゾロンの併用療法の略称である CHOP などの上記のうちの2つ以上の組み合わせ、及び、5-FU とロイコボリンとを組み合わせたオキサリプラチン (ELOXATIN (商標)) による治療レジメンの略省である FOLFOX、及び上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体、ならびに上記のうちの2つ以上の組み合わせが含まれる。

【0156】

本明細書で定義される化学療法剤には、がん (例えば、肺癌 (例えば、NSCLC)、膀胱癌 (例えば、UBC)、腎臓癌 (例えば、RCC)、または乳癌 (例えば、TNBC)) の成長を促進できるホルモンの効果を調節、低減、遮断、または阻害するように作用する「抗ホルモン剤」または「内分泌治療法」も含まれる。それらは、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM)、例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標) タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストーン、及び FARESTON、cndot、トレミフェンを含む ; 副腎におけるエストロゲン産生を調節する、酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4 (5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) 酢酸メゲ

ストロール、AROMASIN（登録商標）エキセメスタン、ホルメスタイン、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）ボロゾール、FEMARA（登録商標）レトロゾール、及びARIMIDEX（登録商標）アナストロゾールなど；ならびに抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；ならびにトロキサシタピン（1，3－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、具体的には、異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC－アルファ、Raf、及びH－Rasなど；リボザイム、例えば、VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標）リボザイム）及びHER2発現阻害剤；ワクチン、例えば、遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）ワクチン、LEUVECTIN（登録商標）ワクチン、及びVAXID（登録商標）ワクチン；PROLEUKIN（登録商標）rIL－2；LURTOTECAN（登録商標）トポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX（登録商標）rmRH；ビノレルビン及びエスペラミシン（米国特許第4，675，187号を参照されたい）、及び上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体；ならびに上記のうちの2つ以上の組み合わせを含むが、これらに限定されないホルモンのそれら自体であり得る。

10

【0157】

「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／または軽鎖の一部が特定の源または種に由来し、一方で重鎖及び／または軽鎖の残りが異なる源または種に由来する抗体を指す。

【0158】

抗体の「クラス」とは、その重鎖が所有する定常ドメインまたは定常領域の種類を指す。抗体には、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つの主要なクラスが存在し、これらうちのいくつかはさらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、及びIgA₂に分類され得る。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。

20

【0159】

本明細書で使用される「細胞傷害性剤」という用語は、細胞機能を阻害もしくは防止する、及び／または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害性剤には、放射性同位体（例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、及びLuの放射性同位体）；化学療法剤もしくは化学療法薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤）；増殖抑制剤；核酸分解酵素などの酵素及びそれらのフラグメント；抗生物質；細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素（それらのフラグメント及び／または変異形を含む）などの毒素；ならびに下に開示される種々の抗腫瘍または抗がん薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0160】

本明細書で使用される「同時に」という用語は、投与の時間が少なくとも部分的に重複している、2つ以上の治療剤の投与を指す。したがって、同時投与としては、1つ以上の薬剤（複数可）の投与が1つ以上の他の薬剤（複数可）の投与を中止した後で継続する投薬レジメンが含まれる。

40

【0161】

本明細書で使用されるとき、障害または疾患の「進行を遅延させること」とは、疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の発達を延期する、妨げる、減速させる、遅滞させる、安定化させる、及び／または延滞させることを意味する。この遅延は、病歴及び／または治療されている対象に応じて、多様な時間の長さであり得る。当業者には明らかなように、十分なまたは有意な遅延は、実際には、対象が疾

50

患を発症しないという点で予防を包含し得る。

【0162】

「決定」、「決定する」、「検出」、「検出する」という用語、及びそれらの文法的な変形には、直接的及び間接的な、決定または検出を含む、決定または検出のあらゆる手段が含まれる。

【0163】

「障害」または「疾患」とは、哺乳動物を問題（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の障害に罹患しやすくする病態を含む慢性及び急性の障害または疾患を含むがこれらに限定されない、処置から利益を受け得る任意の状態である。

10

【0164】

本明細書で使用される「診断」という用語は、分子的または病理学的状態、疾患、または病態（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の特定または分類を指す。例えば、「診断」とは、特定の種類のがんの特定を指し得る。「診断」はまた、例えば、組織病理学的基準による、または分子的特徴による、がんの特定のサブタイプ（例えば、1つのバイオマーカーまたはバイオマーカーの組み合わせ（例えば、特定の遺伝子またはその遺伝子によってコードされたタンパク質）の発現を特徴とするサブタイプ）の分類を指し得る。

【0165】

「エフェクター機能」とは、抗体アイソタイプにより多様な抗体のFc領域に起因し得る生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合及び補体依存性細胞傷害性（CDC）、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）、食作用、細胞表面受容体（例えば、PD-L1）の下方調節、ならびにB細胞活性化が含まれる。

20

【0166】

化合物の「有効量」とは、例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、または組成物（例えば、薬学的組成物）が、特定の疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の全生存期間（OS）または無増悪生存期間（PFS）のある程度の増加など、望ましい治療または予防結果を達成するために少なくとも必要な最小量である。本明細書における有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重、ならびに対象における所望の反応を誘発する抗体の能力などの要因に応じて多様であり得る。有効量は、治療上有益な効果が治療の任意の毒性効果または有害効果を上回るものでもある。予防的使用の場合、有益なまたは所望の結果には、疾患の生化学的、組織学的、及び／または挙動的症候、その合併症、ならびに疾患の発症中に現れる中間病理学的表現型を含む、疾患のリスクの排除もしくは低減、疾患の重症度の軽減、または疾患の発生の遅延などの結果が含まれる。有効量は、1回以上の投与で投与することができる。本発明の目的に関しては、薬物、化合物、または薬学的組成物の有効量は、予防的または治療的処置を直接的または間接的に達成するのに十分な量である。臨床分野において理解されるように、薬物、化合物、または薬学的組成物の有効量は、別の薬物、化合物、または薬学的組成物と併せて達成され得る、または達成され得ない。したがって、「有効量」は、1つ以上の治療薬の投与に関連して考慮される場合があり、単一の薬剤は、1つ以上の他の薬剤と併せると望ましい結果が達成され得るか、または達成される場合、有効量で与えられるとみなされ得る。例えば、がんの処置としての有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合ア

30

40

50

ンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）によって、がん細胞の数が低減し、腫瘍サイズが縮小し、抹消臓器へのがん細胞浸潤が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍転移が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍成長がある程度阻害され、及び／またはがんに関連付けられる症状のうちの1つ以上がある程度緩和され得る。薬物が既存のがん細胞の増殖の阻止及び／またはそれらの殺滅を行うことができ得る範囲で、この薬物は細胞増殖抑制性であり得、及び／または細胞毒性であり得る。がん治療に関して、インビボでの有効性は、例えば、生存期間、疾患進行までの期間（TTP）、反応率（RR）、奏効期間、及び／または生活の質を評価することにより測定することができる。

10

【0167】

本明細書の「Fc領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部を含有する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。この用語は、天然配列Fc領域及びバリエーションFc領域を含む。一実施形態において、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226から、またはPro230から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、Fc領域のC末端リジン（Lys447）は、存在し得、または存在し得ない。本明細書において特に別途示されない限り、Fc領域または定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載される、EUインデックスとも呼ばれるEU番号付けシステムに従う。

20

【0168】

「フレームワーク」または「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは一般に、FR1、FR2、FR3、及びFR4の4つのFRドメインからなる。したがって、HVR及びFR配列は、一般に、VH（またはVL）において次の配列中、FR1-H1（L1）-FR2-H2（L2）-FR3-H3（L3）-FR4に出現する。

【0169】

「全長抗体」、「無傷抗体」、及び「全抗体」という用語は、天然抗体構造と実質的に同様の構造を有するか、または本明細書に定義されるFc領域を含む重鎖を有する抗体を指すために本明細書で同義に使用される。

30

【0170】

「ヒト抗体」とは、ヒトもしくはヒト細胞により産生された抗体、またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を保有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を明確に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリを含む、当技術分野で既知の様々な技術を使用して産生することができる。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)、Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)、Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985)、Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)に記載される方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製のために利用可能である。van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5:368-74 (2001)も参照されたい。ヒト抗体は、抗原攻撃に反応してかかる抗体を産生するように修飾されているが、その内因性遺伝子座が無効化されているトランスジェニック動物、例えば、免疫化異種マウスに抗原を投与することにより調製され得る（例えば、XENOMOUSE（商標）技術に関しては、米国特許第6,075,181号及び同第6,150,584号を参照されたい）。例えば、ヒトB細胞

40

50

ハイブリドーマ技術により生成されるヒト抗体についても、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)を参照されたい。

【0171】

「ヒト化」抗体は、非ヒトHVRからのアミノ酸残基及びヒトFRからのアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ある特定の実施形態において、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、及び典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、そのHVR（例えば、CDR）の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、FRの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は、任意で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部分を含み得る。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化型」は、ヒト化を受けた抗体を指す。

10

【0172】

本明細書で使用される「超可変領域」または「HVR」という用語は、配列が超可変であり（「相補性決定領域」または「CDR」）、及び／または構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成し、及び／または抗原接触残基（「抗原接触体」）を含有する、抗体可変ドメインの領域の各々を指す。一般に、抗体は6つのHVRを含み、3つがVH（H1、H2、H3）内であり、3つがVL（L1、L2、L3）内である。本明細書における例示的なHVRは、

（a）アミノ酸残基26～32（L1）、50～52（L2）、91～96（L3）、26～32（H1）、53～55（H2）、及び96～101（H3）で生じる超可変ループ（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）と、

20

（b）アミノ酸残基24～34（L1）、50～56（L2）、89～97（L3）、31～35b（H1）、50～65（H2）、及び95～102（H3）で生じるCDR（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)）と、

（c）アミノ酸残基27c～36（L1）、46～55（L2）、89～96（L3）、30～35b（H1）、47～58（H2）、及び93～101（H3）で生じる抗原接触体（MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)）と、

30

（d）HVRアミノ酸残基46～56（L2）、47～56（L2）、48～56（L2）、49～56（L2）、26～35（H1）、26～35b（H1）、49～65（H2）、93～102（H3）、及び94～102（H3）を含む、（a）、（b）、及び／または（c）の組み合わせ、とを含む。

【0173】

本明細書で別途示されない限り、可変ドメイン中のHVR残基及び他の残基（例えば、FR残基）は、Kabat et al.,（上記参照）に従って本明細書において番号付けされる。

40

【0174】

「単離された」抗体は、その天然環境の成分から分離された抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、例えば、電気泳動（例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動（IEF）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフィ（例えば、イオン交換もしくは逆相HPLC）によって決定される、95%または99%を超える純度に精製される。抗体の純度を評価するための方法の概説については、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)を参照されたい。

【0175】

「単離された」核酸は、その天然環境の成分から分離された核酸分子を指す。単離され

50

た核酸は、通常核酸分子を含有する細胞内に含有される核酸分子を含むが、その核酸分子が染色体外に、またはその天然染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【0176】

本明細書で使用される「標識」という語は、検出可能な化合物または組成物を指す。標識は、典型的には、ポリヌクレオチドプローブまたは抗体などの試薬に直接的または間接的に複合または融合され、それが複合または融合される試薬の検出を容易にする。標識は、それ自体が検出可能であり得る（例えば、放射性同位体標識または蛍光標識）か、または酵素標識の場合、検出可能な生成物をもたらす基質化合物または組成物の化学的改変を触媒し得る。

【0177】

「発現のレベル」または「発現レベル」という用語は、一般に、同義に使用され、一般に、生物学的試料中のバイオマーカーの量を指す。「発現」とは、一般に、これにより情報（例えば、遺伝子コード及び／またはエピジェネティック）が、細胞において存在し、機能する構造に変換されるプロセスを指す。したがって、本明細書で使用される「発現」は、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指し得る。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）のフラグメントも、それらが選択的スプライシングによって生成された転写物もしくは分解された転写物に由来するか、または例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセッシングに由来するかどうかにかかわらず、発現されたものと見なされるべきである。「発現した遺伝子」とは、mRNAとしてポリヌクレオチドに転写され、その後、ポリペプチドに翻訳されるもの、及びまたRNAに転写されるが、ポリペプチドに翻訳されないもの（例えば、転移及びリボソームRNA）を含む。発現レベルは、例えばRT-qPCR及びRNA-seqを含む、当業者に既知の、及び本明細書に開示される方法により測定することができる。評価された発現レベルは、治療に対する反応を決定するために使用できる。

【0178】

「免疫スコア発現レベル」という用語は、免疫応答に関連する、単一の目的の遺伝子の発現レベル（例えば、正規化された発現レベル）、または集約された2つ以上の目的の遺伝子（例えば、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの目的の遺伝子）の発現レベルを反映する数値を指す。2つ以上の目的の遺伝子についての免疫スコア発現レベルは、例えば、目的の遺伝子の全ての発現レベルの中央値または平均値を計算することを包含する、当業者に既知でかつ、また本明細書に開示される凝集方法によって決定され得る。凝集の前に、目的の各遺伝子の発現レベルは、例えば1つ以上のハウスキーピング遺伝子の発現レベルに正規化することを包含する、当業者に既知でかつ、また本明細書に開示される統計的方法を用いて正規化され得、または総ライブラリーサイズに正規化され得、または測定された全遺伝子にわたる中央値または平均値の発現レベル値に対して正規化され得る。いくつかの事例において、複数の目的の遺伝子にわたる凝集の前に、各目的の遺伝子の正規化された発現レベルは、当業者に既知であり、また本明細書に開示される統計的方法を用いることによって、例としては、例えば、目的の各遺伝子の正規化発現レベルのZスコアを計算することによって標準化され得る。いくつかの事例において、目的の各遺伝子は、割り当てられた重量スコアを有し得、目的の複数の遺伝子の免疫スコア発現レベルは、目的の遺伝子の全ての加重した発現レベルの平均値を決定するために重量スコアを合同することによって計算され得る。例えば、免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される単一遺伝子の正規化された発現レベルを反映する数値を指し得る。あるいは、免疫スコア発現レベルは、例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙さ

れる遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子が集約されて正規化された発現レベル(例えば、正規化された発現レベルの中央値、または正規化された発現レベルの平均値)を反映する数値を指し得、及び任意で、Tエフェクター細胞と相関する1つ以上のバイオマーカーが、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される1つ以上の遺伝子とは異なる、例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及びTAP2、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の遺伝子(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または19の遺伝子)を含む、Tエフェクター細胞に関連する他の遺伝子の発現レベルをさらに反映し得る。いくつかの事例において、免疫スコア発現レベルは、例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子が集約されたZスコア発現レベル(例えば、Zスコアの正規化された発現レベルの平均値、またはZスコアの正規化された発現レベルの中央値)を反映する数値を指し得、及び任意で、Tエフェクター細胞と関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される1つ以上の遺伝子とは異なる、例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及びTAP2、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の遺伝子(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または19の遺伝子)を含む、Tエフェクター細胞に関連する他の遺伝子の発現レベルをさらに反映し得る。

【0179】

本明細書で使用される「参照免疫スコア発現レベル」という用語は、例えば診断、予測、予後、及び/または治療の決定を行うために、別の免疫スコア発現レベル(例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について)と比較される免疫スコア発現レベルを指す。例えば、参照免疫スコア発現レベルは、参照試料、参照集団、及び/または予め割り当てられた値(例えば、カットオフ値が、カットオフ値を上回る及び/またはカットオフ値を下回る、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性ととの有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置されている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく(例えば、統計的に有意に)分別するために以前に決定され、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、カットオフ値を上回る非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較

して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される、及び／または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性が、カットオフ値を下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される）内の発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について）から由来され得る。参照免疫スコア発現レベルの数値は、適応症（例えば、がん（例えば、乳癌、肺癌、腎癌、膀胱癌）、発現レベルを検出するために使用される方法論（例えば、RNA-seqまたはRT-qPCR）、免疫スコアを生成するために使用される統計的方法、及び／または調査した遺伝子の特定の組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について）に応じて多様であり得ることは、当業者によって理解されるであろう。

10

20

【0180】

「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」とは、疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））に罹患でない被験者などの対照、または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子、例えば、TMEM55B）、または参照免疫スコア発現レベルなどの参照レベルと比較した対象における、遺伝子または遺伝子の組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について）での増加した発現、または増加したレベルを指す。

30

【0181】

「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」とは、疾患または障害（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））に罹患でない被験者などの対照、または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子、例えば、TMEM55B）、または参照免疫スコア発現レベルなどの参照レベルと比較した対象における、遺伝子または遺伝子の組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について）での減少した発現、または減少したレベルを指す。いくつかの実施形態において、低減した発現とは、発現がほとんどまたは全くないことである。

40

【0182】

本明細書で使用される「参照遺伝子」は、ハウスキーピング遺伝子などの比較目的に使用される遺伝子または遺伝子の群（例えば、1、2、3、4、5、または6以上の遺伝子

50

）を指す。本明細書における「ハウスキーピング遺伝子」は、その活性が細胞機能の維持に必須であるタンパク質をコードし、典型的には全ての細胞型（例えば、T M E M 5 5 B）に同様に存在する遺伝子または遺伝子の群（例えば、1、2、3、4、5、または6以上の遺伝子）を指す。

【0183】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、同一である、及び／または同じエピトープに結合するが、例えば、天然に存在する変異を含有するか、またはモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる可能なバリエーション抗体を除いて、そのようなバリエーションは一般に、少量で存在する。異なる決定基（エピトープ）に対して指向される異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向される。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有するトランスジェニック動物を利用する方法を含むがこれらに限定されない、様々な技法により作製され得、モノクローナル抗体を作製するためのかかる方法及び他の例示的な方法が、本明細書に記載される。

【0184】

「ネイキッド抗体」は、異種部分（例えば、細胞傷害性部分）または放射標識に複合されていない抗体を指す。ネイキッド抗体は、薬学的製剤中に存在し得る。

【0185】

「天然抗体」は、多様な構造を有する天然に存在する免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然IgG抗体は、ジスルフィド結合されている2つの同一の軽鎖及び2つの同一の重鎖から構成される、約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。N末端からC末端まで、各重鎖は、可変重ドメインまたは重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VH）を有し、その後3つの定常ドメイン（CH1、CH2、及びCH3）が続く。同様に、N末端からC末端まで、各軽鎖は、可変軽ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VL）を有し、その後定常軽（CL）ドメインが続く。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる2つの種類のうちの1つに割り当てられ得る。

【0186】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、一本鎖デオキシリボヌクレオチド、一本鎖または二本鎖リボヌクレオチド、RNA：DNAハイブリッド、及び二本鎖DNAを含むが、これらに限定されない、比較的短いポリヌクレオチド（例えば、長さが約250ヌクレオチドより小さい）を指す。一本鎖DNAプローブオリゴヌクレオチドなどのオリゴヌクレオチドは、多くの場合、化学的方法によって、例えば、市販の自動オリゴヌクレオチド合成機を使用して合成される。しかしながら、オリゴヌクレオチドは、インビトロ組換えDNA媒介技法を含む様々な他の方法によって、かつ細胞及び生物におけるDNAの発現によって作製することができる。

【0187】

「添付文書」という用語は、そのような治療製品の指示、使用法、投薬量、投与、併用療法、禁忌、及び／またはその使用に関する警告についての情報を含有する、治療製品の商業用パッケージに通例含まれる指示書を指すために使用される。

【0188】

「薬学的製剤」という用語は、その中に含有される活性成分の生物学的活性が有効となるような形態であり、かつ製剤が投与され得る対象に許容できない毒性を有する追加の成分を含有しない、調製物を指す。

【0189】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体としては、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0190】

本明細書で使用される「タンパク質」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびに齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源由来の任意の天然タンパク質を指す。この用語は、「全長」の非プロセシングタンパク質、及び細胞内でのプロセシングから得られるタンパク質の任意の形態を包含する。この用語はまた、タンパク質の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体または対立遺伝子変異体も包含する。

【0191】

参照ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント (%)」は、最大の配列同一性パーセントを達成するように、配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後に、かついかなる保存的置換も配列同一性の一部とは見なさずに、候補配列内のアミノ酸残基が、参照ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一であるパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアライメントは、当該技術分野における技術の範囲内である様々な手段で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign (DNASTAR) ソフトウェアなどの公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、達成することができる。当業者であれば、比較されている配列の完全長にわたって最大の整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書における目的のために、アミノ酸配列同一性%値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を使用して生成される。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc. によって記述され、ソースコードは、ユーザ文書とともに米国著作権庁 (Washington D. C., 20559) に提出されており、米国著作権番号TXU510087の下に登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc., South San Francisco, Californiaから公的に入手可能であるか、またはソースコードからコンパイルされ得る。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIX V4.0Dを含むUNIXオペレーティングシステムで使用する場合はコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムにより設定されており、変動しない。

【0192】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較に用いられる状況において、所与のアミノ酸配列Bへの、それとの、またはそれに対する、所与のアミノ酸配列Aのアミノ酸配列同一性%（あるいは、所与のアミノ酸配列Bへの、それとの、またはそれに対する特定のアミノ酸配列同一性%を有するか、または含む所与のアミノ酸配列Aと表現できる）は、以下、

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

式中、Xは、配列整列プログラムALIGN-2によってそのプログラムのAとBとの整列において完全な一致としてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Yは、Bにおけるアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは等しくない場合、AのBに対するアミノ酸配列同一性%は、BのAに対するアミノ酸配列同一性%とは等しくないことが理解される。別途具体的に示されない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性%値は、直前の段落に記載されるようにALIGN-2コンピュータプログラムを使用して得られる。

【0193】

「薬学的製剤」という用語は、その中に含有される活性成分の生物学的活性が有効となるような形態であり、かつ製剤が投与され得る対象に許容できない毒性を有する追加の成分を含有しない、調製物を指す。

【0194】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体としては、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0195】

「プログラム死リガンド1」及び「PD-L1」という用語は、本明細書において、天然配列PD-L1ポリペプチド、ポリペプチド変異型、ならびに天然配列ポリペプチド及びポリペプチド変異型の断片（これらは、本明細書においてさらに定義される）を指す。本明細書に記載されるPD-L1ポリペプチドは、ヒト組織型から、もしくは別の源からなど、多様な供給源から単離されるか、または組換え法もしくは合成法によって調製されたものであり得る。

【0196】

「PD-L1ポリペプチドバリエーション」またはその変形型は、本明細書に定義されるPD-L1ポリペプチド、一般的には活性PD-L1ポリペプチドであり、本明細書に開示される天然配列PD-L1ポリペプチド配列のいずれかに対して少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性を有することを意味する。かかるPD-L1ポリペプチドバリエーションには、例えば、天然アミノ酸配列のN末端またはC末端に1つ以上のアミノ酸残基が付加または欠失されたPD-L1ポリペプチドが含まれる。通常、PD-L1ポリペプチドバリエーションは、本明細書に開示される天然配列PD-L1ポリペプチド配列と少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性、あるいは少なくとも約81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%のアミノ酸配列同一性を有する。通常、PD-L1変異型ポリペプチドは、少なくとも約10アミノ酸長であり、あるいは少なくとも約20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、281、282、283、284、285、286、287、288、もしくは289アミノ酸長、またはそれ以上である。任意で、PD-L1バリエーションポリペプチドは、天然PD-L1ポリペプチド配列と比較して1つ以下の保存的アミノ酸置換、あるいは天然PD-L1ポリペプチド配列と比較して2、3、4、5、6、7、8、9、または10以下の保存的アミノ酸置換を有する。

【0197】

「天然配列PD-L1ポリペプチド」は、対応する、自然界に由来するPD-L1ポリペプチドと同じアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0198】

「PD-L1軸結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能障害を除去するように、PD-L1軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの1つ以上との相互作用を阻害し、結果として、T細胞機能が復元または増強される分子を指す。本明細書で使用されるPD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-L1結合アンタゴニスト及びPD-1結合アンタゴニスト、ならびにPD-L1とPD-1との間の相互作用を妨害する分子（例えば、PD-L2-Fc融合体）を含む。

【0199】

「PD-L1結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L1とその結合パートナーのうちのいずれか1つ以上、例えば、PD-1またはB7-1との相互作用に起因するシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1の、PD-1及び／またはB7-1への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及びPD-L1とその結合パートナーのうちのいずれか1つ以上、例えば、PD-1またはB7-1との相互作用に起因す

るシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1を介するシグナル伝達を媒介したTリンパ球上で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能障害T細胞の機能障害性をより軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクター反応を増強する）。いくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ（C A S登録番号：1422185-06-5）であり、MPDL3280Aとしても既知であり、本明細書に記載される。別の特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるYW243.55.S70である。別の特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるMDX-1105である。また別の特定の態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるMED I 4736（デュルバルマブ）である。また別の特定の態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるMSB0010718C（アベルマブ）である。

10

【0200】

本明細書で使用される「PD-1結合アンタゴニスト」は、PD-1と、PD-L1及び／またはPD-L2などのその結合パートナーのうちの1つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する分子である。いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、PD-L1及び／またはPD-L2への結合を阻害する。例えば、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体及びその抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、小分子アンタゴニスト、ポリヌクレオチドアンタゴニスト、ならびにPD-1と、PD-L1及び／またはPD-L2との相互作用から生じるシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1またはPD-L1を介するシグナル伝達を媒介したTリンパ球、及び他の細胞上で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負のシグナルを低減し、機能不全のT細胞の機能不全状態を軽減する。いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体である。特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、MDX-1106（ニボルマブ）である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、MK-3475（ペンブロリズマブ）である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、CT-011（ピジリズマブ）である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、MED I-0680（AMP-514）である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、PDR001である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストはREGN2810である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストはBGB-108である。別の特定の態様において、PD-1結合アンタゴニストは、AMP-224である。

20

30

【0201】

本明細書で同義に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」とは、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、DNA及びRNAを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、及び／またはそれらの類似体であり得、またはDNAもしくはRNAポリメラーゼによってまたは合成反応によってポリマーに組み込まれ得る任意の基質であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びそれらの類似体などの修飾されたヌクレオチドを含み得る。存在する場合には、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーの組立ての前または後に付与され得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって遮られ得る。ポリヌクレオチドは、標識とのコンジュゲーションなどによって、合成後にさらに修飾され得る。他の種類の修飾には、例えば、天然に存在するヌクレオチドのうちの1つ以上を類似体と置換する「キャップ」、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷性結合（例えば、メチルホスホン酸塩、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメートなど）によるもの、及び電

40

50

荷性結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）によるもの、例えば、タンパク質（例えば、ヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ-L-リシンなど）の懸垂部分を含むもの、挿入剤（例えば、アクリジン、ソラーレンなど）によるもの、キレート剤（例えば、金属、放射活性金属、ホウ素、酸化金属など）を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾結合（例えば、 α アノマー核酸など）によるもの、ならびにポリヌクレオチド（複数可）の未修飾形態が含まれる。さらに、糖内に通常存在するヒドロキシル基のうちのいずれかは、例えば、ホスホン酸基、リン酸基により置き換えられ得るか、標準的な保護基により保護され得るか、もしくは追加のヌクレオチドへの追加の結合を準備するために活性化され得、または固体もしくは半固体支持体に複合され得る。5'及び3'末端OHはリン酸化され得、またはアミンもしくは1~20個の炭素原子の有機キャッピング基部分で置換され得る。他のヒドロキシルもまた、標準的な保護基に誘導体化され得る。ポリヌクレオチドは、例えば、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-フルオロ、または2'-アジド-リボース、炭素環糖の類似体、 α -アノマー糖、エピマー糖、例えば、アラビノース、キシロース、またはリキソース、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、アクリル酸類似体、及び脱塩基ヌクレオシド類似体、例えば、メチルリボシドを含む、当該技術分野で一般的に知られているリボース糖またはデオキシリボース糖の類似形態も含み得る。1つ以上のホスホジエステル結合は、代替的な連結基によって置き換えられ得る。これらの代替的な連結基としては、リン酸がP(O)S(「チオエート」)、P(S)S(「ジチオエート」)、“(O)NR₂(「アミデート」)、P(O)R、P(O)OR'、CO、またはCH₂(「ホルムアセタール」)に置き換えられる実施形態が含まれるが、これらに限定されず、各RまたはR'は独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換アルキル(1~20C)(必要に応じてエーテル(-O-)結合を含有する)、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはアラルジルである。ポリヌクレオチド内の全ての結合が同一である必要はない。上記の説明は、RNA及びDNAを含む本明細書で言及される全てのポリヌクレオチドに適用される。

【0202】

本明細書で使用される「ポリメラーゼ連鎖反応」または「PCR」技法は、一般に、1987年7月28日に発行された米国特許第4,683,195号に記載されているように、核酸、RNA、及び／またはDNAの微量の特定の小片が増幅される手順を指す。一般に、オリゴヌクレオチドプライマーが設計され得るように、目的の領域の末端またはそれ以降からの配列情報が利用可能でなければならず；これらのプライマーの配列は、増幅される鋳型の反対側の鎖と同一であるかまたは同様である。これらの2つのプライマーの5'末端ヌクレオチドは、増幅される材料の末端と一致し得る。PCRを使用して、特定のRNA配列、全ゲノムDNAから特定のDNA配列、及び全細胞RNAから転写されたcDNA、バクテリオファージ配列、またはプラスミド配列などを増幅することができる。概して、Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 51:263(1987)、Erllich, ed., PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989)を参照されたい。本明細書で使用されるPCRは、プライマーとしての既知の核酸(DNAまたはRNA)の使用を含む、核酸試験試料を増幅する核酸ポリメラーゼ反応法の一例である。と見なされるが、唯一の例ではなく、核酸の特定の小片を増幅もしくは生成するために、または特定の核酸に相補的な核酸の特定の小片を増幅もしくは生成するために、核酸ポリメラーゼを利用する。

【0203】

本明細書で使用される「逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応」または「RT-PCR」という用語は、RNA配列の複製及び増幅を指す。この方法において、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第5,322,770号に記載されているように、逆転写がPCRを伴う。RT-PCRにおいて、RNA鋳型は酵素の逆転写酵素活性によりcDNAに変換され、同じまたは異なる酵素の重合活性を使用して増幅される。

熱安定性及び熱不安定性の両方の逆転写酵素、ならびにポリメラーゼを使用できる。「逆転写酵素」(RT)は、レトロウイルス、他のウイルスからの逆転写酵素、及び逆転写酵素活性を示すDNAポリメラーゼが含み得る。

【0204】

本明細書で使用される「逆転写酵素定量的ポリメラーゼ連鎖反応」または「RT-qPCR」という用語は、増幅される核酸が、最初にcDNAに逆転写されるRNAであり、PCR産物の量がPCR反応の各ステップで測定される、PCRの一形態である。

【0205】

「定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応」または「qRT-PCR」は、PCR産物の量がPCR反応の各ステップで測定されるPCRの一形態を指す。この技法は、Cr
onin et al., Am. J. Pathol. 164(1):35-42(2004)、及びMa et al., Cancer Cell 5:607-616(2004)を含む、様々な刊行物に記載されている。

【0206】

「多重PCR」という用語は、単一の反応で2つ以上のDNA配列を増幅させる目的で、2つ以上のプライマーセットを使用して単一の供給源(例えば、個体)から得られた核酸上で行われる単一のPCR反応を指す。

【0207】

「全トランスクリプトームショットガンシーケンシング(WTSS)」とも呼ばれる「RNA-seq」という用語は、試料のRNAの内容物に関する情報を得るためにcDNAを配列決定及び/または定量するためのハイスループットシーケンシング技術の使用を指す。RNA-seqを記載している刊行物としては、Wang et al., "RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics" Nature Reviews Genetics 10(1):57-63(January 2009)、Ryan et al., BioTechniques 45(1):81-94(2008)、及びMaher et al., "Transcriptome sequencing to detect gene fusion in cancer". Nature 458(7234):97-101(January 2009)が含まれる。

【0208】

「ポリヌクレオチド」という用語は、単数形または複数形で使用されるとき、一般に、修飾されていないRNAもしくはDNAまたは修飾されたRNAもしくはDNAであり得る、任意のポリリボヌクレオチドまたはポリデオキシリボヌクレオチドを指す。したがって、例えば、本明細書で定義されるポリヌクレオチドとしては、非限定的に、一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖領域を含むDNA、一本鎖及び二本鎖RNA、ならびに一本鎖及び二本鎖領域を含むRNA、一本鎖もしくはより典型的には二本鎖であり得るか、または一本鎖及び二本鎖領域を含むDNA及びRNAを含む、ハイブリッド分子が含まれる。さらに、本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、RNAもしくはDNAまたはRNA及びDNAの両方を含む三本鎖領域を指す。かかる領域内の鎖は、同じ分子由来であり得、または異なる分子由来であり得る。領域は、分子のうちの1つ以上の全てを含み得るが、より典型的には分子のうちのいくつかの一領域のみを伴う。三重らせん領域の分子のうちの1つはオリゴヌクレオチドであることが多い。「ポリヌクレオチド」という用語はcDNAを含む。この用語は、1つ以上の修飾塩基を含有するDNA(cDNAを含む)及びRNAを含む。したがって、骨格が安定性または他の理由のために修飾されたDNAまたはRNAは、その用語が本明細書で意図される「ポリヌクレオチド」である。さらに、イノシンなどの珍しい塩基またはトリチウム化塩基などの修飾塩基を含むDNAまたはRNAが、本明細書で定義される「ポリヌクレオチド」という用語に含まれる。一般に、「ポリヌクレオチド」という用語は、修飾されていないポリヌクレオチドの全ての化学的、酵素的、及び/または代謝的に修飾された形態、ならびにウイルス及び細胞(単純細胞及び複雑細胞など)のDNA及びRNAの特徴の化学形態を包含する

。

【0209】

「処置に対する反応」、「処置に対する反応性」、または「処置からの利益」とは、個体に対する利益を示す任意の評価項目を用いて評価され得、この評価項目としては、限定するものではないが、(1) 原則及び完全な停止を含めて、疾患進行（例えば、がんの進行）のある程度までの阻害；(2) 腫瘍サイズの縮小；(3) 隣接する末梢器官及び／または組織へのがん細胞浸潤の阻害（すなわち、減少、減速または完全停止）；(4) 転移の阻害（すなわち減少、減速または完全停止）；(5) 疾患または障害（例えば、がん）に関連する1つ以上の症状をある程度軽減すること；(6) 全生存期間（OS HR<1）及び無増悪生存期間（PFS HR<1）を含む、生存期間の延長または延長；及び／または(9) 処置（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置）後の所定の時点での死亡率の減少が含まれる。

10

【0210】

本明細書中で使用される場合、「無増悪生存期間」または「PFS」とは、治療中及び治療後の期間の長さであって、その処置されている疾患（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））が進行しない、または悪化しない期間の長さを指す。無増悪生存期間には、個体が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、ならびに個体が安定した疾患を経験した時間量が含まれ得る。

20

【0211】

本明細書で使用される「全生存期間」または「OS」とは、特定の期間（例えば、診断または処置の時点から6ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年、10年、15年、20年、または20年超）後に生存している可能性が高い群における対象の割合を指す。

【0212】

本明細書で使用される「完全奏効」または「CR」は、処置に対して反応するがんの全てのサインの消失を指す。これは、必ずしもがんが治癒されたことを意味しない。

【0213】

本明細書で使用される「部分奏効」または「PR」とは、処置に反応した、1つ以上の腫瘍もしくは病巣のサイズ、または身体内のがんの範囲の低減を指す。

30

【0214】

本明細書で使用される「ハザード比」または「HR」は、事象発生率の統計的定義である。本発明の目的のために、ハザード比は、実験（例えば、処置群／アームにおける事象（例えばPFSまたはOS）の確率を、任意の特定の時点で、対照群／アームにおける事象の確率で割ったものとして表すものとして定義される。値が1のHRは、エンドポイントの相対リスク（例えば、死亡）が「処置」及び「対照」群の両方で等しいことを示し、1より大きい値は、リスクが対照群と比較して処置群において大きいことを示し、及び1未満の値は、リスクが処置群と比較して対照群において大きいことを示す。無増悪生存期間分析における「ハザード比」（すなわち、PFS HR）は、2つの無増悪生存期間曲線の差のまとめであり、追跡期間にまたがって、対照と比較した処置による死亡リスクの減少を表す。全生存期間分析における「ハザード比」（すなわち、OS HR）は、追跡期間にわたる、対照と比較した処置における死亡リスクの減少を表す、2つの全生存期間曲線間の差のまとめである。

40

【0215】

「生存延長」による意味は、処置されていない個体に対して（すなわち、医薬品で処置されていない個体に対して）、または指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない個体に対して、及び／または承認済み抗腫瘍剤で処置された個体に対して、処置された個体における全生存期間または無増悪生存期間が増加することである。客観的奏効は、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を含む測定可能な反応を指す。

50

【0216】

「低減するまたは阻害する」とは、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上の全体的な減少をもたらす能力を意味する。低減するまたは阻害するとは、処置されている障害の症状（例えば、がん、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））、転移の存在もしくはサイズ、または原発腫瘍のサイズを指す。

【0217】

本明細書で使用される「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、または「対照組織」とは、比較目的のために使用される試料、細胞、組織、標準物、またはレベルを指す。一実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、同じ対象または個体から取得される。別の実施形態において、参照試料は、対象または個体でない1人以上の個体から取得される。先行する実施形態のいずれかにおいて、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織が取得される1人以上の個体はがんを有する。特定の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織が取得される1人以上の個体はがんを有し、抗がん治療（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニストの1回以上の服用量）で以前に処置されている。他の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織が取得される1人以上の個体はがんを有し、処置を受けていない。先行する実施形態のいずれかにおいて、対象／個体、及び対象または個体ではない1人以上の個体は同じがんを有する。さらに別の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、同じ対象または個体の身体の健常及び／または非疾患の部分（例えば、組織または細胞）から得られる。例えば、罹患細胞または組織に隣接する健常及び／または非罹患細胞または組織（例えば、腫瘍に隣接する細胞または組織）。別の実施形態において、参照試料は、同じ対象または個体の身体の未治療組織及び／または細胞から得られる。さらに別の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、対象または個体ではない個体の身体の健常及び／または非罹患部分（例えば、組織または細胞）から得られる。さらに別の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、対象または個体ではない個体の身体の未治療組織及び／または細胞から得られる。

【0218】

本明細書で使用される「試料」という用語は、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／または生理学的特性に基づいて、特徴付け及び／または特定される細胞及び／または他の分子の実体を含有する、目的とする対象及び／または個体から得られるか、またはそれ由来の組成物を指す。例えば、「疾患試料」という語句及びその変化形は、特徴付けされる細胞及び／または分子の実体を含有することが予期されるか、または含有することが既知である、目的の対象から得られた任意の試料を指す。試料としては、初代または培養細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血液由来の細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば、均質化組織、腫瘍組織、細胞抽出物、ならびにそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0219】

本明細書で使用される「個体」、「患者」、及び「対象」という用語は、相互的に使用され、処置が所望される任意の単一の動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ウサギ、動物園の動物、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、及び非ヒト霊長類などの非ヒト動物を含む）を指す。ある特定の実施形態において、個体、患者、または対象は、ヒトである。

【0220】

本明細書で使用される「処置」（及び「処置する」または「処置すること」などのその

文法上の変形)とは、治療されている対象の自然経過を変更することを目的とした臨床介入を指し、予防のために、または臨床病理の経過中に行われ得る。処置の望ましい効果には、疾患(例えば、がん、例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の防止、疾患進行速度の減少、病状の回復または寛解、及び緩解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の処置は、疾患の発展を遅延させる、または疾患(例えば、がん、例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))の進行を遅延させるために使用される。いくつかの事例において、処置が全生存期間(OS)を延ばし得る(例えば、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、または99%以上で)。いくつかの事例において、例えば、約5%~約500%、例えば、約10%~約450%、例えば、約20%~約400%、例えば、約25%~約350%、例えば、約30%~約400%、例えば、約35%~約350%、例えば、約40%~約300%、例えば、約45%~約250%、例えば、約50%~約200%、例えば、約55%~約150%、例えば、約60%~約100%、例えば、約65%~約100%、例えば、約70%~約100%、例えば、約75%~約100%、例えば、約80%~約100%、例えば約85%~約100%、例えば約90%~約100%、例えば約95%~約100%、例えば約98%~約100%で処置がOSを延ばし得る。いくつかの事例において、処置が無増悪生存期間(PFS)を延ばし得る(例えば、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、または99%以上で)。いくつかの事例において、例えば、約5%~約500%、例えば、約10%~約450%、例えば、約20%~約400%、例えば、約25%~約350%、例えば、約30%~約400%、例えば、約35%~約350%、例えば、約40%~約300%、例えば、約45%~約250%、例えば、約50%~約200%、例えば、約55%~約150%、例えば、約60%~約100%、例えば、約65%~約100%、例えば、約70%~約100%、例えば、約75%~約100%、例えば、約80%~約100%、例えば約85%~約100%、例えば約90%~約100%、例えば約95%~約100%、例えば約98%~約100%で処置がPFSを延ばし得る。

【0221】

「組織試料」または「細胞試料」とは、対象または個体の組織から得られる同様の細胞の集合を意味する。組織または細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結した、及び/または保存された器官、組織試料、生検、及び/または吸引液からなどの固形組織；血漿などの血液または任意の血液構成物；脳脊髄液、羊膜液、腹水、または間質液などの体液；対象の妊娠または発育における任意の時期の細胞であり得る。組織試料はまた、初代または培養細胞または細胞株であり得る。任意で、組織または細胞試料は、疾患(例えば、前立腺癌、例えば、CRPC、例えば、mCRPC、または局所的に限定された、手術不能なCRPC)の組織/器官から取得される。組織試料は、保存剤、抗凝固剤、緩衝液、固定剤、栄養剤、または抗生物質などの天然の組織と天然とは混在されない化合物を含有し得る。

【0222】

本明細書における組織試料の「切片」とは、組織試料の単一部分または一片、例えば、組織試料から切り取られた組織または細胞の薄切片を意味する。組織試料の複数の切片が採取されて分析されることが理解される、但し、組織試料の同じ切片が形態学的レベル及び分子レベルの両方で分析され得るか、またはポリペプチド及びポリヌクレオチドの両方に関して分析され得ることが理解されることを条件とする。

【0223】

本明細書で使用される「腫瘍」とは、悪性か良性かを問わず、全ての腫瘍性細胞成長及び増殖、ならびに全ての前がん性及びがん性細胞及び組織を指す。本明細書で言及される「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、相互排他的ではない。

【0224】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、VH及びVL）は一般に、類似の構造を有し、各ドメインが4つの保存フレームワーク領域（FR）及び3つの超可変領域（HVR）を含む（例えば、Kindt et al. *Immunology*, 6th ed., W. H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照されたい）。単一のVHドメインまたはVLドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体は、VHドメインまたはVLドメインを使用して抗原に結合する抗体から単離され得、それぞれ相補的VLドメインまたはVHドメインのライブラリをスクリーニングする。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150: 880-887 (1993)、Clarkson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991)を参照されたい。

【0225】

I I. 診断方法及びアッセイ

本明細書では、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（NSCLC））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（UBC））、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（RCC））、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC））を有する個体を特定するための方法及びアッセイが提供される。本明細書に記載の方法及びアッセイは、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての免疫スコア発現レベルを使用して（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または表1～4に列挙される遺伝子の任意の組み合わせ）、例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト単独治療またはPD-L1軸結合アンタゴニストを含む併用治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））のような、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療の治療有効性を予測でき得るという発見に基づく。

【0226】

本明細書では、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体に対する治療を選択するための方法及びアッセイと、がんを有する個体がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置に反応する可能性が高いかを特定するための方法と、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む処置に対するがんを有する個体の反応性を予測するための方法と、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対するがんを有する個体の反応をモニタリングする方法と、がさらに提供される。本明細書に提供される任意の方法はさらに、個体に対して、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、以下の段落I I Iに記載されるもの）を投与することをさらに含み得る。

【0227】

A. 1つの遺伝子の免疫スコア及び2つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される単一遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。例えば、決定ステップは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される任意の1つの遺伝子の発現レベルを決定することを含み得る。

【0228】

いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される1つの遺伝子、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される1つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び/またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、または19）の発現レベルを決定するような、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択されるいずれか1つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との発現レベルを決定することが含まれる。

【0229】

一態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において選択される遺伝子が同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される遺伝子の免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される任意の1つの遺伝子の発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において選択される遺伝子が同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される任意の1つの遺伝子の免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0230】

別の態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において選択される遺伝子が同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される遺伝子の免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280

A))、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される任意の1つの遺伝子の発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治療を選択するための方法も提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において選択される遺伝子が同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される任意の1つの遺伝子の免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0231】

以下の段落II. B (i~vi)、II. C (i~vi)、II. D (i~vi)、及びII. E (i~vi)に記載される例及び実施形態は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択されるいずれか1つの遺伝子からの免疫スコア発現レベルに適用することも特に企図される。

【0232】

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される2つの遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかの発現レベルを決定することを含み得る。

20

【0233】

いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される2つの遺伝子（例えば、表1に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される2つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、または18）の発現レベルを決定するような、表1に列挙される2つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

30

40

表1：例示的な2つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

PD-L1 及び CXCL9
PD-L1 及び IFNG
PD-L1 及び GZMB
PD-L1 及び CD8A
PD-L1 及び PD-1
CXCL9 及び IFNG
CXCL9 及び GZMB
CXCL9 及び CD8A
CXCL9 及び PD-1
IFNG 及び GZMB
IFNG 及び CD8A
IFNG 及び PD-1
GZMB 及び CD8A
GZMB 及び PD-1
CD8A 及び PD-1

10

20

【0234】

一態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中の表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

30

40

【0235】

別の態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中の表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC）

50

）を有する個体の治療を選択するための方法も提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表 1 に列挙される 2 つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表 1 に列挙される 2 つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0236】

以下の段落 II. B (i ~ vi)、II. C (i ~ vi)、II. D (i ~ vi)、及び II. E (i ~ vi) に記載される例及び実施形態は、上記の表 1 に記載の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 から選択されるいずれか 2 つの遺伝子の組み合わせからの 2 つの遺伝子の免疫スコア発現レベルに適用することも特に企図される。

【0237】

B. 3 つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 から選択される 3 つの遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表 2 に列挙される 3 つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかの発現レベルを決定することを含み得る。

【0238】

いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 からなる群から選択される 3 つの遺伝子（例えば、表 2 に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つ）、及び (ii) T エフェクター細胞に関連する 1 つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 からなる群から選択される 3 つの遺伝子とは異なる、T エフェクター細胞に関連する 1 つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／または TAP2 のうちの、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、または 17）の発現レベルを決定するような、表 2 に列挙される 3 つの遺伝子と、T エフェクター細胞に関連する 1 つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

表 2：例示的な 3 つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

10

20

30

PD-L1、CXCL9、及びIFNG
PD-L1、CXCL9、及びGZMB
PD-L1、CXCL9、及びCD8A
PD-L1、CXCL9、及びPD-1
PD-L1、IFNG、及びGZMB
PD-L1、IFNG、及びCD8A
PD-L1、IFNG、及びPD-1
PD-L1、GZMB、及びCD8A
PD-L1、GZMB、及びPD-1
PD-L1、CD8A、及びPD-1
CXCL9、IFNG、及びGZMB
CXCL9、IFNG、及びCD8A
CXCL9、IFNG、及びPD-1
CXCL9、GZMB、及びCD8A
CXCL9、GZMB、及びPD-1
CXCL9、CD8A、及びPD-1
IFNG、GZMB、及びCD8A
IFNG、GZMB、及びPD-1
IFNG、CD8A、及びPD-1
GZMB、CD8A、及びPD-1

10

20

【0239】

一態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中の表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

30

40

【0240】

別の態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが

50

、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中の表2に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治療を選択するための方法も提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0241】

PD-L1、CXCL9、及びIFNGの遺伝子の組み合わせについて以下で説明される例及び実施形態は、表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つにも適用され得る。

【0242】

(i) PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの決定に基づく様々な診断方法が、以下でさらに記載される。

20

【0243】

一態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

30

40

【0244】

別の態様において、本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））

50

を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治療を選択するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0245】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する可能性を示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC））、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する可能性が高いかを特定するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する可能性が低いことを示す。

20

30

【0246】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応するであろうより高い可能性を示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対するがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC））、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の反応性を予測するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-

40

50

L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置に対して反応するであろう可能性が低いことを示す。

【0247】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を得る可能性が増加されるであろうことを示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を示すであろう可能性を決定するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を得る可能性が減少されるであろうことを示す。

【0248】

先行する方法のいずれかにおいて、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体は、上記の方法のうちいずれかに従って決定されるPD-L1、CXCL9、及び／またはIFNGの免疫スコア発現レベルに基づいて、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の投与の前に推奨を提供され得る。いくつかの事例において、方法は、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置から反応するか、またはその利益を得る高い可能性があり得る推奨を提供することをさらに含む。いくつかの事例において、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置を含む個体のために選択される、推奨の治療を提供することを含む。

【0249】

先行する方法のいずれかにおいて、方法は、個体に対して、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与することをさらに含み得る。いくつかの事例において、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与し、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1

つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである）を上回ることをさらに含む。PD-L1軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、または本明細書、例えば以下の段落III.Fに記載されるいずれかのPD-L1軸結合アンタゴニストであり得る。例えば、いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニストはPD-L1結合アンタゴニストである。いくつかの事例において、PD-L1結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、YW243、55、S70、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、MDX-1105、MED14736（デュルバルマブ）、及びMSB0010718C（アベルマブ）からなる群から選択される。いくつかの事例において、抗体は、配列番号9のHVR-H1配列、配列番号10のHVR-H2配列、及び配列番号11のHVR-H3配列を含む重鎖、ならびに配列番号12のHVR-L1配列、配列番号13のHVR-L2配列、及び配列番号14のHVR-L3配列を含む軽鎖を含む。いくつかの事例において、抗体は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0250】

いくつかの事例において、方法は、有効量の追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。いくつかの事例において、追加の治療剤は、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【0251】

あるいは、個体が、参照免疫スコア発現レベルと比較して、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが減少していると判断される場合、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））以外の、またはそれに追加して、有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含み得る。例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加える抗がん治療は、単独で、または本明細書に記載のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））及び／またはいずれかの追加の治療剤に追加して、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせを含み得る。

30

【0252】

(ii) PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの増加

PD-L1、CXCL9、及びIFNGの参照免疫スコア発現レベルを上回る、またはそれよりも高い、がんを有する個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける、より高い可能性を示し得、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

40

【0253】

例えば、いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパー

50

センタイル（約 35%以上の保有率レベル）、上位約 60 番目のパーセンタイル（約 40%以上の保有率レベル）、上位約 55 番目のパーセンタイル（約 10%以上の保有率レベル）、上位約 50 番目のパーセンタイル（約 50%以上の保有率レベル）、上位約 45 番目のパーセンタイル（約 55%以上の保有率レベル）、上位約 40 番目のパーセンタイル（約 60%以上の保有率レベル）、上位約 35 番目のパーセンタイル（約 65%以上の保有率レベル）、上位約 30 番目のパーセンタイル（約 70%以上の保有率レベル）、上位約 25 番目のパーセンタイル（約 75%以上の保有率レベル）、上位約 20 番目のパーセンタイル（約 80%以上の保有率レベル）、上位約 15 番目のパーセンタイル（約 85%以上の保有率レベル）、上位約 10 番目のパーセンタイル（約 90%以上の保有率レベル）、上位約 5 番目のパーセンタイル（約 95%以上の保有率レベル）、または上位約 1 番目のパーセンタイル（約 99%以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

10

【0254】

いくつかの事例において、参照集団における PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの上位約 10 番目のパーセンタイル～上位約 90 番目パーセンタイル、上位約 20 番目のパーセンタイル～上位約 80 番目パーセンタイル、上位約 30 番目のパーセンタイル～上位約 70 番目パーセンタイル、上位約 40 番目のパーセンタイル～上位約 60 番目パーセンタイル、上位約 45 番目のパーセンタイル～上位約 55 番目パーセンタイル、上位約 48 番目のパーセンタイル～上位約 52 番目パーセンタイル、上位約 49.5 番目のパーセンタイル～上位約 50.5 番目パーセンタイル、上位約 49.9 番目のパーセンタイル～上位約 50.1 番目パーセンタイル、または上位約 50 番目のパーセンタイル内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団における約 10%～約 90%の保有率、約 15%～約 85%の保有率、約 20%～約 80%の保有率、約 25%～約 75%の保有率、約 30%～約 70%の保有率、約 35%～約 65%の保有率、約 40%～約 60%の保有率、約 45%～約 55%の保有率、約 48%～約 52%の保有率、約 49.5%～約 50.5%の保有率、約 49.9%～約 50.1%の保有率、約 50%の保有率である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

20

30

【0255】

いくつかの事例において、参照集団の上位約 80 番目のパーセンタイル（すなわち、20%以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約 75 番目のパーセンタイル（すなわち、25%以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつ

40

50

かの事例において、参照集団の上位約 50 番目のパーセンタイル（すなわち、50%以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約 25 番目のパーセンタイル（すなわち、75%以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約 20 番目のパーセンタイル（すなわち、80%以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

【0256】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織における PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されるような標準的な当該技術分野で即知の方法により検出される PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または 99% 以上の全体的な増加を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの増加を指し、増加は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの少なくとも約 1.5 倍、1.75 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、25 倍、50 倍、75 倍、または 100 倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織における PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルと比較して、約 1.5 倍、約 1.75 倍、約 2 倍、約 2.25 倍、約 2.5 倍、約 2.75 倍、約 3.0 倍、または約 3.25 倍を超える PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの全体的な増加を指す。

【0257】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されているような標準的な当該技術分野で既知の方法により検出される PD-L1、CXCL9 及び IFNG の免疫スコア発現レベルの約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または 99% 以上の全体的な増加を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルとは、試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの増加を指し、増加は、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルの少なくとも約 1.5 倍、1.75 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、25 倍、50 倍、75 倍、または 100 倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、

約 1.5 倍、約 1.75 倍、約 2 倍、約 2.25 倍、約 2.5 倍、約 2.75 倍、約 3.0 倍、または約 3.25 倍を超える PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの全体的な増加を指す。

【0258】

(iii) PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの減少

PD-L1、CXCL9、及び IFNG の参照免疫スコア発現レベルを下回る、またはそれよりも低い、がんを有する個体からの試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、その個体が PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体）を含む処置から利益を受ける、より低い可能性を示し得、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団における PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルである。

10

【0259】

いくつかの事例において、参照集団における PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの下位約 99 番目のパーセンタイル（約 99% 以下の保有率レベル）、下位約 95 番目のパーセンタイル（約 95% 以下の保有率レベル）、下位約 90 番目のパーセンタイル（約 90% 以下の保有率レベル）、下位約 85 番目のパーセンタイル（約 85% 以下の保有率レベル）、下位約 80 番目のパーセンタイル（約 80% 以下の保有率レベル）、下位約 75 番目のパーセンタイル（約 75% 以下の保有率レベル）、下位約 70 番目のパーセンタイル（約 70% 以下の保有率レベル）、下位約 65 番目のパーセンタイル（約 65% 以下の保有率レベル）、下位約 60 番目のパーセンタイル（約 60% 以下の保有率レベル）、下位約 55 番目のパーセンタイル（約 55% 以下の保有率レベル）、下位約 50 番目のパーセンタイル（約 50% 以下の保有率レベル）、下位約 45 番目のパーセンタイル（約 45% 以下の保有率レベル）、下位約 40 番目のパーセンタイル（約 40% 以下の保有率レベル）、下位約 35 番目のパーセンタイル（約 35% 以下の保有率レベル）、下位約 30 番目のパーセンタイル（約 30% 以下の保有率レベル）、下位約 25 番目のパーセンタイル（約 25% 以下の保有率レベル）、下位約 20 番目のパーセンタイル（約 20% 以下の保有率レベル）、下位約 15 番目のパーセンタイル（約 15% 以下の保有率レベル）、下位約 10 番目のパーセンタイル（約 10% 以下の保有率レベル）、下位約 5 番目のパーセンタイル（約 5% 以下の保有率レベル）、または下位約 1 番目のパーセンタイル（約 1% 以下の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体）を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

20

30

【0260】

いくつかの事例において、参照集団における PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルの下位約 10 番目のパーセンタイル～下位約 90 番目パーセンタイル、下位約 20 番目のパーセンタイル～下位約 80 番目パーセンタイル、下位約 30 番目のパーセンタイル～下位約 70 番目パーセンタイル、下位約 40 番目のパーセンタイル～下位約 60 番目パーセンタイル、下位約 45 番目のパーセンタイル～下位約 55 番目パーセンタイル、下位約 48 番目のパーセンタイル～下位約 52 番目パーセンタイル、下位約 49.5 番目のパーセンタイル～下位約 50.5 番目パーセンタイル、下位約 49.9 番目のパーセンタイル～下位約 50.1 番目パーセンタイル、または下位約 50 番目のパーセンタイル内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体）を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。例えば、いくつかの事例において、参照集団にお

40

50

る約10%～約90%の保有率、約15～約85%の保有率、約20%～約80%の保有率、約25%～約75%の保有率、約30%～約70%の保有率、約35%～約65%の保有率、約40%～約60%の保有率、約45%～約55%の保有率、約48%～約52%の保有率、約49.5%～約50.5%の保有率、約49.9%～約50.1%の保有率、約50%の保有率である試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0261】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されるような標準的な当該技術分野で即知の方法により検出されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の低減を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの低減を指し、低減は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの低減を指す。

【0262】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されているような標準的な当該技術分野で既知の方法により検出されるPD-L1、CXCL9及びIFNGの免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な低減を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの低減を指し、低減は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの全体的な低減を指す。

【0263】

(iv) PD-L1、CXCL9、及びIFNGの参照免疫スコア発現レベル

本明細書に記載の参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに基づき得る。いくつかの事例において、本明細書に記載の参照免疫スコア発現レベルは、個体の2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上）のサブセットを含む参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルである。

【0264】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含む。

【0265】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト単独治療またはPD-L1軸結合アンタゴニストを含む併用治療の一部として（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を1回以上の服用量（例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回以上の服用量）で投与されている、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含む。

10

【0266】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は単剤治療（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含むPD-L1軸結合アンタゴニスト単独治療）である。

20

【0267】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は併用治療（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、及び追加の治療剤（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害薬、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ））を含む併用治療）である。

30

【0268】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は、PD-L1軸結合アンタゴニストを含まず、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ）を含む。

40

【0269】

例えば、いくつかの事例において、参照集団には、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテ

50

ゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体）を用いて処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療がPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を含まない、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いて処置されている個体の第2のサブセットと、が含まれる。

【0270】

いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。例えば、いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを最適に分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0271】

いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。例えばいくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを最適に分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0272】

いくつかの事例において、最適な分別または有意な分別とは、個体の第1及び第2サブセットにおけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの分析から決定されるハザード比（HR）に基づき得、HRは、1未満であり、例えば約0.95、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3、約0.2、約0.1以下のHRである。例えば、特定の事例において、最適な分別または有意な分別とは、個体の第1及び第2サブセットにおけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの分析から決定されるハザード比（HR）に基づき得、HRの95%信頼区間の上限は1未満であり、例えば、約0.95、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3、約0.2、約0.1以下のHRの95%信頼区間の上限である。

【0273】

追加的または代替的に、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団が、がんを有していない（例えば、NSCLC、UBC、RCC、またはTNBCを有していない個体）か、またはがんを有するが処置を受けていない個体の少なくとも1つのサブセットを含む、参照

集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルであり得る。

【0274】

(v) 適応症

本明細書に記載の方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置に対する、がんを有する個体の治療反応を予測するのに有用である。

【0275】

いくつかの事例において、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍であり得る。

【0276】

特定の事例において、がんは肺癌であり得る。例えば、肺癌は、局所進行性または転移性（例えば、IIIB期、IV期、または再発）NSCLCを含むがこれらに限定されない非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。いくつかの事例において、肺癌（例えば、NSCLC）は、切除不能／手術不能な肺がん（例えば、NSCLC）である。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る肺癌（例えば、NSCLC）を有する個体を特定するために使用され得る。

【0277】

特定の事例において、がんは膀胱癌であり得る。例えば、膀胱癌は、筋層非浸潤性尿路上皮膀胱癌、筋層浸潤性尿路上皮膀胱癌、または転移性尿路上皮膀胱癌が含まれるが、これらに限定されない尿路上皮膀胱癌であり得る。いくつかの事例において、尿路上皮膀胱癌は、転移性尿路上皮膀胱癌である。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る膀胱癌（例えば、UBC）を有する個体を特定するために使用され得る。

【0278】

特定の事例において、がんは腎臓癌であり得る。いくつかの事例において、腎臓癌は、I期RCC、II期RCC、III期RCC、IV期RCC、または再発RCCを含む腎

細胞癌（RCC）であり得る。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る腎臓癌（例えば、RCC）を有する個体を特定するために使用され得る。

10

【0279】

特定の事例において、がんは乳癌であり得る。例えば、乳癌は、TNBC、エストロゲン受容体陽性の乳癌、エストロゲン受容体陽性／HER2陰性の乳癌、HER2陰性の乳癌、HER2陽性の乳癌、エストロゲン受容体陰性の乳癌、プロゲステロン受容体陽性の乳癌、またはプロゲステロン受容体陰性の乳癌であり得る。いくつかの事例において、乳癌は、TNBCであり得る。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る乳癌（例えば、TNBC）を有する個体を特定するために使用され得る。

20

30

【0280】

いくつかの事例において、例えば、本明細書に記載されるがんのなどのがんを有する個体は、以前にがんのための処置をされていない（処置を受けていない）。例えば、いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前にPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を受けたことがない。例えば、いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）を上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む第一選択処置の利益を受け得る者として、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定する。

40

【0281】

いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前にがんのための処置を受けたことがある。いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前に非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療

50

、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ)を含む処置を受けたことがある。例えば、いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む第二選択処置の利益を受け得る者として、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を特定する。

10

【0282】

(vi) 処置の有益性

PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を用いた処置を受けることで利益を受ける個体は、例えば、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))の発生もしくは再発における遅延もしくは予防、症状の緩和、がんの任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患進行速度の低減、病状の回復もしくは寛解、または緩解もしくは予後の改善を経験し得る。いくつかの事例において、本明細書に記載される処置は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))の発展を遅延させる、またはがんの進行を減速させるために使用される。いくつかの事例において、利益は、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、またはそれらの組み合わせの増加であり得る。

20

【0283】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含まない処置と比較した、OS、PFS、CR、PR、またはそれらの組み合わせの増加である。

30

【0284】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含まない処置と比較した、OSの増加(例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以

40

50

上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上で)である。

【0285】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含まない処置と比較した、PFSの増加(例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上で)である。

10

【0286】

C. 4つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される4つの遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つの発現レベルを決定することを含み得る。

20

【0287】

いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i)PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される4つの遺伝子(例えば、表3に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)、及び(ii)Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される4つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子(例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び/またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または16)の発現レベルを決定するような、表3に列挙される4つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

30

表3：例示的な4つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

PD-L1、CXCL9、IFNG、及びGZMB
PD-L1、CXCL9、IFNG、及びCD8A
PD-L1、CXCL9、IFNG、及びPD-1
PD-L1、CXCL9、GZMB、及びCD8A
PD-L1、CXCL9、GZMB、及びPD-1
PD-L1、CXCL9、CD8A、及びPD-1
PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A
PD-L1、IFNG、GZMB、及びPD-1
PD-L1、IFNG、CD8A、及びPD-1
PD-L1、GZMB、CD8A、及びPD-1
CXCL9、IFNG、GZMB、及びCD8A
CXCL9、IFNG、GZMB、及びPD-1
CXCL9、IFNG、CD8A、及びPD-1
CXCL9、GZMB、CD8A、及びPD-1
IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1

10

20

【0288】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中の表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

30

40

【0289】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中の表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治

50

療を選択するための方法も提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0290】

PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの遺伝子の組み合わせについて以下に概説される例及び事例は、表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかにも適用され得る。

【0291】

(i) PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現

本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの決定に基づく様々な診断方法が、以下でさらに記載される。

【0292】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0293】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治療を選択

するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0294】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する高い可能性を示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する可能性が高いかを特定するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベルを下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）は、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する可能性がないことを示す。

【0295】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応するであろうより高い可能性を示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対するがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の反応性を予測するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL328

0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応するであろうより高い可能性を示す。

【0296】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を得る可能性が増加されるであろうことを示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を示すであろう可能性を決定するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を得る可能性が減少されるであろうことを示す。

【0297】

いくつかの事例において、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体は、上記の方法のうちのいずれかに従って決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルに基づいて、PD-L1結合アンタゴニストの投与前に、推奨を提供され得る。いくつかの事例において、方法は、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置から反応するか、またはその利益を得る高い可能性があり得る推奨を提供することをさらに含む。いくつかの事例において、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置を含む個体のために選択される、推奨の治療を提供することを含む。

【0298】

いくつかの事例において、方法は、個体に対して、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与することをさらに含み得る。いくつかの事例において、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与し、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである）を上回ることがさらに含む。PD-L1軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、また

は本明細書、例えば以下の段落 I I I . F に記載されるいずれかの P D - L 1 軸結合アンタゴニストであり得る。例えば、いくつかの事例において、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは P D - L 1 結合アンタゴニストである。いくつかの事例において、P D - L 1 結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0、M P D L 3 2 8 0 A (アテゾリズマブ)、M D X - 1 1 0 5、M E D I 4 7 3 6 (デュルバルマブ)、及び M S B 0 0 1 0 7 1 8 C (アベルマブ) からなる群から選択される。いくつかの事例において、抗体は、配列番号 9 の H V R - H 1 配列、配列番号 1 0 の H V R - H 2 配列、及び配列番号 1 1 の H V R - H 3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 1 2 の H V R - L 1 配列、配列番号 1 3 の H V R - L 2 配列、及び配列番号 1 4 の H V R - L 3 配列を含む軽鎖を含む。いくつかの事例において、抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

【0299】

いくつかの事例において、方法は、有効量の追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。いくつかの事例において、追加の治療剤は、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0300】

あるいは、個体が、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団における P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A の免疫スコア発現レベル）と比較して、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または 4 つ全ての免疫スコア発現レベルが減少していると判断される場合、方法は、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A) ）、または P D - 1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 P D - 1 抗体））以外の、またはそれに追加して、有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含み得る。例えば、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加える抗がん治療は、単独で、または本明細書に記載の P D - L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A) ）、または P D - 1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 P D - 1 抗体））及び／またはいずれかの追加の治療剤に追加して、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせを含み得る。

20

30

【0301】

(i i) P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A の免疫スコア発現レベルの増加
P D - L 1、C X C L 9、及び／または I F N G の参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団または予め割り当てられたスコア）を上回る、またはそれよりも高い、がんを有する個体からの試料中の P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A の免疫スコア発現レベルは、個体が P D - L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A) ）、または P D - 1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 P D - 1 抗体））を含む処置から利益を受ける、より高い可能性を示し得る。

40

【0302】

例えば、いくつかの事例において、参照集団における P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A の免疫スコア発現レベルの上位約 9 9 番目のパーセンタイル（約 1 % 以上の保有率レベル）、上位約 9 5 番目のパーセンタイル（約 5 % 以上の保有率レベル）、上位約 9 0 番目のパーセンタイル（約 1 0 % 以上の保有率レベル）、上位約 8 5 番目のパーセンタイル（約 1 5 % 以上の保有率レベル）、上位約 8 0 番目のパーセンタイル（約 2 0 % 以上の保有率レベル）、上位約 7 5 番目のパーセンタイル（約 2 5 % 以上の保有率レベル）、上位約 7 0 番目のパーセンタイル（約 3 0 % 以上の保有率レベル）、上位約 6 5 番目のパーセンタイル（約 3 5 % 以上の保有率レベル）、上位約 6 0 番目のパーセンタイル

50

(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

10

【0303】

いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約10番目のパーセンタイル～上位約90番目パーセンタイル、上位約20番目のパーセンタイル～上位約80番目パーセンタイル、上位約30番目のパーセンタイル～上位約70番目パーセンタイル、上位約40番目のパーセンタイル～上位約60番目パーセンタイル、上位約45番目のパーセンタイル～上位約55番目パーセンタイル、上位約48番目のパーセンタイル～上位約52番目パーセンタイル、上位約49.5番目のパーセンタイル～上位約50.5番目パーセンタイル、上位約49.9番目のパーセンタイル～上位約50.1番目パーセンタイル、または上位約50番目のパーセンタイル内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団における約10%～約90%の保有率、約15%～約85%の保有率、約20%～約80%の保有率、約25%～約75%の保有率、約30%～約70%の保有率、約35%～約65%の保有率、約40%～約60%の保有率、約45%～約55%の保有率、約48%～約52%の保有率、約49.5%～約50.5%の保有率、約49.9%～約50.1%の保有率、約50%の保有率である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

20

30

【0304】

いくつかの事例において、参照集団の上位約80番目のパーセンタイル(すなわち、20%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約75番目のパーセンタイル(すなわち、25%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約50番目のパーセンタイル(すな

40

50

わち、50%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約25番目のパーセンタイル(すなわち、25%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約20番目のパーセンタイル(すなわち、80%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

10

【0305】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されるような標準的な当該技術分野で即知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な増加を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの増加を指し、増加は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの全体的な増加を指す。

20

30

【0306】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高いPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されているような標準的な当該技術分野で既知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な増加を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高いPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの増加を指し、増加は、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高いPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB

40

50

、及びCD8Aの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの全体的な増加を指す。

【0307】

(iii) PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの減少

PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの参照免疫スコア発現レベルを下回る、またはそれよりも低い、がんを有する個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、その個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける、より低い可能性を示し得、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルである。

【0308】

いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの下位約99番目のパーセンタイル（約99%以下の保有率レベル）、下位約95番目のパーセンタイル（約95%以下の保有率レベル）、下位約90番目のパーセンタイル（約90%以下の保有率レベル）、下位約85番目のパーセンタイル（約85%以下の保有率レベル）、下位約80番目のパーセンタイル（約80%以下の保有率レベル）、下位約75番目のパーセンタイル（約75%以下の保有率レベル）、下位約70番目のパーセンタイル（約70%以下の保有率レベル）、下位約65番目のパーセンタイル（約65%以下の保有率レベル）、下位約60番目のパーセンタイル（約60%以下の保有率レベル）、下位約55番目のパーセンタイル（約55%以下の保有率レベル）、下位約50番目のパーセンタイル（約50%以下の保有率レベル）、下位約45番目のパーセンタイル（約45%以下の保有率レベル）、下位約40番目のパーセンタイル（約40%以下の保有率レベル）、下位約35番目のパーセンタイル（約35%以下の保有率レベル）、下位約30番目のパーセンタイル（約30%以下の保有率レベル）、下位約25番目のパーセンタイル（約25%以下の保有率レベル）、下位約20番目のパーセンタイル（約20%以下の保有率レベル）、下位約15番目のパーセンタイル（約15%以下の保有率レベル）、下位約10番目のパーセンタイル（約10%以下の保有率レベル）、下位約5番目のパーセンタイル（約5%以下の保有率レベル）、または下位約1番目のパーセンタイル（約1%以下の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0309】

いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの下位約10番目のパーセンタイル～下位約90番目パーセンタイル、下位約20番目のパーセンタイル～下位約80番目パーセンタイル、下位約30番目のパーセンタイル～下位約70番目パーセンタイル、下位約40番目のパーセンタイル～下位約60番目パーセンタイル、下位約45番目のパーセンタイル～下位約55番目パーセンタイル、下位約48番目のパーセンタイル～下位約52番目パーセンタイル、下位約49.5番目のパーセンタイル～下位約50.5番目パーセンタイル、下位約49.9番目のパーセンタイル～下位約50.1番目パーセンタイル、または下位約50番目のパーセンタイル内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280

10

20

30

40

50

A))、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。例えば、いくつかの事例において、参照集団における約10%～約90%の保有率、約15%～約85%の保有率、約20%～約80%の保有率、約25%～約75%の保有率、約30%～約70%の保有率、約35%～約65%の保有率、約40%～約60%の保有率、約45%～約55%の保有率、約48%～約52%の保有率、約49.5%～約50.5%の保有率、約49.9%～約50.1%の保有率、約50%の保有率である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0310】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されるような標準的な当該技術分野で即知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の低減を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの低減を指し、低減は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低いPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの低減を指す。

20

30

【0311】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されているような標準的な当該技術分野で既知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な低減を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの低減を指し、低減は、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの全体的な低減を指す。

40

【0312】

(iv) PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの参照免疫スコア発現レベル
本明細書に記載の参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFN

50

G、G Z M B、及びC D 8 Aの免疫スコア発現レベルに基づき得る。いくつかの事例において、本明細書に記載の参照免疫スコア発現レベルは、個体の2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上）のサブセットを含む参照集団におけるP D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aの免疫スコア発現レベルである。

【0313】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるP D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、がん（例えば、肺癌（例えば、N S C L C）、膀胱癌（例えば、U B C）、腎臓癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含む。

10

【0314】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるP D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、P D - L 1軸結合アンタゴニスト（例えば、P D - L 1軸結合アンタゴニスト単独治療またはP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む併用治療の一部として（例えば、P D - L 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - L 1抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A）））、またはP D - 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - 1抗体））を1回以上の服用量（例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回以上の服用量）で投与されている、がん（例えば、肺癌（例えば、N S C L C）、膀胱癌（例えば、U B C）、腎臓癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含む。

20

【0315】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるP D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、N S C L C）、膀胱癌（例えば、U B C）、腎臓癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療は単剤治療（例えば、P D - L 1軸結合アンタゴニスト（例えば、P D - L 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - L 1抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））、またはP D - 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - 1抗体））を含むP D - L 1軸結合アンタゴニスト単独治療）である。

30

【0316】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるP D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aの免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、N S C L C）、膀胱癌（例えば、U B C）、腎臓癌（例えば、R C C）、または乳癌（例えば、T N B C））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療は併用治療（例えば、P D - L 1軸結合アンタゴニスト（例えば、P D - L 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - L 1抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））、またはP D - 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - 1抗体））、及び追加の治療剤（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害薬、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ））を含む併用治療）である。

40

【0317】

例えば、いくつかの事例において、参照集団には、P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、P D - L 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - L 1抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））、またはP D - 1結合アンタゴニスト（例えば、抗P D - 1抗体））を用いて処置されている個体の第1のサブセットと、非P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療がP D - L 1軸結合アンタゴニスト治療を含まない、非P D - L 1軸結合アンタゴニスト治療を用いて処置されている個体の第2のサブセットと、が含まれ

50

る。

【0318】

いくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。例えば、いくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを最適に分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

10

【0319】

いくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。例えばいくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを最適に分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

20

30

【0320】

いくつかの事例において、最適な分別または有意な分別とは、個体の第1及び第2サブセットにおけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの分析から決定されるハザード比（HR）に基づき得、HRは、1未満であり、例えば約0.95、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3、約0.2、約0.1以下のHRである。例えば、特定の事例において、最適な分別または有意な分別とは、個体の第1及び第2サブセットにおけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの分析から決定されるハザード比（HR）に基づき得、HRの95%信頼区間の上限は1未満であり、例えば、約0.95、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3、約0.2、約0.1以下のHRの95%信頼区間の上限である。

40

【0321】

追加的または代替的に、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団が、がんを有していない（例えば、NSCLC、UBC、RCC、またはTNBCを有していない個体）か、またはがんを有するが処置を受けていない個体の少なくとも1つのサブセットを含む、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルであり得る。

【0322】

（v）適応症

50

本明細書に記載の方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置に対する、がんを有する個体の治療反応を予測するのに有用である。

【0323】

いくつかの事例において、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍であり得る。

【0324】

特定の事例において、がんは肺癌であり得る。例えば、肺癌は、局所進行性または転移性（例えば、IIIB期、IV期、または再発）NSCLCを含むがこれらに限定されない非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。いくつかの事例において、肺癌（例えば、NSCLC）は、切除不能／手術不能な肺がん（例えば、NSCLC）である。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る肺癌（例えば、NSCLC）を有する個体を特定するために使用され得る。

【0325】

特定の事例において、がんは膀胱癌であり得る。例えば、膀胱癌は、筋層非浸潤性尿路上皮膀胱癌、筋層浸潤性尿路上皮膀胱癌、または転移性尿路上皮膀胱癌が含まれるが、これらに限定されない尿路上皮膀胱癌であり得る。いくつかの事例において、尿路上皮膀胱癌は、転移性尿路上皮膀胱癌である。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る膀胱癌（例えば、UBC）を有する個体を特定するために使用され得る。

【0326】

特定の事例において、がんは腎臓癌であり得る。いくつかの事例において、腎臓癌は、I期RCC、II期RCC、III期RCC、IV期RCC、または再発RCCを含む腎細胞癌（RCC）であり得る。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの

うちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る腎臓癌（例えば、RCC）を有する個体を特定するために使用され得る。

10

【0327】

特定の事例において、がんは乳癌であり得る。例えば、乳癌は、TNBC、エストロゲン受容体陽性の乳癌、エストロゲン受容体陽性／HER2陰性の乳癌、HER2陰性の乳癌、HER2陽性の乳癌、エストロゲン受容体陰性の乳癌、プロゲステロン受容体陽性の乳癌、またはプロゲステロン受容体陰性の乳癌であり得る。いくつかの事例において、乳癌は、TNBCであり得る。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る乳癌（例えば、TNBC）を有する個体を特定するために使用され得る。

20

【0328】

いくつかの事例において、例えば、本明細書に記載されるがんのなどのがんを有する個体は、以前にがんのための処置をされていない（処置を受けていない）。例えば、いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前にPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を受けたことがない。例えば、いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む第一選択処置の利益を受け得る者として、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定する。

30

40

【0329】

いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前にがんのための処置を受けたことがある。いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前に非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ））を含む処置を受けたことがある。例えば、いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD

50

ーL1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む第二選択処置の利益を受け得る者として、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を特定する。

【0330】

(vi) 処置の有益性

PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を用いた処置を受けることで利益を受ける個体は、例えば、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))の発生もしくは再発における遅延もしくは予防、症状の緩和、がんの任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患進行速度の低減、病状の回復もしくは寛解、または緩解もしくは予後の改善を経験し得る。いくつかの事例において、本明細書に記載される処置は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))の発展を遅延させる、またはがんの進行を減速させるために使用される。いくつかの事例において、利益は、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、またはそれらの組み合わせの増加であり得る。

【0331】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含まない処置と比較した、OS、PFS、CR、PR、またはそれらの組み合わせの増加である。

【0332】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含まない処置と比較した、OSの増加(例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上)である。

【0333】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含まない処置と比較した、PFSの増加（例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上で）である。

10

【0334】

D. 5つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される5つの遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表4に列挙される5つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つの発現レベルを決定することを含み得る。

20

【0335】

いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される5つの遺伝子（例えば、表4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される5つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または15）の発現レベルを決定するような、表4に列挙される5つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

30

表4：例示的な5つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、及びCD8A
PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、及びPD-1
PD-L1、CXCL9、IFNG、CD8A、及びPD-1
PD-L1、CXCL9、GZMB、CD8A、及びPD-1
PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1
CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1

40

【0336】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表4に列挙される5つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表

50

4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中の表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせでの免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0337】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中の表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治療を選択するための方法も提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団において表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせが同じである、免疫スコア発現レベル）を下回る試料中の表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

20

30

【0338】

PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の遺伝子の組み合わせについて以下で概説される例及び事例は、表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つにも適用され得る。

【0339】

(i) PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現

本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの決定に基づく様々な診断方法が、以下でさらに記載される。

40

【0340】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団における PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル）を上回る試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD

50

ー1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0341】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の治療を選択するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

20

30

【0342】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置に対して反応する可能性を示し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含む、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例

40

50

えば、抗PD-1抗体))を含む処置に対して反応する可能性があるかを特定するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置に対して反応する可能性がないことを示す。

【0343】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置に対して反応するであろうより高い可能性を示し、方法が、個体からの試料(例えば、腫瘍組織試料)中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置に対するがん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体の反応性を予測するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置に対して反応するであろうより高い可能性を示す。

【0344】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)と比較した試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を得る可能性が増加されるであろうことを示し、方法が、個体からの試料(例えば、腫瘍組織試料)中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することを含む、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体が、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を含む処置から利益を示すであろう可能性を決定するための方法がさらに提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)を下回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、

及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を得る可能性が減少されるであろうことを示す。

【0345】

いくつかの事例において、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体は、上記の方法のうちのいずれかに従って決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルに基づいて、PD-L1結合アンタゴニストの投与前に、推奨を提供され得る。いくつかの事例において、方法は、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置から反応するか、またはその利益を得る高い可能性があり得る推奨を提供することをさらに含む。いくつかの事例において、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置を含む個体のために選択される、推奨の治療を提供することを含む。

【0346】

いくつかの事例において、方法は、個体に対して、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与することをさらに含み得る。いくつかの事例において、方法は、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与し、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベル（（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回ること）をさらに含む。PD-L1軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、または本明細書、例えば以下の段落III.Fに記載されるいずれかのPD-L1軸結合アンタゴニストであり得る。例えば、いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニストはPD-L1結合アンタゴニストである。いくつかの事例において、PD-L1結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、YW243、S70、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、MDX-1105、MED14736（デュルバルマブ）、及びMSB0010718C（アベルマブ）からなる群から選択される。いくつかの事例において、抗体は、配列番号9のHVR-H1配列、配列番号10のHVR-H2配列、及び配列番号11のHVR-H3配列を含む重鎖、ならびに配列番号12のHVR-L1配列、配列番号13のHVR-L2配列、及び配列番号14のHVR-L3配列を含む軽鎖を含む。いくつかの事例において、抗体は、配列番号15のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号16のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0347】

いくつかの事例において、方法は、有効量の追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。いくつかの事例において、追加の治療剤は、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0348】

あるいは、個体が、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）と比較して、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが減少していると判断される場合、方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））以外の、またはそれに追加して、有効量の抗がん治療を個体に施すことをさらに含み得る。例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の、またはそれに加える抗がん治療は、単独で、または本明細書に記載のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））及び／またはいずれかの追加の治療剤に追加して、本明細書に記載の細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせを含み得る。

10

【0349】

(ii) PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの増加

PD-L1、CXCL9、及び／またはIFNGの参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団または予め割り当てられたスコア）を上回る、またはそれよりも高い、がんを有する個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける、より高い可能性を示し得る。

20

【0350】

例えば、いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

30

40

【0351】

いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8

50

A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約10番目のパーセンタイル～上位約90番目パーセンタイル、上位約20番目のパーセンタイル～上位約80番目パーセンタイル、上位約30番目のパーセンタイル～上位約70番目パーセンタイル、上位約40番目のパーセンタイル～上位約60番目パーセンタイル、上位約45番目のパーセンタイル～上位約55番目パーセンタイル、上位約48番目のパーセンタイル～上位約52番目パーセンタイル、上位約49.5番目のパーセンタイル～上位約50.5番目パーセンタイル、上位約49.9番目のパーセンタイル～上位約50.1番目パーセンタイル、または上位約50番目のパーセンタイル内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団における約10%～約90%の保有率、約15%～約85%の保有率、約20%～約80%の保有率、約25%～約75%の保有率、約30%～約70%の保有率、約35%～約65%の保有率、約40%～約60%の保有率、約45%～約55%の保有率、約48%～約52%の保有率、約49.5%～約50.5%の保有率、約49.9%～約50.1%の保有率、約50%の保有率である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。

10

20

【0352】

いくつかの事例において、参照集団の上位約80番目のパーセンタイル（すなわち、20%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約75番目のパーセンタイル（すなわち、25%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約50番目のパーセンタイル（すなわち、50%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約25番目のパーセンタイル（すなわち、25%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定する。いくつかの事例において、参照集団の上位約20番目のパーセンタイル（すなわち、80%以上の保有率レベル）内であるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る

30

40

50

者として個体を特定する。

【0353】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されるような標準的な当該技術分野で即知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な増加を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの増加を指し、増加は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの全体的な増加を指す。

【0354】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高いPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されているような標準的な当該技術分野で既知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な増加を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高いPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの増加を指し、増加は、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも高いPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの全体的な増加を指す。

【0355】

(iii) PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの減少

PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベルを下回る、またはそれよりも低い、がんを有する個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、その個体がPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける、より低い可能性

を示し得、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

【0356】

例えば、いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの下位約99番目のパーセンタイル（約99%以下の保有率レベル）、下位約95番目のパーセンタイル（約95%以下の保有率レベル）、下位約90番目のパーセンタイル（約90%以下の保有率レベル）、下位約85番目のパーセンタイル（約85%以下の保有率レベル）、下位約80番目のパーセンタイル（約80%以下の保有率レベル）、下位約75番目のパーセンタイル（約75%以下の保有率レベル）、下位約70番目のパーセンタイル（約70%以下の保有率レベル）、下位約65番目のパーセンタイル（約65%以下の保有率レベル）、下位約60番目のパーセンタイル（約60%以下の保有率レベル）、下位約55番目のパーセンタイル（約55%以下の保有率レベル）、下位約50番目のパーセンタイル（約50%以下の保有率レベル）、下位約45番目のパーセンタイル（約45%以下の保有率レベル）、下位約40番目のパーセンタイル（約40%以下の保有率レベル）、下位約35番目のパーセンタイル（約35%以下の保有率レベル）、下位約30番目のパーセンタイル（約30%以下の保有率レベル）、下位約25番目のパーセンタイル（約25%以下の保有率レベル）、下位約20番目のパーセンタイル（約20%以下の保有率レベル）、下位約15番目のパーセンタイル（約15%以下の保有率レベル）、下位約10番目のパーセンタイル（約10%以下の保有率レベル）、下位約5番目のパーセンタイル（約5%以下の保有率レベル）、または下位約1番目のパーセンタイル（約1%以下の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0357】

いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの下位約10番目のパーセンタイル～下位約90番目パーセンタイル、下位約20番目のパーセンタイル～下位約80番目パーセンタイル、下位約30番目のパーセンタイル～下位約70番目パーセンタイル、下位約40番目のパーセンタイル～下位約60番目パーセンタイル、下位約45番目のパーセンタイル～下位約55番目パーセンタイル、下位約48番目のパーセンタイル～下位約52番目パーセンタイル、下位約49.5番目のパーセンタイル～下位約50.5番目パーセンタイル、下位約49.9番目のパーセンタイル～下位約50.1番目パーセンタイル、または下位約50番目のパーセンタイル内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。例えば、いくつかの事例において、参照集団における約10%～約90%の保有率、約15%～約85%の保有率、約20%～約80%の保有率、約25%～約75%の保有率、約30%～約70%の保有率、約35%～約65%の保有率、約40%～約60%の保有率、約45%～約55%の保有率、約48%～約52%の保有率、約49.5%～約50.5%の保有率、約49.9%～約50.1%の保有率、約50%の保有率である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

【0358】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されるような標準的な当該技術分野で即知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の低減を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの低減を指し、低減は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低いPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルとは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの低減を指す。

10

20

【0359】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、本明細書に記載されているような標準的な当該技術分野で既知の方法により検出されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%以上の全体的な低減を指す。特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの低減を指し、低減は、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルの少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍である。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルよりも低い免疫スコア発現レベルとは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の予め割り当てられた免疫スコア発現レベルと比較して、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超えるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの全体的な低減を指す。

30

【0360】

(iv) PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベル

40

本明細書に記載の参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルに基づき得る。いくつかの事例において、本明細書に記載の参照免疫スコア発現レベルは、個体の2つ以上（例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上）のサブセットを含む参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルである。

【0361】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルであり、参照集

50

団は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含む。

【0362】

いくつかの事例において、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト単独治療またはPD-L1軸結合アンタゴニストを含む併用治療の一部として（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を1回以上の服用量（例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回以上の服用量）で投与されている、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含む。

10

【0363】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は単剤治療（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含むPD-L1軸結合アンタゴニスト単独治療）である。

20

【0364】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有している個体の少なくとも1つのサブセットを含み、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は併用治療（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））、及び追加の治療剤（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害薬、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ））を含む併用治療）である。

30

【0365】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルであり、参照集団は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置を受けたことがある、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の少なくとも1つのサブセットを含み、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療は、PD-L1軸結合アンタゴニストを含まず、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ）を含む。

40

【0366】

例えば、いくつかの事例において、参照集団には、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いて処置されている個体の第1のサブセットと、非PD-L1軸結

50

合アンタゴニスト治療がPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を含まない、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いて処置されている個体の第2のサブセットと、が含まれる。

【0367】

いくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。例えば、いくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを最適に分別し、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

10

【0368】

いくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを著しく分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。例えばいくつかの事例において、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性（例えばORR、PFS、OS）と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、個体の第1及び第2のサブセットのそれぞれを最適に分別し、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

20

30

【0369】

いくつかの事例において、最適な分別または有意な分別とは、個体の第1及び第2サブセットにおけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの分析から決定されるハザード比（HR）に基づき得、HRは、1未満であり、例えば約0.95、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3、約0.2、約0.1以下のHRである。例えば、特定の事例において、最適な分別または有意な分別とは、個体の第1及び第2サブセットにおけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの分析から決定されるハザード比（HR）に基づき得、HRの95%信頼区間の上限は1未満であり、例えば、約0.95、約0.9、約0.8、約0.7、約0.6、約0.5、約0.4、約0.3、約0.2、約0.1以下のHRの95%信頼区間の上限である。

40

【0370】

追加的または代替的に、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団が、がんを有していない（例えば、NSCLC、UBC、RCC、またはTNBCを有していない個体）か、またはがんを有するが処置を受けていない個体の少なくとも1つのサブセットを含む、参照

50

集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルであり得る。

【0371】

(v) 適応症

本明細書に記載の方法は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置に対する、がんを有する個体の治療反応を予測するのに有用である。

【0372】

いくつかの事例において、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍であり得る。

【0373】

特定の事例において、がんは肺癌であり得る。例えば、肺癌は、局所進行性または転移性（例えば、IIIB期、IV期、または再発）NSCLCを含むがこれらに限定されない非小細胞肺癌（NSCLC）であり得る。いくつかの事例において、肺癌（例えば、NSCLC）は、切除不能／手術不能な肺がん（例えば、NSCLC）である。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る肺癌（例えば、NSCLC）を有する個体を特定するために使用され得る。

【0374】

特定の事例において、がんは膀胱癌であり得る。例えば、膀胱癌は、筋層非浸潤性尿路上皮膀胱癌、筋層浸潤性尿路上皮膀胱癌、または転移性尿路上皮膀胱癌が含まれるが、これらに限定されない尿路上皮膀胱癌であり得る。いくつかの事例において、尿路上皮膀胱癌は、転移性尿路上皮膀胱癌である。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回る試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料（例えば、腫瘍組織試料）中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルを決定することを含む、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る膀胱癌（例えば、UBC）を有する個体を特定するために使用され得る。

【0375】

特定の事例において、がんは腎臓癌であり得る。いくつかの事例において、腎臓癌は、I 期 R C C、I I 期 R C C、I I I 期 R C C、I V 期 R C C、または再発 R C C を含む腎細胞癌 (R C C) であり得る。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル (例えば、参照集団における P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 の免疫スコア発現レベル) を上回る試料中の P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベルが、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料 (例えば、腫瘍組織試料) 中の P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 の免疫スコア発現レベルを決定することを含む、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を含む処置から利益を受け得る腎臓癌 (例えば、R C C) を有する個体を特定するために使用され得る。

10

【0376】

特定の事例において、がんは乳癌であり得る。例えば、乳癌は、T N B C、エストロゲン受容体陽性の乳癌、エストロゲン受容体陽性 / H E R 2 陰性の乳癌、H E R 2 陰性の乳癌、H E R 2 陽性の乳癌、エストロゲン受容体陰性の乳癌、プロゲステロン受容体陽性の乳癌、またはプロゲステロン受容体陰性の乳癌であり得る。いくつかの事例において、乳癌は、T N B C であり得る。例えば、本明細書に記載の方法は、参照免疫スコア発現レベル (例えば、参照集団における P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 の免疫スコア発現レベル) を上回る試料中の P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベルが、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を含む処置の利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料 (例えば、腫瘍組織試料) 中の P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 の免疫スコア発現レベルを決定することを含む、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を含む処置から利益を受け得る乳癌 (例えば、T N B C) を有する個体を特定するために使用され得る。

20

30

【0377】

いくつかの事例において、例えば、本明細書に記載されるがんのなどのがんを有する個体は、以前にがんのための処置をされていない (処置を受けていない)。例えば、いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前に P D - L 1 軸結合アンタゴニスト治療 (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を受けたことがない。例えば、いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル (例えば、参照集団における P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 の免疫スコア発現レベル) を上回る P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベルは、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を含む第一選択処置の利益を受け得る者として、がん (例えば、肺癌 (例えば、N S C L C)、膀胱癌 (例えば、U B C)、腎臓癌 (例えば、R C C)、または乳癌 (

40

50

例えば、TNBC))を有する個体を特定する。

【0378】

いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前にがんのための処置を受けたことがある。いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前に非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ））を含む処置を受けたことがある。例えば、いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む第二選択処置の利益を受け得る者として、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定する。

10

【0379】

(vi) 処置の有益性

PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を用いた処置を受けることで利益を受ける個体は、例えば、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の発生もしくは再発における遅延もしくは予防、症状の緩和、がんの任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患進行速度の低減、病状の回復もしくは寛解、または緩解もしくは予後の改善を経験し得る。いくつかの事例において、本明細書に記載される処置は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））の発展を遅延させる、またはがんの進行を減速させるために使用される。いくつかの事例において、利益は、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、またはそれらの組み合わせの増加であり得る。

20

30

【0380】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A)）、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含まない処置と比較した、OS、PFS、CR、PR、またはそれらの組み合わせの増加である。

40

【0381】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例

50

例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体))を含まない処置と比較した、OSの増加(例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上で)である。

【0382】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)を上回るPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体))を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、利益は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体))を含まない処置と比較した、PFSの増加(例えば、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、または99%以上で)である。

【0383】

E. 6つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

特定の事例において、本明細書に提供される方法及びアッセイは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される6つの遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。

【0384】

いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の6つ全て、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からとは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子(例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び/またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、または14)の発現レベルを決定するような、6つ全ての遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

【0385】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)を上回る試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-

1 抗体)) を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料 (例えば、腫瘍組織試料) 中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルを決定することを含む、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) を含む処置から利益を受け得るがん (例えば、肺癌 (例えば、NSCLC)、膀胱癌 (例えば、UBC)、腎臓癌 (例えば、RCC)、または乳癌 (例えば、TNBC)) を有する個体を特定するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル (例えば、参照集団における PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル) を下回る試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

10

【0386】

本明細書では、参照免疫スコア発現レベル (例えば、参照集団における PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル) を上回る試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) を含む処置から利益を受け得る者として個体を特定し、方法が、個体からの試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルを決定することを含む、がん (例えば、肺癌 (例えば、NSCLC)、膀胱癌 (例えば、UBC)、腎臓癌 (例えば、RCC)、または乳癌 (例えば、TNBC)) を有する個体の治療を選択するための方法が提供される。あるいは、参照免疫スコア発現レベル (例えば、参照集団における PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル) を下回る試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての免疫スコア発現レベルが、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) を含む処置から利益を受ける可能性が低い者として個体を特定する。

20

30

【0387】

以下の段落 II. B (i~vi)、II. C (i~vi)、II. D (i~vi)、及び II. E (i~vi) に記載される例及び実施形態は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の 6 つ全ての免疫スコア発現レベルに適用することも特に企図される。

40

【0388】

F. 発現レベルの決定

(i) 検出方法

本明細書に記載される遺伝子 (例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 からなる群から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、PD-L1、CXCL9、及び IFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD

50

ー1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の免疫スコア発現レベルは、核酸発現レベル、及び好ましくはmRNA発現レベルに基づき得る。本明細書に記載される遺伝子の存在及び／または発現レベル／量は、DNA、mRNA、cDNA、タンパク質、タンパク質断片、及び／または遺伝子コピー数が含まれるが、これらに限定されずに、当該技術分野で既知の任意の好適な基準に基づいて、定性的及び／または定量的に決定することができる。

【0389】

いくつかの事例において、本明細書に記載される遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の核酸発現レベルは、例えば、定量的PCR、リアルタイムPCR、定量的リアルタイムPCR (qRT-PCR)、逆転写PCR (RT-PCR)、及び逆転写定量的PCR (RT-qPCR)などの、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 系のアッセイによって測定され得る。定量的PCRアッセイを実行するためのプラットフォームには、Fluidigm (例えば、BIOMARK (商標) HDシステム) が含まれる。他の増幅系の方法には、例えば、転写媒介増幅 (TMA)、鎖置換増幅 (SDA)、核酸配列系の増幅 (NASBA)、及びbDNAのようなシグナル増幅法が含まれる。

【0390】

いくつかの事例において、本明細書に記載される遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の核酸発現レベルは、例えば、RNA-seq、遺伝子発現のシリアル分析 (SAGE)、ハイスループットシーケンシング技術（例えば、超並列シーケンシング）、及びSequenom MassARRAY (登録商標) 技術のような、シーケンシング系の技術によって測定することもでき得る。核酸発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)の発現レベル)は、例えば、NanoString nCounter、及び包括的高発現プロファイリング (HiCEP) によっても測定され得る。遺伝子及び遺伝子産物の状態を評価するための追加のプロトコルは、例えば、Ausubel et al., eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2 (ノーザンブロットティング)、4 (サザンブロットティング)、15 (イムノブロットティング)、及び18 (PCR分析) において見出される。

【0391】

本明細書に記載される遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の核

酸レベルを検出するための他の方法には、マイクロアレイ技術により、組織または細胞試料中の標的mRNAなどのmRNAを調査または検出するプロトコルが含まれる。核酸マイクロアレイを使用して、試験組織試料由来の試験mRNA試料及び対照組織試料由来の対照mRNA試料は、逆転写され、標識されて、cDNAプローブを生成する。プローブは、その後、固相担体上に固定された核酸のアレイにハイブリダイズされる。アレイは、アレイの各メンバーの配列及び位置が既知であるように構成される。標識されたプローブの特定のアレイメンバーとのハイブリダイゼーションは、プローブの導出された試料がその遺伝子を発現することを示す。

【0392】

プライマー及びプローブは、例えば、放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤、または酵素などの検出可能なマーカーで標識され得る。そのようなプローブ及びプライマーは、例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ、のような試料中の発現遺伝子の存在を検出するために使用できる。当業者には理解されるであろう通り、非常に多くの異なるプライマー及びプローブが、本明細書に提供する配列（または、ゲノムDNAの場合、それらの隣接配列）に基づいて調製され、本明細書に記載される遺伝子の存在及び／または発現レベルを増幅、クローニング、及び／または決定するために効果的に使用され得る。

【0393】

本明細書に記載される遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ））の核酸発現レベルを検出する他の方法には、電気泳動、ノーザン及びサザンブロット分析、インサイチュハイブリダイゼーション（例えば、単一または多重核酸インサイチュハイブリダイゼーション）、RNA-seqプロテクションアッセイ、及びマイクロアレイ（例えば、Illumina BEADARRAY（商標）技術；遺伝子発現の検出のためのビーズアレイ（BADGE））が含まれる。

【0394】

いくつかの事例において、本明細書に記載される遺伝子の免疫スコア発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベル）は、RNA-seq、PCR、RT-qPCR、qPCR、マルチプレックスqPCR、マルチプレックスRT-qPCR、NANOSTRING（登録商標）nCOUNTER（登録商標）遺伝子発現アッセイ、マイクロアレイ分析、遺伝子発現のシリアル分析（SAGE）、ノーザンブロット分析、MassARRAY、ISH、及び全ゲノムシーケンシング、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない多数の方法論によって分析することができる。

【0395】

さらなる事例において、本明細書に記載される遺伝子の免疫スコア発現レベル（例えば

、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベル）は、RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、マルチプレックスqPCR、マルチプレックスRT-qPCR、マイクロアレイ分析、SAGE、MassARRAY技術、FACS、ウェスタンブロット、ELISA、免疫沈降、免疫組織化学、免疫蛍光、ラジオイムノアッセイ、ドットブロッキング、免疫検出法、HPLC、表面プラズモン共鳴、光学分光法、質量分析、HPLC、ISH、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される方法を使用して試料中で検出され得る。

10

【0396】

いくつかの事例において、本明細書に記載される遺伝子の免疫スコア発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベル）は、RT-qPCRを使用して検出される。例えば、いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせの免疫スコア発現レベルは、RT-qPCRを使用してmRNA発現レベル（複数可）に基づいて、検出される。いくつかの事例において、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。いくつかの事例において、表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせ（例えば、PD-L1、IFNG、及びCXCL9）のうちのいずれか1つのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。いくつかの事例において、表3に列挙される4つの遺伝子の組み合わせ（例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A）のうちのいずれか1つのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。いくつかの事例において、表3に列挙される5つの遺伝子の組み合わせ（例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1）のうちのいずれか1つのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、及びCD8Aの6つ全てのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RT-qPCRを使用して検出される。

20

30

【0397】

いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルは、RNA-seqを使用して検出される。例えば、いくつかの事例において、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、またはCD8Aの1つの組み合わせのうちのいずれか1つのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RNA-seqを使用して検出される。いくつかの事例において、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかのmRNA発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、RNA

40

50

ー s e q を使用して検出される。いくつかの事例において、表 2 に列挙される 3 つの遺伝子の組み合わせ（例えば、P D - L 1、I F N G、及び C X C L 9）のうちのいずれか 1 つの m R N A 発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、R N A - s e q を使用して検出される。いくつかの事例において、表 3 に列挙される 4 つの遺伝子の組み合わせ（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A）のうちのいずれか 1 つの m R N A 発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、R N A - s e q を使用して検出される。いくつかの事例において、表 4 に列挙される 5 つの遺伝子の組み合わせ（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1）のうちのいずれか 1 つの m R N A 発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、R N A - s e q を使用して検出される。いくつかの事例において、P D - L 1、C X C L 9、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A の 6 つ全ての m R N A 発現レベルに基づく免疫スコア発現レベルは、R N A - s e q を使用して検出される。

10

【0398】

(i i) R T - q P C R

いくつかの事例において、本明細書に記載される遺伝子（例えば、P D - L 1、C X C L 9、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G；P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A；P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1；または、表 1 ～ 4 に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つ）の核酸発現レベルは、逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応（R T - q P C R）を使用して検出されることができる。R T - q P C R の技術は、増幅される核酸が、最初に c D N A に逆転写される R N A であり、P C R 産物の量が P C R 反応の各ステップで測定される、P C R の一形態である。R N A は、P C R のための鋳型として機能できないため、P C R による遺伝子発現プロファイリングにおける最初のステップは、R N A 鋳型の c D N A への逆転写であり、それに続いて P C R 反応において増幅される。例えば、逆転写酵素には、トリ骨髄芽球症ウイルス逆転写酵素（A M Y - R T）またはモロニー Maus 白血病ウイルス逆転写酵素（M M L V - R T）が含まれ得る。逆転写ステップは、典型的には、状況及び発現プロファイリングの目的に応じて、特定のプライマー、ランダムヘキサマー、またはオリゴ d T プライマーを使用して開始される。例えば、抽出された R N A は、G E N E A M P（商標）R N A P C R キット（P e r k i n E l m e r、C a l i f、U S A）を使用して、製造元の指示に従って逆転写できる。次に、得られた c D N A は、その後の P C R 反応において鋳型として使用できる。

20

30

【0399】

P C R 技術のバリエーションは、二重標識蛍光プローブ（すなわち、T A Q M A N（登録商標）プローブ）を介して P C R 産物の蓄積を測定する、定量的リアルタイム P C R（q R T - P C R）である。定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応の技術は、P C R 産物の量が P C R 反応における各ステップで測定される P C R の一形態を指す。この技法は、C r o n i n e t a l., A m. J. P a t h o l. 1 6 4 (1) : 3 5 - 4 2 (2 0 0 4)、及び M a e t a l., C a n c e r C e l l 5 : 6 0 7 - 6 1 6 (2 0 0 4) を含む、様々な刊行物に記載されている。リアルタイム P C R は、定量的な競合 P C R と共に両方に互換性があり、各標的配列の内部競合物は、正規化のために、及び／または P C R のための試料中に含まれる正規化遺伝子またはハウスキーピング遺伝子を使用する定量的な比較による P C R と共に使用される。さらに詳しくは、例えば、H e l d e t a l., G e n o m e R e s e a r c h 6 : 9 8 6 - 9 9 4 (1 9 9 6) を参照されたい。

40

【0400】

m R N A の単離、精製、プライマーの伸長、及び増幅を含む、R N A 源として固定されてパラフィン包埋された組織を使用して遺伝子発現をプロファイリングするための代表的なプロトコルのステップは、発行されている様々な雑誌記事に既与される（例えば、G o

50

dfrey et al., Malec. *Diagnostics* 2: 84-91 (2000), Specht et al., *Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001))。簡潔に、代表的なプロセスは、パラフィン包埋された腫瘍組織試料の切片（例えば、10マイクログラムの切片）を切断することから始まる。次にRNAが抽出され、タンパク質及びDNAが除去される。RNA濃度の分析後、必要に応じて、RNA修復及び／または増幅ステップは、RNAが、それに続くPCRによって遺伝子特異的プロモーターを使用して逆転写することを含み得る。

【0401】

増幅系の方法（例えば、RT-qPCR）によって決定される核酸発現レベルは、サイクル閾値（Ct）として表され得る。この値から、例えば、次のようなデルタCt（dCt）法、 $Ct(\text{対照/参照遺伝子}) - Ct(\text{目的の遺伝子/標的遺伝子}) = dCt(\text{目的の遺伝子/標的遺伝子})$ を使用して、各遺伝子の正規化された発現レベルが決定できる。当業者は、得られるdCt値が負のdCt値または正のdCt値であり得ることを理解するであろう。本明細書で定義されるように、より高いdCt値は、対照遺伝子と比較して目的の遺伝子のより高い発現レベルを示す。反対に、より低いdCt値は、対象遺伝子と比較して目的の遺伝子のより低い発現レベルを示す。複数の遺伝子の発現レベルが決定されている場合、例えばdCt値として表される、各遺伝子の発現レベルは、次に、複数の遺伝子（例えば、免疫スコアの発現レベル）の集約または複合発現レベルを表す単一の値を決定するために使用され得る。免疫スコアの発現レベルは、各標的遺伝子／目的の遺伝子について決定されるdCt値の平均値または中央値であり得る。したがって、いくつかの事例において、本明細書に記載される免疫スコア発現レベルは、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）について決定されるdCt値の平均値または中央値であり得る。本明細書で定義されるように、より高い平均されたdCtまたは中央値のdCt値は、対照遺伝子（または複数の対照遺伝子）と比較して、複数の標的遺伝子のより高い集約された発現レベルを示す。より低い平均されたdCtまたは中央値のdCt値は、対照遺伝子（または複数の対照遺伝子）と比較して、複数の標的遺伝子のより低い集約された発現レベルを示す。本明細書に記載されるように、免疫スコア発現レベルは、次に、本明細書でさらに定義される参照免疫スコア発現レベルと比較され得る。

【0402】

特定の一事例において、本明細書に記載される核酸発現レベルは、

(a) 試料が腫瘍組織試料（例えば、パラフィン包埋、ホルマリン固定されたNSCLC、UBC、RCC、またはTNBCの腫瘍組織試料）を含む、個体から試料を取得する、または提供することと、

(b) 該試料からmRNAを単離することと、

(c) mRNAのcDNAへの逆転写を実施すること（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について）と、

(d) PCRを使用してcDNAを増幅すること（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙さ

れる遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ) からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について) と、

(e) 核酸発現レベルを定量化すること (例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ (例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ) からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について) を含む方法を使用して決定され得る。

10

【0403】

1つ以上の遺伝子 (例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、CXCL9、またはPD-1から選択される遺伝子の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ) は、使用するプライマーまたはプローブに応じて、単一のアッセイにおいて検出され得る。さらに、アッセイは、1つ以上のチューブ (例えば、1、2、3、4、5、または6つ以上のチューブ) にわたって実施される。

【0404】

いくつかの事例において、この方法は、(f) 該試料中の遺伝子 (複数可) (例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1; または、表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)) の核酸発現レベルを1つ以上の参照遺伝子 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、またはそれ以上の参照遺伝子、例えば、ハウスキーピング遺伝子 (例えば、TMEM55B)) の発現レベルに対して正規化することをさらに含む。例えば、RT-qPCRは、本明細書に記載される遺伝子 ((例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1; または、表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)) の免疫スコア発現レベルを分析し、分析された遺伝子の正規化されて平均されたdCT値を反映する免疫スコア発現レベルを生成するために使用され得る。そのような方法によって生成される例示的な免疫スコア発現レベルは、本明細書に提供される実施例1~4に見出すことができる。

20

30

【0405】

(iii) RNA-seq

いくつかの事例において、本明細書に記載される遺伝子 (例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1; または、表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)) の核酸発現レベルは、RNA-seqを使用して検出できる。RNA-seqは、全トランスクリプトームショットガンシーケンシング (WTS) とも呼ばれ、ハイスループットシーケンステクノロジーを使用して、試料のRNAの内容物に関する情報を取得するために、cDNAの配列決定及び/または定量することを指す。RNA-seqを記載している刊行物としては、Wang et al. “RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomic

40

50

s "Nature Reviews Genetics 10 (1) : 57-63 (January 2009)、Ryan et al. BioTechniques 45 (1) : 81-94 (2008)、及び Maher et al. "Transcriptome sequencing to detect gene fusions in cancer". Nature 458 (7234) : 97-101 (January 2009) が含まれる。

【0406】

(iv) 試料

試料は、がん有する疑いがある、またはがんを有すると診断された個体から採取され得、したがって、治療を必要とする可能性が高い、またはがんを有する疑いがないか、もしくはがんを有していないが、がんの家族歴がある健康な個体からである。遺伝子発現の評価のために、例えば、細胞、またはそれらの細胞によって産生されるタンパク質もしくは核酸を含む試料は、本発明の方法において使用され得る。遺伝子の発現レベルは、試料（例えば、組織試料、例えば、生検のような腫瘍組織試料）中のマーカーの量（例えば、絶対的な量または濃度）を評価することにより決定されることができ。さらに、遺伝子のレベルは、検出可能なレベルの遺伝子を含有する体液または分泌物中で評価され得る。本発明において試料として有用な体液または分泌物としては、例えば、血液、尿、唾液、便、胸水、リンパ液、痰、腹水、前立腺液、脳脊髄液（CSF）、または任意の他の体分泌物もしくはその派生物が含まれる。血液という語は、全血、血漿、血清、または任意の血液派生物を含むように意味される。かかる体液または分泌物中の遺伝子の評価は、侵襲的な試料採取法が不適切であるか、または不便である状況において好ましい場合があり得る。他の実施形態において、腫瘍組織試料が好まれる。

【0407】

試料は、凍結されている、新鮮である、固定（例えば、ホルマリン固定）されている、遠心分離されている、及び／または包埋（例えば、パラフィン包埋）され得る。細胞試料は、試料中のマーカーの量を評価する前に、種々の周知の収集後調製及び保管技法（例えば、核酸及び／またはタンパク質抽出、固定、保管、冷凍、超濾過、濃縮、蒸発、遠心分離など）に供され得る。同様に、生検も収集後調製及び保管技法、例えば、ホルマリン固定などで固定化に供し得る。

【0408】

特定の一事例において、試料は、臨床試料である。別の事例において、試料は、発明の診断アッセイまたは診断方法などの診断アッセイで使用され得る。いくつかの事例において、試料は、原発性腫瘍または転移性腫瘍から取得される。組織生検は、多くの場合、腫瘍組織の代表的な小片を得るために使用される。代替として、腫瘍細胞は、目的とする腫瘍細胞を含有することが知られているか、またはそのように考えられている組織または流体の形態で間接的に得られ得る。例えば、肺癌病変試料は、切除、気管支鏡法、微細針吸引、気管支擦過によって、または痰、胸膜液、もしくは血液から得られ得る。遺伝子または遺伝子産物は、がんもしくは腫瘍組織から、または他の身体試料、例えば、尿、痰、血清、もしくは血漿から検出され得る。がん性試料中の標的遺伝子または遺伝子産物の検出について上記で考察された同じ技法が他の身体試料に適用され得る。がん細胞ががん病変から脱落し、かかる身体試料中に現れ得る。かかる身体試料をスクリーニングすることにより、これらのがんの簡単な早期診断が達成され得る。さらに、治療の進展が、かかる身体試料を標的遺伝子または遺伝子産物について試験することによってより容易に監視され得る。

【0409】

いくつかの事例において、個体からの試料は、組織試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである。いくつかの事例において、試料は、組織試料である。いくつかの事例において、試料は、腫瘍組織試料である。いくつかの事例において、試料は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を用いた処

置の前に取得される。いくつかの事例において、組織試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（FFPE）試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である。

【0410】

いくつかの事例において、個体からの試料は、組織試料である。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍組織試料（例えば、生検組織）である。いくつかの事例において、腫瘍組織試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの事例において、組織試料は、肺組織である。いくつかの事例において、組織試料は、膀胱組織である。いくつかの事例において、組織試料は、腎組織である。いくつかの事例において、組織試料は、乳房組織である。いくつかの事例において、組織試料は、皮膚組織である。いくつかの事例において、組織試料は、膵臓組織である。いくつかの事例において、組織試料は、胃組織である。いくつかの事例において、組織試料は、食道組織である。いくつかの事例において、組織試料は、中皮組織である。いくつかの事例において、組織試料は、甲状腺組織である。いくつかの事例において、組織試料は、結腸直腸組織である。いくつかの事例において、組織試料は、頭部または頸部組織である。いくつかの事例において、組織試料は、骨肉腫組織である。いくつかの事例において、組織試料は、前立腺組織である。いくつかの事例において、組織試料は、卵巣組織、HCC（肝臓）、血球、リンパ節、または骨／骨髄である。

【0411】

いくつかの事例において、腫瘍組織試料は、悪性のがん性腫瘍（すなわち、がん）から抽出される。いくつかの事例において、がんは、固形腫瘍、または非固形もしくは軟組織腫瘍である。軟組織腫瘍の例としては、白血病（例えば、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、成人急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、成熟B細胞急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、前リンパ球性白血病、もしくは有毛細胞白血病）、またはリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、もしくはホジキン病）が含まれる。固形腫瘍は、血液、骨髄、またはリンパ系以外の身体組織の任意のがんを含む。固形腫瘍は、上皮細胞起源のもの及び非上皮細胞起源のものにさらに分類され得る。上皮細胞固形腫瘍の例としては、胃腸管、結腸、結腸直腸（例えば、類基底結腸直腸癌）、乳房、前立腺、肺、腎臓、肝臓、膵臓、卵巣（例えば、類内膜卵巣癌）、頭頸部、口腔、胃、十二指腸、小腸、大腸、肛門、胆嚢、唇、鼻咽頭、皮膚、子宮、男性生殖器、泌尿器官（例えば、尿路上皮癌、異型尿路上皮癌、移行上皮癌）、膀胱、及び皮膚の腫瘍が含まれる。非上皮起源の固形腫瘍としては、肉腫、脳腫瘍、及び骨腫瘍が含まれる。いくつかの事例において、がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの事例において、がんは、二次または三次局所進行性または転移性非小細胞肺癌である。いくつかの事例において、がんは、腺癌である。いくつかの事例において、がんは、扁平上皮癌である。

【0412】

（v）RNA抽出

核酸のレベルを検出する前に、mRNAが標的試料から単離され得る。いくつかの事例において、mRNAは、腫瘍もしくは腫瘍細胞株、または、代わりに、正常組織もしくは細胞株から単離された総RNAである。RNAは、乳房、肺、結腸、前立腺、脳、肝臓、腎臓、膵臓、胃、胆嚢、脾臓、胸腺、精巣、卵巣、子宮など、対応する正常組織、または腫瘍細胞株を含む様々な腫瘍組織から単離されることができる。mRNAの供給源が原発腫瘍である場合、mRNAは、例えば、凍結またはアーカイブされた、パラフィン包埋及び固定（例えば、ホルマリン固定）された組織試料から抽出できる。mRNA抽出の一般的な方法は、当技術分野で周知であり、Ausubel et al., Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997)を含む、分子生物学の標準的な教科書に開示されている。パラフィン包埋された組織からのRNA抽出の方法は、例えば、Rupp and Locker, Lab Invest. 56:A67 (1987)、及びDe Andres et al., Bio Techniques 18:42044 (1995)

において開示されている。具体的には、RNAの単離は、Qiagenなどの商業生産される精製キット、バッファーセット、及びプロテアーゼを使用して製造元の指示に従って実施されることができる。例えば、培養中の細胞からの総RNAは、Qiagen RNeasyミニカラムを使用して単離されることができる。他の市販のRNA分離キットは、MASTERPURE（登録商標）Complete DNA and RNA Purification Kit（EPICENTRE（登録商標）、Madison, Wis.）、及びParaffin Block RNA Isolation Kit（Ambion, Inc.）を含む。例えば、組織試料からの総RNAは、RNA Stat-60（TelTest）を使用することによって単離されることができる。腫瘍組織試料から調製されたRNAは、例えば、塩化セシウム密度勾配遠心法によって単離されることもできる。

10

【0413】

（vi）免疫スコア発現レベル

免疫スコア発現レベルは、本明細書に記載される1つ以上の遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の発現レベルを反映し得る。特定の事例において、免疫スコア発現レベルを決定するために、各遺伝子の検出された発現レベルは、当該技術分野で既知の標準的な正規化方法のうちのいずれか1つを使用して正規化される。当業者は、使用される正規化方法が、使用される遺伝子発現方法論に依存し得る（例えば、1つ以上のハウスキーピング遺伝子は、RT-qPCR方法論の状況において正規化するのに使用され得るが、総ゲノムまたは実質的な総ゲノムは、RNA-seq方法論の状況において正規化する基準として使用され得る）ことを理解するであろう。例えば、アッセイされた各遺伝子の検出された発現レベルは、アッセイされた遺伝子（複数可）の量における違い、使用された試料の品質の可変性、及び／またはアッセイ実施間の可変性の両方に対して正規化されることができる。

20

【0414】

いくつかの事例において、正規化は、参照遺伝子（複数可）（例えば、ハウスキーピング遺伝子（例えば、TMEM55B））を含む、特定の1つ以上の正規化する遺伝子（複数可）の発現を検出することによって実現され得る。例えば、いくつかの事例において、本明細書に記載される方法を使用して検出される核酸発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子について）は、1つ以上参照遺伝子（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、またはそれ以上の参照遺伝子、例えば、ハウスキーピング遺伝子（例えば、TMEM55B））の発現レベルに対して正規化され得る。あるいは、正規化は、アッセイされた遺伝子の全てのシグナルの平均またはシグナルの中央値に基づき得る。原則として遺伝子ごとに、測定されて正規化された対象腫瘍mRNAの量は、参照免疫スコアの発現レベルにおいて見出された量と比較できる。分析される特定の対象試料中の測定された存在及び／または発現レベル／量がこの範囲内のある百分率で表されるが、これは、当該技術分野で周知の方法によって決定され得る。

30

40

【0415】

他の事例において、免疫スコアの発現レベルを決定するために、各アッセイされた遺伝子の検出された発現レベルは、正規化されていない。

50

【0416】

免疫スコアの発現レベルは、本明細書に記載される単一の遺伝子または複数の遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ））の集約または複合発現レベルを反映し得る。当該技術分野で既知の任意の統計的アプローチは、免疫スコア発現レベルを決定するために使用され得る。

10

【0417】

例えば、免疫スコアの発現レベルは、発現レベルの中央値、発現レベルの平均値、またはアッセイされた遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ））の組み合わせの集約されたZスコアの発現レベルを反映する数値を反映し得る。

20

【0418】

例えば、免疫スコアの発現レベルは、正規化された発現レベルの中央値、正規化された発現レベルの平均値、またはアッセイされた遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1；または、表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ））の組み合わせの集約されたZスコアの正規化された発現レベルを反映する数値を反映する。

30

【0419】

例えば、免疫スコアの発現レベルは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの代表値（平均値）を反映し得る。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばTMM55Bに対して正規化された）発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばTMM55Bに対して正規化された）発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルのZスコアを反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせの集約されたZスコア発現レベルを反映する数値である。

40

【0420】

例えば、免疫スコアの発現レベルは、表2に列挙される3つの遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの代表値（平均値）を反映し得る。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表2に列挙される3つの遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えば

50

ハウスキーピング遺伝子、例えばT M E M 5 5 Bに対して正規化された）発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表2に列挙される3つの遺伝子（例えば、P D - L 1、C X C L 9、及びI F N Gのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表2に列挙される3つの遺伝子（例えば、P D - L 1、C X C L 9、及びI F N Gのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばT M E M 5 5 Bに対して正規化された）発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表2に列挙される3つの遺伝子（例えば、P D - L 1、C X C L 9、及びI F N Gのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルZスコアを反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表2に列挙される3つの遺伝子（例えば、P D - L 1、C X C L 9、及びI F N Gのそれぞれ）の組み合わせの集約されたZスコア発現レベルを反映する数値である。

10

【0421】

別の特定の事例において、免疫スコアの発現レベルは、表3に列挙される4つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの代表値（平均値）を反映し得る。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表3に列挙される4つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばT M E M 5 5 Bに対して正規化された）発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表3に列挙される4つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表3に列挙される4つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばT M E M 5 5 Bに対して正規化された）発現レベルの中央値を反映する。例えば、免疫スコアの発現レベルは、表3に列挙される4つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aのそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルZスコアを反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表3に列挙される4つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、及びC D 8 Aのそれぞれ）の組み合わせの集約されたZスコア発現レベルを反映する数値である。

20

30

【0422】

さらに別の事例において、免疫スコアの発現レベルは、表4に列挙される5つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及びP D - 1のそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表4に列挙される5つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及びP D - 1のそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばT M E M 5 5 Bに対して正規化された）発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表4に列挙される5つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及びP D - 1のそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表4に列挙される5つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及びP D - 1のそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばT M E M 5 5 Bに対して正規化された）発現レベル中央値を反映する。例えば、免疫スコアの発現レベルは、表4に列挙される5つの遺伝子（例えば、P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及びP D - 1のそれぞれ）の組み合わせにおける各遺伝子の発現レベルZスコアを反映

40

50

する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、表4に列挙される5つの遺伝子（例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれ）の組み合わせの集約されたZスコア発現レベルを反映する数値である。

【0423】

さらに別の事例において、免疫スコアの発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のそれぞれの正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばTMM55Bに対して正規化された）発現レベルの代表値（平均値）を反映する。いくつかの事例において、免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の正規化された（例えば、参照遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子、例えばTMM55Bに対して正規化された）発現レベルの中央値を反映する。いくつかの事例において、免疫スコア発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のZスコアを反映する。いくつかの事例において、免疫スコアの発現レベルは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルの集約されたZスコア発現レベルを反映する数値である。

【0424】

(vii) 参照免疫スコア発現レベル

参照免疫スコア発現レベルは、本明細書に記載される参照集団うちのいずれかの分析に由来する値であり得る。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、例えば、サブセットが、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療、及び非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療に対する処置反応において有意差（例えば、統計的な有意差）を示す、参照集団をサブセットに分割する参照免疫スコア発現レベルに基づいて選択される「カットオフ」値であり得る。いくつかの事例において、相対的な処置反応は、無増悪生存期間（PFS）、または全生存期間（OS）に基づいて評価され得、例えば、ハザード比（HR）（例えば、無増悪生存期間HR（PFS HR）、または全生存期間HR（OS HR））として表される。

【0425】

特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る（すなわち、カットオフを上回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく（例えば、統計的に有意に）分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0426】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを

上回る（すなわち、カットオフを上回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

10

【0427】

一定の特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る（すなわち、カットオフを上回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

20

30

【0428】

特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフを下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく（例えば、統計的に有意に）分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、

40

50

及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

【0429】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフを下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

【0430】

一定の特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフを下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

【0431】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団における特定の保有率を伴う免疫スコア発現レベルによって定義される。例えば、特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わ

せのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、
 少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコ
 ア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有率レベル)、上位約
 95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約90番目のパーセンタ
 イル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセンタイル(約15%以上
 の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%以上の保有率レベル)、
 上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レベル)、上位約70番目のパ
 ーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65番目のパーセンタイル(約3
 5%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセンタイル(約40%以上の保有率レ
 ベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約45%以上の保有率レベル)、上位約50
 番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタ
 イル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の
 保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上
 位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパー
 センタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80
 %以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レ
 ベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目
 のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタ
 イル(約99%以上の保有率レベル)内でのPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた
 処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に
 対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アン
 タゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例
 えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例
 えば、抗PD-1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団
 においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト
 治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく(例えば、統計的に有意に)
 分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、
 及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3
 つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合
 わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A;
 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み
 合わせのうちのいずれか1つ)の免疫スコア発現レベルであり、PD-L1軸結合アン
 タゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴ
 ニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0432】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1
 、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ(例
 えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A;
 PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組
 み合わせのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される少なくとも1つ、少なく
 とも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺
 伝子の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有
 率レベル)、上位約95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約
 90番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセ
 ンタイル(約15%以上の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%
 以上の保有率レベル)、上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レ
 ベル)、上位約70番目のパーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65
 番目のパーセンタイル(約35%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセン
 タイル(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約45%以

上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内でのPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)の免疫スコア発現レベルであり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0433】

一定の特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有率レベル)、上位約95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約90番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセンタイル(約15%以上の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%以上の保有率レベル)、上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レベル)、上位約70番目のパーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65番目のパーセンタイル(約35%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセンタイル(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約45%以上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内でのPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合ア

10

20

30

40

50

ンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0434】

特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルの下位約99番目のパーセンタイル（約99%以下の保有率レベル）、下位約95番目のパーセンタイル（約95%以下の保有率レベル）、下位約90番目のパーセンタイル（約90%以下の保有率レベル）、下位約85番目のパーセンタイル（約85%以下の保有率レベル）、下位約80番目のパーセンタイル（約80%以下の保有率レベル）、下位約75番目のパーセンタイル（約75%以下の保有率レベル）、下位約70番目のパーセンタイル（約70%以下の保有率レベル）、下位約65番目のパーセンタイル（約65%以下の保有率レベル）、下位約60番目のパーセンタイル（約60%以下の保有率レベル）、下位約55番目のパーセンタイル（約55%以下の保有率レベル）、下位約50番目のパーセンタイル（約50%以下の保有率レベル）、下位約45番目のパーセンタイル（約45%以下の保有率レベル）、下位約40番目のパーセンタイル（約40%以下の保有率レベル）、下位約35番目のパーセンタイル（約35%以下の保有率レベル）、下位約30番目のパーセンタイル（約30%以下の保有率レベル）、下位約25番目のパーセンタイル（約25%以下の保有率レベル）、下位約20番目のパーセンタイル（約20%以下の保有率レベル）、下位約15番目のパーセンタイル（約15%以下の保有率レベル）、下位約10番目のパーセンタイル（約10%以下の保有率レベル）、下位約5番目のパーセンタイル（約5%以下の保有率レベル）、または下位約1番目のパーセンタイル（約1%以下の保有率レベル）内でのPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく（例えば、統計的に有意に）分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；P

10

20

30

40

50

D-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)の免疫スコア発現レベルであり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

【0435】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルの下位約99番目のパーセンタイル（約99%以下の保有率レベル）、下位約95番目のパーセンタイル（約95%以下の保有率レベル）、下位約90番目のパーセンタイル（約90%以下の保有率レベル）、下位約85番目のパーセンタイル（約85%以下の保有率レベル）、下位約80番目のパーセンタイル（約80%以下の保有率レベル）、下位約75番目のパーセンタイル（約75%以下の保有率レベル）、下位約70番目のパーセンタイル（約70%以下の保有率レベル）、下位約65番目のパーセンタイル（約65%以下の保有率レベル）、下位約60番目のパーセンタイル（約60%以下の保有率レベル）、下位約55番目のパーセンタイル（約55%以下の保有率レベル）、下位約50番目のパーセンタイル（約50%以下の保有率レベル）、下位約45番目のパーセンタイル（約45%以下の保有率レベル）、下位約40番目のパーセンタイル（約40%以下の保有率レベル）、下位約35番目のパーセンタイル（約35%以下の保有率レベル）、下位約30番目のパーセンタイル（約30%以下の保有率レベル）、下位約25番目のパーセンタイル（約25%以下の保有率レベル）、下位約20番目のパーセンタイル（約20%以下の保有率レベル）、下位約15番目のパーセンタイル（約15%以下の保有率レベル）、下位約10番目のパーセンタイル（約10%以下の保有率レベル）、下位約5番目のパーセンタイル（約5%以下の保有率レベル）、または下位約1番目のパーセンタイル（約1%以下の保有率レベル）内でのPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルであり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

【0436】

一定の特定の事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、PD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1

10

20

30

40

50

～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルの下位約99番目のパーセンタイル(約99%以下の保有率レベル)、下位約95番目のパーセンタイル(約95%以下の保有率レベル)、下位約90番目のパーセンタイル(約90%以下の保有率レベル)、下位約85番目のパーセンタイル(約85%以下の保有率レベル)、下位約80番目のパーセンタイル(約80%以下の保有率レベル)、下位約75番目のパーセンタイル(約75%以下の保有率レベル)、下位約70番目のパーセンタイル(約70%以下の保有率レベル)、下位約65番目のパーセンタイル(約65%以下の保有率レベル)、下位約60番目のパーセンタイル(約60%以下の保有率レベル)、下位約55番目のパーセンタイル(約55%以下の保有率レベル)、下位約50番目のパーセンタイル(約50%以下の保有率レベル)、下位約45番目のパーセンタイル(約45%以下の保有率レベル)、下位約40番目のパーセンタイル(約40%以下の保有率レベル)、下位約35番目のパーセンタイル(約35%以下の保有率レベル)、下位約30番目のパーセンタイル(約30%以下の保有率レベル)、下位約25番目のパーセンタイル(約25%以下の保有率レベル)、下位約20番目のパーセンタイル(約20%以下の保有率レベル)、下位約15番目のパーセンタイル(約15%以下の保有率レベル)、下位約10番目のパーセンタイル(約10%以下の保有率レベル)、下位約5番目のパーセンタイル(約5%以下の保有率レベル)、または下位約1番目のパーセンタイル(約1%以下の保有率レベル)内でのPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)の免疫スコア発現レベルであり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく(例えば、統計的に有意に)改善される。

【0437】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る(すなわち、カットオフの中央値を上回る)PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく(例えば、統計的に有意に)分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1

10

20

30

40

50

、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の免疫スコア発現レベルの中央値(例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの中央値)であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0438】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る(すなわち、カットオフの中央値を上回る)PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の免疫スコア発現レベルの中央値(例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの中央値)であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0439】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る(すなわち、カットオフの中央値を上回る)PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の免疫スコア発現レベルの中央値(例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの中央値)であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

【0440】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る(すなわち、カットオフの中央値を下回る)PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴ

ニスト（例えば、抗PD-1抗体）で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく（例えば、統計的に有意に）分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルの中央値（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの中央値）であり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

10

【0441】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフの中央値を下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルの中央値（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの中央値）であり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

20

30

【0442】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフの中央値を下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の免疫スコア発現レベルの中央値（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの中央値）であり、非PD-L1軸結合アンタ

40

50

ゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

【0443】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る（すなわち、カットオフの平均を上回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく（例えば、統計的に有意に）分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の発現レベルの平均（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの代表値（平均値））であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

10

20

【0444】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る（すなわち、カットオフの平均を上回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の発現レベルの平均（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの代表値（平均値））であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

30

40

【0445】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回る（すなわち、カットオフの平均を上回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同

50

参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の発現レベルの平均（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの代表値（平均値））であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく改善される。

10

【0446】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフの平均を下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく（例えば、統計的に有意に）分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の発現レベルの平均（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの代表値（平均値））であり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に有意に）改善される。

20

30

【0447】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る（すなわち、カットオフの平均を下回る）PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の実質的な最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を実質的に最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）の発現レベルの平均（例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの代表値（平均値））であり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく（例えば、統計的に

40

50

有意に) 改善される。

【0448】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを下回る(すなわち、カットオフの平均を下回る)PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との間の最大の差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置をされている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を最適に分別する、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の発現レベルの平均(例えば、正規化された免疫スコア発現レベルの代表値(平均値))であり、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく(例えば、統計的に有意に)改善される。

10

20

【0449】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、本明細書でさらに議論されるように、参照集団における特定の保有率を伴う免疫スコア発現レベルによって定義される。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、予め割り当てられた値(例えば、カットオフ値が、カットオフ値を上回る及び/または下回る、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性との有意差に基づいて、参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニスト治療(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))で処置されている個体の第1のサブセットと、同参照集団においてPD-L1軸結合アンタゴニストを含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療で処置されている個体の第2のサブセットと、を著しく(例えば、統計的に有意に)分別するために以前に決定され、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性は、カットオフ値を上回る非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく(例えば、統計的に有意に)改善される、及び/または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性が、カットオフ値を下回るPD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた処置に対する個体の反応性と比較して著しく(例えば、統計的に有意に)改善される)である。

30

40

【0450】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、本明細書に記載される方法、及び/またはアッセイを使用して試験、及び/または処置を経ている個体から取得される、1つの試料もしくは複数の試料からの1つ以上の時点で決定され得る。いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))の投与前の時点で個体から事前に取得される試料内でのPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9

50

、及び I F N G ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 ; または、表 1 ~ 4 に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つ)) の発現レベルである。

【0451】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A)) の投与後の時点で個体から取得される試料内での P D - L 1、C X C L 9、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 ; または、表 1 ~ 4 に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つ)) の発現レベルである。個体から得られるそのような参照免疫スコア発現レベルは、経時的に P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A)) を用いた処置に対する個体の反応をモニタリングするのに有用であり得る。

【0452】

参照免疫スコア発現レベルは、参照集団における任意の数の個体及び／または任意の数の参照試料 (例えば、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織) から決定され得る。参照試料は、単一の試料、または多数の試料の組み合わせであり得る。参照試料に基づく参照免疫スコア発現レベルは、任意の数の参照試料 (例えば、2 以上、5 以上、10 以上、50 以上、100 以上、500 以上、または 1000 以上の参照試料) に基づき得る。特定の事例において、参照試料は、多数の個体から取得される試料に由来するプールされた m R N A 試料を含む。さらに、参照集団またはそれに由来する試料に基づく参照免疫スコア発現レベルは、参照集団における任意の数の個体 (例えば、参照集団における 2 以上、5 以上、10 以上、50 以上、100 以上、500 以上、または 1000 以上の個体) に基づき得る。当該技術分野で既知の任意の統計的方法は、参照集団における多数の試料、または多数の個体に基づく測定値からの参照免疫スコア発現レベルの決定に使用し得る。例えば、S o k a l R. R. and R h o l f, F. J. (1995) "B i o m e t r y : t h e p r i n c i p l e s a n d p r a c t i c e o f s t a t i s t i c s i n b i o l o g i c a l r e s e a r c h," W. H. F r e e m a n a n d C o. N e w Y o r k, N. Y. を参照されたい。

【0453】

(v i i i) 参照集団

参照免疫スコア発現レベルは、1 つ以上の参照集団 (または参照試料) において、または予め割り当てられた参照値として、本明細書に記載される 1 つ以上の遺伝子 (例えば、P D - L 1、C X C L 9、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 ; または、表 1 ~ 4 に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つ)) の発現レベル (複数可) を反映し得る。

【0454】

いくつかの事例において、参照免疫スコア発現レベルは、参照集団における P D - L 1、C X C L 9、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 からなる群から選択される少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または 6 つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ (例えば、P D - L 1、C X C L 9、及び I F N G ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、及び C D 8 A ; P D - L 1、I F N G、G Z M B、C D 8 A、及び P D - 1 ; または、表 1 ~ 4 に列挙される遺伝子の組み合

わせのうちのいずれか1つ)の免疫スコア発現レベルである。

【0455】

いくつかの事例において、参照集団は、がんを有する個体の集団である。いくつかの事例において、参照集団は、肺癌（例えば、NSCLC）を有する個体の集団である。いくつかの事例において、参照集団は、腎臓癌（例えば、RCC）を有する個体の集団である。いくつかの事例において、参照集団は、膀胱癌（例えば、UBC）を有する個体の集団である。いくつかの事例において、参照集団は、乳癌（例えば、TNBC）を有する個体の集団である。いくつかの事例において、参照集団は、がんを有していない個体の集団である。

【0456】

さらに、参照集団は、個体の1以上のサブセット（例えば、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、または10以上のサブセット）を含み得る。

【0457】

いくつかの事例において、参照集団は、個体の集団が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置での少なくとも1回の服用量（例えば、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または11回以上の服用量）を伴って処置されている個体のサブセットを含む、がんを有する個体の集団である。いくつかの事例において、治療は、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））が単独治療であることを含む。他の事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む治療は、PD-L1軸結合アンタゴニストに追加して、少なくとも1つの追加の治療剤（例えば、抗がん治療（例えば、抗腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、放射線療法、またはそれらの組み合わせ））を含む併用処置である。

【0458】

いくつかの事例において、参照集団は、個体の集団が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含まない非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、抗がん治療（例えば、抗腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、放射線療法、またはそれらの組み合わせ））を用いて処置されている個体のサブセットを含む、がんを有する個体の集団である。

【0459】

いくつかの事例において、参照集団は、異なるサブセットからの個体の組み合わせを含む。例えば、いくつかの事例において、参照集団は、(i) PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含むPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト治療）を用いて処置された個体の第1のサブセットと、(ii) PD-L1軸結合アンタゴニストを含まない（例えば、抗がん治療（例えば、抗腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、放射線療法、またはそれらの組み合わせ））非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療）を用いて処置された個体の第2のサブセットとからなる、がんを有する個体の集団であり得る。第1のサブセットにおけるPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1

10

20

30

40

50

結合アンタゴニスト治療)は、単剤治療または併用治療のいずれかとして施され得る。

【0460】

III. 処置の方法

本明細書では、方法が、個体からの試料中で決定されているPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ(例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG; PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A; PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1~4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ))の発現レベルに基づく、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を個体に投与することを含む、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置するための方法、医薬品、及びその使用が提供される。

【0461】

一態様において、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置するための方法が本明細書に提供され、方法は、(a)個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、またはPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つの免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベル)を上回ると決定されている、決定することと、(b)ステップ(a)で決定されるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルに基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を個体に投与することと、を含む。

【0462】

別の態様において、がんを有する個体を処置するための方法が本明細書に提供され、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベル)を上回ると決定されている、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPDL3280A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1

抗体)) を投与することを含む。

【0463】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、第一選択治療として投与され得る。あるいは、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、第二選択治療として投与され得る。

【0464】

A. 1つの遺伝子、及び2つの遺伝子の免疫スコア

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法及び医薬品は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択されるいずれか1つの遺伝子の免疫スコア発現レベルの決定に基づく、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するために使用され得る。いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択されるいずれか1つの遺伝子、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される1つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、または19）の発現レベルを決定するような、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択されるいずれか1つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

【0465】

段落III. B(i~iii)、III. C(i~iii)、III. D(i~iii)、及びIII. E(i~iii)において記載される処置の方法、医薬品、及びその使用の例及び実施形態は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択されるいずれか1つの遺伝子からの免疫スコア発現レベルにも適用され得る。

【0466】

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法及び医薬品は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される2つの遺伝子の免疫スコア発現レベルの決定に基づく、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかの発現レベルを決定することを含み得る。いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される2つの遺伝子（例えば、表1に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される2つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZM

10

20

30

40

50

B、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、または18)の発現レベルを決定するような、表1に列挙される3つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

【0467】

段落III. B(i~iii)、III. C(i~iii)、III. D(i~iii)及びIII. E(i~iii)において記載される処置の方法、医薬品、及びその使用の例及び実施形態は、表1に列挙される2つの遺伝子の組み合わせのいずれかからの免疫スコア発現レベルにも適用され得る。

【0468】

B. 3つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法及び医薬品は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される3つの遺伝子の免疫スコア発現レベルの決定に基づく、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかの発現レベルを決定することを含み得る。いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i)PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される3つの遺伝子(例えば、表2に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ)、及び(ii)Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される3つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子(例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、または17)の発現レベルを決定するような、表2に列挙される3つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

【0469】

PD-L1、CXCL9、及びIFNGの遺伝子セットについて以下に概説される例及び事例は、表2に列挙される3つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つにも適用され得る。

【0470】

(i)PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現

いくつかの事例において、方法は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体の処置に使用され得、方法は、(a)個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)を上回ることが決定されている、決定することと、(b)ステップ(a)で決定されるPD-L1、CXCL9、及びIF

10

20

30

40

50

NGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0471】

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法は、がんを有する個体を処置するために使用され得、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約8

5 %以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を投与することを含む。

【0472】

(ii) 医薬品及びその使用

さらなる態様において、本発明は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置するための医薬品の製造または調製における、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))の使用を提供する。

【0473】

いくつかの事例において、医薬品は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置する方法において使用するものであり、方法は、(a)個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベル)を上回ることが決定されている、決定することと、(b)ステップ(a)で決定されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団(例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団(例えば、がんを有する患者(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))における、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有率レベル)、上位約95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約90番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセンタイル(約15%以上の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%以上の保有率レベル)、上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レベル)、上位約70番目のパーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65番目のパーセンタイル(約35%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセンタイル(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約45%以上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベル)に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))を個

10

20

30

40

50

体に投与することと、を含む。

【0474】

いくつかの事例において、医薬品は、がんを有する個体を処置する方法において使用する
ためのものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、
及びIFNGの発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、
及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発
現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（
例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト
治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有す
る患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例え
ば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、
及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の
保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位
約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセ
ンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%
以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）
、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目
のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（
約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約10%以上の保有
率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約
45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセン
タイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以
上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）
、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目の
パーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約
85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率
レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位
約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1
、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ
の免疫スコア発現レベル）、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、
PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（
MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体
））を投与することを含む。

【0475】

（iii）PD-L1軸結合アンタゴニストの使用

さらなる態様において、本発明は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱
癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））
を有する個体を処置におけるPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合
アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL328
0A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の使用を提
供する。

【0476】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合
アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL328
0A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、がん（
例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、R
CC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用す
るためのものであり、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及び
IFNGの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、及び
IFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レ

ベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つの免疫スコア発現レベル）に基づいて有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

10

20

30

【0477】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目

40

50

のパーセンタイル（約 35% 以上の保有率レベル）、上位約 60 番目のパーセンタイル（約 40% 以上の保有率レベル）、上位約 55 番目のパーセンタイル（約 10% 以上の保有率レベル）、上位約 50 番目のパーセンタイル（約 50% 以上の保有率レベル）、上位約 45 番目のパーセンタイル（約 55% 以上の保有率レベル）、上位約 40 番目のパーセンタイル（約 60% 以上の保有率レベル）、上位約 35 番目のパーセンタイル（約 65% 以上の保有率レベル）、上位約 30 番目のパーセンタイル（約 70% 以上の保有率レベル）、上位約 25 番目のパーセンタイル（約 75% 以上の保有率レベル）、上位約 20 番目のパーセンタイル（約 80% 以上の保有率レベル）、上位約 15 番目のパーセンタイル（約 85% 以上の保有率レベル）、上位約 10 番目のパーセンタイル（約 90% 以上の保有率レベル）、上位約 5 番目のパーセンタイル（約 95% 以上の保有率レベル）、または上位約 1 番目のパーセンタイル（約 99% 以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、及び IFNG のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つの免疫スコア発現レベル）、個体に有効量の PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を投与することを含む。

10

【0478】

C. 4 つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法及び医薬品は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 から選択される 4 つの遺伝子の免疫スコア発現レベルの決定に基づく、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表 3 に列挙される 4 つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかの発現レベルを決定することを含み得る。いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 からなる群から選択される 4 つの遺伝子（例えば、表 3 に列挙される 4 つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか 1 つ）、及び (ii) T エフェクター細胞に関連する 1 つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 からなる群から選択される 4 つの遺伝子とは異なる、T エフェクター細胞に関連する 1 つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／または TAP2 のうちの、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、または 16）の発現レベルを決定するような、表 3 に列挙される 4 つの遺伝子と、T エフェクター細胞に関連する 1 つ以上の追加の遺伝子との特定の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

20

30

【0479】

PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の遺伝子セットについて以下に概説される例及び事例は、表 3 に列挙される 4 つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかにも適用され得る。

40

【0480】

(i) PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の発現

いくつかの事例において、方法は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の処置に使用され得、方法は、(a) 個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A の発現レベルを決定することであって、試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、及び CD8A のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または 4 つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例

50

例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルを上回ることが決定されている、決定することと、(b)ステップ(a)で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0481】

いくつかの事例において、医薬品は、がんを有する個体を処置する方法において使用され得、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を投与することを含む。

10

【0482】

(ii) 医薬品及びその使用

さらなる態様において、本発明は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するための医薬品の製造または調製における、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の使用を提供する。

20

【0483】

いくつかの事例において、医薬品は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レ

30

40

50

ベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル)に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))を個体に投与することと、を含む。

10

【0484】

いくつかの事例において、医薬品は、がんを有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を投与することを含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルが、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている(例えば、参照集団(例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団(例えば、がんを有する患者(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))における、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有率レベル)、上位約95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約90番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセンタイル(約15%以上の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%以上の保有率レベル)、上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レベル)、上位約70番目のパーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65番目のパーセンタイル(約35%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセンタイル(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル)。

20

30

40

【0485】

(iii) PD-L1軸結合アンタゴニストの使用

さらなる態様において、本発明は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置におけるPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))の使用を提

50

供する。

【0486】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0487】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IF

NG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aのうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全ての免疫スコア発現レベル）、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を投与することを含む。

【0488】

D. 5つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法及び医薬品は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される5つの遺伝子の免疫スコア発現レベルの決定に基づく、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するために使用され得る。例えば、決定ステップは、表4に列挙される5つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つの発現レベルを決定することを含み得る。いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、(i) PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される5つの遺伝子（例えば、表4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）、及び(ii) Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される5つの遺伝子とは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または15）の発現レベルを決定するような、表4に列挙される5つの遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との特定

の組み合わせの発現レベルを決定することが含まれる。

【0489】

PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A及びPD-1の遺伝子セットについて以下に概説される例及び実施形態は、表4に列挙される5つの遺伝子の組み合わせのうちのいずれかにも適用され得る。

【0490】

(i) PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現

いくつかの事例において、方法は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の処置に使用され得、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0491】

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法は、がんを有する個体を処置するために使用され得、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、参

照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル）、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を投与することを含む。

【0492】

(ii) 医薬品及びその使用

さらなる態様において、本発明は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するための医薬品の製造または調製における、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の使用を提供する。

【0493】

いくつかの事例において、医薬品は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するものであり、方法は、(a) 個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、(b) ステップ(a)で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以

上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0494】

いくつかの事例において、医薬品は、がんを有する個体を処置する方法において使用するものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レ

10

20

30

40

50

ベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル)、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を投与することを含む。

【0495】

(iii) PD-L1軸結合アンタゴニストの使用

さらなる態様において、本発明は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置におけるPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))の使用を提供する。

【0496】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、(a)個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)を上回ることが決定されている、決定することと、(b)ステップ(a)で決定されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全ての免疫スコア発現レベル(例えば、参照集団(例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団(例えば、がんを有する患者(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))における、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有率レベル)、上位約95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約90番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセンタイル(約15%以上の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%以上の保有率レベル)、上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レベル)、上位約70番目のパーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65番目のパーセンタイル(約35%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセンタイル(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約45%以上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)

10

20

30

40

50

）、上位約 15 番目のパーセンタイル（約 85% 以上の保有率レベル）、上位約 10 番目のパーセンタイル（約 90% 以上の保有率レベル）、上位約 5 番目のパーセンタイル（約 95% 以上の保有率レベル）、または上位約 1 番目のパーセンタイル（約 99% 以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量の PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0497】

いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルが決定されており、かつ試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、または PD-L1 軸結合アンタゴニスト治療または非 PD-L1 軸結合アンタゴニスト治療を用いた 1 回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの上位約 99 番目のパーセンタイル（約 1% 以上の保有率レベル）、上位約 95 番目のパーセンタイル（約 5% 以上の保有率レベル）、上位約 90 番目のパーセンタイル（約 10% 以上の保有率レベル）、上位約 85 番目のパーセンタイル（約 15% 以上の保有率レベル）、上位約 80 番目のパーセンタイル（約 20% 以上の保有率レベル）、上位約 75 番目のパーセンタイル（約 25% 以上の保有率レベル）、上位約 70 番目のパーセンタイル（約 30% 以上の保有率レベル）、上位約 65 番目のパーセンタイル（約 35% 以上の保有率レベル）、上位約 60 番目のパーセンタイル（約 40% 以上の保有率レベル）、上位約 55 番目のパーセンタイル（約 45% 以上の保有率レベル）、上位約 50 番目のパーセンタイル（約 50% 以上の保有率レベル）、上位約 45 番目のパーセンタイル（約 55% 以上の保有率レベル）、上位約 40 番目のパーセンタイル（約 60% 以上の保有率レベル）、上位約 35 番目のパーセンタイル（約 65% 以上の保有率レベル）、上位約 30 番目のパーセンタイル（約 70% 以上の保有率レベル）、上位約 25 番目のパーセンタイル（約 75% 以上の保有率レベル）、上位約 20 番目のパーセンタイル（約 80% 以上の保有率レベル）、上位約 15 番目のパーセンタイル（約 85% 以上の保有率レベル）、上位約 10 番目のパーセンタイル（約 90% 以上の保有率レベル）、上位約 5 番目のパーセンタイル（約 95% 以上の保有率レベル）、または上位約 1 番目のパーセンタイル（約 99% 以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 のうちの少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または 5 つ全ての免疫スコア発現レベル）、個体に有効量の PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を投与することを含む。

【0498】

E. 6 つの遺伝子の免疫スコアの組み合わせ

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法及び医薬品は、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 から選択される 6 つ全ての遺伝子

の免疫スコア発現レベルの決定に基づく、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するために使用され得る。いくつかの事例において、決定ステップには、例えば、（i）PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群から選択される6つ全ての遺伝子（例えば、表4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）、及び（ii）Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子が、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1からなる群からとは異なる、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の遺伝子（例えば、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、PD-L1、PD-1、CXCL9、CD27、FOXP3、CTLA4、TIGIT、IDO1、CXCL10、CXCL11、PSMB8、PSMB9、TAP1、及び／またはTAP2のうちの、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、または14）の発現レベルを決定するような、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1から選択される6つ全ての遺伝子と、Tエフェクター細胞に関連する1つ以上の追加の遺伝子との発現レベルを決定することが含まれる。

【0499】

（i）PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現
いくつかの事例において、方法は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体の処置に使用され得、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である

試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0500】

いくつかの事例において、本明細書に提供される方法は、がんを有する個体を処置するために使用され得、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を投与することを含む。

【0501】

（ii）医薬品及びその使用

さらなる態様において、本発明は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するための医薬品の製造または調製における、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の使用を提供する。

【0502】

いくつかの事例において、医薬品は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するものであり、方法は、（a）個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルを決定することであって、試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、G

ZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団におけるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定されるPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

【0503】

いくつかの事例において、医薬品は、がんを有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル（約1%以上の保有率レベル）、上位約95番目のパーセンタイル（約5%以上の保有率レベル）、上位約90番目のパーセンタイル（約10%以上の保有率レベル）、上位約85番目のパーセンタイル（約15%以上の保有率レベル）、上位約80番目のパーセンタイル（約20%以上の保有率レベル）、上位約75番目のパーセンタイル（約25%以上の保有率レベル）、上位約70番目のパーセンタイル（約30%以上の保有率レベル）、上位約65番目のパーセンタイル（約35%以上の保有率レベル）、上位約60番目のパーセンタイル（約40%以上の保有率レベル）、上位約55番目のパーセンタイル（約45%以上の保有率レベル）、上位約50番目のパーセンタイル（約50%以上の保有率レベル）、上位約45番目のパーセンタイル（約55%以上の保有率レベル）、上位約40番目のパーセンタイル（約60%以上の保有率レベル）、上位約35番目のパーセンタイル（約65%以上の保有率レベル）、上位約30番目のパーセンタイル（約70%以上の保有率レベル）、上位約25番目のパーセンタイル（約75%以上の保有率レベル）、上位約20番目のパーセンタイル（約80%以上の保有率レベル）、上位約15番目のパーセンタイル（約85%以上の保有率レベル）、上位約10番目のパーセンタイル（約90%以上の保有率レベル）、上位約5番目のパーセンタイル（約95%以上の保有率レベル）、または上位約1番目のパーセンタイル（約99%以上の保有率レベル）内である試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を個体に投与することと、を含む。

）、上位約 50 番目のパーセンタイル（約 50 % 以上の保有率レベル）、上位約 45 番目のパーセンタイル（約 55 % 以上の保有率レベル）、上位約 40 番目のパーセンタイル（約 60 % 以上の保有率レベル）、上位約 35 番目のパーセンタイル（約 65 % 以上の保有率レベル）、上位約 30 番目のパーセンタイル（約 70 % 以上の保有率レベル）、上位約 25 番目のパーセンタイル（約 75 % 以上の保有率レベル）、上位約 20 番目のパーセンタイル（約 80 % 以上の保有率レベル）、上位約 15 番目のパーセンタイル（約 85 % 以上の保有率レベル）、上位約 10 番目のパーセンタイル（約 90 % 以上の保有率レベル）、上位約 5 番目のパーセンタイル（約 95 % 以上の保有率レベル）、または上位約 1 番目のパーセンタイル（約 99 % 以上の保有率レベル）内である試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル）、個体に有効量の PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））を投与することを含む。

10

【0504】

（iii）PD-L1 軸結合アンタゴニストの使用

さらなる態様において、本発明は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置における PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））の使用を提供する。

20

【0505】

いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））は、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、（a）個体からの試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の発現レベルを決定することであって、試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団における PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル）を上回ることが決定されている、決定することと、（b）ステップ（a）で決定される PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベル（例えば、参照集団（例えば、がんを有していない個体の集団、または PD-L1 軸結合アンタゴニスト治療または非 PD-L1 軸結合アンタゴニスト治療を用いた 1 回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団（例えば、がんを有する患者（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））における、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1 の免疫スコア発現レベルの上位約 99 番目のパーセンタイル（約 1 % 以上の保有率レベル）、上位約 95 番目のパーセンタイル（約 5 % 以上の保有率レベル）、上位約 90 番目のパーセンタイル（約 10 % 以上の保有率レベル）、上位約 85 番目のパーセンタイル（約 15 % 以上の保有率レベル）、上位約 80 番目のパーセンタイル（約 20 % 以上の保有率レベル）、上位約 75 番目のパーセンタイル（約 25 % 以上の保有率レベル）、上位約 70 番目のパーセンタイル（約 30 % 以上の保有率レベル）、上位約 65 番目のパーセンタイル（約 35 % 以上の保有率レベル）、上位約 60 番目のパーセンタイル（約 40 % 以上の保有率レベル）、上位約 55 番目のパーセンタイル（約 45 % 以上の保有率レベル）、上位約 50 番目のパーセンタイル（約 50 % 以上の保有率レベル）、上位約 45 番目のパーセンタイル（約 55 % 以上の保有率レベル）、上位約 40 番目のパーセンタイル（約 60 % 以上の保有率レベル）、上位約 35 番目のパーセンタイル（約 6

30

40

50

5 %以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)に基づいて、有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))を個体に投与することと、を含む。

10

【0506】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))は、がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体を処置する方法において使用するためのものであり、方法は、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルは、参照免疫スコア発現レベルを上回ると決定されている(例えば、参照集団(例えば、がんを有していない個体の集団、またはPD-L1軸結合アンタゴニスト治療または非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療を用いた1回以上の処置を受けているがんを有する個体の集団(例えば、がんを有する患者(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))における、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの上位約99番目のパーセンタイル(約1%以上の保有率レベル)、上位約95番目のパーセンタイル(約5%以上の保有率レベル)、上位約90番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約85番目のパーセンタイル(約15%以上の保有率レベル)、上位約80番目のパーセンタイル(約20%以上の保有率レベル)、上位約75番目のパーセンタイル(約25%以上の保有率レベル)、上位約70番目のパーセンタイル(約30%以上の保有率レベル)、上位約65番目のパーセンタイル(約35%以上の保有率レベル)、上位約60番目のパーセンタイル(約40%以上の保有率レベル)、上位約55番目のパーセンタイル(約10%以上の保有率レベル)、上位約50番目のパーセンタイル(約50%以上の保有率レベル)、上位約45番目のパーセンタイル(約55%以上の保有率レベル)、上位約40番目のパーセンタイル(約60%以上の保有率レベル)、上位約35番目のパーセンタイル(約65%以上の保有率レベル)、上位約30番目のパーセンタイル(約70%以上の保有率レベル)、上位約25番目のパーセンタイル(約75%以上の保有率レベル)、上位約20番目のパーセンタイル(約80%以上の保有率レベル)、上位約15番目のパーセンタイル(約85%以上の保有率レベル)、上位約10番目のパーセンタイル(約90%以上の保有率レベル)、上位約5番目のパーセンタイル(約95%以上の保有率レベル)、または上位約1番目のパーセンタイル(約99%以上の保有率レベル)内である試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル)、個体に有効量のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))を投与することを含む。

20

30

40

【0507】

F. PD-L1軸結合アンタゴニスト

PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト、及びPD-L2結合アンタゴニストを含む。PD-1(プログラム死1)

50

は、当該技術分野で「プログラム細胞死1」、「PDCD1」、「CD279」、及び「SLEB2」とも称される。例示的なヒトPD-1は、UniProtKB/Swiss-Prot 受託番号Q15116に示される。PD-L1（プログラム死リガンド1）は、当該技術分野で「プログラム細胞死1リガンド1」、「PDCD1LG1」、「CD274」、「B7-H」、及び「PDL1」とも称される。例示的なヒトPD-L1は、UniProtKB/Swiss-Prot 受託番号Q9NZQ7.1に示される。PD-L2（プログラム死リガンド2）は、当該技術分野で「プログラム細胞死1リガンド2」、「PDCD1LG2」、「CD273」、「B7-DC」、「Btdc」、及び「PDL2」とも称される。例示的なヒトPD-L2は、UniProtKB/Swiss-Prot 受託番号Q9BQ51に示される。いくつかの実施形態において、PD-1、PD-L1、及びPD-L2は、ヒトPD-1、PD-L1、及びPD-L2である。PD-1軸結合アンタゴニストは、いくつかの事例において、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト、またはPD-L2結合アンタゴニストであり得る。

10

【0508】**(i) PD-L1結合アンタゴニスト**

いくつかの事例において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1の、そのリガンド結合パートナーのうちの1つ以上への結合を阻害する。他の事例において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1への結合を阻害する。さらに他の事例において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のB7-1への結合を阻害する。いくつかの事例において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1及びB7-1両方への結合を阻害する。いくつかの事例において、PD-L1結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、YW243.55.S70、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、MDX-1105、MED14736（デュルバルマブ）、及びMSB0010718C（アベルマブ）からなる群から選択される。

20

【0509】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂フラグメントからなる群から選択される抗体フラグメントである。いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、ヒト抗体である。いくつかの事例において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、ヒトPD-L1と結合する。いくつかの特定の事例において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ（CAS登録番号：1422185-06-5）である。アテゾリズマブ（Genentech）は、MPDL3280Aとしても知られている。

30

【0510】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3配列を含む重鎖可変領域（HVR-H）を含み、ここで

(a) HVR-H1配列は、GFTFSDSWIH（配列番号9）であり、

(b) HVR-H2配列は、AWISPYGGSTYYADSVKG（配列番号10）であり、

40

(c) HVR-H3配列は、RHWPGGFDFY（配列番号11）である。

【0511】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、HVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3配列を含む軽鎖可変領域（HVR-L）をさらに含み、ここで：

(a) HVR-L1配列は、RASQDVSTAVA（配列番号12）であり、

(b) HVR-L2配列は、SASFLLYS（配列番号13）であり、

(c) HVR-L3配列は、QQYLYHPAT（配列番号14）である。

【0512】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、重鎖及び軽鎖配列を含み、ここで：

(a) 重鎖可変（VH）領域配列は、アミノ酸配列：EVQLVESGGGLVQPG

50

G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A P G K G L E W V A W I S P Y G
G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S S (配列番号15)を含み、

(b) 軽鎖可変(VL)領域配列は、アミノ酸配列: D I Q M T Q S P S S L S A S V
G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S F L Y
S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P
A T F G Q G T K V E I K R (配列番号16)を含む。

【0513】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、重鎖及び軽鎖配列を含み、ここで:

(a) 重鎖は、アミノ酸配列: E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S
G F T F S D S W I H W V R Q A P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K
G R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F
D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C
L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S
V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V
D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S
V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R
E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N
G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S
C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G (配列番号17)を含み、

(b) 軽鎖は、アミノ酸配列: D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A
S Q D V S T A V A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S
G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P A T F G Q G T K V E
I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K
V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D
Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号18)を含む。

【0514】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体は、(a) (配列番号15)の配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有することを含むアミノ酸配列を含むVHドメイン、もしくは(配列番号15)の配列、(b) (配列番号16)の配列と少なくとも95%の配列同一性(例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性)を有することを含むアミノ酸配列を含むVLドメイン、もしくは(配列番号16)の配列、または(c) (a)のようなVHドメイン及び(b)のようなVLドメインを含む。他の事例において、抗PD-L1抗体は、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736(デュルバルマブ)、及びMSB0010718C(アベルマブ)からなる群から選択される。抗体YW243.55.S70は、PCT公開第WO2010/077634号に記載される抗PD-L1である。BMS-936559としても知られているMDX-1105は、PCT公開第WO2007/005874号に記載される抗PD-L1抗体である。MEDI4736(デュルバルマブ)は、PCT公開第WO2011/066389号、及び米国公開第2013/034559号に記載される抗PD-L1モノクローナル抗体である。本発明の方法に有用な抗PD-L1抗体、及びそれを作製するための方法の例は、参照により本明細書に組み込まれる、PCT公開第WO2010/077634号、同第WO2007/005874号、及び同第WO2011/066389号、ならびに米国特許第8,217,149号、及び米国公開第2013/034559号に記載される。

【0515】

(ii) PD-1結合アンタゴニスト

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニストである。例えば、いくつかの事例において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、そのリガンド結合パートナーのうちの1つ以上への結合を阻害する。いくつかの事例において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L1への結合を阻害する。他の事例において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L2への結合を阻害する。さらに他の事例において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L1及びPD-L2両方への結合を阻害する。いくつかの事例において、PD-1結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、MDX 1106（ニボルマブ）、MK-3475（ペンブロリズマブ）、CT-011（ピジリズマブ）、MED1-0680（AMP-514）、PDR001、REGN2810、及びBGB-108からなる群から選択される。いくつかの事例において、PD-1結合アンタゴニストはFc融合タンパク質である。例えば、いくつかの事例において、Fc融合タンパク質は、AMP-224である。

10

【0516】

さらなる態様において、本発明は、医薬品の製造または調製におけるPD-L1軸結合アンタゴニストの使用を提供する。一実施形態において、医薬品は、がんの処置用である。さらなる実施形態において、医薬品は、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（RCC）、例えば、進行性RCCまたは転移性RCC（mRCC）、例えば、以前に処置されていない進行性RCCまたはmRCC）に罹患している患者に有効量の医薬品を投与することを含む、がんを処置する方法において使用するためのものである。1つのかかる実施形態において、方法は、例えば、以下に記載のような、有効量の少なくとも1つの追加の治療剤を個体に投与することをさらに含む。

20

【0517】

いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様において、PD-1リガンド結合パートナーは、PD-L1及び／またはPD-L2である。別の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のその結合リガンドへの結合を阻害する分子である。特定の態様において、PD-L1結合パートナーは、PD-1及び／またはB7-1である。別の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様において、PD-L2結合リガンドパートナーは、PD-1である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであり得る。

30

【0518】

いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、例えば、以下に記載のような、抗PD-1抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、MDX-1106（ニボルマブ）、MK-3475（ペンブロリズマブ）、CT-011（ピジリズマブ）、MED1-0680（AMP-514）、PDR001、REGN2810、及びBGB-108からなる群から選択される。MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、またはニボルマブとしても知られているMDX-1106は、WO2006/121168に記載される抗PD-1抗体である。ペンブロリズマブまたはランブロリズマブとしても知られているMK-3475は、WO2009/114335に記載される抗PD-1抗体である。hBAT、hBAT-1、またはピジリズマブとしても知られているCT-011は、WO2009/101611に記載される抗PD-1抗体である。いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、AMP-224である。B7-DCIgとしても知られているAMP-224は、WO2010/027827及びWO2011/0

40

50

66342に記載されるPD-L2-Fc融合可溶性受容体である。

【0519】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、MDX-1106である。「MDX-1106」の代替名は、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、及びニボルマブを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体はニボルマブ（CAS登録番号：946414-94-4）である。またさらなる実施形態において、配列番号19からの重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び／または配列番号20からの軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む単離された抗PD-1抗体が提供される。

【0520】

またさらなる実施形態において、重鎖及び／または軽鎖配列を含む、単離された抗PD-1抗体が提供され、ここで：

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLR AEDTAVYYCATND D YWGQGT L V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K (配列番号19)と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q S S N W P R T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号20)と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の配列同一性を有する。

【0521】

(iii) 置換、挿入、及び欠失バリエーション型

特定の事例において、本発明の方法、組成物、及び／またはキットで使用するために、1つ以上のアミノ酸置換を有する抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）バリエーション型）が提供される。置換的な変異原性のための目的の部位は、HVR及びFRを含む。保存的置換は、表5において、「好ましい置換」の表題の下に示される。より実質的な変化は、表5において、「例示的な置換」の表題の下に提供され、アミノ酸側鎖クラスを参照して以下にさらに記載される通りである。アミノ酸置換は、目的の抗体中に導入され得、その産物は、所望の活性、例えば、保持／改善された抗原結合、減少した免疫原性、または改善されたADCCもしくはCDCについてスクリーニングされ得る。

表5：例示的及び好ましいアミノ酸置換

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
A l a (A)	V a l、L e u、I l e	V a l
A r g (R)	L y s、G l n、A s n	L y s
A s n (N)	G l n、H i s、A s p、L y s、A r g	G l n
A s p (D)	G l u、A s n	G l u
C y s (C)	S e r、A l a	S e r
G l n (Q)	A s n、G l u	A s n
G l u (E)	A s p、G l n	A s p
G l y (G)	A l a	A l a
H i s (H)	A s n、G l n、L y s、A r g	A r g
I l e (I)	L e u、V a l、M e t、A l a、P h e、 ノルロイシン	L e u
L e u (L)	ノルロイシン、I l e、V a l、M e t、 A l a、P h e	I l e
L y s (K)	A r g、G l n、A s n	A r g
M e t (M)	L e u、P h e、I l e	L e u
P h e (F)	T r p、L e u、V a l、I l e、A l a、 T y r	T y r
P r o (P)	A l a	A l a
S e r (S)	T h r	T h r
T h r (T)	V a l、S e r	S e r
T r p (W)	T y r、P h e	T y r
T y r (Y)	T r p、P h e、T h r、S e r	P h e
V a l (V)	I l e、L e u、M e t、P h e、A l a、 ノルロイシン	L e u

【0522】

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って分類され得る：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、M e t、A l a、V a l、L e u、I l e；
- (2) 中性親水性：C y s、S e r、T h r、A s n、G l n；
- (3) 酸性：A s p、G l u；
- (4) 塩基性：H i s、L y s、A r g；
- (5) 鎖配向に影響する残基：G l y、P r o；
- (6) 芳香族：T r p、T y r、P h e。

【0523】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。

【0524】

ある種類の置換的なバリエーションは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の1つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、さらなる研究のために選択される結果として生じるバリエーション（複数可）は、親抗体と比較してある特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低減）の修正（例えば、改善）を有し、及び／または実質的に保持された親抗体のある特定の生物学的特性を有する。例示的な置換的なバリエーションは、例えば、本明細書に記載の技術などのファージディスプレイに基づく親和性成

熟技術を使用して好都合に生成され得る親和性成熟抗体である。簡潔に、1つ以上のHVR残基が変異され、バリエーション抗体がファージにディスプレイされ、特定の生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。

【0525】

改変（例えば、置換）は、HVRにおいて、例えば抗体親和性を改善するために行われ得る。かかる改変は、HVR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を経るコドンによってコードされる残基（例えば、Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)を参照されたい）、及び／または抗原と接触する残基で行われ得、結果として得られたバリエーションVHまたはVLが結合親和性について試験される。二次ライブラリを構築し、それから再選択することによる親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施形態において、多様な方法（例えば、エラープライムPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のいずれかによって、成熟のために選択される可変遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリが創出される。次いで、ライブラリがスクリーニングされ、所望の親和性を有する任意の抗体バリエーション型を特定する。多様性を導入する別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、一度に4〜6つの残基）が無作為化されるHVR指向手法を伴う。抗原結合に参与するHVR残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に特定され得る。特に、CDR-H3及びCDR-L3は、多くの場合に標的とされる。

【0526】

特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、かかる改変が抗体の抗原に結合する能力を実質的に低減させない限り、1つ以上のHVR内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減しない保存的改変（例えば、本明細書に提供されるような保存的置換）がHVR内で行われ得る。かかる改変は、例えば、HVR内の抗原接触残基の外側であり得る。上記で提供されるバリエーションVH及びVL配列のある一定の実施形態では、各HVRは、改変されていないか、または1つ、2つ、もしくは3つ以下のアミノ酸置換を有するかのいずれかである。

【0527】

変異誘発の標的とされ得る抗体の残基または領域の特定のための有用な方法は、「アラニンスキャニング変異誘発」と称され、Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085に記載される。この方法では、標的残基の残基または基（例えば、Arg、Asp、His、Lys、及びGluなどの荷電残基）を特定し、中性または負に荷電されたアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）で置き換え、抗体の抗原との相互作用が影響を受けたか否かを決定する。さらなる置換は、最初の置換に対する機能感受性を示すアミノ酸位置に導入され得る。あるいは、または追加して、抗原-抗体複合体の結晶構造は、抗体と抗原との間の接触点を特定する。かかる接触残基及び隣接する残基は置換の候補として標的とされ得、または排除され得る。バリエーション型は、スクリーニングされ得、それらが所望の特性を含むかが決定され得る。

【0528】

アミノ酸配列挿入には、長さが1残基から100以上の残基を含有するポリペプチドの範囲であるアミノ末端及び／またはカルボキシル末端の融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入バリエーション型としては、酵素（例えば、ADEPTのための）またはポリペプチドへの抗体のN末端もしくはC末端の融合が含まれ、これは抗体の血清半減期を増大させる。

【0529】

(iv) グリコシル化バリエーション型

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））バリエーションは、二重特異性抗体がグリコシル化される程度を増加または低減するように修飾されている。＊例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）のような抗PD-L1抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、1つ以上のグリコシル化部位が作製または除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって好都合に達成され得る。

【0530】

二重特異性抗体がFc領域を含む場合、それに付着した炭水化物が改変され得る。哺乳動物細胞によって産生された天然抗体は、典型的には、N結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に付着される分枝状の二分枝オリゴ糖を含む。例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照されたい。オリゴ糖には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分枝オリゴ糖構造の「幹」のGlcNAcに付着したフコースが含まれ得る。いくつかの実施形態において、特定の改善された特性によって抗体バリエーション型を作製するために、本発明の抗体中にオリゴ糖の修飾が行われ得る。

【0531】

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））バリエーションは、Fc領域に（直接的または間接的）付着したフコースを欠く炭水化物構造を有する。例えば、かかる抗体中のフコースの量は、1%～80%、1%～65%、5%～65%、または20%～40%であり得る。フコースの量は、例えば、WO2008/077546に記載されるように、MALDI-TOF質量分析によって測定される、Asn297に結合した全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計に対する、Asn297での糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Asn297は、Fc領域内の約297位（Fc領域残基のEU番号付け）に位置するアスパラギン残基を指す；しかしながら、Asn297はまた、抗体における小規模な配列バリエーションに起因して、297位から約±3アミノ酸の上流または下流、すなわち、294～300位の間に位置し得る。かかるフコシル化バリエーション型は、改善されているADCC機能を有し得る。例えば、米国特許公開第US2003/0157108号（Presta, L.）、US2004/0093621号（Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd）を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体バリエーション型に関連する刊行物の例は、米国公開第2003/0157108号、国際公開第WO2000/61739号、同第WO2001/29246号、米国公開第2003/0115614号、同第2002/0164328号、同第2004/0093621号、同第2004/0132140号、同第2004/0110704号、同第2004/0110282号、同第2004/0109865号、国際公開第WO2003/085119号、同第WO2003/084570号、同第WO2005/035586号、同第WO2005/035778号、同第WO2005/053742号、同第WO2002/031140号、Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)を含む。脱フコシル化抗体を産生することが可能な細胞株の例は、タンパク質フコシル化が欠損したLec13 CHO細胞（Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)、米国特許出願第2003/0157108 A1号、Presta, L.、及びWO2004/056312 A1、Adams et al.、特に実施例11）、及び'アルファ-1, 6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞などのノックアウト細胞株（例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)、Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioe

10

20

30

40

50

ng. , 94 (4) : 680-688 (2006) 、及びWO2003/085107を参照されたい)を含む。

【0532】

上記の観点から、いくつかの例において、本発明の方法は、アグリコシル化部位の変異を含む抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））のバリエーションを分画用量漸増投与計画に照らして被検体へ投与することを伴う。いくつかの事例において、アグリコシル化部位変異は、二重特異性抗体のエフェクター機能を低減させる。いくつかの事例において、アグリコシル化部位の変異は、置換変異である。いくつかの事例において、二重特異性抗体は、エフェクター機能を低減させるFc領域における置換変異を含む。いくつかの事例において、置換変異は、アミノ酸残基N297、L234、L235、及び／またはD265（EU番号付け）におけるものである。いくつかの事例において、置換変異は、N297G、N297A、L234A、L235A、D265A、及びP329Gからなる群から選択される。いくつかの事例において、置換変異は、アミノ酸残基N297におけるものである。好ましい実施形態において、置換変異は、N297Aである。

10

【0533】

他の事例において、二分されたオリゴ糖を含む二重特異性抗体のバリエーション型は、本発明の方法に従い、例えば、抗体のFc領域に付着している二分枝オリゴ糖がGlcNAcによって二分されることなどに使用される。かかる抗体バリエーション型は、低減されたフコシル化、及び／または改善されたADCC機能を有し得る。かかる抗体バリエーション型の例は、例えば、WO2003/011878（Jean-Mairet et al.）、米国特許第6,602,684号（Umana et al.）、及びUS2005/0123546（Umana et al.）に記載される。Fc領域に付着しているオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体バリエーション型も提供される。かかる抗体バリエーション型は、改善されたCDC機能を有し得る。かかる抗体バリエーション型は、例えば、WO1997/30087（Patel et al.）、WO1998/58964（Raju, S.）、及びWO1999/22764（Raju, S.）に記載される。

20

【0534】

(v) Fc領域バリエーション型

30

いくつかの例において、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）バリエーションは、二重特異性抗体のFc領域（すなわち、Fc領域バリエーション（例えば、US2012/0251531を参照されたい））に導入される1つ以上のアミノ酸修飾を有し、本発明の方法に従い、がん（例えば、前立腺癌、例えば、CRPC、例えば、mCRPC、または局所的に限定された、手術不能なCRPC）を有する対象へ投与され得る。Fc領域バリエーションは、1つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾（例えば、置換）を含むヒトFc領域配列（例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4 Fc領域）を含み得る。

【0535】

いくつかの例において、二重特異性Fc領域抗体のバリエーションは、全てではないがいくつかのエフェクター機能を有し、かつインビボでの抗体の半減期が重要であるが、ある特定のエフェクター機能（補体及びADCCなど）が不要または有害である用途に望ましい候補にする。インビトロ及び／またはインビボ細胞傷害性アッセイを行って、CDC及び／またはADCC活性の低減／欠乏を確認できる。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイ行って、抗体がFcγR結合を欠く（故にADCC活性を欠く可能性が高い）が、FcRn結合能力を保持していることを確実にし得る。ADCCを媒介するための初代細胞であるNK細胞がFc（RIIIのみを発現する一方で、単球は、Fc（RI、Fc（RII、及びFc（RIIIを発現する。造血細胞でのFcR発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)の464頁の表3に要約されている。目的とする分子のADCC活性を評価するため

40

50

のインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号(例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)を参照されたい)、及びHellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)、5,821,337 (Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)を参照されたい)に記載される。あるいは、非放射性アッセイ法が用いられ得る(例えば、フローサイトメトリーのためのACTI(商標)非放射性細胞傷害性アッセイ(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA;及びCYTOTOX96(登録商標)非放射性細胞傷害性アッセイ(Promega, Madison, WI)を参照されたい。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー(NK)細胞を含む。あるいは、または追加して、目的とする分子のADCC活性は、インビボで、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)に開示される動物モデルにおいて評価され得る。C1q結合アッセイを実行して、抗体がC1qに結合できずにCDC活性を欠くことを確認してもよい。例えば、WO2006/029879及びWO2005/100402におけるC1q及びC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイが行われ得る(例えば、Gazzano-Santoro et al. J. Immunol. Methods 202:163 (1996)、Cragg, M. S. et al. Blood. 101:1045-1052 (2003)、及びCragg, M. S. and M. J. Glennie Blood. 103:2738-2743 (2004)を参照されたい)。FcRn結合及びインビボクリアランス/半減期の決定は、当該技術分野で既知の方法を使用して行うこともできる(例えば、Petkova, S. B. et al. Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)を参照されたい)。

【0536】

低減したエフェクター機能を有する抗体としては、Fc領域残基238、265、269、270、297、327、及び329のうちの1つ以上の置換を有するものが含まれる(米国特許第6,737,056号及び同第8,219,149号)。かかるFc変異体は、アラニンへの残基265及び297の置換を有するいわゆる「DANA」Fc変異を含む、アミノ酸265位、269位、270位、297位、及び327位のうちの2つ以上において置換を有するFc変異対を含む(米国特許第7,332,581号及び同第8,219,149号)。

【0537】

いくつかの事例において、抗体内の野生型ヒトFc領域の329位のプロリンは、Fcのプロリン329と、FcγRIIIのトリプトファン残基Trp87及びTrp110との間に形成される、Fc/Fcγ受容体界面内のプロリンサンドイッチを破壊するために十分な大きさのグリシン、またはアルギニン、またはアミノ酸残基で置換される(Sondermann et al. Nature. 406, 267-273 (2000))。ある一定の実施形態において、二重特異性抗体は、少なくとも1つのさらなるアミノ酸置換を含む。一実施形態において、さらなるアミノ酸置換は、S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D、またはP331Sであり、さらに別の実施形態において、少なくとも1つのさらなるアミノ酸置換は、ヒトIgG1 Fc領域のL234A及びL235A、またはヒトIgG4 Fc領域のS228P及びL235E(例えば、US 2012/0251531を参照されたい)であり、さらに別の実施形態において、少なくとも1つのさらなるアミノ酸置換は、ヒトIgG1 Fc領域のL234A及びL235A及びP329Gである。

【0538】

FcRへの結合が改善または低減されたある特定の抗体バリエーション型が記載される。(例えば、米国特許第6,737,056号、WO2004/056312、及びShie

10

20

30

40

50

lds et al., J. Biol. Chem. 9 (2) : 6591-6604 (2001). を参照されたい)。

【0539】

特定の事例において、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、ADCCを改善する1つ以上のアミノ酸置換、例えば、Fc領域の298、333、及び／または334位（残基のEU番号付け）での置換を有するFc領域を含む。

【0540】

いくつかの事例において、例えば、米国特許第6,194,551号、WO99/51642、及びIdusogie et al. J. Immunol. 164:4178-4184 (2000)に記載されるように、改変（すなわち、改善または縮小のいずれか）したC1q結合及び／または補体依存性細胞傷害性（CDC）をもたらす改変が、Fc領域内で行われる。

【0541】

母体IgGの胎児への移入に関与する、増加した半減期及び新生児型Fc受容体（FcRn）への改善された結合を有する抗体（Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976)、及びKim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)）は、US2005/0014934A1（Hinton et al.）に記載される。それらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する、1つ以上の置換を内部に有するFc領域を含む。かかるFcバリエーションは、Fc領域残基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、または434のうちの1つ以上での置換、例えば、Fc領域残基434の置換を有するものを含む（米国特許第7,371,826号）。

【0542】

Fc領域変異形の他の例に関して、Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)、米国特許第5,648,260号、米国特許第5,624,821号、及びWO94/29351も参照されたい。

【0543】

（vi）システイン操作された抗体バリエーション型

特定の実施形態では、抗体の1つ以上の残基がシステイン残基で置換されているシステイン操作された抗PD-L1抗体、例えば、「thioMAb」を作製することが望ましい場合がある。特定の実施形態において、置換された残基は、抗体の利用しやすい部位で生じる。それらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基が抗体のアクセス可能な部位に位置付けられ、それを使用して、抗体を他の部分（薬物部分またはリンカー-薬物部分など）に複合して、本明細書にさらに記載される免疫複合体を作製することができ得る。特定の実施形態において、以下の残基のうちの任意の1つ以上は、システインで置換され得る：軽鎖のV205（Kabab番号付け）、重鎖のA118（EU番号付け）、及び重鎖Fc領域のS400（EU番号付け）。システイン操作された抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号で記載されるように生成し得る。

【0544】

（vii）他の抗体誘導体

いくつかの事例において、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、本明細書に記述される方法に従い、当該技術分野において既知であり、対象へ容易に利用可能であり、投与される追加の非タンパク質性部分を含有するように修飾されることができ得る。抗体の誘導体化に好適な部分は、水溶性ポリマーを含むが、これらに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例は、ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストラン

またはポリ（ n -ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコールホモポリマー、プロリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造時に有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量あり得、分枝状または非分枝状であり得る。抗体に付着したポリマーの数は多様であり得、2つ以上のポリマーが付着している場合、それらは同じ、または異なる分子であり得る。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び／または種類は、改善される抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が定義された条件下などである治療に使用されるかなどを含むが、これらに限定されない、考慮すべき事項に基づいて決定され得る。

10

【0545】

G. 投与

本明細書に記載の方法、使用、アッセイ、及びキットで利用されるPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、またはその組成物は、例えば静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内に、経皮的に、動脈内に、腹腔内に、病変内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、くも膜下腔内に、鼻腔内に、腔内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、腹膜に、結膜下に、肺胞内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に、眼窩内に、経口的に、局所的に、経皮的に、硝子体内に（例えば、硝子体内注射）、点眼により、吸入により、注射により、移植により、注入により、継続的注入により、標的細胞を直接浸す局所灌流により、カテーテルにより、洗浄により、クリームに入れて、または脂質組成物に入れて、を含む投与用に処方されるか、または任意の好適な方法により投与され得る。本明細書に記載される方法で利用される組成物はまた、全身または局所投与され得る。投与方法は、様々な因子（例えば、投与される化合物または組成物、及び処置される状態、疾患、または障害の重症度）に応じて多様であることができる。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、移植により、吸入により、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。投薬は、投与が短期であるかまたは長期であるかに部分的には応じて、例えば、静脈内または皮下注射などの注射による任意の適切な経路であり得る。単回または様々な時点にわたる複数回投与、ボラス投与、及びパルス注入を含むがこれらに限定されない、様々な投薬スケジュールが本明細書で企図される。

20

30

【0546】

PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））及び任意の追加の治療剤は、良好な医療行為と一致する仕様において処方、投薬、及び投与され得る。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に知られている他の要因が含まれる。PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、その必要はないが、任意で、問題の障害を予防または処置するために現在使用されている1つ以上の薬剤と共に処方され、及び／または共に同時に投与される。かかる他の薬剤の有効量は、処方中に存在するPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））の量、障害または処置の種類、及び上記で議論される他の要因次第である。これらは、一般に、本明細書に記載のものと同一投薬量及び投与経路によって、または本明細書に記載の投薬量の約1～99%、または適切であると経験的／臨床的に決定される任意の投薬量及び任意の経路で使用される。

40

50

【0547】

がん（例えば、肺癌（NSCLC）、膀胱癌（UBC）、腎臓癌（RCC）、乳癌（TNBC））の予防または処置のための、本明細書に記載されるPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））の適切な投薬量（単独で、または1つ以上の他の追加の治療剤と組み合わせて使用する場合）は、処置される疾患の種類、疾患の重症度及び経過次第であり、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、予防または治療の目的のために、以前の治療、患者の病歴及びPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））に対する反応、ならびに担当医の裁量で投与される。PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、一度に、または一連の処置にわたって患者に適切に投与され得る。1つの典型的な日の投薬量は、上記で言及した因子に応じて、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $100\text{mg}/\text{kg}$ 以上の範囲であり得る。数日以上にわたって繰り返される投与に関して、状態に応じて、処置は、疾患の症状の所望される抑制が発生するまで、一般に持続される。かかる服用量は、例えば、毎週または3週毎に（例えば、患者が、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の服用量を、例えば約2回～約20回、または例えば約6回受けるように）断続的に投与され得る。最初により高い負荷の服用量、1回以上のより低い服用量が続いて投与され得る。しかしながら、他の投薬量レジメンは有用であり得る。この治療の進行は、従来の技術及び解析によって容易に監視される。

10

20

【0548】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の有効量は、約 60mg ～約 5000mg （例えば、約 60mg ～約 4500mg 、約 60mg ～約 4000mg 、約 60mg ～約 3500mg 、約 60mg ～約 3000mg 、約 60mg ～約 2500mg 、約 650mg ～約 2000mg 、約 60mg ～約 1500mg 、約 100mg ～約 1500mg 、約 300mg ～約 1500mg 、約 500mg ～約 1500mg 、約 700mg ～約 1500mg 、約 1000mg ～約 1500mg 、約 1000mg ～約 1400mg 、約 1100mg ～約 1300mg 、約 1150mg ～約 1250mg 、約 1175mg ～約 1225mg 、または約 1190mg ～約 1210mg 、例えば、約 $1200\text{mg}\pm 5\text{mg}$ 、約 $1200\pm 2.5\text{mg}$ 、約 $1200\pm 1.0\text{mg}$ 、約 $1200\pm 0.5\text{mg}$ 、約 $1200\pm 0.2\text{mg}$ 、または約 $1200\pm 0.1\text{mg}$ ）であり得る。いくつかの事例において、方法は、約 1200mg （例えば、約 1200mg または約 $15\text{mg}/\text{kg}$ の一定の服用量）でPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を個体に投与することを含む。

30

40

【0549】

いくつかの事例において、個体（例えば、ヒト）に投与されるPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））の量は、個体の体重の約 0.01 ～約 $50\text{mg}/\text{kg}$ （例えば、約 0.01 ～約 $45\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $40\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $35\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ）

50

g / k g ~ 約 3 0 m g / k g、約 1 m g / k g ~ 約 3 0 m g / k g、約 2 m g / k g ~ 約 3 0 m g / k g、約 5 m g / k g ~ 約 3 0 m g / k g、約 5 m g / k g ~ 約 2 5 m g / k g、約 5 m g / k g ~ 約 2 0 m g / k g、約 1 0 m g / k g ~ 約 2 0 m g / k g、または約 1 2 m g / k g ~ 約 1 8 m g / k g、例えば、約 1 5 ± 2 m g / k g、約 1 5 ± 1 m g / k g、約 1 5 ± 0. 5 m g / k g、約 1 5 ± 0. 2 m g / k g、または約 1 5 ± 0. 1 m g / k g) の範囲であり得る。いくつかの事例において、方法は、約 1 5 m g / k g で P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を個体に投与することを含む。

【0550】

いくつかの事例において、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) は、3 週毎 (q 3 w) に静脈内に 1 2 0 0 m g で個体 (例えば、ヒト) に対して投与される。服用量は、注入物などの、単回服用量として、または複数回服用量 (例えば、2、3、4、5、6、7 回、または 8 回以上の服用量) として投与され得る。いくつかの事例において、個体 (例えば、ヒト) に投与される P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) は、単独で、または本明細書に記載の追加の治療剤 (例えば、V E G F アンタゴニスト (例えば、ベバシズマブ) 及び/または化学療法剤 (例えば、カルボプラチン及びパクリタキセル)) と組み合わせて、4 ~ 6 回の服用量 (例えば、3 週毎) において投与され得る。併用処置において投与される抗体の服用量は、単独処置と比較して低減され得る。この治療の進行は、従来の技術によって容易に監視される。一事例において、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A)) は、がんを処置するために個体に単独治療として投与される。他の事例において、P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A)) は、がんを処置するために個体に、本明細書に記載の併用療法として、投与される。

【0551】

H. 適応症

本明細書に記載の方法及び医薬品は、有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、P D - L 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A))、または P D - 1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - 1 抗体)) を個体に投与することにより、がん (例えば、肺癌 (例えば、N S C L C)、膀胱癌 (例えば、U B C)、腎臓癌 (例えば、R C C)、または乳癌 (例えば、T N B C)) を有する患者を処置するのに有用である。例えば、がんは、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫、頭頸部癌、甲状腺癌、肉腫、前立腺癌、膠芽腫、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、または血液系悪性腫瘍であり得る。

【0552】

いくつかの事例において、がんは肺癌である。例えば、肺癌は、局所進行性または転移性 (例えば、I I I B 期、I V 期、または再発) N S C L C を含むがこれらに限定されない非小細胞肺癌 (N S C L C) であり得る。いくつかの事例において、肺癌 (例えば、N S C L C) は、切除不能/手術不能な肺がん (例えば、N S C L C) である。いくつかの事例において、肺癌は、化学治療を受けていない肺癌 (例えば、化学治療を受けていない転移性 N S C L C (m N S C L C)) である。いくつかの事例において、肺癌は、非扁平上皮肺癌 (例えば、非扁平上皮 m N S C L C) である。いくつかの事例において、肺癌は、I V 期の肺癌 (例えば、I V 期の m N S C L C) である。いくつかの事例において、肺

癌は、再発肺癌（例えば、再発mNSCLC）である。いくつかの事例において、肺癌（例えば、NSCLC）を有する患者は、EGFRまたはALKのゲノムに改変を有する。いくつかの事例において、EGFRまたはALKのゲノムに改変を伴う肺癌を有する患者は、1つ以上の承認されたチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に、疾患の進行／処置不耐性を有する。

【0553】

いくつかの事例において、がんは膀胱癌であり得る。例えば、膀胱癌は、筋層非浸潤性尿路上皮膀胱癌、筋層浸潤性尿路上皮膀胱癌、または転移性尿路上皮膀胱癌が含まれるが、これらに限定されない尿路上皮膀胱癌（UBC）であり得る。いくつかの事例において、尿路上皮膀胱癌は、転移性尿路上皮膀胱癌である。

10

【0554】

いくつかの事例において、がんは腎臓癌であり得る。例えば、腎臓癌は、I期RCC、II期RCC、III期RCC、IV期RCC、または再発RCCを含む腎細胞癌（RCC）であり得る。

【0555】

いくつかの事例において、がんは乳癌であり得る。いくつかの事例において、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌であり得る。例えば、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌、エストロゲン受容体陽性の乳癌、エストロゲン受容体陽性／HER2陰性の乳癌、HER2陰性の乳癌、HER2陽性の乳癌、エストロゲン受容体陰性の乳癌、プロゲステロン受容体陽性の乳癌、またはプロゲステロン受容体陰性の乳癌であり得る。

20

【0556】

いくつかの事例において、例えば、本明細書に記載されるがんのなどのがんを有する個体は、以前にがんのための処置をされていない。例えば、がんを有する個体は、以前にPD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を受けたことがない。

【0557】

いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前にがんのための処置を受けたことがある。いくつかの事例において、がんを有する個体は、以前に非PD-L1軸結合アンタゴニスト治療（例えば、抗がん治療（例えば、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線治療、抗血管新生剤、またはそれらの組み合わせ））を含む処置を受けたことがある。

30

【0558】

I. 併用治療

本明細書方法のうちのいずれかにおいて、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、有効量の1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与され得る。適切な追加の治療剤は、例えば、抗腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、放射線治療、またはそれらの組み合わせを含む。

【0559】

いくつかの事例において、方法は、有効量の1つ以上の追加の治療剤を患者に投与することをさらに伴う。いくつかの事例では、追加の治療剤は、細胞傷害性剤、化学療法剤、成長阻害剤、放射線治療剤、血管新生阻害剤、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、化学療法または化学療法剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、放射線治療剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、ア

40

50

テゾリズマブ（MPDL3280A）は、標的治療または標的治療剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、モノクローナル抗体のような免疫治療または免疫治療剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、追加の治療剤は、活性化共刺激分子に対して指向されるアゴニストである。いくつかの事例において、追加の治療剤は、阻害性共刺激分子に対して指向されるアンタゴニストである。

【0560】

上記の記録されたかかる併用治療は、併用投与（2つ以上の治療剤が同じかまたは別個の処方に含まれる）及びPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））の投与が、追加の治療剤の投与の前、それと同時に、及び／またはそれに続いて発生し得る、個別投与を包含する。一事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））の投与及び追加の治療剤の投与は、互いに約1ヶ月以内、または約1、2、もしくは3週間以内、または約1、2、3、4、5、もしくは6日以内に行われる。

【0561】

理論に縛られることを望むことなく、活性化共刺激分子を促すことによって、または陰性共刺激分子を阻害することによって、T細胞刺激を強化することは腫瘍細胞の死を促すことができ、それによりがんの増悪を処置するか、または遅延すると考えられる。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、活性化共刺激分子に対して指向されるアゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、活性化共刺激分子は、CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM、またはCD127を含み得る。いくつかの事例において、活性化共刺激分子に対して指向されるアゴニストは、CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM、またはCD127に結合するアゴニスト抗体である。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、阻害性共刺激分子に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、阻害共刺激分子は、CTLA-4（CD152としても知られている）、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B、またはアルギナーゼを含み得る。いくつかの事例において、阻害共刺激分子に対して指向されるアンタゴニストは、CTLA-4、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B、またはアルギナーゼに結合するアンタゴニスト抗体である。

【0562】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、遮断抗体のような、CTLA-4（CD152としても知られている）に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、イピリムマブ（MDX-010、MDX-101、またはYERVOY（登録商標）としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、トレメリムマブ（チシリムマブまたはCP-675,206としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、

10

20

30

40

50

P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、例えば、遮断抗体のような、B 7-H 3（C D 2 7 6 としても知られている）に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、M G A 2 7 1 と併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、例えば、メテリムマブ（C A T-1 9 2 としても知られている）、フレソリムマブ（G C 1 0 0 8 としても知られている）、または L Y 2 1 5 7 2 9 9 のような、T G F-β に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与され得る。

10

【0563】

いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、キメラ抗原受容体（C A R）を発現する T 細胞（例えば、細胞傷害性 T 細胞または C T L）の養子移入を含む処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、ドミナントネガティブ T G F β 受容体、例えばドミナントネガティブ T G F β I I 型受容体を含む T 細胞の養子移入を含む処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、H E R C R E E M プロトコルを含む処置（例えば、C l i n i c a l T r i a l s . g o v の識別子 N C T 0 0 8 8 9 9 5 4 を参照されたい）と併せて投与され得る。

20

【0564】

いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、例えば、活性化抗体のような、C D 1 3 7（T N F R S F 9、4-1 B B、または I L A としても知られている）に対して指向されるアゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、ウレルマブ（B M S-6 6 3 5 1 3 としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、例えば、活性化抗体のような、C D 4 0 に対して指向されるアゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、C P-8 7 0 8 9 3 と併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、例えば、活性化抗体のような、O X 4 0（C D 1 3 4 としても知られている）に対して指向されるアゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、抗 O X 4 0 抗体（例えば、A g o n O X）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、例えば、活性化抗体のような、C D 2 7 に対して指向されるアゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、P D-L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、P D-L 1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 P D-L 1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（M P D L 3 2 8 0 A））は、C D X-1 1 2 7 と

30

40

50

併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、1-メチル-D-トリプトファン（1-D-MTとしても知られている）は、IDOアンタゴニストを有する。

【0565】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、抗体-薬物複合体と併せて投与され得る。いくつかの事例において、抗体-薬物複合体は、メルタンシンまたはモノメチルオーリスタチンE（MMAE）を含む。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、抗NaPi2b抗体-MMAE複合体（DNIB0600AまたはRG7599としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、トラスツズマブエムタンシン（T-DM1、アドートラスツズマブエムタンシン、またはKADCYLA（登録商標）、Genentechとしても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、DMUC5754Aと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、MMAEと複合されたEDNBRに対して指向される抗体のような、エンドセリンB受容体（EDNBR）を標的とする抗体薬物複合体と併せて投与され得る。

【0566】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、抗血管新生剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、VEGF-Aのような、VEGFに対して指向される抗体と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentechとしても知られている）と併せて投与され得る。例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A）は、ベバシズマブと組み合わせて投与され得る。さらなる事例において、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、ベバシズマブ及び1つ以上の化学療法剤（例えば、カルボプラチン及び／またはパクリタキセル）と組み合わせて投与され得る。特定の事例において、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、ベバシズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセルと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、アンジオポエチン2（Ang2としても知られている）に対して指向される抗体と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、MED13617と併せて投与され得る。

【0567】

PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、

抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))と併せて個体(例えば、ヒト)に投与されるVEGFアンタゴニスト(例えば、ベバシズマブ)は、個体の体重の約0.01~約50mg/kg(例えば、約0.01~約45mg/kg、約0.01mg/kg~約40mg/kg、約0.01mg/kg~約35mg/kg、約0.01mg/kg~約30mg/kg、約0.1mg/kg~約30mg/kg、約1mg/kg~約30mg/kg、約2mg/kg~約30mg/kg、約5mg/kg~約30mg/kg、約5mg/kg~約25mg/kg、約5mg/kg~約20mg/kg、約10mg/kg~約20mg/kg、または約12mg/kg~約18mg/kg、例えば、約15±2mg/kg、約15±1mg/kg、約15±0.5mg/kg、約15±0.2mg/kg、または約15±0.1mg/kg)の範囲であり得る。いくつかの事例において、方法は、個体の体重の約15mg/kgのVEGFアンタゴニスト(例えば、ベバシズマブ)と共に、約1200mgでPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体))を個体に投与することを含む。方法は、カルボプラチン及び/またはパクリタキセルなど1つ以上の化学療法剤の投与をさらに含み得る。

【0568】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、抗腫瘍剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、CSF-1R(M-CSFRまたはCD115としても知られる)を標的とする薬剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、抗CSF-1R(IMC-CS4としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、例えば、インターフェロンアルファまたはインターフェロンガンマのような、インターフェロンと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、ロフェロンA(組換えインターフェロン-2aとしても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、GM-CSF(組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、rhGM-CSF、サルグラモスチム、またはLEUKINE(登録商標)としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、IL-2(アルデスロイキンまたはPROLEUKIN(登録商標)としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、IL-12と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、CD20を標的とする抗体と併せて投与され得る。いくつかの事例において、CD20を標的とする抗体は、オビヌツズマブ(GA101またはGAZYVA(登録商標)としても知られている)またはリツキシマブである。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、GITRを標的とする抗体

10

20

30

40

50

と併せて投与され得る。いくつかの事例において、GITRを標的とする抗体は、TRX518である。

【0569】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、がんワクチンと併せて投与され得る。いくつかの事例において、がんワクチンは、ペプチドがんワクチンであり、いくつかの事例では、個別化されたペプチドワクチンである。いくつかの事例において、ペプチドがんワクチンは、多価長鎖ペプチド、マルチペプチド、ペプチドカクテル、ハイブリッドペプチド、またはペプチドパルス樹状細胞ワクチンである（例えば、Yamada et al., Cancer Sci. 104:14-21, 2013を参照されたい）。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、アジュバントと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、Poly-ICLC（HILTONOL（登録商標）としても知られている）、LPS、MPL、またはCpG ODNのような、TLRアゴニストを含む処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、腫瘍壊死因子（TNF）アルファ（TNF- α ）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、IL-1と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、HMGB1と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、IL-10アンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、IL-4アンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、IL-13アンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、HVEAアンタゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、例えば、ICOS-L、またはICOSに対して指向されるアゴニストの抗体の投与による、ICOSアゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、CXCL1を標的とする処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、CXCL9を標的とする処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、CXCL10を標的とする処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3

10

20

30

40

50

280A))は、CCCL5を標的とする処置と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、LFA-1またはICAM1アゴニストと併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、セレクトインアゴニストと併せて投与され得る。

【0570】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、標的治療と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、B-Rafの阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、ベムラフェニブ(ZELBORAF(登録商標))としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、ダブラフェニブ(TAFINLAR(登録商標))としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、MEK1(MAP2K1としても知られている)またはMEK2(MAP2K2としても知られている)などのMEKの阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、コビメチニブ(GDC-0973またはXL-518としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、トラメチニブ(MEKINIST(登録商標))としても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、K-Rasの阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、c-Metの阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、オナルツズマブ(MetMabとしても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、Alkの阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、AF802(CH5424802またはアレクチニブとしても知られている)と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)の阻

10

20

30

40

50

害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、BKM120と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、イデラリシブ（GS-1101またはCAL-101としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、ペリホシン（KRX-0401としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、Aktの阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの実施形態において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、MK2206と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、GSK690693と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、GDC-0941と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、シロリムス（ラパマイシンとしても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、テムシロリムス（CCI-779またはTORISEL（登録商標）としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、エベロリムス（RAD001としても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、リダフォロリムス（AP-23573、MK-8669、またはデフォロリムスとしても知られている）と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、OSI-027と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、AZD8055と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、INK128と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、二重のPI3K/mTOR阻害剤と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））は、XL765と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズ

マブ (MPDL3280A)) は、GDC-0980 と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) は、BEZ235 (NVP-BEZ235 としても知られている) と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) は、BGT226 と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) は、GSK2126458 と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) は、PF-04691502 と併せて投与され得る。いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト、例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) は、PF-05212384 (PKI-587 としても知られている) と併せて投与され得る。

【0571】

(i) 臨床試験における併用治療

PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) は、1 つ以上の追加の治療剤と併せて個体に投与されることができ、処置の前または後に、個体は、本明細書に記載の診断方法のうちのいずれか 1 つに従って診断検査を受けており、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) を用いた処置から利益を受ける可能性が高い者として特定されている。以下でさらに説明されるように、追加の治療剤は、アテゾリズマブを含むがん治療のための臨床試験において試験された、または試験を受けているものであり得る。

【0572】

いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) は、臨床試験 NCT02729896 においてのように、オビヌツズマブ及びボラツズマブベドチン (例えば、リンパ腫 (例えば、退歩したもしくは難治性の濾胞性リンパ腫、またはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) の処置において) と併せて投与され得る。

【0573】

いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) は、臨床試験 NCT02530489 においてのように、パクリタキセル (例えば、アルブミン結合パクリタキセル (nab-パクリタキセル (ABRAXANE (登録商標))、例えば、乳癌 (TNBC) の処置において) と併せて投与され得る。

【0574】

いくつかの事例において、PD-L1 軸結合アンタゴニスト (例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A))、または PD-1 結合アンタゴニスト (例えば、抗 PD-1 抗体)) は、臨床試験 NCT01633970 においてのように、ペバシズマブ (AVASTIN (登録商標) としても知られている) (例えば、局所進行性または転移性腫瘍の処置において (例えば、乳癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、卵巣癌、または膀胱癌において) と併せて投与され得る。

【0575】

10

20

30

40

50

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT01633970においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））としても知られている）及びロイコボリン／オキサリプラチン／5-フルオロウラシル（FOLFOX）（例えば、局所進行性または転移性腫瘍の処置において、例えば、乳癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、卵巣癌、または膀胱癌において）と併せて投与され得る。

【0576】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT01633970においてのように、パクリタキセル（例えば、アルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル（ABRAXANE（登録商標）））及びカルボプラチン（例えば、PARAPLATIN（登録商標））（例えば、局所進行性または転移性腫瘍の処置において、例えば、肺癌（NSCLC）、乳癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、卵巣癌、または膀胱癌の処置において）と併せて投与され得る。

【0577】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT01633970においてのように、パクリタキセル（例えば、アルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル（ABRAXANE（登録商標）））例えば、局所進行性または転移性腫瘍の処置において、（例えば、肺癌（NSCLC）、乳癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、卵巣癌、または膀胱癌の処置において）と併せて投与され得る。

【0578】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT01633970においてのように、ペメトレキセド（例えば、ALIMTA（登録商標））及びカルボプラチン（PARAPLATIN（登録商標））（例えば、局所進行性または転移性腫瘍の処置において例えば、乳癌、子宮頸癌、腎臓癌、胃癌、卵巣癌、または膀胱癌の処置において）と併せて投与され得る。

【0579】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02748889においてのように、エトポシド（例えば、ETOPOPHOS（登録商標）、TOPOSAR（登録商標））及びカルボプラチン（例えば、PARAPLATIN（登録商標））（例えば、肺癌（例えば、小細胞肺癌（SCLC））の処置において）と併せて投与され得る。

【0580】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02716038においてのように、パクリタキセル（例えば、アルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル（ABRAXANE（登録商標）））及びカルボプラチン（例えば、PARAPLATIN（登録商標））（例えば、局所進行性または転移性腫瘍の処置において、例えば、肺癌（NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0581】

10

20

30

40

50

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02298153においてのように、エパカドスタット（例えば、INCB024360）（例えば、肺癌（例、NSCLC）または膀胱癌（例えば、尿路上皮癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0582】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02525757においてのように、例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において、放射線治療及び化学治療（例えば、カルボプラチン及び／またはパクリタキセル）と併せて投与され得る。

10

【0583】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02849496においてのように、ベリパリブ（例えば、乳癌、例えば、TNBC、BRCA1遺伝子変異、BRCA2遺伝子変異、エストロゲン受容体陰性乳癌、Her2/Neu陰性乳癌、IIIA期乳癌、IIIB期乳癌、IIIC期乳癌、またはIV期乳癌の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0584】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02013219においてのように、アレクチニブ（ALECENSA（登録商標）としても知られている）（例えば、肺癌（例えば、NSCLCの処置において）と併せて投与され得る。

【0585】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02013219においてのように、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）としても知られている）（例えば、肺癌（例えば、NSCLCの処置において）と併せて投与され得る。

30

【0586】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02794571においてのように、MTIG7192A（例えば、進行性転移性腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0587】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT01656642においてのように、ベムラフェニブ（ZELBORAF（登録商標）としても知られている）（例えば、皮膚癌（例えば、悪性黒色腫の処置において）と併せて投与され得る。

【0588】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合

50

アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT01656642においてのように、ベムラフェニブ（ZELBORAF（登録商標）としても知られている）及びコビメチニブ（（COTELLIC（登録商標）としても知られている）（例えば、皮膚癌（例えば、悪性黒色腫）の処置において）と併せて投与され得る。

【0589】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02839707においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））、Genentechとしても知られている）（例えば、卵巣、卵管、または腹膜の癌の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0590】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02846623においてのように、オビヌツズマブ（例えば、リンパ腫（例えば、リンパ球性リンパ腫、または退歩した難治性もしくは慢性リンパ球性白血病（CLL））の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0591】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02657434においてのように、カルボプラチン及びペメトレキセド（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0592】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02657434においてのように、シスプラチン及びペメトレキセド（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0593】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02220842においてのように、タゼメトスタット（例えば、リンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）の処置において）と併せて投与され得る。

【0594】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02220842においてのように、オビヌツズマブ（例えば、リンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0595】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床治

50

験NCT02431208においてのように、レナリドマイド（例えば、多発性骨髄腫の処置において）と併せて投与され得る。

【0596】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02431208においてのように、ダラツムマブ（例えば、多発性骨髄腫の処置において）と併せて投与され得る。

【0597】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02431208においてのように、ダラツムマブ及びレナリドマイド（例えば、多発性骨髄腫の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0598】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02431208においてのように、ダラツムマブ及びボマリドミド（例えば、多発性骨髄腫の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0599】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02420821においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentechとしても知られている）（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0600】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02400814においてのように、体幹部定位放射線（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0601】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02630186においてのように、ロシレチニブ（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0602】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02471846においてのように、GDC-0919（例えば、固形腫瘍（例えば、腎細胞癌（RCC）、尿路上皮膀胱癌（UBC）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、またはメルケル細胞癌）の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0603】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合

50

アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床治験NCT02814669においてのように、二塩化ラジウム223（例えば、肺、前立腺癌（例えば、去勢抵抗性前立腺癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0604】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02410512においてのように、MOXR0916（例えば、固形腫瘍（例えば、局所進行性または転移性固形腫瘍）の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0605】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02410512においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））、Genentechとしても知られている）及びMOXR0916（例えば、固形腫瘍（例えば、局所進行性または転移性固形腫瘍）の処置において）と併せて投与され得る。

【0606】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02508870においてのように、アザシチジン（例えば、固形腫瘍（例えば、骨髄異形成症候群）の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0607】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02425891においてのように、パクリタキセル（例えば、アルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル（ABRAXANE（登録商標）））（例えば、乳癌（TNBC）の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0608】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02631577においてのように、レナリドマイド及びオビヌツズマブ（例えば、リンパ腫の処置において）と併せて投与され得る。

【0609】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02763579においてのように、エトポシド（例えば、ETOPOPHOS（登録商標）、TOPOSAR（登録商標））及びカルボプラチン（例えば、PARAPLATIN（登録商標））（例えば、肺癌（例えば、小細胞肺癌（SCLC））の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0610】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床治験NCT02174172においてのように、イピリムマブ（例えば、局所進行性または

50

転移性固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

【0611】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02174172においてのように、インターフェロンアルファ-2b（例えば、局所進行性または転移性固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

【0612】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02463994においてのように、小分割される画像誘導放射線治療（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0613】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02495636においてのように、CDX-1401（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0614】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02495636においてのように、CDX-1401（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0615】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02605915においてのように、トラスツズマブ及びペルツズマブ（例えば、乳癌（例えば、Her2陽性乳癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0616】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02605915においてのように、トラスツズマブエムタンシン（例えば、乳癌（例えば、Her2陽性乳癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0617】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02605915においてのように、ドキシソルピシン及びシクロホスファミド（例えば、乳癌（例えば、Her2陽性乳癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0618】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02605915においてのように、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びドセタキセル（例えば、乳癌（例えば、Her2陽性乳癌）の処置において）と併せて投与され得る。

10

20

30

40

50

【0619】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02724878においてのように、ペバシズマブ（AVASTIN（登録商標）としても知られている）（例えば、腎臓癌（例えば、進行性非淡明細胞腎臓癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0620】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02609984においてのように、CMB305（例えば、肉腫（例えば、粘液性／円形細胞脂肪肉腫、滑膜肉腫、転移性肉腫、再発性成人軟部組織肉腫、局所進行性肉腫、または脂肪肉腫）の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0621】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02304393においてのように、RO7009789（例えば、固形癌（例えば、局所進行性及び転移性固形腫瘍）の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0622】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02792192においてのように、Bacille Calmette-Guérin（ONCOTICE（登録商標）としても知られている）（例えば、膀胱癌（例えば、非筋肉浸潤性膀胱癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0623】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02599454においてのように、体幹部定位放射線治療（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0624】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02620280においてのように、カルボプラチン、及びnab-パクリタキセル（ABRAXANE（登録商標）としても知られている）（例えば、乳癌（例えば、浸潤性乳管癌）の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0625】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02620280においてのように、カルボプラチン、nab-パクリタキセル（ABRAXANE（登録商標）としても知られている）、及びAC、またはEC（アドリアマイシン、またはエピルビシン、及びシクロホスファミド）、またはFEC（フルオロウラシル、エピルビシン、及びシクロホスファミド）を含むアジュバント化学治療（例えば、乳癌（例えば、浸潤性乳管乳癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0626】

50

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02807636においてのように、ゲムシタビン及びカルボプラチン、またはシスプラチン（例えば、尿路上皮癌の処置において）と併せて投与され得る。

【0627】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02366143においてのように、パクリタキセル及びカルボプラチン（例えば、肺癌（例えば、NSCLC、例えば、非扁平上皮NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0628】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02366143においてのように、ベバシズマブ、パクリタキセル、及びカルボプラチン（例えば、肺癌（例えば、NSCLC、例えば、非扁平上皮NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0629】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02350673においてのように、セルグツズマブ（RO6895882としても知られている）（例えば、局所進行性及び／または転移性固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0630】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02596971においてのように、ベンダムスチン及びオビヌツズマブ（例えば、リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫）の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0631】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02596971においてのように、ベンダムスチン、シクロホスファミド、オビヌツズマブ、プレドニゾン、及びビンクリスチン（例えば、リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫）の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0632】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02596971においてのように、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、オビヌツズマブ、プレドニゾン、及びビンクリスチン（例えば、リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫）の処置において）と併せて投与され得る。

【0633】

50

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02596971においてのように、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾン、ビンクリスチン、及びリツキシマブ（例えば、リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫または濾胞性リンパ腫）の処置において）と併せて投与され得る。

【0634】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02650713においてのように、RO6958688（例えば、局所進行性及び／または転移性固形腫瘍（例えば、癌胎児性抗原（CEA）陽性固形腫瘍）の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0635】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02659384においてのように、アセチルサリチル酸（例えば、卵巣癌（例えば、卵巣新生物）の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0636】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02659384においてのように、ベバシズマブ（例えば、卵巣癌（例えば、卵巣新生物）の処置において）と併せて投与され得る。

【0637】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT01688206においてのように、バヌシズマブ（RO5520985としても知られている）（例えば、局所進行性及び／または転移性固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0638】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02367781においてのように、カルボプラチン及びnab-パクリタキセル（例えば、肺癌（例えば、非扁平上皮NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0639】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT01984242においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）としても知られている）（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0640】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL328

50

0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT01988896においてのように、コビメチニブ（GDC-0973としても知られている）（例えば、局所進行性または転移性固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

【0641】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02323191においてのように、RO5509554（例えば、局所進行性固形腫瘍（例えば、局所進行性及び／または転移性トリプルネガティブ乳癌、卵巣癌、膀胱癌、胃癌、または軟部組織肉腫）の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0642】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02543645においてのように、バルリルマブ（例えば、進行性癌（例えば、黒色腫、RCC、トリプルネガティブ乳癌、膀胱癌、頭頸部癌、または非小細胞肺癌）の処置において）と併せて投与され得る。

【0643】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02788279においてのように、コビメチニブ（例えば、結腸直腸癌の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0644】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02788279においてのように、コビメチニブ（例えば、結腸直腸癌の処置において）と併せて投与され得る。

30

【0645】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02715531においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））としても知られている）（例えば、固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

【0646】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02715531においてのように、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））としても知られている）、ロイコボリン、オキサリプラチン、及び任意でカペシタビン（例えば、固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

40

【0647】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）は、臨床試験NCT02715531においてのように、nab-パクリタキセル及びゲムシタビン（例えば、固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

【0648】

50

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02715531においてのように、オキサリプラチン、ロイコボリン、5-フルオロウラシル（5-FU）、オキサリプラチン、及びシスプラチン（例えば、固形腫瘍の処置において）と併せて投与され得る。

【0649】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02367794においてのように、nab-パクリタキセル及びカルボプラチン（例えば、肺癌（例えば、扁平上皮NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

10

【0650】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02367794においてのように、パクリタキセル及びカルボプラチン（例えば、肺癌（例えば、扁平上皮NSCLC）の処置において）と併せて投与され得る。

【0651】

いくつかの事例において、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））は、臨床試験NCT02655822においてのように、CPI-444（例えば、進行性癌（例えば、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞癌、トリプルネガティブ乳癌、マイクロサテライト不安定性（MSI）を伴う結腸直腸癌、及び膀胱癌）の処置において）と併せて投与され得る。

20

【0652】

I V. 薬学的組成物及び製剤

本明細書に記載の薬学的組成物及び製剤は、所望の純度を有する活性成分（複数可）（例えば、抗PD-L1抗体（MPDL3280A）を1つ以上の任意の薬学的に許容される担体（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）と混合することにより、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製され得る。薬学的に許容される担体は、一般に、用いられる投薬量及び濃度ではレシピエントに非毒性であり、それらとしては、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化物質；防腐剤（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、もしくはベンジルアルコール；メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び／またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。本明細書における例示的な薬学的に許容される担体は、可溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（sHASEGP）、例えば、rHuPH20（HYLENEX（登録商標）；Baxter International

30

40

50

nal, Inc.) などのヒト可溶性 PH-20 ヒアルロニダーゼ糖タンパク質などの存在性薬物分散剤をさらに含む。rHuPH20 を含む、ある特定の例示的な sHASEGP 及び使用方法は、米国特許公開第 2005/0260186 号及び同第 2006/0104968 号に記載されている。一態様において、sHASEGP は、コンドロイチナーゼなどの 1 つ以上の追加のグリコサミノグリカナーゼと組み合わせられる。上記の薬学的組成物または製剤のうちのいずれも、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））の代わりに、またはそれに追加して、本明細書に記載の免疫複合体を含み得ることが理解される。

10

【0653】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第 6,267,958 号に記載されている。水性抗体製剤には、米国特許第 6,171,586 号及び国際公開第 WO2006/044908 号に記載されるものが含まれ、後者の製剤にはヒスチジン-酢酸緩衝液が含まれる。

【0654】

本明細書の組成物及び製剤は、処置されている特定の適応症に対して必要に応じて 1 つを超える活性成分、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有する活性成分も含有し得る。例えば、追加の治療剤（例えば、化学療法剤、細胞傷害性剤、成長阻害剤、及び／または抗ホルモン剤、例えば、本明細書において上記で言及されたもの）をさらに提供することが望ましくあり得る。かかる活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせられて好適に存在する。

20

【0655】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技術によって、もしくは界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルにより、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、及びナノカプセル）内、またはマクロ乳濁液中にも取り込まれ得る。かかる技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) において開示されている。

30

【0656】

徐放性調製物が調製され得る。持続放出調製物の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、これらのマトリックスは、成形物品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。インビボ投与に使用される製剤は一般に、滅菌される。滅菌状態は、例えば、滅菌濾過膜を通じた濾過によって、容易に達成することができ得る。

【0657】

V. 製品及びキット

本発明の別の態様において、個体の処置、予防、及び／または診断に有用な材料を含む、製品またはキットが提供される。

40

【0658】

いくつかの事例において、かかる製品またはキットは、PD-L1 軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-L1 抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、または PD-1 結合アンタゴニスト（例えば、抗 PD-1 抗体））から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するために使用できる。かかる製品またはキットは、（a）個体からの試料中の PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及び PD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及び IFNG；PD-L1

50

、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の組み合わせのうちのいずれか1つ）からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルを決定するための試薬と、（b）試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための説明書と、を含む。

10

【0659】

例えば、いくつかの事例において、製品またはキットは、（a）個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルを決定するための試薬と、（b）試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための説明書と、を含む。いくつかの事例において、製品またはキットは、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルを決定するための試薬と、（b）試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための説明書と、を含む。いくつかの事例において、製品またはキットは、（a）個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルを決定するための試薬と、（b）試薬を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））、またはPD-1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体））を含む処置から利益を受け得るがん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を特定するための説明書と、を含む。

20

30

【0660】

いくつかの事例において、かかる製品またはキットは、がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体を処置するためのPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む。いくつかの事例において、製品またはキットは、（a）PD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））と、（b）がん（例えば、肺癌（例えば、NSCLC）、膀胱癌（例えば、UBC）、腎臓癌（例えば、RCC）、または乳癌（例えば、TNBC））を有する個体に対してPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を投与するための説明書を含む添付文書と、を含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、またはそれらの組み合わせ（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG；PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A；PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1、または表1～4に列挙される遺伝子の

40

50

組み合わせのうちのいずれか1つ) からなる群から選択される1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全ての遺伝子の免疫スコア発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、またはPD-1のうちの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または6つ全てが参照免疫スコア発現レベルを上回る。

【0661】

例えば、いくつかの事例において、製品またはキットは、(a) PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))と、(b) がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体に対してPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))を投与するための説明書を含む添付文書と、を含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つ全てが参照免疫スコア発現レベルを上回る。いくつかの事例において、製品またはキットは、(a) PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))と、(b) がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体に対してPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))を投与するための説明書を含む添付文書と、を含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または4つ全てが参照免疫スコア発現レベルを上回る。いくつかの事例において、製品またはキットは、(a) PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))、またはPD-1結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-1抗体))と、(b) がん(例えば、肺癌(例えば、NSCLC)、膀胱癌(例えば、UBC)、腎臓癌(例えば、RCC)、または乳癌(例えば、TNBC))を有する個体に対してPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、PD-L1結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ(MPD L 3 2 8 0 A))を投与するための説明書を含む添付文書と、を含み、処置の前に、個体からの試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが決定されており、かつ試料中のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または5つ全てが参照免疫スコア発現レベルを上回る。

【0662】

記載される任意の製品またはキットは、厳重な管理下で、バイアル、管などの1つ以上の容器手段を受容するように区分化された担体手段を含み得、容器手段のそれぞれは、この方法において用いられる別個の要素のうちの1つを含む。この製品またはキットが核酸ハイブリダイゼーションを利用して標的核酸を検出する場合、このキットは、標的核酸配列の増幅のためのヌクレオチド(複数可)を含む容器、及び/または酵素、蛍光、もしくは放射性同位元素標識などのレポーター手段を備える容器も有し得る。

【0663】

いくつかの事例において、この製品またはキットは、上述の容器と、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、及び使用説明書と共に添付文書を含む、商業的観点及びユー

ザの観点から望ましい材料を含む1つ以上の他の容器とを含む。ラベルは、組成物が特定の用途に使用されることを示すために容器上に提示される場合があり、上記のものなどのインビボ使用またはインビトロ使用のいずれかに関する指示も示す場合がある。例えば、この製品またはキットは、注射用静菌水（B W F I）、リン酸干渉食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液などの薬学的に許容される希釈緩衝液を含む容器をさらに含む得る。

【0664】

本明細書に記載される製品またはキットは、多数の実施形態を有し得る。一事例において、この製品またはキットは、容器と、該容器上のラベルと、該容器内に収容された組成物と、を含み、組成物は、厳しい条件下で、本明細書に列挙される遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、またはPD-1）の相補体に対してハイブリダイズする1つ以上のポリヌクレオチドを含み、当該容器上のラベルは、組成物を使用して、試料中の本明細書に列挙される遺伝子（PD-L1、CXCL9、IFNG、GZMB、CD8A、またはPD-1）の存在を評価し得ることを示しており、キットは、特定試料タイプにおける遺伝子RNAまたはDNAの存在を評価するために、ポリヌクレオチド（複数可）を使用するための説明書を含む。

10

【0665】

オリゴヌクレオチド系の製品またはキットの場合、製品またはキットは、例えば、（1）オリゴヌクレオチド、例えば、タンパク質をコードする核酸配列にハイブリダイズする、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチド、または（2）核酸分子を増幅させるために有用な一対のプライマーを含むことができる。製品またはキットは、例えば、緩衝剤、防腐剤、またはタンパク質安定化剤をさらに含むことができる。製品またはキットは、検出可能な標識（例えば、酵素または基質）を検出するのに必要な構成要素をさらに含むことができる。製品またはキットは、アッセイされ、試験試料と比較され得る、対照試料、または一連の対照試料をさらに含むことができる。製品またはキットの各構成要素は、個別の容器内に封入され得、様々な容器の全ては、キットを使用して行われたアッセイの結果の解釈のための説明書と共に単一のパッケージ内であり得る。

20

【実施例】

【0666】

以下は、本発明の方法の実施例である。上述の概要を考慮すると、様々な他の実施形態が実施され得ることが理解される。

30

【0667】

実施例1.（i）PD-L1、CXCL9、及びIFNG、または（ii）PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルと、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対する非小細胞肺癌（NSCLC）を有する患者の臨床反応との関連

RNA系の分子アッセイが使用され、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対する臨床反応と、第III相臨床試験に登録された非小細胞肺癌（NSCLC）を有する患者における、（i）PD-L1、CXCL9、及びIFNG、または（ii）PD-L1、IFNG、GZMB、CD8Aの免疫スコア発現レベルとの間の関連を評価し、ここで、アテゾリズマブは、単独治療として投与された。

40

【0668】

研究デザイン

OAK（臨床試験番号：NCT02008227）患者集団は、753人の患者から構成される、（i）PD-L1、CXCL9、及びIFNG、ならびに（ii）PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルで評価される。患者は、局所進行性もしくは転移性（例えば、III期、IV期、または再発）NSCLC；局所進行性、切除不能／手術不能、もしくは転移性NSCLCのためのプラチナを含むレジメンを用いた処置中もしくは処置後の疾患進行、またはプラチナ系のアジュバント／ネオアジュバントレジメンを用いた処置の6ヶ月以内の疾患の再発；RECIST v1.1によって定義

50

されている測定可能な疾患；及び0もしくは1のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータスを有する場合に、OAK治験への登録に適格であるとされた。参加者は、アテゾリズマブを3週毎に1200mgの服用量で静脈内へ、またはドセタキセルを3週毎に75mg/平方メートル(mg/m²))で静脈内へのどちらかを受けるように無作為化された。参加者が臨床的利益を経験していた限り、すなわち、許容できない毒性または疾患の進行に起因する症状の悪化がない限り、アテゾリズマブを用いた処置を継続することができたであろう。

【0669】

PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現、ならびにMPDL3280Aの有効性の分析

PD-L1、CXCL9、及びIFNG遺伝子発現状態が、アテゾリズマブ(MPDL3280A)処置に対する患者の反応と関連していたかを評価するために、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコアの発現レベルは、処置前である各患者から取得されたホルマリン固定及びパラフィン包埋(FFPE)の腫瘍試料において評価された。RNAは、FFPE腫瘍切片から単離され、PCR系の方法論を使用してPD-L1、CXCL9、及びIFNG遺伝子発現が測定された。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの各サイクル閾値(Ct)として表される発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子(例えば、TMM55B)の発現レベルに対して正規化された。正規化された発現値のdCtは、次に、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの単一の数値平均化dCt値を取得するために平均されたPD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれのdCt(標的遺伝子)=Ct(対照遺伝子)-Ct(標的遺伝子)である。

【0670】

患者から取得された腫瘍標本は、集団の一定のパーセンタイル(例えば、25.5番目のパーセンタイル、50.2番目のパーセンタイル、70.3番目のパーセンタイル、及び75.3番目のパーセンタイル)のカットオフ値に対するPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに基づいて、異なる高または低発現レベルのサブグループに分類された。25.5番目のパーセンタイルのカットオフ値は、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの25.5%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。50.2番目のパーセンタイルのカットオフは、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの50.2%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。70.3番目のパーセンタイルのカットオフは、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの70.3%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。75.3番目のパーセンタイルのカットオフは、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの75.3%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。

【0671】

OAK治験のアテゾリズマブ及びドセタキセルアームの有効性の結果は、各パーセンタイルのカットオフの高発現レベル、及び低発現レベルのサブグループで比較された。高発現レベルは、各パーセンタイルのカットオフを上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとして定義された。低発現レベルは、各パーセンタイルのカットオフを下回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとして定義された。パーセンタイルのカットオフにわたるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、表6において表される。

表6：OAK治験におけるパーセンタイルのカットオフにわたるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコアの発現レベル

10

20

30

40

集団	発現レベルのカットオフ			
	25.5%	50.2%	70.3%	75.3%
OAK	-3.2	-1.9	-1.03	-0.8

【0672】

OAK治験からの全生存期間（OS）、及び無増悪生存期間（PFS）のエンドポイントは、本明細書で定義されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルのカットオフ（例えば、25.5番目、50.2番目、70.3番目、または75.3番目の発現レベルのパーセンタイルのカットオフ）に対して評価された。分析は、無作為化されたOAK治験において、NSCLCを有する患者でのドセタキセルを用いた処置と比較して、アテゾリズマブを用いた処置の有効性が改善されたことを伴うPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの関連をさす傾向を示す（図1～4）。PFS及びOSの利益が増加する傾度が、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルの増加と共に観察された（図1～4）。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルとOAK患者集団における有効性のエンドポイントとの関連の概要が、表7において表される。

表7：PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルとOAK治験における有効性のエンドポイントとの関連の概要

発現レベルのパーセンタイル	PFS HR (95% CI) ^a	OS HR (95% CI) ^a
≥25.5%	0.91 (0.76, 1.09)	0.67 (0.54, 0.83)
≥50.2%	0.73 (0.58, 0.91)	0.59 (0.46, 0.76)
≥70.3%	0.69 (0.52, 0.91)	0.58 (0.42, 0.81)
≥75.3%	0.66 (0.48, 0.91)	0.6 (0.42, 0.87)
BEP (n=379対374) ^b	0.94 (0.81, 1.1)	0.71 (0.59, 0.85)
BEPは、バイオマーカー評価可能な集団。 ^a 各発現レベルのパーセンタイルのカットオフでのアテゾリズマブ対ドセタキセルの未調整及び層別化されていないHR。 ^b アテゾリズマブ対ドセタキセル処置アームの患者の数。		

【0673】

あわせて、これらのデータは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。したがって、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNGの免疫スコア発現レベル）の評価は、例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置からPFSの利益、及びOSの利益を得るがん（例えば、NSCLC）を有する患者を特定するために使用できる。

【0674】

PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現、ならびにMPDL3280Aの有効性の分析

PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A遺伝子発現状態が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）処置に対する患者の反応と関連していたかを評価するために、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの遺伝子発現レベルは、処置前であるFFPE腫瘍切片において評価され、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの遺伝子

発現は、PCR系の方法論を使用して測定された。PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの各サイクル閾値（Ct）として表される発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子（例えば、TMEM55B）の発現レベルに対して正規化された。正規化された発現値のdCtは、次に、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの集約発現レベルの単一の数値平均化dCt値を取得するために平均されたPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8AのそれぞれのdCt（標的遺伝子）= Ct（対照遺伝子）- Ct（標的遺伝子）である。

【0675】

患者から取得された腫瘍標本は、集団の一定のパーセンタイル（例えば、25.4番目のパーセンタイル、50.2番目のパーセンタイル、70.1番目のパーセンタイル、75番目のパーセンタイル）のカットオフ値に対するPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルに基づいて、異なる高または低発現レベルのサブグループに分類された。25.4番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの全ての免疫スコア発現レベルの25.4%以上のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルによって定義された。50.2番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの全ての免疫スコア発現レベルの50.2%以上のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルによって定義された。70.1番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの全ての免疫スコア発現レベルの70.1%以上のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルによって定義された。75番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの全ての免疫スコア発現レベルの75%以上のPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルによって定義された。

【0676】

OAK治験のアテゾリズマブ及びドセタキセルアームの有効性の結果は、各パーセンタイルのカットオフの高発現レベル、及び低発現レベルのサブグループで比較された。高発現レベルは、各パーセンタイルのカットオフを上回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルとして定義された。低発現レベルは、各パーセンタイルのカットオフを下回るPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルとして定義された。パーセンタイルのカットオフにわたるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、表8において表される。

表8：OAK治験におけるパーセンタイルのカットオフにわたるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコアの発現レベル

集団	発現レベルのカットオフ			
	25.4%	50.2%	70.1%	75%
OAK	-2.48	-1.32	-0.7	-0.48

【0677】

OAK治験からのOS、及びPFSのエンドポイントは、本明細書で定義されるPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルのカットオフ（例えば、25.4番目、50.2番目、70.1番目、及び75番目の発現レベルのパーセンタイルのカットオフ）に対して評価された。分析は、無作為化されたOAK治験において、NSCLCを有する患者でのドセタキセルを用いた処置と比較して、アテゾリズマブを用いた処置の有効性が改善されたことを伴うPD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルの関連をさす傾向を示す（図5及び6）。PFS及びOSの利益が増加する傾度が、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルの増加と共に観察された（図5及び6）。PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルとOAK患者集団における有効性のエンドポイントとの関連の概要が、表9において表さ

れる。

表 9：PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベルとOAK試験における有効性のエンドポイントとの関連の概要

発現レベルのパーセンタイル	PFS HR (95% CI) ^a	OS HR (95% CI) ^a
≥25.4%	0.9(0.75、1.07)	0.64(0.52、0.78)
≥50.2%	0.76(0.61、0.95)	0.63(0.49、0.81)
≥70.3%	0.7(0.53、0.94)	0.6(0.43、0.84)
≥75.3%	0.68(0.5、0.94)	0.58(0.4、0.84)
BEP(n=379対374) ^b	0.94(0.81、1.1)	0.71(0.59、0.85)
BEPは、バイオマーカー評価可能な集団。 ^a 各発現レベルのパーセンタイルのカットオフでのアテゾリズマブ対ドセタキセルの未調整及び層別化されていないHR。 ^b アテゾリズマブ対ドセタキセル処置アームの患者の数。		

10

【0678】

あわせて、これらのデータは、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。したがって、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの発現レベル（例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8Aの免疫スコア発現レベル）の評価は、例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置からPFSの利益、及びOSの利益を得るがん（例えば、NSCLC）を有する患者を特定するために使用できる。

20

【0679】

5つの遺伝子、及び6つの遺伝子の免疫スコア発現レベルの分析

30

上記の方法論は、OAK試験の患者における5つの遺伝子（例えば、CD8A、GZMB、PD-L1、IFNG、及びCXCL9）、または6つの遺伝子（例えば、CD8A、GZMB、PD-L1、IFNG、CXCL9、及びPD-1）の発現レベルを評価するためにも使用された。3つの遺伝子（例えば、PD-L1、CXCL9、及びIFNG）及び4つの遺伝子（例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、及びCD8A）に基づく、免疫スコア発現レベルの分析と一貫して、5つの遺伝子及び6つの遺伝子分析は、OAK試験において、NSCLCを有する患者でのドセタキセルを用いた処置と比較して、アテゾリズマブを用いた処置の有効性が改善された（i）CD8A、GZMB、PD-L1、IFNG、及びCXCL9、または（ii）CD8A、GZMB、PD-L1、IFNG、CXCL9、及びPD-1の免疫スコア発現レベル間の関連を示す（図7）。PFS及びOSの利益が増加する傾度が、（i）CD8A、GZMB、PD-L1、IFNG、及びCXCL9、または（ii）CD8A、GZMB、PD-L1、IFNG、CXCL9、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの増加（すなわち、保有率の減少を伴うスコア）と共に観察された（図7）。あわせて、これらのデータは、5つの遺伝子または6つ全ての遺伝子を含む、バイオマーカーの組み合わせの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。

40

【0680】

実施例2. PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルと、アテゾリズマブ（

50

MPDL3280A)を用いた処置に対するNSCLCを有する患者の臨床反応との関連RNA系の分子アッセイが使用され、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ(MPDL3280A)を用いた処置に対する臨床反応と、第II相臨床治験に登録されたNSCLCを有する患者におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルとの間の関連を評価し、ここで、アテゾリズマブは単独治療として投与された。

【0681】

研究デザイン

POPULAR(臨床治験番号:NCT01903993)患者集団は、215人の患者から構成される、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルで評価される。患者は、局所進行性もしくは転移性(例えば、IIIB期、IV期、または再発)NSCLC;局所進行性、切除不能/手術不能、もしくは転移性NSCLCのためのプラチナを含むレジメンを用いた処置中もしくは処置後の疾患進行、またはプラチナ系のアジュバント/ネオアジュバントレジメンを用いた処置の6ヶ月以内の疾患の再発;RECIST v1.1によって定義されている測定可能な疾患;及び0もしくは1のECOGのパフォーマンスステータスを有する場合に、POPULAR研究への登録に適格であるとされた。参加者は、アテゾリズマブを3週毎に1200mgの服用量で静脈内へ、またはドセタキセルを3週毎に75mg/平方メートル(mg/m²))で静脈内へのどちらかを受けるように無作為化された。参加者が臨床的利益を経験していた限り、すなわち、許容できない毒性または疾患の進行に起因する症状の悪化がない限り、アテゾリズマブを用いた処置を継続することができたであろう。

【0682】

PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現、ならびにMPDL3280Aの有効性の分析

PD-L1、CXCL9、及びIFNG遺伝子発現状態が、アテゾリズマブ(MPDL3280A)処置に対する患者の反応と関連していたかを評価するために、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの遺伝子発現レベルは、処置前である各患者から取得されたFFPEの腫瘍試料において評価された。RNAは、FFPE腫瘍切片から単離され、PCR系の方法論(Fluidigm)を使用してPD-L1、CXCL9、及びIFNG遺伝子発現が測定された。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの各サイクル閾値(Ct)として表される発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子(例えば、TMM55B)の発現レベルに対して正規化された。正規化された発現値のdCtは、次に、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの集約発現レベルの単一の数値平均化dCt値を取得するために平均されたPD-L1、CXCL9、及びIFNGのそれぞれのdCt(標的遺伝子)=Ct(対照遺伝子)-Ct(標的遺伝子)である。

【0683】

患者から取得された腫瘍標本は、集団の一定のパーセンタイル(25番目のパーセンタイル、50番目のパーセンタイル、または75番目のパーセンタイル)のカットオフ値に対するPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに基づいて、異なる高または低発現レベルのサブグループに分類された。25番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの25%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。50番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの50%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。75番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの75%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。

【0684】

アテゾリズマブ及びドセタキセルアームの有効性の結果は、各パーセンタイルのカットオフの高発現レベル、及び低発現レベルのサブグループで比較された。高発現レベルは、

各パーセントイルのカットオフを上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとして定義された。低発現レベルは、各パーセントイルのカットオフを下回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとして定義された。パーセントイルのカットオフにわたるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、表10において表される。

表10：POPLAR治験におけるパーセントイルのカットオフにわたるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコアの発現レベル

集団	発現レベルのカットオフ		
	25%	50%	75%
POPLAR	-1.43	-0.33	-0.94

10

【0685】

POPLAR臨床治験からのOS、PFS、及びORRのエンドポイントは、本明細書で定義されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルのカットオフ（例えば、25%、50%、及び75%の発現レベルの四分位数）に対して評価された。分析は、無作為化されたPOPLAR研究において、NSCLCを有する患者でのドセタキセルを含む処置と比較して、アテゾリズマブを含む処置の有効性が改善されたことを伴うPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの関連をさす傾向を示す（図7A～7B、8A～8B、及び9）。各パーセントイルのカットオフでのより高い客観的奏効率（ORR）は、低い発現レベルのサブグループと比較して、高い発現レベルのサブグループにおいて観察された（表11）。PFS及びOSの利益が増加する傾度が、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルの増加と共に観察された（図7A～7B、8A～8B、及び9）。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルとPOPLAR患者集団における有効性のエンドポイントとの関連の概要が、表11において表される。より高いORRは、アテゾリズマブを用いて処置された患者におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの増加と関連していた一方で、ドセタキセルで処置された患者は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルの増加に伴うORRの改善を経験しなかった。

20

表11：PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルとPOPLAR治験における有効性のエンドポイントとの関連の概要

30

発現レベルのパーセンタイル	PFS HR(95% CI) ^a	OS HR(95% CI) ^a	ORR (アテゾリズマブ対ドセタキセル)
≥25%	0.87(0.63、1.21)	0.67(0.46、0.97)	14%対13%
≥50%(中央値)	0.68(0.45、1.02)	0.59(0.38、0.93)	18%対15%
≥75%	0.61(0.35、1.08)	0.55(0.29、1.03)	24%対13%
BEP(n=113対112) ^b	0.92(0.7、1.22)	0.69(0.5、0.95)	32%対8%
ITT(n=144対143) ^b	0.92(0.71、1.20)	0.69(0.49、0.98)	15%対15%
BEPは、バイオマーカー評価可能な集団。 ^a 各発現レベルのパーセンタイルのカットオフでのアテゾリズマブ対ドセタキセルの未調整及び層別化されていないHR。			

10

20

【0686】

あわせて、これらのデータは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。したがって、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNGの免疫スコア発現レベル）の評価は、例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置からPFS、及びOSの利益を得るがん（例えば、NSCLC）を有する患者を特定するために使用できる。

30

【0687】

実施例3. PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルと、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対するUBCを有する患者の臨床反応との関連

RNA系の分子アッセイが使用され、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対する臨床反応と、第II相臨床試験（IMvigor210試験）に登録された尿路上皮膀胱癌（UBC）を有する患者におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルとの間の関連を評価し、ここで、アテゾリズマブは単独治療として投与された。

【0688】

研究デザイン

第II相IMvigor210試験（臨床試験番号：NCT02108652）のコホート2である、進行性UBCを有する患者からの処置前の腫瘍標本が、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルについて評価された。患者は、組織学的または細胞学的に、局所進行性もしくは転移性の移行上皮癌、または尿路上皮（例えば、腎盂、尿管、膀胱、または尿道）；以前のプラチナ系の化学治療レジメン中または後の疾患進行；0または1のECOGのパフォーマンスステータス；12週間以上の平均寿命；RECIST v1.1で定義されている測定可能な疾患、ならびに十分な血液学的及び終末器官の機能が記録されている場合に、IMvigor210試験のコホート2への登録に適格であるとされた。この単一アームの研究では、全ての参加者は、アテゾリズマブを21日周期の第1日目に、1200mgの服用量で静脈内へ3週毎に受けた。試験のコホート2にお

40

50

ける参加者の処置は、参加者が臨床的利益を経験している限り、すなわち管理不可能な毒性がない限り継続できたであろう。

【0689】

PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現、ならびにMPDL3280Aの有効性の分析

PD-L1、CXCL9、及びIFNG遺伝子発現状態が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対する患者の反応と関連していたかを評価するために、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの遺伝子発現レベルは、処置前である各患者から取得されたFFPEの腫瘍試料において評価された。RNAは、FFPE腫瘍切片から単離され、RNAシーケンシング（RNA-seq）を使用してPD-L1、CXCL9、及びIFNGの遺伝子発現が測定、及び正規化された。

10

【0690】

患者から取得された腫瘍標本は、集団の一定のパーセンタイル（66番目のパーセンタイル）のカットオフ値に対するPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに基づいて、異なる高または低発現レベルのサブグループに分類された。66番目のパーセンタイルのカットオフ値は、分析された集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの66%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。

【0691】

IMvigor210治験の単一のアテゾリズマブアームの有効性の結果は、高発現レベル、及び低発現レベルのサブグループで比較された。高発現レベルは、66番目のパーセンタイルのカットオフを上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとして定義された。低発現レベルは、66番目のパーセンタイルのカットオフを下回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとして定義された。

20

【0692】

IMvigor210治験からの患者のOSは、本明細書で定義されるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルのカットオフ（例えば、66番目のパーセンタイルのカットオフ）に対して評価された。図10において示す全生存期間（OS）のカプラン・マイヤー曲線に示すように、この分析では、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルと、IMvigor210治験のコホート2における、UBCを有する患者でのアテゾリズマブを用いた処置の有益性の改善との関連を示す。増加したOSの有益性（OS HR（95%CI）=0.66（0.46-0.93））は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの正規化された発現レベルが低い（すなわち、66%パーセンタイルのカットオフを下回る）患者と比較して、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが高い（すなわち、66%パーセンタイルのカットオフを上回る）患者において観察された（図10）。

30

【0693】

あわせて、このデータは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。したがって、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベル（例えば、PD-L1、CXCL9、IFNGの免疫スコア発現レベル）の評価は、例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置からOSの利益を得るがん（例えば、UBC）を有する患者を特定するために使用できる。

40

【0694】

実施例4. PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルと、MPDL3280A及びベバシズマブを用いた処置に対する腎細胞癌（RCC）を有する患者の臨床反応との関連

50

R N A系の分子アッセイが使用され、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対する臨床反応と、第II相臨床試験（IMmotion150試験）に登録された腎細胞癌（RCC）を有する患者におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルとの間の関連を評価し、ここで、アテゾリズマブは、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標））と組み合わせて投与された。

【0695】

研究デザイン

患者は、アジュバントを生かした処置を含む任意の全身剤で以前に処置されていない明細胞組織学の成分及び／または肉腫様組織学の成分を伴う切除不能な進行性もしくは転移性RCC；RECIST v1.1で定義されている測定可能な疾患；70以上のKarnofskyのパフォーマンススコア；ならびに十分な血液学的及び終末器官の機能を有する場合に、IMmotion150試験（臨床試験番号：NCT01984242）への登録に適格であるとされた。参加者は、（i）アテゾリズマブ及びベバシズマブを各6週周期の第1日目、及び第22日目に、15mg/kgの服用量で静脈内へ3週毎に；（ii）アテゾリズマブを各6週周期の第1日目、及び第22日目に、1200mgの服用量で静脈内へ3週毎に；または（iii）スニチニブを各6週周期の第1日目～28日目に1日1回、50mgの服用量を経口で受けるように無作為化された。参加者が臨床的利益を経験していた限り、すなわち、許容できない毒性または疾患の進行に起因する症状の悪化がない限り、研究の各アームにおける処置を継続することができたであろう。

【0696】

PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現、ならびにMPDL3280Aの有効性の分析

PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1遺伝子発現状態が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対する患者の反応と関連していたかを評価するために、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の遺伝子発現レベルは、処置前である各患者から取得されたFFPEの腫瘍試料において評価された。RNAは、FFPE腫瘍切片から単離され、RNAシーケンシング（RNA-seq）を使用してPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の遺伝子発現が測定、及び正規化された。

【0697】

患者から取得された腫瘍標本は、集団の一定のパーセンタイル（50番目のパーセンタイル）のカットオフ値に対するPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルに基づいて、異なる高または低発現レベルのサブグループに分類された。50番目のパーセンタイルは、分析された集団におけるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の全ての免疫スコア発現レベルの50%以上のPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルによって定義された。

【0698】

IMmotion150試験のアテゾリズマブとベバシズマブとの併用アーム、及びスニチニブアームの有効性の結果は、高発現レベル、及び低発現レベルのサブグループで比較された。高発現レベルは、50番目のパーセンタイルのカットオフを上回るPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルとして定義された。低発現レベルは、50番目のパーセンタイルのカットオフを下回るPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルとして定義された。

【0699】

IMmotion150試験からの患者のPFSは、本明細書で定義されるPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベルのカットオフ（すなわち、50番目のパーセンタイルのカットオフ）に対して評価された。分析は、無作為化されたIMmotion150試験において、RCCを有する患者でのスニチニブを用いた処置

と比較して、アテゾリズマブ及びペバシズマブを用いた処置の有効性が改善されたことを伴うPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルの関連をさす傾向を示す（図11）。増加したPFSの有益性（PFS HR（95%CI）=0.54（0.33-0.9））は、50%パーセンタイルのカットオフと比較してPD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが高い患者において観察された（図11）。

【0700】

このデータは、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。したがって、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の発現レベル（例えば、PD-L1、IFNG、GZMB、CD8A、及びPD-1の免疫スコア発現レベル）の評価は、例えば、PD-L1結合アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A））を含む処置からPFSの利益を得るがん（例えば、RCC）を有する患者を特定するために使用できる。

【0701】

実施例5. PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルと、アテゾリズマブ（MPDL3280A）を用いた処置に対するトリプルネガティブ乳癌（TNBC）を有する患者の臨床反応との関連

RNAシーケンシング（RNA-seq）が使用され、第I相臨床試験に登録されたトリプルネガティブ乳癌（TNBC）を有する患者におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルを評価し、ここで、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ（MPDL3280A）は、単独治療として投与された

【0702】

第I相PCD4989g試験（臨床試験番号：NCT01375842）における、TNBCを有する患者からの処置前の腫瘍標本が、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルについて評価された。RNAは、腫瘍標本から単離され、RNA-seqを使用してPD-L1、CXCL9、及びIFNGの遺伝子発現が測定された。

【0703】

患者から取得された腫瘍標本は、カットオフ値に対するPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルに基づいて、高または低発現レベルのサブグループに分類された。カットオフ値は、分析された（すなわち、50番目のパーセンタイルのカットオフ）集団におけるPD-L1、CXCL9、及びIFNGの全ての免疫スコア発現レベルの50%以上のPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。高発現レベルのサブグループは、50番目のパーセンタイルのカットオフを上回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。低発現レベルのサブグループは、50番目のパーセンタイルのカットオフを下回るPD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルによって定義された。

【0704】

図12において全生存期間（OS）のカプラン・マイヤー曲線に示すように、この分析では、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルと、PCD4989gにおける、TNBCを有する患者でのアテゾリズマブを用いた処置の有効性の改善との関連を示す。増加したOSの有益性（OS HR（95%CI）=0.55（0.33-0.93））は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの正規化された発現レベルが低い（すなわち、50番目のパーセンタイルのカットオフを下回る）患者と比較して、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが高い（すなわち、50番目のパーセンタイルのカットオフを上回る）患者において観察された（図12）。さらに、図13の箱ひげ図に示すように、分析は、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルとORRの利益性（例えば、完全奏効または部分奏効（CR/PR）

、不変 (SD)、または疾患の進行 (PD)) の増加との関連が、PD-L1、CXCL9、及びIFNGのより高い免疫スコア発現レベルと相関されたことを示している。

【0705】

あわせて、このデータは、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの免疫スコア発現レベルが、PD-L1結合アンタゴニスト (例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) を含む処置の治療の有効性を予測する、予測バイオマーカーとして機能できることを示す。したがって、PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベル (例えば、PD-L1、CXCL9、IFNGの免疫スコア発現レベル) の評価は、例えば、PD-L1結合アンタゴニスト (例えば、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ (MPDL3280A)) を含む処置からOS及び／またはORRの利益を得るがん (例えば、TNBC) を有する患者を特定するために使用できる。

10

【0706】

実施例6. PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルと、アテゾリズマブ (MPDL3280A) を含む併用治療を用いた処置に対するNSCLCを有する患者の臨床反応との関連

第III相IMpower150試験 (臨床試験番号NCT02366143) は、ペバシズマブ及び化学治療レジメンにアテゾリズマブを追加することで臨床的な利益が提供されるか、さらにアテゾリズマブが、ペバシズマブ及び化学治療レジメンにおいてペバシズマブを置き換えることができるかに応答するために設計された。

20

【0707】

方法

患者

患者は、化学治療を受けておらず、非扁平上皮、IV期または再発mNSCLCを有していた。患者はまた、RECIST v1.1で測定可能な疾患、基準ECOGのパフォーマンスステータス0/1、バイオマーカー試験に利用可能な腫瘍組織を有し、ペバシズマブで適格であった。EGFR/ALKのゲノムに改変を有する患者は、 ≥ 1 の承認されたチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に疾患進行／処置不耐性を有した。患者は、未処置の中枢神経系転移、自己免疫疾患を有した、または無作為化の<6週間前に免疫治療／抗CTLA-4治療、もしくは無作為化の<2週間前に全身免疫抑制薬物治療を以前に受けていた場合は除外された。以前の (最新の) アジュバント治療を受けた患者は、最後の処置が無作為化の ≥ 6 ヶ月前であれば適格であった。

30

【0708】

研究デザイン及び処置

IMpower150は、世界的な非盲検の第III相試験である。患者は、アテゾリズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセル (ACP) ; アテゾリズマブ、ペバシズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセル (ABCP) ; またはペバシズマブ、カルボプラチン、及びパクリタキセル (BCP) を受けるために1:1:1に無作為化された。無作為化は、性別、基準での肝転移の存在、及びPD-L1発現によって層別化された。

【0709】

誘導処置は、21日周期で4回または6回 (無作為化前の調査者の裁量で) 投与された。服用量は、1200mgのアテゾリズマブ、15mg/kgのペバシズマブ、200mg/m² (アジア人種には175mg/m²) のパクリタキセル、及び濃度-時間曲線下面積 (AUC) 6mg/mL/分のカルボプラチンであり、全ては周期毎の第1日目に与えられる。誘導後、患者は、管理不能な毒性/RECIST v1.1-疾患の進行まで、アテゾリズマブ/ペバシズマブを継続した。進行後のアテゾリズマブの継続は、臨床的利益の証拠が存在する場合は許可された。アテゾリズマブとのクロスオーバーは許可されない。

40

【0710】

エンドポイント及び評価

共主要エンドポイントは、ITT-WTにおけるOSと同様に、ITT-WT (EGF

50

R／ALKのゲノムに改変のない患者)、ならびにPD-L1、CXCL9、及びIFNGの高い免疫スコア発現レベルを有するITT-WT患者(高い免疫スコア発現レベル(ISEL^高)-WT)におけるPFS(RECIST v1.1)である。PD-L1、CXCL9、及びIFNGの核酸発現レベルは、基準腫瘍組織から単離され、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(Roche Molecular Systems)を使用して測定されたRNAを使用したPDL1、CXCL9、及びIFNGのmRNA発現によって定義された。分析された遺伝子の正規化されて平均されたdCT値を反映する免疫スコア発現レベルは、対照遺伝子と比較した各標的遺伝子の平均発現から由来される。この研究において、以前のデータに基づいて、高い免疫スコア発現レベル(ISEL^高)は、-1.91の予め定義されたカットオフ値以上の免疫スコア発現レベルとして定義され、低い免疫スコア発現レベル(ISEL^低)は、-1.91未満として定義された(Kowanetz et al., J. Thorac. Oncol. 12: S1817-8, 2017)。

10

【0711】

要所となる二次目標には、ITTにおけるPFS及びOS、ITT-WTにおける独立した審査機関(IRF)で評価されたPFS、客観的奏効率(ORR)及び奏効期間(DOR; RECIST v1.1)、ならびに安全性が含まれる。

【0712】

患者は、最初の48週は第1周期目の第1日目から6週毎、それ以降は、9週毎に、RECIST v1.1-疾患の進行、または最初の疾患の進行後にアテゾリズマブを継続した患者の臨床的利益の喪失まで、スクリーニング中に腫瘍の評価を受けた。有害事象(AE)は、NCI-CTCAE v4.0を使用して評価された。

20

【0713】

統計分析

簡潔に、共主要エンドポイントは、BCPレジメンへのアテゾリズマブの追加が有益性を実証しなかった場合に、アテゾリズマブの代わりにベバシマブ(ACP対BCP)を用いた有意なPFSまたはOSの有益性の可能性が低いため、ABCPとBCPとの間で最初に試験された。0.025の片側有意水準での全体の第一種過誤を厳密に制御するために、0.006の片側 α がPFSに(2つの主要な分析集団に対して0.003にさらに分割)、0.019がOSに分配された(ITT-WT)(図14)(Dmitrienko et al., Stat. Med. 32: 1079-111, 2013、及びDmitrienko et al., Stat. Med. 32: 5172-218, 2013)。任意のPFSの比較が統計的に有意である場合、 α はOSの比較のために再利用され得る(Dmitrienko et al., Stat. Med. 32: 1079-111, 2013、及びDmitrienko et al., Stat. Med. 32: 5172-218, 2013)。OSがABCP対BCPで統計的に有意である場合、残りの α は、ACP対BCPの間でPFS対OSを試験するために引き継がれ得、続いて、有意な場合に、EGFR／ALK変異集団を含むITTにおけるPFS及びOSを試験する(図14)(Dmitrienko et al., Stat. Med. 32: 1079-111, 2013、及びDmitrienko et al., Stat. Med. 32: 5172-218, 2013)。

30

40

【0714】

最終的なPFS及びOSの分析は、ABCPとBCPとを組み合わせたITT-WTにおいて

～

516回のPFS、及び507回のOSの事象が生じた際に計画された。暫定的なOSの分析は、最終的なPFSの分析の時点で計画されており、ABCPとBCPとを組み合わせたITT-WT集団において

～

370回のOSの事象が生じ得たことが予想されていた。最終的なPFSの分析でOSの

50

事象が著しく<370回であった場合、その後、0.0001の名目上の両側 α が最初の暫定的なOSの分析に費やされ得る。この場合、ABCP対BCPのOSデータが完全に達した際に、ACP対BCPにおけるPFS及びOSの正式な統計試験が実施され得る。

【0715】

PFS及びOSの処置の比較は、層別化されたログランク検定に基づいており、HRは、層別化されたCox回帰モデルを使用して推定され、Brookmeyer-Crowley方法論を使用して95%CIを算定する。カプラン・マイヤー方法論が使用され、中央値を推定する。

【0716】

予め指定されたサブグループの分析は、Cox比例ハザードモデルから推定された層別化されていないHR、及び中央値のカプラン・マイヤーの推定を使用して、処置効果の一貫性を評価するために実施された。

【0717】

結果

患者

1202人の患者が240のサイト（26か国）に登録され、402人、400人、及び400人の患者がそれぞれACP、ABCP、及びBCPに無作為化された（図15）。ITT-WTは、1040人の患者で構成された（ITTの86.5%；ACPは348人；ABCPは356人；BCPは336人）。免疫スコアの発現レベルは、ITT-WT患者の95.6%において評価可能とされた。ISEL^高-WTは、445人の患者で構成された（ITT-WTの42.8%；ACPは161人；ABCPは155人；BCPは129人）。

【0718】

基準特性は、概してABCPとBCPとの間で安定していた（表12及び13）。EGFR/ALKのゲノムの改変を有するABCPにおける3人の患者（12.0%）、及びBCPにおける4人の患者（12.5%）は、主に、それらのそれぞれの国において承認されたTKI治療が利用できないため、事前にTKI治療が報告されていなかった。

表12. ITT集団の基準特性

10

20

	I T T	
特性	A B C P (N = 4 0 0)	B C P (N = 4 0 0)
年齢－歳		
中央値	6 3	6 3
範囲	3 1 ～ 8 9	3 1 ～ 9 0
年齢群－人数 (%)		
< 6 5 歳	2 1 5 (5 3 . 8)	2 2 6 (5 6 . 5)
6 5 ～ 7 4 歳	1 4 9 (3 7 . 3)	1 3 2 (3 3 . 0)
7 5 ～ 8 4 歳	3 3 (8 . 3)	3 9 (9 . 8)
≥ 8 5 歳	3 (0 . 8)	3 (0 . 8)
性別－人数 (%)		
男性	2 4 0 (6 0 . 0)	2 3 9 (5 9 . 8)
登録時の肝転移－人数 (%)		
存在しない	3 4 7 (8 6 . 8)	3 4 3 (8 5 . 8)
免疫スコア発現レベル－人数 (%) *		
高い	1 6 6 (4 1 . 5)	1 4 8 (3 7 . 0)
低い	2 1 7 (5 4 . 3)	2 3 1 (5 7 . 8)
不明	1 7 (4 . 3)	2 1 (5 . 3)
人種－人数 (%)		
白人	3 2 2 (8 0 . 5)	3 3 5 (8 3 . 8)
アジア人	5 6 (1 4 . 0)	4 6 (1 1 . 5)
黒人	3 (0 . 8)	1 2 (3 . 0)
アメリカインディアンまたはアラスカ原住民	3 (0 . 8)	1 (0 . 3)
多様	3 (0 . 8)	0
不明	1 3 (3 . 3)	6 (1 . 5)
E C O G のパフォーマンスステータス－人数 (%)		
0	1 5 9 (4 0 . 1)	1 7 9 (4 5 . 1)

10

20

30

40

1	2 3 8 (5 9 . 9)	2 1 8 (5 4 . 9)
タバコ使用歴－人数 (%)		
一度もない	8 2 (2 0 . 5)	7 7 (1 9 . 3)
現在	9 0 (2 2 . 5)	9 2 (2 3 . 0)
以前	2 2 8 (5 7 . 0)	2 3 1 (5 7 . 8)
非扁平上皮組織学－人数 (%)		
腺癌	3 7 8 (9 4 . 5)	3 7 7 (9 4 . 3)
他 [†]	1 9 (4 . 8)	1 7 (4 . 3)
不明または評価されていない	3 (0 . 8)	6 (1 . 5)
E G F R 変異状態－人数 (%)		
陽性	3 5 (8 . 8)	4 5 (1 1 . 3)
陰性	3 5 2 (8 8 . 0)	3 4 5 (8 6 . 3)
不明	1 3 (3 . 3)	1 0 (2 . 5)
E M L 4 － A L K 再配列状態－人数 (%)		
陽性	1 3 (3 . 3)	2 1 (5 . 3)
陰性	3 8 3 (9 5 . 8)	3 7 5 (9 3 . 8)
不明	4 (1 . 0)	4 (1 . 0)
K R A S 変異状態－人数 (%)		
陽性	4 7 (1 1 . 8)	3 8 (9 . 5)
陰性	5 9 (1 4 . 8)	7 7 (1 9 . 3)
不明	2 9 4 (7 3 . 5)	2 8 5 (7 1 . 3)

*－1. 91のISELのカットオフが使用された。

[†]その他には、神経内分泌機能、腺扁平上皮、細気管支肺胞癌、大細胞、肉腫様、及び未分化を伴う腺癌が含まれる。

A B C P は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ＋カルボプラチン＋パクリタキセルを示し；B C P は、ベバシズマブ＋カルボプラチン＋パクリタキセル；E C O G は、E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p；I C は、腫瘍浸潤性免疫細胞；I T T は、治療企図；P D－L 1 は、プログラム死リガンド1；T C は、腫瘍細胞；W T は、野生型である。

表 1 3 . 主要な分析集団の基準特性

10

20

30

40

	I T T - W T		I S E L ^高 - W T	
特性	ABCP (n=356)	BCP (n=336)	ABCP (n=155)	BCP (n=129)
年齢－歳				
中央値	63	63	66	63
範囲	31～89	41～87	31～89	41～82
年齢郡－人数（％）				
< 6 5 歳	191 (53. 7)	184 (54. 8)	71 (45. 8)	74 (57. 4)
6 5 ～ 7 4 歳	130 (36. 5)	118 (35. 1)	69 (44. 5)	44 (34. 1)
7 5 ～ 8 4 歳	32 (9. 0)	32 (9. 5)	12 (7. 7)	11 (8. 5)
≥ 8 5 歳	3 (0. 8)	2 (0. 6)	3 (1. 9)	0
性別－人数（％）				
男性	217 (61. 0)	208 (61. 9)	94 (60. 6)	74 (57. 4)
登録時の肝転移－人数（％）				
なし	309 (86. 8)	289 (86. 0)	137 (88. 4)	115 (89. 1)
免疫スコア発現レベル－人数 （％）＊				
高い	155 (43. 5)	129 (38. 4)	155 (100)	129 (100)
低い	186 (52. 2)	188 (56. 0)	0	0
不明	15 (4. 2)	19 (5. 7)	0	0
人種－人数（％）				
白人	294 (82. 6)	296 (88. 1)	125 (80. 6)	106 (82. 2)
アジア人	42 (11. 8)	23 (6. 8)	22 (14. 2)	13 (10. 1)
黒人	3 (0. 8)	11 (3. 3)	2 (1. 3)	6 (4. 7)
アメリカインディアンまたは アラスカ原住民	3 (0. 8)	1 (0. 3)	0	1 (0. 8)
多様	2 (0. 6)	0	1 (0. 6)	0
不明	12 (3. 4)	5 (1. 5)	5 (3. 2)	3 (2. 3)

10

20

30

40

E C O G のパフォーマンス ステータス－人数（％）					
0	139 (39. 0)	143 (42. 6)	57 (36. 8)	64 (49. 6)	
1	214 (60. 1)	190 (56. 5)	98 (63. 2)	65 (50. 4)	
0 / 1 以外	3 (0. 8)	3 (0. 9)	0	0	
タバコ使用歴－人数（％）					10
一度もない	58 (16. 3)	50 (14. 9)	22 (14. 2)	19 (14. 7)	
現在	83 (23. 3)	84 (25. 0)	29 (18. 7)	29 (22. 5)	
以前	215 (60. 4)	202 (60. 1)	104 (67. 1)	81 (62. 8)	
非扁平上皮組織学－人数（％）					
腺癌	335 (94. 1)	315 (93. 8)	145 (93. 5)	118 (91. 5)	
他 [†]	18 (5. 1)	15 (4. 5)	10 (6. 5)	7 (5. 4)	20
不明または評価されていない	3 (0. 8)	6 (1. 8)	0	4 (3. 1)	
E G F R 変異状態－人数（％）					
陰性	344 (96. 6)	328 (97. 6)	150 (96. 8)	128 (99. 2)	
不明	12 (3. 4)	8 (2. 4)	5 (3. 2)	1 (0. 8)	
E M L 4－A L K 再配列状態 －人数（％）					30
陰性	353 (99. 2)	334 (99. 4)	154 (99. 4)	129 (100)	
不明	3 (0. 8)	2 (0. 6)	1 (0. 6)	0	
K R A S 変異状態－人数（％）					
陽性	44 (12. 4)	36 (10. 7)	20 (12. 9)	15 (11. 6)	
陰性	55 (15. 4)	69 (20. 5)	21 (13. 5)	27 (20. 9)	
不明	257 (72. 2)	231 (68. 8)	114 (73. 5)	87 (67. 4)	40

*－1. 91のISELのカットオフが使用された。

†その他には、神経内分泌機能、腺扁平上皮、細気管支肺胞癌、大細胞、肉腫様、及び未分化を伴う腺癌が含まれる。

【0719】

主要なPFSの分析－ABC P対BC Pアーム

データの cutoff において、最小生存期間の追跡調査は9. 5ヶ月（ITT－WTの追跡調査中央値は、ABC P及びBC Pのそれぞれで、15. 4及び15. 5ヶ月）であった。

【0720】

10

20

30

40

50

ITT-WT (ABCPとBCPとの組み合わせ)において、517/692人の患者(74.7%)がPFSの事象を有した。ABCP対BCPを用いたPFSの有意な利益が観察され、層別化された(無差別化要素毎)HRは0.617であり(95%CIは、0.517~0.737; $P < 0.0001$; ABCP: 241/356 (67.7%)対BCP: 276/336 (82.1%)事象)、それぞれ8.3対6.8ヶ月のPFSの中央値である(図16)。6ヶ月でのPFS率は、ABCP対BCPで66.9%対56.1%、12ヶ月では、36.5%対18.0%であった。これらの結果は、中央IRF評価によって確認された(図17A及び17B)。

【0721】

ISEL^高-WTにおいて、200/284人の患者(70.4%)がPFSの事象を有した。階層化された(性別及び肝転移による)HRは0.505であり(95%CIは、0.377~0.675; $P < 0.0001$; ABCP: 97/155 (62.6%)対BCP: 103/129 (79.8%)事象)、ABCP対BCPで11.3ヶ月対6.8ヶ月のPFSの中央値である(図18A及び18B)。6ヶ月でのPFS率は、ABCP対BCPで71.7%対57.0%であり、12ヶ月でのPFS率は、ABCP対BCPで46.0%対18.0%であった。ABCP対BCPでの最大でおよそ21.8ヶ月対5.5ヶ月のPFSの中央値は、15.7%の保有率に対応する-0.24のカットオフ値を使用してISEL^高患者で観察された(図19)。

【0722】

EGFR変異またはALK転座(EGFR/ALK+)を有する患者も、ABCP対BCPでPFSの利益を論証した(図20)。EGFR/ALK遺伝子の改変を有する患者を含む全ての登録患者(ITT)も、BCP治療と比較してABCP治療の有益を得た(図21)。HRは0.610(95%CIは、0.517~0.720; $P < 0.0001$)であり、ABCP対BCPで8.3ヶ月対6.8ヶ月のPFSの中央値である。6ヶ月でのPFS率は、ABCP対BCPで66.7%対55.6%であり、12ヶ月でのPFS率は、ABCP対BCPで36.5%対18.6%であった。

【0723】

さらに、PFSの利益は、肝転移及びKRAS変異を有する患者を含む要所となる臨床及びバイオマーカーのサブグループにおいて、ABCP対BCPで観察された(図22)。EGFR/ALKの遺伝子の改変を有する患者において観察された利益は、TKIの失敗後の単剤治療としてPD-L1/PD-1阻害剤の使用を調査する臨床試験が、これらの患者において標準化学治療と比較して有効性の改善を示していないことを考慮されると顕著である(Rittmeyer et al., Lancet. 389: 255-65, 2017、Borghaei et al., N. Engl. J. Med. 373: 1627-39, 2015、及びHerbst et al., Lancet. 387: 1540-50, 2016)。さらに、かかる患者は、実証されている処置の選択肢が限られており、プラチナ系のレジメン±PD-L1/PD-1阻害薬の有効性は、第3相試験において以前に調査されていない(Peters et al., J. Clin. Oncol. 35: 2781-9, 2017)。

【0724】

主要なOS-ABCP対BCPアーム

データの cutoff での、ITT-WTのABCP及びBCPアームにおける310/692人の患者(44.8%)が死亡した。階層化された(無差別化要素毎)OSのHRは0.775であり(95%CIは、0.619~0.970; $P = 0.0262$; ABCP: 144/356 (40.4%)対BCP: 166/336 (49.4%)事象)、ABCP対BCPで19.2ヶ月対14.4ヶ月のOSの中央値である(図23)。したがって、BCPアームと比較したABCPアームにおける数値的な改善は、ITT-WTの患者におけるOSで観察された。

【0725】

ORR及びDOR-ABCP対BCPアーム

I T T－W Tにおいて、未確認のO R Rは、A B C P対B C Pで63.5%対48.0%であり、より完全な反応がA B C Pで観察された。結果は、I S E L 高－W Tにおいて同様であった（表14）。I T T－W Tにおいて、D O Rの中央値は9.0ヶ月であり、A B C P及びB C Pでは5.7ヶ月であった。I S E L 高－W Tにおいて、D O Rの中央値は、それぞれ11.2ヶ月及び5.7ヶ月であった（表14）。

表14. 客観的奏効率（O R R）及び奏効期間（D O R）

	A B C P	B C P
客観的奏効率		
I T T－W T－人数	n=353	n=331
客観的奏効一人数（%） （95% C I）	224(63.5) (58～68)	159(48.0) (43～54)
完全奏効	13(3.7) (2～6)	4(1.2) (0～3)
部分奏効	211(59.8) (54～65)	155(46.8) (41～52)
不変	77(21.8) (18～26)	115(34.7) (30～40)
疾患の進行	18(5.1) (3～8)	27(8.2) (5～12)
紛失または評価不能	34(9.6)	30(9.1)
I S E L 高－W T－人数	n=153	n=127
客観的奏効一人数（%） （95% C I）	106(69.3) (61～76)	68(53.5) (44～62)
完全奏効	6(3.9) (1～8)	3(2.4) (0～7)
部分奏効	100(65.4) (57～73)	65(51.2) (42～60)
不変	23(15.0) (10～22)	39(30.7) (23～40)
疾患の進行	6(3.9) (1～8)	10(7.9) (4～14)
紛失または評価不能	18(11.8)	10(7.9)
奏効期間 [†]		
I T T－W T－人数	n=224	n=159
中央値（範囲）、月数	9.0(0.4～24.9 [‡])	5.7(0.0 [‡] ～22.1)
カットオフで進行中奏効を有する患者一人数（%）	91(40.6)	32(20.1)
I S E L 高－W T－人数	n=106	n=68
中央値（範囲）、月数	11.2(0.5～24.9 [‡])	5.7(0.0 [‡] ～22.1)
カットオフで進行中奏効を有する患者一人数（%）	49(46.2)	16(23.5)

[†] 奏効期間は、R E C I S T v 1.1に従って、調査者によって決定された客観的奏効

を達成した患者において評価された。

※打ち切り値。

【0726】

この第III相の無作為化試験の結果は、非扁平mNSCLCの第一選択処置としてBCPにアテゾリズマブを追加することで、PFSの臨床的及び統計的に有意な改善を明らかにした。ABCPはPFSを著しく延長させ、結果として疾患の進行、または死亡のリスクが38.3%減少し、12ヶ月のPFS率が18.0%から36.5%に倍増し、ORR対BCPが増加（それぞれ48.0%対63.5%）した。予備的なOSデータは、まだ完全に達していない（44.8%事象対患者比）が有望であるように見える。

【0727】

PFSの分析－ACP対BCPアーム

BCPアームと比較したACPアームにおけるPFS富化の評価のうえで、高い免疫発現スコアレベルは-1.91の主要なカットオフでPFSを富化しなかった（図24及び25A）。しかしながら、PFS富化は、約25%以下の保有率（dCt=-0.91）に対応する、より高い免疫スコア発現レベルのカットオフで観察された（図24及び25B）。

【0728】

安全性

787人の患者がABCP（393人）またはBCP（394人）を受けた。ABCPの処置期間の中央値は、アテゾリズマブ（服用量の中央値は12〔範囲1～38〕）で8.2ヶ月（範囲は0～26）、及びベバシズマブ（服用量の中央値は10〔1～38〕）で6.7ヶ月（0～26）であった。BCPの処置期間の中央値は、ベバシズマブ（服用量の中央値は8〔1～33〕）で5.1カ月（0～22）であった。全てのアームにわたる化学治療の処置期間の中央値は、2.2ヶ月（0～5）であった。BCPを受けた患者の31.7%がその後に免疫治療を受けた。

【0729】

処置に関連するAEは、ABCP及びBCPを受けた患者のそれぞれ94.4%及び95.4%において発生した（表15）。グレード1～2の処置に関連するAEの発生率は、ABCP及びBCPにおいて35.9%及び45.4%で、一過性であり、最も共通なグレード3～4の処置に関連するAEは、好中球減少症、好中球数の減少、発熱性好中球減少症、及び高血圧症であった。ABCP対BCPを受けた患者では、発疹、口内炎、発熱性好中球減少症、喀血の発生率において<10%の増加が存在した。11人（2.8%）及び9人（2.3%）の患者が、ABCP及びBCPを伴う処置に関連する死亡を経験した（表15）。ABCPによる5人の死亡は、肺出血によるものであり、そのうち4人は高リスクの特徴（例えば、大血管の腫瘍浸潤またはキャビテーション）を有する患者で発生した。これらの事象は試験の早くに発生し、高リスクの特徴を有する患者の登録を防ぐための適格な基準の変更につながった。処置に関連する重篤なAEの発生率は、ABCP及びBCPでそれぞれ25.4%及び19.3%であった（表15及び16）。

【0730】

大抵の免疫に関連するAE（irAE）は、グレード1～2であり、グレード5のirAEは、ABCPでは報告されていない。観察された最も共通なirAEは、発疹、肝炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、肺炎、及び大腸炎であった。

表15. 処置に関連する有害事象

10

20

30

40

	A B C P (n = 3 9 3)			B C P (n = 3 9 4)		
患者一人数 (%)	グ レー ド 1 ～ 2	グ レード 3 ～ 4	グ レー ド 5	グ レード 1 ～ 2	グ レー ド 3 ～ 4	グ レー ド 5
処置に関連する A E	141 (3 5.9)	219 (55. 7)	11 (2.8)	179 (45. 4)	188 (4 7.7)	9 (2.3)
重篤な処置に関連 する A E	15 (3. 8)	74 (18.8)	11 (2.8)	9 (2.3)	58 (14. 7)	9 (2.3)
いずれかのアームにおいて $\geq 10\%$ の発生率を伴う処置に関連する A E、いずれかのアームにおいて $\geq 1\%$ の発生率を伴うグレード3～4の重症度、またはグレード5の重症度						
脱毛症	183 (4 6.6)	0	0	173 (43. 9)	0	0
悪心	119 (3 0.3)	15 (3.8)	0	101 (25. 6)	8 (2.0)	0
疲労	88 (22. 4)	13 (3.3)	0	79 (20.1)	10 (2. 5)	0
貧血	70 (17. 8)	24 (6.1)	0	71 (18.0)	23 (5. 8)	0
末梢神経障害	82 (20. 9)	6 (1.5)	0	63 (16.0)	3 (0.8)	0
食欲減退	77 (19. 6)	10 (2.5)	0	56 (14.2)	3 (0.8)	0
下痢	70 (17. 8)	11 (2.8)	0	58 (14.7)	2 (0.5)	0
好中球減少症	18 (4. 6)	54 (13.7)	0	24 (6.1)	44 (11. 2)	0
高血圧症	50 (12. 7)	25 (6.4)	0	42 (10.7)	25 (6. 3)	0
関節痛	63 (16. 0)	3 (0.8)	0	55 (14.0)	4 (1.0)	0
末梢感覚神経障害	60 (15. 3)	5 (1.3)	0	50 (12.7)	6 (1.5)	0
便秘	65 (16. 5)	0	0	45 (11.4)	0	0
無力症	52 (13. 2)	5 (1.3)	0	53 (13.5)	11 (2. 8)	0
鼻出血	50 (12. 7)	4 (1.0)	0	68 (17.3)	0	0
嘔吐	50 (12. 7)	6 (1.5)	0	51 (12.9)	5 (1.3)	0

10

20

30

40

血小板数の減少	34 (8.7)	20 (5.1)	0	35 (8.9)	9 (2.3)	0
筋痛症	51 (13.0)	2 (0.5)	0	46 (11.7)	1 (0.3)	0
血小板減少症	36 (9.2)	16 (4.1)	0	28 (7.1)	17 (4.3)	0
タンパク尿	41 (10.4)	10 (2.5)	0	37 (9.4)	11 (2.8)	0
好中球数の減少	14 (3.6)	34 (8.7)	0	10 (2.5)	25 (6.3)	0
発疹	47 (12.0)	5 (1.3)	0	20 (5.1)	0	0
口内炎	43 (10.9)	4 (1.0)	0	20 (5.1)	1 (0.3)	0
知覚障害	42 (10.7)	0	0	36 (9.1)	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.5)	33 (8.4)	3 (0.8)	0	23 (5.8)	0
白血球数の減少	14 (3.6)	13 (3.3)	0	10 (2.5)	11 (2.8)	0
体重の減少	20 (5.1)	4 (1.0)	0	18 (4.6)	1 (0.3)	0
A L Tが増加した	17 (4.3)	4 (1.0)	0	12 (3.0)	1 (0.3)	0
脱水	9 (2.3)	8 (2.0)	0	11 (2.8)	4 (1.0)	0
A S Tが増加した	16 (4.1)	4 (1.0)	0	8 (2.0)	1 (0.3)	0
白血球減少症	6 (1.5)	7 (1.8)	0	11 (2.8)	4 (1.0)	0
喀血	15 (3.8)	0	3 (0.8)	8 (2.0)	0	0
低カリウム血症	9 (2.3)	7 (1.8)	0	5 (1.3)	2 (0.5)	0
肺塞栓症	2 (0.5)	7 (1.8)	0	2 (0.5)	8 (2.0)	2 (0.5)
低ナトリウム血症	4 (1.0)	8 (2.0)	0	3 (0.8)	4 (1.0)	0
肺炎	3 (0.8)	7 (1.8)	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)
間質性肺炎	5 (1.3)	4 (1.0)	0	0	0	0
大腸炎	3 (0.8)	5 (1.3)	0	0	0	0

10

20

30

40

トランスアミナーゼが増加した	3(0.8)	4(1.0)	0	1(0.3)	0	0
肺出血	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	2(0.5)
脳血管障害	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
腸穿孔	0	0	0	0	0	2(0.5)
可逆性白質脳症	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)
敗血症	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.3)
大動脈解離	0	0	1(0.3)	0	0	0
腸閉塞症	0	0	1(0.3)	0	0	0

表 16. 安全性の要約

患者一人数 (%)	ABCP (n=393)	BCP (n=394)
A E が ≥ 1 の患者	385(98.0)	390(99.0)
グレード3～4のA E	242(61.6)	230(58.4)
グレード5のA E	23(5.9)	21(5.3)
処置に関連するA E *	371(94.4)	376(95.4)
処置に関連するグレード3～4のA E	219(55.7)	188(47.7)
処置に関連するグレード5のA E	11(2.8)	9(2.3)
重篤なA E	165(42.0)	134(34.0)
処置に関連する重篤なA E *	100(25.4)	76(19.3)
いずれかの処置からの離脱につながるA E *	128(32.6)	98(24.9)
化学治療からの離脱につながるA E *	64(16.3)	58(14.7)

*処置に関連する有害事象(A E)、重篤な処置に関連するA E、及びいずれかの処置からの離脱につながるA Eの発生率は、いずれかの処置に対してである。

【0731】

実施例7. PD-L1、CXCL9、及びIFNGの発現レベルと、アテゾリズマブ(MPDL3280A)を用いた処置に対するmUCを有する患者の臨床反応との関連

IMvigor211(臨床試験番号NCT02302807)は、プラチナで処置された転移性尿路上皮癌(mUC)における、アテゾリズマブ治療と化学治療(タキサンまたはビンフルニン)を比較した大規模な無作為化された第III相臨床試験である。この分析の目的は、免疫スコアの発現レベルによって定義されたサブグループにおける臨床成果を評価することである。

【0732】

IMvigor211試験では、プラチナ系の化学治療を用いた処置中または後に疾患が進行したmUCに対して、以前に ≤ 2 ラインの治療を伴う患者を登録した(Powles et al., Lancet. pii: S0140-6736(17)33297-X, 2017)。患者は、アテゾリズマブを1200mg、または調査者が選択した化学治療(ビンフルニン、パクリタキセル、またはドセタキセル)を3週毎に静脈内へ与えら

れることに応じるために、1 : 1 に無作為化された。アテゾリズマブは臨床的利益の喪失まで投与され、化学治療は RECIST v1.1 の進行性疾患まで投与された。

【0733】

無作為化は、以下によって層別化された：リスクの要素（以前の化学治療からの時間が < 3 ヶ月；Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータスが > 0；ヘモグロビンが < 10 g/dL）の数：0 対 1 / 2 / 3；肝転移の存在：有り対無し；調査者が予め指定した化学治療の選択：ビンフルニン対タキサン。

【0734】

主要なエンドポイントは、全生存期間（OS）である。要所となる二次目標には、客観的奏効率、奏効期間、及び無増悪生存期間が含まれる。探索的なエンドポイントには、腫瘍免疫特異的または疾患に関連するバイオマーカーと、有効性との関係が含まれる。RNA シーケンシングを使用して、IFNG、CXCL9、及びPD-L1 に基づく免疫スコア発現レベルを評価する。

【0735】

最初に、ITT 集団（N = 931）における OS が分析された。ITT 集団における結果は、化学治療の処置アームと比較して、アテゾリズマブの処置アームでの OS が改善されたことを実証した（図 26）。

【0736】

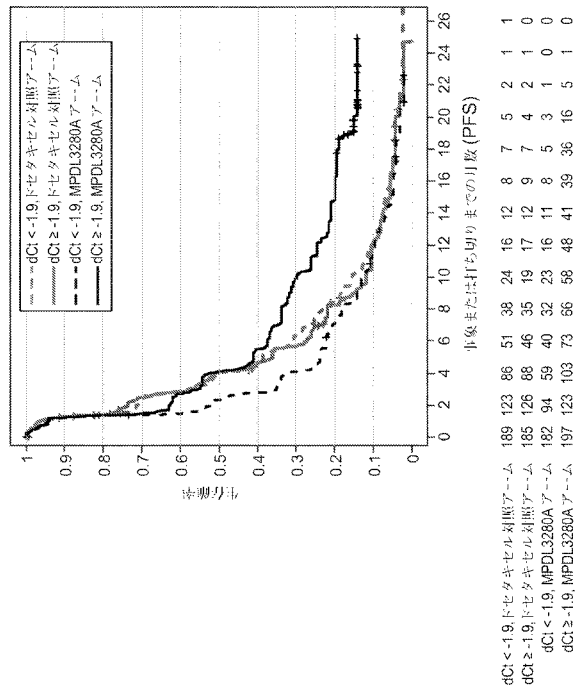
免疫スコア発現レベルの機能としての OS も評価された（図 27A 及び 27B）。バイオマーカー評価可能な集団には、793 人の患者が含まれた。PD-L1、CXCL9、及び IFNG 遺伝子発現状態が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）処置に対する患者の反応と関連していたかを評価するために、PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコアの発現レベルは、各患者から取得された腫瘍試料において評価された。患者から取得された腫瘍標本は、分析された集団の免疫スコア発現レベルの中央値によって定義されたカットオフ値に対する PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルに基づいて、高または低発現レベルのサブグループに分類された。高発現レベル（ISEL^高）は、カットオフの中央値を上回る PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルとして定義された。低発現レベル（ISEL^低）は、カットオフの中央値を下回る PD-L1、CXCL9、及び IFNG の免疫スコア発現レベルとして定義された。図 27A ~ 27B に示されるように、ISEL^高 腫瘍の状態は両アームにおける良好な予後と関連していたが、ISEL^高 集団ではカプラン・マイヤー曲線の分別が観察された。

【0737】

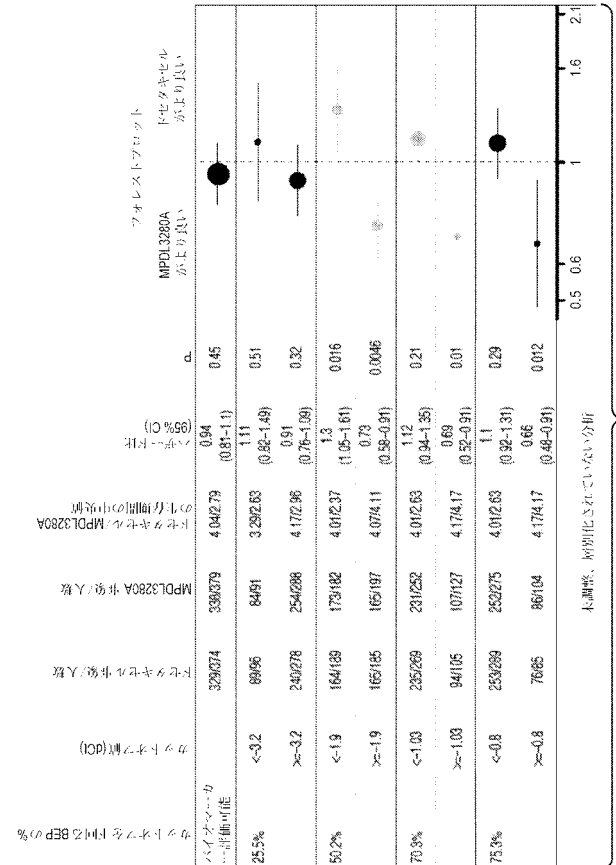
VII. 他の実施形態

前述の発明は、明確な理解のために例証及び例によっていくらか詳細に記載されているが、説明及び例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書で引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

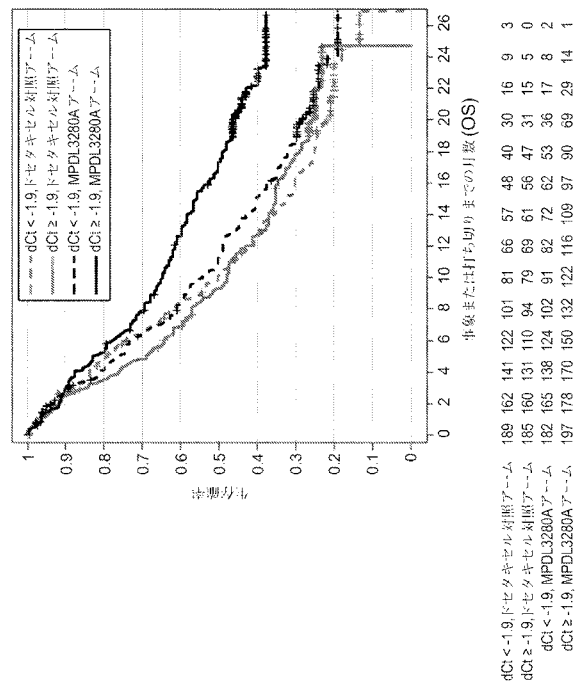
【図 1】



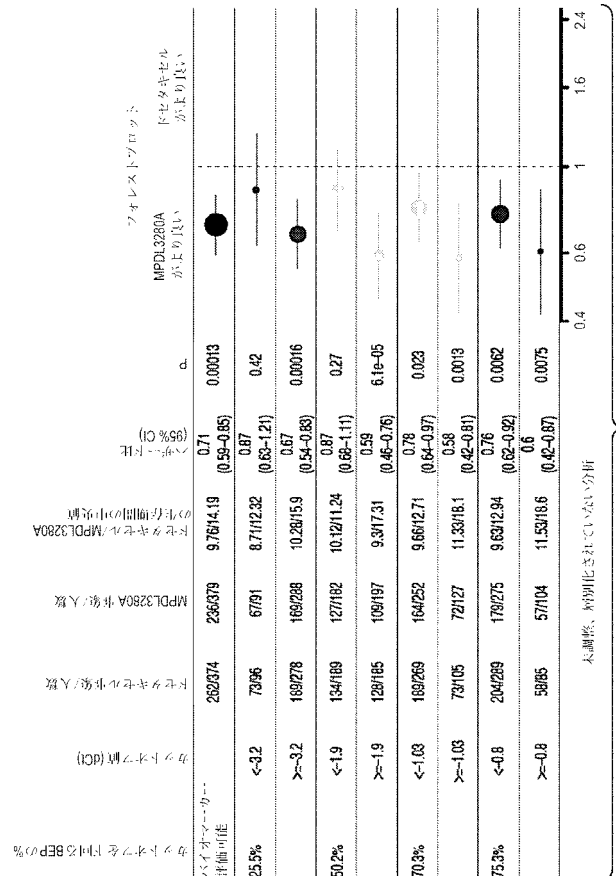
【図 2】



【図 3】



【図 4】



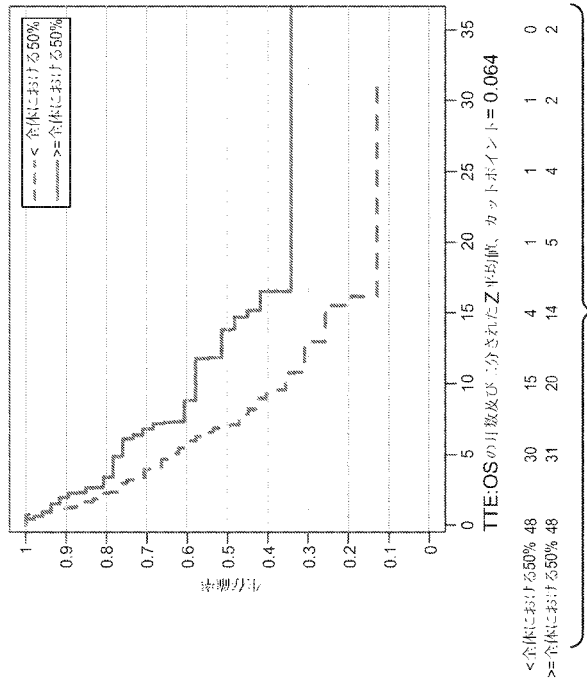
【図 8 A】

カウトポイントに対するBEPの%	カウトポイント削減(CI)	ドネタキセル事件:人数	MPDL3280A 事件:人数	ドネタキセル/MPDL3280Aの生存期間の中央値	ハザード比 (95% CI)	P	MPDL3280A がより良い	ドネタキセル がより良い
バイオベンチマーク 評価可能								
25.4%	<-2.48	262/374	236/379	9.78/14.19	0.71 (0.59-0.85)	0.00013	●	●
	>=2.48	71/99	65/98	9.92/10.48	1.02 (0.73-1.43)	0.9		●
50.2%	<-1.32	145/199	171/233	9.60/15.93	0.64 (0.52-0.78)	2.1e-05	●	
	>=1.32	171/175	116/203	10.28/11.66	0.84 (0.65-1.07)	0.15		●
70.1%	<-0.7	189/269	167/258	9.82/13.11	0.77 (0.62-0.95)	0.013	●	
	>=0.7	73/105	69/121	9.69/18.1	0.6 (0.43-0.84)	0.0028		●
75%	<-0.48	202/285	182/277	9.76/12.88	0.76 (0.63-0.93)	0.0066	●	
	>=0.48	60/89	54/102	9.69/20.07	0.96 (0.4-0.84)	0.004		●

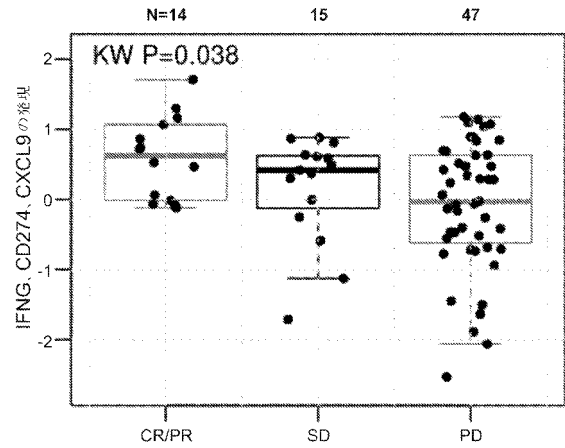
本図表、説明されていない点: 分析

0.4 0.6 1 1.6 2.5

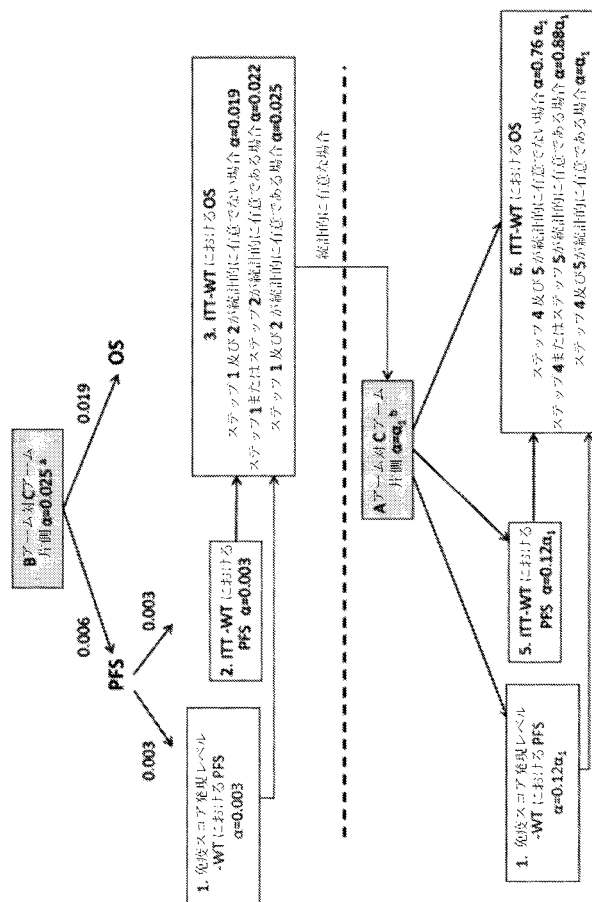
【图 1 2】



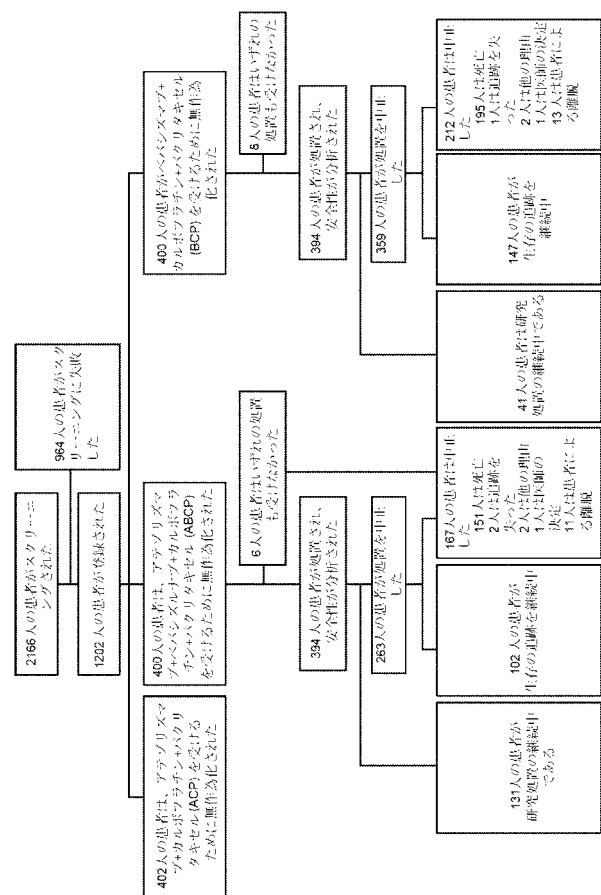
【 図 1 3 】



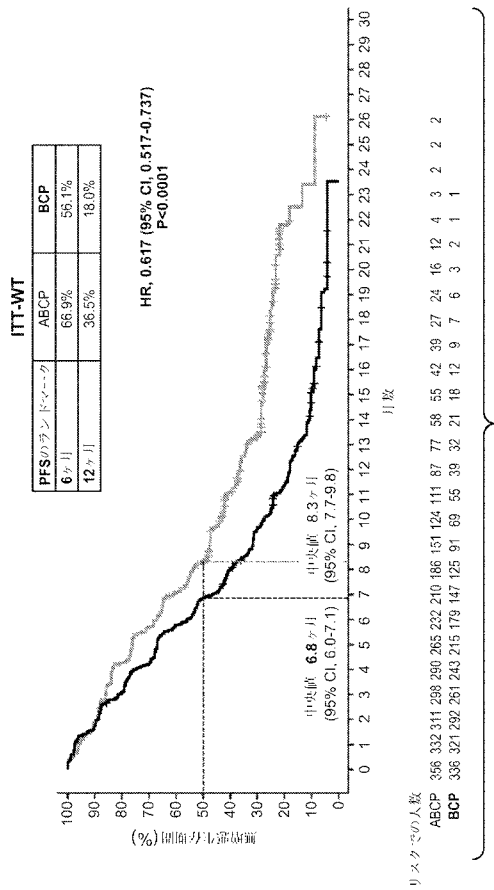
【图 14】



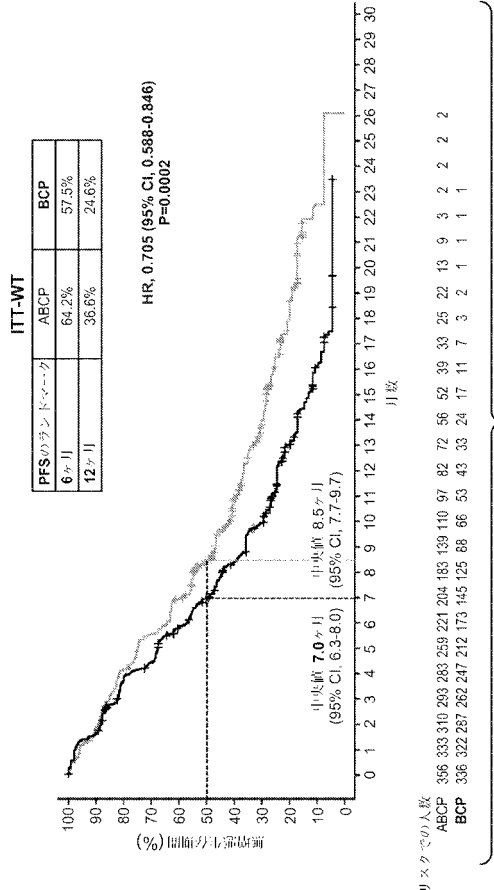
【图 15】



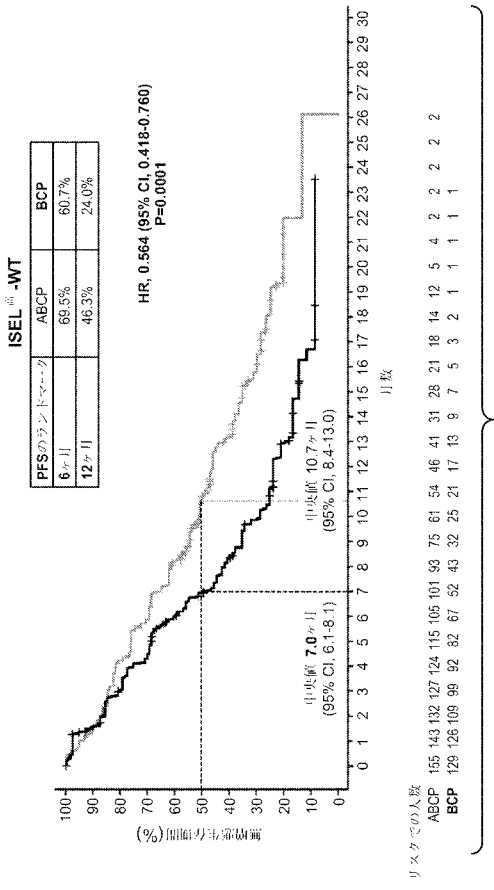
【図 1 6】



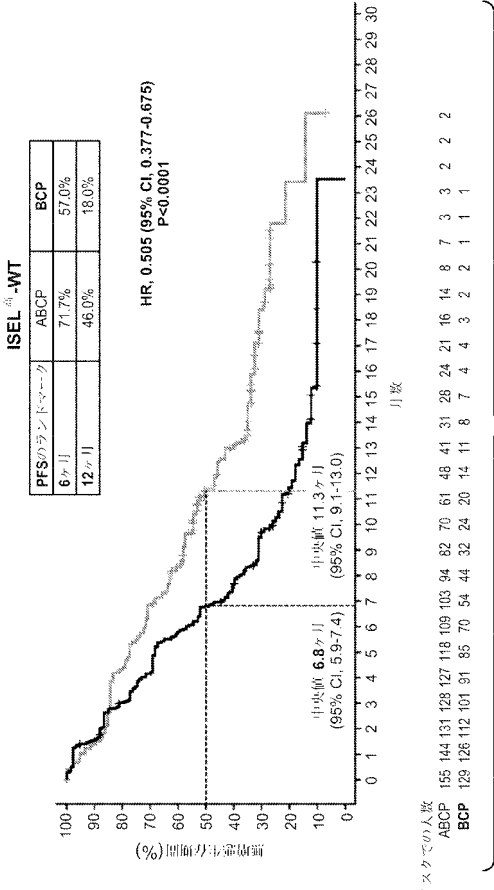
【図 1 7 A】



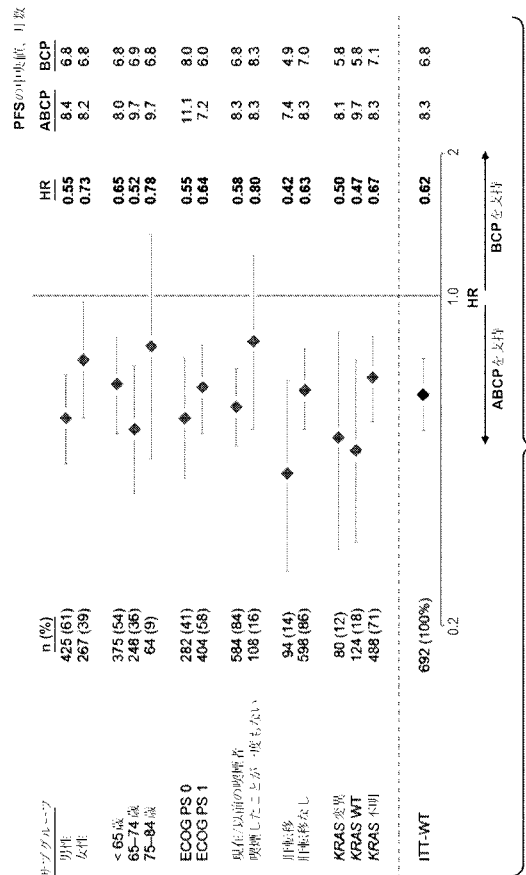
【図 1 7 B】



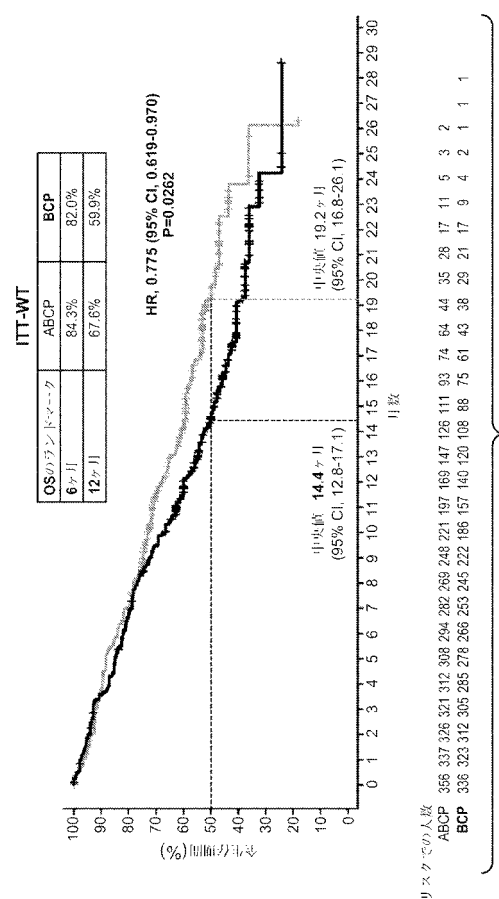
【図 1 8 A】



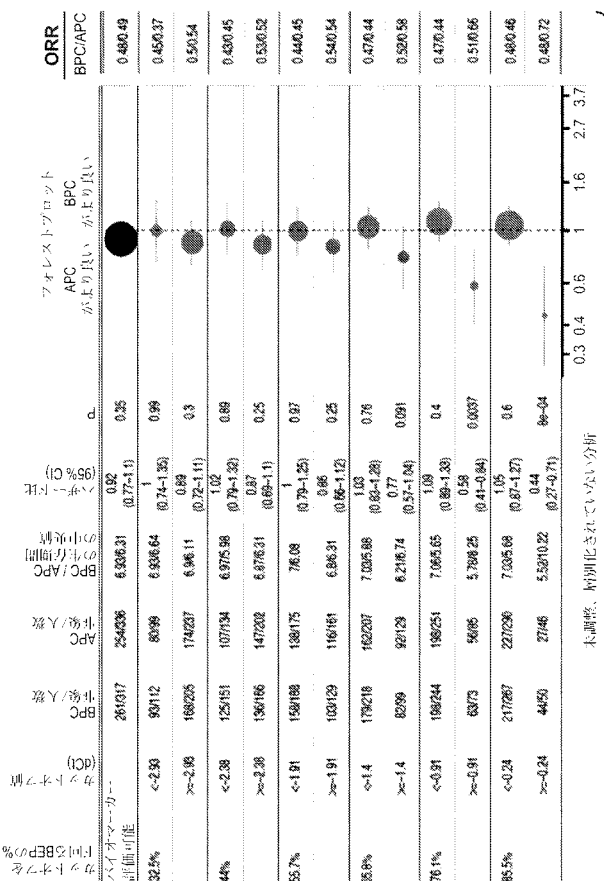
【図 2 2】



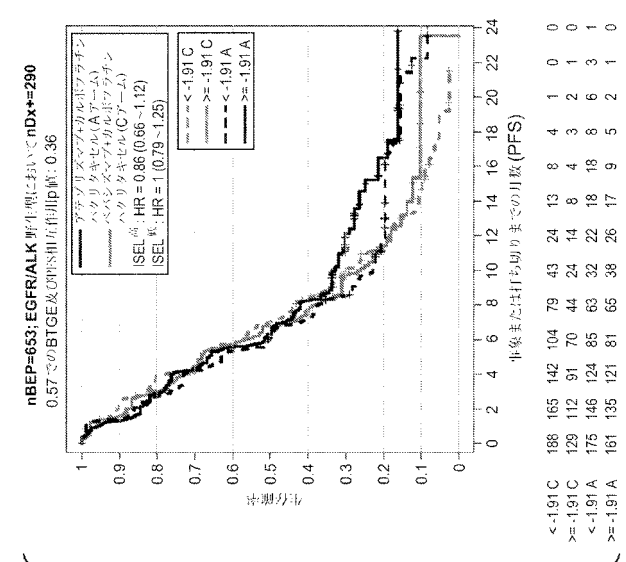
【図 2 3】



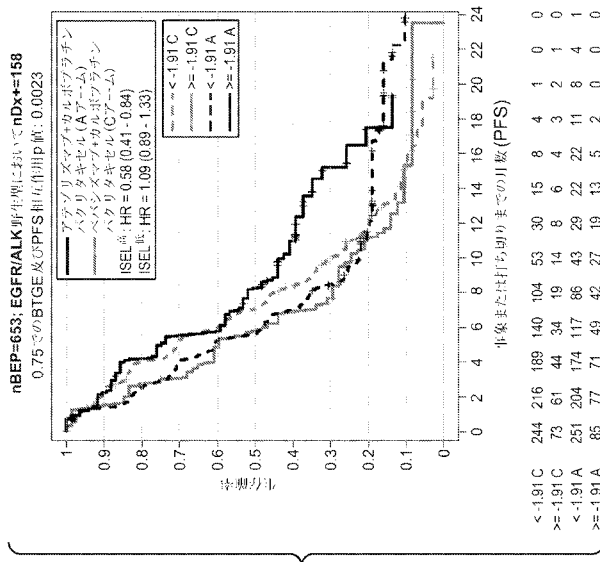
【図 2 4】



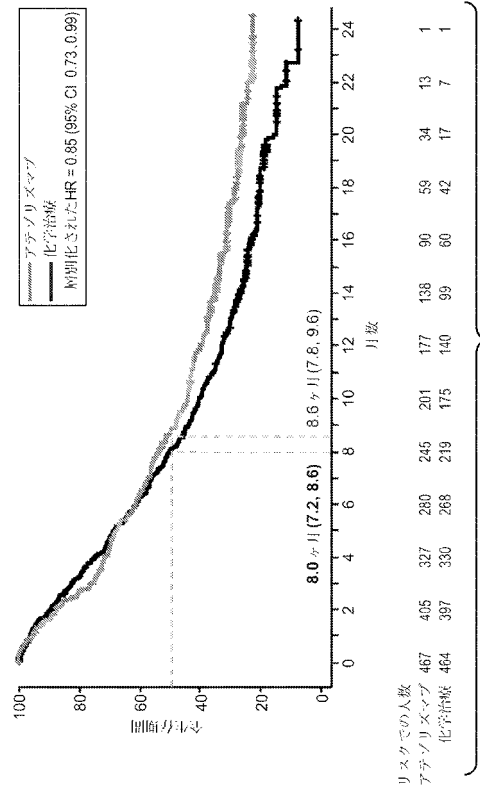
【図 2 5 A】



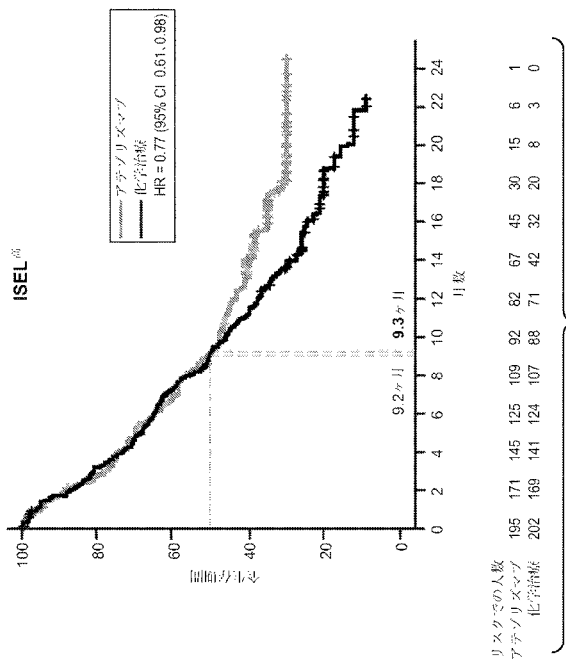
【図 25 B】



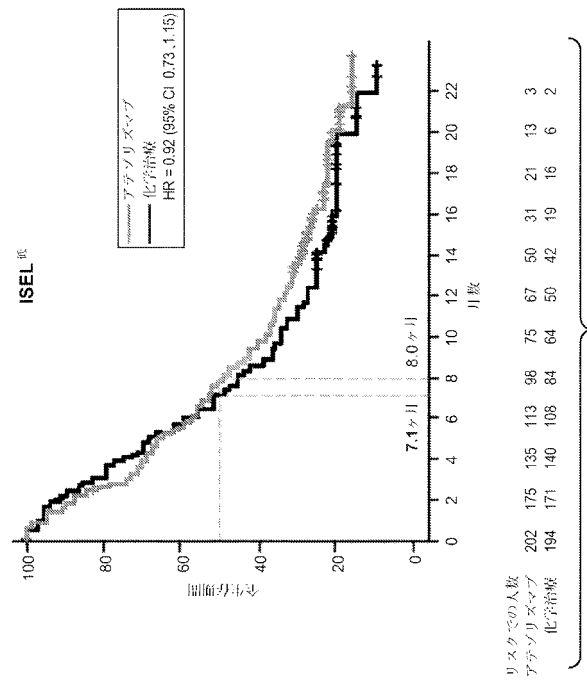
【図 26】



【図 27 A】



【図 27 B】



【配列表】
2020516253000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/027561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/6886
ADD.

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)
C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/034718 A1 (MEDIMMUNE LTD [GB]) 10 March 2016 (2016-03-10) prediction of response; page 16, line 14 - page 17, line 14; claims 5,10, 25; examples 2,4 Kits; page 22, lines 9-30; claim 31 -----	1-21, 64-117, 120
X	WO 2016/168133 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; AYERS MARK [US]; LUNCEFORD JARED [US]; LOBOD) 20 October 2016 (2016-10-20) selection of patients; page 3, paragraph 2; claim 1(vi); table 2 method of treatment; claim 12(vi) item 12.(6); page 62 -----	1-21, 64-117, 120

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June 2018

Date of mailing of the international search report

29/08/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Aguilera, Miguel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/027561**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-21, 117, 120(completely); 64-116(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2018/ 027561

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21, 117, 120(completely); 64-116(partially)

Method, or assay, for identifying an individual having a cancer who may benefit from a treatment comprising a PD-L1 binding antagonist, the method comprising determining the expression level of PD-L1, CXCL9 and IFNG. Method for selecting therapy for an individual having cancer, or for treating said individual, comprising said determining step. Kit comprising reagents for determining the expression level of said genes.

2. claims: 22-63, 118, 119, 121, 122(completely); 64-116(partially)

Method, or assay, for identifying an individual having a cancer who may benefit from a treatment comprising a PD-L1 binding antagonist, the method comprising determining the expression level of PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A and, optionally, PD-1. Method for selecting therapy for an individual having cancer, or for treating said individual, comprising said determining step. Kit comprising reagents for determining the expression level of said genes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/027561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016034718 A1	10-03-2016	EP 3189080 A1 TW 201614237 A US 2017275347 A1 WO 2016034718 A1	12-07-2017 16-04-2016 28-09-2017 10-03-2016
WO 2016168133 A1	20-10-2016	EP 3283882 A1 US 2018148790 A1 WO 2016168133 A1	21-02-2018 31-05-2018 20-10-2016

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 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
C 1 2 Q 1/6874 (2018.01)	A 6 1 K 39/395	E
C 1 2 Q 1/686 (2018.01)	A 6 1 K 39/395	N
G 0 1 N 33/48 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	C 1 2 Q 1/6874	Z
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/686	Z
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/48	M
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P
C 0 7 K 16/22 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 2
	C 0 7 K 16/28	
	C 0 7 K 16/22	
	C 1 2 N 15/09	Z

(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, TJ, 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, RO, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. UNIX

(72)発明者 ツォウ, ウェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1

Fターム(参考) 2G045 AA01 AA13 AA16 AA24 AA26 CA18 CA19 CA20 CA23 CA24
CA25 CA26 CB01 CB02 CB03 CB07 CB08 CB11 CB12 CB14
CB17 CB26 DA12 DA13 DA14 DA36 FA11 FB01 FB02 FB08
FB12 FB13 FB15 GC15 JA02 JA03 JA06
4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ53 QR56 QR62 QR82 QS25 QS34
4C084 AA17 AA19 AA20 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB36 CC23 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04 GG05
GG06 GG08
4C086 AA01 AA02 BA02 GA16 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
4H045 DA50 DA76 EA20