(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-523450
(P2023-523450A)
(43)公表日　令和5年6月5日(2023.6.5)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ	*1/6886(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6886	Ｚ	４Ｂ０６３
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	ＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*33/24 (2019.01)*	Ａ６１Ｋ	33/24		４Ｃ０８６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全242頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-565857(P2022-565857)
(86)(22)出願日　令和3年4月27日(2021.4.27)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月27日(2022.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/029288
(87)国際公開番号　WO2021/222167
(87)国際公開日　令和3年11月4日(2021.11.4)
(31)優先権主張番号　63/016,529
(32)優先日　令和2年4月28日(2020.4.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
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
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　マクレランド， マーク ローレンス
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， ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者　モッチ， シモネッタ
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， ディーエヌエー ウェイ １
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　非小細胞肺がん免疫療法のための方法及び組成物

(57)【要約】
本開示は、例えば、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせてＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）を含む治療レジメンを対象に投与することによって、対象における非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ；例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療するための方法及び組成物を提供する。本開示の組成物及び方法を使用して治療され得る例示的な対象には、参照ｂＴＭＢスコアと比較して高い血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアを示す対象が含まれる。また、治療開始前にｂＴＭＢスコアが上昇している対象などの対象においてＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療することにおける使用のための組成物（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）、その薬学的組成物、そのキット、及びその製造品）も提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性のある扁平上皮非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する対象を同定する方法であって、対象からの試料から血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアを決定することを含み、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する、方法。
【請求項２】
扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象のための治療法を選択する方法であって、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することを含み、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する、方法。
【請求項３】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアは参照ｂＴＭＢスコア以上である、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することをさらに含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが、参照ｂＴＭＢスコア未満である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項５】
扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、
（ａ）対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することであって、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上である、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定すること；及び
（ｂ）有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与すること
を含む、方法。
【請求項６】
扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することを含み、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与する前に、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されている、方法。
【請求項７】
参照ｂＴＭＢスコアが、参照集団におけるｂＴＭＢスコアである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
参照集団が、扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストで治療された対象からなる第１のサブセット及びＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法で治療された対象からなる第２のサブセットを含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
参照ｂＴＭＢスコアが、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、参照ｂＴＭＢスコア以上で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
参照ｂＴＭＢスコアが、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答

性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、ｂＴＭＢスコア未満で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている、請求項９又は１０に記載の方法。

【請求項１２】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法が、抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、細胞傷害性剤、又はそれらの組み合わせを含む、請求項９～１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法が、化学療法剤を含む、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

治療に対する応答性が無増悪生存期間（ＰＦＳ）の増加を含む、請求項１０～１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】

治療に対する応答性が全生存期間（ＯＳ）の増加を含む、請求項１０～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

参照ｂＴＭＢスコアが、事前に割り当てられたｂＴＭＢスコアである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

参照ｂＴＭＢスコアが４～３０であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが５～２８であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが６～２６であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが７～２４であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが８～２２である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

参照ｂＴＭＢスコアが６～１４であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが７～１３であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが８～１２であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが９～１１である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１９】

参照ｂＴＭＢスコアが１０である、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

参照ｂＴＭＢスコアが１２～２０であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１３～１９であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１４～１８であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１５～１７である、請求項１６に記載の方法。

【請求項２１】

参照ｂＴＭＢスコアが１６である、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

参照ｂＴＭＢスコアが１６～２４であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１７～２３であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１８～２２であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１９～２１である、請求項１６に記載の方法。

【請求項２３】

参照ｂＴＭＢスコアが２０である、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】

試料が、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

試料が、保管用試料、新鮮な試料、又は凍結試料である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

試料から決定されたｂＴＭＢスコアが８以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが８～１００である、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１０以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１０～１００である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１２以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１２～１００である、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１４以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１４～１００である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１６以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１６～１００である、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１８以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１８～１００である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが２０以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが２０～１００である、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
ｂＴＭＢスコアが、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
配列決定された塩基の定められた数が、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
配列決定された塩基の定められた数が、約１．１Ｍｂである、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
体細胞変異の数が、（ｉ）カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であるか、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計である、請求項３３～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
体細胞変異の数が、カウントされたＳＮＶの数である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
体細胞変異が、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる、請求項３３～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
参照ｂＴＭＢスコアが、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４３】
配列決定された塩基の定められた数が、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
配列決定された塩基の定められた数が、約１．１Ｍｂである、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
体細胞変異の数が、（ｉ）カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であるか、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計である、請求項４２～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
体細胞変異の数が、カウントされたＳＮＶの数である、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
体細胞変異が、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる、請求項４２～４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療からの利益が、ＯＳの増加を含む、請求項１～４及び７～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療からの利益が、ＰＦＳの増加を含む、請求項１～４及び７～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを延長する、請求項３及び５～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約４ヶ月～約１０ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約５ヶ月～約９ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約６ヶ月～約８ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約６．５ヶ月～約７．５ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約６．８ヶ月～約７．４ヶ月延長する、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約７．１ヶ月延長する、請求項５

４に記載の方法。
【請求項５６】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを延長する、請求項３及び５～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約１ヶ月～約５ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約２ヶ月～約４ヶ月延長する、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約３．１ヶ月延長する、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象の奏功期間（ＤＯＲ）を延長する、請求項３及び５～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象の客観的奏効率（ＯＲＲ）を高める、請求項３及び５～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
白金系化学療法が、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む、請求項５３～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
白金系化学療法剤が、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
ヌクレオシド類似体がゲムシタビンである、請求項６１又は６２に記載の方法。
【請求項６４】
白金系化学療法が、シスプラチン及びゲムシタビン、又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む、請求項６１～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
白金系化学療法が、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、又はカルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む、請求項６１～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、１つ又は複数の投薬サイクルの間に対象に投与される、請求項３及び５～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、４～６回の投薬サイクルの間に対象に投与される、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、各投薬サイクルの間に１回又は複数回、対象に投与される、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、投薬サイクルごとに１回、対象に投与される、請求項６８に記載の方法。

【請求項７０】
投薬サイクルが、最大５８ヶ月間継続する、請求項６６～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
各投薬サイクルが、約２１日間の期間を有する、請求項６６～７０のいずれか一項記載の方法。
【請求項７２】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、単剤療法として対象に投与される、請求項３及び５～７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７３】
シスプラチンが対象に投与される、請求項３及び５～７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
シスプラチンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
シスプラチンが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
カルボプラチンが対象に投与される、請求項３及び５～７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与される、請求項７７に記載の方法。
【請求項７９】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される、請求項７６に記載の方法。
【請求項８０】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
ゲムシタビンが対象に投与される、請求項３及び５～８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目及び７日目から１１日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目及び７日目から１１日目に、約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項８１に記載の方法。
【請求項８５】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項８４に記載の方法。

【請求項８６】
ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）が対象に投与される、請求項３及び５～８５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）が、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項８６に記載の方法。
【請求項８８】
ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）が、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項８７に記載の方法。
【請求項８９】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項１～８８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９０】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ又は複数への結合を阻害する、請求項９０に記載の方法。
【請求項９２】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１、Ｂ７－１、又はＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する、請求項９１に記載の方法。
【請求項９３】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項８９～９２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９４】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が以下の超可変領域（ＨＶＲ）：
（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号１９）のＨＶＲ－Ｈ１配列；
（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号２０）のＨＶＲ－Ｈ２配列；
（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号２１）のＨＶＲ－Ｈ３配列；
（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号２２）のＨＶＲ－Ｌ１配列；
（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号２３）のＨＶＲ－Ｌ２配列；及び
（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号２４）のＨＶＲ－Ｌ３配列
を含む、請求項９３又は９４に記載の方法。
【請求項９６】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも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４のアミノ酸配列に対して少なくとも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；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項９４又は９５に記載の方法。
【請求項９７】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミ

ノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン
を含む、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、アテゾリズマブである、請求項１０３に記載の方法。

【請求項１０５】
アテゾリズマブが、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
アテゾリズマブが、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
アテゾリズマブが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０８】
アテゾリズマブが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項１０７に記載の方法。
【請求項１０９】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－１結合アンタゴニストである、請求項８９に記載の方法。
【請求項１１０】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ又は複数への結合を阻害する、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、又はＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１２】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－１抗体である、請求項８９及び１０９～１１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１３】
抗ＰＤ－１抗体が、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、又はＢＧＢ－１０８である、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１４】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、Ｆｃ融合タンパク質である、請求項８９及び１０９～１１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１５】
Ｆｃ融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１６】
対象が化学療法未経験である、請求項１～１１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１７】
対象が、ＮＳＣＬＣの治療のための全身療法を以前に投与されていない、請求項１～１１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１８】
対象が、ＮＳＣＬＣの治療のためのいかなる治療法も以前に投与されていない、請求項１～１１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１９】
ＮＳＣＬＣが、ステージＩＶのＮＳＣＬＣである、請求項１～１１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２０】
ＮＳＣＬＣが転移性ＮＳＣＬＣである、請求項１～１１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２１】
対象から得られた腫瘍試料が、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１～１２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２２】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１２１に記載の方法。
【請求項１２３】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１～１２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２４】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１２３に記載の方法。
【請求項１２５】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１～１２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２６】
ＰＤ－Ｌ１の発現レベルが免疫組織化学（ＩＨＣ）によって評価される、請求項１２１～１２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２７】
ＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して評価される、請求項１２６に記載の方法。
【請求項１２８】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、２２Ｃ３、２８－８、Ｅ１Ｌ３Ｎ、４０５９、ｈ５Ｈ１、又は９Ａ１１である、請求項１２７に記載の方法。
【請求項１２９】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＳＰ１４２である、請求項１２８に記載の方法。
【請求項１３０】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＳＰ２６３である、請求項１２８に記載の方法。
【請求項１３１】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、２２Ｃ３である、請求項１２８に記載の方法。
【請求項１３２】
対象がヒトである、請求項１～１３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３３】
対象が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）をコードする遺伝子に感作変異を有しない、請求項１３２に記載の方法。
【請求項１３４】
対象が、未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ（ＡＬＫ）融合がん遺伝子を有しない、請求項１３２又は１３３に記載の方法。
【請求項１３５】
扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項１３６】
扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項１３７】
扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項１３８】
ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項１３９】
ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項１４０】
請求項１～１３９のいずれか一項に記載の方法に従った使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニスト。
【請求項１４１】
請求項１～１３９のいずれか一項に記載の方法に従った扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療のための医薬の製造におけるＰＤ－１軸結合アンタゴニストの使用。
【請求項１４２】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと、請求項１～１３９のいずれか一項に記載の方法に従ってＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与するようキットの使用者に指示する添付文書とを含むキット。
【請求項１４３】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性のある非扁平上皮非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する対象を同定する方法であって、対象からの試料から血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアを決定することを含み、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する、方法。
【請求項１４４】
非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象のための治療法を選択する方法であって、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することを含み、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する、方法。
【請求項１４５】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアは参照ｂＴＭＢスコア以上である、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することをさらに含む、請求項１４３又は１４４に記載の方法。
【請求項１４６】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが、参照ｂＴＭＢスコア未満である、請求項１４３又は１４４に記載の方法。
【請求項１４７】
非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、
（ａ）対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することであって、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上である、対象からの試料からｂＴＭＢスコア

を決定すること；及び
（ｂ）有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与すること
を含む、方法。
【請求項１４８】
非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することを含み、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与する前に、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されている、方法。
【請求項１４９】
参照ｂＴＭＢスコアが、参照集団におけるｂＴＭＢスコアである、請求項１４３～１４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５０】
参照集団が、扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団である、請求項１４９に記載の方法。
【請求項１５１】
扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストで治療された対象からなる第１のサブセット及びＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法で治療された対象からなる第２のサブセットを含む、請求項１５０に記載の方法。
【請求項１５２】
参照ｂＴＭＢスコアが、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、参照ｂＴＭＢスコア以上で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５３】
参照ｂＴＭＢスコアが、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、ｂＴＭＢスコア未満で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている、請求項１５１又は１５２に記載の方法。
【請求項１５４】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法が、抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、細胞傷害性剤、又はそれらの組み合わせを含む、請求項１５１～１５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５５】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法が、化学療法剤を含む、請求項１５４に記載の方法。
【請求項１５６】
治療に対する応答性が無増悪生存期間（ＰＦＳ）の増加を含む、請求項１５２～１５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５７】
治療に対する応答性が全生存期間（ＯＳ）の増加を含む、請求項１５２～１５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５８】
参照ｂＴＭＢスコアが、事前に割り当てられたｂＴＭＢスコアである、請求項１４３～１５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５９】
参照ｂＴＭＢスコアが４～３０であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが５～２８で

あり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが６～２６であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが７～２４であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが８～２２である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６０】
参照ｂＴＭＢスコアが６～１４であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが７～１３であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが８～１２であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが９～１１である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６１】
参照ｂＴＭＢスコアが１０である、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６２】
参照ｂＴＭＢスコアが１２～２０であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１３～１９であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１４～１８であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１５～１７である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６３】
参照ｂＴＭＢスコアが１６である、請求項１６２に記載の方法。
【請求項１６４】
参照ｂＴＭＢスコアが１６～２４であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１７～２３であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１８～２２であり、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアが１９～２１である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６５】
参照ｂＴＭＢスコアが２０である、請求項１６４に記載の方法。
【請求項１６６】
試料が、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせである、請求項１４３～１６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６７】
試料が、保管用試料、新鮮な試料、又は凍結試料である、請求項１６６に記載の方法。
【請求項１６８】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが８以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが８～１００である、請求項１４３～１６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６９】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１０以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１０～１００である、請求項１４３～１６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７０】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１２以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１２～１００である、請求項１４３～１６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７１】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１４以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１４～１００である、請求項１４３～１７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７２】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１６以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１６～１００である、請求項１４３～１７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７３】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１８以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが１８～１００である、請求項１４３～１７２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７４】
試料から決定されたｂＴＭＢスコアが２０以上であり、任意選択で、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが２０～１００である、請求項１４３～１７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７５】
ｂＴＭＢスコアが、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される、請求項１４３～１７４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７６】
配列決定された塩基の定められた数が、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである、請求項１７５に記載の方法。
【請求項１７７】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１７８】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである、請求項１７７に記載の方法。
【請求項１７９】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである、請求項１７８に記載の方法。
【請求項１８０】
配列決定された塩基の定められた数が、約１．１Ｍｂである、請求項１７９に記載の方法。
【請求項１８１】
体細胞変異の数が、（ｉ）カウントされたＳＮＶの数、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計である、請求項１７５～１８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８２】
体細胞変異の数が、カウントされたＳＮＶの数である、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１８３】
体細胞変異が、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる、請求項１７５～１８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８４】
参照ｂＴＭＢスコアが、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される、請求項１４３～１８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８５】
配列決定された塩基の定められた数が、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである、請求項１８４に記載の方法。
【請求項１８６】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである、請求項１８５に記載の方法。
【請求項１８７】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである、請求項１８６に記載の方法。
【請求項１８８】
配列決定された塩基の定められた数が、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである、請求項１８７に記載の方法。
【請求項１８９】
配列決定された塩基の定められた数が、約１．１Ｍｂである、請求項１８８に記載の方法。
【請求項１９０】

体細胞変異の数が、（ｉ）カウントされたＳＮＶの数、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計である、請求項１８４～１８９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９１】

体細胞変異の数が、カウントされたＳＮＶの数である、請求項１９０に記載の方法。

【請求項１９２】

体細胞変異が、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる、請求項１８４～１９１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９３】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療からの利益が、ＯＳの増加を含む、請求項１４３～１４６及び１４９～１９２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９４】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療からの利益が、ＰＦＳの増加を含む、請求項１４３～１４６及び１４９～１９３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９５】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを延長する、請求項１４５及び１４７～１９４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９６】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約４ヶ月～約１０ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約５ヶ月～約９ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約６ヶ月～約８ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約６．５ヶ月～約７．５ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約６．８ヶ月～約７．４ヶ月延長する、請求項１９５に記載の方法。

【請求項１９７】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約７．１ヶ月延長する、請求項１９６に記載の方法。

【請求項１９８】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを延長する、請求項１４５及び１４７～１９７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９９】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約１ヶ月～約５ヶ月延長し、場合によって、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約２ヶ月～約４ヶ月延長する、請求項１９８に記載の方法。

【請求項２００】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約３．１ヶ月延長する、請求項１９９に記載の方法。

【請求項２０１】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象の奏功期間（ＤＯＲ）を延長する、請求項１４５及び１４７～２００のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０２】

対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象の客観的奏効率（ＯＲＲ）を高める、請求項１４５及び１４７～２０１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０３】

白金系化学療法が、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む、請求項１９５～２０２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０４】

白金系化学療法剤が、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである、請求項２０３に記載の方法。

【請求項２０５】

ヌクレオシド類似体がゲムシタビンである、請求項２０３又は２０４に記載の方法。

【請求項２０６】

白金系化学療法が、シスプラチン及びゲムシタビン、又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む、請求項２０３～２０５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０７】

白金系化学療法が、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、又はカルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む、請求項２０３～２０５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０８】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、１つ又は複数の投薬サイクルの間に対象に投与される、請求項１４５及び１４７～２０７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０９】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、４～６回の投薬サイクルの間に対象に投与される、請求項２０８に記載の方法。

【請求項２１０】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、各投薬サイクルの間に１回又は複数回、対象に投与される、請求項２０９に記載の方法。

【請求項２１１】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、投薬サイクルごとに１回、対象に投与される、請求項２１０に記載の方法。

【請求項２１２】

投薬サイクルが、最大５８ヶ月間継続する、請求項２０８～２１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１３】

各投薬サイクルが、約２１日間の期間を有する、請求項２０８～２１２のいずれか一項記載の方法。

【請求項２１４】

ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、単剤療法として対象に投与される、請求項１４５及び１４７～２１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１５】

シスプラチンが対象に投与される、請求項１４５及び１４７～２１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１６】

シスプラチンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２１５に記載の方法。

【請求項２１７】

シスプラチンが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２１６に記載の方法。
【請求項２１８】
カルボプラチンが対象に投与される、請求項１４５及び１４７～２１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１９】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される、請求項２１８に記載の方法。
【請求項２２０】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与される、請求項２１９に記載の方法。
【請求項２２１】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される、請求項２２０に記載の方法。
【請求項２２２】
カルボプラチンが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される、請求項２２１に記載の方法。
【請求項２２３】
ゲムシタビンが対象に投与される、請求項１４５及び１４７～２２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２４】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目及び７日目から１１日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２２３に記載の方法。
【請求項２２５】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２２４に記載の方法。
【請求項２２６】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目及び７日目から１１日目に、約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２２３に記載の方法。
【請求項２２７】
ゲムシタビンが、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２２６に記載の方法。
【請求項２２８】
ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）が対象に投与される、請求項１４５及び１４７～２２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２９】
ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）が、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２２８に記載の方法。
【請求項２３０】
ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）が、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される、請求項２２９に記載の方法。
【請求項２３１】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項１４３～２３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３２】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである、請求項２３

１に記載の方法。
【請求項２３３】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ又は複数への結合を阻害する、請求項２３２に記載の方法。
【請求項２３４】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１、Ｂ７－１、又はＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する、請求項２３３に記載の方法。
【請求項２３５】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項２３１～２３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３６】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である、請求項２３５に記載の方法。
【請求項２３７】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が以下の超可変領域（ＨＶＲ）：
（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号１９）のＨＶＲ－Ｈ１配列；
（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号２０）のＨＶＲ－Ｈ２配列；
（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号２１）のＨＶＲ－Ｈ３配列；
（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号２２）のＨＶＲ－Ｌ１配列；
（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号２３）のＨＶＲ－Ｌ２配列；及び
（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号２４）のＨＶＲ－Ｌ３配列
を含む、請求項２３５又は２３６に記載の方法。
【請求項２３８】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも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４のアミノ酸配列に対して少なくとも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；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２３６又は２３７に記載の方法。
【請求項２３９】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２３８に記載の方法。
【請求項２４０】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２３９に記載の方法。
【請求項２４１】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミ

ノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２４０に記載の方法。
【請求項２４２】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２４１に記載の方法。
【請求項２４３】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２４２に記載の方法。
【請求項２４４】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は
（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメイン
を含む、請求項２４３に記載の方法。
【請求項２４５】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、
（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び
（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン
を含む、請求項２４４に記載の方法。
【請求項２４６】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体がアテゾリズマブである、請求項２４５に記載の方法。
【請求項２４７】
アテゾリズマブが、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項２４６に記載の方法。
【請求項２４８】
アテゾリズマブが、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２４９】
アテゾリズマブが、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項２４８に記載の方法。
【請求項２５０】
アテゾリズマブが、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される、請求項２４９に記載の方法。
【請求項２５１】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－１結合アンタゴニストである、請求項２３１に記載の方法。

【請求項２５２】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ又は複数への結合を阻害する、請求項２５１に記載の方法。
【請求項２５３】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、又はＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する、請求項２５２に記載の方法。
【請求項２５４】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、抗ＰＤ－１抗体である、請求項２３１及び２５１～２５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５５】
抗ＰＤ－１抗体が、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、又はＢＧＢ－１０８である、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５６】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、Ｆｃ融合タンパク質である、請求項２３１及び２５１～２５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５７】
Ｆｃ融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である、請求項２５６に記載の方法。
【請求項２５８】
対象が化学療法未経験である、請求項１４３～２５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５９】
対象が、ＮＳＣＬＣの治療のための全身療法を以前に投与されていない、請求項１４３～２５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６０】
対象が、ＮＳＣＬＣの治療のためのいかなる治療法も以前に投与されていない、請求項１４３～２５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６１】
ＮＳＣＬＣが、ステージＩＶのＮＳＣＬＣである、請求項１４３～２６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６２】
ＮＳＣＬＣが転移性ＮＳＣＬＣである、請求項１４３～２６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６３】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１４３～２６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６４】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２６５】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１４３～２６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６６】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項２６４に記載の方法。
【請求項２６７】
対象から得られた腫瘍試料が、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を示すと決定されている、請求項１４３～２６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６８】
ＰＤ－Ｌ１の発現レベルが免疫組織化学（ＩＨＣ）によって評価される、請求項２６３～２６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６９】
ＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して評価される、請求項２６８に記載の方法。
【請求項２７０】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、２２Ｃ３、２８－８、Ｅ１Ｌ３Ｎ、４０５９、ｈ５Ｈ１、又は９Ａ１１である、請求項２６９に記載の方法。
【請求項２７１】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＳＰ１４２である、請求項２７０に記載の方法。
【請求項２７２】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＳＰ２６３である、請求項２７０に記載の方法。
【請求項２７３】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、２２Ｃ３である、請求項２７０に記載の方法。
【請求項２７４】
対象がヒトである、請求項１４３～２７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７５】
対象が、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）をコードする遺伝子に感作変異を有しない、請求項２７４に記載の方法。
【請求項２７６】
対象が、未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ（ＡＬＫ）融合がん遺伝子を有しない、請求項２７４又は２７５に記載の方法。
【請求項２７７】
非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法。
【請求項２７８】
非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項２７９】
非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項２８０】
ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法。
【請求項２８１】
ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法。
【請求項２８２】
請求項１４３～２８１のいずれか一項に記載の方法に従った使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニスト。
【請求項２８３】
請求項１４３～２８１のいずれか一項に記載の方法に従った扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療のための医薬の製造におけるＰＤ－１軸結合アンタゴニストの使用。
【請求項２８４】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと、請求項１４３～２８１のいずれか一項に記載の方法に従ってＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与するようキットの使用者に指示する添付文書とを含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。前記ＡＳＣＩＩコピーは、２０２１年４月２２日に作成され、５０４７４－２１１ＷＯ２＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ＿４＿２２＿２１＿ＳＴ２５と命名され、大きさは２２，２６０バイトである。
【０００２】
本開示は、対象における非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ；例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）の治療に使用するための方法及び組成物に関する。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、例えば、アテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体などのＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストであり得る。
【背景技術】
【０００３】
がんは、依然としてヒトの健康に対する最も致命的な脅威のうちの１つである。がん又は悪性腫瘍は、制御されない様式で急速に転移及び増殖し、時宜を得た検出及び治療を極めて困難にする。プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）は、がん、慢性感染症、妊娠、組織同種移植片、及び自己免疫疾患における免疫系応答の抑制に関係があるとされているタンパク質である。ＰＤ－Ｌ１は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、及び単球の表面上に発現される、プログラム死１（ＰＤ－１）として知られる阻害受容体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。
【０００４】
がん（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ；例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ））の治療における著しい進歩にもかかわらず、改善された治療法が依然として求められている。
【発明の概要】
【０００５】
本開示は、とりわけ、対象における非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ；例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する方法、並びに対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）の治療に使用するための組成物（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト、又はその薬学的組成物）に関する。関連キット及び製造品も提供される。
【０００６】
第１の態様では、本開示は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性のある扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象を同定する方法を特徴とする。この方法は

、例えば、対象からの試料から血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアを決定することを含み得、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する。

【０００７】

別の態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象のための治療法を選択する方法を特徴とする。この方法は、例えば、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することを含み得、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する。

【０００８】

いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上である。そのような事例では、方法は、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することをさらに含み得る。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア未満である。そのような事例では、方法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない有効量の治療法を対象に投与することを含み得る。

【０００９】

別の態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法を特徴とする。この方法は、以下を含み得る：

（ａ）対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することであって、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上である、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定すること；及び

（ｂ）有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与すること。

【００１０】

別の態様では、本開示は、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することによって、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与する前に、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されている、方法を特徴とする。

【００１１】

本開示の任意の前述の態様のいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、参照集団におけるｂＴＭＢスコアである。参照集団は、例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団であり得る。扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストで治療された対象からなる第１のサブセット及びＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法で治療された対象からなる第２のサブセットを含み得る。そのような事例では、参照ｂＴＭＢスコアは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、参照ｂＴＭＢスコア以上で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し得、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、ｂＴＭＢスコア未満で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法は、抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、細胞傷害性剤、又はそれらの組み合わせを含む。例えば、いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法は、化学療法剤を含む。前述の実施態様のいずれかに関連して、治療に対する応答性は、無増悪生存期間（ＰＦＳ）の増加

及び／又は全生存期間（ＯＳ）の増加を含み得る。

【００１２】

いくつかの実施態様では、試料からのｂＴＭＢスコアは、参照集団において約５％以上の有病率を有する。いくつかの実施態様では、試料からのｂＴＭＢスコアは、参照集団において約５％～約７５％の有病率を有する。いくつかの実施態様では、試料からのｂＴＭＢスコアは、参照集団において約２０％～約３０％の有病率を有する。

【００１３】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、事前に割り当てられたｂＴＭＢスコアである。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４～３０であり得る（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、５～５８である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、又は２８）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、６～２６である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、又は２６）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、７～２４である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、８～２２である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、又は２２）。

【００１４】

例えば、本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、７～１３である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、７、８、９、１０、１１、１２、又は１３）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、８～１２である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、又は１２）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、９～１１である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、９、１０、又は１１）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１０である。

【００１５】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１３～１９である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１３、１４、１５、１６、１７、１８、又は１９）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１４～１８である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１４、１５、１６、１７、又は１８）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、５～１７である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１５、１６、又は１７）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１６である。

【００１６】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１６～２４である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１６、１７、１８、１９、２０、２２、２３、又は２４）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１７～２３である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１７、１８、１９、２０、２１、又は２３）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１８～２２である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１８、１９、２０、２１、又は２２）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１９～２１である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１９、２０、又は２１）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは２０である。

【００１７】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは４以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１

、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００１８】

例えば、いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、４～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００１９】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは６以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１

４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００２０】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、６～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００２１】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは８以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２

４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００２２】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、８～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００２３】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１０以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００２４】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１０～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２

０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００２５】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１２以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００２６】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１２～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００２７】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１４以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、

５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００２８】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１４～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００２９】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１６以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８

６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００３０】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１６～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【００３１】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１８以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【００３２】
いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１８～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。
【００３３】
いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは２０以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。
【００３４】
いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、２０～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。
【００３５】
本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、例えばＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ　ＣＤＸ（商標）パネル又

はＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルを使用して評価されるように、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される。例えば、いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、１００ｋｂ、１５０ｋｂ、２００ｋｂ、２５０ｋｂ、３００ｋｂ、３５０ｋｂ、４００ｋｂ、４５０ｋｂ、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、１．５Ｍｂ、１．６Ｍｂ、１．７Ｍｂ、１．８Ｍｂ、１．９Ｍｂ、２．０Ｍｂ、２．１Ｍｂ、２．２Ｍｂ、２．３Ｍｂ、２．４Ｍｂ、２．５Ｍｂ、２．６Ｍｂ、２．７Ｍｂ、２．８Ｍｂ、２．９Ｍｂ、３．０Ｍｂ、３．１Ｍｂ、３．２Ｍｂ、３．３Ｍｂ、３．４Ｍｂ、３．５Ｍｂ、３．６Ｍｂ、３．７Ｍｂ、３．８Ｍｂ、３．９Ｍｂ、４．０Ｍｂ、４．１Ｍｂ、４．２Ｍｂ、４．３Ｍｂ、４．４Ｍｂ、４．５Ｍｂ、４．６Ｍｂ、４．７Ｍｂ、４．８Ｍｂ、４．９Ｍｂ、５．０Ｍｂ、５．１Ｍｂ、５．２Ｍｂ、５．３Ｍｂ、５．４Ｍｂ、５．５Ｍｂ、５．６Ｍｂ、５．７Ｍｂ、５．８Ｍｂ、５．９Ｍｂ、６．０Ｍｂ、６．１Ｍｂ、６．２Ｍｂ、６．３Ｍｂ、６．４Ｍｂ、６．５Ｍｂ、６．６Ｍｂ、６．７Ｍｂ、６．８Ｍｂ、６．９Ｍｂ、７．０Ｍｂ、７．１Ｍｂ、７．２Ｍｂ、７．３Ｍｂ、７．４Ｍｂ、７．５Ｍｂ、７．６Ｍｂ、７．７Ｍｂ、７．８Ｍｂ、７．９Ｍｂ、８．０Ｍｂ、８．１Ｍｂ、８．２Ｍｂ、８．３Ｍｂ、８．４Ｍｂ、８．５Ｍｂ、８．６Ｍｂ、８．７Ｍｂ、８．８Ｍｂ、８．９Ｍｂ、９．０Ｍｂ、９．１Ｍｂ、９．２Ｍｂ、９．３Ｍｂ、９．４Ｍｂ、９．５Ｍｂ、９．６Ｍｂ、９．７Ｍｂ、９．８Ｍｂ、９．９Ｍｂ、又は１０．０Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、又は１．５Ｍであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、又は１．３Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、又は１．２Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１．１Ｍｂである。試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、例えば、（ｉ）カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であり得るか、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計であり得る。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、カウントされたＳＮＶの数である。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、同義及び非同義のＳＮＶ及び／又はインデルの数である。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、例えば、全エクソーム配列決定によって決定される、同等のｂＴＭＢ値である。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異は、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる。

【００３６】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、例えばＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ　ＣＤＸ（商標）パネル又はＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルを使用して評価されるように、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される。いくつかの実施

態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、１００ｋｂ、１５０ｋｂ、２００ｋｂ、２５０ｋｂ、３００ｋｂ、３５０ｋｂ、４００ｋｂ、４５０ｋｂ、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、１．５Ｍｂ、１．６Ｍｂ、１．７Ｍｂ、１．８Ｍｂ、１．９Ｍｂ、２．０Ｍｂ、２．１Ｍｂ、２．２Ｍｂ、２．３Ｍｂ、２．４Ｍｂ、２．５Ｍｂ、２．６Ｍｂ、２．７Ｍｂ、２．８Ｍｂ、２．９Ｍｂ、３．０Ｍｂ、３．１Ｍｂ、３．２Ｍｂ、３．３Ｍｂ、３．４Ｍｂ、３．５Ｍｂ、３．６Ｍｂ、３．７Ｍｂ、３．８Ｍｂ、３．９Ｍｂ、４．０Ｍｂ、４．１Ｍｂ、４．２Ｍｂ、４．３Ｍｂ、４．４Ｍｂ、４．５Ｍｂ、４．６Ｍｂ、４．７Ｍｂ、４．８Ｍｂ、４．９Ｍｂ、５．０Ｍｂ、５．１Ｍｂ、５．２Ｍｂ、５．３Ｍｂ、５．４Ｍｂ、５．５Ｍｂ、５．６Ｍｂ、５．７Ｍｂ、５．８Ｍｂ、５．９Ｍｂ、６．０Ｍｂ、６．１Ｍｂ、６．２Ｍｂ、６．３Ｍｂ、６．４Ｍｂ、６．５Ｍｂ、６．６Ｍｂ、６．７Ｍｂ、６．８Ｍｂ、６．９Ｍｂ、７．０Ｍｂ、７．１Ｍｂ、７．２Ｍｂ、７．３Ｍｂ、７．４Ｍｂ、７．５Ｍｂ、７．６Ｍｂ、７．７Ｍｂ、７．８Ｍｂ、７．９Ｍｂ、８．０Ｍｂ、８．１Ｍｂ、８．２Ｍｂ、８．３Ｍｂ、８．４Ｍｂ、８．５Ｍｂ、８．６Ｍｂ、８．７Ｍｂ、８．８Ｍｂ、８．９Ｍｂ、９．０Ｍｂ、９．１Ｍｂ、９．２Ｍｂ、９．３Ｍｂ、９．４Ｍｂ、９．５Ｍｂ、９．６Ｍｂ、９．７Ｍｂ、９．８Ｍｂ、９．９Ｍｂ、又は１０．０Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、又は１．５Ｍであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、又は１．３Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、又は１．２Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１．１Ｍｂである。参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、例えば、（ｉ）カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であり得るか、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計であり得る。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、カウントされたＳＮＶの数である。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、同義及び非同義のＳＮＶ及び／又はインデルの数である。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、例えば、全エクソーム配列決定によって決定される、同等のｂＴＭＢ値である。いくつかの実施態様では、参照ＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異は、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる。

【００３７】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料から最大体細胞対立遺伝子頻度（ＭＳＡＦ）を決定することをさらに含む。ＭＳＡＦは、例えば、１％以上であり得る。本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが投与される前に、対象から得られた試料は、１％以上のＭＳＡＦを有すると決定されている。

【００３８】

いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料からＭＳＡＦを決定することをさらに含み、ここで、試料からのＭＳＡＦは１％未満である。いくつかの実施態様では

、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが投与される前に、対象から得られた試料は、１％未満のＭＳＡＦを有すると決定されている。

【００３９】

いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料からＭＳＡＦを決定することをさらに含み、ここで、試料からのＭＳＡＦは、１％以上であると決定されており、方法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト以外の、又はそれに加えて、有効量の抗がん治療法を個体に投与することをさらに含む。

【００４０】

いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料からＭＳＡＦを決定することをさらに含み、ここで、試料からのＭＳＡＦは１％未満であると決定されており、方法は、有効量のＰＤ－１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。

【００４１】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療による利益には、ＯＳの増加が含まれる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療による利益には、ＰＦＳの増加が含まれる。

【００４２】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約４ヶ月～約１０ヶ月、約５ヶ月～約９ヶ月、約６ヶ月～約８ヶ月、約６．５ヶ月～約７．５ヶ月、又は約６．８ヶ月～約７．４ヶ月延長し得る（例えば、約４ヶ月、４．１ヶ月、４．２ヶ月、４．３ヶ月、４．４ヶ月、４．５ヶ月、４．６ヶ月、４．７ヶ月、４．８ヶ月、４．９ヶ月、５ヶ月、５．１ヶ月、５．２ヶ月、５．３ヶ月、５．４ヶ月、５．５ヶ月、５．６ヶ月、５．７ヶ月、５．８ヶ月、５．９ヶ月、６ヶ月、６．１ヶ月、６．２ヶ月、６．３ヶ月、６．４ヶ月、６．５ヶ月、６．６ヶ月、６．７ヶ月、６．８ヶ月、６．９ヶ月、７ヶ月、７．１ヶ月、７．２ヶ月、７．３ヶ月、７．４ヶ月、７．５ヶ月、７．６ヶ月、７．７ヶ月、７．８ヶ月、７．９ヶ月、８ヶ月、８．１ヶ月、８．２ヶ月、８．３ヶ月、８．４ヶ月、８．５ヶ月、８．６ヶ月、８．７ヶ月、８．８ヶ月、８．９ヶ月、９ヶ月、９．１ヶ月、９．２ヶ月、９．３ヶ月、９．４ヶ月、９．５ヶ月、９．６ヶ月、９．７ヶ月、９．８ヶ月、９．９ヶ月、又は１０ヶ月）。いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約７．１ヶ月延長し得る。

【００４３】

本開示のいくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約１ヶ月～約５ヶ月、約２ヶ月～約４ヶ月、約２．１ヶ月～約３．９ヶ月、約２．５ヶ月～約３．５ヶ月、又は約２．８ヶ月～約３．４ヶ月延長し得る（例えば、約１ヶ月、１．１ヶ月、１．２ヶ月、１．３ヶ月、１．４ヶ月、１．５ヶ月、１．６ヶ月、１．７ヶ月、１．８ヶ月、１．９ヶ月、２ヶ月、２．１ヶ月、２．２ヶ月、２．３ヶ月、２．４ヶ月、２．５ヶ月、２．６ヶ月、２．７ヶ月、２．８ヶ月、２．９ヶ月、３ヶ月、３．１ヶ月、３．２ヶ月、３．３ヶ月、３．４ヶ月、３．５ヶ月、３．６ヶ月、３．７ヶ月、３．８ヶ月、３．９ヶ月、４ヶ月、４．１ヶ月、４．２ヶ月、４．３ヶ月、４．４ヶ月、４．５ヶ月、４．６ヶ月、４．７ヶ月、４．８ヶ月、４．９ヶ月、又は５ヶ月）。いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約３．１ヶ月延長し得る。

【００４４】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１

軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高め、及び／又は対象の奏功期間（ＤＯＲ）を延長する。

【００４５】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高め、及び／又は対象の客観的奏効率（ＯＲＲ）を高める。

【００４６】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象が完全奏効（ＣＲ）を有する可能性を高める。

【００４７】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む。

【００４８】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである。

【００４９】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤はシスプラチンである。

【００５０】

他の実施態様では、白金系化学療法剤はカルボプラチンである。

【００５１】

いくつかの実施態様では、ヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。

【００５２】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビン、又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む。

【００５３】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。

【００５４】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。

【００５５】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、又はカルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。

【００５６】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。

【００５７】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。

【００５８】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、１～１０回の投薬サイクル（例えば、２～８回の投薬サイクル、３～７回の投薬サイクル、又は４～６回の投薬サイクル）など、１つ又は複数の投薬サイクルの間に対象に投与される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、４～６回の投薬サイクルの間に対象に投与される。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、各投薬サイクルの間に１回又は複数回、例えば投薬サイクルごとに１回、対象に投与され得る。

【００５９】

いくつかの実施態様では、投薬サイクルは、最大５８ヶ月間継続する。例えば、投薬サイクルは、１ヶ月～１００ヶ月、例えば、２ヶ月～９９ヶ月、３ヶ月～９８ヶ月、４ヶ月

～９７ヶ月、５ヶ月～９６ヶ月、６ヶ月～９５ヶ月、７ヶ月～９４ヶ月、８ヶ月～９３ヶ月、９ヶ月～９２ヶ月、１０ヶ月～９１ヶ月、１１ヶ月～９０ヶ月、１２ヶ月～８９ヶ月、１３ヶ月～８８ヶ月、１４ヶ月～８７ヶ月、１５ヶ月～８６ヶ月、１６ヶ月～８５ヶ月、１７ヶ月～８４ヶ月、１８ヶ月～８３ヶ月、１９ヶ月～８２ヶ月、２０ヶ月～８１ヶ月、２１ヶ月～８０ヶ月、２２ヶ月～７９ヶ月、２３ヶ月～７８ヶ月、２４ヶ月～７７ヶ月、２５ヶ月～７６ヶ月、２６ヶ月～７５ヶ月、２７ヶ月～７４ヶ月、２８ヶ月～７３ヶ月、２９ヶ月～７２ヶ月、３０ヶ月～７１ヶ月、３１ヶ月～７０ヶ月、３２ヶ月～６９ヶ月、３３ヶ月～６８ヶ月、３４ヶ月～６７ヶ月、３５ヶ月～６６ヶ月、３６ヶ月～６５ヶ月、３７ヶ月～６４ヶ月、３６ヶ月～６３ヶ月、３７ヶ月～６２ヶ月、３８ヶ月～６１ヶ月、３９ヶ月～６０ヶ月、５０ヶ月～７０ヶ月、５１ヶ月～６９ヶ月、５２ヶ月～６８ヶ月、５３ヶ月～６７ヶ月、５４ヶ月～６６ヶ月、５５ヶ月～６１ヶ月、５６ヶ月～６０ヶ月、又は５７ヶ月～５９ヶ月の間継続することができる。

【００６０】

いくつかの実施態様では、各投薬サイクルは約２１日間である。

【００６１】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、単剤療法として対象に投与される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む白金系化学療法などの白金系化学療法と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法剤はシスプラチンである。他の実施態様では、対象に投与される白金系化学療法剤はカルボプラチンである。いくつかの実施態様では、対象に投与されるヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビン、又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、又はカルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、カルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。

【００６２】

いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【００６３】

いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与される。

【００６４】

いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される。

【００６５】
いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）及び７日目から１１日目に（例えば、７日目、８日目、９日目、１０日目、又は１１日目に）約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。
【００６６】
いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）及び７日目から１１日目に（例えば、７日目、８日目、９日目、１０日目、又は１１日目に）約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。
【００６７】
いくつかの実施態様では、ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）は、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）は、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。
【００６８】
いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される。
【００６９】
いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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。
【００７０】
いくつかの実施態様では、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つ又は複数への結合を阻害する。
【００７１】
いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１、Ｂ７－１、又はＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。
【００７２】
いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。
【００７３】
いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。
【００７４】
いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）：（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのＨＶＲ－Ｈ１配列（配列番号１９）；（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのＨＶＲ－Ｈ２配列（配列番号２０）；（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのＨＶＲ－Ｈ３配列（配列番号２１）；（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのＨＶＲ－Ｌ１配列（配列番号２２）；（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳのＨＶＲ－Ｌ２配列（配列番号２３）；及び（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴのＨＶＲ－Ｌ３配列（配列番号２４）を含む。
【００７５】
いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対

して少なくとも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４のアミノ酸配列に対して少なくとも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；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメインを含む。

【００７６】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブである。

【００７７】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【００７８】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【００７９】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【００８０】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【００８１】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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。

【００８２】

いくつかの実施態様では、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つ又は複数への結合を阻害する。

【００８３】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、又はＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する。

【００８４】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。

【００８５】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、又はＢＧＢ－１０８である。

【００８６】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、Ｆｃ融合タンパク質である。

【００８７】

いくつかの実施態様では、Ｆｃ融合タンパク質は、ＡＭＰ－２２４である。

【００８８】

いくつかの実施態様では、対象は化学療法未経験である。例えば、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のために化学療法を以前に投与されたことがない対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のための全身療法を以前に投与されていない。いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のためのいかなる治療法も以前に投与されていない。

【００８９】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、ステージＩＶのＮＳＣＬＣである。

【００９０】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、転移性ＮＳＣＬＣである。

【００９１】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％～約１０

０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％～約１００％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％～約１００％（例えば、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％、

腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９２】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１％～約１００％、腫瘍試料の約５％～約１００％、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約１５％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％（例えば、腫瘍試料の約１％、腫瘍試料の約２％、腫瘍試料の約３％、腫瘍試料の約４％、腫瘍試料の約５％、腫瘍試料の約６％、腫瘍試料の約７％、腫瘍試料の約８％、腫瘍試料の約９％、腫瘍試料の約１０％、腫瘍試料の約１１％、腫瘍試料の約１２％、腫瘍試料の約１３％、腫瘍試料の約１４％、腫瘍試料の約１５％、腫瘍試料の約１６％、腫瘍試料の約１７％、腫瘍試料の約１８％、腫瘍試料の約１９％、腫瘍試料の約２０％、腫瘍試料の約２１％、腫瘍試料の約２２％、腫瘍試料の約２３％、腫瘍試料の約２４％、腫瘍試料の約２５％、腫瘍試料の約２６％、腫瘍試料の約２７％、腫瘍試料の約２８％、腫瘍試料の約２９％、腫瘍試料の約３０％、腫瘍試料の約３１％、腫瘍試料の約３２％、腫瘍試料の約３３％、腫瘍試料の約３４％、腫瘍試料の約３５％、腫瘍試料の約３６％、腫瘍試料の約３７％、腫瘍試料の約３８％、腫瘍試料の約３９％、腫瘍試料の約４０％、腫瘍試料の約４１％、腫瘍試料の約４２％、腫瘍試料の約４３％、腫瘍試料の約４４％、腫瘍試料の約４５％、腫瘍試料の約４６％、腫瘍試料の約４７％、腫瘍試料の約４８％、腫瘍試料の約４９％、腫瘍試料の約５０％、腫瘍試料の約５１％、腫瘍試料の約５２％、腫瘍試料の約５３％、腫瘍試料の約５４％、腫瘍試料の約５５％、腫瘍試料の約５６％、腫瘍試料の約５７％、腫瘍試料の約５８％、腫瘍試料の約５９％、腫瘍試料の約６０％、腫瘍試料の約６１％、腫瘍試料の約６２％、腫瘍試料の約６３％、腫瘍試料の約６４％、腫瘍試料の約６５％、腫瘍試料の約６６％、腫瘍試料の約６７％、腫瘍試料の約６８％、腫瘍試料の約６９％、腫瘍試料の約７０％、腫瘍試料の約７１％、腫瘍試料の約７２％、腫瘍試料の約７３％、腫瘍試料の約７４％、腫瘍試料の約７５％、腫瘍試料の約７６％、腫瘍試料の約７７％、腫瘍試料の約７８％、

腫瘍試料の約７９％、腫瘍試料の約８０％、腫瘍試料の約８１％、腫瘍試料の約８２％、腫瘍試料の約８３％、腫瘍試料の約８４％、腫瘍試料の約８５％、腫瘍試料の約８６％、腫瘍試料の約８７％、腫瘍試料の約８８％、腫瘍試料の約８９％、腫瘍試料の約９０％、腫瘍試料の約９１％、腫瘍試料の約９２％、腫瘍試料の約９３％、腫瘍試料の約９４％、腫瘍試料の約９５％、腫瘍試料の約９６％、腫瘍試料の約９７％、腫瘍試料の約９８％、腫瘍試料の約９９％、又は腫瘍試料の約１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９３】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～５％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９４】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９５】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍

細胞の約５１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％～約１００％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％～約１００％（例えば、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％、腫

瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９６】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約５％～約１００％、腫瘍試料の約６％～約１００％、腫瘍試料の約７％～約１００％、腫瘍試料の約８％～約１００％、腫瘍試料の約９％～約１００％、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％（例えば、腫瘍試料の約１０％、腫瘍試料の約１１％、腫瘍試料の約１２％、腫瘍試料の約１３％、腫瘍試料の約１４％、腫瘍試料の約１５％、腫瘍試料の約１６％、腫瘍試料の約１７％、腫瘍試料の約１８％、腫瘍試料の約１９％、腫瘍試料の約２０％、腫瘍試料の約２１％、腫瘍試料の約２２％、腫瘍試料の約２３％、腫瘍試料の約２４％、腫瘍試料の約２５％、腫瘍試料の約２６％、腫瘍試料の約２７％、腫瘍試料の約２８％、腫瘍試料の約２９％、腫瘍試料の約３０％、腫瘍試料の約３１％、腫瘍試料の約３２％、腫瘍試料の約３３％、腫瘍試料の約３４％、腫瘍試料の約３５％、腫瘍試料の約３６％、腫瘍試料の約３７％、腫瘍試料の約３８％、腫瘍試料の約３９％、腫瘍試料の約４０％、腫瘍試料の約４１％、腫瘍試料の約４２％、腫瘍試料の約４３％、腫瘍試料の約４４％、腫瘍試料の約４５％、腫瘍試料の約４６％、腫瘍試料の約４７％、腫瘍試料の約４８％、腫瘍試料の約４９％、腫瘍試料の約５０％、腫瘍試料の約５１％、腫瘍試料の約５２％、腫瘍試料の約５３％、腫瘍試料の約５４％、腫瘍試料の約５５％、腫瘍試料の約５６％、腫瘍試料の約５７％、腫瘍試料の約５８％、腫瘍試料の約５９％、腫瘍試料の約６０％、腫瘍試料の約６１％、腫瘍試料の約６２％、腫瘍試料の約６３％、腫瘍試料の約６４％、腫瘍試料の約６５％、腫瘍試料の約６６％、腫瘍試料の約６７％、腫瘍試料の約６８％、腫瘍試料の約６９％、腫瘍試料の約７０％、腫瘍試料の約７１％、腫瘍試料の約７２％、腫瘍試料の約７３％、腫瘍試料の約７４％、腫瘍試料の約７５％、腫瘍試料の約７６％、腫瘍試料の約７７％、腫瘍試料の約７８％、腫瘍試料の約７９％、腫瘍試料の約８０％、腫瘍試料の約８１％、腫瘍試料の約８２％、腫瘍試料の約８３％、腫瘍試料の約８４％、腫瘍試料の約８５％、腫瘍試料の約８６％、腫瘍試料の約８７％、腫瘍試料の約８８％、腫瘍試料の約８９％、腫瘍試料の約９０％、腫瘍試料の約９１％、腫瘍試料の約９２％、腫瘍試料の約９３％、腫瘍試料の約９４％、腫瘍試料の約９５％、腫瘍試料の約９６％、腫瘍試料の約９７％、腫瘍試料の約９８％、腫瘍試料の約９９％、又は腫瘍試料の約１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な

発現レベルを有すると決定されている。

【００９７】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～５０％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９８】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【００９９】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％～約１００％又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％～約１００％（例えば、約５０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％、腫瘍試料中

の腫瘍細胞の約７９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０１００】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約５％～約１００％、腫瘍試料の約６％～約１００％、腫瘍試料の約７％～約１００％、腫瘍試料の約８％～約１００％、腫瘍試料の約９％～約１００％、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％（例えば、腫瘍試料の約１０％、腫瘍試料の約１１％、腫瘍試料の約１２％、腫瘍試料の約１３％、腫瘍試料の約１４％、腫瘍試料の約１５％、腫瘍試料の約１６％、腫瘍試料の約１７％、腫瘍試料の約１８％、腫瘍試料の約１９％、腫瘍試料の約２０％、腫瘍試料の約２１％、腫瘍試料の約２２％、腫瘍試料の約２３％、腫瘍試料の約２４％、腫瘍試料の約２５％、腫瘍試料の約２６％、腫瘍試料の約２７％、腫瘍試料の約２８％、腫瘍試料の約２９％、腫瘍試料の約３０％、腫瘍試料の約３１％、腫瘍試料の約３２％、腫瘍試料の約３３％、腫瘍試料の約３４％、腫瘍試料の約３５％、腫瘍試料の約３６％、腫瘍試料の約３７％、腫瘍試料の約３８％、腫瘍試料の約３９％、腫瘍試料の約４０％、腫瘍試料の約４１％、腫瘍試料の約４２％、腫瘍試料の約４３％、腫瘍試料の約４４％、腫瘍試料の約４５％、腫瘍試料の約４６％、腫瘍試料の約４７％、腫瘍試料の約４８％、腫瘍試料の約４９％、腫瘍試料の約５０％、腫瘍試料の約５１％、腫瘍試料の約５２％、腫瘍試料の約５３％、腫瘍試料の約５４％、腫瘍試料の約５５％、腫瘍試料の約５６％、腫瘍試料の約５７％、腫瘍試料の約５８％、腫瘍試料の約５９％、腫瘍試料の約６０％、腫瘍試料の約６１％、腫瘍試料の約６２％、腫瘍試料の約６３％、腫瘍試料の約６４％、腫瘍試料の約６５％、腫瘍試料の約６６％、腫瘍試料の約６７％、腫瘍試料の約６８％、腫瘍試料の約６９％、腫瘍試料の約７０％、腫瘍試料の約７１％、腫瘍試料の約７２％、腫瘍試料の約７３％、腫瘍試料の約７４％、腫瘍試料の約７５％、腫瘍試料の約７６％、腫瘍試料の約７７％、腫瘍試料の約７８％、腫瘍試料の約７９％、腫瘍試料の約８０％、腫瘍試料の約８１％、腫瘍試料の約８２％、腫瘍試料の約８３％、腫瘍試料の約８４％、腫瘍試料の約８５％、腫瘍試料の約８６％、腫瘍試料の約８７％、腫瘍試料の約８８％、腫瘍試料の約８９％、腫瘍試料の約９０％、腫瘍試料の約９１％、腫瘍試料の約９２％、腫瘍試料の約９３％、腫瘍試料の約９４％、腫瘍試料の約９５％、腫瘍試料の約９６％、腫瘍試料の約９７％、腫瘍試料の約９８％、腫瘍試料の約９９％、又は腫瘍試料の約１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０１０１】

ＰＤ－Ｌ１発現は、例えば、本明細書に記載の他の技術の中でも特に免疫組織化学（Ｉ

ＨＣ）を使用して決定することができる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１発現は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して検出される。例えば、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、２２Ｃ３、２８－８、Ｅ１Ｌ３Ｎ、４０５９、ｈ５Ｈ１、及び９Ａ１１を含む、任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用することができる。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ１４２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ２６３である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、２２Ｃ３である。

【０１０２】

いくつかの実施態様では、対象は、（ｉ）上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）をコードする遺伝子に感作変異を有しない、且つ／又は（ｉｉ）未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ（ＡＬＫ）融合がん遺伝子を有しない、ヒトなどのヒトである。例えば、対象は、ＥＧＦＲ又はＡＬＫのゲノム腫瘍異常を有しないヒトであり得る。

【０１０３】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１０４】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１０５】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１０６】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は

複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１０７】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１０８】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１０９】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１０】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけ

る扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１１】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１２】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１３】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１４】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけ

る扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１５】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１６】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１７】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１１８】
さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０１１９】
さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０１２０】
さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０１２１】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０１２２】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１２３】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１２４】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１２５】

さらなる態様では、本開示は、扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１２６】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１２７】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は

（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０１２８】

さらなる態様では、本開示は、本開示の上記態様又は実施態様のいずれかの方法に従った使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを特徴とする。

【０１２９】

別の態様では、本開示は、本開示の上記態様又は実施態様のいずれかの方法に従って、扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療するための医薬の製造におけるＰＤ－１軸結合アンタゴニストの使用を特徴とする。

【０１３０】

別の態様では、本開示は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと、本開示の上記態様又は実施態様のいずれかの方法に従ってＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与するようキットの使用者に指示する添付文書とを含むキットを特徴とする。

【０１３１】

さらなる態様では、本開示は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性のある非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象を同定する方法を特徴とする。この方法は、例えば、対象からの試料から血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアを決定することを含み得、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する。

【０１３２】

別の態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象のための治療法を選択する方法を特徴とする。この方法は、例えば、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することを含み得、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、対象を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する。

【０１３３】
いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上である。そのような事例では、方法は、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することをさらに含み得る。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア未満である。そのような事例では、方法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない有効量の治療法を対象に投与することを含み得る。
【０１３４】
別の態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法を特徴とする。この方法は、以下を含んでよい：
（ａ）対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することであって、試料から決定されたｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上である、対象からの試料からｂＴＭＢスコアを決定すること；及び
（ｂ）有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与すること。
【０１３５】
別の態様では、本開示は、有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与することによって、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与する前に、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアが参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されている、方法を特徴とする。
【０１３６】
本開示の任意の前述の態様のいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、参照集団におけるｂＴＭＢスコアである。参照集団は、例えば、非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団であり得る。非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象の集団は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストで治療された対象からなる第１のサブセット及びＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法で治療された対象からなる第２のサブセットを含み得る。そのような事例では、参照ｂＴＭＢスコアは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、参照ｂＴＭＢスコア以上で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し得、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性との間の有意差に基づいて、ｂＴＭＢスコア未満で、対象の各第１のサブセットと第２のサブセットを有意に区別し、ここで、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法による治療に対する対象の応答性は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療に対する対象の応答性と比較して有意に改善されている。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法は、抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、細胞傷害性剤、又はそれらの組み合わせを含む。例えば、いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療法は、化学療法剤を含む。前述の実施態様のいずれかに関連して、治療に対する応答性は、無増悪生存期間（ＰＦＳ）の増加及び／又は全生存期間（ＯＳ）の増加を含み得る。
【０１３７】
いくつかの実施態様では、試料からのｂＴＭＢスコアは、参照集団において約５％以上の有病率を有する。いくつかの実施態様では、試料からのｂＴＭＢスコアは、参照集団において約５％～約７５％の有病率を有する。いくつかの実施態様では、試料からのｂＴＭＢスコアは、参照集団において約２０％～約３０％の有病率を有する。
【０１３８】
本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、事前に割り当てられたｂＴＭＢスコアである。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは

、４～３０であり得る（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、５～５８である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、又は２８）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、６～２６である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、又は２６）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、７～２４である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、８～２２である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、又は２２）。

【０１３９】

例えば、本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、７～１３である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、７、８、９、１０、１１、１２、又は１３）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、８～１２である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、又は１２）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、９～１１である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、９、１０、又は１１）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１０である。

【０１４０】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１３～１９である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１３、１４、１５、１６、１７、１８、又は１９）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１４～１８である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１４、１５、１６、１７、又は１８）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、５～１７である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１５、１６、又は１７）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１６である。

【０１４１】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１６～２４である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１６、１７、１８、１９、２０、２２、２３、又は２４）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１７～２３である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１７、１８、１９、２０、２１、又は２３）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１８～２２である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１８、１９、２０、２１、又は２２）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１９～２１である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１９、２０、又は２１）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは２０である。

【０１４２】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは４以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１

３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１４３】

例えば、いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、４～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１４４】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは６以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２

３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１４５】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、６～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１４６】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは８以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１４７】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、８～１００である（例えば、参照ｂ

ＴＭＢスコアは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１４８】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１０以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１４９】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１０～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１５０】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１２以上である。例えば、参照ｂＴＭ

ＢスコアＡは、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１５１】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアＡは、１２～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアＡは、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１５２】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアＡは１４以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアＡは、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、

１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、
１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、
１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、
１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、
１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、
２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、
２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、
２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、
２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、
２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、
２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、
２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、
２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、
２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、
２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１５３】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１４～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１５４】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１６以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７

７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１５５】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１６～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１５６】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは１８以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１５７】

いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、１８～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１５８】
いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは２０以上である。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２、２３３、２３４、２３５、２３６、２３７、２３８、２３９、２４０、２４１、２４２、２４３、２４４、２４５、２４６、２４７、２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、２８９、２９０、２９１、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９７、２９８、２９９、３００、又はそれ以上であり得る。

【０１５９】
いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、２０～１００である（例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００）。

【０１６０】
本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、例えばＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ　ＣＤＸ（商標）パネル又はＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルを使用して評価されるように、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される。例えば、いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、１００ｋｂ、１５０ｋｂ、２００ｋｂ、２５０ｋｂ、３００ｋｂ、３５０ｋｂ、４００ｋｂ、４５０ｋｂ、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、１．５Ｍｂ、１．６Ｍｂ、１．７Ｍｂ、１．８Ｍｂ、１．９Ｍｂ、２．０Ｍｂ、２．１Ｍｂ、２．２Ｍｂ、２．３

Ｍｂ、２．４Ｍｂ、２．５Ｍｂ、２．６Ｍｂ、２．７Ｍｂ、２．８Ｍｂ、２．９Ｍｂ、３．０Ｍｂ、３．１Ｍｂ、３．２Ｍｂ、３．３Ｍｂ、３．４Ｍｂ、３．５Ｍｂ、３．６Ｍｂ、３．７Ｍｂ、３．８Ｍｂ、３．９Ｍｂ、４．０Ｍｂ、４．１Ｍｂ、４．２Ｍｂ、４．３Ｍｂ、４．４Ｍｂ、４．５Ｍｂ、４．６Ｍｂ、４．７Ｍｂ、４．８Ｍｂ、４．９Ｍｂ、５．０Ｍｂ、５．１Ｍｂ、５．２Ｍｂ、５．３Ｍｂ、５．４Ｍｂ、５．５Ｍｂ、５．６Ｍｂ、５．７Ｍｂ、５．８Ｍｂ、５．９Ｍｂ、６．０Ｍｂ、６．１Ｍｂ、６．２Ｍｂ、６．３Ｍｂ、６．４Ｍｂ、６．５Ｍｂ、６．６Ｍｂ、６．７Ｍｂ、６．８Ｍｂ、６．９Ｍｂ、７．０Ｍｂ、７．１Ｍｂ、７．２Ｍｂ、７．３Ｍｂ、７．４Ｍｂ、７．５Ｍｂ、７．６Ｍｂ、７．７Ｍｂ、７．８Ｍｂ、７．９Ｍｂ、８．０Ｍｂ、８．１Ｍｂ、８．２Ｍｂ、８．３Ｍｂ、８．４Ｍｂ、８．５Ｍｂ、８．６Ｍｂ、８．７Ｍｂ、８．８Ｍｂ、８．９Ｍｂ、９．０Ｍｂ、９．１Ｍｂ、９．２Ｍｂ、９．３Ｍｂ、９．４Ｍｂ、９．５Ｍｂ、９．６Ｍｂ、９．７Ｍｂ、９．８Ｍｂ、９．９Ｍｂ、又は１０．０Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、又は１．５Ｍであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、又は１．３Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、又は１．２Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１．１Ｍｂである。試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、例えば、（ｉ）カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であり得るか、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計であり得る。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、カウントされたＳＮＶの数である。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、同義及び非同義のＳＮＶ及び／又はインデルの数である。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアは、例えば、全エクソーム配列決定によって決定される、同等のｂＴＭＢ値である。いくつかの実施態様では、試料から決定されたｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異は、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる。

【０１６１】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、例えばＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ　ＣＤＸ（商標）パネル又はＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルを使用して評価されるように、配列決定された塩基の定められた数にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１００ｋｂ～約１０Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、１００ｋｂ、１５０ｋｂ、２００ｋｂ、２５０ｋｂ、３００ｋｂ、３５０ｋｂ、４００ｋｂ、４５０ｋｂ、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、１．５Ｍｂ、１．６Ｍｂ、１．７Ｍｂ、１．８Ｍｂ、１．９Ｍｂ、２．０Ｍｂ、２．１Ｍｂ、２．２Ｍｂ、２．３Ｍｂ、２．４Ｍｂ、２．５Ｍｂ、２．６Ｍｂ、２．７Ｍｂ、２．８Ｍｂ、２．９Ｍｂ、３．０Ｍｂ、３．１Ｍｂ、３．２Ｍｂ、３．３Ｍｂ、３．４Ｍｂ、３．５Ｍｂ、３．６Ｍｂ、３．７Ｍｂ、３．８Ｍｂ、３．９Ｍｂ

、４．０Ｍｂ、４．１Ｍｂ、４．２Ｍｂ、４．３Ｍｂ、４．４Ｍｂ、４．５Ｍｂ、４．６Ｍｂ、４．７Ｍｂ、４．８Ｍｂ、４．９Ｍｂ、５．０Ｍｂ、５．１Ｍｂ、５．２Ｍｂ、５．３Ｍｂ、５．４Ｍｂ、５．５Ｍｂ、５．６Ｍｂ、５．７Ｍｂ、５．８Ｍｂ、５．９Ｍｂ、６．０Ｍｂ、６．１Ｍｂ、６．２Ｍｂ、６．３Ｍｂ、６．４Ｍｂ、６．５Ｍｂ、６．６Ｍｂ、６．７Ｍｂ、６．８Ｍｂ、６．９Ｍｂ、７．０Ｍｂ、７．１Ｍｂ、７．２Ｍｂ、７．３Ｍｂ、７．４Ｍｂ、７．５Ｍｂ、７．６Ｍｂ、７．７Ｍｂ、７．８Ｍｂ、７．９Ｍｂ、８．０Ｍｂ、８．１Ｍｂ、８．２Ｍｂ、８．３Ｍｂ、８．４Ｍｂ、８．５Ｍｂ、８．６Ｍｂ、８．７Ｍｂ、８．８Ｍｂ、８．９Ｍｂ、９．０Ｍｂ、９．１Ｍｂ、９．２Ｍｂ、９．３Ｍｂ、９．４Ｍｂ、９．５Ｍｂ、９．６Ｍｂ、９．７Ｍｂ、９．８Ｍｂ、９．９Ｍｂ、又は１０．０Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．５Ｍｂ～約１．５Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、５００ｋｂ、５５０ｋｂ、６００ｋｂ、６５０ｋｂ、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、１．３Ｍｂ、１．４Ｍｂ、又は１．５Ｍであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．７Ｍｂ～約１．３Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、７００ｋｂ、７５０ｋｂ、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、１．２Ｍｂ、又は１．３Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約０．８Ｍｂ～約１．２Ｍｂである（例えば、配列決定された塩基の定められた数は、８００ｋｂ、８５０ｋｂ、９００ｋｂ、９５０ｋｂ、１．０Ｍｂ、又は１．２Ｍｂであり得る）。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される配列決定された塩基の定められた数は、約１．１Ｍｂである。参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、例えば、（ｉ）カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であり得るか、又は（ｉｉ）カウントされたＳＮＶの数とカウントされたインデル変異の数との合計であり得る。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、カウントされたＳＮＶの数である。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異の数は、同義及び非同義のＳＮＶ及び／又はインデルの数である。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコアは、例えば、全エクソーム配列決定によって決定される、同等のｂＴＭＢ値である。いくつかの実施態様では、参照ＴＭＢスコアの計算に使用される体細胞変異は、表１に示される１つ又は複数の遺伝子においてカウントされる。

【０１６２】

本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料から最大体細胞対立遺伝子頻度（ＭＳＡＦ）を決定することをさらに含む。ＭＳＡＦは、例えば、１％以上であり得る。本開示の上記の態様又は実施態様のいずれかのいくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが投与される前に、対象から得られた試料は、１％以上のＭＳＡＦを有すると決定されている。

【０１６３】

いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料からＭＳＡＦを決定することをさらに含み、ここで、試料からのＭＳＡＦは１％未満である。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが投与される前に、対象から得られた試料は、１％未満のＭＳＡＦを有すると決定されている。

【０１６４】

いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料からＭＳＡＦを決定することをさらに含み、ここで、試料からのＭＳＡＦは、１％以上であると決定されており、方法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト以外の、又はそれに加えて、有効量の抗がん治療法を個体に投与することをさらに含む。

【０１６５】

いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた試料からＭＳＡＦを決定すること

をさらに含み、ここで、試料からのＭＳＡＦは１％未満であると決定されており、方法は、有効量のＰＤ－１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。

【０１６６】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療による利益には、ＯＳの増加が含まれる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療による利益には、ＰＦＳの増加が含まれる。

【０１６７】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約４ヶ月～約１０ヶ月、約５ヶ月～約９ヶ月、約６ヶ月～約８ヶ月、約６．５ヶ月～約７．５ヶ月、又は約６．８ヶ月～約７．４ヶ月延長し得る（例えば、約４ヶ月、４．１ヶ月、４．２ヶ月、４．３ヶ月、４．４ヶ月、４．５ヶ月、４．６ヶ月、４．７ヶ月、４．８ヶ月、４．９ヶ月、５ヶ月、５．１ヶ月、５．２ヶ月、５．３ヶ月、５．４ヶ月、５．５ヶ月、５．６ヶ月、５．７ヶ月、５．８ヶ月、５．９ヶ月、６ヶ月、６．１ヶ月、６．２ヶ月、６．３ヶ月、６．４ヶ月、６．５ヶ月、６．６ヶ月、６．７ヶ月、６．８ヶ月、６．９ヶ月、７ヶ月、７．１ヶ月、７．２ヶ月、７．３ヶ月、７．４ヶ月、７．５ヶ月、７．６ヶ月、７．７ヶ月、７．８ヶ月、７．９ヶ月、８ヶ月、８．１ヶ月、８．２ヶ月、８．３ヶ月、８．４ヶ月、８．５ヶ月、８．６ヶ月、８．７ヶ月、８．８ヶ月、８．９ヶ月、９ヶ月、９．１ヶ月、９．２ヶ月、９．３ヶ月、９．４ヶ月、９．５ヶ月、９．６ヶ月、９．７ヶ月、９．８ヶ月、９．９ヶ月、又は１０ヶ月）。いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約７．１ヶ月延長し得る。

【０１６８】

本開示のいくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約１ヶ月～約５ヶ月、約２ヶ月～約４ヶ月、約２．１ヶ月～約３．９ヶ月、約２．５ヶ月～約３．５ヶ月、又は約２．８ヶ月～約３．４ヶ月延長し得る（例えば、約１ヶ月、１．１ヶ月、１．２ヶ月、１．３ヶ月、１．４ヶ月、１．５ヶ月、１．６ヶ月、１．７ヶ月、１．８ヶ月、１．９ヶ月、２ヶ月、２．１ヶ月、２．２ヶ月、２．３ヶ月、２．４ヶ月、２．５ヶ月、２．６ヶ月、２．７ヶ月、２．８ヶ月、２．９ヶ月、３ヶ月、３．１ヶ月、３．２ヶ月、３．３ヶ月、３．４ヶ月、３．５ヶ月、３．６ヶ月、３．７ヶ月、３．８ヶ月、３．９ヶ月、４ヶ月、４．１ヶ月、４．２ヶ月、４．３ヶ月、４．４ヶ月、４．５ヶ月、４．６ヶ月、４．７ヶ月、４．８ヶ月、４．９ヶ月、又は５ヶ月）。いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約３．１ヶ月延長し得る。

【０１６９】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高め、及び／又は対象の奏功期間（ＤＯＲ）を延長する。

【０１７０】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高め、及び／又は対象の客観的奏効率（ＯＲＲ）を高める。

【０１７１】

いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを伴わない白金系化学療法の投与と比較して、対象が完全奏効（Ｃ

Ｒ）を有する可能性を高める。
【０１７２】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む。
【０１７３】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである。
【０１７４】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤はシスプラチンである。
【０１７５】
他の実施態様では、白金系化学療法剤はカルボプラチンである。
【０１７６】
いくつかの実施態様では、ヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。
【０１７７】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビン、又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む。
【０１７８】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。
【０１７９】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。
【０１８０】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、又はカルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。
【０１８１】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。
【０１８２】
いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。
【０１８３】
いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、１～１０回の投薬サイクル（例えば、２～８回の投薬サイクル、３～７回の投薬サイクル、又は４～６回の投薬サイクル）など、１つ又は複数の投薬サイクルの間に対象に投与される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、４～６回の投薬サイクルの間に対象に投与される。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、各投薬サイクルの間に１回又は複数回、例えば投薬サイクルごとに１回、対象に投与され得る。
【０１８４】
いくつかの実施態様では、投薬サイクルは、最大５８ヶ月間継続する。例えば、投薬サイクルは、１ヶ月～１００ヶ月、例えば、２ヶ月～９９ヶ月、３ヶ月～９８ヶ月、４ヶ月～９７ヶ月、５ヶ月～９６ヶ月、６ヶ月～９５ヶ月、７ヶ月～９４ヶ月、８ヶ月～９３ヶ月、９ヶ月～９２ヶ月、１０ヶ月～９１ヶ月、１１ヶ月～９０ヶ月、１２ヶ月～８９ヶ月、１３ヶ月～８８ヶ月、１４ヶ月～８７ヶ月、１５ヶ月～８６ヶ月、１６ヶ月～８５ヶ月、１７ヶ月～８４ヶ月、１８ヶ月～８３ヶ月、１９ヶ月～８２ヶ月、２０ヶ月～８１ヶ月、２１ヶ月～８０ヶ月、２２ヶ月～７９ヶ月、２３ヶ月～７８ヶ月、２４ヶ月～７７ヶ月、２５ヶ月～７６ヶ月、２６ヶ月～７５ヶ月、２７ヶ月～７４ヶ月、２８ヶ月～７３ヶ月、２９ヶ月～７２ヶ月、３０ヶ月～７１ヶ月、３１ヶ月～７０ヶ月、３２ヶ月～６９ヶ月、３３ヶ月～６８ヶ月、３４ヶ月～６７ヶ月、３５ヶ月～６６ヶ月、３６ヶ月～６５ヶ月、３７ヶ月～６４ヶ月、３６ヶ月～６３ヶ月、３７ヶ月～６２ヶ月、３８ヶ月～６１ヶ月

、３９ヶ月～６０ヶ月、５０ヶ月～７０ヶ月、５１ヶ月～６９ヶ月、５２ヶ月～６８ヶ月、５３ヶ月～６７ヶ月、５４ヶ月～６６ヶ月、５５ヶ月～６１ヶ月、５６ヶ月～６０ヶ月、又は５７ヶ月～５９ヶ月の間継続することができる。

【０１８５】

いくつかの実施態様では、各投薬サイクルは約２１日間である。

【０１８６】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、単剤療法として対象に投与される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む白金系化学療法などの白金系化学療法と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法剤はシスプラチンである。他の実施態様では、対象に投与される白金系化学療法剤はカルボプラチンである。いくつかの実施態様では、対象に投与されるヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビン、又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、又はカルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、シスプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。いくつかの実施態様では、対象に投与される白金系化学療法は、カルボプラチン及びペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）を含む。

【０１８７】

いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【０１８８】

いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与される。

【０１８９】

いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約６のＡＵＣで対象に静脈内投与される。

【０１９０】

いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）及び７日目から１１日目に（例えば、７日目、８日目、９日目、１０日目、又は１１日目に）約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【０１９１】

いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４

日目に（例えば、－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）及び７日目から１１日目に（例えば、７日目、８日目、９日目、１０日目、又は１１日目に）約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【０１９２】

いくつかの実施態様では、ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）は、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に（例えば、２１日間投薬サイクルの－２日目、－１日目、０日目、１日目、２日目、３日目、又は４日目に）、約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ペメトレキセド（ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）は、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【０１９３】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される。

【０１９４】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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。

【０１９５】

いくつかの実施態様では、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つ又は複数への結合を阻害する。

【０１９６】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１、Ｂ７－１、又はＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。

【０１９７】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。

【０１９８】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。

【０１９９】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）：（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのＨＶＲ－Ｈ１配列（配列番号１９）；（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのＨＶＲ－Ｈ２配列（配列番号２０）；（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのＨＶＲ－Ｈ３配列（配列番号２１）；（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのＨＶＲ－Ｌ１配列（配列番号２２）；（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳのＨＶＲ－Ｌ２配列（配列番号２３）；及び（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴのＨＶＲ－Ｌ３配列（配列番号２４）を含む。

【０２００】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも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４のアミノ酸配列に対して少なくとも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；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有

するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメインを含む。

【０２０１】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブである。

【０２０２】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【０２０３】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【０２０４】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【０２０５】

いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【０２０６】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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。

【０２０７】

いくつかの実施態様では、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つ又は複数への結合を阻害する。

【０２０８】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、又はＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する。

【０２０９】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。

【０２１０】

いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、又はＢＧＢ－１０８である。

【０２１１】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、Ｆｃ融合タンパク質である。

【０２１２】

いくつかの実施態様では、Ｆｃ融合タンパク質は、ＡＭＰ－２２４である。

【０２１３】

いくつかの実施態様では、対象は化学療法未経験である。例えば、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のために化学療法を以前に投与されたことがない対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のための全身療法を以前に投与されていない。いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のためのいかなる治療法も以前に投与されていない。

【０２１４】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、ステージＩＶのＮＳＣＬＣである。

【０２１５】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、転移性ＮＳＣＬＣである。

【０２１６】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％～約１００％、腫瘍試料中

の腫瘍細胞の約６０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％～約１００％又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％～約１００％（例えば、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％、腫瘍試料中の腫瘍細

胞の約７１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２１７】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１％～約１００％、腫瘍試料の約５％～約１００％、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約１５％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％（例えば、腫瘍試料の約１％、腫瘍試料の約２％、腫瘍試料の約３％、腫瘍試料の約４％、腫瘍試料の約５％、腫瘍試料の約６％、腫瘍試料の約７％、腫瘍試料の約８％、腫瘍試料の約９％、腫瘍試料の約１０％、腫瘍試料の約１１％、腫瘍試料の約１２％、腫瘍試料の約１３％、腫瘍試料の約１４％、腫瘍試料の約１５％、腫瘍試料の約１６％、腫瘍試料の約１７％、腫瘍試料の約１８％、腫瘍試料の約１９％、腫瘍試料の約２０％、腫瘍試料の約２１％、腫瘍試料の約２２％、腫瘍試料の約２３％、腫瘍試料の約２４％、腫瘍試料の約２５％、腫瘍試料の約２６％、腫瘍試料の約２７％、腫瘍試料の約２８％、腫瘍試料の約２９％、腫瘍試料の約３０％、腫瘍試料の約３１％、腫瘍試料の約３２％、腫瘍試料の約３３％、腫瘍試料の約３４％、腫瘍試料の約３５％、腫瘍試料の約３６％、腫瘍試料の約３７％、腫瘍試料の約３８％、腫瘍試料の約３９％、腫瘍試料の約４０％、腫瘍試料の約４１％、腫瘍試料の約４２％、腫瘍試料の約４３％、腫瘍試料の約４４％、腫瘍試料の約４５％、腫瘍試料の約４６％、腫瘍試料の約４７％、腫瘍試料の約４８％、腫瘍試料の約４９％、腫瘍試料の約５０％、腫瘍試料の約５１％、腫瘍試料の約５２％、腫瘍試料の約５３％、腫瘍試料の約５４％、腫瘍試料の約５５％、腫瘍試料の約５６％、腫瘍試料の約５７％、腫瘍試料の約５８％、腫瘍試料の約５９％、腫瘍試料の約６０％、腫瘍試料の約６１％、腫瘍試料の約６２％、腫瘍試料の約６３％、腫瘍試料の約６４％、腫瘍試料の約６５％、腫瘍試料の約６６％、腫瘍試料の約６７％、腫瘍試料の約６８％、腫瘍試料の約６９％、腫瘍試料の約７０％、腫瘍試料の約７１％、腫瘍試料の約７２％、腫瘍試料の約７３％、腫瘍試料の約７４％、腫瘍試料の約７５％、腫瘍試料の約７６％、腫瘍試料の約７７％、腫瘍試料の約７８％、腫瘍試料の約７９％、腫瘍試料の約８０％、腫瘍試料の約８１％、腫瘍試料の約８２％、腫瘍試料の約８３％、腫瘍試料の約８４％、腫瘍試料の約８５％、腫瘍試料の約８６％、腫瘍試料の約８７％、腫瘍試料の約８８％、腫瘍試料の約８９％、腫瘍試料の約９０％、腫瘍試料の約９１％、腫瘍試料の約９２％、腫瘍試料の約９３％、腫瘍試料の約９４％、腫瘍試料の約９５％、腫瘍試料の約９６％、腫瘍試料の約９７％、腫瘍試料の約９８％、腫瘍試料の約９９％、又は腫瘍試料の約１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２１８】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１

％～５％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２１９】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４％を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２０】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％

～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％～約１００％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％～１００％（例えば、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％、腫瘍試料中の腫瘍細

胞の約８５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２１】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約５％～約１００％、腫瘍試料の約６％～約１００％、腫瘍試料の約７％～約１００％、腫瘍試料の約８％～約１００％、腫瘍試料の約９％～約１００％、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％（例えば、腫瘍試料の約１０％、腫瘍試料の約１１％、腫瘍試料の約１２％、腫瘍試料の約１３％、腫瘍試料の約１４％、腫瘍試料の約１５％、腫瘍試料の約１６％、腫瘍試料の約１７％、腫瘍試料の約１８％、腫瘍試料の約１９％、腫瘍試料の約２０％、腫瘍試料の約２１％、腫瘍試料の約２２％、腫瘍試料の約２３％、腫瘍試料の約２４％、腫瘍試料の約２５％、腫瘍試料の約２６％、腫瘍試料の約２７％、腫瘍試料の約２８％、腫瘍試料の約２９％、腫瘍試料の約３０％、腫瘍試料の約３１％、腫瘍試料の約３２％、腫瘍試料の約３３％、腫瘍試料の約３４％、腫瘍試料の約３５％、腫瘍試料の約３６％、腫瘍試料の約３７％、腫瘍試料の約３８％、腫瘍試料の約３９％、腫瘍試料の約４０％、腫瘍試料の約４１％、腫瘍試料の約４２％、腫瘍試料の約４３％、腫瘍試料の約４４％、腫瘍試料の約４５％、腫瘍試料の約４６％、腫瘍試料の約４７％、腫瘍試料の約４８％、腫瘍試料の約４９％、腫瘍試料の約５０％、腫瘍試料の約５１％、腫瘍試料の約５２％、腫瘍試料の約５３％、腫瘍試料の約５４％、腫瘍試料の約５５％、腫瘍試料の約５６％、腫瘍試料の約５７％、腫瘍試料の約５８％、腫瘍試料の約５９％、腫瘍試料の約６０％、腫瘍試料の約６１％、腫瘍試料の約６２％、腫瘍試料の約６３％、腫瘍試料の約６４％、腫瘍試料の約６５％、腫瘍試料の約６６％、腫瘍試料の約６７％、腫瘍試料の約６８％、腫瘍試料の約６９％、腫瘍試料の約７０％、腫瘍試料の約７１％、腫瘍試料の約７２％、腫瘍試料の約７３％、腫瘍試料の約７４％、腫瘍試料の約７５％、腫瘍試料の約７６％、腫瘍試料の約７７％、腫瘍試料の約７８％、腫瘍試料の約７９％、腫瘍試料の約８０％、腫瘍試料の約８１％、腫瘍試料の約８２％、腫瘍試料の約８３％、腫瘍試料の約８４％、腫瘍試料の約８５％、腫瘍試料の約８６％、腫瘍試料の約８７％、腫瘍試料の約８８％、腫瘍試料の約８９％、腫瘍試料の約９０％、腫瘍試料の約９１％、腫瘍試料の約９２％、腫瘍試料の約９３％、腫瘍試料の約９４％、腫瘍試料の約９５％、腫瘍試料の約９６％、腫瘍試料の約９７％、腫瘍試料の約９８％、腫瘍試料の約９９％、又は腫瘍試料の約１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２２】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～５０％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１５

％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約２９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約３９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４８％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約４９％において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２３】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８％、又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９％を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２４】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％～約１００％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％～約１００％又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％～約１００％（例えば、約５０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約６９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約７９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約８９％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９０％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９１％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９２％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９３％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９４％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９５％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９６％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９７％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９８％、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約９９％又は腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の

検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２５】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約５％～約１００％、腫瘍試料の約６％～約１００％、腫瘍試料の約７％～約１００％、腫瘍試料の約８％～約１００％、腫瘍試料の約９％～約１００％、腫瘍試料の約１０％～約１００％、腫瘍試料の約２０％～約１００％、腫瘍試料の約３０％～約１００％、腫瘍試料の約４０％～約１００％、腫瘍試料の約５０％～約１００％、腫瘍試料の約６０％～約１００％、腫瘍試料の約７０％～約１００％、腫瘍試料の約８０％～約１００％、又は腫瘍試料の約９０％～約１００％（例えば、腫瘍試料の約１０％、腫瘍試料の約１１％、腫瘍試料の約１２％、腫瘍試料の約１３％、腫瘍試料の約１４％、腫瘍試料の約１５％、腫瘍試料の約１６％、腫瘍試料の約１７％、腫瘍試料の約１８％、腫瘍試料の約１９％、腫瘍試料の約２０％、腫瘍試料の約２１％、腫瘍試料の約２２％、腫瘍試料の約２３％、腫瘍試料の約２４％、腫瘍試料の約２５％、腫瘍試料の約２６％、腫瘍試料の約２７％、腫瘍試料の約２８％、腫瘍試料の約２９％、腫瘍試料の約３０％、腫瘍試料の約３１％、腫瘍試料の約３２％、腫瘍試料の約３３％、腫瘍試料の約３４％、腫瘍試料の約３５％、腫瘍試料の約３６％、腫瘍試料の約３７％、腫瘍試料の約３８％、腫瘍試料の約３９％、腫瘍試料の約４０％、腫瘍試料の約４１％、腫瘍試料の約４２％、腫瘍試料の約４３％、腫瘍試料の約４４％、腫瘍試料の約４５％、腫瘍試料の約４６％、腫瘍試料の約４７％、腫瘍試料の約４８％、腫瘍試料の約４９％、腫瘍試料の約５０％、腫瘍試料の約５１％、腫瘍試料の約５２％、腫瘍試料の約５３％、腫瘍試料の約５４％、腫瘍試料の約５５％、腫瘍試料の約５６％、腫瘍試料の約５７％、腫瘍試料の約５８％、腫瘍試料の約５９％、腫瘍試料の約６０％、腫瘍試料の約６１％、腫瘍試料の約６２％、腫瘍試料の約６３％、腫瘍試料の約６４％、腫瘍試料の約６５％、腫瘍試料の約６６％、腫瘍試料の約６７％、腫瘍試料の約６８％、腫瘍試料の約６９％、腫瘍試料の約７０％、腫瘍試料の約７１％、腫瘍試料の約７２％、腫瘍試料の約７３％、腫瘍試料の約７４％、腫瘍試料の約７５％、腫瘍試料の約７６％、腫瘍試料の約７７％、腫瘍試料の約７８％、腫瘍試料の約７９％、腫瘍試料の約８０％、腫瘍試料の約８１％、腫瘍試料の約８２％、腫瘍試料の約８３％、腫瘍試料の約８４％、腫瘍試料の約８５％、腫瘍試料の約８６％、腫瘍試料の約８７％、腫瘍試料の約８８％、腫瘍試料の約８９％、腫瘍試料の約９０％、腫瘍試料の約９１％、腫瘍試料の約９２％、腫瘍試料の約９３％、腫瘍試料の約９４％、腫瘍試料の約９５％、腫瘍試料の約９６％、腫瘍試料の約９７％、腫瘍試料の約９８％、腫瘍試料の約９９％、又は腫瘍試料の約１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０２２６】

ＰＤ－Ｌ１発現は、例えば、本明細書に記載の他の技術の中でも特に免疫組織化学（ＩＨＣ）を使用して決定することができる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１発現は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して検出される。例えば、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、２２Ｃ３、２８－８、Ｅ１Ｌ３Ｎ、４０５９、ｈ５Ｈ１、及び９Ａ１１を含む、任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用することができる。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ１４２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ２６３である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、２２Ｃ３である。

【０２２７】

いくつかの実施態様では、対象は、（ｉ）ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有しない、且つ／又は（ｉｉ）ＡＬＫ融合がん遺伝子を有しない、ヒトなどのヒトである。

例えば、対象は、ＥＧＦＲ又はＡＬＫのゲノム腫瘍異常を有しないヒトであり得る。
【０２２８】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２２９】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３０】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３１】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル

を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３２】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３３】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３４】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３５】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の

検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３６】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３７】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３８】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２３９】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；

及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４０】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４１】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４２】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４３】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、

（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４４】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４５】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４６】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４７】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６で

あり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４８】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２４９】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２５０】
さらなる態様では、本開示は、非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象における非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。
【０２５１】
さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり

、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０２５２】

さらなる態様では、本開示は、ステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣの治療を必要とするヒト対象におけるステージＩＶの非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療する方法であって、１つ又は複数の投薬サイクルの間に有効量のアテゾリズマブを対象に投与することを含み、ここで、対象は化学療法未経験であり、対象は、ＥＧＦＲをコードする遺伝子に感作変異を有さず、ＡＬＫ融合がん遺伝子を有さず、対象からの試料からのｂＴＭＢスコアは、参照ｂＴＭＢスコア以上であると決定されており、任意選択で、参照ｂＴＭＢスコアは１６であり、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、対象から得られた腫瘍試料は、
（ｉ）腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル；及び／又は
（ｉｉ）腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベル
を有すると決定されている、方法を特徴とする。

【０２５３】

さらなる態様では、本開示は、本開示の上記態様又は実施態様のいずれかの方法に従った使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを特徴とする。

【０２５４】

別の態様では、本開示は、本開示の上記態様又は実施態様のいずれかの方法に従って、非扁平上皮ＮＳＣＬＣを治療するための医薬の製造におけるＰＤ－１軸結合アンタゴニストの使用を特徴とする。

【０２５５】

別の態様では、本開示は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと、本開示の上記態様又は実施態様のいずれかの方法に従ってＰＤ－１軸結合アンタゴニストを対象に投与するようキットの使用者に指示する添付文書とを含むキットを特徴とする。

【０２５６】

本明細書に記載の様々な実施態様の特性の１つ、いくつか、又は全てを組み合わせて、本開示の他の実施態様を形成できることを理解されたい。本開示のこれら及びその他の態様は、当業者には明らかとなるであろう。本開示のこれら及び他の実施態様は、以下の詳細な説明によってさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【０２５７】

【図１】図１は、以下の実施例１に記載される臨床試験の設計をまとめた模式図である。簡単に言うと、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）の患者は、２つのコホート：アテゾリズマブ単剤療法を受ける患者、及び白金系化学療法を受ける患者のいずれかに無作為に割り当てられた。患者は、実施例１に記載されるように、全生存期間（ＯＳ）、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、及び他のパラメータについて監視された。

【図２】図２は、以下の実施例１に記載のように治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者において、アテゾリズマブを投与された患者は、白金系化学療法レジメンを投与された患者と比較して、統計的に有意で臨床的に意味のあるＯＳの改善を示したことを示すカプラン・マイヤー曲線である。実験計画に関する詳細は、実施例１で提供される。

【図３】図３は、以下の実施例１に記載のように治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者において、アテゾリズマブを投与された患者は、白金系化学療法レジメンを投与さ

れた患者と比較して臨床的に意味のあるＰＦＳの改善を示したことを示すカプラン・マイヤー曲線である。実験計画に関する詳細は、実施例１で提供される。
【図４】図４は、実施例１に記載されるアテゾリズマブ単剤療法の安全性及び有効性の臨床研究に登録された患者におけるＰＤ－Ｌ１発現の分布を示すグラフである。
【図５】図５は、白金系化学療法レジメンを投与された患者と比較した、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者における全生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示すカプラン・マイヤー曲線である。
【図６Ａ】図６Ａ及び６Ｂは、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者の様々なサブグループにおける全生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示す一連のフォレストプロットを提供する。
【図６Ｂ－１】（上記）
【図６Ｂ－２】（上記）
【図６Ｂ－３】（上記）
【図７】図７は、白金系化学療法レジメンを投与された患者と比較した、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ２／３又はＩＣ２／３－ＷＴ集団の患者における全生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示すカプラン・マイヤー曲線である。
【図８】図８は、白金系化学療法レジメンを投与された患者と比較した、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ集団の患者における全生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示すカプラン・マイヤー曲線である。
【図９】図９は、白金系化学療法レジメンを投与された患者と比較した、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者における無増悪生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示すカプラン・マイヤー曲線である。
【図１０】図１０は、白金系化学療法レジメンを投与された患者と比較した、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ２／３若しくはＩＣ２／３集団（左）又はＴＣ１／２／３若しくはＩＣ１／２／３　ＷＴ集団（右）の患者における無増悪生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示す一連のカプラン－マイヤー曲線を示している。
【図１１】図１１は、以下の実施例１に記載のように治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者における全奏効率（ＯＲＲ）及び奏効期間（ＤＯＲ）に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示すグラフを提供する。図１１はまた、以下の実施例１に記載されるように治療されたＴＣ２／３、ＩＣ２／３、ＴＣ１／２／３、又はＩＣ１／２／３　ＷＴ集団の患者におけるＯＲＲ及びＤＯＲに対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を示す表を提供する。
【図１２】図１２は、以下の実施例１に記載されるアテゾリズマブ単剤療法又は化学療法で治療された様々な患者群が経験した有害事象（ＡＥ）をまとめたグラフである。
【図１３Ａ】図１３Ａ～１３Ｄは、以下の実施例１に記載されるようにアテゾリズマブで治療されたバイオマーカー評価可能患者（ＢＥＰ）におけるＰＤ－Ｌ１発現による全生存期間の層別化を示すグラフである。図３１Ａは、２２Ｃ３≧５０％ＴＰＳ、ＳＰ２６３≧５０％ＴＣ及びＳＰ１４２　ＴＣ３又はＩＣ３集団間の重複を示す。図１３Ｂは、２２Ｃ３　ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣアッセイによる≧５０％のＴＰＳ　ＷＴ集団におけるＯＳのカプラン・マイヤー推定値を示す。図１３Ｃは、ＳＰ２６３　ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣアッセイによる≧５０％のＴＣ　ＷＴ集団におけるＯＳのカプラン・マイヤーを示す。図１３Ｄは、ＳＰ１４２　ＩＨＣ、ＳＰ２６３及び２２Ｃ３アッセイによって定義されたＰＤ－Ｌ１サブグループにおけるＯＳを示す。中央値は、カプラン・マイヤー法を使用して推定された。ＳＰ２６３及び２２Ｃ３サブグループ分析については、非層別化ＨＲが示されている。ＩＴＴ－ＷＴ集団内のＢＥＰは、２２Ｃ３とＳＰ１４２の重複で５３４人の患者、ＳＰ２６３とＳＰ１４２の重複で５４６人の患者、２２Ｃ３とＳＰ２６３の重複で５３０人の患者で構成されていた。ＩＴＴ－ＷＴ＝ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３。
【図１３Ｂ】（上記）
【図１３Ｃ】（上記）

【図１３Ｄ】（上記）
【図１４Ａ】図１４Ａ～１４Ｃは、以下の実施例１に記載されるようにアテゾリズマブで治療された患者における血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアによる全生存期間及び無増悪生存期間の層別化を示すグラフである。図１４Ａは、ＰＤ－Ｌ１高（２２Ｃ３又はＳＰ１４２　ＩＨＣによって定義される）集団とｂＴＭＢ高集団の間の重複を示している。図１４Ｂは、ｂＴＭＢサブグループにおけるＯＳを示す。ｂＴＭＢサブグループは、ｂＴＭＢ－ＢＥＰのパーセンテージとして示される。図１４Ｃは、ｂＴＭＢサブグループにおけるＰＦＳを示す。ｂＴＭＢサブグループは、ｂＴＭＢ－ＢＥＰのパーセンテージとして示される。ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３＝ＰＤ－Ｌ１発現≧１％ＴＣ又はＩＣ。非ＢＥＰグループには、ｂＴＭＢの結果がＭＳＡＦ＜１％の患者（ｎ＝８８）、検査ベンダーでの品質管理に失敗した試料を有する患者、又はエクソンカバレッジの中央値＜８００を有する患者（ｎ＝３９）、又はベースラインの血漿試料を提出していない患者（ｎ＝３８）が含まれていた。ＴＣ３又はＩＣ３＝ＰＤ－Ｌ１発現≧５０％ＴＣ又は≧１０％ＩＣ。
【図１４Ｂ】（上記）
【図１４Ｃ】（上記）
【図１５】図１５は、免疫組織化学によって評価された、以下の実施例１に記載のアテゾリズマブで治療された患者におけるＰＤ－Ｌ１発現の有病率を示すグラフである。「ＩＴＴ－ＷＴ」は、ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ患者を示す。ＢＥＰはバイオマーカー評価可能集団、ＩＣは腫瘍浸潤免疫細胞、ＩＨＣは免疫組織化学、ＴＣは腫瘍細胞、ＴＰＳは腫瘍比率スコアを示す。
【図１６Ａ】図１６Ａ～１６Ｆは、以下の実施例１に記載されるように、アテゾリズマブで治療された患者におけるＳＰ１４２、ＳＰ２６３、及び２２Ｃ３免疫組織化学アッセイによって評価される、ＰＤ－Ｌ１発現による全生存期間の層別化を示すグラフである。図１６Ａは、ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ集団における２２Ｃ３≧１％ＴＰＳ及びＳＰ２６３≧１％ＴＣ免疫組織化学集団間の重複を示す。図１６Ｂ及び１６Ｃは、ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣアッセイによるＰＤ－Ｌ１陽性サブグループのＯＳを示している。図１６Ｄ～１６Ｆは、ＰＤ－Ｌ１ＩＨＣアッセイによるＰＤ－Ｌ１低サブグループのＯＳを示している。２２Ｃ３とＳＰ２６３の重複については、ＩＴＴ－ＷＴ集団内のＢＥＰは５３０人の患者であった。Ａｔｅｚｏはアテゾリズマブ；ｃｈｅｍｏは化学療法；ＯＳは全生存期間；ＰＦＳは無増悪生存期間；ＴＣは腫瘍細胞；ＴＰＳは腫瘍比率スコア；ＷＴは野生型を示す。
【図１６Ｂ】（上記）
【図１６Ｃ】（上記）
【図１６Ｄ】（上記）
【図１６Ｅ】（上記）
【図１６Ｆ】（上記）
【図１７】図１７は、ＳＰ１４２　ＩＨＣ、ＳＰ２６３及び２２Ｃ３アッセイによって定義されたＰＤ－Ｌ１サブグループ間の無増悪生存期間を示すグラフである。ＳＰ１４２　ＢＥＰ－ＷＴ＝ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ。ＳＰ１４２　ＩＴＴ－ＷＴ及びＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴの層別化ＨＲ；他の全てのサブグループの非層別化ＨＲ。Ａｔｅｚｏはアテゾリズマブ；ＢＥＰはバイオマーカーで評価可能な集団；ｃｈｅｍｏは化学療法；ＰＦＳは無増悪生存期間；ＴＣは腫瘍細胞；ＷＴは野生型を示す。
【発明を実施するための形態】
【０２５８】
本発明の実施態様の詳細な説明
Ｉ．序文
本開示は、がん、例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ、例えば、ステージＩＶの扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象の治療及び評価のための治療、診断、及び予後方法並びに組成物を提供する。本開示の組成物及び方法は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）などのＰＤ－１軸結合ア

ンタゴニストによる治療から特に利益を得る可能性が高いがん（例えば、ステージＩＶの扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象を同定するために使用され得る。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法を使用して、がん（例えば、ステージＩＶの扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象は、対象が参照ｂＴＭＢスコア以上の血液腫瘍変異負荷（ｂＴＭＢ）スコアを示す場合、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療から利益を受ける可能性が高いと同定され得る。本開示は、部分的に、閾値レベル以上のｂＴＭＢスコアを示すがん（例えば、ステージＩＶの扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト治療に応答する可能性が高いという発見に基づく。この発見は、以下の実施例でさらに詳細に説明されている。

【０２５９】

本開示の組成物及び方法は、一連の重要な臨床的利点を提供する。本明細書に記載の組成物及び方法を使用して、がん（例えば、ステージＩＶの扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣを含む扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象を、治療開始前に、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法から利益を得る可能性について評価することができる。したがって、本開示の組成物及び方法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法から利益を受ける可能性が高い対象を早期に特定し、それに応じて治療することを可能にする。同様に、例えば、ｂＴＭＢ参照レベルを下回るｂＴＭＢスコアに基づいて、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法から利益を受ける可能性が低いと同定された対象は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない治療レジメンを投与され得る。

【０２６０】

本開示の組成物及び方法と併用して使用され得るＰＤ－１軸結合アンタゴニストには、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが含まれる。例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体などのＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストであり得る。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。アテゾリズマブ治療から利益を得る可能性が高いと同定された対象は、本明細書に記載の投与経路及び投与スケジュールのいずれかによってアテゾリズマブを投与することができ、例えば、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で静脈内投与することができる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体などのＰＤ－１結合アンタゴニストである。本開示の組成物及び方法と併用して有用な例示的な抗ＰＤ－１抗体には、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペムブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８が含まれる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４などのＦｃ融合タンパク質である。

【０２６１】

以下のセクションでは、対象（例えば、ステージＩＶの扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣなど、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣを有する対象）がＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法から利益を得る可能性を決定するための組成物及び方法、並びにそれに応じて対象を治療するための組成物及び方法をさらに詳細に説明する。

【０２６２】

ＩＩ．定義

本開示の組成物及び方法を詳細に説明する前に、本開示は特定の組成物又は生物系に限定されず、もちろん変化し得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施態様を説明することのみを目的としており、限定することを意図していないことも理解されたい。

【０２６３】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、別途内容が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「分子」への言及は、２つ以上のかかる分子などの組み合わせを任意に含む。

【０２６４】

本明細書で使用される「約」という用語は、この技術分野の当業者であれば容易に理解する、それぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書中の「約」の値又はパラメータへの言及は、その値又はパラメータ自体に対する実施態様を含む（記載する）。

【０２６５】

本明細書に記載される本開示の態様及び実施態様は、態様及び実施態様を「含む」、態様及び実施態様「からなる」、並びに態様及び実施態様「から本質的になる」を含むことを理解されたい。

【０２６６】

本明細書で使用される場合、「血液腫瘍変異負荷スコア（ｂｌｏｏｄ　ｔｕｍｏｒ　ｍｕｔａｔｉｏｎａｌ　ｂｕｒｄｅｎ　ｓｃｏｒｅ）」、「血液腫瘍変異負荷スコア（ｂｌｏｏｄ　ｔｕｍｏｒ　ｍｕｔａｔｉｏｎ　ｂｕｒｄｅｎ　ｓｃｏｒｅ）」、及び「ｂＴＭＢスコア」という用語は、それぞれ交換可能に使用され、個体（例えば、がんのリスクがある、又はがんを有する個体）から得られた血液試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）において検出された体細胞変異の数を反映する数値を指す。ｂＴＭＢスコアは、例えば、全ゲノム又はエクソームに基づいて、又はゲノム若しくはエクソームのサブセット（例えば、遺伝子の所定のセット）に基づいて測定することができる。いくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコアは、遺伝子間配列に基づいて測定することができる。いくつかの実施態様では、ゲノム又はエクソームのサブセットに基づいて測定されたｂＴＭＢスコアを外挿して、全ゲノム又はエクソームｂＴＭＢスコアを決定することができる。いくつかの実施態様では、遺伝子の所定のセットは、全ゲノム又は全エクソームを含まない。いくつかの実施態様では、サブゲノム区間のセットは、全ゲノム又は全エクソームを含まない。いくつかの実施態様では、遺伝子の所定のセットは、変異体形態で、細胞分裂、増殖又は生存に対する効果に関連するか、又はがんに関連する複数の遺伝子を含む。いくつかの実施態様では、少なくとも約５０以上、約１００以上、約１５０以上、約２００以上、約２５０以上、約３００以上、約３５０以上、約４００以上、約４５０以上、又は約５００以上の遺伝子を含む。いくつかの実施態様では、遺伝子の予め定められたセットは、約１Ｍｂ（例えば、約１．１Ｍｂ、例えば、約１．１２５Ｍｂ）をカバーする。

【０２６７】

いくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコアは、試料中の無細胞ＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）における体細胞変異の数を測定することから決定される。いくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコアは、試料中の循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）における体細胞変異の数を測定することから決定される。いくつかの実施態様では、体細胞変異の数は、カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であるか、又はカウントされたＳＮＶの数とインデル変異の数との合計である。いくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコアは、腫瘍における蓄積された体細胞変異の数を指す。したがって、ｂＴＭＢスコアは、発がん性（例えば、腫瘍）細胞上のネオアンチゲンの数の代用として使用することができる。ｂＴＭＢスコアは、腫瘍内の突然変異率の代用としても使用でき、これは発癌性（例えば、腫瘍）細胞上のネオアンチゲンの数の代用となるものである。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコア以上のｂＴＭＢスコアは、個体を、免疫チェックポイント阻害剤、例えばＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ）を含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する。いくつかの実施態様では、参照ｂＴＭＢスコア未満のｂＴＭＢスコアは、個体を、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト以外の、又はそれに加えた、抗がん療法を含む治療から利益を得る可能性がある者として同定する。いくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコアは、免疫チェックポイント阻害剤、例えばＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えばアテゾリズマブ）を含む治療に対するがんを有する個体の応答を監視するために使用すること

ができる。

【０２６８】

本明細書で使用される場合、「参照ｂＴＭＢスコア」という用語は、例えば、診断、予測、予後、及び／又は治療判定を行うために、別のｂＴＭＢスコアと比較されるｂＴＭＢスコアを指す。例えば、参照ｂＴＭＢスコアは、参照試料、参照集団、及び／又は所定の値におけるｂＴＭＢスコアであり得る。いくつかの事例では、参照ｂＴＭＢスコアは、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法による治療に対する個体の応答性と、非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法による治療に対する個体の応答性との間の有意差に基づいて、参照集団において、免疫チェックポイント阻害剤、例えばＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法で治療された個体からなる第１のサブセットと、同じ参照集団において、免疫チェックポイント阻害剤、例えばＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法で治療された個体からなる第２のサブセットとを、カットオフ値以上及び／又はカットオフ値未満で有意に区別するカットオフ値である。いくつかの事例では、免疫チェックポイント阻害剤による治療、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法などに対する個体の応答性は、カットオフ値以上で、非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法による治療に対する個体の応答性と比較して有意に改善されている。いくつかの事例では、非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法による治療に対する個体の応答性は、カットオフ値未満で、免疫チェックポイント阻害剤による治療、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法に対する個体の応答性と比較して有意に改善されている。

【０２６９】

参照ｂＴＭＢスコアの数値は、がんの種類（例えば、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ））、腎臓がん（例えば、腎尿路上皮癌）、膀胱がん（例えば、膀胱尿路上皮（移行上皮）癌）、乳がん、結腸直腸がん（例えば、結腸腺癌）、卵巣がん、膵臓がん、胃がん、食道がん、中皮腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫）、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ））、甲状腺がん、肉腫（例えば、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨原性肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、平滑筋肉腫、又は横紋筋肉腫）、前立腺がん、膠芽腫、子宮頸がん、胸腺がん、白血病（例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好酸球性白血病、又は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ））、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（ＭＭ））、菌状息肉症、メルケル細胞がん、血液悪性腫瘍、血液組織のがん、Ｂ細胞がん、気管支がん、胃がん、脳又は中枢神経系のがん、末梢神経系のがん、子宮又は子宮内膜がん、口腔又は咽頭のがん、肝臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸又は虫垂がん、唾液腺がん、副腎がん、腺癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、真性赤血球増加症、脊索腫、滑膜腫、ユーイング腫瘍、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌、ウィルムス腫瘍、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞癌、甲状腺がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増多症候群、全身性肥満細胞症、家族性好酸球増加症、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍）、ｂＴＭＢスコアを測定するために使用される方法論、及び／又はｂＴＭＢスコアを生成するために使用される統計的方法に応じて変化する可能性があることは、当業者には理解されるであろう。

【０２７０】

「同等のｂＴＭＢ値」という用語は、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として表さ

れるｂＴＭＢスコアに対応する数値を指す。一般に、ｂＴＭＢスコアは、配列決定されたゲノム領域のサイズに直線的に関連していることを理解されたい。そのような同等のｂＴＭＢ値は、ｂＴＭＢスコアと比較して同等の程度の腫瘍変異負荷を示し、例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ）に対するがん患者の応答を予測するために、本明細書に記載の方法において交換可能に使用することができる。一例として、いくつかの実施態様では、同等のｂＴＭＢ値は、体細胞バリアント（例えば、体細胞変異）の数を配列決定された塩基数で割ることによって計算できる正規化されたｂＴＭＢ値である。例えば、同等のｂＴＭＢ値は、例えば、メガベース当たりの突然変異の数として表すことができる。例えば、約２５のｂＴＭＢスコア（約１．１Ｍｂにわたってカウントされた体細胞変異の数として決定される）は、約２３変異／Ｍｂの同等のｂＴＭＢ値に対応する。本明細書に記載のｂＴＭＢスコア（例えば、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として表されるｂＴＭＢスコア）は、異なる方法論（例えば、全エクソーム配列決定又は全ゲノム配列決定）を使用して得られた同等のｂＴＭＢ値を包含することを理解するべきである。一例として、エクソームパネル全体の場合、標的領域は約５０Ｍｂであり、約５００個の体細胞変異が検出された試料は、約１０個の変異／Ｍｂの同等のｂＴＭＢ値を有する。いくつかの実施態様では、ゲノム又はエクソームのサブセット（例えば、所定の遺伝子セット）において、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として決定されるｂＴＭＢスコアは、全エクソーム配列決定によって決定されたｂＴＭＢスコアから、約３０％未満（例えば、約３０％未満、約２５％未満、約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、約１％未満）逸脱する。例えば、Ｃｈａｌｍｅｒｓ ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ９：３４，２０１７を参照。

【０２７１】

本明細書で使用される「最大体細胞対立遺伝子頻度」及び「ＭＳＡＦ」という用語は、それぞれ交換可能に使用され得、約４０％未満（例えば、４０％、３０％、２０％、１０％、５％、又は１％未満）の対立遺伝子（すなわち、体細胞変異（例えば、コード領域における塩基置換及び／又はコード領域におけるインデル変異）を有する遺伝子のバリアント）の最高頻度を指し、個体由来の試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）から検出される割合又はパーセンテージとして表される。体細胞変異の対立遺伝子頻度は、体細胞変異を示す配列読み取りの数を、ヒトゲノムの特定の領域に整列された読み取り総数に対して割ることによって計算することができる。いくつかの事例では、ＭＳＡＦは、試料中の約２０％未満の最大の体細胞対立遺伝子頻度に由来する。いくつかの実施態様では、値は、その対立遺伝子を保有する対象からの試料中の全ｃｆＤＮＡの割合である。いくつかの実施態様では、値は、その対立遺伝子を保有する対象からの試料中のｃｔＤＮＡの割合である。いくつかの実施態様では、値は、試料中の腫瘍内容物の総量を推定するために使用される。いくつかの実施態様では、この方法は、試料から検出された各体細胞改変の対立遺伝子頻度を決定することを含む。例えば、複数の体細胞改変を有する試料は、体細胞対立遺伝子頻度の分布としてそれらの変化を示す可能性があり、がん（例えば、腫瘍）におけるそれらの元のクローン頻度に依存する可能性が高い。いくつかの実施態様では、値は、所定の遺伝子のセット、例えば所定の遺伝子のセットのコード領域の関数として表される。他の実施態様では、値は、配列決定されたサブゲノム間隔、例えば、配列決定されたコーディングサブゲノム間隔の関数として表される。いくつかの実施態様では、ＭＳＡＦは、がんを有する個体の予後を提供するために使用され得る。

【０２７２】

「体細胞変異」又は「体細胞改変」という用語は、体細胞組織（例えば、生殖細胞系外

の細胞）において生じる遺伝子変化を指す。遺伝子改変の例としては、点突然変異（例えば、単一ヌクレオチドの別のものへの交換（例えば、サイレント変異、ミスセンス変異、及びナンセンス変異））、挿入及び欠失（例えば、１つ又は複数のヌクレオチドの付加及び／又は除去（例えば、インデル））、増幅、遺伝子複製、コピー数の改変（ＣＮＡ）、再配列、並びにスプライスバリアントが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様では、インデルは、１つ又は複数のヌクレオチド（例えば、約１～４０ヌクレオチド）のフレームシフト変異又はインフレーム変異であり得る。特定の変異の存在は疾患状態（例えば、がん、例えば、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ））、腎臓がん（例えば、腎尿路上皮癌）、膀胱がん（例えば、膀胱尿路上皮（移行上皮）癌）、乳がん、結腸直腸がん（例えば、結腸腺癌）、卵巣がん、膵臓がん、胃がん、食道がん、中皮腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫）、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌（ＨＮＳＣＣ））、甲状腺がん、肉腫（例えば、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨原性肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、平滑筋肉腫、又は横紋筋肉腫）、前立腺がん、膠芽腫、子宮頸がん、胸腺がん、白血病（例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好酸球性白血病、又は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ））、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（ＭＭ））、菌状息肉症、メルケル細胞がん、血液悪性腫瘍、血液組織のがん、Ｂ細胞がん、気管支がん、胃がん、脳又は中枢神経系のがん、末梢神経系のがん、子宮又は子宮内膜がん、口腔又は咽頭のがん、肝臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸又は虫垂がん、唾液腺がん、副腎がん、腺癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、真性赤血球増加症、脊索腫、滑膜腫、ユーイング腫瘍、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌、ウィルムス腫瘍、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞癌、甲状腺がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増多症候群、全身性肥満細胞症、家族性好酸球増加症、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍）と関連している可能性がある。

【０２７３】

特定の実施態様では、体細胞改変は、サイレント変異（例えば、同義的改変）である。他の実施態様では、体細胞改変は、非同義的単一ヌクレオチドバリアント（ＳＮＶ）である。他の実施態様では、体細胞改変は、パッセンジャー変異（例えば、クローンの適応度に検出可能な影響を及ぼさない改変）である。特定の実施態様では、体細胞改変は、重要性が不明なバリアント（ＶＵＳ）、例えば、その病原性を確認することも除外することもできない改変である。特定の実施態様では、体細胞改変は、がん表現型に関連するものとして同定されていない。

【０２７４】

特定の実施態様では、体細胞改変は、細胞分裂、成長、又は生存に対する影響と関連していないか、又は関連しているとは知られていない。他の実施態様では、体細胞改変は、細胞分裂、成長、又は生存に与える影響と関連付けられる。

【０２７５】

特定の実施態様では、体細胞改変の数は、サブゲノム区間における１つ又は複数の機能的改変を除外する。

【０２７６】

本明細書で使用される「サブゲノム区間（ｓｕｂ－ｇｅｎｏｍｉｃ　ｉｎｔｅｒｖａｌ）」及び「サブゲノム区間（ｓｕｂｇｅｎｏｍｉｃ　ｉｎｔｅｒｖａｌ）」という用語は、それぞれ交換可能に使用されてもよく、ゲノム配列の一部を指す。いくつかの実施態様では、サブゲノム区間は、単一のヌクレオチド位置、例えば、腫瘍表現型と（正又は負に

）関連するそのヌクレオチド位置バリアントであり得る。いくつかの実施態様では、サブゲノム区間は、１つを超えるヌクレオチド位置を含む。そのような実施態様は、少なくとも２、５、１０、５０、１００、１５０、又は２５０ヌクレオチド位置の長さの配列を含む。サブゲノム区間は、遺伝子全体又はその事前選択された部分、例えば、コード領域（又はその一部）、事前選択されたイントロン（又はその一部）、又はエクソン（又はその一部）を含み得る。サブゲノム区間は、天然に存在する、例えばゲノムＤＮＡ、核酸の断片の全部又は一部を含むことができる。例えば、サブゲノム区間は、配列決定反応に供されるゲノムＤＮＡの断片に対応し得る。特定の実施態様では、サブゲノム区間は、ゲノム源からの連続配列である。他の実施態様では、サブゲノム区間は、ゲノム内で連続していない配列を含み、例えば、ｃＤＮＡ内のエクソン－エクソン接合部で形成された接合部を含むことができる。

【０２７７】

実施態様では、サブゲノム区間は、単一のヌクレオチド位置；遺伝子内領域又は遺伝子間領域；エクソン若しくはイントロン、又はそれらの断片、典型的にはエクソン配列又はその断片；コード領域又は非コード領域、例えば、プロモーター、エンハンサー、５’非翻訳領域（５’ＵＴＲ）若しくは３’非翻訳領域（３’ＵＴＲ）、又はそれらの断片；ｃＤＮＡ又はその断片；ＳＮＶ；ＳＮＰ；体細胞変異、生殖細胞変異、又はそれらの両方；変化、例えば、点又は単一変異；欠失変異（例えば、インフレーム欠失、遺伝子内欠失、完全遺伝子欠失）；挿入変異（例えば、遺伝子内挿入）；逆位変異（例えば、染色体内逆位）；連結変異；連結された挿入変異；逆位重複変異；タンデム重複（例えば、染色体内タンデム重複）；転座（例えば、染色体転座、非相反転座）；再編成（例えば、ゲノム再編成（例えば、１つ又は複数のイントロン又はその断片の再編成；再編成されたイントロンは、５’－及び／又は３’ＵＴＲを含み得る））；遺伝子コピー数の変化；遺伝子発現の変化；ＲＮＡレベルの変化；あるいはそれらの組み合わせを含むか又はそれらからなる。

【０２７８】

個体への臨床的利益の増加に関連する体細胞変異の「量」又は「数」は、生物学的試料中で検出可能なレベルである。これらは、当業者に知られており、本明細書にも開示されている方法によって測定することができる。評価された体細胞変異の量は、治療に対する応答を決定するために使用することができる。

【０２７９】

「遺伝子のコピー数」は、特定の遺伝子産物をコードする細胞中のＤＮＡ配列の数を指す。一般に、所与の遺伝子に関して、哺乳動物は各遺伝子の２つのコピーを有する。コピー数は、例えば、遺伝子増幅又は複製によって増加するか、又は欠失によって減少する可能性がある。

【０２８０】

いくつかの実施態様では、機能的改変は、参照配列（例えば、野生型又は非変異配列）と比較して、細胞分裂、増殖、又は生存に影響を与える（例えば、細胞分裂、成長、又は生存を促進する）改変である。特定の実施態様では、機能的改変は、機能的改変のデータベース、例えば、ＣＯＳＭＩＣデータベース（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Ｆｏｒｂｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４３（Ｄ１）：Ｄ８０５－Ｄ８１１，２０１５を参照）に含まれることによって、そうであると識別される。他の実施態様では、機能的改変は、既知の機能状態を有する（例えば、ＣＯＳＭＩＣデータベースにおいて既知である体細胞改変として発生する）改変である。特定の実施態様では、機能的改変は、機能的状態の可能性が高い改変（例えば、腫瘍抑制遺伝子におけるトランケーション）である。特定の実施態様では、機能的改変は、ドライバー変異（例えば、細胞の生存又は複製を増加させることによって、その微小環境においてクローンに選択的利点を与える改変）である。他の実施態様では、機能改変は、クローン増殖を引き起こすことができる改変である。特定の実施態様では、機能的改変は、以下のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、又は６つ全てを引き起こすことができる改変である：（ａ）成長シグナルの自給自足；（ｂ）反成長シグナルに対する感受性の低下など；（ｃ）アポトーシス

の減少；（ｄ）複製可能性の増加；（ｅ）持続的な血管新生；又は（ｆ）組織浸潤若しくは転移。

【０２８１】

特定の実施態様では、機能的改変は、パッセンジャー変異ではない（例えば、細胞のクローンの適応度に検出可能な影響を及ぼさない改変ではない）。特定の実施態様では、機能的改変は、重要性が不明なバリアント（ＶＵＳ）ではない（例えば、その病原性を確認することも除外することもできない改変ではない）。

【０２８２】

特定の実施態様では、遺伝子の予め定められたセットにおける事前に選択された腫瘍遺伝子中の複数（例えば、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又はそれ以上）の機能的改変が除外される。特定の実施態様では、遺伝子の予め定められたセットにおける事前に選択された遺伝子（例えば、腫瘍遺伝子）中の全ての機能的改変が除外される。特定の実施態様では、遺伝子の予め定められたセットにおける複数の事前に選択された遺伝子（例えば、腫瘍遺伝子）中の複数の機能的改変が除外される。特定の実施態様では、遺伝子の予め定められたセットにおける全ての遺伝子（例えば、腫瘍遺伝子）中の全ての機能的改変が除外される。

【０２８３】

特定の実施態様では、体細胞改変の数は、サブゲノム区間における生殖細胞変異を除外する。

【０２８４】

特定の実施態様では、生殖細胞系列改変は、ＳＮＰ、塩基置換、挿入、欠失、インデル、又はサイレント変異（例えば、同義変異）である。

【０２８５】

特定の実施態様では、生殖細胞系列改変は、一致する正常な配列との比較を使用しない方法を使用することによって除外される。他の実施態様では、生殖細胞系列改変は、アルゴリズム、例えば、体細胞生殖細胞系列接合性（ＳＧＺ）アルゴリズムの使用を含む方法によって除外される（Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０１４；７４（１９Ｓ）：１８９３－１８９３を参照）。特定の実施態様では、生殖細胞系列改変は、生殖細胞系列改変のデータベース、例えば、ｄｂＳＮＰデータベースに含まれることによって、そうであると識別される（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Ｓｈｅｒｒｙ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２９（１）：３０８－３１１，２００１を参照）。他の実施態様では、生殖細胞系列改変は、ＥｘＡＣデータベースの２つ以上のカウントに含まれることによって、そうであると識別される（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Ｅｘｏｍｅ Ａｇｇｒｅｇａｔｉｏｎ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ ｅｔ ａｌ．ｂｉｏＲｘｉｖ ｐｒｅｐｒｉｎｔ，Ｏｃｔｏｂｅｒ ３０，２０１５を参照）。いくつかの実施態様では、生殖細胞系列改変は、１０００Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔデータベースに含まれることによって、そうであると識別される（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、ＭｃＶｅａｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４９１，５６－６５，２０１２を参照）。いくつかの実施態様では、生殖細胞系列改変は、ＥＳＰデータベース（Ｅｘｏｍｅ Ｖａｒｉａｎｔ Ｓｅｒｖｅｒ，ＮＨＬＢＩ ＧＯ Ｅｘｏｍｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ Ｐｒｏｊｅｃｔ（ＥＳＰ），Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）に含まれることによって、そうであると識別される。

【０２８６】

「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、ポリペプチドバリアント、並びに天然配列ポリペプチド及びポリペプチドバリアントの断片（これらは、本明細書においてさらに定義される）を指す。本明細書に記載のＰＤ－Ｌ１ポリペプチドは、ヒト組織型又は別の供給源などの様々な供給源から単離されたもの、又は組換え法若しくは合成法によって調製されたものであり得る。

【０２８７】

「天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド」とは、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。

【０２８８】

「ＰＤ－Ｌ１ポリペプチドバリアント」又はその変形は、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ポリペプチドであって、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ものを意味する。そのようなＰＤ－Ｌ１ポリペプチドバリアントには、例えば、天然アミノ酸配列のＮ末端又はＣ末端に１つ又は複数のアミノ酸残基が付加又は欠失されたＰＤ－Ｌ１ポリペプチドが含まれる。通常、ＰＤ－Ｌ１ポリペプチドバリアントは、本明細書に開示される天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド配列に対して少なくとも約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％、又は９９％のアミノ酸配列同一性を有する。通常、ＰＤ－Ｌ１バリアントポリペプチドは、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、若しくは２８９アミノ酸長、又はそれ以上である。任意で、ＰＤ－Ｌ１バリアントポリペプチドは、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、又は１０個以下の保存的アミノ酸置換を有する。

【０２８９】

本明細書で同義に使用される「ポリヌクレオチド」又は「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、修飾ヌクレオチド若しくは塩基、及び／若しくはそれらの類似体であっても、又はＤＮＡ若しくはＲＮＡポリメラーゼによって若しく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ってもよい。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、限定するものではないが、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、並びに一本鎖及び二本鎖領域を含むＲＮＡ、一本鎖、若しくはより典型的には二本鎖であってもよく、又は一本鎖領域及び二本鎖領域を含んでいてもよいＤＮＡ及びＲＮＡを含むハイブリッド分子が挙げられる。加えて、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若しくはＤＮＡ、又はＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域を指す。このような領域内の鎖は、同じ分子由来であり得るか、又は異なる分子由来であり得る。これらの領域は、これらの分子のうちの１つ又は複数の全てを含み得るが、より典型的には、これらの分子のうちのいくつかの領域のみを含む。三重らせん領域の分子のうちの１つは、多くの場合、オリゴヌクレオチドである。「ポリヌクレオチド」という用語は、具体的には、ｃＤＮＡを含む。

【０２９０】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」とは、一般に、約２５０ヌクレオチド長未満であるが、必ずしもそうではない短い一本鎖ポリヌクレオチドを指す。オリゴヌクレオチドは、合成であってもよい。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、相互排他的ではない。ポリヌクレオチドについての上記の説明は、オリゴヌクレオチドに等しく完全に適用可能である。

【０２９１】

「プライマー」という用語は、一般に遊離の３’－ＯＨ基を提供することによって、核酸にハイブリダイズし、相補的核酸の重合を可能にすることができる一本鎖ポリヌクレオチドを指す。

【０２９２】

「検出」という用語は、直接又は間接検出を含む、検出の任意の手段を含む。

【０２９３】

本明細書で使用される「バイオマーカー」という用語は、試料中で検出され得る指標、例えば、予測指標、診断指標、及び／又は予後指標、例えば、ＰＤ－Ｌ１を指す。バイオマーカーは、ある特定の分子的、病理学的、組織学的、及び／又は臨床的特徴によって特徴付けられる疾患又は障害（例えば、がん）の特定のサブタイプの指標としての機能を果たし得る。いくつかの実施態様では、バイオマーカーは、遺伝子である。バイオマーカーとしては、ポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ及び／又はＲＮＡ）、ポリヌクレオチドコピー数の変化（例えば、ＤＮＡ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、並びに／又は糖脂質に基づく分子マーカーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９４】

個体に対する臨床的利益の増加に関連するバイオマーカーの「量」又は「レベル」は、生物学的試料中で検出可能なレベルである。これらは、当業者に知られており、本明細書にも開示されている方法によって測定することができる。評価されるバイオマーカーの発現レベル又は量を使用して、治療への応答を決定することができる。

【０２９５】

「発現のレベル」又は「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」は、概して、情報（例えば、遺伝子コード及び／又はエピジェネティック情報）が、細胞中に存在し、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場合、「発現」とは、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、又はさらにポリヌクレオチド及び／若しくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指す場合がある。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、又はポリヌクレオチド及び／若しくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）の断片も、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若しくは分解された転写物に由来するか、又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。

【０２９６】

「増加した発現」、「増加した発現レベル」、「増加したレベル」、「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、又は「上昇したレベル」とは、疾患若しくは障害（例えば、がん）に罹患していない個体（複数可）又は内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照と比較した個体におけるバイオマーカーの発現の増加又はそのレベルの増加を指す。

【０２９７】

「減少した発現」、「減少した発現レベル」、「減少したレベル」、「低減した発現」、「低減した発現レベル」、又は「低減したレベル」とは、疾患若しくは障害（例えば、がん）に罹患していない個体（複数可）又は内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照と比較した個体におけるバイオマーカーの低減した発現又は低減したレベルを指す。いくつかの実施態様では、低減した発現とは、発現がほとんど又は全くないことである。

【０２９８】

「ハウスキーピングバイオマーカー」という用語は、全ての細胞型中に典型的に同様に存在するバイオマーカー又はバイオマーカーの群（例えば、ポリヌクレオチド及び／又はポリペプチド）を指す。いくつかの実施態様では、ハウスキーピングバイオマーカーは、「ハウスキーピング遺伝子」である。「ハウスキーピング遺伝子」は、本明細書において、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

型に同様に存在する遺伝子又は遺伝子の群を指す。

【０２９９】

本明細書で使用される「増幅」とは、一般に、所望の配列の複数のコピーを生成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」は、鋳型配列に対する完全な配列相補性又は同一性を必ずしも意味しない。例えば、コピーは、デオキシイノシン等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等）、及び／又は増幅中に生じる配列エラーを含み得る。

【０３００】

「ポリメラーゼ連鎖反応」又は「ＰＣＲ」技法は、本明細書で使用される場合、一般に、核酸、ＲＮＡ、及び／又はＤＮＡの微量の特定の小片が、例えば、米国特許第４，６８３，１９５号に記載されるように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、目的とする領域の末端又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又は類似しているであろう。２つのプライマーの５’末端ヌクレオチドは、増幅される材料の一末端と一致し得る。ＰＣＲを用いて、特定のＲＮＡ配列、全ゲノムＤＮＡ由来の特定のＤＮＡ配列及び全細胞ＲＮＡから転写したｃＤＮＡ、バクテリオファージ配列又はプラスミド配列などを増幅し得る。概要については、Ｍｕｌｌｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｓｙｍｐ．Ｂｉｏｌ．５１：２６３（１９８７）及びＥｒｌｉｃｈ，ｅｄ．，ＰＣＲ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，（Ｓｔｏｃｋｔｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，１９８９）を参照されたい。本明細書で使用されるとき、ＰＣＲは、プライマーとしての既知の核酸（ＤＮＡ又は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若しくは生成するために、又は特定の核酸に相補的な核酸の特定の小片を増幅若しくは生成するために、核酸ポリメラーゼを利用する。

【０３０１】

「多重ＰＣＲ」という用語は、単一の反応で２つ以上のＤＮＡ配列を増幅する目的で、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）から得られた核酸に対して実施される単一のＰＣＲ反応を指す。

【０３０２】

「定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応」又は「ｑＲＴ－ＰＣＲ」とは、ＰＣＲ産物の量がＰＣＲ反応の各工程で測定されるＰＣＲの一形態を指す。この技術は例えば、Ｃｒｏｎｉｎら、「Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．」第１６４巻第１号第３５～４２頁（２００４年）及びＭａら、「Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ」第５巻第６０７～６１６頁（２００４年）を含む、種々の出版物に記載されている。

【０３０３】

「マイクロアレイ」という用語は、基板上でのハイブリダイズ可能なアレイエレメント、好ましくはポリヌクレオチドプローブの規則的な配置を指す。

【０３０４】

「診断」という用語は、本明細書では、分子的又は病理学的状態、疾患又は状態（例えば、がん（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ；例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ））の同定又は分類を指すために使用される。例えば、「診断」とは、特定のタイプのがんの同定を指し得る。「診断」は、例えば、病理組織学的基準によるか、又は分子的特徴（例えば、バイオマーカー（例えば、特定の遺伝子又は当該遺伝子によってコードされるタンパク質）の１つ又は組み合わせの発現によって特徴付けられるサブタイプ）による、がんの特定のサブタイプの分類を指す場合もある。

【０３０５】

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／又は生理学的特性に基づいて、特徴付けられ且つ／又は識別される細胞及び／又は他

の分子実体を含有する、目的の対象及び／又は個体から得られるか、又はそれに由来する組成物を指す。例えば、「疾患試料」という語句及びその変形は、特徴付けられるべき細胞及び／又は分子実体を含有することが期待されるか又は含有することが知られている、目的の対象から得られた任意の試料を指す。試料には、組織試料、初代若しくは培養細胞又は細胞株、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、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０６】

「組織試料」又は「細胞試料」は、対象又は個体の組織から得られた同様の細胞の集合体を意味する。組織又は細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結した、及び／又は保存された器官、組織試料、生検、及び／又は吸引液から等の固形組織；血漿等の血液又は任意の血液構成物；脳脊髄液、羊水、腹水、又は間質液等の体液；対象の妊娠又は発育における任意の時期の細胞であってもよい。組織試料は、初代細胞又は培養細胞又は細胞株でもあり得る。任意に、組織又は細胞試料は、疾患組織／器官から得られる。例えば、「腫瘍試料」は、腫瘍（例えば、肝臓腫瘍）又は他のがん組織から得られた組織試料である。組織試料は、細胞型（例えば、腫瘍細胞及び非腫瘍細胞、がん性細胞及び非がん性細胞）の混合集団を含有し得る。組織試料は、保存剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養剤、抗生物質などのような、自然界では組織と混合されない化合物を含んでいてもよい。

【０３０７】

「腫瘍浸潤免疫細胞」とは、本明細書で使用される場合、腫瘍又はその試料中に存在する任意の免疫細胞を指す。腫瘍浸潤免疫細胞としては、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周辺免疫細胞、他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）、又はこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。かかる腫瘍浸潤免疫細胞は、例えばＴリンパ球（ＣＤ８＋　Ｔリンパ球及び／又はＣＤ４＋　Ｔリンパ球など）、Ｂリンパ球、又は顆粒球（例えば、好中球、好酸球、及び好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、指状嵌入樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞であり得る。

【０３０８】

本明細書で使用される場合、「腫瘍細胞」は、腫瘍又はその試料中に存在する任意の腫瘍細胞を指す。腫瘍細胞は、当技術分野で知られており、且つ／又は本明細書に記載される方法を使用して、腫瘍試料中に存在し得る他の細胞、例えば、間質細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞と区別され得る。

【０３０９】

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」、又は「対照組織」は、比較目的のために使用される試料、細胞、組織、標準物、又はレベルを指す。一実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、同じ対象又は個体の身体の健常な及び／又は非疾患部分（例えば、組織又は細胞）から得られる。例えば、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、疾患細胞又は組織に隣接する健常な及び／又は非疾患細胞若しくは組織（例えば、腫瘍に隣接する細胞又は組織）であり得る。他の実施態様では、参照試料は、同じ対象又は個体の身体の未治療の組織及び／又は細胞から得られる。さらに別の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、対象又は個体ではない個体の身体の健常な及び／又は非疾患部分（例えば、組織又は細胞）から得られる。さらに別の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、対象又は個体ではない個体の身体の未治療の組織及び／又は細胞から得られる。

【０３１０】

本明細書における目的では、組織試料の「切片」は、組織試料の単一の部分又は小片、例えば、組織試料（例えば、腫瘍試料）から切り取られた組織又は細胞の薄切片を意味する。組織試料の複数の切片を、採取し、分析に供することができることが理解され、但し

、組織試料の同じ切片を、形態学的レベル及び分子レベルの両方で分析することができ、あるいはポリペプチド（例えば、免疫組織化学によって）及び／又はポリヌクレオチド（例えば、インサイツハイブリダイゼーションによって）に関して分析することができることが理解されるものとする。

【０３１１】

「相関させる」又は「相関させること」とは、任意の方法で、第１の分析又はプロトコルの性能及び／又は結果を、第２の分析又はプロトコルの性能及び／又は結果と比較することを意味する。例えば、第１の分析若しくはプロトコルの結果を、第２のプロトコルを行う際に使用してもよいし、及び／又は、第１の分析若しくはプロトコルの結果を使用して、第２の分析若しくはプロトコルを行うべきかどうかを決定してもよい。ポリペプチド分析又はプロトコルの実施態様に関して、ポリペプチド発現分析又はプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンが行われるべきかを決定することができる。ポリヌクレオチド分析又はプロトコルの実施態様に関して、ポリヌクレオチド発現分析又はプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンが行われるべきかを決定することができる。

【０３１２】

「に基づく」という語句は、本明細書で使用される場合、１つ又は複数のバイオマーカーについての情報が、治療の決定、添付文書に提供される情報、又はマーケティング／宣伝指針等を伝えるために使用されることを意味する。

【０３１３】

「標識」という単語は、本明細書で使用される場合、ポリヌクレオチドプローブなどの試薬又は抗体に直接的又は間接的にコンジュゲート又は融合され、コンジュゲート又は融合される試薬の検出を容易にする化合物又は組成物を指す。標識は、それ自体が検出可能（例えば、放射性同位体標識又は蛍光標識）であり得、又は酵素的標識の場合、検出可能な基質化合物若しくは組成物の化学的改変を触媒し得る。この用語は、検出可能な物質をプローブ又は抗体にカップリングする（すなわち、物理的に連結する）ことによるプローブ又は抗体の直接標識、並びに直接標識される別の試薬との反応性によるプローブ又は抗体の間接標識を包含することを意図している。間接標識化の例には、蛍光標識された二次抗体を使用した一次抗体の検出、及び蛍光標識されたストレプトアビジンで検出できるようにビオチンでＤＮＡプローブを末端標識することが含まれる。

【０３１４】

免疫機能障害との関連での「機能障害」という用語は、抗原刺激への免疫応答性が低減した状態を指す。この用語には、抗原認識は生じ得るが、後に続く免疫応答が感染又は腫瘍成長の制御に無効である、「消耗」及び／又は「アネルギー」の両方の共通要素が含まれる。

【０３１５】

本明細書で使用される場合、「機能障害性」という用語には、抗原認識に対する不応性又は無応答性、具体的には、抗原認識を、増殖、サイトカイン産生（例えば、ＩＬ－２）、及び／又は標的細胞死滅などの下流Ｔ細胞エフェクター機能に翻訳する能力の障害も含まれる。

【０３１６】

「アネルギー」という用語は、Ｔ細胞受容体を介して伝達される不完全又は不十分なシグナル（例えば、ｒａｓ活性化の非存在下での細胞内Ca^{2+}の増加）に起因する抗原刺激に対する無応答の状態を指す。Ｔ細胞アネルギーはまた、共刺激の非存在下で抗原による刺激の際に生じることがあり、その結果、細胞は、共刺激の状況においてさえ、抗原によるその後の活性化に対して不応性になる。無応答状態は、多くの場合、インターロイキン２の存在によって無効になり得る。アネルギーＴ細胞は、クローン増殖を起こさず、且つ／又はエフェクター機能を獲得しなお。

【０３１７】

「消耗」という用語は、多くの慢性感染症及びがん発症中に生じる持続的ＴＣＲシグナル伝達に起因するＴ細胞機能障害の状態としてのＴ細胞消耗を指す。これは、不完全な又

は不十分なシグナル伝達によってではなく、持続的シグナル伝達に起因するという点で、アネルギーとは区別される。これは、不十分なエフェクター機能、抑制性受容体の持続的発現、及び機能的エフェクター又はメモリーＴ細胞の転写状態とは異なる転写状態によって定義される。消耗は、感染症及び腫瘍の最適な制御を妨げる。消耗は、外因性の負の制御性経路（例えば、免疫制御性サイトカイン）及び細胞内因性の負の制御性（共刺激）経路（ＰＤ－１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４など）の両方に起因し得る。

【０３１８】

「腫瘍免疫」とは、腫瘍が免疫認識及び排除を回避する過程を指す。したがって、治療的概念として、かかる回避が減弱し、腫瘍が免疫系によって認識されて、攻撃されるときに、腫瘍免疫は「治療される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍クリアランスが挙げられる。

【０３１９】

「免疫原性」とは、免疫応答を誘発する特定の物質の能力を指す。腫瘍は、免疫原性であり、腫瘍免疫原性を増強させることは、免疫応答による腫瘍細胞の排除を助ける。腫瘍の免疫原性を増強させる例としては、ＰＤ－１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））による治療、又はＰＤ－１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））と白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）による治療が挙げられる。

【０３２０】

本開示の文脈における「応答する（ｒｅｓｐｏｎｄ　ｔｏ）」又は「応答して（ｒｅｓｐｏｎｓｉｖｅ　ｔｏ）」という用語は、がん（例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患しやすい患者が、治療法、例えば、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む抗がん療法に対して応答を示すことを意味する。当業者は、本開示の方法に従って、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む抗がん療法で治療された人が応答を示すかどうかを容易に決定できる立場にある。例えば、応答は、腫瘍成長の減退及び／若しくは停止、腫瘍のサイズの低減、並びに／又は１つ又は複数のがんの症状の緩和など、がん由来の苦痛の減少を反映し得る。好ましくは、応答は、がんの転移性変換の指標又はがんの指標の減少又は減退、例えば、転移の形成の防止又は転移の数若しくはサイズの低減を反映し得る。応答は、例えば、完全奏功、部分奏功、無増悪生存期間の改善、全生存期間の改善、持続的な応答、及び／又は奏功期間（ＤＯＲ）の改善であり得る。

【０３２１】

いくつかの実施態様では、本明細書に開示される方法を使用して、参照ｂＴＭＢスコア（例えば、約４～約３０の間の参照ｂＴＭＢスコア、例えば、約４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０の参照ｂＴＭＢスコア、例えば、１６の参照ｂＴＭＢスコアなど）以上であると決定されたｂＴＭＢスコアを使用して、医薬による治療（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト、例えば抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む治療）に応答する可能性が高いと予測される患者を同定する。いくつかの実施態様では、本明細書に開示される方法を使用して、参照ｂＴＭＢスコア（例えば、約４～約３０の間の参照ｂＴＭＢスコア、例えば、約４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０の参照ｂＴＭＢスコア、例えば、１６の参照ｂＴＭＢスコアなど）未満であると決定されたｂＴＭＢスコアを使用して、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト以外の、又はＰＤ－１軸結合アンタゴニストに加えた、抗がん療法による治療に応答する可能性が高いと予測される患者を同定する。いくつかの事例では、個体由来の試料から決

定されるｂＴＭＢスコアは、約８～約１００の間である（例えば、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、又は１００）。

【０３２２】

一般に、ｂＴＭＢスコア（参照ｂＴＭＢスコアなど）は、配列決定されたゲノム領域のサイズに直線的に関連している。上記の数字の例は、例えばＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルを使用して、約１．１Ｍｂを配列決定することによって得られたｂＴＭＢスコアを参照している。Ｘ倍の塩基を配列決定した場合の試料のｂＴＭＢスコアは、約Ｘ倍高くなると予想される。いくつかの実施態様では、正規化されたｂＴＭＢ値は、カウントされた体細胞変異（例えば、突然変異）の数を、配列決定された塩基の数、例えば、メガベース当たりカウントされた体細胞変異（例えば、突然変異）の数で割ることによって計算することができる。したがって、前述のｂＴＭＢスコア又は参照ｂＴＭＢスコアのいずれも、同等のｂＴＭＢ値、例えば、全エクソーム配列決定によって決定された同等のｂＴＭＢ値であり得る。いくつかの事例では、ｂＴＭＢスコア（例えば、参照ｂＴＭＢスコア）は、例えば、全エクソームベースのアッセイにおいて約４００～約１５００の間（例えば、ｂＴＭＢスコアは、約４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、又は１５００）であり得る。

【０３２３】

いくつかの実施態様では、本明細書に開示される方法を使用して決定されるｂＴＭＢスコアとＭＳＡＦとの組み合わせを使用して、医薬による治療（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト、例えば抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む治療）に応答する可能性が高いと予測される患者を同定する。いくつかの実施態様では、本明細書に開示される方法を使用して決定されるｂＴＭＢスコアとＭＳＡＦとの組み合わせを使用して、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト以外の、又はＰＤ－１軸結合アンタゴニストに加えた、抗がん療法による治療に応答する可能性が高いと予測される患者を同定する。

【０３２４】

「持続応答」とは、治療停止後の腫瘍増殖の抑制に対する持続的効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与段階の開始時のサイズと比較して同じままであるか、又はより小さくなり得る。いくつかの実施態様では、持続応答は、治療期間と少なくとも同じ期間、治療期間の少なくとも１．５倍、２．０倍、２．５倍又は３．０倍の期間を有する。

【０３２５】

本明細書で使用される場合、「がんの再発を低減又は阻害すること」とは、腫瘍若しくはがんの再発、又は腫瘍若しくはがんの進行を低減又は阻害することを意味する。本明細書に開示されるように、がんの再発及び／又はがんの進行には、がん転移が含まれるが、これに限定されない。

【０３２６】

本明細書で使用される場合、「完全奏効」又は「ＣＲ」は、全ての標的病変の消失を指す。

【０３２７】

本明細書で使用される場合、「部分奏功」又は「ＰＲ」は、ベースラインＳＬＤを基準として、標的病変の最長径の合計（ＳＬＤ）における少なくとも３０％の低下を指す。

【０３２８】

本明細書で使用される場合、「安定疾患」又は「ＳＤ」は、治療開始以降の最小ＳＬＤを基準として、ＰＲと言えるほどの十分な標的病変の収縮も、ＰＤと言えるほどの十分な増加もないことを指す。

【０３２９】

本明細書で使用される場合、「進行性疾患」又は「ＰＤ」とは、治療開始以来記録された最小のＳＬＤを基準として、標的病変のＳＬＤの少なくとも２０％の増加、又は１つ又は複数の新たな病変の存在を指す。

【０３３０】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」（ＰＦＳ）は、治療中及び治療後の時間の長さを指し、その間、治療されている疾患（例えば、がん）は悪化しない。無増悪生存期間には、患者が完全奏効又は部分奏効を経験した時間、及び患者が安定した疾患を経験した時間を含み得る。いくつかの実施態様では、ＰＦＳは、無作為化又は治療の開始から、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版によって評価される最初に文書化された疾患の進行、又は何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの時間として定義され得る。

【０３３１】

本明細書で使用される場合、「客観的奏功率」又は「客観的奏功率」（ＯＲＲ）は、完全奏功（ＣＲ）率と部分奏功（ＰＲ）率の合計を指す。例えば、いくつかの実施態様では、ＯＲＲは、治験責任医師の評価に基づいて、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従って２８日以上離れた２つの評価で観察された、ＣＲ又はＰＲのいずれかの確認された客観的奏功を有する患者の割合を指す。

【０３３２】

本明細書で使用される場合、「全生存期間」（ＯＳ）は、特定の期間後に生存している可能性が高いグループ内の個体のパーセンテージを指す。

【０３３３】

本明細書で使用される場合、「奏効期間」（ＤＯＲ）という用語は、腫瘍応答の記録から疾患の進行又は何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの時間の長さを指す。

【０３３４】

本明細書で使用される場合、「手術不能」及び「切除不能」という用語は、外科的切除が不可能であるか、又は安全に実施できないがん（例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を指すために交換可能に使用される。

【０３３５】

「白金系化学療法による治療に適格である」という用語は、対象が、主治医の判断で、又は当技術分野で知られている白金系化学療法の適格性についての標準化された基準に従って、白金系化学療法による治療に適格であることを意味する。例えば、Ｇａｌｓｋｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ　Ｏｎｃｏｌ．１２（３）：２１１－４，２０１１に記載された基準を使用して、対象がシスプラチンに基づく化学療法に適しているかどうかを判断することができる。一例では、以下の１つ又は複数を有する場合、患者はシスプラチンに基づく化学療法に不適であると考えられる：腎機能障害（例えば、糸球体濾過量（ＧＦＲ）＞３０であるが＜６０ｍＬ／分）；ＧＦＲは、直接測定（すなわち、クレアチニンクリアランス又はエチルジアミンテトラアセテート）によって、又は利用可能でない場合、血清／血漿クレアチニンからの計算（Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ式）によって評定され得る；聴力損失（例えば、国立がん研究所（ＮＣＩ）有害事象に関する共通用語基準（ＣＴＣＡＥ）ｖ４．０グレード≧２、２つの連続周波数で２５デシベルの聴力損失）；末梢神経障害（例えば、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ４．０グレード≧２末梢神経障害（すなわち、刺痛を含む感覚変化又は知覚異常））；及び／又はＥＣＯＧパフォーマンスステータス評価（Ｏｋｅｎ　ｅｔ　ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．５：６４９－６５５，１９８２を参照）（例えば、ＥＣＯＧパフォーマンスステータスが２）。いくつかの実施態様では、以下のうちの１つを有する対象がカルボプラチンに基づく化学療法に適格であり得る：腎機能障害（例えば、糸球体濾過率（ＧＦＲ）＞３０であるが＜６０ｍＬ／分）；ＧＦＲは、直接測定（すなわち、クレアチニンクリアランス又はエチルジアミンテトラアセテート）によって、又は利用可能でない場合、血清／血漿クレアチニンからの計算（Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ式）によって評定され得る；聴力損失（例えば、２つの連続周波数で２５デシベルのＣＴＣＡＥ　ｖ４．０グレード≧２聴力損失）；末梢神経障害（例えば、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ４．０グレード≧２末梢神経障害（すなわち、刺痛を含む感覚変化又は知覚異常））；及び／又はＥＣＯＧパフォーマンスステータス評定（例えば、ＥＣＯＧパフォーマンスステータスが２）。

【０３３６】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、臨床病理学の経過中に治療される個体又は細胞の自然経過を変えるように設計された臨床的介入を指す。治療の望ましい効果としては、疾患進行速度の低減、疾患状態の回復又は緩和、及び予後の寛解又は改善が挙げられる。例えば、個体は、がん性細胞の増殖の低減（若しくは破壊）、疾患に起因する症状の軽減、疾患に罹患している者の生活の質の向上、疾患の治療に必要な他の医薬の用量の低減、及び／又は個体の生存期間の延長を含むが、これらに限定されない、がん（例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）に関連する１つ又は複数の症状が軽減又は排除された場合、「治療」に成功している。

【０３３７】

本明細書で使用される場合、疾患の「進行を遅らせる」とは、疾患（がんなど（例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ））の発症を延期する、妨げる、遅らせる、遅延させる、安定させる、及び／又は先送りすることを意味する。この遅延は、病歴及び／又は治療される個体に応じて様々な期間であり得る。当業者には明らかであるように、十分な又は有意な遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点で予防を包含することができる。例えば、転移の発生などの末期がんを遅延させることができる。

【０３３８】

本明細書で交換可能に使用される「有効量」又は「治療的有効量」は、特定の障害の測定可能な改善又は予防をもたらすために必要な少なくとも最小の量である。本明細書における有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別、及び体重、並びに個体における所望の応答を誘発する薬剤の能力などの要因に応じて異なり得る。有効量は、治療上の有益な効果が治療の任意の毒性作用又は有害作用を上回るものでもある。予防的使用の場合、有益な又は所望の結果としては、疾患の生化学的、組織学的、及び／又は挙動的症状、その合併症、並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又は低減、疾患の重症度の軽減、又は疾患の発生の遅延等の結果が挙げられる。治療的使用の場合、有益な又は所望の結果には、疾患に起因する１つ又は複数の症状の減少、疾患に罹患している者の生活の質の向上、疾患の治療に必要な他の薬剤の用量の減少、別の薬剤の効果の増強（例えば、標的による）、疾患の進行の遅延、及び／又は生存期間の延長などの臨床結果が含まれる。がん又は腫瘍の場合、有効量の薬物は、がん細胞の数を低減させ、腫瘍サイズを低減させ、がん細胞の末梢器官への浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅らせるか、又は望ましくは停止させ）、腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅らせるか、又は望ましくは停止させ）、腫瘍成長をある程度阻害し、且つ／又は障害に関連する症状のうちの１つ又は複数をある程度軽減する効果を有し得る。有効量は、１回の投与でも、複数回の投与でもよい。本開示の目的のために、薬物、化合物、又は薬学的組成物の有効量は、予防的治療又は治療的処置を直接又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、又は薬学的組成物の有効量は、別の薬物、化合物、又は薬学的組成物と併用して達成されてもされなくてもよい。したがって、「有効量」は、１つ又は複数の治療剤の投与との関連で考慮することができ、単剤は、１つ又は複数の他の薬剤と併用して、望ましい結果が達成され得るか、又は達成される場合、有効量で与えられると見ることができる。

【０３３９】

「ＰＤ－１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細胞の機能不全を取り除き、その結果、Ｔ細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、及び／又は標的細胞殺傷）を回復又は増強するために、ＰＤ－１軸結合パートナーと、１つ又は複数のその結合パートナーとの相互作用を阻害する分子を指す。本明細書で使用される場合、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストとしては、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが挙げられる。

【０３４０】

「ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１及び／又はＢ７－１などの１つ又は複数のその結合パートナーとの相互作用に起因するシグナル伝達を減少させる、遮断する、阻害する、抑止する、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、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。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１及び／又はＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、並びにＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１及び／又はＢ７－１などの１つ又は複数のその結合パートナー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、又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、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、又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軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。特定の態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアテゾリズマブであり、ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標）として販売され、ＷＨＯ　Ｄｒｕｇ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（Ｐｒｏｐｏｓｅｄ　ＩＮＮ：リスト１１２、Ｖｏｌ．２８、Ｎｏ．４、２０１５年１月１６日発行（４８５ページを参照）に記載されている。別の具体的な態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載のＭＤＸ－１１０５である。さらに別の具体的な態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載のＹＷ２４３．５５．Ｓ７０である。また別の具体的な態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載のＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）である。さらに別の具体的な態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載のＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。

【０３４１】

「ＰＤ－１結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－１と、ＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－Ｌ２などの１つ又は複数のその結合パートナー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、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、１つ又は複数のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１のＰＤ－Ｌ１及び／又は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、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、並びにＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－Ｌ２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、又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１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、又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軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載のＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載のＭＫ－３４７５（ペムブロリズマブ）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載のＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載のＰＤＲ００１である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載のＲＥＧＮ２８１０である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載のＢＧＢ－１０８である。

【０３４２】

「ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－Ｌ２と、ＰＤ－１などの１つ又は複数のその結合パートナーとの相互作用の結果として生じるシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、又は妨害する分子を指す。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、１つ又は複数のその結合パートナーへの結合を阻害する

分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２のＰＤ－１への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ２アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、その抗原結合断片、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－Ｌ２と、ＰＤ－１などの１つ又は複数のその結合パートナー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、又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２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、又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軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、イムノアドヘシンである。

【０３４３】

「障害」は、哺乳動物を問題の障害に罹患させる病態を含む、慢性及び急性の障害又は疾患を含むがこれらに限定されない、治療から利益を得るであろういずれかの状態である。例示的な障害には、がん（例えば、ＮＳＣＬＣ、例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）が含まれる。

【０３４４】

「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。一実施態様では、細胞増殖性障害は、がんである。一実施態様では、細胞増殖性障害は、腫瘍である。

【０３４５】

「腫瘍」という用語は、本明細書で使用される場合、悪性であるか良性であるかにかかわらず、全ての腫瘍細胞の成長及び増殖、並びに全ての前がん性及びがん性の細胞及び組織を指す。「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、本明細書で言及される場合、相互排他的ではない。

【０３４６】

「がん」及び「がん性」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、又は説明する。この定義には、良性がん及び悪性がんが含まれる。用語「非小細胞肺がん」及びその略語「ＮＳＣＬＣ」には、扁平上皮及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載の方法は、局所進行性及び／又は転移性のがんを含む様々な段階のがんの治療に適している。がんの病期分類において、局所進行性は一般に、限局領域から付近の組織及び／又はリンパ節に広がったがんとして定義される。ローマ数字の病期分類システムでは、局所進行性は通常、ステージＩＩ又はＩＩＩに分類される。転移性であるがんは、がんが全身の離れた組織や器官に広がる段階（ステージＩＶ）である。

【０３４７】

「細胞傷害性剤」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞に有害である（例えば、細胞死を引き起こすか、増殖を阻害するか、又はさもなければ細胞機能を妨害する）任意の薬剤を指す。細胞傷害性剤には、放射性同位体（例えばAt^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体）；化学療法剤；増殖阻害剤；核分解酵素等の酵素及びその断片；並びに細菌、真菌、植物又は動物由来の低分子毒素又は酵素的に活性な毒素等の毒素（その断片及び／又はバリアントを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な細胞傷害性剤は、抗微小管薬、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼＩ阻害剤、ホルモン及びホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、ＬＤＨ－Ａ阻害剤、脂肪酸生合成阻害剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、並びにがん代謝阻害剤から選択され得る。一実施態様では、細胞傷害性剤は、白金系化学療法剤である。一実施態様では、細胞傷害性剤は、ＥＧＦＲのアンタゴニストである。一実施態様では、細胞傷害性剤は、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミ

ン（例えば、エルロチニブ、ＴＡＲＣＥＶＡ（商標））である。一実施態様では、細胞傷害性剤は、ＲＡＦ阻害剤である。一実施態様では、ＲＡＦ阻害剤は、ＢＲＡＦ及び／又はＣＲＡＦ阻害剤である。一実施態様では、ＲＡＦ阻害剤は、ベムラフェニブである。一実施態様では、細胞傷害性剤は、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。

【０３４８】

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」という用語は、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）などの、がんの治療に有用な化合物を含む。化学療法剤の例としては、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍ）、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ　Ｐｈａｒｍ．）、ジスルフィラム、エピガロカテキンガレート、サリノスポラミドＡ、カーフィルゾミブ、１７－ＡＡＧ（ゲルダナマイシン）、ラジコール、乳酸脱水素酵素Ａ（ＬＤＨ－Ａ）、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標）ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、スニチブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ／Ｓｕｇｅｎ））、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、ノバルティス）、フィナサン酸塩（ＶＡＴＡＬＡＮＩＢ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ）、５－ＦＵ（５－フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ　Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅ）、ロナファミブ（ＳＣＨ　６６３３６）、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標）、Ｂａｙｅｒ　Ｌａｂｓ）、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＡＧ１４７８、チオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン等のアルキルスルホン酸塩；ベンゾドパ、カルボクロン、メトレドパ及びウレドパ等のアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスファミド、トリエチレンチオホスファミド及びトリメチルメラミン等のエチレンイミン類及びメチルメラミン類；アセトジェニン類（特にブラータシン及びブラータシノン）；カンプトテシン類（トポテカン及びイリノテカン）；ブリオスタチン；カリースタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成アナログを含む）；クリプトフィシン類（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；フィナステリド及びデュタステリドを含む５α－レダクターゼ）；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成アナログ、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エレタロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン、クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレスタミン、メクロレスタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード等の窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン等のニトロソウレア類；エンジエン系抗生物質等の抗生物質（例えば、カリチェマイシン、特にカリチェマイシンγ１Ｉ及びカリチェマイシンω１Ｉ（Ａｎｇｅｗ　Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３３：１８３－１８６（１９９４））；ダイネマイシンＡを含むダイネマイシン；クロドロネート等のビスホスホネート類；エスペラマイシン；同様に、ネオカルジノスタチン発色団及び関連する発色団エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン類、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、アドリアマイシン（登録商標）（ドキソルビシン）、モルホリノドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイ

シンＣ等のマイトマイシン類、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピュロマイシン、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；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）等の代謝アンタゴニスト；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフリジン、エノシタビン、フロクスリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、エピチオスタノール、メピチオステイン、テストラクトン等のアンドロゲン類；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロステイン等の抗副腎剤；フロリン酸等の葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレブリン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジキオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；マイタンシン及びアンサミトシン等のマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモル；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（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；トリアジキオン；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、ベラキュリンＡ、ロリジンＡ及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；マイトブロニトール；マイトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン；クロラムブシル；ＧＥＭＺＡＲ（登録商標）（ゲムシタビン）；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；ビンブラスチン；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；マイトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）（ビノレルビン）；ノバンドロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸等のレチノイド類、並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【０３４９】

化学療法剤には、分子の不可欠な部分として白金を含有する有機化合物を含む「白金系」化学療法剤も含まれる。典型的には、白金系化学療法剤は、白金の配位錯体である。白金系化学療法剤は、当技術分野において「プラチン」と呼ばれることもある。白金系化学療法剤の例としては、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、トリプラチンテトラニトレート、フェナントリプラチン、ピコプラチン、リポプラチン及びサトラプラチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５０】

本明細書で使用される「白金系化学療法」は、白金系化学療法剤を含む化学療法レジメンを指す。例えば、白金系化学療法は、白金系化学療法剤（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン）を、例えばヌクレオシド類似体（例えば、ゲムシタビン）などの１つ又は複数の追加の化学療法剤と組み合わせて含み得る。

【０３５１】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド類似体」は、核酸類似体及び糖を含むヌクレオシドを指す。ヌクレオシド類似体は、代謝拮抗剤として機能し得る。例示的なヌクレオシド類似体には、ゲムシタビン、シタラビン、フルダラビン及びクラドリビンが含まれるが、これらに限定されない。

【０３５２】

また、化学療法剤としては、（ｉ）抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジ

ュレーター（ＳＥＲＭ）など、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）、クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン、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、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）（クエン酸トレミフィン）；（ｉｉ）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）（酢酸メグストロール）、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）（エクセメスタン；Ｐｆｉｚｅｒ）、フォルメスタニー、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；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）（アナストロゾール；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；（ｉｉｉ）フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロライド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤；ブセレリン、トリプテレリン、メドロキシプロゲステロン酢酸塩、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全トランスレチオン酸、フェンレチニド及びトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（ｉｖ）プロテインキナーゼ阻害剤；（ｖ）脂質キナーゼ阻害剤；（ｖｉ）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常細胞増殖に関与するシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害する薬剤、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｌｆ及びＨ－Ｒａｓ；（ｖｉｉ）ＶＥＧＦ発現阻害剤（例えば、ＡＮＧＩＯＺＹＭＥ（登録商標））、ＨＥＲ２発現阻害剤などのリボザイム類；（ｖｉｉｉ）遺伝子治療ワクチンなどのワクチン類、例えばＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）、ＶＡＸＩＤ（登録商標）；ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）、ｒＩＬ－２；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）などのトポイソメラーゼ１阻害剤；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；及び（ｉｘ）前記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【０３５３】

化学療法剤には、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）、Ｉｍｃｌｏｎｅ）などの抗体も含み、パニツムズマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（ＯＭＮＩＴＡＲＧ（登録商標）、２Ｃ４、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ、Ｃｏｒｉｘｉａ）、及び抗体医薬コンジュゲートであるゲムツズマブオゾガミシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）も含まれる。本開示の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体には、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン（ｂｉｖａｔｕｚｕｍａｂ　ｍｅｒｔａｎｓｉｎｅ）、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エピラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブ・オゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブ・テトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブ・セルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、及びインターロイキン１２　ｐ４０タンパク質を認識するように遺伝的に改変された、組換え型で専らヒト配列の完全長ＩｇＧ$_1$λ抗体である、抗インターロイキン－１２（ＡＢＴ－８７４／Ｊ６９５、Ｗｙｅｔｈ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅ

ｓ）が挙げられる。

【０３５４】

化学療法剤はまた、「ＥＧＦＲ阻害剤」を含み、これは、ＥＧＦＲに結合するか、又はそうでなければＥＧＦＲと直接相互作用し、ＥＧＦＲのシグナル伝達活性を阻害又は低減する化合物を指し、「ＥＧＦＲアンタゴニスト」と代替的に呼ばれる。このような薬剤の例としては、ＥＧＦＲに結合する抗体や低分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例には、ＭＡｂ　５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ　８５０６）、ＭＡｂ　４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）、ＭＡｂ　２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０８）、ＭＡｂ　５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０９）（米国特許第４，９４３，５３３号を参照）及びそのバリアント、例えばキメラ化２２５（Ｃ２２５又はセツキシマブ；ＥＲＢＵＴＩＸ（登録商標））及びリシェイプヒト２２５（Ｈ２２５）（例えば、国際公開第９６／４０２１０号を参照、Ｉｍｃｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．）；完全ヒト、ＥＧＦＲ標的化抗体ＩＭＣ－１１Ｆ８（Ｉｍｃｌｏｎｅ）；ＩＩ型変異型ＥＧＦＲを結合する抗体（米国特許第５，２１２，２９０号）；米国特許第５，８９１，９９６号に記載されているようなＥＧＦＲを結合するヒト化抗体及びキメラ抗体；並びにＡＢＸ－ＥＧＦ又はパニツムマブ（国際公開第９８／５０４３３号を参照、Ａｂｇｅｎｉｘ／Ａｍｇｅｎ）のようなＥＧＦＲと結合するヒト抗体；ＥＭＤ　５５９００（Ｓｔｒａｇｌｉｏｔｔｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　３２Ａ：６３６－６４０（１９９６））；ＥＧＦＲ結合のためにＥＧＦ及びＴＧＦ－アルファの両方と競合するＥＧＦＲに対するヒト化ＥＧＦＲ抗体であるＥＭＤ７２００（マツズマブ）；ヒトＥＧＦＲ抗体、ＨｕＭａｘ－ＥＧＦＲ（ＧｅｎＭａｂ）；Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３及びＥ７．６．３として知られ、米国特許第６，２３５，８８３号に記載される完全ヒト抗体；ＭＤＸ－４４７（Ｍｅｄａｒｅｘ　Ｉｎｃ．）；並びにｍＡｂ　８０６又はヒト化ｍＡｂ　８０６（Ｊｏｈｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（２９）：３０３７５－３０３８４（２００４））が含まれる。抗ＥＧＦＲ抗体は、細胞傷害性剤にコンジュゲートされ、それによりイムノコンジュゲートを生成することができる（例えば、ＥＰ６５９４３９Ａ２，Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　ＧｍｂＨを参照）。ＥＧＦＲアンタゴニストとしては、米国特許第５，６１６，５８２号、同第５，４５７，１０５号、同第５，４７５，００１号、同第５，６５４，３０７号、同第５，６７９，６８３号、同第６，０８４，０９５号、同第６，２６５，４１０号、同第６，４５５，５３４号、同第６，５２１，６２０号、同第６，５９６，７２６号、同第６，７１３，４８４号、同第５，７７０，５９９号、同第６，１４０，３３２号、同第５，８６６，５７２号、同第６，３９９，６０２号、同第６，３４４，４５９号、同第６，６０２，８６３号、同第６，３９１，８７４号、同第６，３４４，４５５号、同第５，７６０，０４１号、同第６，００２，００８号、及び同第５，７４７，４９８号、並びに以下のＰＣＴ公報：国際公開第９８／１４４５１号、同第９８／５００３８号、同第９９／０９０１６号、及び同第９９／２４０３７号に記載の化合物等の小分子が挙げられる。特定の小分子ＥＧＦＲアンタゴニストとしては、ＯＳＩ－７７４（ＣＰ－３５８７７４、エルロチニブ、ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、２－プロペンアミド、Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］－６－キナゾリニル］－、ジヒドロクロリド、Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ．）；ＺＤ１８３９、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））４－（３’－クロロ－４’－フルオロアニリノ）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＺＭ１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン、Ｚｅｎｅｃａ）；ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）；ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４

－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）；ＣＬ－３８７７８５（Ｎ－［４－［（３－ブロモフェニル）アミノ］－６－キナゾリニル］－２－ブチンアミド）；ＥＫＢ－５６９（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－シアノ－７－エトキシ－６－キノリニル］－４－（ジメチルアミノ）－２－ブチンアミド）（Ｗｙｅｔｈ）；ＡＧ１４７８（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＡＧ１５７１（ＳＵ５２７１、Ｐｆｉｚｅｒ）；及び二重ＥＧＦＲ／ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６又はＮ－［３－クロロ－４－［（３－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－６［５［［［２メチルスルホニル）エチル］アミノ］メチル］－２－フラニル］－４－キナゾリンアミン）が挙げられる。

【０３５５】

化学療法剤としては、「チロシンキナーゼ阻害剤」、例えば、前段落に記載のＥＧＦＲ標的薬物；小分子ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Ｔａｋｅｄａから入手可能なＴＡＫ１６５；ＣＰ－７２４，７１４、ＥｒｂＢ２受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤（Ｐｆｉｚｅｒ及びＯＳＩ）；二重ＨＥＲ阻害剤、例えば、ＥＧＦＲに優先的に結合するが、ＨＥＲ２及びＥＧＦＲ過剰発現細胞の両方を阻害するＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈから入手可能）；ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ－ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）、経口ＨＥＲ２及びＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤；ＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓから入手可能）；ｐａｎ－ＨＥＲ阻害剤、例えば、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３、Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；Ｒａｆ－１阻害剤、例えば、Ｒａｆ－１シグナル伝達を阻害するＩＳＩＳ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能なアンチセンス薬剤ＩＳＩＳ－５１３２；非ＨＥＲ標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒから入手可能）；ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バタラニブ（ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧから入手可能）；ＭＡＰＫ細胞外調節キナーゼＩ阻害剤ＣＩ－１０４０（Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能）；キナゾリン、例えば、ＰＤ １５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン、例えば、ＣＧＰ ５９３２６、ＣＧＰ ６０２６１、及びＣＧＰ ６２７０６；ピラゾロピリミジン、４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、４，５－ビス（４－フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒ）；アンチセンス分子（例えば、ＨＥＲコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第５，８０４，３９６号）；トリホスチン（米国特許第５，８０４，３９６号）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ）；ｐａｎ－ＨＥＲ阻害剤、例えば、ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；Ａｆｆｉｎｉｔａｃ（ＩＳＩＳ ３５２１、Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標））；ＰＫＩ １６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；Ｓｅｍａｘｉｎｉｂ（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／ＳｃｈｅｒｉｎｇＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ）、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標））；又は以下の特許公報：米国特許第５，８０４，３９６号、国際公開第１９９９／０９０１６号（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ）、同第１９９８／４３９６０号（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ）、同第１９９７／３８９８３号（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、同第１９９９／０６３７８号（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、同第１９９９／０６３９６号（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、同第１９９６／３０３４７号（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ）、同第１９９６／３３９７８号（Ｚｅｎｅｃａ）、同第１９９６／３３９７号（Ｚｅｎｅｃａ）及び同第１９９６／３３９８０号（

Ｚｅｎｅｃａ）のいずれかに記載されるものが挙げられる。

【０３５６】

化学療法剤としては、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生、ベバシズマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンアルファ、エルロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、ＶＭ－２６、６－ＴＧ、トレミフェン、トレチノイン、ＡＴＲＡ、バルルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロン酸、並びにそれらの薬学的に許容される塩も挙げられる。

【０３５７】

化学療法剤としては、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チクソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン－１７－ブチレート、ヒドロコルチゾン－１７－バレレート、ジプロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン－１７－ブチレート、クロベタゾン－１７－プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン及び酢酸フルプレドニデン；フェニルアラニン－グルタミン－グリシン（ＦＥＧ）及びそのＤ体形態（ｆｅＧ）（ＩＭＵＬＡＮ　ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＬＬＣ）などの免疫選択的抗炎症ペプチド（ＩｍＳＡＩＤｓ）；アザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンＡ）、Ｄ－ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノシクリン、スルファサラジンなどの抗リウマチ薬、エタネルセプト（エンブレル）、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）、セトリズマブペゴール（シムジア）、ゴリムマブ（シンポニー）などの腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）遮断剤、アナキンラ（キネレット）などのインターロイキン１（ＩＬ－１）遮断剤、アバタセプト（オレンシア）などのＴ細胞共刺激遮断剤、トシリズマブ（ＡＣＴＥＭＥＲＡ（登録商標））などのインターロイキン６（ＩＬ－６）遮断剤；レブリキズマブなどのインターロイキン１３（ＩＬ－１３）遮断剤；ロンタリズマブなどのインターフェロンアルファ（ＩＦＮ）遮断剤；ｒｈｕＭＡｂ　Ｂｅｔａ７などのベータ７インテグリン遮断剤；抗Ｍ１プライムなどのＩｇＥ経路遮断剤；抗リンホトキシンアルファ（ＬＴａ）などの分泌ホモ三量体ＬＴａ３及び膜結合ヘテロ三量体ＬＴａ１／β２遮断剤；放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体）；チオプラチン、ＰＳ－３４１、フェニルブチレート、ＥＴ－１８－OCH_3、又はファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（Ｌ－７３９７４９、Ｌ－７４４８３２）などの種々の治験薬；ポリフェノール類、例えばケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体；クロロキンなどのオートファジー阻害剤；デルタ－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））；ベーターラパコン；ラパコール；コルチシン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコポレクチン、及び９－アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））；ベキサロテン（ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標））；クロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）又はＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロネート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））

、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／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（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、又はリセドロネート（ＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標））などのビスホスホネート類；並びに上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）；ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチンなどのワクチン類；ペリフォシン、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ又はエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、ＰＳ３４１）；ＣＣＩ－７７９；ティピファニブ（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；ピクサントロン；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；並びに前記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体；並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、及びプレドニゾロンの併用療法の略語であるＣＨＯＰ、５－ＦＵ及びロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））を用いた治療レジメンの略語）であるＦＯＬＦＯＸのうち２つ以上の組み合わせが挙げられる。

【０３５８】

また、化学療法剤には、鎮痛作用、解熱作用、抗炎症作用を有する非ステロイド性抗炎症剤も含まれる。ＮＳＡＩＤには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤を含む。ＮＳＡＩＤの具体的な例としては、アスピリン、プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、及びナプロキセン、酢酸誘導体、例えば、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク、エノール酸誘導体、例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、及びイソキシカム、フェナム酸誘導体、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、並びにＣＯＸ－２阻害剤、例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブが挙げられる。ＮＳＡＩＤは、転移性骨痛、頭痛及び片頭痛、術後痛、炎症及び組織損傷による軽度から中等度の痛み、発熱、イレウス、及び腎疝痛などの状態の症状緩和に適応され得る。

【０３５９】

本明細書で使用される「化学療法未経験」という用語は、本明細書に記載のＰＤ－１軸結合アンタゴニストなどの特定の治療剤を対象に投与した時点に対して、過去６ヶ月以内にがんの治療のための化学療法を受けていないがん（例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣ及び非扁平上皮ＮＳＣＬＣを含む、ＮＳＣＬＣなどの本明細書に記載のがん）を有する患者を指す。いくつかの実施態様では、化学療法未経験の対象はまた、本明細書に記載のＰＤ－１軸結合アンタゴニストなどの特定の治療剤を対象に投与した時点に対して、過去６ヶ月以内にネオアジュバント療法、放射線療法、又は化学放射線療法を投与されていない。

【０３６０】

本明細書で使用される場合、「増殖阻害剤」とは、インビトロ又はインビボで細胞の増殖を阻害する化合物又は組成物を指す。一実施態様では、増殖阻害剤は、抗体が結合する抗原を発現する細胞の増殖を防止又は低減する増殖阻害抗体である。別の実施態様では、増殖阻害剤は、Ｓ期の細胞の割合を著しく減少させるものであり得る。増殖阻害剤の例には、細胞周期進行（Ｓ期以外の場所で）を遮断する薬剤、例えば、Ｇ１停止及びＭ期停止を誘導する薬剤が含まれる。古典的なＭ期遮断薬には、ビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンが含まれる。Ｇ１を停止させる薬剤はＳ期停止にも波及する。例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ａｒａ－ＣなどのＤＮＡアルキル化剤などである。さらなる情報については、Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ及びＩｓｒａｅｌ編、Ｔｈｅ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ、第１章、表題「Ｃｅｌｌ　ｃｙｃｌｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄ　ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ　ｄｒｕｇ」、村上ら（Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎ

ｄｅｒｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、例えば１３頁に見出すことができる。

【０３６１】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、親薬物と比較して腫瘍細胞に対する細胞毒性が低く、酵素によってより活性な親形態へと活性化又は変換され得る、薬学的に活性な物質の前駆体又は誘導体形態を指す。例えば、Ｗｉｌｍａｎ，「Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ」、「Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ」、第１４巻、第３７５～３８２頁、６１５ｔｈ Ｍｅｅｔｉｎｇ Ｂｅｌｆａｓｔ（１９８６年）及びＳｔｅｌｌａら「Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：Ａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」、「Ｄｉｒｅｃｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」、Ｂｏｒｃｈａｒｄｔら（編）、第２４７～２６７頁、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ（１９８５年）を参照。本開示のプロドラッグには、ホスフェート含有プロドラッグ、チオホスフェート含有プロドラッグ、スルフェート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、Ｄアミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、β－ラクタム含有プロドラッグ、場合によって置換されたフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ、又は場合によって置換されたフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、５－フルオロシトシン及び他の５－フルオロウリジンプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されず、これらプロドラッグは、より活性な細胞傷害性遊離薬物へと変換され得る。本開示における使用のためのプロドラッグ形態に誘導体化され得る細胞傷害性薬物の例としては、上述の化学療法剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３６２】

「放射線療法」とは、細胞が正常に機能する能力を制限するか、又は細胞を完全に破壊するために、細胞に十分な損傷を与えるために指向性ガンマ線又はベータ線を使用することを意味する。線量及び治療期間を決定するために、当技術分野で知られている方法が多く存在することが理解されるだろう。典型的な治療は１回の投与として与えられ、典型的な線量は、１日あたり１０から２００単位（グレイ）の範囲である。

【０３６３】

「抗血管新生剤」又は「血管新生阻害剤」は、血管新生、脈管形成、又は望まれない血管透過性を、直接的又は間接的のいずれかで阻害する、低分子物質、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、単離されたタンパク質、組換えタンパク質、抗体、又はこれらのコンジュゲート若しくは融合タンパク質を指す。抗血管新生剤には、血管新生因子又はその受容体の血管新生活性を、結合して遮断する薬剤が含まれることが理解されるべきである。例えば、抗血管新生剤は、上記に定義される血管新生剤に対する抗体又は他のアンタゴニスト、例えば、ＶＥＧＦ－Ａ又はＶＥＧＦ－Ａ受容体（例えば、ＫＤＲ受容体又はＦｌｔ－１受容体）に対する抗体、ＧＬＥＥＶＥＣ（商標）（イマチニブメシル酸塩）などの抗ＰＤＧＦＲ阻害剤である。抗血管新生剤には、天然の血管新生阻害剤、例えば、アンギオスタチン、エンドスタチンなども含まれる。例えば、Ｋｌａｇｓｂｒｕｎ ａｎｄ Ｄ’Ａｍｏｒｅ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，５３：２１７－３９（１９９１）；Ｓｔｒｅｉｔ ａｎｄ Ｄｅｔｍａｒ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２２：３１７２－３１７９（２００３）（例えば、悪性黒色腫における抗血管新生療法を列挙する表３）；Ｆｅｒｒａｒａ＆ Ａｌｉｔａｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ５（１２）：１３５９－１３６４（１９９９）；Ｔｏｎｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２２：６５４９－６５５６（２００３）及びＳａｔｏ Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，８：２００－２０６（２００３）を参照。

【０３６４】

治療の目的で、本明細書で交換可能に使用される「対象」、「個体」、又は「患者」という用語は、ヒト、家畜及び農場動物、並びに動物園、スポーツ、又はペット動物、例えば猫、犬、馬、牛などを含む哺乳類として分類される任意の動物を指す。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【０３６５】
本明細書における「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、具体的には、それらが所望の生物学的活性を示す限り、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体等）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を包含する。
【０３６６】
「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定及び分離され、且つ／又は回収された抗体である。その自然環境の夾雑物成分は、抗体の試験的、診断的、又は治療的使用を妨害するであろう物質であり、それらとしては、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質が挙げられる。いくつかの実施態様では、抗体は、（１）例えば、ローリー法によって決定される、９５ｗｔ％超、いくつかの実施態様では、９９ｗｔ％超になるまで、（２）例えば、スピニング・カップ・シークエネーターを使用して、Ｎ末端又は内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るのに十分な程度まで、又は（３）例えば、クーマシーブルー又は銀染色を使用して、還元又は非還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥによって均質性が得られるまで精製される。単離抗体としては、組換え細胞内でインサイチュの抗体が挙げられるが、これは、抗体の天然環境の少なくとも１つの構成要素が存在していないためである。しかしながら、通常、単離された抗体は、少なくとも１つの精製工程によって調製される。
【０３６７】
「天然抗体」は、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）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。各軽鎖が１つのジスルフィド共有結合により重鎖に連結される一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で異なる。各重鎖及び軽鎖はまた、規則的に離間した鎖間ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一端に可変ドメイン（V_H）を有し、その後に複数の定常ドメインが続く。各軽鎖は、一端に可変ドメイン（V_L）を、他端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基は、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられている。
【０３６８】
「定常ドメイン」という用語は、抗原結合部位を含む可変ドメインである免疫グロブリンの他の部分と比較して、より保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を指す。定常ドメインは、重鎖のC_H1、C_H2及びC_H3ドメイン（総称して、ＣＨ）と、軽鎖のＣＨＬ（又はＣＬ）ドメインとを含む。
【０３６９】
抗体の「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の重鎖又は軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖の可変ドメインは、「V_H」と称されることがある。軽鎖の可変ドメインは、「V_L」と称されることがある。これらのドメインは、一般的に、抗体の最も可変性の高い部分であり、抗原結合部位を含む。
【０３７０】
「可変」という用語は、可変ドメインの特定の部分の配列が抗体間で広く異なり、且つ各特定の抗体の特定の抗原に対する結合及び特異性において使用されるという事実を指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメイン全体にわたって均等に分布していない。これは、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインの両方における超可変領域（ＨＶＲ）と呼ばれる３つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは各々、ベータシート構造を接続し、且ついくつかの場合では、ベータシート構造の一部を形成するループを形成する３つのＨＶＲによって接続されたベータシート立体配置を大部分が採用する４つのＦＲ領域を含む。各鎖内のＨＶＲは、ＦＲ領域によって近接して互いに保持され、他方の鎖からのＨＶＲと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏ

ｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１）を参照）。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接関与していないが、抗体の抗体依存性細胞毒性への関与などの様々なエフェクター機能を呈する。

【０３７１】

任意の哺乳動物種由来の抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カッパ（「κ」）及びラムダ（「λ」）と呼ばれる２つの明らかに異なる種類のうちの一方に割り当てられ得る。

【０３７２】

本明細書で使用されるＩｇＧ「アイソタイプ」又は「サブクラス」という用語は、それらの定常領域の化学的及び抗原的特性によって定義される免疫グロブリンのサブクラスのうちのいずれかを意味する。

【０３７３】

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、抗体（免疫グロブリン）は、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンには５つの主なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭがあり、これらのうちのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、$Ｉｇ Ｇ_{1}$、$Ｉｇ Ｇ_{2}$、$Ｉｇ Ｇ_{3}$、$Ｉｇ Ｇ_{4}$、$Ｉｇ Ａ_{1}$、及び$Ｉｇ Ａ_{2}$にさらに分類され得る。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、γ、ε、γ、及びμと呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元構成が周知であり、例えば、Ａｂｂａｓ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，４ｔｈ ｅｄ．（Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ，Ｃｏ．，２０００）に一般的に記載されている。抗体は、抗体と１つ又は複数の他のタンパク質又はペプチドとの共有結合又は非共有結合によって形成される、より大きな融合分子の一部であり得る。

【０３７４】

「全長抗体」、「インタクトな抗体」、及び「全抗体」という用語は、以下に記載の抗体断片ではない、その実質的にインタクトな形態の抗体を指すために本明細書で同義に使用される。これらの用語は、具体的には、Ｆｃ領域を含む重鎖を有する抗体を指す。

【０３７５】

本明細書における目的のための「裸抗体」は、細胞傷害性部分又は放射標識にコンジュゲートされていない抗体である。

【０３７６】

「抗体断片」は、好ましくはその抗原結合領域を含む、インタクトな抗体の一部を含む。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の抗体断片は、抗原結合断片である。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$Ｆ（ａｂ’）_{2}$、及びＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖状抗体；一本鎖抗体分子；並びに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【０３７７】

抗体のパパイン消化により、それぞれが単一の抗原結合部位を持つ「Ｆａｂ」断片と呼ばれる２つの同一の抗原結合断片と、その名前が容易に結晶化する能力を反映した残りの「Ｆｃ」断片が生成される。ペプシン処理は、$Ｆ（ａｂ’）_{2}$断片をもたらし、これは、２つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋し得る。

【０３７８】

「Ｆｖ」は、完全な抗原結合部位を含む最小抗体断片である。一実施態様では、二本鎖Ｆｖ種は、密接に非共有会合した１つの重鎖可変ドメイン及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）種において、１つの重鎖可変ドメイン及び１つの軽鎖可変ドメインは、軽鎖及び重鎖が二本鎖Ｆｖ種における構造に類似の「二量体」構造で会合し得るように、可動性ペプチドリンカーによって共有結合し得る。各可変ドメインの３つのＨＶＲが相互作用して、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面上に抗原結合部位を規定するのは、この立体配置においてである。集合的に、６つのＨＶＲが抗体に抗原結合特異性を与える。しかしながら、全結合部位よりも低い親和性であるが、単一の可変ドメイン（又

は抗原に特異的なＨＶＲを３つしか含まないＦｖの半分）でさえも、抗原を認識し、それに結合する能力を有する。

【０３７９】

Ｆａｂ断片は、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み、軽鎖定常ドメイン及び第１の重鎖定常ドメイン（ＣＨ１）も含む。Ｆａｂ’断片は、抗体ヒンジ領域由来の１つ又は複数のシステインを含め、重鎖ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端での数個の残基の付加によって、Ｆａｂ断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するＦａｂ’の本明細書での命名である。Ｆ（ａｂ’）2抗体断片は、元来、間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片の対として産生されたものであった。抗体断片の他の化学的カップリングも知られている。

【０３８０】

「一本鎖Ｆｖ」又は「ｓｃＦｖ」抗体断片は、抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含み、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖中に存在する。一般的に、ｓｃＦｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、これにより、ｓｃＦｖが抗原結合に望ましい構造を形成することが可能になる。ｓｃＦｖに関する概説については、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４），ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。

【０３８１】

「ダイアボディ」という用語は、同じポリペプチド鎖（ＶＨ－ＶＬ）内の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に接続された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む、２つの抗原結合部位を有する抗体断片を指す。同一鎖上の２つのドメイン間の対合を可能にするには短すぎるリンカーを使用することにより、これらのドメインは、他の鎖の相補的ドメインと対合させられ、２つの抗原結合部位を生成する。ダイアボディは、二価又は二重特異性であり得る。ダイアボディは、例えば、ＥＰ４０４，０９７；国際公開第１９９３／０１１６１号；Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８（１９９３）にさらに詳しく記載されている。トリアボディ及びテトラボディは、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）にも記載されている。

【０３８２】

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、例えば、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能な変異、例えば、自然に発生する変異を除いて同一である。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、別個の抗体の混合物ではないという抗体の特徴を示す。特定の実施態様では、このようなモノクローナル抗体は、典型的には、標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体を含み、標的結合ポリペプチド配列は、複数のポリペプチド配列から単一の標的結合ポリペプチド配列の選択を含むプロセスによって得られたものである。例えば、この選択プロセスは、ハイブリドーマクローン、ファージクローン、又は組換えＤＮＡクローンのプール等の複数のクローンからの特有のクローンの選択であり得る。選択された標的結合配列が、例えば、標的への親和性を改善し、標的結合配列をヒト化し、細胞培養におけるその生成を改善し、インビボでのその免疫原性を低減し、多重特異性抗体を作製するなどのようにさらに変更されてもよく、且つ変更された標的結合配列を含む抗体が本開示のモノクローナル抗体でもあることを理解されたい。典型的には異なる決定基（エピトープ）に対して指向する異なる抗体を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それぞれのモノクローナル抗体は、１つの抗原上の単一の決定基に対して指向する。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体調製物は、典型的には他の免疫グロブリンによる混入がないという点で有利である。

【０３８３】

「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均一な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、本開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５－９７（１９７５）；Ｈｏｎｇｏら、Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ，１４（３）：２５３－２６０（１９９５），Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．１９８８）；Ｈａｍｍｅｒｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１））、組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）、Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）、Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）を参照されたい）、及びヒト免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子座又は遺伝子の一部又は全てを有するヒト又はヒト様抗体を動物で産生するための技術（例えば、国際公開第１９９８／２４８９３号、国際公開第１９９６／３４０９６号、国際公開第１９９６／３３７３５号、国際公開第１９９１／１０７４１号、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ． Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：２５５１（１９９３）、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８（１９９３）、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．７：３３（１９９３）、米国特許第５，５４５，８０７号、同第５，５４５，８０６号、同第５，５６９，８２５号、同第５，６２５，１２６号、同第５，６３３，４２５号、及び同第５，６６１，０１６号、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９－７８３（１９９２）、Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９（１９９４）、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８１２－８１３（１９９４）、Ｆｉｓｈｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８４５－８５１（１９９６）、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８２６（１９９６）、並びにＬｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３（１９９５））を含む様々な技法によって作製され得る。

【０３８４】

本明細書におけるモノクローナル抗体は、具体的には、重鎖及び／又は軽鎖の一部が、特定の種に由来するか、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一又は相同である一方で、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来するか、又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一又は相同である「キメラ抗体」、並びにそれらが所望の生物学的活性を呈する限り、そのような抗体の断片を含む（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：６８５１－６８５５（１９８４）を参照されたい）。キメラ抗体には、ＰＲＩＭＡＴＩＺＥＤ（登録商標）抗体が挙げられ、この抗体の抗原結合領域は、例えば、マカクザルを目的の抗原で免疫化することによって産生された抗体由来である。

【０３８５】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリン由来の最小限の配列を含むキメラ抗体である。一実施態様では、ヒト化抗体は、レシピエントのＨＶＲ由来の残基が、所望の特異性、親和性、及び／又は能力を有するマウス、ラット、ウサ

ギ、又は非ヒト霊長類等の非ヒト種（ドナー抗体）のＨＶＲ由来の残基により置き換えられているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの実施態様では、ヒト免疫グロブリンのＦＲ残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体には見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の性能をさらに洗練させるために行われ得る。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には、２つの可変ドメインのうちの実質的に全てを含み、超可変ループのうちの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、ＦＲのうちの全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のＦＲである。ヒト化抗体は、任意に、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的には、ヒト免疫グロブリンのＦｃの少なくとも一部も含む。さらなる詳細については、例えば、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照されたい。また、例えば、Ｖａｓｗａｎｉ ａｎｄ Ｈａｍｉｌｔｏｎ，Ａｎｎ．Ａｌｌｅｒｇｙ，Ａｓｔｈｍａ ＆ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１：１０５－１１５（１９９８）；Ｈａｒｒｉｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ ２３：１０３５－１０３８（１９９５）；Ｈｕｒｌｅ ａｎｄ Ｇｒｏｓｓ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．５：４２８－４３３（１９９４）；並びに米国特許第６，９８２，３２１号及び同７，０８７，４０９号も参照されたい。

【０３８６】

「ヒト抗体」とは、ヒトによって産生され、且つ／又は本明細書に開示されるヒト抗体を作製するための技法のうちのいずれかを使用して作製された抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体である。このヒト抗体の定義は、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、当技術分野で知られている様々な技法を使用して生成することができる。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）に記載されている方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。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、抗原曝露に応答してそのような抗体を生成するように改変されているが、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、免疫化されたキセノマウスに抗原を投与することによって調製することができる（例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ^{TM}技術に関する米国特許第６，０７５，１８１号及び第６，１５０，５８４号を参照されたい）。例えば、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されるヒト抗体に関するＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）も参照されたい。

【０３８７】

「種依存性抗体」は、第２の哺乳動物種由来の抗原の相同体に対する結合親和性よりも強い第１の哺乳動物種由来の抗原に対する結合親和性を有する抗体である。通常、種依存性抗体は、ヒト抗原に「特異的に」結合する（例えば、約１×１０$^{-7}$Ｍ以下、好ましくは約１×１０$^{-8}$Ｍ以下、好ましくは約１×１０$^{-9}$Ｍ以下の結合親和性（Ｋｄ）値を有する）が、ヒト抗原に対する結合親和性よりも少なくとも約５０倍、又は少なくとも約５００倍、又は少なくとも約１０００倍弱い、第２の非ヒト哺乳動物種由来の抗原の相同体に対する結合親和性を有する。種依存性抗体は、上で定義される様々な種類の抗体のうちのいずれかであり得るが、好ましくは、ヒト化抗体又はヒト抗体である。

【０３８８】

本明細書で使用されるとき、「超可変領域」、「ＨＶＲ」、又は「ＨＶ」という用語は、配列が超可変性であり、且つ／又は構造的に定義されたループを形成する抗体可変ドメインの領域を指す。一般的に、抗体は、ＶＨに３つ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）及びＶＬに３つ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）の、６つのＨＶＲを含む。天然抗体では、Ｈ３及びＬ３が６つのＨＶＲのうちで最も高い多様性を示し、特にＨ３が抗体に優れた特異性を与える上で特有の役割を果たすと考えられている。例えば、Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：３７－４５（２０００）；Ｊｏｈｎｓｏｎ ａｎｄ Ｗｕ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１－２５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００３）を参照されたい。実際に、重鎖のみからなる天然に存在するラクダ抗体は、軽鎖の非存在下で機能的であり、安定している。例えば、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６３：４４６－４４８（１９９３）；Ｓｈｅｒｉｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．３：７３３－７３６（１９９６）を参照されたい。

【０３８９】

いくつかのＨＶＲ描写が本明細書で使用され、本明細書に包含されている。Ｋａｂａｔ相補性決定領域（Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ Ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ Ｒｅｇｉｏｎ：ＣＤＲ）は、配列の可変性に基づいており、最も一般的に使用されている（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。Ｃｈｏｔｈｉａは、代わりに構造ループの位置に言及している（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。ＡｂＭ ＨＶＲは、Ｋａｂａｔ ＨＶＲとＣｈｏｔｈｉａ構造的ループとの間の折衷物を表し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用されている。「接触」ＨＶＲは、利用可能な複合体結晶構造の分析に基づいている。これらＨＶＲの各々に由来する残基が、以下に示される。

ループ	Ｋａｂａｔ	ＡｂＭ	Ｃｈｏｔｈｉａ	接触
Ｌ１	Ｌ２４－Ｌ３４	Ｌ２４－Ｌ３４	Ｌ２６－Ｌ３２	Ｌ３０－Ｌ３６
Ｌ２	Ｌ５０－Ｌ５６	Ｌ５０－Ｌ５６	Ｌ５０－Ｌ５２	Ｌ４６－Ｌ５５
Ｌ３	Ｌ８９－Ｌ９７	Ｌ８９－Ｌ９７	Ｌ９１－Ｌ９６	Ｌ８９－Ｌ９６
Ｈ１	Ｈ３１－Ｈ３５Ｂ	Ｈ２６－Ｈ３５Ｂ	Ｈ２６－Ｈ３２	Ｈ３０－Ｈ３５Ｂ（Ｋａｂａｔ番号付け）
Ｈ１	Ｈ３１－Ｈ３５	Ｈ２６－Ｈ３５	Ｈ２６－Ｈ３２	Ｈ３０－Ｈ３５（Ｃｈｏｔｈｉａ番号付け）
Ｈ２	Ｈ５０－Ｈ６５	Ｈ５０－Ｈ５８	Ｈ５３－Ｈ５５	Ｈ４７－Ｈ５８
Ｈ３	Ｈ９５－Ｈ１０２	Ｈ９５－Ｈ１０２	Ｈ９６－Ｈ１０１	Ｈ９３－Ｈ１０１

【０３９０】

ＨＶＲは、以下の「伸長ＨＶＲ」を含み得る：ＶＬにおいて、２４～３６又は２４～３４（Ｌ１）、４６～５６又は５０～５６（Ｌ２）、及び８９～９７又は８９～９６（Ｌ３）、並びにＶＨにおいて、２６～３５（Ｈ１）、５０～６５又は４９～６５（Ｈ２）、及び９３～１０２、９４～１０２、又は９５～１０２（Ｈ３）。可変ドメイン残基は、これらの定義の各々について、上記Ｋａｂａｔらに従って番号付けされる。

【０３９１】

「フレームワーク」又は「ＦＲ」残基は、本明細書で定義されるＨＶＲ残基以外の可変ドメイン残基である。

【０３９２】

「Ｋａｂａｔにおけるような可変ドメイン残基番号付け」又は「Ｋａｂａｔにおけるようなアミノ酸位置番号付け」という用語、及びそれらの変形は、Ｋａｂａｔら（上記参照）における抗体の編集物の重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインに使用される番号付け

システムを指す。この番号付けシステムを使用して、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲ若しくはＨＶＲの短縮、又はそれへの挿入に対応する、より少ないアミノ酸又は追加のアミノ酸を含み得る。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２の後に単一のアミノ酸挿入（Ｋａｂａｔに従う残基５２ａ）を含み、重鎖ＦＲ残基８２の後に挿入された残基（例えば、Ｋａｂａｔに従う残基８２ａ、８２ｂ、及び８２ｃ等）を含み得る。残基のＫａｂａｔ番号付けは、所与の抗体に対して、抗体の配列と「標準の」Ｋａｂａｔによって番号付けされた配列との相同領域での整列によって決定され得る。

【０３９３】

Ｋａｂａｔ番号付けシステムは一般に、可変ドメイン（およそ軽鎖の残基１～１０７及び重鎖の残基１～１１３）内の残基に言及するときに使用される（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。「ＥＵ番号付けシステム」又は「ＥＵインデックス」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域における残基について言及する際に使用される（例えば、Ｋａｂａｔら（上記参照）で報告されるＥＵインデックス）。「ＫａｂａｔにおけるようなＥＵインデックス」は、ヒトＩｇＧ１　ＥＵ抗体の残基番号付けを指す。

【０３９４】

「直鎖状抗体」という表現は、Ｚａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．（１９９５ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ，８（１０）：１０５７－１０６２）に記載される抗体を指す。簡潔には、これらの抗体は、相補的軽鎖ポリペプチドと一緒になって一対の抗原結合領域を形成する一対のタンデムＦｄセグメント（ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）を含む。直鎖状抗体は、二重特異性又は単一特異性であり得る。

【０３９５】

本明細書で使用される場合、「結合する」、「～に特異的に結合する」、又は「～に特異的である」という用語は、標的と抗体との間の結合など、測定可能且つ再生可能な相互作用を指し、これは、生体分子を含む分子の異種集団の存在下において、標的の存在を決定づけるものである。例えば、標的（エピトープであり得る）に結合するか、又はそれに特異的に結合する抗体は、この標的に、他の標的に結合するよりも高い親和性で、結合力で、より容易に、且つ／又はより長期間結合する抗体である。一実施態様では、抗体が無関係の標的に結合する程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって測定した場合、抗体の標的への結合の約１０％未満である。特定の実施態様では、標的に特異的に結合する抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、又は０．１ｎＭ以下の解離定数（Ｋｄ）を有する。特定の実施態様では、抗体は、異なる種由来のタンパク質間で保存されるタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施態様では、特異的結合は排他的結合を含むことができるが、これを必要としない。

【０３９６】

本明細書で特定される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（％）」とは、最大の配列同一性パーセントが得られるように、配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後に、いずれの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、比較されるポリペプチド内のアミノ酸残基と同一である割合として定義される。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整列は、当該技術分野における技術の範囲内にある種々の方法において、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェア等の公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを用いて達成され得る。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、整列を測定す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、本明細書での目的のために、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を用いて生成している。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって作成され、ソースコードは、米国著作権

庁、ワシントンＤ．Ｃ．、２０５５９にユーザードキュメントと共に提出され、ここでは、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７に基づいて登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に利用可能である。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、ＵＮＩＸオペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄで使用するために編集されるべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定されており、変わらない。

【０３９７】

ＡＬＩＧＮ－２がアミノ酸配列比較に用いられる状況では、所与のアミノ酸配列Ｂへの、アミノ酸配列Ｂとの、又はアミノ酸配列Ｂ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、アミノ酸配列Ｂとの、又はアミノ酸配列Ｂに対する、ある特定のアミノ酸配列同一性％を有するか又は含む、所与のアミノ酸配列Ａとして記述され得る）は、以下のように計算され：

１００×分数Ｘ／Ｙ

ここで、Ｘは配列アラインメントプログラムＡＬＩＧＮ－２により、ＡとＢのそのプログラムのアラインメントにおいて同一であるとして一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、ＹはＢの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと異なる場合、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％とは異なることは理解されるであろう。特に断らない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性％値は、ＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して、直前の段落で説明したように得られる。

【０３９８】

本明細書に記載のアミノ酸配列は、特に明記しない限り、連続したアミノ酸配列である。

【０３９９】

「添付文書」という用語は、治療製品の市販パッケージに通常含まれる指示を指すために用いられ、このような治療製品に関する適応症、使用、投薬量、投与、併用療法、禁忌及び／又は警告に関する情報を含む。

【０４００】

用語「薬学的製剤」及び「薬学的組成物」は、本明細書では互換的に使用され、その中に含まれる活性成分の生物活性が効果的であることを可能にするような形態の調製物であり、製剤が投与される対象に対して容認できないほど毒性である追加の成分を含まない調製物を指す。そのような製剤は無菌である。好ましい実施態様では、薬学的組成物又は薬学的製剤は、ヒト対象に投与される。

【０４０１】

「無菌」製剤は、無菌であるか、又は全ての生存微生物及びそれらの胞子を含まないか、又は本質的に含まない。

【０４０２】

「薬学的に許容される担体」とは、対象に対して非毒性である、有効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には、緩衝剤、添加物、安定剤、又は防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０４０３】

本明細書で使用される場合、「投与する」とは、化合物（例えば、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン））又は組成物（例えば、薬学的組成物、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法を含み、場合により追加の治療剤も含む薬学的組成物）の投与量を対象に与える方法を意味する。本明細書に記載される方法で利用される組成物は、例えば、硝子体内、筋肉内、静脈内、皮内、経皮的、動脈内、腹腔内、病変内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、髄腔内、鼻腔内、膣内、直腸内、局所的に、腫瘍内、腹膜

、皮下、結膜下、小胞内、粘膜、心膜内、臍内、眼内、眼窩内、経口的、局所的、経皮的、眼周囲、結膜、テノン嚢下、前房内、網膜下、眼球後、毛細胆管内、吸入により、注射により、移植により、注入により、持続注入により、局所灌流浴標的細胞により直接、カテーテルにより、灌流により、クリーム中で、又は脂質組成物中で投与することができる。本明細書に記載の方法で利用される組成物はまた、全身的又は局所的に投与することができる。投与方法は、様々な因子（例えば、投与される化合物又は組成物、及び治療される状態、疾患、又は障害の重症度）に応じて変化し得る。

【０４０４】

本明細書で使用される場合、「と組み合わせて」又は「と併用して」は、別の治療様式に加えて１つの治療様式の投与を指し、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）の投与を含む治療レジメンが含まれる。

したがって、「と併用して」とは、個体への他の治療様式の投与前、投与中、又は投与後に、１つの治療様式を投与することを指す。

【０４０５】

ＩＩＩ．ＮＳＣＬＣを有する対象を評価するための診断方法及び組成物

特定の事例では、本明細書に提供される方法及びアッセイは、本明細書に記載される他のもののうち、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）などのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を同定するために使用され得る。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、がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する個体のための治療法を選択するために使用され得、本方法は、個体からの試料からｂＴＭＢスコアを決定することを含み、ここで、参照ｂＴＭＢスコア以上である試料からのｂＴＭＢスコアは、本明細書に記載される他のもののうち、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体）を含む治療から利益を得る可能性がある者として個体を同定する。

【０４０６】

本明細書で提供される方法は、個体由来の試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）からｂＴＭＢスコアを決定することを含み得る。個体からの試料は、保管用試料、新鮮な試料、又は凍結試料であってよい。決定ステップは、個体由来の試料からｂＴＭＢスコアを導出するために、遺伝子の予め定められたセットにおいて生じる体細胞変異（例えば、コード領域における塩基置換及び／又はコード領域におけるインデル変異）の総数を決定することを含み得る。いくつかの実施態様では、体細胞変異の数は、カウントされた一塩基バリアント（ＳＮＶ）の数であるか、又はカウントされたＳＮＶの数とインデル変異の数との合計である。

【０４０７】

体細胞変異の数は、個体における、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、タンパク質、タンパク質断片、及び／又は遺伝子コピー数レベルの測定値を含むがこれらに限定されない当技術分野で知られている任意の好適な基準に基づいて、定性的且つ／又は定量的に決定され得る。いくつかの事例では、個体の包括的ゲノムプロファイルが決定される。いくつかの事例では、個体から収集された試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）の包括的なゲノムプロファイルが決定される。いくつかの事例では、ゲノムプロファイルの決定は、当技術分野で知られているか、又は本明細書に記載されている次世代配列決定法を適用して、ゲノム改変（例えば、体細胞変異（例えば、コード領域における塩基置換及び／又はコード領域におけるインデル変異））を同定することを含む。いくつかの事例では、試験は、少なくとも約０．０５Ｍｂ～約１０Ｍｂ（例えば、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０Ｍｂ）をカバーする約３００個の遺伝子（例えば、少なくとも約３００個～約４００個の遺伝子、例えば、約３００、３１０、３２０、３３０、３４０、３５０、３６０、３７０、３８０、３９０、又は４００個の遺伝子の多様なセット）のコード領域を、少なくと

も約５００ｘ（例えば、５００ｘ、５５０ｘ、６００ｘ、６５０ｘ、７００ｘ、７５０ｘ、８００ｘ、８５０ｘ、９００ｘ、９５０ｘ、又は１，０００ｘ）のエクソンカバレッジの典型的なメジアン深度まで同時に配列決定する。他の事例では、試験は、約４００個の遺伝子、約４２５個の遺伝子、約４５０個の遺伝子、約４７５個の遺伝子、約５００個の遺伝子、約５２５個の遺伝子、約５５０個の遺伝子、約５７５個の遺伝子、約６００個の遺伝子、約６２５個の遺伝子、約６５０個の遺伝子、約６７５個の遺伝子、約７００個の遺伝子、約７２５個の遺伝子、約７５０個の遺伝子、約７７５個の遺伝子、約８００個の遺伝子、約８２５個の遺伝子、約８５０個の遺伝子、約８７５個の遺伝子、約９００個の遺伝子、約９２５個の遺伝子、約９５０個の遺伝子、約９７５個の遺伝子、約１０００個の遺伝子、又は１０００個を超える遺伝子のコード領域を同時に配列決定する。いくつかの事例では、遺伝子のセットは、表１に示される１つ又は複数の遺伝子（例えば、がん関連遺伝子）を含む。いくつかの事例では、遺伝子のセットは、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルの遺伝子のセットである（例えば、Ｆｒａｍｐｔｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３１：１０２３－３１，２０１３を参照。参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。いくつかの事例では、遺伝子のセットはＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）ＣＤｘパネルの遺伝子のセットである。いくつかの実施態様では、試験配列は、個体のゲノムの約１０Ｍｂを超える、例えば、約１０Ｍｂを超える、約１５Ｍｂを超える、約２０Ｍｂを超える、約２５Ｍｂを超える、約３０Ｍｂを超える、約３５Ｍｂを超える、約４０Ｍｂを超える、約４５Ｍｂを超える、約５０Ｍｂを超える、約５５Ｍｂを超える、約６０Ｍｂを超える、約６５Ｍｂを超える、約７０Ｍｂを超える、約７５Ｍｂを超える、約８０Ｍｂを超える、約８５Ｍｂを超える、約９０Ｍｂを超える、約９５Ｍｂを超える、約１００Ｍｂを超える、約２００Ｍｂを超える、約３００Ｍｂを超える、約４００Ｍｂを超える、約５００Ｍｂを超える、約６００Ｍｂを超える、約７００Ｍｂを超える、約８００Ｍｂを超える、約９００Ｍｂを超える、約１Ｇｂを超える、約２Ｇｂを超える、約３Ｇｂを超えるか、又は約３．３Ｇｂである。いくつかの事例では、ｂＴＭＢスコアは全エクソーム配列決定によって決定される。いくつかの事例では、ｂＴＭＢスコアは全ゲノム配列決定によって決定される。現在、ｂＴＭＢスコアは、遺伝子同一性とは無関係に計算できることが理解されている。いくつかの事例では、各カバーされた配列決定リードは、固有のＤＮＡ断面を表し、腫瘍の不均一性、腫瘍純度の低さ、及び試料量の少なさに起因して低頻度で生じるゲノム改変の高感度且つ特異的検出を可能にする。決定ステップは、ｂＴＭＢスコアを導出するために、個体由来の試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）から単離された無細胞ＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）及び／又は循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）における体細胞変異の数を決定することを含み得る。いくつかの実施態様では、試料から単離されたｃｆＤＮＡの量は、少なくとも約５ｎｇ（例えば、少なくとも約５ｎｇ、少なくとも約１０ｎｇ、少なくとも約１５ｎｇ、少なくとも約２０ｎｇ、少なくとも約２５ｎｇ、少なくとも約３０ｎｇ、少なくとも約３５ｎｇ、少なくとも約４０ｎｇ、少なくとも約４５ｎｇ、少なくとも約５０ｎｇ、少なくとも約７５ｎｇ、少なくとも約１００ｎｇ、少なくとも約２００ｎｇ、少なくとも約３００ｎｇ、少なくとも約４００ｎｇ、又はそれ以上）である。例えば、いくつかの実施態様では、試料から単離されたｃｆＤＮＡの量は、少なくとも約２０ｎｇのｃｆＤＮＡである。いくつかの実施態様では、試料から単離されたｃｆＤＮＡの量は、例えば、約５ｎｇ～約１００ｎｇ（例えば、約５ｎｇ～約１００ｎｇ、約５ｎｇ～約９０ｎｇ、約５ｎｇ～約８０ｎｇ、約５ｎｇ～約７０ｎｇ、約５ｎｇ～約６０ｎｇ、約５ｎｇ～約５０ｎｇ、約５ｎｇ～約４０ｎｇ、約５ｎｇ～約３０ｎｇ、約５ｎｇ～約２０ｎｇ、約５ｎｇ～約１５ｎｇ、約５ｎｇ～約１０ｎｇ、約１０ｎｇ～約１００ｎｇ、約１０ｎｇ～約９０ｎｇ、約１０ｎｇ～約８０ｎｇ、約１０ｎｇ～約７０ｎｇ、約１０ｎｇ～約６０ｎｇ、約１０ｎｇ～約５０ｎｇ、約１０ｎｇ～約４０ｎｇ、約１０ｎｇ～約３０ｎｇ、約１０ｎｇ～約２０ｎｇ、約１５ｎｇ～約１００ｎｇ、約１５ｎｇ～約９０ｎｇ、約１５ｎｇ～約８０ｎｇ、約１５ｎｇ～約７０ｎｇ、約１５ｎｇ～約６０ｎｇ、約１５ｎｇ～約５０ｎｇ、約２０ｎｇ～約１００ｎｇ、約２０ｎｇ～約９０ｎｇ、約２０ｎｇ～約８０ｎｇ、約２０

ｎｇ～約７０ｎｇ、約２０ｎｇ～約６０ｎｇ、約２０ｎｇ～約５０ｎｇ、約２０ｎｇ～約４０ｎｇ、約２０ｎｇ～約３０ｎｇ、約２５ｎｇ～約１００ｎｇ、約２５ｎｇ～約９０ｎｇ、約２５ｎｇ～約８０ｎｇ、約２５ｎｇ～約７０ｎｇ、約２５ｎｇ～約６０ｎｇ、約２５ｎｇ～約５０ｎｇ、約２５ｎｇ～約４０ｎｇ、約２５ｎｇ～約３０ｎｇ、約３０ｎｇ～約１００ｎｇ、約３０ｎｇ～約９０ｎｇ、約３０ｎｇ～約８０ｎｇ、約３０ｎｇ～約７０ｎｇ、約３０ｎｇ～約６０ｎｇ、約３０ｎｇ～約５０ｎｇ、約３０ｎｇ～約４０ｎｇ、約３５ｎｇ～約１００ｎｇ、約３５ｎｇ～約９０ｎｇ、約３５ｎｇ～約８０ｎｇ、約３５ｎｇ～約７０ｎｇ、約３５ｎｇ～約６０ｎｇ、約３５ｎｇ～約５０ｎｇ、約３５ｎｇ～約４０ｎｇ、約４０ｎｇ～約１００ｎｇ、約４０ｎｇ～約９０ｎｇ、約４０ｎｇ～約８０ｎｇ、約４０ｎｇ～約７０ｎｇ、約４０ｎｇ～約６０ｎｇ、約４０ｎｇ～約５０ｎｇ、約４０ｎｇ～約４５ｎｇ、約５０ｎｇ～約１００ｎｇ、約５０ｎｇ～約９０ｎｇ、約５０ｎｇ～約８０ｎｇ、約５０ｎｇ～約７０ｎｇ、約５０ｎｇ～約６０ｎｇ、約６０ｎｇ～約１００ｎｇ、約６０ｎｇ～約９０ｎｇ、約６０ｎｇ～約８０ｎｇ、約６０ｎｇ～約７０ｎｇ、約７０ｎｇ～約１００ｎｇ、約７０ｎｇ～約９０ｎｇ、約７０ｎｇ～約８０ｎｇ、約８０ｎｇ～約１００ｎｇ、約８０ｎｇ～約９０ｎｇ、又は９０ｎｇ～約１００ｎｇ）である。いくつかの実施態様では、試料から単離されたｃｆＤＮＡの量は、約１００ｎｇ以上（例えば、約１００ｎｇ以上、約２００ｎｇ以上、約３００ｎｇ以上、約４００ｎｇ以上、約５００ｎｇ以上、約６００ｎｇ以上、約７００ｎｇ以上、約８００ｎｇ以上、約９００ｎｇ以上、又はそれ以上）である。

【０４０８】

前述の方法のいずれにおいても、任意の適切な試料量を使用することができる。例えば、いくつかの事例では、試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）は、約１ｍ～約５０ｍＬ、例えば、約１ｍＬ、約２ｍＬ、約３ｍＬ、約４ｍＬ、約５ｍＬ、約６ｍＬ、約７ｍＬ、約８ｍＬ、約９ｍＬ、約１０ｍＬ、約１１ｍＬ、約１２ｍＬ、約１３ｍＬ、約１４ｍＬ、約１５ｍＬ、約１６ｍＬ、約１７ｍＬ、約１８ｍＬ、約１９ｍＬ、約２０ｍＬ、約２２ｍＬ、約２４ｍＬ、約２６ｍＬ、約２８ｍＬ、約３０ｍＬ、約３２ｍＬ、約３４ｍＬ、約３６ｍＬ、約３８ｍＬ、約４０ｍＬ、約４２ｍＬ、約４４ｍＬ、約４６ｍＬ、約４８ｍＬ、又は約５０ｍＬの体積を有し得る。いくつかの事例では、試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）は、約１ｍ～約５０ｍＬ、約１ｍＬ～約４０ｍＬ、約１ｍＬ～約３０ｍＬ、約１ｍＬ～約２０ｍＬ、約１ｍＬ～約１０ｍＬ、約５ｍＬ～約５０ｍＬ、約５ｍＬ～約４０ｍＬ、約５ｍＬ～約３０ｍＬ、約５ｍＬ～約２０ｍＬ、約５ｍＬ～約１０ｍＬ、約６ｍＬ～約５０ｍＬ、約６ｍＬ～約４０ｍＬ、約６ｍＬ～約３０ｍＬ、約６ｍＬ～約２０ｍＬ、約６ｍＬ～約１０ｍＬ、約７ｍＬ～約５０ｍＬ、約７ｍＬ～約４０ｍＬ、約７ｍＬ～約３０ｍＬ、約７ｍＬ～約２０ｍＬ、約７ｍＬ～約１０ｍＬ、約８ｍＬ～約５０ｍＬ、約８ｍＬ～約４０ｍＬ、約８ｍＬ～約３０ｍＬ、約８ｍＬ～約２０ｍＬ、約８ｍＬ～約１０ｍＬ、約９ｍＬ～約５０ｍＬ、約９ｍＬ～約４０ｍＬ、約９ｍＬ～約３０ｍＬ、約９ｍＬ～約２０ｍＬ、約９ｍＬ～約１０ｍＬ、約５ｍＬ～約１５ｍＬ、約５ｍＬ～約１４ｍＬ、約５ｍＬ～約１３ｍＬ、約５ｍＬ～約１２ｍＬ、約５ｍＬ～約１１ｍＬ、約６ｍＬ～約１５ｍＬ、約６ｍＬ～約１４ｍＬ、約６ｍＬ～約１３ｍＬ、約６ｍＬ～約１２ｍＬ、約６ｍＬ～約１１ｍＬ、約７ｍＬ～約１５ｍＬ、約７ｍＬ～約１４ｍＬ、約７ｍＬ～約１３ｍＬ、約７ｍＬ～約１２ｍＬ、約７ｍＬ～約１１ｍＬ、約８ｍＬ～約１５ｍＬ、約８ｍＬ～約１４ｍＬ、約８ｍＬ～約１３ｍＬ、約８ｍＬ～約１２ｍＬ、約８ｍＬ～約１１ｍＬ、約９ｍＬ～約１５ｍＬ、約９ｍＬ～約１４ｍＬ、約９ｍＬ～約１３ｍＬ、約９ｍＬ～約１２ｍＬ、又は約９ｍＬ～約１１ｍＬの体積を有し得る。いくつかの事例では、試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）は、約１０ｍＬの体積を有する。例えば、いくつかの事例では、血漿試料の体積は１０ｍＬである。

【０４０９】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施態様では、アッセイで評価される体細胞変異はそれぞれ、約０．１％以上、例えば、約０．１％以上、約０．２％以上、約０．３％以上

、約０．４％以上、約０．５％以上、約０．６％以上、約０．７％以上、約０．８％以上、約０．９％以上、約１．０％以上、約１．１％以上、約１．２％以上、約１．３％以上、約１．４％以上、約１．５％以上、約１．６％以上、約１．７％以上、約１．８％以上、約１．９％以上、約２．０％以上、約２．１％以上、約２．２％以上、約２．３％以上、約２．４％以上、約２．５％以上、約２．６％以上、約２．７％以上、約２．８％以上、約２．９％以上、約３．０％以上、約３．１％以上、約３．２％以上、約３．３％以上、約３．４％以上、約３．５％以上、約３．６％以上、約３．７％以上、約３．８％以上、約３．９％以上、約４．０％以上、約４．１％以上、約４．２％以上、約４．３％以上、約４．４％以上、約４．５％以上、約４．６％以上、約４．７％以上、約４．８％以上、約４．９％以上、約５．０％以上、約６．０％以上、約７．０％以上、約８．０％以上、約９．０％以上、約１０．０％以上、約１１．０％以上、約１２．０％以上、約１３．０％以上、約１４．０％以上、約１５．０％以上、１６．０％以上、約１７．０％以上、約１８．０％以上、約１９．０％以上、約２０．０％以上、又はそれ以上の対立遺伝子頻度を有する。例えば、いくつかの実施態様では、アッセイで評価される体細胞変異はそれぞれ、０．５％以上の対立遺伝子頻度を有する。

表１．例示的ながん関連遺伝子

ABL1	BTK	CTNNB1	FAS (TNFRSF6)	HIST1H1C	KDR	MYCN	PDK1	RPL13	SUFU
ABI1	BTLA	CUL4A	FAT3	CALR	KEAP1	MYD88	PHF6	HOXA3	SUZ12
ABL2	c11orf30 (EMSY)	CUL4B	FBXO11	HIST1H1D	KIT	MYO18A	PIK3C2G	NBEAP1 (BCL8)	SYK
ACSL6	CAD	CUX1	FBXO31	HIST1H1E	KLHL6	NBN	PIK3C3	NFKB2	TAF1
ACTB	CAMTA1	CXCR4	FBXW7	HIST1H2AC	KMT2A (MLL)	NCOR1	PIK3CA	RPL15	TBL1XR1
AFF1	CARD11	CYP17A1	FGF10	HIST1H2AG	KMT2B (MLL2)	NCOR2	PIK3CG	RPL35A	TBX3
AFF4	CARS	DAXX	FGF12	HIST1H2AL	KMT2C (MLL3)	NCSTN	PIK3R1	RPS14	TCF3
AKT1	CASP8	DDIT3	FGF14	HIST1H2AM	KRAS	NF1	PIK3R2	RPS15	TCL1A
AKT2	CBFA2T3	DDR1	FGF19	HIST1H2BC	LEF1	NF2	PIM1	RPS19	TET1
AKT3	CBFB	DDR2	FGF23	HIST1H2BJ	LMO1	NFE2L2	PLAG1	RPS26	TET2
ALK	CBL	DDX10	FGF3	HIST1H2BK	LRP1B	NFKBIA	PLCG2	RPTOR	TFE3
ALOX12B	CCND1	DDX3X	FGF4	HIST1H2BO	LRRK2	NKX2-1	PML	RUNX1	TFG
AMER1 (FAM123B 又は WTX)	CCND2	DDX6	FGF6	HIST1H3B	MAF	NOD1	PMS2	RUNX1T1	TFPT
APC	CCND3	DEK	FGF7	HLA-A	MAFB	NOTCH1	PNRC1	RUNX1T1 (ETO)	TFRC
APCDD1	CCNE1	DIS3	FGFR1	HNF1A	MAGED1	NOTCH2	POT1	RUNX2	TGFBR2
APH1A	CCT6B	DKC1	FGFR2	HRAS	MALT1	NOTCH3	POU2AF1	S1PR2	TIPARP
AR	CD22	DLEU2	FGFR3	HSP90AA1	MAP2K1	NOTCH4	PPP1CB	SBDS	TLL2
ARAF	CD247	DNM2	FGFR4	ICK	MAP2K2	NPM1	PPP2R1A	SDHA	TLX1
ARFRP1	CD274 (PDL1)	DNMT3A	FHIT	ID3	MAP2K4	NR4A3	PRDM1	SDHB	TLX3

ARHGAP26	CD36	DOT1L	FLCN	IDH1	MAP3K1	NRAS	PRDM16	SDHC	TMEM30A
ARHGAP26 (GRAF)	CD58	DTX1	FLI1	IDH2	MAP3K13	NSD1	PRKAR1A	SDHD	TMPRSS2
ARHGEF12	CD70	DUSP2	FLT1	IGF1	MAP3K14	NT5C2	PRKDC	SEC31A	TMSB4XP8 (TMSL3)
ARID1A	CD79A	DUSP22	FLT3	IGF1R	MAP3K6	NTRK1	PRRX1	SERP2	TNFAIP3
ARID1B	CD79B	DUSP9	FLT4	IGF2	MAP3K7	NTRK2	PRSS8	SET	TNFRSF11A
ARID2	CDC73	EBF1	FLYWCH1	IGH	MAPK1	NTRK3	PSIP1	SETBP1	TNFRSF14
ARNT	CDH1	ECT2L	FNBP1	IGK	MCL1	NUMA1	PTCH1	SETD2	TNFRSF17
ASMTL	CDK12	EED	FOXL2	IGL	MDM2	NUP214	PTEN	SF3B1	TNFSF9
ASXL1	CDK4	EGFR	FOXO1	IKBKE	MDM4	NUP93	PTK7	SGK1	TOP1
ATF1	CDK6	EIF4A2	FOXO3	IKZF1	MDS2	NUP98	PTPN11	SH2B3	TP53
ATG5	CDK8	ELF4	FOXO4	IKZF2	MECOM	NUTM2A	PTPN2	SH3GL1	TP63
ATIC	CDKN1B	ELL	FOXP1	IKZF3	MED12	OLIG2	PTPN6 (SHP-1)	SLC1A2	TPM3
ATM	CDKN2A	ELN	FRS2	IL21R	MEF2B	OMD	PTPRO	SMAD2	TPM4
ATR	CDKN2B	ELP2	FSTL3	IL3	MEF2C	P2RY8	RABEP1	SMAD4	TRAF2
ATRX	CDKN2C	EML4	FUS	IL7R	MEN1	PAFAH1B2	RAD21	SMARCA1	TRAF3
ATXN1	CDX2	EP300	GADD45B	INHBA	MET	PAG1	RAD50	SMARCA4	TRAF5
AURKA	CEBPA	EPHA3	GAS7	INPP4B	MIB1	PAK3	RAD51	SMARCB1	TRG
AURKB	CHD2	EPHA5	GATA1	INPP5D (SHIP)	MITF	PAK7	RAD51B	SMARCD1	TRIM24
AXIN1	CHEK1	EPHA7	GATA2	INSR	MKI67	PALB2	RAD51C	SMC1A	TRIP11
AXL	CHEK2	EPHB1	GATA3	IRF1	MKL1	PARP1	RAD51D	SMC3	TRRAP
B2M	CHIC2	EPOR	GID4 (c17orf39)	IRF4	MKL2	PARP2	RAD52	SMO	TSC1
BAP1	CHN1	EPS15	GLI1	IRF8	MLF1	PARP3	RAD4L	SNX29 (RUNDC2A)	TSC2
BARD1	CHTOP (C1orf77)	ERBB2	GLIS2	IRS2	MLH1	PARP4	RAF1	SOCS1	TSHR

BCL10	CHUK	ERBB3	GMPS	ITK	MLLT1 (ENL)	PASK	RALGDS	SOCS2	TTL
BCL11A	CIC	ERBB4	GNA11	JAK1	MLLT10 (AF10)	PAX3	RANBP17	SOCS3	TUSC3
BCL11B	CIITA	ERG	GNA12	JAK2	MLLT3	PAX5	RAP1GDS1	SOX10	TYK2
BCL2	CKS1B	ESR1	GNA13	JAK3	MLLT4 (AF6)	PAX7	RARA	SOX2	U2AF1
BCL2L2	CLP1	ETS1	GNAQ	JARID2	MLLT6	PBRM1	RASGEF1A	SPEN	U2AF2
BCL3	CLTC	ETV1	GNAS	JAZF1	MN1	PBX1	RB1	SPOP	USP6
BCL6	CLTCL1	ETV4	GPHN	JUN	MNX1	PC	RBM15	SRC	VHL
BCL7A	CNTRL (CEP110)	ETV5	GPR124	KAT6A (MYST3)	MPL	PCBP1	RCOR1	SRSF2	WDR90
BCL9	COL1A1	ETV6	GRIN2A	KDM2B	MRE11A	PCLO	REL	SRSF3	WHSC1
BCOR	CPS1	EWSR1	GSK3B	KDM4C	MSH2	PCM1	RELN	SS18	WHSC1 (MMSET又はNSD2)
BCORL1	CRBN	EXOSC6	GTSE1	KDM5A	MSH3	PCSK7	RET	SSX1	WHSC1L1
BCR	CREB3L1	EZH2	HDAC1	KDM5C	MSH6	PDCD1	RHOA	SSX2	WISP3
BIRC3	CREB3L2	FAF1	HDAC4	KDM6A	MSI2	PDCD11	RHOH	SSX4	WT1
BLM	CREBBP	FAM46C	HDAC7	KDSR	MSN	PDCD1LG2 (PDL2)	RICTOR	STAG2	XBP1
BRAF	CRKL	FANCA	HERPUD1	KIF5B	MTAP	PDCD1LG2 (PDL2)	RMRP	STAT3	XPO1
BRCA1	CRLF2	FANCC	HEY1	LASP1	MTCP1	PDE4DIP	RNF213	STAT4	XRCC3
BRCA2	CSF1	FANCD2	HGF	LCK	MTOR	PDGFB	RNF43	STAT5A	YPEL5
BRD4	CSF1R	FANCE	HIP1	LCP1	MUC1	PDGFRA	ROS1	STAT5B	YY1AP1
BRIP1 (BACH1)	CSF3R	FANCF	HIST1H1A	LMO2	MUTYH	PDGFRB	RPA1	STAT6	ZBTB16
BRSK1	CTCF	FANCG	HIST1H4I	LPP	MYB	PER1	RPL11	STK11	ZMYM2

BTG1	CTNNA1	FANCI	HLF	LTK	MYC	PGAM5	RPL22	STL	ZMYM3
BTG2	FANCM	FANCL	HMGA1	LYL1	MYCL（MYCL1）	PHF1	RPN1	TAF15	ZNF217
HSP90AB1	FCGR2B	HOXA9	HMGA2	MAGEA5	MYH11	PICALM	TCL6	TAL1	ZNF24（ZSCAN3）
HOXD13	FCRL4	HOXC11	HOXA11	MYH9	NCOA2	TEC	TAL2	TCF3（E2A）	ZNF384
NFKBIE	FEV	HOXC13	HOXA13	NACA	NDRG1	TCL1A（TCL1）	ZRSR2	ZNF703	ZNF521
NIN	FGFR1OP	HOXD11							

【０４１０】

決定ステップは、ＭＳＡＦを導出するために、個体由来の試料（例えば、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせ）から対立遺伝子（すなわち、体細胞変異（例えば、コード領域における塩基置換及び／又はコード領域におけるインデル変異）を有する遺伝子のバリアント）の最高相対頻度を決定することを含み得る。次に最も一般的に発生する変異の体細胞対立遺伝子頻度も、個体からの試料から決定することができる。いくつかの事例では、個体由来の試料から検出された各変異について、体細胞対立遺伝子頻度が決定される。いくつかの事例では、複数の体細胞変異を有する試料は、体細胞対立遺伝子頻度の分布としてそれらの変異を示す可能性があり、がん（例えば、腫瘍）におけるそれらの元のクローン頻度に依存する可能性が高い。いくつかの事例では、４０％を超える体細胞対立遺伝子頻度（例えば、＞４０％、≧５０％、≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％、又は１００％）は破棄され、４０％未満の次に高い体細胞対立遺伝子頻度（例えば、≦４０％）が、試料のＭＳＡＦであると決定され得る。いくつかの事例では、ＭＳＡＦは、試料中の２０％未満の最大の体細胞対立遺伝子頻度から計算される。生殖細胞変異は、約５０％～約１００％の間の体細胞対立遺伝子頻度分布を有することが見出される場合がある。

【０４１１】

ＭＳＡＦの決定は、個体からの試料からのｂＴＭＢスコアの決定の前、同時、又は後に行うことができる。

【０４１２】

前述の方法のいずれにおいても、患者から得られる試料（例えば、血液試料）は、全血、血漿、血清、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの事例では、試料は保存血液試料、新鮮血液試料、又は凍結血液試料である。

【０４１３】

前述の事例のいずれにおいても、参照ｂＴＭＢスコアは、がん（例えば、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ））を有する個体の参照集団におけるｂＴＭＢスコアであり得る。個体の集団は、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法で治療された個体からなる第１のサブセット及び非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法で治療された個体からなる第２のサブセットを含み得、ここで、非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法は、免疫チェックポイント阻害剤、例えばＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含まない。いくつかの実例では、参照ｂＴＭＢスコアは、非ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法による治療に対する応答性と比較した、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト療法による治療に対する応答性の有意差に基づいて、個体の各第１のサブセットと

第２のサブセットを有意に区別する。いくつかの事例では、治療に対する応答性とは、無増悪生存期間（ＰＦＳ）の増加及び／又は全生存期間（ＯＳ）の増加である。

【０４１４】

いくつかの事例では、参照ｂＴＭＢスコアは、事前に割り当てられたｂＴＭＢスコアであり得る。参照ｂＴＭＢスコアは４から３０の間（例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、及び３０、例えば、８から３０の間、例えば１０から１６の間、又は例えば１０から２０の間）であり得る。いくつかの事例では、参照ｂＴＭＢスコアは、１０から２０の間（例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）であり得る。他の事例では、参照ｂＴＭＢスコアは、１６から２０の間（例えば、１６、１７、１８、１９、又は２０）であり得る。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが９以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１０以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１１以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１２以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１３以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１４以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１５以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１６以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１７以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１８以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが１９以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが２０以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが２１以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが２２以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが２３以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが２４以上である。例えば、いくつかの事例では、個体の参照集団は、肺がん（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有し、参照ｂＴＭＢスコアが２５以上である。

【０４１５】

前述の事例のいずれかで、試料からのｂＴＭＢスコアは、４以上（例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、又はそれ以上）であり得る。例えば、試料からのｂＴＭＢスコアは、約８～約１００の間（例えば、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、及び１００）であり得る。いくつかの事例では、試料からのｂＴＭＢスコアは、約４００～約１５００の間（例えば、ｂＴＭＢスコアは、約４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、又は１５００））であり得る。いくつかの事例で

は、試料からのｂＴＭＢスコアは４未満（例えば、０、１、２、又は３）であり得るか、又は検出できない場合がある。

【０４１６】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコア（例えば、参照ｂＴＭＢスコア）は、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として表される。いくつかの実施態様では、ｂＴＭＢスコア（例えば、参照ｂＴＭＢスコア）は、例えば、全エクソーム配列決定によって決定される、同等のｂＴＭＢ値である。

【０４１７】

いくつかの事例では、参照集団において、個体からの試料からのｂＴＭＢスコアは、約５％以上の有病率、例えば、約５％～約７５％の間の有病率（例えば、約５％～約１５％、約１５％～約３０％、約３０％～約４５％、約４５％～約６０％、又は約６０％から７５％の間の有病率；例えば、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、又は７５％）を有し得る。

【０４１８】

いくつかの事例では、参照集団において、参照カットオフｂＴＭＢスコア以上であるｂＴＭＢスコアの有病率は約５％であり、例えば、約５％～約７５％の間の有病率（例えば、約５％～約１５％、約１５％～約３０％、約３０％～約４５％、約４５％～約６０％、又は約６０％から７５％の間の有病率；例えば、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、又は７５％）である。

【０４１９】

いくつかの事例では、ゲノム又はエクソームのサブセット（例えば、所定の遺伝子セット）において、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として決定されるｂＴＭＢスコアは、全エクソーム配列決定によって決定されたｂＴＭＢスコアから、約３０％未満（例えば、約３０％未満、約２５％未満、約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、約１％未満）逸脱する。いくつかの実施態様では、ゲノム又はエクソームのサブセット（例えば、所定の遺伝子セット）において、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として決定されるｂＴＭＢスコアは、全エクソーム配列決定によって決定されたｂＴＭＢスコアから、約１％～約３０％（例えば、約１％～約３０％、約１％～約２５％、約１％～約２０％、約１％～約１５％、約１％～約１０％、約５％～約３０％、約５％～約２５％、約５％～約２０％、約５％～約１５％、約１０％～約３０％、約１０％～約２５％、約１０％～約１５％、約１５％～３０％、１５％～２５％、１５％～約２０％、又は２０％～約２５％）逸脱する。いくつかの実施態様では、

ゲノム又はエクソームのサブセット（例えば、所定の遺伝子セット）において、配列決定された塩基の定められた数（例えば、約１．１Ｍｂ（例えば、約１．１２５Ｍｂ）、例えば、ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮＯＮＥ（登録商標）パネルによって評価される）にわたってカウントされた体細胞変異の数として決定されるｂＴＭＢスコアは、全エクソーム配列決定によって決定されたｂＴＭＢスコアから、約１０％～約２０％（例えば、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、又は約２０％）逸脱する。本明細書で提供される方法のいずれかにおいて、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む治療からの利益は、ＯＳの増加、ＰＦＳの増加、又はＯＳ及びＰＦＳの増加であり得る。

【０４２０】

前述の方法のいずれかにおいて、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、当技術分野で知られているか、又は本明細書に記載されている任意のＰＤ－１軸結合アンタゴニストであり得る。

【０４２１】

いくつかの実施態様では、本方法は、報告書、例えば、電子報告書、ウェブベース報告書、又は書面報告書を、患者、又は別の者若しくは団体、介護者、医師、腫瘍医、病院、診療所、第三者支払人、保険会社、製薬会社若しくはバイオテクノロジー会社、又は官庁に対して作成することをさらに含む。いくつかの実施態様では、報告書は、ｂＴＭＢスコアの評価を含む方法からの出力を含む。

【０４２２】

ＩＶ．ＮＳＣＬＣの治療のための治療方法及び組成物

本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を対象に投与することを含む、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する又は進行を遅延させるための方法である。また本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を対象に投与することを含む、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する又は進行を遅延させるための方法である。対象は、例えば、対象がｂＴＭＢスコア以上のｂＴＭＢスコアを示すという所見に基づいて、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストによる治療から利益を受ける可能性が高いと同定された対象であり得る。例えば、対象は、８以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、９以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１０以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１１以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１２以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１３以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１４以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１５以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１６以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１７以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１８以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、１９以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２０以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２１以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２２以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２３以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であ

り得る。いくつかの実施態様では、対象は、２４以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２５以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２６以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２７以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２８以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、２９以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。いくつかの実施態様では、対象は、３０以上のｂＴＭＢスコアを有すると同定される対象であり得る。

【０４２３】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、治療後に対象において応答をもたらす。例えば、いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、例えば、参照治療、例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療、又はＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象が客観的奏功（例えば、完全奏功（ＣＲ））を有する可能性を高め、対象の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を延長し、対象の全生存期間（ＯＳ）を延長し、及び／又は対象の奏功期間（ＤＯＲ）を延長する。また本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象における免疫機能を増強する方法である。本明細書においてさらに提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象における免疫機能を増強する方法である。当技術分野で知られている又は本明細書に記載のＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び及び／又は白金系化学療法のうちのいずれかが、本開示の方法で使用され得る。

【０４２４】

例えば、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の投薬サイクルにおいて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、白金系化学療法による治療に適格であり、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して改善された治療応答をもたらす、方法である。

【０４２５】

別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）の治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、ここで、治療は、１つ又は複数の投薬サイクルにおけるＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の投与を含み、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、白金系化学療法による治療に適格であり、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して改善された治療応答をもたらす、薬学的組成物である。

【０４２６】

例えば、いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して、対象が客観的奏功（例えば、ＣＲ）を有する可能性を高め、対象の無増悪生存期間（ＰＦＳ）を延長し、対象の全生存期間（ＯＳ）を延長し、及び／又は対象の奏功期間（ＤＯＲ）を延長する。いくつかの実施態様では、Ｐ

Ｄ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高める。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して、対象がＣＲを有する可能性を高める。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して、対象のＯＳを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療と比較して、対象のＤＯＲを延長する。

【０４２７】

対象は、適切な白金系化学療法に適格である可能性がある。白金系化学療法の適格性は、本明細書に記載されたとおりであってもよいし、当技術分野で知られている基準に従ってもよい。例えば、シスプラチン適格又はシスプラチン不適格である患者を定義するための基準は、当技術分野で知られており、例えば、Ｇａｌｓｋｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ．Ｏｎｃｏｌ．１２：２１１－４，２０１１に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施態様では、対象は、シスプラチンを含む白金系化学療法による治療に適格である。いくつかの実施態様では、対象は、カルボプラチンを含む白金系化学療法による治療に適格である。

【０４２８】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、単剤療法として投与される。

【０４２９】

他の実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、有効量の１つ又は複数の追加の治療剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施態様では、１つ又は複数の追加の治療剤は、抗腫瘍剤、化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤、放射線療法、又は細胞傷害性剤から選択される。いくつかの実施態様では、１つ又は複数の追加の治療剤は、白金系化学療法である。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない治療は、白金系化学療法による治療を含む。

【０４３０】

先の例のいずれかにおいて、各投薬サイクルは、任意の適切な長さ、例えば、約７日間、約１４日間、約２１日間、約２８日間又はそれを超えてもよい。いくつかの実施態様では、各投薬サイクルは約２１日間である。

【０４３１】

別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の投薬サイクルにおいて白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して改善された治療応答をもたらす、方法である。

【０４３２】

さらに別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）の治療における使用のための、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を含む薬学的組成物であって、ここで、治療は、１つ又は複数の投薬サイクルにおいて、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせたＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与を含み、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による

治療と比較して改善された治療応答をもたらす、薬学的組成物である。

【０４３３】

例えば、いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象が客観的奏功（例えば、ＣＲ）を有する可能性を高め、対象のＰＦＳを延長し、対象のＯＳを延長し、及び／又は対象のＤＯＲを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高める。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象がＣＲを有する可能性を高める。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＤＯＲを延長する。

【０４３４】

別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の投薬サイクルにおいて白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、方法である。

【０４３５】

なおさらなる例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）の治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は、１つ又は複数の投薬サイクルにおいて、白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせたＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、方法である。

【０４３６】

いくつかの例では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する。いくつかの例では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象が客観的奏功（例えば、ＣＲ）を有する可能性を高め、及び／又は対象のＤＯＲを延長する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象が客観的奏功を有する可能性を高める。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象がＣＲを有する可能性を高める。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＤＯＲを延長する。

【０４３７】
別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の投薬サイクルにおいて白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＰＦＳを延長する、方法である。
【０４３８】
さらに別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は、１つ又は複数の投薬サイクルにおいて、白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせたＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＰＦＳを延長する、方法である。
【０４３９】
別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の投薬サイクルにおいて白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＯＳを延長する、方法である。
【０４４０】
さらに別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は、１つ又は複数の投薬サイクルにおいて、白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせたＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＯＳを延長する、方法である。
【０４４１】
先の例のいずれかにおいて、各投薬サイクルは、任意の適切な長さ、例えば、約７日間、約１４日間、約２１日間、約２８日間又はそれを超えてもよい。いくつかの実施態様では、各投薬サイクルは約２１日間である。
【０４４２】
任意の適切な数の投薬サイクル、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０回又はそれ以上の投薬サイクルを使用することができる。いくつかの実施態様では、１０回以下の投薬サイクルが使用され得る。いくつかの実施態様では、２０回以下の投薬サイクルが使用され得る。いくつかの実施態様では、２５回以下の投薬サイクルが使用され得る。
【０４４３】
当技術分野で知られている、又は本明細書に記載されている任意の白金系化学療法を含む、任意の適切な白金系化学療法を使用することができる。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む。いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである。

【０４４４】
例えば、いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤はシスプラチンである。当技術分野で知られているシスプラチンの任意の適切な投薬レジメンが使用され得る。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルで対象に投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、約３５ｍｇ／ｍ^2～約１４０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【０４４５】
別の例において、他の実施態様では、白金系化学療法剤はカルボプラチンである。当技術分野で知られているカルボプラチンの任意の適切な投薬レジメンが使用され得る。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルで対象に投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、約２～約９の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与される。

【０４４６】
前述の例のいずれかにおいて、白金系化学療法はヌクレオシド類似体を含み得る。当技術分野で知られているか、又は本明細書に記載されている任意のヌクレオシド類似体を含む、任意の適切なヌクレオシド類似体を使用することができる。当技術分野で知られているゲムシタビンの任意の適切な投薬レジメンが使用され得る。いくつかの実施態様では、ヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルで対象に投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、約５００ｍｇ／ｍ^2～約２０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目及び７日目から１１日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。

【０４４７】
前述の例のいずれかにおいて、白金系化学療法はシスプラチン及びゲムシタビンを含み得る。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含み得る。

【０４４８】
別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいてシスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＰＦＳを延長する、方法である。

【０４４９】
別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいてシスプラチン又は

カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＰＦＳを延長する、方法である。

【０４５０】

別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいてシスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて対象に投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＯＳを延長する、方法である。

【０４５１】

本開示のいくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを、約４ヶ月～約１０ヶ月、約５ヶ月～約９ヶ月、約６ヶ月～約８ヶ月、約６．５ヶ月～約７．５ヶ月、又は約６．８ヶ月～約７．４ヶ月延長し得る（例えば、約４ヶ月、４．１ヶ月、４．２ヶ月、４．３ヶ月、４．４ヶ月、４．５ヶ月、４．６ヶ月、４．７ヶ月、４．８ヶ月、４．９ヶ月、５ヶ月、５．１ヶ月、５．２ヶ月、５．３ヶ月、５．４ヶ月、５．５ヶ月、５．６ヶ月、５．７ヶ月、５．８ヶ月、５．９ヶ月、６ヶ月、６．１ヶ月、６．２ヶ月、６．３ヶ月、６．４ヶ月、６．５ヶ月、６．６ヶ月、６．７ヶ月、６．８ヶ月、６．９ヶ月、７ヶ月、７．１ヶ月、７．２ヶ月、７．３ヶ月、７．４ヶ月、７．５ヶ月、７．６ヶ月、７．７ヶ月、７．８ヶ月、７．９ヶ月、８ヶ月、８．１ヶ月、８．２ヶ月、８．３ヶ月、８．４ヶ月、８．５ヶ月、８．６ヶ月、８．７ヶ月、８．８ヶ月、８．９ヶ月、９ヶ月、９．１ヶ月、９．２ヶ月、９．３ヶ月、９．４ヶ月、９．５ヶ月、９．６ヶ月、９．７ヶ月、９．８ヶ月、９．９ヶ月、又は１０ヶ月）。いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約７．１ヶ月延長し得る。

【０４５２】

本開示のいくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約１ヶ月～約５ヶ月、約２ヶ月～約４ヶ月、約２．１ヶ月～約３．９ヶ月、約２．５ヶ月～約３．５ヶ月、又は約２．８ヶ月～約３．４ヶ月延長し得る（例えば、約１ヶ月、１．１ヶ月、１．２ヶ月、１．３ヶ月、１．４ヶ月、１．５ヶ月、１．６ヶ月、１．７ヶ月、１．８ヶ月、１．９ヶ月、２ヶ月、２．１ヶ月、２．２ヶ月、２．３ヶ月、２．４ヶ月、２．５ヶ月、２．６ヶ月、２．７ヶ月、２．８ヶ月、２．９ヶ月、３ヶ月、３．１ヶ月、３．２ヶ月、３．３ヶ月、３．４ヶ月、３．５ヶ月、３．６ヶ月、３．７ヶ月、３．８ヶ月、３．９ヶ月、４ヶ月、４．１ヶ月、４．２ヶ月、４．３ヶ月、４．４ヶ月、４．５ヶ月、４．６ヶ月、４．７ヶ月、４．８ヶ月、４．９ヶ月、又は５ヶ月）。いくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約３．１ヶ月延長し得る。

【０４５３】

本開示のいくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳ

を延長する。例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストの対象への投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＯＳを約１ヶ月～約５．５ヶ月、約２ヶ月～約５ヶ月、約２．１ヶ月～約４．５ヶ月、約２．５ヶ月～約４ヶ月、約３ヶ月～約３．６ヶ月まで、約３．１ヶ月～約３．５ヶ月（例えば、約３．３ヶ月）延長し得る。

【０４５４】

本開示のいくつかの実施態様では、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを延長する。例えば、対象へのＰＤ－１軸結合アンタゴニストの投与は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法の投与と比較して、対象のＰＦＳを約１ヶ月～約４ヶ月、又は約１．５ヶ月～約２ヶ月（例えば、約１．７ヶ月）延長し得る。

【０４５５】

別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいてシスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して対象のＯＳを延長する、方法である。

【０４５６】

任意の適切なＰＤ－１軸結合アンタゴニストが使用され得る。例示的なＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、本明細書に記載されている。他のＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、当技術分野で知られている。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される。

【０４５７】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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。いくつかの実施態様では、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つ又は複数への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１、Ｂ７－１、又はＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。

【０４５８】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。本明細書に記載の、又は当技術分野で知られている任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用することができる。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標））、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。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）：（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨのＨＶＲ－Ｈ１配列（配列番号１９）；（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧのＨＶＲ－Ｈ２配列（配列番号２０）；（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹのＨＶＲ－Ｈ３配列（配列番号２１）；（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡのＨＶＲ－Ｌ１配列（配列番号２２）；（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳのＨＶＲ－Ｌ２配列（配列番号２３）；及び（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴのＨＶＲ－Ｌ３配列（配列番号２４）を含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又はそれ以上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４のアミノ酸配列に対して少なくとも約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又はそれ以上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；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；又は（ｃ）（ａ）に記載のＶＨドメイン及び（ｂ）に記載のＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び（ｂ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブである。

【０４５９】

アテゾリズマブは、任意の適切な投薬量で対象に投与され得る。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルで対象に投与される。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に、約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。

【０４６０】

さらなる例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、シスプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて有効量のアテゾリズマブを対象に１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、方法である。

【０４６１】

なおさらなる例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて、シスプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたアテゾリズマブの投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、方法である。

【０４６２】

別の例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて有効量のアテゾリズマブを対象に１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、方法である。

【０４６３】

さらに別の例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたアテゾリズマブの投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、方法である。

【０４６４】

さらなる例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、シスプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて有効量のアテゾリズマブを対象に１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する、方法である。

【０４６５】

なおさらなる例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて、シスプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたアテゾリズマブの投与

を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する、方法である。

【０４６６】

別の例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて有効量のアテゾリズマブを対象に１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する、方法である。

【０４６７】

さらに別の例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたアテゾリズマブの投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する、方法である。

【０４６８】

さらなる例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、シスプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて有効量のアテゾリズマブを対象に１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する、方法である。

【０４６９】

なおさらなる例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて、シスプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたアテゾリズマブの投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマ

ブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する、方法である。

【０４７０】

別の例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療する方法であって、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせて有効量のアテゾリズマブを対象に１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて投与することを含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する、方法である。

【０４７１】

さらに別の例において、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣの治療における使用のためのＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む薬学的組成物であって、該治療は１つ又は複数の２１日間の投薬サイクルにおいて、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む白金系化学療法と組み合わせたアテゾリズマブの投与を含み、ここで、対象は以前にＮＳＣＬＣの治療を受けておらず、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与され、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与され、アテゾリズマブは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与され、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する、方法である。

【０４７２】

他の実施態様では、ＰＤ－１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。いくつかの実施態様では、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つ又は複数への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、又はＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペムブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群から選択される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、Ｆｃ融合タンパク質である。いくつかの実施態様では、Ｆｃ融合タンパク質は、ＡＭＰ－２２４である。

【０４７３】

いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のための化学療法を以前に投与されていない。例えば、いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のための全身療法を以前に投与されていない。いくつかの実施態様では、対象は、ＮＳＣＬＣの治療のためのいかなる治療法も以前に投与されていない。

【０４７４】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

【０４７５】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

【０４７６】

いくつかの実施態様では、ＮＳＣＬＣは、ステージＩＶのＮＳＣＬＣである。

【０４７７】

いくつかの実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、例えば、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％未満（例えば、０％、０．２５％、０．５％、０．７５％、又は０．９９％）に

おいて、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０４７８】

他の実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上（例えば、１％以上、５％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、又は９９％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％～５％未満においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。他の実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。いくつかの実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％～５０％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。他の実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０４７９】

いくつかの実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、例えば、腫瘍試料の１％未満（例えば、０％、０．２５％、０．５％、０．７５％、又は０．９９％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０４８０】

他の実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１％以上（例えば、１％以上、５％以上、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、又は９９％以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。いくつかの実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１％～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。他の実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。他の実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の５％～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。いくつかの実施態様では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０４８１】

いくつかの実施態様では、腫瘍試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、又は凍結腫瘍試料である。本明細書に記載の任意のバイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／又は発現レベルは、本明細書に記載の任意の方法を使用して、又は当技術分野で知られているアプローチを使用して決定することができる。

【０４８２】

対象は、好ましくはヒトである。他の実施態様では、対象は非ヒト哺乳動物である。

【０４８３】

一般的な提案として、ヒトに投与されるＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）の治療的有効量は、１回又は複数回の投与によるかどうかにかかわらず、約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇ患者体重の範囲である。いくつかの実施態様では、例えば、アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体））は、約０．０１～約４５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約３５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約５ｍｇ／ｋｇ、又は約０．０１～約１ｍｇ／ｋｇの用量

で、例えば、毎日、毎週、２週間ごと、３週間ごと、又は４週間ごとに投与される。いくつかの実施態様では、アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又はＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））は、１５ｍｇ／ｋｇで投与される。しかしながら、他の投薬レジメンが有用であり得る。一実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）は、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１４００ｍｇ、又は約１５００ｍｇの用量でヒトに投与される。いくつかの実施態様では、アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）又は抗ＰＤ－１抗体）は、３週間ごとに約１０００ｍｇ～約１４００ｍｇ（例えば、３週間ごとに約１１００ｍｇ～約１３００ｍｇ、例えば、３週間ごとに約１１５０ｍｇ～約１２５０ｍｇ）の用量で投与され得る。いくつかの実施態様では、アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）又は抗ＰＤ－１抗体）は、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）又は抗ＰＤ－１抗体）は、３週間ごとに約１２００ｍｇのアテゾリズマブの用量で投与される。用量は、単回用量として、又は注入などの複数回用量（例えば、２又は３用量）として投与され得る。併用療法において投与される抗体の用量は、単剤治療と比較して減らされる場合がある。いくつかの実施態様では、治療レジメンは、３週間ごとに約１２００ｍｇのアテゾリズマブを対象に静脈内投与することを含む。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。

【０４８４】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、単回投薬レジメンで投与される。これらの薬剤の投与は、投薬レジメンの文脈内で同時又は別個であってよい。

【０４８５】

ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、当技術分野で知られている任意の適切な方法で投与され得る。例えば、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、順次に（異なる時間に）投与することも、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）（同時に（ａｔ ｔｈｅ ｓａｍｅ ｔｉｍｅ））投与することもできる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）の前に投与される。他の実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）の後に投与される。さらに他の実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と同時に投与される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）は、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）とは別の組成物中に存在する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）は、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と同じ組成物中に存在する。

【０４８６】

ＰＤ－１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

）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、同じ投与経路によって、又は異なる投与経路によって投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）は、静脈内、筋肉内、皮下、局所的、経口的、経皮的、腹腔内、眼窩内、移植により、吸入により、くも膜下腔内、脳室内、又は鼻腔内に投与される。いくつかの実施態様では、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、静脈内、筋肉内、皮下、局所的、経口的、経皮的、腹腔内、眼窩内、移植により、吸入により、くも膜下腔内、脳室内、又は鼻腔内に投与される。有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、疾患の予防又は治療のために投与され得る。ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、治療する疾患の種類、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストとＶＥＧＦアンタゴニストの種類、疾患の重症度と経過、個体の臨床状態、個体の病歴と治療への反応、及び主治医の裁量に基づいて決定され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、注入により静脈内投与される。

【０４８７】

いくつかの実施態様では、治療は、追加の治療法をさらに含んでもよい。当技術分野で知られているか又は本明細書に記載される任意の適切な追加の治療法を使用することができる。追加の治療法は、放射線療法、手術若しくは膀胱切除術、化学療法、遺伝子療法、ＤＮＡ療法、ウイルス療法、ＲＮＡ療法、免疫療法、骨髄移植、ナノ療法、モノクローナル抗体療法、又は前述の組み合わせであり得る。追加の治療法は、アジュバント療法又はネオアジュバント療法の形態であり得る。いくつかの実施態様では、追加の治療法は、小分子酵素阻害剤又は抗転移剤の投与である。いくつかの実施態様では、追加の治療法は、副作用制限剤（例えば、治療の副作用の発生及び／又は重症度を軽減するよう意図された薬剤、例えば、制嘔吐剤等）の投与である。いくつかの実施態様では、追加の治療法は放射線療法である。いくつかの実施態様では、追加の治療法は手術である。いくつかの実施態様では、追加の治療法は放射線療法と手術の組み合わせである。いくつかの実施態様では、追加の治療法はγ線照射である。いくつかの実施態様では、追加の治療法は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路を標的とする治療法、ＨＳＰ９０阻害剤、チューブリン阻害剤、アポトーシス阻害剤、及び／又は化学予防剤である。追加の治療法は、本明細書に記載の化学療法剤のうちの１つ又は複数であり得る。

【０４８８】

Ｖ．併用療法

また本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む治療レジメンを、別の抗がん剤又はがん治療法と併用して対象に投与することを含む、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する又は進行を遅延させるための方法である。いくつかの実施態様では、方法は、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）、白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）及び追加の治療剤を個体に投与することを含む。

【０４８９】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、追加の化学療法又は化学療法剤

と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、放射線療法又は放射線治療剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、標的療法又は標的治療剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、免疫療法又は免疫療法剤、例えば、モノクローナル抗体と併用して投与され得る。

【０４９０】

理論に拘束されることを望むものではないが、共刺激分子の活性化を促進することによる又は負の共刺激分子を阻害することによるＴ細胞刺激の増強が、腫瘍細胞死を促進し、それによってがんを治療し又は進行を遅延させ得ると考えられる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）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用して投与され得る。いくつかの実施態様では、活性化共刺激分子には、ＣＤ４０、ＣＤ２２６、ＣＤ２８、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ１３７、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、又はＣＤ１２７が含まれ得る。いくつかの実施態様では、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、又はＣＤ１２７に結合するアゴニスト抗体である。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）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用して投与され得る。いくつかの実施態様では、阻害性共刺激分子には、ＣＴＬＡ－４（別名、ＣＤ１５２）、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、ＴＩＧＩＴ、ＭＩＣＡ／Ｂ、又はアルギナーゼが含まれ得る。いくつかの実施態様では、阻害性共刺激分子に対して指向されるアンタゴニストは、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、ＴＩＧＩＴ、ＭＩＣＡ／Ｂ、又はアルギナーゼに結合するアンタゴニスト抗体である。

【０４９１】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、ＣＴＬＡ－４（別名、ＣＤ１５２）に対して指向されるアンタゴニスト、例えば遮断抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、イピリムマブ（別名、ＭＤＸ－０１０、ＭＤＸ－１０１、又はＹＥＲＶＯＹ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、トレメリムマブ（別名、チシリムマブ又はＣＰ－６７５，２０６）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、Ｂ７－Ｈ３（別名、ＣＤ２７６）に対して指向されるアンタゴニスト、例えば遮断抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、ＭＧＡ２７１と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、ＴＧＦベータに対して指向されるアンタゴニスト、例えば、メテリムマブ（別名、ＣＡＴ－１９２）、フレソリムマブ（別名、ＧＣ１００８）、又はＬＹ２１５７２９９と併用して投与され得る。

【０４９２】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するＴ細胞（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞又はＣＴＬ）の養子移入を含む治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、ドミナントネガティブＴＧＦベータ受容体、例えば、ドミナントネガティブＴＧＦベータＩＩ型受容体を含むＴ細胞の養子移入を含む治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、ＨＥＲＣＲＥＥＭプロトコルを含む治療と併用して投与され得る（例えば、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ ＮＣＴ００８８９９５４を参照）。

【０４９３】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＤ１３７（別名、ＴＮＦＲＳＦ９、４－１ＢＢ、又はＩＬＡ）に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ウレルマブ（別名、ＢＭＳ－６６３５１３）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＤ４０に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＰ－８７０８９３と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＯＸ４０（別名、ＣＤ１３４）に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＡｇｏｎＯＸ）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＤ２７に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＤＸ－１１２７と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、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用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＩＤＯアンタゴニストは、１－メチル－Ｄ－トリプトファン（別名、１－Ｄ－ＭＴ）である。

【０４９４】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、抗体－薬物コンジュゲートと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、抗体－薬物コンジュゲートは、メルタンシン又はモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）を含むいくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、抗ＮａＰｉ２ｂ抗体－ＭＭＡＥコンジュゲート（別名、ＤＮＩＢ０６００Ａ又はＲＧ７

５９９）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、トラスツズマブエムタンシン（別名、Ｔ－ＤＭ１、ａｄｏ－トラスツズマブエムタンシン、又はＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＤＭＵＣ５７５４Ａと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、エンドセリンＢ受容体（ＥＤＮＢＲ）を標的とする抗体－薬物コンジュゲート、例えば、ＭＭＡＥとコンジュゲートされたＥＤＮＢＲに対して指向される抗体と併用して投与され得る。

【０４９５】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、血管新生阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、アンジオポエチン２（別名、Ａｎｇ２）に対して指向される抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＭＥＤＩ３６１７と併用して投与され得る。

【０４９６】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、抗悪性腫瘍薬と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＳＦ－１Ｒ（別名、Ｍ－ＣＳＦＲ又はＣＤ１１５）を標的とする薬剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、抗ＣＳＦ－１Ｒ（別名、ＩＭＣ－ＣＳ４）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、インターフェロン、例えば、インターフェロンアルファ又はインターフェロンガンマと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ（別名、組換えインターフェロンアルファ－２ａ）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＧＭ－ＣＳＦ（別名、組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ｒｈｕ　ＧＭ－ＣＳＦ、サルグラモスチム、又はＬＥＵＫＩＮＥ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＬ－２（別名、アルデスロイキン又はＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＬ－１２と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＤ２０を標的とする抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＣＤ２０を標的とする抗体は、オビヌツズマブ（別名、ＧＡ１０１若しくはＧＡＺＹＶＡ（登録商標））又はリツキシマブである。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＧＩＴＲを標的とする抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＧＩＴＲを標的とする抗体は、ＴＲＸ５１８である。

【０４９７】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、がんワクチンと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、がんワクチンは、ペプチドがんワクチンであり、いくつかの実施態様では、個別化されたペプチドワクチンである。いくつかの実施態様では、ペプチドがんワクチンは、多価ロングペプチド、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、又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）。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、アジュバントと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＴＬＲアゴニスト、例えば、Ｐｏｌｙ－ＩＣＬＣ（別名、ＨＩＬＴＯＮＯＬ（登録商標））、ＬＰ

Ｓ、ＭＰＬ、又はＣｐＧ　ＯＤＮを含む治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）アルファと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＬ－１と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＨＭＧＢ１と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＬ－１０アンタゴニストと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＬ－４アンタゴニストと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＬ－１３アンタゴニストと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＨＶＥＭアンタゴニストと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、例えば、ＩＣＯＳ－Ｌの投与によってＩＣＯＳアゴニストと併用して、又はＩＣＯＳに対して指向されるアゴニスト抗体と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＸ３ＣＬ１を標的とする治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＸＣＬ９を標的とする治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＸＣＬ１０を標的とする治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＣＣＬ５を標的とする治療と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＬＦＡ－１又はＩＣＡＭ１アゴニストと併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、セレクチンアゴニストと併用して投与され得る。

【０４９８】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、標的療法と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、Ｂ－Ｒａｆの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ベムラフェニブ（別名、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ダブラフェニブ（別名、ＴＡＦＩＮＬＡＲ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、エルロチニブ（別名、ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＭＥＫ１（別名、ＭＡＰ２Ｋ１）又はＭＥＫ２（別名、ＭＡＰ２Ｋ２）などのＭＥＫの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、コビメチニブ（別名、ＧＤＣ－０９７３又はＸＬ－５１８）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、トラメチニブ（別名、ＭＥＫＩＮＩＳＴ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、Ｋ－Ｒａｓの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、オナルツズマブ（別名、ＭｅｔＭＡｂ）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、Ａｌｋの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＡＦ８０２（別名、ＣＨ５４２４８０２又はアレクチニブ）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又

は白金系化学療法は、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＢＫＭ１２０と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、イデラリシブ（別名、ＧＳ－１１０１又はＣＡＬ－１０１）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ペリフォシン（別名、ＫＲＸ－０４０１）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、Ａｋｔの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＭＫ２２０６と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＧＳＫ６９０６９３と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＧＤＣ－０９４１と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ｍＴＯＲの阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、シロリムス（別名、ラパマイシン）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、テムシロリムス（別名、ＣＣＩ－７７９又はＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標））と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、エベロリムス（別名、ＲＡＤ００１）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、リダフォロリムス（別名、ＡＰ－２３５７３、ＭＫ－８６６９、又はデフォロリムス）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＯＳＩ－０２７と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＡＺＤ８０５５と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＩＮＫ１２８と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、デュアルＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＸＬ７６５と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＧＤＣ－０９８０と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＢＥＺ２３５（別名、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＢＧＴ２２６と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＧＳＫ２１２６４５８と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＰＦ－０４６９１５０２と併用して投与され得る。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法は、ＰＦ－０５２１２３８４（別名、ＰＫＩ－５８７）と併用して投与され得る。

【０４９９】

前述の実施態様のいずれかにおいて、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ヒトＰＤ－１軸結合アンタゴニストであり得る。

【０５００】

前述の実施態様のいずれかにおいて、ＰＤ－１軸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）又は抗ＰＤ－１抗体である。

【０５０１】

前述の実施態様のいずれかにおいて、白金系化学療法には、白金系化学療法剤（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン）が含まれる。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチンを含む。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラ

チンを含む。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、例えばヌクレオシド類似体などの１つ又は複数の追加の化学療法剤をさらに含む。いくつかの実施態様では、ヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。他の実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。

【０５０２】

ＶＩ．ＰＤ－Ｌ１発現の評価

ＰＤ－Ｌ１の発現は、本明細書に記載の使用のための方法及び組成物のいずれかに従って治療された対象において評価され得る。いくつかの実施態様では、方法は、対象から得られた生物学的試料（例えば、腫瘍試料）中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定することを含む。他の実施態様では、対象から得られた生物学的試料（例えば、腫瘍試料）中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、治療の開始前に決定されている。さらに他の実施態様では、対象から得られた生物学的試料（例えば、腫瘍試料）中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、治療の開始後に決定され得る。

【０５０３】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１％以上（例えば、約１％以上、２％以上、３％以上、５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、約５０％以上、約６０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９９％以上、又は１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１％～約５％未満（例えば、１％～４．９％、１％～４．５％、１％～４％、１％～３．５％、１％～３％、１％～２．５％、又は１％～２％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５０４】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞の約１％以上（例えば、約１％以上、２％以上、３％以上、５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、約５０％以上、約６０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９９％以上、又は１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞の約１％～約５％未満（例えば、１％～４．９％、１％～４．５％、１％～４％、１％～３．５％、１％～３％、１％～２．５％、又は１％～２％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５０５】

他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約５％～

約１０％未満（例えば、５％～９．５％、５％～９％、５％～８．５％、５％～８％、５％～７．５％、５％～７％、５％～６．５％、５％～６％、５％～５．５％、６％～９．５％、６％～９％、６％～８．５％、６％～８％、６％～７．５％、６～７％、６％～６．５％、７％～９．５％、７％～９％、７％～７．５％、８％～９．５％、８％～９％、又は８％～８．５％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５０６】

なお他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞の約５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞の約５％～約１０％未満（例えば、５％～９．５％、５％～９％、５％～８．５％、５％～８％、５％～７．５％、５％～７％、５％～６．５％、５％～６％、５％～５．５％、６％～９．５％、６％～９％、６％～８．５％、６％～８％、６％～７．５％、６％～７％、６～６．５％、７％～９．５％、７％～９％、７％～７．５％、８％～９．５％、８％～９％、又は８％～８．５％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５０７】

さらなる実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の約１０％以上（例えば、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、９９％以上、又は１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５０８】

さらなる実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞の約１０％以上（例えば、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、９９％以上、又は１００％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５０９】

さらに他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％以上（例えば、約５０％以上、５１％以上、５２％以上、５３％以上、５４％以上、５５％以上、５６％以上、５７％以上、５８％以上、５９％以上、６０％以上、６１％以上、６２％以上、６３％以上、６４％以上、６５％以上、６６％以上、６７％以上、６８％以上、６９％以上、７０％以上、７１％以上、７２％以上、７３％以上、７４％以上、７５％以上、７６％以上、７７％以上、７８％以上、７９％以上、８０％以上、８１％以上、８２％以上、８３％以上、８４％以上、８５％以上、８６％以上、８７％以上、８８％以上、８９％以上、９０％以上、９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、又は９９％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを、及び／又は腫瘍試料の約１０％以上（例えば、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７

％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、９９％以上、又は１００％）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５１０】

さらに他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％以上（例えば、約５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、又は５０％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを、及び／又は腫瘍試料の約５％以上（例えば、約５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、又は５０％以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５１１】

前述の例のいずれにおいても、腫瘍浸潤免疫細胞によって構成される腫瘍試料のパーセンテージは、対象から得られた腫瘍試料の切片において、腫瘍浸潤免疫細胞によって覆われる腫瘍領域のパーセンテージ（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２抗体）を使用してＩＨＣによって評定されるように）に関してであり得ることが理解されるべきである。例えば、ＳＰ１４２（Ｖｅｎｔａｎａ）、ＳＰ２６３（Ｖｅｎｔａｎａ）、２２Ｃ３（Ｄａｋｏ）、２８－８（Ｄａｋｏ）、Ｅ１Ｌ３Ｎ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、４０５９（ＰｒｏＳｃｉ，Ｉｎｃ．）、ｈ５Ｈ１（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｅｌｌ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）及び９Ａ１１を含む任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用することができる。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ１４２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ２６３である。

【０５１２】

いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上（例えば、約１％以上、２％以上、３％以上、５％以上、６％以上、７％以上、８％以上、９％以上、１０％以上、１１％以上、１２％以上、１３％以上、１４％以上、１５％以上、１６％以上、１７％以上、１８％以上、１９％以上、２０％以上、２１％以上、２２％以上、２３％以上、２４％以上、２５％以上、２６％以上、２７％以上、２８％以上、２９％以上、３０％以上、３１％以上、３２％以上、３３％以上、３４％以上、３５％以上、３６％以上、３７％以上、３８％以上、３９％以上、４０％以上、４１％以上、４２％以上、４３％以上、４４％以上、４５％以上、４６％以上、４７％以上、４８％以上、４９％以上、５０％以上、５１％以上、５２％以上、５３％以上、５４％以上、５５％以上、５６％以上、５７％以上、５８％以上、５９％以上、６０％以上、６１％以上、６２％以上、６３％以上、６４％以上、６５％以上、６６％以上、６７％以上、６８％

以上、６９％以上、７０％以上、７１％以上、７２％以上、７３％以上、７４％以上、７５％以上、７６％以上、７７％以上、７８％以上、７９％以上、８０％以上、８１％以上、８２％以上、８３％以上、８４％以上、８５％以上、８６％以上、８７％以上、８８％以上、８９％以上、９０％以上、９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上、９５％以上、９６％以上。９７％以上、９８％以上、又は９９％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～約５％未満（例えば、１％～４．９％、１％～４．５％、１％～４％、１％～３．５％、１％～３％、１％～２．５％、又は１％～２％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５１３】

他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。例えば、いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％～５０％未満（例えば、５％～４９．５％、５％～４５％、５％～４０％、５％～３５％、５％～３０％、５％～２５％、５％～２０％、５％～１５％、５～１０％、５％～９％、５％～８％、５％～７％、５％～６％、１０％～４９．５％、１０％～４０％、１０％～３５％、１０％～３０％、１０％～２５％、１０％～２０％、１０％～１５％、１５％～４９．５％、１５％～４５％、１５％～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５％～３０％、１５％～２５％、１５％～２０％、２０％～４９．５％、２０％～４５％、２０％～４０％、２０％～３５％、２０％～３０％、２０％～２５％、２５％～４９．５％、２５％～４５％、２５％～４０％、２５％～３５％、２５％～３０％、３０％～４９．５％、３０％～４５％、３０％～４０％、３０％～３５％、３５％～４９．５％、３５％～４５％、３５％～４０％、４０％～４９．５％、４０％～４５％、又は４５％～４９．５％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５１４】

さらに他の実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％以上（例えば、約５０％以上、５１％以上、５２％以上、５３％以上、５４％以上、５５％以上、５６％以上、５７％以上、５８％以上、５９％以上、６０％以上、６１％以上、６２％以上、６３％以上、６４％以上、６５％以上、６６％以上、６７％以上、６８％以上、６９％以上、７０％以上、７１％以上、７２％以上、７３％以上、７４％以上、７５％以上、７６％以上、７７％以上、７８％以上、７９％以上、８０％以上、８１％以上、８２％以上、８３％以上、８４％以上、８５％以上、８６％以上、８７％以上、８８％以上、８９％以上、９０％以上、９１％以上、９２％以上、９３％以上、９４％以上、９５％以上、９６％以上、９７％以上、９８％以上、又は９９％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。いくつかの実施態様では、対象から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５０％～約９９％（例えば、５０％～９９％、５０％～９５％、５０％～９０％、５０％～８５％、５０％～８０％、５０％～７５％、５０％～７０％、５０％～６５％、５０％～６０％、５０％～５５％、５５％～９９％、５５％～９５％、５５％～９０％、５５％～８５％、５５％～８０％、５５％～７５％、５５％～７０％、５５％～６５％、５５％～６０％、６０％～９９％、６０％～９５％、６０％～９０％、６０％～８５％、６０％～８０％、６０％～７５％、６０％～７０％、６０％～６５％、６５％～９９％、６５％～９５％、６５％～９０％、６５％～８５％、６５％～８０％、６５％～７５％、６５％～７０％、７０％～９９％、７０％～９５％、７０％～９０％、７０％～８５％、７０％～８０％、７０％～７５％、７５％～９９％、７５％～９５％、７５％～９０％、７５％～８５％、７５％～８０％、８０％～９９％、８０％～９５％、８０％～９０％、８０％～８５％、８５％～９９％、８５％～９５％、８５％～９０％、９０％～９９％、又は９０％～９５％）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有すると決定されている。

【０５１５】
いくつかの実施態様では、腫瘍試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、又は凍結腫瘍試料である。
【０５１６】
上記のバイオマーカー（例えば、対象から得られた腫瘍試料における、ＰＤ－Ｌ１（例えば、対象から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞（ＩＣ）上のＰＤ－Ｌ１発現及び／又は対象から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞（ＴＣ）上のＰＤ－Ｌ１発現を含む））のいずれかの存在及び／又は発現レベルは、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、タンパク質、タンパク質断片、及び／又は遺伝子コピー数を含むがこれらに限定されない、当技術分野で知られている任意の適切な基準に基づいて、定性的及び／又は定量的に評価することができる。このようなバイオマーカーを測定するための方法論は、当技術分野において知られており、当業者によって理解されている。該方法論としては、以下に限定されないが、免疫組織化学（「ＩＨＣ」）、ウエスタンブロット解析、免疫沈降、分子結合アッセイ、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＦＡ、蛍光活性化細胞選別（「ＦＡＣＳ」）、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ、プロテオミクス、定量的血液系アッセイ（例えば、血清ＥＬＩＳＡ）、生化学的酵素活性アッセイ、インサイツハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、サザン解析、ノーザン解析、全ゲノム配列決定、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、例としては、定量的リアルタイムＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）及び他の増幅型検出方法、例えば、分岐状ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、及びＴＭＡなど、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、マイクロアレイ解析、遺伝子発現プロファイリング、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、並びに／又は遺伝子発現の連続解析（「ＳＡＧＥ」）、並びにタンパク質、遺伝子、及び／若しくは組織アレイ解析によって実行され得る多種多様なアッセイのうちのいずれか１つが挙げられる。遺伝子及び遺伝子生成物の状態を評価するための典型的なプロトコルは、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，１９９５）の第２部（ノーザンブロット法）、第４部（サザンブロット法）、第１５部（免疫ブロット法）、及び第１８部（ＰＣＲ分析）において見出される。Ｒｕｌｅｓ Ｂａｓｅｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ又はＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（「ＭＳＤ」）から入手可能なアッセイ等の多重化免疫アッセイも使用され得る。
【０５１７】
前述の方法のうちのいずれかの他の実施態様では、バイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の発現レベルは、タンパク質発現レベルであってもよい。特定の実施態様では、方法は、試料を、バイオマーカーの結合を許容する条件下で、本明細書に記載のバイオマーカーに特異的に結合する抗体と接触させること、及び複合体が抗体とバイオマーカーとの間で形成されるかどうかを検出することを含む。このような方法は、インビトロ法又はインビボ法であってもよい。いくつかの実施態様では、抗体は、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体、例えば、対象を選択するためのバイオマーカーを含む抗がん療法による治療に適格な対象を選択するために使用される。いくつかの実施態様では、抗体は、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）、例えば、対象を選択するためのバイオマーカーを含む抗がん療法による治療に適格な対象を選択するために使用される。
【０５１８】
タンパク質発現レベルを測定する、当技術分野で知られているか、又は本明細書に記載される任意の方法を使用してもよい。例えば、いくつかの実施態様では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、免疫組織化学（ＩＨＣ）、フローサイトメトリー（例えば、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ（商標））、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫沈降、免疫蛍光、ラジオイムノアッセイ、ドットブロッティング、免疫検出方法、ＨＰＬＣ、表面プラズモン共鳴、光学分光法、質量分析法、及びＨ

ＰＬＣからなる群から選択される方法を使用して決定される。

【０５１９】

いくつかの実施態様では、バイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）のタンパク質発現レベルは、腫瘍浸潤免疫細胞において決定される。いくつかの実施態様では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、腫瘍細胞において決定される。いくつかの実施態様では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、腫瘍浸潤免疫細胞及び／又は腫瘍細胞において決定される。いくつかの実施態様では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）において決定される。

【０５２０】

特定の実施態様では、試料中のバイオマーカータンパク質（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／又は発現レベル／量は、ＩＨＣ及び染色プロトコルを使用して検査される。組織切片のＩＨＣ染色は、試料中のタンパク質の存在を決定又は検出する信頼できる方法であることが示されている。方法、アッセイ及び／又はキットのいずれかのいくつかの実施態様では、バイオマーカーは、ＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現産物の１つ又は複数である。一実施態様では、バイオマーカーの発現レベルは、（ａ）抗体を用いて試料（対象から得られる腫瘍試料など）のＩＨＣ分析を実行すること；及び（ｂ）試料中のバイオマーカーの発現レベルを決定することを含む方法を使用して決定される。いくつかの実施態様では、ＩＨＣ染色強度は、参照と比較して決定される。いくつかの実施態様では、参照は、基準値である。いくつかの実施態様では、参照は、参照試料（例えば、対照細胞株染色試料、非がん対象からの組織試料、又は目的のバイオマーカーに対して陰性であると決定された腫瘍試料）である。

【０５２１】

例えば、いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルは、ＩＨＣを使用して決定される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現レベルは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いて検出される。例えば、ＳＰ１４２、ＳＰ２６３、２２Ｃ３、２８－８、Ｅ１Ｌ３Ｎ、４０５９、ｈ５Ｈ１、及び９Ａ１１を含む、任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用することができる。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ１４２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＰ２６３である。

【０５２２】

ＩＨＣは、形態的染色及び／又はインサイツハイブリダイゼーション（例えば、ＩＳＨ）などの追加の技術と組み合わせて実行され得る。ＩＨＣの２つの一般的な方法；直接アッセイ及び間接アッセイが利用可能である。第１のアッセイによれば、標的抗原への抗体の結合が直接決定される。この直接アッセイは、さらなる抗体相互作用なしで可視化され得る蛍光タグ又は酵素標識一次抗体などの標識試薬を使用する。典型的な間接アッセイでは、コンジュゲートしていない一次抗体が抗原に結合し、次に標識二次抗体がその一次抗体に結合する。二次抗体が酵素標識にコンジュゲートする場合、発色基質又は蛍光発生基質が添加されて、抗原の可視化をもたらす。シグナル増幅は、いくつかの二次抗体が一次抗体の異なるエピトープと反応し得るために発生する。

【０５２３】

ＩＨＣに使用される一次抗体及び／又は二次抗体は、典型的には、検出可能な部分で標識される。多数の標識が利用可能であり、これらは、一般に、以下のカテゴリに群分けされ得る：（ａ）^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、及び^{131}Ｉなどの放射性同位体、（ｂ）コロイド金粒子、（ｃ）希土類キレート（ユウロピウムキレート）、Ｔｅｘａｓ　Ｒｅｄ、ローダミン、フルオレセイン、ダンシル、リサミン、ウンベリフェロン、フィコクリセリン、フィコシアニン、若しくは市販のフルオロフォア（ＳＰＥＣＴＲＵＭ　ＯＲＡＮＧＥ７及びＳＰＥＣＴＲＵＭ　ＧＲＥＥＮ７など）、並びに／又は上記のいずれか１つ又は複数の誘導体を含むが、これらに限定されない、蛍光標識に群分けされ得、（ｄ）様々な酵素－基質標識が利用可能であり、米国特許第４，２７５，１４９号がこれらのいくつかについての概説を提供する。酵素標識の例には、ルシフェラーゼ（例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ；例えば、米国特許第４，７３７，４５６号を参照）

、ルシフェリン、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、リンゴ酸脱水素酵素、ウレアーゼ、ペルオキシダーゼ、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ｈｏｒｓｅｒａｄｉｓｈ ｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ：ＨＲＰＯ）、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖オキシダーゼ（例えば、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース－６－リン酸脱水素酵素）、複素環式オキシダーゼ（ウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼなど）、ラクトペルオキシダーゼ、マイクロペルオキシダーゼなどが挙げられる。

【０５２４】

酵素－基質の組み合わせの例としては、例えば基質として水素ペルオキシダーゼを有する西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰＯ）、発色基質としてパラ－ニトロフェニルリン酸塩を有するアルカリホスファターゼ（ＡＰ）、及び発色基質（例えば、ｐ－ニトロフェニル－β－Ｄ－ガラクトシダーゼ）又は蛍光発生基質（例えば、４－メチルアンベリフェリル－β－Ｄ－ガラクトシダーゼ）を有するβ－Ｄ－ガラクトシダーゼ（β－Ｄ－Ｇａｌ）が挙げられる。これらの総説については、例えば、米国特許第４，２７５，１４９号及び同第４，３１８，９８０号を参照されたい。

【０５２５】

標本は、例えば、手動で調製してもよいし、又は自動染色機器（例えば、Ｖｅｎｔａｎａ ＢｅｎｃｈＭａｒｋ ＸＴ又はＢｅｎｃｈｍａｒｋ ＵＬＴＲＡ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）を使用して、調製してもよい。このようにして調製された標本は、マウントされ、カバースリップされ得る。次いで、例えば顕微鏡を使用してスライド評価を決定し、当技術分野で日常的に使用される染色強度基準が用いられ得る。一実施態様では、ＩＨＣを使用して腫瘍由来の細胞及び／又は組織を検査する場合、染色は、一般的に、腫瘍細胞（複数可）及び／又は組織において（試料中に存在し得る間質又は周囲組織に対して）決定又は評価されることを理解されたい。他の実施態様では、染色は、試料中に存在し得る間質又は周囲組織において決定又は評価され得る。いくつかの実施態様では、腫瘍由来の細胞及び／又は組織がＩＨＣを使用して試験される場合、染色は、腫瘍内又は腫瘍周辺免疫細胞等の腫瘍浸潤免疫細胞における決定又は評価を含むことが理解される。いくつかの実施態様では、バイオマーカーの存在は、試料の０％超、試料の少なくとも１％、試料の少なくとも５％、試料の少なくとも１０％、試料の少なくとも１５％、試料の少なくとも１５％、試料の少なくとも２０％、試料の少なくとも２５％、試料の少なくとも３０％、試料の少なくとも３５％、試料の少なくとも４０％、試料の少なくとも４５％、試料の少なくとも５０％、試料の少なくとも５５％、試料の少なくとも６０％、試料の少なくとも６５％、試料の少なくとも７０％、試料の少なくとも７５％、試料の少なくとも８０％、試料の少なくとも８５％、試料の少なくとも９０％、試料の少なくとも９５％、又はそれ以上においてＩＨＣによって検出される。試料は、当技術分野で知られている任意の方法を使用して、例えば、病理学者によって、又は自動画像分析によってスコア付けされ得る。

【０５２６】

任意の方法のいくつかの実施態様では、バイオマーカーは、診断用抗体（すなわち、一次抗体）を使用する免疫組織化学によって検出される。いくつかの実施態様では、診断用抗体は、ヒト抗原に特異的に結合する。いくつかの実施態様では、診断用抗体は、非ヒト抗体である。いくつかの実施態様では、診断用抗体は、ラット、マウス、又はウサギ抗体である。いくつかの実施態様では、診断用抗体は、ウサギ抗体である。いくつかの実施態様では、診断用抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様では、診断用抗体は直接標識される。他の実施態様では、診断用抗体は（例えば、二次抗体によって）間接的に標識される。

【０５２７】

前述の方法のいずれかの他の実施態様では、バイオマーカーの発現レベルは、核酸発現レベル（例えば、ＤＮＡ発現レベル又はＲＮＡ発現レベル（例えば、ｍＲＮＡ発現レベル））であり得る。核酸発現レベルを決定する任意の好適な方法が、使用され得る。いくつかの実施態様では、核酸発現レベルは、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マ

ルチプレックスｑＰＣＲ若しくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ解析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、又はそれらの組み合わせを使用して決定される。

【０５２８】

細胞におけるｍＲＮＡの評価のための方法は周知であり、該方法としては、例えば、遺伝子発現の連続解析（ＳＡＧＥ）、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、相補的ＤＮＡプローブを使用するハイブリダイゼーションアッセイ（１種以上の遺伝子に特異的な標識されたリボプローブを使用するインサイツハイブリダイゼーション、ノーザンブロット、及び関連する技術など）、及び様々な核酸増幅アッセイ（遺伝子のうちの１種以上に特異的な相補的プライマーを使用するＲＴ－ＰＣＲ（例えば、ｑＲＴ－ＰＣＲ）、及び例えば、分岐ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、ＴＭＡなどの他の増幅型検出方法など）が挙げられる。加えて、かかる方法は、生物学的試料中の標的ｍＲＮＡのレベルを決定する（例えば、アクチンファミリーメンバーなどの「ハウスキーピング」遺伝子の比較対照ｍＲＮＡ配列のレベルを同時に試験することによって）ことを可能にする１つ又は複数の工程を含み得る。任意に、増幅標的ｃＤＮＡの配列が決定され得る。任意の方法は、マイクロアレイ技術によって組織又は細胞試料中の標的ｍＲＮＡ等のｍＲＮＡを試験又は検出するプロトコルを含む。核酸マイクロアレイを使用して、試験及び対照組織試料からの試験及び対照ｍＲＮＡ試料を逆転写し、標識して、ｃＤＮＡプローブを生成する。その後、プローブを、固体支持体に固定した核酸のアレイにハイブリダイズする。アレイは、アレイの各メンバーの配列及び位置が分かるように構成される。例えば、免疫療法及び抑制性間質アンタゴニストを含む治療の臨床的利益の増加又は減少と相関する発現を有する遺伝子のセレクションが、固体支持体上に配列され得る。特定のアレイメンバーとの標識されたプローブのハイブリダイゼーションは、プローブが由来する試料がその遺伝子を発現することを示す。

【０５２９】

試料は、任意の適切な時期に対象から取得することができる。例えば、いくつかの実施態様では、試料は、治療レジメンの投与前（例えば、数分、数時間、数日、数週（例えば、１、２、３、４、５、６、又は７週間）、数か月、又は数年前）に対象から得られる。前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施態様では、対象由来の試料は、治療レジメンの投与の約２～約１０週間（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０週間）後に得られる。いくつかの実施態様では、対象由来の試料は、治療レジメンの投与の約４～約６週間後に得られる。

【０５３０】

いくつかの実施態様では、バイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の発現レベル又は数は、組織試料、初代若しくは培養細胞又は細胞株、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、又はそれらの組み合わせにおいて検出される。いくつかの実施態様では、試料は、組織試料（例えば、腫瘍組織試料）、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施態様では、腫瘍組織試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施態様では、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、新鮮な試料、又は凍結試料である。

【０５３１】

例えば、いくつかの実施態様では、バイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の発現レベルは、既知の技術（例えば、ＩＨＣ、免疫蛍光顕微鏡、又はフローサイトメトリー）を使用して、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、ＰＢＭＣ、又はそれらの組み合わせにおいて検出される。腫瘍浸潤免疫細胞としては、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周辺免疫細胞、又はこれらの任意の組み合わせ、及び他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）が挙げられるが、これらに限定されない。このような腫瘍浸潤免疫細胞は、Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^+$Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^+$Ｔエフェクター（Ｔｅｆｆ）細胞）及び／又はＣＤ４$^+$Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ４$^+$Ｔｅｆｆ細胞）、Ｂリンパ球、又は他の骨髄系列細胞、例として

は、顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、指状嵌入樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であってもよい。いくつかの実施態様では、バイオマーカーの染色は、膜染色、細胞質染色、又はそれらの組み合わせとして検出される。他の実施態様では、バイオマーカーの非存在は、参照試料と比較して、試料中の染色の欠如又は無染色として検出される。

【０５３２】

特定の実施態様では、バイオマーカーの発現レベルは、がん細胞を含むか又は含むと疑われる試料において評価される。試料は、例えば、がん（例えば、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ））に罹患している、罹患していると疑われる、又はそれと診断された対象から得られた組織生検又は転移病変であり得る。いくつかの実施態様では、試料は、組織の試料、腫瘍の生検、転移性ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）の既知の若しくは疑われる病変若しくは切片、又は循環がん細胞、例えば、ＮＳＣＬＣ細胞（例えば、扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ細胞）を含むことが既知の若しくは疑われる血液試料、例えば、末梢血試料である。試料は、がん細胞（すなわち、腫瘍細胞）及び非がん性細胞（例えば、Ｔ細胞又はＮＫ細胞などのリンパ球）の両方を含み得、特定の実施態様では、がん性細胞及び非がん性細胞の両方を含む。組織切除片、生検、及び体液（例えば、がん／腫瘍細胞を含む血液試料）を含む生物学的試料を得る方法は、当技術分野で周知である。

【０５３３】

特定の実施態様では、対象は、進行性、難治性、再発性、及び／又は化学療法抵抗性の形態のがんを有し得る。

【０５３４】

特定の実施態様では、第１の試料におけるバイオマーカーの存在及び／又は発現レベル／量は、第２の試料における存在／非存在及び／又は発現レベル／量と比較して増加又は上昇する。特定の実施態様では、第１の試料におけるバイオマーカーの存在／非存在及び／又は発現レベル／量は、第２の試料における存在及び／又は発現レベル／量と比較して減少又は低減する。特定の実施態様では、第２の試料は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織である。

【０５３５】

特定の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、試験試料が得られたときとは異なる１つ又は複数の時点で得られた、同じ対象からの単一の試料又は組み合わされた複数の試料である。例えば、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、試験試料が得られるときよりも早い時点で同じ対象から得られる。かかる参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、参照試料ががんの初期診断中に得られる場合、且つがんが転移性がんになったときに試験試料が得られる場合に有用であり得る。

【０５３６】

特定の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、対象ではない１つ又は複数の健康な個体からの組み合わされた複数の試料である。特定の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、対象ではない疾患又は障害（例えば、がん）を有する１つ又は複数の個体からの組み合わされた複数の試料である。特定の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、正常組織からのプールされたＲＮＡ試料、又は対象ではない１つ又は複数の個体からのプールされた血漿又は血清試料である。特定の実施態様では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、又は対照組織は、腫瘍組織からのプールされたＲＮＡ試料、又は対象ではない疾患若しくは障害（例えば、がん）を有する１つ又は複数の個体からのプールされた血漿若しくは血清試料である。

【０５３７】

いくつかの実施態様では、方法は、例えば、１つ又は複数のバイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の発現レベルに基づいて、有効量の本明細書に記載の治療レジメン（例えば

、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン））を対象に投与することをさらに含む。

【０５３８】

ＶＩＩ．ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト

本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を含む治療レジメンを対象に投与することを含む、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する又は進行を遅延させるための方法である。また本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む治療レジメンを対象に投与することを含む、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する又は進行を遅延させるための方法である。また本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）を含む治療レジメンを対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象における免疫機能を増強する方法である。本明細書においてさらに提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む治療レジメンを対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象における免疫機能を増強する方法である。使用のための関連組成物（例えば、薬学的組成物）、キット、及び製造品も提供される。本明細書に記載される方法、使用のための組成物、キット、又は製造品のいずれもが、以下に記載されるＰＤ－１軸結合アンタゴニストのいずれかを含み得るか、又は関与し得る。

【０５３９】

例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストとしては、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが挙げられる。ＰＤ－Ｌ１（プログラム死リガンド１）は、当技術分野で「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　Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．Ｑ９ＮＺＱ７．１に示されている。ＰＤ－１（プログラム死１）は、当技術分野で「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受入託番号Ｑ１５１１６に示される。ＰＤ－Ｌ２（プログラム死リガンド２）は、当技術分野で「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受入番号Ｑ９ＢＱ５１に示される。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、及びＰＤ－Ｌ２は、ヒトＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、及びＰＤ－Ｌ２である。

【０５４０】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。抗体ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０は、国際公開第２０１０／０７７６３４号に記載されている抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＢＭＳ－９３６５５９としても知られるＭＤＸ－１１０５は、国際公開第２００７／００５８７４号に記載されている抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＭＥＤＩ４７３６は、国際公開第２０１１／０６６３８９号

及び米国特許出願公開第２０１３／０３４５５９号に記載されている抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１との間の結合及び／又はＰＤ－Ｌ１とＢ７－１との間の結合を阻害することができる。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ及び（Ｆａｂ’）$_2$断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト抗体である。

【０５４１】

本開示の方法に有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体、及びそれらの作製方法の例は、ＰＣＴ特許出願番号国際公開第２０１０／０７７６３４号、国際公開第２００７／００５８７４号、国際公開第２０１１／０６６３８９号、及び米国特許出願公開第２０１３／０３４５５９号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。このような抗体を含有する組成物を含む、本開示において有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、単剤療法として、又は１つ若しくは複数の追加の治療剤、例えば、白金系化学療法と組み合わせて使用され得る。

【０５４２】

いくつかの実施態様では、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。具体的な態様では、ＰＤ－１リガンド結合パートナーは、ＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－Ｌ２である。別の実施態様では、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。具体的な態様では、ＰＤ－Ｌ１結合パートナーは、ＰＤ－１及び／又はＢ７－１である。別の実施態様では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様では、ＰＤ－Ｌ２の結合パートナーは、ＰＤ－１である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、又はオリゴペプチドであってもよい。

【０５４３】

任意の適切な抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、本明細書中に提供される方法及び組成物において使用され得る。国際公開第２０１０／０７７６３４号及び米国特許第８，２１７，１４９号に記載されている抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書で提供される方法及び組成物に使用することができる。いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号３の重鎖可変領域配列及び／又は配列番号４の軽鎖可変領域配列を含む。なおさらなる事例では、重鎖可変領域及び／又は軽鎖可変領域配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで：

（ａ）重鎖配列は、重鎖配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３）に対して少なくとも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％、又は１００％の配列同一性を有し、且つ

（ｂ）軽鎖配列は、軽鎖配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号４）に対して少なくとも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％、又は１００％の配列同一性を有する。

【０５４４】

１つの事例では、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を含み、ここで、

（ａ）ＨＶＲ－Ｈ１配列は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$ＳＷＩＨ（配列番号５）であり；

（ｂ）ＨＶＲ－Ｈ２配列は、ＡＷＩＸ$_2$ＰＹＧＧＳＸ$_3$ＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号６）であり；
（ｃ）ＨＶＲ－Ｈ３配列は、ＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号７）であり；
さらに、Ｘ$_1$はＤ又はＧであり；Ｘ$_2$はＳ又はＬであり；Ｘ$_3$はＴ又はＳである。特定の一態様では、Ｘ$_1$はＤであり；Ｘ$_2$はＳであり、Ｘ$_3$はＴである。別の態様では、ポリペプチドは、式：（ＦＲ－Ｈ１）－（ＨＶＲ－Ｈ１）－（ＦＲ－Ｈ２）－（ＨＶＲ－Ｈ２）－（ＦＲ－Ｈ３）－（ＨＶＲ－Ｈ３）－（ＦＲ－Ｈ４）に従って、ＨＶＲ間に並置された可変領域重鎖フレームワーク配列をさらに含む。なお別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。さらなる態様では、フレームワーク配列は、ＶＨサブグループＩＩＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、フレームワーク配列のうちの少なくとも１つは、以下である：
ＦＲ－Ｈ１は、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳ（配列番号８）である。
ＦＲ－Ｈ２は、ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ（配列番号９）である。
ＦＲ－Ｈ３は、ＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号１０）である。
ＦＲ－Ｈ４は、ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１１）である。
【０５４５】
なおさらなる態様では、重鎖ポリペプチドは、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２及びＨＶＲ－Ｌ３を含む可変領域軽鎖とさらに組み合わされ、ここで、
（ａ）ＨＶＲ－Ｌ１配列は、ＲＡＳＱＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$ＴＸ$_7$Ｘ$_8$Ａ（配列番号１２）であり；
（ｂ）ＨＶＲ－Ｌ２配列は、ＳＡＳＸ$_9$ＬＸ$_{10}$Ｓ（配列番号１３）であり；
（ｃ）ＨＶＲ－Ｌ３配列は、ＱＱＸ$_{11}$Ｘ$_{12}$Ｘ$_{13}$Ｘ$_{14}$ＰＸ$_{15}$Ｔ（配列番号１４）であり；
ここで、Ｘ$_4$はＤ又はＶであり；Ｘ$_5$はＶ又はＩであり；Ｘ$_6$はＳ又はＮであり；Ｘ$_7$はＡ又はＦであり；Ｘ$_8$はＶ又はＬであり；Ｘ$_9$はＦ又はＴであり；Ｘ$_{10}$はＹ又はＡであり；Ｘ$_{11}$はＹ，Ｇ，Ｆ，又はＳであり；Ｘ$_{12}$はＬ，Ｙ，Ｆ又はＷであり；Ｘ$_{13}$はＹ，Ｎ，Ａ，Ｔ，Ｇ，Ｆ又はＩであり；Ｘ$_{14}$はＨ，Ｖ，Ｐ，Ｔ又はＩであり；Ｘ$_{15}$はＡ，Ｗ，Ｒ，Ｐ又はＴである。さらなる態様では、Ｘ$_4$はＤであり；Ｘ$_5$はＶであり；Ｘ$_6$はＳであり；Ｘ$_7$はＡであり；Ｘ$_8$はＶであり；Ｘ$_9$はＦであり；Ｘ$_{10}$はＹであり；Ｘ$_{11}$はＹであり；Ｘ$_{12}$はＬであり；Ｘ$_{13}$はＹであり；Ｘ$_{14}$はＨであり；Ｘ$_{15}$はＡである。
【０５４６】
なおさらなる一態様では、軽鎖は、式：（ＦＲ－Ｌ１）－（ＨＶＲ－Ｌ１）－（ＦＲ－Ｌ２）－（ＨＶＲ－Ｌ２）－（ＦＲ－Ｌ３）－（ＨＶＲ－Ｌ３）－（ＦＲ－Ｌ４）に従って、ＨＶＲ間に並置された可変領域軽鎖フレームワーク配列をさらに含む。なおさらなる態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおさらなる態様では、フレームワーク配列は、ＶＬカッパＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、フレームワーク配列のうちの少なくとも１つは、以下である：
ＦＲ－Ｌ１は、ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号１５）である。
ＦＲ－Ｌ２は、ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号１６）である。
ＦＲ－Ｌ３は、ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号１７）である。
ＦＲ－Ｌ４は、ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１８）である。
【０５４７】
別の事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗原結合断片が提供され、ここで、

（ａ）重鎖は、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、及びＨＶＲ－Ｈ３を含み、さらに；
（ｉ）ＨＶＲ－Ｈ１配列は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$ＳＷＩＨ（配列番号５）であり
（ｉｉ）ＨＶＲ－Ｈ２配列は、ＡＷＩＸ$_2$ＰＹＧＧＳＸ$_3$ＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号６）であり
（ｉｉｉ）ＨＶＲ－Ｈ３配列は、ＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号７）であり、且つ
（ｂ）軽鎖は、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３を含み、さらに：
（ｉ）ＨＶＲ－Ｌ１配列は、ＲＡＳＱＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$ＴＸ$_7$Ｘ$_8$Ａ（配列番号１２）であり
（ｉｉ）ＨＶＲ－Ｌ２配列は、ＳＡＳＸ$_9$ＬＸ$_{10}$Ｓ（配列番号１３）であり
（ｉｉｉ）ＨＶＲ－Ｌ３配列は、ＱＱＸ$_{11}$Ｘ$_{12}$Ｘ$_{13}$Ｘ$_{14}$ＰＸ$_{15}$Ｔ（配列番号１４）であり
ここで、Ｘ$_1$はＤ又はＧであり；Ｘ$_2$はＳ又はＬであり；Ｘ$_3$はＴ又はＳであり；Ｘ$_4$はＤ又はＶであり；Ｘ$_5$はＶ又はＩであり；Ｘ$_6$はＳ又はＮであり；Ｘ$_7$はＡ又はＦであり；Ｘ$_8$はＶ又はＬであり；Ｘ$_9$はＦ又はＴであり；Ｘ$_{10}$はＹ又はＡであり；Ｘ$_{11}$はＹ、Ｇ、Ｆ、又はＳであり；Ｘ$_{12}$はＬ、Ｙ、Ｆ又はＷであり；Ｘ$_{13}$はＹ、Ｎ、Ａ、Ｔ、Ｇ、Ｆ又はＩであり；Ｘ$_{14}$はＨ、Ｖ、Ｐ、Ｔ又はＩであり；Ｘ$_{15}$はＡ、Ｗ、Ｒ、Ｐ又はＴである。特定の態様では、Ｘ$_1$はＤであり；Ｘ$_2$はＳであり、Ｘ$_3$はＴである。別の態様において、Ｘ$_4$はＤであり；Ｘ$_5$はＶであり；Ｘ$_6$はＳであり；Ｘ$_7$はＡであり；Ｘ$_8$はＶであり；Ｘ$_9$はＦであり；Ｘ$_{10}$はＹであり；Ｘ$_{11}$はＹであり；Ｘ$_{12}$はＬであり；Ｘ$_{13}$はＹであり；Ｘ$_{14}$はＨであり；Ｘ$_{15}$はＡである。また別の態様では、Ｘ$_1$はＤであり；Ｘ$_2$はＳであり、Ｘ$_3$はＴであり、Ｘ$_4$はＤであり；Ｘ$_5$はＶであり；Ｘ$_6$はＳであり；Ｘ$_7$はＡであり；Ｘ$_8$はＶであり；Ｘ$_9$はＦであり；Ｘ$_{10}$はＹであり；Ｘ$_{11}$はＹであり；Ｘ$_{12}$はＬであり；Ｘ$_{13}$はＹであり；Ｘ$_{14}$はＨであり、Ｘ$_{15}$はＡである。

【０５４８】

さらなる態様では、重鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｈ１）－（ＨＶＲ－Ｈ１）－（ＦＲ－Ｈ２）－（ＨＶＲ－Ｈ２）－（ＦＲ－Ｈ３）－（ＨＶＲ－Ｈ３）－（ＦＲ－Ｈ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｌ１）－（ＨＶＲ－Ｌ１）－（ＦＲ－Ｌ２）－（ＨＶＲ－Ｌ２）－（ＦＲ－Ｌ３）－（ＨＶＲ－Ｌ３）－（ＦＲ－Ｌ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含む。なおさらなる態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔサブグループ Ｉ、ＩＩ、又はＩＩＩ配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、ＶＨサブグループＩＩＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列の１つ又は複数が、配列番号８、９、１０、及び１１として記載される。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔカッパ Ｉ、ＩＩ、ＩＩ、又はＩＶサブグループ配列に由来する。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ＶＬカッパＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列の１つ又は複数が、配列番号１５、１６、１７、及び１８として記載される。

【０５４９】

さらに特定の態様では、抗体は、ヒト又はマウスの定常領域をさらに含む。さらなる態様では、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４からなる群から選択される。さらに特定の態様では、ヒト定常領域はＩｇＧ１である。さらなる態様では、マウス定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、及びＩｇＧ３からなる群から選択される。なおさらなる態様では、マウス定常領域は、ＩｇＧ２Ａである。さらに特定の態様では、抗体は、低下した又は最小のエフェクター機能を有する。なおさらに具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのＦｃ突然変異」又はアグリコシル化に起因する。なおさらなる事例では、エフェクターなしのＦｃ突然変異は、定常領域内のＮ２９７Ａ又はＤ２６５Ａ／Ｎ２９７Ａ置換である。

【０５５０】

さらに別の事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで：
（ａ）重鎖は、ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号１９）、ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号２０）及びＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号２１）のそれぞれに対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２及びＨＶＲ－Ｈ３配列をさらに含み、又は
（ｂ）軽鎖は、ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号２２）、ＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号２３）及びＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号２４）のそれぞれに対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２及びＨＶＲ－Ｌ３配列をさらに含む。

【０５５１】

特定の態様では、配列同一性は、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％である。

【０５５２】

別の態様では、重鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｈ１）－（ＨＶＲ－Ｈ１）－（ＦＲ－Ｈ２）－（ＨＶＲ－Ｈ２）－（ＦＲ－Ｈ３）－（ＨＶＲ－Ｈ３）－（ＦＲ－Ｈ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｌ１）－（ＨＶＲ－Ｌ１）－（ＦＲ－Ｌ２）－（ＨＶＲ－Ｌ２）－（ＦＲ－Ｌ３）－（ＨＶＲ－Ｌ３）－（ＦＲ－Ｌ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含む。なお別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔサブグループ Ｉ、ＩＩ、又はＩＩＩ配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、ＶＨサブグループＩＩＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列の１つ又は複数が、配列番号８、９、１０、及び１１として記載される。なおさらなる一態様では、軽鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔカッパ Ｉ、ＩＩ、ＩＩ、又はＩＶサブグループ配列に由来する。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ＶＬカッパＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列の１つ又は複数が、配列番号１５、１６、１７、及び１８として記載される。

【０５５３】

さらなる態様では、重鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｈ１）－（ＨＶＲ－Ｈ１）－（ＦＲ－Ｈ２）－（ＨＶＲ－Ｈ２）－（ＦＲ－Ｈ３）－（ＨＶＲ－Ｈ３）－（ＦＲ－Ｈ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｌ１）－（ＨＶＲ－Ｌ１）－（ＦＲ－Ｌ２）－（ＨＶＲ－Ｌ２）－（ＦＲ－Ｌ３）－（ＨＶＲ－Ｌ３）－（ＦＲ－Ｌ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含む。なおさらなる態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔサブグループ Ｉ、ＩＩ、又はＩＩＩ配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、ＶＨサブグループＩＩＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列のうちの１つ又は複数は以下である：

ＦＲ－Ｈ１　ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ（配列番号２７）

ＦＲ－Ｈ２　ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡ（配列番号２８）

ＦＲ－Ｈ３　ＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号１０）

ＦＲ－Ｈ４　ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１１）。

【０５５４】

なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔカッパ Ｉ、ＩＩ、ＩＩ、又はＩＶサブグループ配列に由来する。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ＶＬカッパＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、軽鎖フ

レームワーク配列のうちの１つ又は複数は以下である：
ＦＲ－Ｌ１　ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号１５）
ＦＲ－Ｌ２　ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号１６）
ＦＲ－Ｌ３　ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号１７）
ＦＲ－Ｌ４　ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２６）。

【０５５５】

さらに特定の態様では、抗体は、ヒト又はマウスの定常領域をさらに含む。さらなる態様では、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４からなる群から選択される。さらに特定の態様では、ヒト定常領域はＩｇＧ１である。さらなる態様では、マウス定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、及びＩｇＧ３からなる群から選択される。なおさらなる態様では、マウス定常領域は、ＩｇＧ２Ａである。さらに特定の態様では、抗体は、低下した又は最小のエフェクター機能を有する。なおさらに具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのＦｃ突然変異」又はアグリコシル化に起因する。なおさらなる事例では、エフェクターなしのＦｃ突然変異は、定常領域内のＮ２９７Ａ又はＤ２６５Ａ／Ｎ２９７Ａ置換である。

【０５５６】

さらに別の事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで：
（ａ）重鎖は、ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号１９）、ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号２０）及びＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号２１）のそれぞれに対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２及びＨＶＲ－Ｈ３配列をさらに含み、及び／又は
（ｂ）軽鎖は、ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号２２）、ＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号２３）及びＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号２４）のそれぞれに対して少なくとも８５％の配列同一性を有するＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２及びＨＶＲ－Ｌ３配列をさらに含む。

【０５５７】

特定の態様では、配列同一性は、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％である。

【０５５８】

別の態様では、重鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｈ１）－（ＨＶＲ－Ｈ１）－（ＦＲ－Ｈ２）－（ＨＶＲ－Ｈ２）－（ＦＲ－Ｈ３）－（ＨＶＲ－Ｈ３）－（ＦＲ－Ｈ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、ＨＶＲ間に（ＦＲ－Ｌ１）－（ＨＶＲ－Ｌ１）－（ＦＲ－Ｌ２）－（ＨＶＲ－Ｌ２）－（ＦＲ－Ｌ３）－（ＨＶＲ－Ｌ３）－（ＦＲ－Ｌ４）として並置された１つ又は複数のフレームワーク配列を含む。なお別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔサブグループ Ｉ、ＩＩ、又はＩＩＩ配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、ＶＨサブグループＩＩＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列の１つ又は複数が、配列番号８、９、１０、及びＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫ（配列番号２９）として記載される。

【０５５９】

なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、Ｋａｂａｔカッパ Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、又はＩＶサブグループ配列に由来する。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ＶＬカッパＩコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列の１つ又は複数が、配列番号１５、１６、１７、及び１８として記載される。さらに特定の態様では、抗体は、ヒト又はマウスの定常領域をさらに含む。さらなる態様では、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４からなる群から選択される。さらに特定の態様では、ヒト定常領域はＩｇＧ１である。さ

らなる態様では、マウス定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、及びＩｇＧ３からなる群から選択される。なおさらなる態様では、マウス定常領域は、ＩｇＧ２Ａである。さらに特定の態様では、抗体は、低下した又は最小のエフェクター機能を有する。なおさらに具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのＦｃ突然変異」又はアグリコシル化に起因する。なおさらなる事例では、エフェクターなしのＦｃ突然変異は、定常領域内のＮ２９７Ａ又はＤ２６５Ａ／Ｎ２９７Ａ置換である。

【０５６０】

なおさらなる事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、

（ａ）重鎖配列は、重鎖配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫ（配列番号２５）に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する、又は

（ｂ）軽鎖配列は、軽鎖配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号４）に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する。

【０５６１】

いくつかの事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、軽鎖可変領域配列は、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％又は１００％の配列同一性を有する。いくつかの事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、重鎖可変領域配列は、配列番号２５のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％又は１００％の配列同一性を有する。いくつかの事例では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、軽鎖可変領域配列は、配列番号４のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％又は１００％の配列同一性を有し、重鎖可変領域配列は、配列番号２５のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％又は１００％の配列同一性を有する。いくつかの事例では、重鎖及び／又は軽鎖のＮ末端の１、２、３、４、又は５個のアミノ酸残基が欠失、置換又は修飾され得る。

【０５６２】

なおさらなる事例では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、

（ａ）重鎖配列は、重鎖配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳ

ＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨ
ＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶ
ＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳ
ＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲ
ＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮ
ＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳ
ＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号３０）に対して少なくとも８
５％の配列同一性を有し、且つ／又は

（ｂ）軽鎖配列は、軽鎖配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡ
ＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳ
ＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥ
ＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫ
ＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤ
ＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号３１）に対し
て少なくとも８５％の配列同一性を有する。

【０５６３】

いくつかの事例では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、軽鎖配列は、配列番号３１のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有する。いくつかの事例では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、重鎖配列は、配列番号３０のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有する。いくつかの事例では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供され、ここで、軽鎖配列は、配列番号３１のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有し、重鎖配列は、配列番号３０のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、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％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有する。いくつかの事例では、配列番号３０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３１のアミノ酸配列を含む軽鎖配列を含む単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体が提供される。

【０５６４】

いくつかの事例では、単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、非グリコシル化されている。抗体のグリコシル化は、典型的には、Ｎ結合型又はＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型とは、炭水化物部分のアスパラギン残基の側鎖への結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン－Ｘ－セリン及びアスパラギン－Ｘ－トレオニン（Ｘは、プロリン以外の任意のアミノ酸である）は、炭水化物部分のアスパラギン側鎖への酵素結合の認識配列である。したがって、ポリペプチド内でのこれらのトリペプチド配列のいずれかの存在により、潜在的なグリコシル化部位が作製される。Ｏ結合型グリコシル化とは、糖類、Ｎ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースのうちの１種のヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリン又はトレオニンへの結合を指すが、５－ヒドロキシプロリン又は５－ヒドロキシリジンも使用され得る。抗体からのグリコシル化部位の除去は、（Ｎ結合型

グリコシル化部位について）上述のトリペプチド配列のうちの１種が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る。この改変は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリン、又はトレオニン残基の別のアミノ酸残基（例えば、グリシン、アラニン又は保存的置換）との置換によって行われ得る。

【０５６５】

本明細書の事例のいずれにおいても、単離された抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１、例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７．１に示されるようなヒトＰＤ－Ｌ１、又はそのバリアントに結合することができる。

【０５６６】

なおさらなる事例では、本明細書に記載の抗体のうちのいずれかをコードする単離核酸が提供される。いくつかの事例では、核酸は、前述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のいずれかをコードする核酸の発現に好適なベクターをさらに含む。またさらなる特定の態様では、ベクターは、核酸の発現に適した宿主細胞内にある。またさらなる特定の態様では、宿主細胞は、真核細胞又は原核細胞である。またさらなる特定の態様では、真核細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの哺乳動物細胞である。

【０５６７】

抗体又はその抗原結合断片は、例えば、当技術分野で知られている方法を使用して、例えば、発現に適した形態の前述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗原結合断片のいずれかをコードする核酸を含む宿主細胞を、そのような抗体又は断片を産生するのに適した条件下で培養すること、及び抗体又は断片を回収することを含む方法により作製することができる。

【０５６８】

いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体）である。本開示の文脈において、任意の適切な抗ＰＤ－１抗体が使用され得る。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群から選択される。いくつかの実施態様では、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又はＰＤ－Ｌ２の細胞外又はＰＤ－１結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストはＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＭＤＸ－１１０６、別名ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、又はニボルマブは、国際公開第２００６／１２１１６８号に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＭＫ－３４７５、別名ランブロリズマブは、国際公開第２００９／１１４３３５号に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＡＭＰ－２２４、別名、Ｂ７－ＤＣＩｇは、国際公開第２０１０／０２７８２７号及び国際公開第２０１１／０６６３４２号に記載されるＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合可溶性受容体である。いくつかの事例では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６である。「ＭＤＸ－１１０６」の代替名称としては、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、及びニボルマブが挙げられる。いくつかの事例では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ（ＣＡＳ登録番号：９４６４１４－９４－４）である。なおさらなる事例では、配列番号１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／又は配列番号２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。なおさらなる事例では、重鎖及び／又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：ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＤＣＫＡＳＧＩＴＦＳＮＳＧＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＧＳＫＲＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＦＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＮＤＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ

ＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号１）に対して少なくとも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％、又は１００％の配列同一性を有し、且つ

（ｂ）軽鎖配列は、軽鎖配列：ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＳＳＮＷＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２）に対して少なくとも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％、又は１００％の配列同一性を有する。

【０５６９】

またさらなる実施態様では、本明細書に記載の抗体のうちのいずれかをコードする単離核酸が提供される。いくつかの実施態様では、核酸は、前述の抗ＰＤ－１抗体のいずれかをコードする核酸の発現に適したベクターをさらに含む。またさらなる特定の態様では、ベクターは、核酸の発現に適した宿主細胞内にある。またさらなる特定の態様では、宿主細胞は、真核細胞又は原核細胞である。またさらなる特定の態様では、真核細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの哺乳動物細胞である。

【０５７０】

抗体又はその抗原結合断片は、例えば、当技術分野で知られている方法を使用して、例えば、発現に適した形態の前述の抗ＰＤ－１抗体のいずれかをコードする核酸を含む宿主細胞を、そのような抗体又は断片を産生するのに適した条件下で培養すること、及び抗体又は断片を回収することを含む方法により作製することができる。

【０５７１】

上で列挙される事例のいずれかにおける使用のためのかかるＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－１抗体、及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体）又は本明細書に記載される他の抗体が、以下の１～７項に記載される特徴のうちのいずれかを、単独で又は組み合わせて有し得ることが明白に企図される。

【０５７２】

１．抗体親和性

特定の事例では、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗ＰＤ－１抗体）は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．１ｎＭ以下、０．０１ｎＭ以下、又は０．００１ｎＭ以下（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。

【０５７３】

１つの事例では、Ｋｄは、放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定される。１つの事例では、ＲＩＡは、目的の抗体及びその抗原のＦａｂバージョンを用いて実施される。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、非標識抗原の滴定系の存在下で、最小濃度の（^{125}Ｉ）標識抗原によりＦａｂを平衡化し、次いで、結合した抗原を抗Ｆａｂ抗体でコーティングしたプレートで捕捉することにより測定する（例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照

されたい）。アッセイのための条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）マルチウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、５０ｍＭの炭酸塩（ｐＨ９．６）中５μｇ／ｍｌの捕捉用抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ　Ｌａｂｓ）で一晩コーティングし、続いて、室温（およそ２３℃）で２～５時間、ＰＢＳ中２％（ｗ／ｖ）のウシ血清アルブミンによってブロッキングする。非吸着性プレート（Ｎｕｎｃ＃２６９６２０）中で、１００ｐＭ又は２６ｐＭの［^{125}Ｉ］－抗原を、目的のＦａｂの連続希釈物と混合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９（１９９７）における抗ＶＥＧＦ抗体Ｆａｂ－１２の評価と一致する）。その後、目的のＦａｂを一晩インキュベートするが、インキュベーションをより長い期間（例えば、約６５時間）続けて、平衡に達することを確実にすることができる。その後、室温でのインキュベーション（例えば、１時間）のために混合物を捕捉プレートに移す。次に、溶液を除去し、プレートを、ＰＢＳ中０．１％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（登録商標））で８回洗浄する。プレートが乾燥したら、１５０μＬ／ウェルのシンチラント（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）；Ｐａｃｋａｒｄ）を添加し、プレートを１０分間ＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ）で計数する。最大結合の２０％以下をもたらす各Ｆａｂの濃度を、競合結合アッセイにおける使用のために選択する。

【０５７４】

別の事例によると、Ｋｄは、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００又はＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．、ニュージャージー州ピスカタウェイ）を使用するアッセイは、約１０の応答単位（ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｕｎｉｔ：ＲＵ）で固定化抗原ＣＭ５チップを用いて２５℃で実施される。１つの事例では、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（ＣＭ５、ＢＩＡＣＯＲＥ，Ｉｎｃ．）は、供給業者の指示に従って、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミドヒドロクロリド（ＥＤＣ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を用いて活性化される。抗原を１０ｍＭ酢酸ナトリウム、ｐＨ４．８で希釈し、５μＬ／分の流量で注入する前に５μｇ／ｍＬ（約０．２μＭ）に希釈して、結合タンパク質のおよそ１０応答単位（ＲＵ）を達成する。抗原の注入後、１Ｍのエタノールアミンを注入して、未反応性基をブロックする。動態測定のために、Ｆａｂ（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）の２倍段階希釈物が、２５℃で、およそ２５μＬ／分の流速で、０．０５％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））界面活性剤（ＰＢＳＴ）を含むＰＢＳに注入される。会合速度（k_{on}）及び解離速度（k_{off}）を、単純な１対１ラングミュア結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．２版）を使用して、会合センサーグラム及び解離センサーグラムを同時に適合することによって、計算する。平衡解離定数（Ｋｄ）は、$k_{オフ}$／$k_{オン}$比として算出される。例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい。上記表面プラズモン共鳴アッセイによるオンレートが10^{6}Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$を超える場合、オンレートは、ストップトフローを備えた分光光度計（Ａｖｉｖ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）、又は撹拌キュベットを備えた８０００シリーズＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）などの分光計で測定される場合に、増加する抗原濃度の存在下で、２５℃で、ＰＢＳ中２０ｎＭの抗－抗原抗体（Ｆａｂ型）（ｐＨ７．２）の蛍光発光強度（励起＝２９５ｎｍ；発光＝３４０ｎｍ、１６ｎｍ帯域通過）の増加又は減少を測定する蛍光消光技法を使用して決定することができる。

【０５７５】

２．抗体断片

特定の事例では、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗ＰＤ－１抗体）は、抗体断片である。抗体断片としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ断片、及び以下に記載する他の断片が挙げられるがこ

れらに限定されない。特定の抗体断片の総説としては、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）を参照されたい。ｓｃＦｖ断片の参照には、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ　ａｎｄ　Ｍｏｏｒｅ　ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ），ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたい；また、国際公開第９３／１６１８５号；米国特許第５，５７１，８９４号及び同第５，５８７，４５８号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を構成し、且つインビボ半減期を増加させたＦａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$断片の議論については、米国特許第５，８６９，０４６号を参照されたい。

【０５７６】

ダイアボディは、二価又は二重特異性であり得る２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、欧州特許第４０４，０９７号、国際公開第１９９３／０１１６１号、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディはまた、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）においても説明されている。

【０５７７】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て若しくは一部又は軽鎖可変ドメインの全て若しくは一部を含む抗体断片である。特定の事例では、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．、マサチューセッツ州ウォルサム、例えば米国特許第６，２４８，５１６Ｂ１号を参照）。

【０５７８】

抗体断片は、本明細書に記載されているように、インタクトな抗体のタンパク質分解消化、及び組換え宿主細胞（例えば、大腸菌又はファージ）による生産を含むがこれらに限定されない様々な技術によって作製することができる。

【０５７９】

３．キメラ抗体及びヒト化抗体

特定の事例では、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗ＰＤ－１抗体）は、キメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４））に記載されている。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、又は非ヒト霊長類、例えば、サル由来の可変領域）及びヒト定常領域を含む。さらなる例では、キメラ抗体は、クラス又はサブクラスが親抗体のそれから変更されている「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

【０５８０】

特定の事例では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、ヒトに対する免疫原性を低減する一方で、親非ヒト抗体の特異性及び親和性は保持するようにヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えばＣＤＲ（又はその一部）が非ヒト抗体に由来し、ＦＲ（又はその一部）がヒト抗体配列に由来する１つ又は複数の可変ドメインを含む。ヒト化抗体はまた、任意に、ヒト定常領域の少なくとも一部を含む。いくつかの事例では、ヒト化抗体のいくつかのＦＲ残基は、例えば抗体の特異性又は親和性を回復又は改善するために、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基が由来する抗体）からの対応する残基で置換される。

【０５８１】

ヒト化抗体及びその作成方法は例えば、Ａｌｍａｇｒｏ　ａｎｄ　Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）で確認され、さらに、例えばＲｉｅｃｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２９（

１９８８）；Ｑｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：１００２９－１００３３（１９８９）；米国特許第５，８２１，３３７号、同第７，５２７，７９１号、同第６，９８２，３２１号、及び同第７，０８７，４０９号；Ｋａｓｈｍｉｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：２５－３４（２００５）（特異性決定領域（ＳＤＲ）グラフトに関する記述）；Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８（１９９１）（「表面再構成」の記述）；Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：４３－６０（２００５）（「ＦＲ再構成」の記述）；並びにＯｓｂｏｕｒｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：６１－６８（２００５）及びＫｌｉｍｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８３：２５２－２６０（２０００）（ＦＲ構築のための「誘導選択」アプローチの記述）に詳しく記載されている。

【０５８２】

ヒト化に使用可能なフレームワーク領域としては、限定されないが、「ベストフィット」法を用いて選択されたフレームワーク領域（例えば、Ｓｉｍｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）を参照）；軽鎖又は重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）；及びＰｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３）を参照）；ヒト成熟（体細胞変異）フレームワーク領域又はヒト生殖細胞フレームワーク領域（例えば、Ａｌｍａｇｒｏ　ａｎｄ　Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）を参照）；並びにＦＲライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Ｂａｃａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４（１９９７）及びＲｏｓｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８（１９９６）を参照）が挙げられる。

【０５８３】

４．ヒト抗体

ある特定の事例では、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗ＰＤ－１抗体）は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で知られている様々な技法を使用して作製され得る。ヒト抗体は一般的に、ｖａｎ　Ｄｉｊｋ　ａｎｄ　ｖａｎ　ｄｅ　Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４（２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９（２００８）に記載されている。

【０５８４】

ヒト抗体は、免疫原を、抗原チャレンジに応答して、インタクトなヒト抗体又はヒト可変領域を有するインタクトな抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に投与することによって調製されてもよい。このような動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座に取って代わるか、又は染色体外に存在するか、若しくは動物の染色体にランダムに組み込まれるヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部又は一部分を含む。そのようなトランスジェニックマウスでは、内因性免疫グロブリン遺伝子座は、一般的に不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の総説については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５（２００５）を参照されたい。例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術について記載した米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，５８４号；ＨＵＭＡＢ（登録商標）技術について記載した米国特許第５，７７０，４２９号；Ｋ－Ｍ　ＭＯＵＳＥ（登録商標）技術について記載した米国特許第７，０４１，８７０号；並びにＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）技術について記載した米国特許出願公開第２００７／００６１９００号もまた参照されたい。そのような動物によって生成されたインタクトな抗体からのヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって、さらに改変され得る。

【０５８５】

ヒト抗体はまた、ハイブリドーマベースの方法によって作製し得る。ヒトモノクローナル抗体を産生するためのヒト骨髄腫及びマウス－ヒト異種骨髄腫細胞株が記載されている。（例えば、Ｋｏｚｂｏｒ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）；Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）；及びＢｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６（１９９１）を参照されたい）。ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されたヒト抗体もまた、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）に記載されている。さらなる方法としては、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の産生を記載する）、及びＮｉ，Ｘｉａｎｄａｉ Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８（２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマを記載する）が挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（トリオーマ技術）はまた、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７（２００５）及びＶｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｆｉｎｄｉｎｇｓ ｉｎ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１（２００５）にも記載されている。

【０５８６】

ヒト抗体はまた、ヒト由来のファージディスプレイライブラリから選択されたＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成され得る。次いで、そのような可変ドメイン配列は、所望のヒト定常ドメインと組み合わせられてもよい。抗体ライブラリからヒト抗体を選択する技法は以下に記載されている。

【０５８７】

５．ライブラリ由来の抗体

抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び抗ＰＤ－１抗体）は、所望の活性（複数可）を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって単離され得る。例えば、ファージディスプレイライブラリを作成し、所望の結合特性を有する抗体についてかかるライブラリをスクリーニングするための様々な方法が当技術分野で知られている。そのような方法については、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）で概説し、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４；Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）；Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１６１－１７５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）；Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）；及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）にさらに記載されている。

【０５８８】

ある特定のファージディスプレイ法では、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって別個にクローニングされ、ファージライブラリ中でランダムに再結合され、次いで、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：４３３－４５５（１９９４）に記載されているように抗原結合ファージのスクリーニングを行うことができる。ファージは、典型的には、抗体断片を一本鎖Ｆｖ

（ｓｃＦｖ）断片又はＦａｂ断片のいずれかとして提示する。免疫化源からのライブラリは、ハイブリドーマを構築する必要なく、免疫原に対する高親和性抗体を与える。代替的に、ナイーブレパートリーは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｊ，１２：７２５－７３４（１９９３）によって記載されているように、免疫化を行わずに、広範囲の非自己抗原及びまた自己抗原に対する抗体の単一の供給源を提供するために、（例えば、ヒトから）クローン化することができる。最後に、ナイーブライブラリは、幹細胞から再配列されていないＶ遺伝子セグメントをクローニングし、ランダムな配列を含むＰＣＲプライマーを使用して、非常に可変的なＣＤＲ３領域をコードし、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ａｎｄ　Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１－３８８（１９９２）に記載されているように、インビトロで再配列を達成することによって、合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリを記載する特許刊行物としては、例えば、米国特許第５，７５０，３７３号、並びに米国特許出願公開第２００５／００７９５７４号、同第２００５／０１１９４５５号、同第２００５／０２６６０００号、同第２００７／０１１７１２６号、同第２００７／０１６０５９８号、同第２００７／０２３７７６４号、同第２００７／０２９２９３６号、及び同第２００９／０００２３６０号が挙げられる。

【０５８９】

ヒト抗体ライブラリから単離された抗体又は抗体断片は、本明細書ではヒト抗体又はヒト抗体断片とみなされる。

【０５９０】

６．多重特異性抗体

上記の態様のいずれか１つにおいて、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗ＰＤ－１抗体）は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体であり得る。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。特定の事例では、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。特定の事例では、結合特異性の一方は、ＰＤ－Ｌ１へのものであり、他方は、任意の他の抗原へのものである。特定の事例では、二重特異性抗体は、ＰＤ－Ｌ１の２つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体を使用して、ＰＤ－Ｌ１を発現する細胞に細胞傷害性剤を局在化することもできる。二重特異性抗体は、完全長抗体又は抗体断片として調製され得る。

【０５９１】

多重特異性抗体を作製するための技術には、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え共発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ　３０５：５３７（１９８３））、国際公開第９３／０８８２９号、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｊ．１０：３６５５（１９９１））を参照）、及び「ノブ・イントゥ・ホール」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照）が含まれるが、これらに限定されるものではない。多特異性抗体はまた、以下の方法により製造することができる：抗体Ｆｃヘテロ二量体分子を製造するための静電ステアリング効果をエンジニアリング的に利用する方法（国際公開第２００９／０８９００４Ａ１号）；２個以上の抗体又は断片を架橋する方法（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号、及びＢｒｅｎｎａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：８１（１９８５）を参照）；二重特異性抗体を製造するためにロイシンジッパーを利用する方法（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）を参照）；二重特異性抗体断片を製造するために「ダイアボディ」技術を利用する方法（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照）；一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体を利用する方法（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：５３６８（１９９４）を参照）；及び、例えば、Ｔｕｔｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）に記載されているように三重特異性抗体を調製する方法。

【０５９２】
「オクトパス抗体」を含む、３つ以上の機能性抗原結合部位を有する操作された抗体もまた、本明細書に含まれる（例えば、米国特許出願公開第２００６／００２５５７６Ａ１号を参照）。
【０５９３】
本明細書の抗体又は断片には、ＰＤ－Ｌ１並びに別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用Ｆａｂ」又は「ＤＡＦ」も含まれる。
【０５９４】
７．抗体バリアント
特定の事例では、本明細書で提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び抗ＰＤ－１抗体）のアミノ酸配列バリアントが企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／又は他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリアントは、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適正な修飾を導入することによって、又はペプチド合成によって調製されてもよい。このような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、及び／又は抗体のアミノ酸配列内の残基への挿入、及び／又は抗体のアミノ酸配列内の残基の置換が挙げられる。欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせにより、最終構築物に到達することができるが、但し、最終構築物が所望される特徴、例えば、抗原結合を保有することを条件とする。
【０５９５】
Ｉ．置換、挿入、及び欠失バリアント
特定の事例では、１つ又は複数のアミノ酸置換を有する抗体バリアントが提供される。置換による突然変異誘発に関して目的の部位には、ＨＶＲ及びＦＲが含まれる。保存的置換は、表２において、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表２において、「例示的な置換」の見出しの下に提供され、また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、又は改善された抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）若しくは補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）についてスクリーニングされ得る。

表２．例示的なアミノ酸置換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
Ala(A)	Val;Leu;Ile	Val
Arg(R)	Lys;Gln;Asn	Lys
Asn (N)	Gln;His;Asp,Lys;Arg	Gln
Asp (D)	Glu;Asn	Glu
Cys (C)	Ser;Ala	Ser
Gln(Q)	Asn;Glu	Asn
Glu(E)	Asp;Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn;Gln;Lys;Arg	Arg
Ile(I)	Leu;Val;Met;Ala;Phe;ﾉﾙﾛｲｼﾝ	Leu
Leu(L)	ﾉﾙﾛｲｼﾝ;Ile;Val;Met;Ala;Phe	Ile
Lys(K)	Arg;Gln;Asn	Arg
Met(M)	Leu;Phe;Ile	Leu
Phe(F)	Trp;Leu;Val;Ile;Ala;Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Val;Ser	Ser
Trp(W)	Tyr;Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp;Phe;Thr;Ser	Phe
Val(V)	Ile;Leu;Met;Phe;Ala;ﾉﾙﾛｲｼﾝ	Leu

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、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；

（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；

（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；

（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；

（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；

（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０５９６】

非保存的置換は、これらのクラスの１つのメンバーを別のクラスと交換することを伴うであろう。

【０５９７】

ある種の置換バリアントは、親抗体（例えば、ヒト化抗体又はヒト抗体）の１つ又は複数の超可変領域残基を置換することを含む。一般に、さらなる研究のために選択される得られたバリアント（複数可）は、親抗体と比べて、特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加及び／又は免疫原性の低減）における改変（例えば、改善）を有し、且つ／又は実

質的に保持された親抗体の特定の生物学的特性を有することになる。例示的な置換型バリアントは、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簡便に生成され得る親和性成熟抗体である。簡潔には、１つ又は複数のＨＶＲ残基が変異され、バリアント抗体がファージ上に提示され、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。

【０５９８】

改変（例えば、置換）は、抗体親和性を改善するために、例えば、ＨＶＲにおいて行われてもよい。そのような改変は、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突然変異を受け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／又は抗原と接触する残基内で行われ得、結果として得られるバリアントＶＨ又はＶＬが結合親和性について試験される。二次ライブラリからの構築及び再選択による親和性成熟化は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍら、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ」第１７８巻第１～３７頁（Ｏ’Ｂｒｉｅｎら編、Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ、ニュージャージー州トトワ（２００１年）に記載されている。親和性成熟のいくつかの事例では、多様な方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、鎖シャッフリング、又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、二次ライブラリが作製される。次いで、このライブラリをスクリーニングして、所望の親和性を有する抗体バリアントを同定する。多様性を導入するための別の方法は、いくつかのＨＶＲ残基（例えば、一度に４～６個の残基）がランダム化される、ＨＶＲ指向性アプローチを含む。抗原結合に関与するＨＶＲ残基は、例えば、アラニンスキャニング突然変異誘発又はモデリングを使用して、特異的に同定され得る。特に、ＣＤＲ－Ｈ３及びＣＤＲ－Ｌ３が、標的にされることが多い。

【０５９９】

特定の事例では、置換、挿入、又は欠失は、そのような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つ又は複数のＨＶＲ内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的改変（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、ＨＶＲ中で行われてよい。そのような改変は、例えば、ＨＶＲ内の抗原接触残基の外側であってもよい。上述のバリアントＶＨ及びＶＬ配列の特定の事例では、各ＨＶＲは、改変されていないか、又は１つ、２つ、若しくは３つ以下のアミノ酸置換を有するかのいずれかである。

【０６００】

変異導入の標的となり得る抗体の残基又は領域を同定するための有用な方法は、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５に記載されているように「アラニンスキャニング突然変異誘発」と呼ばれる。この方法では、抗体と抗原との相互作用が影響を受けるかどうかを決定するために、残基又は標的残基群（例えば、帯電した残基、例えば、Ａｒｇ、Ａｓｐ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ及びＧｌｕ）が同定され、中性又は負に帯電したアミノ酸（例えば、アラニン又はポリアラニン）によって置き換えられる。さらなる置換が、最初の置換に対する機能的感受性を示すアミノ酸の位置に導入されてもよい。あるいは、又はそれに加えて、抗体と抗原との間の接触点を同定するための抗原抗体複合体の結晶構造。そのような接触残基及び隣接残基は、置換の候補として標的とされるか、又は除去されてもよい。バリアントは、所望の特性を有するか否かを決定するためにスクリーニングされてもよい。

【０６０１】

アミノ酸配列挿入には、１個の残基から１００個以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノ末端及び／又はカルボキシル末端融合、並びに１個以上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挙げられる。抗体分子の他の挿入バリアントには、抗体のＮ末端又はＣ末端と酵素（例えば、ＡＤＥＰＴの場合）又は抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドとの融合が含

まれる。
【０６０２】
ＩＩ．グリコシル化バリアント
特定の事例では、本開示の抗体を改変して、抗体がグリコシル化する程度を増加又は減少させることができる。本開示の抗体へのグリコシル化部位の付加又は欠失は、１つ又は複数のグリコシル化部位を創出するか、又は除去するように、アミノ酸配列を改変することによって簡便に達成され得る。
【０６０３】
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岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔｅｔ　ａｌ．ＴＩＢＴＥＣＨ　１５：２６－３２（１９９７）を参照されたい。オリゴ糖には、様々な糖質、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、及びシアル酸の他、二分岐オリゴ糖構造の「幹」においてＧｌｃＮＡｃに付着したフコースが含まれ得る。いくつかの事例では、特定の改善された特性を有する抗体バリアントを作製するために、本開示の抗体中におけるオリゴ糖の修飾が行われ得る。
【０６０４】
１つの事例では、Ｆｃ領域に（直接的又は間接的に）結合したフコースを欠く炭水化物構造を有する抗体バリアントが提供される。例えば、そのような抗体内のフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％又は２０％～４０％であり得る。フコースの量は、例えば、国際公開第２００８／０７７５４６号に記載されるＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法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とは、Ｆｃ領域内のおよそ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が、Ａｓｎ２９７は、抗体のわずかな配列のバリエーションに起因して、２９７位から上流又は下流に±３アミノ酸、すなわち２９４位から３００位の間に位置する場合もある。このようなフコシル化バリアントは、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許出願公開第２００３／０１５７１０８号及び同第２００４／００９３６２１号を参照されたい。「脱フコシル化」又は「フコース欠損」抗体バリアントに関する公報の例としては、米国特許出願公開第２００３／０１５７１０８号；国際公開第２０００／６１７３９号；同第２００１／２９２４６号；米国特許出願公開第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２００３／０８５１１９号；同第２００３／０８４５７０号；同第２００５／０３５５８６号；同第２００５／０３５７７８号；同第２００５／０５３７４２号；同第２００２／０３１１４０号；Ｏｋａｚａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９（２００４）；Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損しているＬｅｃ１３　ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ　ｅｔ　ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）；米国特許出願公開第２００３／０１５７１０８Ａ１号；及び国際公開第２００４／０５６３１２Ａ１号，Ａｄａｍｓら、特に実施例１１）、並びにα－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．Ｂｉｏｅｎｇ．，９４（４）：６８０－６８８（２００６）；及び国際公開第２００３／０８５１０７号）が挙げられる。
【０６０５】

例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃによって二分されている、二分されたオリゴ糖を有する抗体バリアントがさらに提供される。そのような抗体バリアントは、低減されたフコシル化及び／又は改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。そのような抗体バリアントの例は、例えば、国際公開第２００３／０１１８７８号；米国特許第６，６０２，６８４号；及び米国特許出願公開第２００５／０１２３５４６号に記載されている。Ｆｃ領域に付着したオリゴ糖中に少なくとも１つのガラクトース残基を持つ抗体バリアントも提供される。このような抗体バリアントは、改善されたＣＤＣ機能を有し得る。このような抗体バリアントの例は、例えば、国際公開第１９９７／３００８７号；同第１９９８／５８９６４号；及び同第１９９９／２２７６４号に記載されている。

【０６０６】

ＩＩＩ．Ｆｃ領域バリアント

特定の事例では、１つ又は複数のアミノ酸修飾が、本開示の抗体のＦｃ領域内に導入され、それによってＦｃ領域バリアントが生成され得る。Ｆｃ領域バリアントは、１つ又は複数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、又はＩｇＧ４　Ｆｃ領域）を含み得る。

【０６０７】

特定の事例では、本開示は、全てではなく、いくつかのエフェクター機能を有することにより、インビボでの抗体の半減期が重要ではあるが、特定のエフェクター機能（補体及びＡＤＣＣなど）が不要又は有害である用途に望ましい候補となる抗体バリアントを企図する。ＣＤＣ及び／又はＡＤＣＣ活性の低下／消失を確認するために、インビトロ及び／又はインビボの細胞傷害性アッセイを実施することができる。例えば、Ｆｃ受容体（Ｆｃ ｒｅｃｅｐｔｏｒ：ＦｃＲ）結合アッセイを行って、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することができる。ＡＤＣＣを媒介する主要な細胞であるＮＫ細胞がＦｃγＲＩＩＩのみを発現させるのに対し、単球はＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩを発現させる。造血細胞におけるＦｃＲの発現については、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）の４６４頁の表３に要約されている。対象の分子のＡＤＣＣ活性を評価するため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．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：７０５９－７０６３（１９８６）を参照）及びＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：１４９９－１５０２（１９８５）；米国特許第５，８２１，３３７号（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１（１９８７）を参照）に記載されている。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（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ；及びＣＹＴＯＴＯＸ ９６（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照））。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核球（ＰＢＭＣ：ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｂｌｏｏｄ ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ）及びナチュラルキラー（Ｎａｔｕｒａｌ Ｋｉｌｌｅｒ：ＮＫ）細胞が挙げられる。これに代えて、又はこれに加えて、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、インビボで、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されているような動物モデルにおいて評価され得る。また、抗体がＣ１ｑに結合することができず、ＣＤＣ活性を欠いていることを確認するために、Ｃ１ｑ結合アッセイを実施してもよい。例えば、国際公開第２００６／０２９８７９号及び同第２００５／１００４０２号の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アッセイを行ってもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０２：１６３（１９９６）；Ｃｒａｇｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１０１：１０４５－１０５２（２００３）；及びＣｒａｇｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌ

ｏｏｄ．１０３：２７３８－２７４３（２００４）を参照）。ＦｃＲｎ結合及びインビボでのクリアランス／半減期の決定はまた、当技術分野で知られている方法を使用して実施することができる（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ　ｅｔ　ａｌ。Ｉｎｔ’ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９（２００６）を参照）。

【０６０８】

低減したエフェクター機能を有する抗体には、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７、及び３２９のうちの１つ又は複数の置換を有する抗体が挙げられる（米国特許第６，７３７，０５６号及び同第８，２１９，１４９号）。そのようなＦｃ変異体としては、アミノ酸位置２６５、２６９、２７０、２９７及び３２７の２つ以上が置換されたＦｃ変異体が挙げられ、残基２６５及び２９７をアラニンに置換した、いわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体（米国特許第７，３３２，５８１号及び同第８，２１９，１４９号）を含む。

【０６０９】

ＦｃＲへの結合が改善又は減少した特定の抗体バリアントが記載されている。（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号；国際公開第２００４／０５６３１２号，及びＳｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照されたい。）

【０６１０】

特定の事例では、抗体バリアントは、ＡＤＣＣを改善する１つ又は複数のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８、３３３、及び／又は３３４位（残基のＥＵ番号付け）での置換を有するＦｃ領域を含む。

【０６１１】

いくつかの事例では、例えば米国特許第６，１９４，５５１号、国際公開第９９／５１６４２号、及びＩｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されているように、Ｃ１ｑ結合及び／又は補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の変化（すなわち向上又は低下のいずれか）をもたらす変更が、Ｆｃ領域内で行われる。

【０６１２】

半減期が増加し、母体のＩｇＧの胎児への移行に関与する新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への結合が改善された抗体（Ｇｕｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））は、米国特許出願公開第２００５／００１４９３４Ａ１号（Ｈｉｎｔｏｎら）に記載されている。それらの抗体は、Ｆｃ領域とＦｃＲｎとの結合を改善する１つ又は複数の置換をその中に有するＦｃ領域を含む。このようなＦｃバリアントとしては、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又は４３４のうちの１つ又は複数での置換、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するバリアントを含む（米国特許第７，３７１，８２６号）。

【０６１３】

Ｆｃ領域バリアントの他の例に関しては、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ３２２：７３８－４０（１９８８）、米国特許第５，６４８，２６０号、米国特許第５，６２４，８２１号、及び国際公開第９４／２９３５１号も参照されたい。

【０６１４】

ＩＶ．システイン操作抗体バリアント

特定の事例では、システイン操作抗体、例えば抗体の１つ又は複数の残基がシステイン残基により置換されている「ｔｈｉｏＭＡｂ」を作製するのが望ましい場合がある。特定の事例では、置換された残基は、抗体のアクセス可能な部位で生じる。これらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基は、それによって抗体のアクセス可能な部位に配置され、本明細書にさらに記載されるように、抗体を薬物部分又はリンカー薬物部分などの他の部分に結合させてイムノコンジュゲートを作成するために使用すること

ができる。特定の事例では、以下の残基のうちの任意の１つ又は複数を、システインで置換することができる：軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔ番号付け）、重鎖のＡ１１８（ＥＵ番号付け）、重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵ番号付け）。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号に記載されるように生成され得る。

【０６１５】

Ｖ．抗体誘導体

特定の事例では、本明細書に提供される抗体は、当技術分野で知られており、容易に入手可能な追加の非タンパク質性部分を含有するようにさらに修飾され得る。抗体の誘導体化に適した部分としては、限定されないが、水溶性ポリマーが挙げられる。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、限定されないが、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（ホモポリマー又はランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストラン又はポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポ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、及びこれらの混合物が挙げられる。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、任意の分子量であってもよく、分岐していても、分岐していなくてもよい。抗体に接続するポリマーの数は変化し得て、１つを超えるポリマーが接続する場合、ポリマーは、同じ分子であってもよく、又は異なる分子であってもよい。一般的に、誘導体化のために使用されるポリマーの数及び／又はタイプは、限定するものではないが、改良される抗体の特定の特性又は機能、抗体誘導体が定義された条件下で治療に使用されるかどうかなどの考慮事項に基づいて決定することができる。

【０６１６】

別の事例では、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る抗体及び非タンパク質性部分のコンジュゲートが提供される。１つの事例では、非タンパク質性部分はカーボンナノチューブである（Ｋａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０２：１１６００－１１６０５（２００５））。放射線は任意の波長であってよく、通常の細胞に害を及ぼさないが、非タンパク質性部分を、抗体非タンパク質性部分に近接する細胞が死滅する温度まで加熱する波長が含まれるが、これらに限定されない。

【０６１７】

ＶＩ．イムノコンジュゲート

本開示は、化学療法剤若しくは薬物、増殖阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物、若しくは動物起源の酵素活性毒素、又はそれらの断片）、又は放射性同位体などの１つ又は複数の細胞傷害性剤とコンジュゲートされた、本明細書で提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗ＰＤ－１抗体）を含むイムノコンジュゲートも提供する。

【０６１８】

１つの事例では、イムノコンジュゲートは抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）であり、抗体が、これらに限定されるわけではないが、マイタンシノイド（米国特許第５，２０８，０２０号、同第５，４１６，０６４号、及び欧州特許第０４２５２３５Ｂ１号を参照）；モノメチルオーリスタチン薬物部分ＤＥ及びＤＦ（ＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ）などのオーリスタチン（米国特許第５，６３５，４８３号、同第５，７８０，５８８号、及び同第７，４９８，２９８号を参照）；ドラスタチン；カリケアマイシン又はその誘導体（米国特許第５，７１２，３７４号、同第５，７１４，５８６号、同第５，７３９，１１６号、同第５，７６７，２８５号、同第５，７７０，７０１号、同第５，７７０，７１０号、同第５，７７３，００１号、及び同第５，８７７，２９６号；Ｈｉｎｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：３３３６－３３４２（１９９３）；並びにＬｏｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５８：２９２５－２９２８（１９９８）を参照）；

ダウノマイシン及びドキソルビシン等のアントラサイクリン（例えば、Ｋｒａｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１３：４７７－５２３（２００６）；Ｊｅｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ １６：３５８－３６２（２００６）；Ｔｏｒｇｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１６：７１７－７２１（２００５）；Ｎａｇｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７：８２９－８３４（２０００）；Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ １２：１５２９－１５３２（２００２）；Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４５：４３３６－４３４３（２００２）；及び米国特許第６，６３０，５７９号を参照）；メトトレキサート；ビンデシン；ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、及びオルタタキセル等のタキサン；トリコテセン；並びにＣＣ１０６５を含む１つ又は複数の薬物にコンジュゲートしている。

【０６１９】

別の事例では、イムノコンジュゲートは、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖（シュードモナス・エルギノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、アレウリテス・フォルディ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質、ジアンシン（ｄｉａｎｔｈｉｎ）タンパク質、フィトラッカ・アメリカーナ（Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、モモルディカ・チャランティア（ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ）阻害剤、クルシン、クロチン、サポナリア・オフィシナリス（ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセンを含むがこれらに限定されない、酵素的に活性な毒素又はその断片にコンジュゲートされた、本明細書に記載される抗体を含む。

【０６２０】

別の事例では、イムノコンジュゲートは、放射性原子にコンジュゲートされて放射性複合体を形成する、本明細書に記載される抗体を含む。種々の放射性同位体が、放射性コンジュゲートの製造のために入手可能である。例としては、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位元素が挙げられる。検出のために用いられる場合、放射性コンジュゲートは、シンチグラフ検査用の放射性原子、例えばｔｃ９９ｍ又はＩ１２３、或いは核磁気共鳴（ＮＭＲ）イメージング（磁気共鳴イメージング、ｍｒｉとしても知られる）のためのスピン標識（例えば再びヨウ素－１２３、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン又は鉄等）を含み得る。

【０６２１】

抗体と細胞傷害性剤とのコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばＮ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えばジメチルアジピミダートＨＣｌ）、活性エステル（例えばジスクシンイミジルスベレート）、アルデヒド（例えばグルタルアルデヒド）、ビスアジド化合物（例えばビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビス－ジアゾニウム誘導体（例えばビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えばトルエン２，６－ジイソシアネート）、及び二活性フッ素化合物（例えば１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）を使用して作製することができる。例えば、リシンイムノトキシンは、Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）に記載されているようにして調製することができる。炭素－１４－標識１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミン五酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドの抗体へのコンジュゲーションのための例示的キレート剤である。国際公開

第９４／１１０２６号を参照。リンカーは、細胞内において細胞傷害性薬物の放出を容易にする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸に不安定なリンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、光解離性リンカー、ジメチルリンカー又はジスルフィド含有リンカー（例えば、Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５２：１２７－１３１，１９９２）；米国特許第５，２０８，０２０号を参照）を使用することができる。

【０６２２】

本明細書のイムノコンジュゲート又はＡＤＣは、市販されている（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａから）、ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、スルホ－ＳＭＰＢ、及びＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を含むが、これらに限定されない架橋剤試薬により調製されるこのようなコンジュゲートを明示的に企図するが、これらに限定されない。

【０６２３】

ＶＩＩＩ．白金系化学療法

本明細書で提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む治療レジメンを対象に投与することを含む、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する又は進行を遅延させるための方法である。本明細書においてさらに提供されるのは、有効量のＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む治療レジメンを対象に投与することを含む、ＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象における免疫機能を増強する方法である。使用のための関連組成物（例えば、薬学的組成物）、キット、及び製造品も提供される。本明細書に記載される方法、使用のための組成物、キット、又は製造品のいずれも、以下に記載される白金系化学療法のいずれかを含み得るか、又は関与し得る。

【０６２４】

任意の適切な白金系化学療法が使用され得る。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、白金系化学療法剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、フェナントリプラチン、ピコプラチン、リポプラチン、又はサトラプラチン）を含む。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチンを含む。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチンを含む。

【０６２５】

いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、１つ又は複数の追加の化学療法剤をさらに含む。例えば、白金系化学療法は、本明細書に記載の化学療法剤のいずれかをさらに含み得る。一例では、白金系化学療法は、ヌクレオシド類似体をさらに含む。任意の適切なヌクレオシド類似体、例えば、ゲムシタビン、シタラビン、フルダラビン、又はクラドリビンを使用することができる。いくつかの実施態様では、ヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。例えば、いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。他の実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。

【０６２６】

別の例では、白金系化学療法は、シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン、及びドキソルビシンを含んでもよく、これは当技術分野でＭＶＡＣとしても知られている。

【０６２７】

別の例では、白金系化学療法は、投与集中のメトトレキサート、ビンブラスチン、ドキ

ソルビシン、及びシスプラチンを含んでもよく、これはＤＤＭＶＡＣとしても当技術分野で知られている。

【０６２８】

別の例では、白金系化学療法は、シスプラチン及びフルオロウラシル（５－ＦＵ）を含み得る。

【０６２９】

別の例では、白金系化学療法は、シスプラチン、メトトレキサート、及びビンブラスチンを含んでもよく、これは当技術分野でＣＭＶとしても知られている。

【０６３０】

別の例では、白金系化学療法は、メトトレキサート、カルボプラチン、及びビンクリスチンを含んでもよく、これは当技術分野でＭ－ＣＡＶＩとしても知られている。

【０６３１】

別の例では、白金系化学療法は、シスプラチン及びタキサン（パクリタキセルなど）を含み得る。

【０６３２】

ＩＸ．薬学的組成物及び製剤

ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は本明細書に記載の抗体（抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）又は抗ＰＤ－１抗体など）と、任意に、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物及び製剤も本明細書に提供される。本開示はまた、白金系化学療法の１つ又は複数のメンバー（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と、任意に、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物及び製剤を提供する。

【０６３３】

本明細書に記載の薬学的組成物及び製剤は、所望の度合の純度を有する活性成分（複数可）（例えば、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と、１つ又は複数の任意選択の薬学的に許容される担体（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）を参照）とを、例えば、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態において混合することにより調製することができる。薬学的に許容される担体は一般的に、用いられる投薬量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸等の緩衝剤；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（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、若しくはベンジルアルコール；メチル若しくはプロピルパラベン等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－クレゾール等）、低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、若しくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；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、若しくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、若しくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡ等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、若しくはソルビトール等の糖類；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；並びに／又はポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の非イオン性界面活性剤を含むが、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，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介在性薬物分散剤をさらに含む。ｒＨｕＰＨ２０を含むいくつかの例示的なｓＨＡＳＥＧＰと使用方法は、米国特許出願公開第２００５／０２６０１８６号及び同第２００６／０１０４９６８号に記載されている。一態様では、ｓＨＡＳＥＧＰは、１つ又は複数の追加のグリコサミノグリカナーゼ、例えばコンドロイチナーゼと組み合わされる。

【０６３４】
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。水性抗体製剤としては、米国特許第６，１７１，５８６号及び国際公開第２００６／０４４９０８号に記載されるものが挙げられ、後者の製剤は酢酸ヒスチジン緩衝液を含む。
【０６３５】
本明細書の組成物及び製剤はまた、治療される特定の適応症に必要な２種以上の活性成分、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有するものを含有してもよい。そのような活性成分は、意図される目的に有効な量で組み合わせて好適に存在する。
【０６３６】
有効成分は、例えば、コアセルベーション技術によって、又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル中に封入されてもよく（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又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）、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミン微小球、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）又はマクロエマルションに封入されてもよい。そのような技術が、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）に開示されている。
【０６３７】
徐放性製剤が調製されてもよい。徐放性製剤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クスが含まれ、これらのマトリクスは、成形物品、例えば、フィルム又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。滅菌性は、例えば、滅菌ろ過膜を通したろ過によって容易に達成され得る。
【０６３８】
Ｘ．製造品又はキット
本開示の別の実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）を含む製造品又はキットが提供される。いくつかの実施態様では、製造品又はキットは、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する若しくは進行を遅延させるか、又はＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象の免疫機能を増強するためにＰＤ－１軸結合アンタゴニストを使用するための説明書を含む添付文書をさらに含む。いくつかの実施態様では、製造品又はキットは、対象におけるＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を治療する若しくは進行を遅延させるか、又はＮＳＣＬＣ（例えば、ステージＩＶのＮＳＣＬＣを含む扁平上皮又は非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を有する対象の免疫機能を増強するために、白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と組み合わせてＰＤ－１軸結合アンタゴニストを使用するための説明書を含む添付文書をさらに含む。本明細書に記載のＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法のいずれかが、製造品又はキットに含まれ得る。
【０６３９】
いくつかの実施態様では、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）は、同じ容器又は別の容器に入っている。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、及びシリンジが挙げられる。容器は、ガラス、プラスチック（ポリ塩化ビニル若しくはポリオレフィン等）、又は金属合金（ステンレス鋼若しくはハステロイ等）等の様々な材料から形成され得る。いくつかの実施態様では、容器は、製剤を保持し、容器上のラベル又は容器に関連するラベルは、使用のための指示を示し得る。製造品又はキットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、

シリンジ、及び使用説明書付きの添付文書を含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。いくつかの実施態様では、製造品は、１つ又は複数の別の薬剤（例えば、追加の化学療法剤又は抗腫瘍剤）をさらに含む。１つ又は複数の薬剤に好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、及びシリンジが挙げられる。

【０６４０】

別の例では、本明細書で提供されるのは、ＮＳＣＬＣの治療を必要とする対象におけるＮＳＣＬＣを治療するためのキットであって、ＰＤ－１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）又は抗ＰＤ－１抗体）及び／又は白金系化学療法（例えば、シスプラチン又はカルボプラチン及びゲムシタビン）と、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト及び／又は白金系化学療法を、１つ又は複数の投薬サイクルを含む治療レジメンにおいて、以前にＮＳＣＬＣの治療を受けていない対象に投与するための説明書とを含み、ここで、治療レジメンは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳ及び／又はＯＳを延長する、キットである。いくつかの実施態様では、治療レジメンは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＰＦＳを延長する。いくつかの実施態様では、治療レジメンは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象のＯＳを延長する。いくつかの実施態様では、治療レジメンは、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを用いない白金系化学療法による治療と比較して、対象が客観的奏功（例えば、ＣＲ）を有する可能性を高め、及び／又は奏功期間（ＤＯＲ）を延長する。いくつかの実施態様では、各投薬サイクルは約２１日間である。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、白金系化学療法剤及びヌクレオシド類似体を含む。いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンである。いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤はシスプラチンである。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、シスプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、白金系化学療法剤はカルボプラチンである。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約５の曲線下面積（ＡＵＣ）で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、カルボプラチンは、２１日間の投薬サイクルの１日目に約５のＡＵＣで対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ヌクレオシド類似体はゲムシタビンである。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目及び７日目から１１日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、ゲムシタビンは、２１日間の投薬サイクルの１日目及び８日目に、約１０００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施態様では、白金系化学療法は、シスプラチン及びゲムシタビンを含む。他の実施態様では、白金系化学療法は、カルボプラチン及びゲムシタビンを含む。

【０６４１】

前述のキットのいずれかにおいて、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアテゾリズマブであり得る。キットは、アテゾリズマブを対象に任意の適切な投薬量で投与するための説明書を含み得る。いくつかの実施態様では、キットは、２週間ごとに約８４０ｍｇ、３週間ごとに約１２００ｍｇ、又は４週間ごとに約１６８０ｍｇの用量でアテゾリズマブを対象に静脈内投与するための説明書を含む。いくつかの実施態様では、キットは、３週間ごとに約１２００ｍｇの用量でアテゾリズマブを対象に静脈内投与するための説明書を含む。いくつかの実施態様では、キットは、２１日間の投薬サイクルでアテゾリズマブを対象に投与するための説明書を含む。いくつかの実施態様では、キットは、２１日間の投薬サイクルの－２日目から４日目に約１２００ｍｇの用量で対象にアテゾリズマブを静脈内投与するための説明書を含む。いくつかの実施態様では、キットは、２１日間の投薬サイクルの１日目に、アテゾリズマブを約１２００ｍｇの用量で対象に静脈内投与するための説明書を含む。

【０６４２】

本明細書は、当業者が本開示を実施することを可能にするのに十分であると考えられる。本明細書に示され、記載されたものに加えて、本開示の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなり、それらは添付の特許請求の範囲に含まれる。

【実施例】

【０６４３】

本開示は、以下の実施例を参照することによってより完全に理解されることになる。しかし、これらは、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に記載の実施例及び実施態様が例示のみを目的とするものであり、それを考慮に入れた様々な修正又は変更が当業者に提案され、本出願精神及び範囲並びに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきであることは理解されよう。

【０６４４】

実施例１：未治療の非小細胞肺がん患者を対象とした、白金系化学療法と比較した、アテゾリズマブ（抗ＰＤ－Ｌ１抗体）の第ＩＩＩ相非盲検無作為化試験

この実施例は、ステージＩＶの扁平上皮又は非扁平上皮の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する患者に対する、白金系化学療法による治療に対するアテゾリズマブ治療の異なる効果を評価する目的で実施された第ＩＩＩ相臨床試験の結果を記載する。以下に説明するように、この試験の主要評価項目は全生存期間（ＯＳ）の改善であった。副次評価項目には、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、全奏効率（ＯＲＲ）、及び奏効期間（ＤＯＲ）などが含まれる。

【０６４５】

研究は、以下に記載されているプロトコルに従って実施された。

【０６４６】

実験計画

この研究は、ＰＤ－Ｌ１で選択された化学療法未経験のステージＩＶのＮＳＣＬＣ患者における、白金製剤（研究者の裁量によるシスプラチン又はカルボプラチン）とペメトレキセド（非扁平上皮疾患）又はゲムシタビン（扁平上皮疾患）のいずれかを併用する化学療法と比較して、アテゾリズマブの安全性と有効性を評価するために設計された無作為化、第ＩＩＩ相、グローバル、多施設共同、非盲検試験である。図１に研究デザインを示す。

【０６４７】

スクリーニングでは、潜在的に適格な各患者からの腫瘍標本が、ＩＨＣアッセイを使用して中央検査室によってＰＤ－Ｌ１発現について試験された。ＰＤ－Ｌ１選択された患者（ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３；ＰＤ－Ｌ１発現ＴＣが≧１％及びＰＤ－Ｌ１発現ＩＣが占める腫瘍領域が≧１％に相当）のみが登録された。非扁平上皮疾患の患者は、アテゾリズマブ単独又はシスプラチン若しくはカルボプラチンと組み合わせたペメトレキセドのいずれかを受けるように１：１で無作為化された。扁平上皮疾患の患者は、アテゾリズマブ単独又はシスプラチン若しくはカルボプラチンと組み合わせたゲムシタビンのいずれかを受けるように１：１で無作為化された。無作為化は、性別（男性対女性）、ＥＣＯＧパフォーマンスステータス（０対１）、組織学（非扁平上皮対扁平上皮）、及びＩＨＣによるＰＤ－Ｌ１腫瘍発現（ＴＣ１／２／３及び任意のＩＣ対ＴＣ０及びＩＣ１／２／３）によって層別化された。

【０６４８】

白金系化学療法に伴う毒性（例えば、好中球減少症、貧血）及び前投薬の必要性を考慮して、これは非盲検試験とした。

対照群（白金系化学療法）から実験群（アテゾリズマブ）へのクロスオーバーは許可されなかった。

【０６４９】

アテゾリズマブ（固定用量１２００ｍｇ）は、各２１日間サイクルの１日目に静脈内投与された。アテゾリズマブ治療は、治験責任医師の評価により患者が臨床的利益を経験している限り（すなわち、放射線学的データ、生検結果［利用可能な場合］、及び臨床状態

の統合評価後に治験責任医師によって決定された、疾患の進行に起因する許容できない毒性又は症状の悪化がない場合）、又は許容できない毒性若しくは死亡が生じるまで継続された。

【０６５０】

治療中、アテゾリズマブで治療され、臨床的利益の証拠を示した患者は、進行性疾患のＲＥＣＩＳＴ第１．１版基準が満たされた後、以下の基準を全て満たした場合、アテゾリズマブ治療を継続することが許可された：

・　治験責任医師により評価された臨床的利益の証拠
・　疾患の明らかな進行を示す症状及び徴候（臨床検査値の悪化［例えば、高カルシウム血症の発症又は悪化］を含む）がないこと
・　疾患進行に起因し得るＥＣＯＧパフォーマンスステータスの低下なし
・　プロトコルで許可された医療介入では管理できない重要な解剖学的部位（例えば、軟膜疾患）での腫瘍進行がないこと
・　患者は、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による最初の放射線学的進行時に研究治療を継続するために、他の治療選択肢を延期することを承認するための書面によるインフォームドコンセントを提供しなければならない。

【０６５１】

全ての患者は、治験責任医師によって評価及び文書化されたように臨床的に実行可能でない場合を除き、放射線学的疾患進行の最初の証拠（放射線学的進行から４０日以内、又は次の抗がん治療の開始前のいずれか早い方）で、必須の腫瘍生検試料収集を受けた。これらのデータは、放射線学的所見が腫瘍の存在と一致するかどうか、又は進行の出現が偽進行によって引き起こされたかどうかを調査するために使用された。さらに、これらのデータは、腫瘍組織の変化と臨床転帰との関連性について分析され、化学療法による治療後のメカニズムと比較して、アテゾリズマブに対する耐性と進行の潜在的なメカニズムをさらに理解することを目的とした。

この探索的バイオマーカー評価はいずれの治療に関連する決定にも使用されなかった。生検試料の収集を受けることができなかったが、それ以外の場合は上記の基準を満たしている患者は、引き続きアテゾリズマブを受けることができる。

【０６５２】

ペメトレキセドをシスプラチン又はカルボプラチンと組み合わせて受けるように無作為に割り付けられた患者（非扁平上皮疾患）は、各２１日間サイクルの１日目に化学療法を４又は６サイクルにわたって静脈内投与され、その後ペメトレキセドによる維持療法を受けた。シスプラチン又はカルボプラチンと組み合わせてゲムシタビンを受けるように無作為に割り付けられた患者（扁平上皮疾患）は、２１日間サイクルの１日目にシスプラチン又はカルボプラチンを、１日目と８日目にゲムシタビンを４又は６サイクルにわたって静脈内投与され、続いて最善の支持療法を受けた。白金系導入化学療法のために計画された意図されたサイクル数（すなわち、４又は６サイクル）は、研究の無作為化の前に治験責任医師によって指定された。治療は、疾患の進行、許容できない毒性、又は死亡するまで続けられるであろう。

【０６５３】

全ての患者は、治療の遅延に関係なく、ベースライン時及びサイクル１、１日目から４８週間、６週間ごと（±７日間）に腫瘍評価を受けた。第４８週の腫瘍評価の完了後、治療の遅延に関係なく、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行（又はＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行後にアテゾリズマブ治療を継続した、アテゾリズマブ治療患者の臨床的利益の喪失）、同意の撤回、死亡、又は治験依頼者による試験の中止のいずれかが最初に起こるまで、９週間（±７日）ごとに腫瘍評価が必要であった。ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行以外の理由（例えば、毒性、症状の悪化）で治療を中断した患者は、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行（又はＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従って放射線学的疾患進行後にアテゾリズマブ治療を継続した、アテゾリズマブ治療患者の臨床的利益の喪失）、同意の撤回、死亡、又は治験依頼者に

よる研究終了のいずれかが最初に起こるまで、予定された腫瘍評価を継続した。ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行がない場合、患者が新しい抗がん療法を開始するかどうかに関係なく、腫瘍の評価は継続された。

【０６５４】

以下の基準が全て満たされた時点で、研究は終了した。

・　ＯＳの最終分析に必要な死亡数が観察されている。

・　最後の患者、最後の来院が行われた。

【０６５５】

さらに、治験依頼者はいつでも研究を終了することを決定することができる。治験依頼者が研究の終了を決定した場合、まだ研究治療を受けているか生存追跡調査を受けている患者は、延長研究又は非介入研究に登録される可能性がある。

【０６５６】

評価項目

この研究の主要有効性評価項目は、無作為化から何らかの原因による死亡までの時間として定義されるＯＳである。

【０６５７】

この研究の副次的有効性評価項目は次の通りである。

・　ＰＦＳ、無作為化からＲＥＣＩＳＴ第１．１版を使用して治験責任医師が決定した疾患進行の最初の発生までの時間、又は何らかの原因による死亡のいずれか早い方の時間と定義される

・　ＰＥＣＩＳＴ第１．１版に従って治験責任医師によって決定された客観的奏効（ＰＲとＣＲ）

・　ＤＯＲ、文書化された客観的奏効が最初に発現してから、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版を使用して治験責任医師が決定した疾患進行の時点まで、又は何らかの原因による死亡の時点までのいずれか早い方の時間として定義される

・　１年及び２年のランドマーク時点でのＯＳ

・　ＳＩＬＣスケールを使用した、患者が報告した肺がんの各症状（咳、呼吸困難、又は胸痛）のＴＴＤ及びベースラインからの変化（すなわち、症状の提示に基づく改善又は悪化）

・　患者報告の肺がん症状におけるＴＴＤ、ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－ＬＣ１３によって測定される次の症状サブスケール（咳、呼吸困難［多項目尺度］、及び胸痛）の最初に発生したいずれかにおいて、無作為化から悪化（１０ポイントの変化）までの時間として定義される。

・　ＰＤ－Ｌ１（ＳＰ２６３　ＩＨＣアッセイで定義）及びｂＴＭＢ亜集団におけるＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従ったＯＳ及び治験責任医師が評価したＰＦＳ。ｂＴＭＢアッセイ（Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）は、３９４の遺伝子全体で０．５％以上の一塩基バリアントを特定し、最大体細胞対立遺伝子頻度によって腫瘍の割合を推定し、生殖細胞系列のイベントを除外し、非ドライバー体細胞変異をカウントしてｂＴＭＢスコアを生成する。評価されたｂＴＭＢスコアのカットオフは、≧１０、≧１６、≧２０であった。ｂＴＭＢスコア１６（１６変異／１．１Ｍｂ）は、約１４．５変異／Ｍｂに相当する。

【０６５８】

この研究の探索的有効性評価項目は次の通りである。

・　ＰＤ－Ｌ１（２２ｃ３アッセイで定義）亜集団におけるＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従ったＯＳ及び治験責任医師が評価したＰＦＳ

・　６ヶ月及び１年のランドマーク時点でのＰＦＳ

・　３年のランドマーク時点でのＯＳ

・　人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループにおけるＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従ったＯＳ及び治験責任医師が評価したＰＦＳ

・　進行時に採取された必須の生検標本における免疫細胞浸潤及びその他の探索的バイオ

マーカーの状態
・　保管用及び／又は新鮮に得られた腫瘍組織、並びにアテゾリズマブによる治療前、治療中、又は治療後、又は進行時に採取された血液（又は血液誘導体）中のＰＤ－Ｌ１、免疫関連及びＮＳＣＬＣ関連、及びその他の探索的バイオマーカーの状態、並びに疾患状態及び／又はアテゾリズマブに対する応答との関連
・　ＥＱ－５Ｄ－３Ｌアンケートの有用性スコア
・　ＥＯＲＴＣ　ＱＬＱ－Ｃ３０及びＱＬＱ－ＬＣ１３　によって評価された、健康関連の生活の質、肺がん関連の症状、及び機能の　ＰＲＯ　のベースラインからの変化。
【０６５９】
　材料及び方法
患者
　世界中の約１５０施設がこの研究に参加し、ＰＤ－Ｌ１で選択された化学療法未経験のステージＩＶのＮＳＣＬＣ患者およそ５５５人が登録された。
【０６６０】
　対象基準
患者は、研究への参加資格を得るために、以下の基準を全て満たしていなければならない：
・　署名されたインフォームドコンセント用紙
・　年齢≧１８歳
・　ＥＣＯＧパフォーマンスステータス０又は１
・　組織学的又は細胞学的に確認された、ステージＩＶの非扁平上皮又は扁平上皮ＮＳＣＬＣ（Ｕｎｉｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌｅ　ｃｏｎｔｒｅ　ｌｅ　Ｃａｎｃｅｒ／Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｊｏｉｎｔ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　ｏｎ　Ｃａｎｃｅｒ　ｓｔａｇｉｎｇ　ｓｙｓｔｅｍ，７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ；Ｄｅｔｔｅｒｂｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．２００９による）
・　混合組織型の腫瘍を有する患者は、主要な組織学的構成要素に基づいて、非扁平上皮又は扁平上皮として分類されなければならない。
・　ステージＩＶの非扁平上皮又は扁平上皮ＮＳＣＬＣに対する前治療歴なし
・　ＥＧＦＲ遺伝子又はＡＬＫ融合がん遺伝子に感作変異があることが知られている患者は、研究から除外される。
・　ＥＧＦＲ又はＡＬＫの状態が不明な非扁平上皮ＮＳＣＬＣ患者は、プレスクリーニング／スクリーニングで検査を受ける必要があった。
・　ＥＧＦＲ又はＡＬＫの状態が不明な扁平上皮ＮＳＣＬＣ患者は、プレスクリーニング／スクリーニングで検査を受ける必要はないであろう。ＥＧＦＲ及び／又はＡＬＫは、現地の又は中央の検査室で評価され得る。ＥＧＦＲ及び／又はＡＬＫの中央検査には、追加の組織が必要であった。
・　非転移性疾患に対する治癒目的でネオアジュバント、アジュバント化学療法、放射線療法又は化学放射線療法を以前に受けたことがある患者は、最後の化学療法、放射線療法、又は化学放射線療法サイクル以降、無作為化から少なくとも６ヶ月の無治療期間を経験していなければならない。
・　無症候性ＣＮＳ転移の治療歴を有する患者は適格であるが、但し、以下の基準の全てを満たすことを条件とする：
　テント上（ｓｕｐｒａｔｅｎｔｏｒｉａｌ）及び小脳転移のみが許容された（すなわち、中脳、橋、延髄又は脊髄への転移なし）
　ＣＮＳ疾患の治療としてのコルチコステロイドの継続的な必要性はない
　無作為化前の７日間以内に定位放射線照射なし、又は１４日間以内に全脳照射
　ＣＮＳに向けられた治療の完了とスクリーニング放射線学的検査との間の暫定的な進行の証拠はない
　スクリーニング検査で新たに無症候性ＣＮＳ転移が検出された患者は、ＣＮＳ転移に対する放射線療法及び／又は手術を受けていなければならない。治療後、これらの患者は、

他の全ての基準を満たしている場合には無作為化の前に追加の脳スキャンを必要とせずに適格となる可能性がある。
・　以前に得られた保管用腫瘍組織又はスクリーニング時の生検から得られた組織に対して中央検査室によって実施されたＩＨＣアッセイによって決定された、腫瘍ＰＤ－Ｌ１発現（ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３；ＰＤ－Ｌ１発現ＴＣが≧１％及びＰＤ－Ｌ１発現ＩＣが占める腫瘍領域が≧１％に相当）。
・　この研究への参加には、パラフィンブロック中の代表的なホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍標本（望ましい）、又はＦＦＰＥ腫瘍標本からの１５以上の未染色の切りたての連続切片（スライド上）が必要である。この標本には、関連する病理レポートを添付する必要がある。ベースライン時に利用できるスライドが１５枚未満（ただし１０枚以上）の場合でも、メディカルモニターとの協議の上、患者は適格である可能性がある。
・　採取したばかりの標本については、切除、コア針生検、摘出、切開、パンチ、又は鉗子生検が許容される。細針吸引（組織構造を保持せず、細胞懸濁液及び／又は細胞塗抹が得られる試料として定義される）、ブラッシング、胸水からの細胞ペレット、及び洗浄液試料は許容されない。
・　脱灰された骨転移からの腫瘍組織は許容されない。
・　コア針生検の場合、できれば、単一のパラフィンブロックに埋め込まれた少なくとも３つのコアを評価のために提出する必要がある。
・　最初の保管用腫瘍組織試料がＰＤ－Ｌ１陰性である患者の場合、スクリーニング時に生検を実施して、ＰＤ－Ｌ１状態を検査する目的で新鮮な組織を提出することができる。いずれかの腫瘍組織試料で陽性の検査結果が得られれば、この適格基準が満たされるであろう。
・　ＲＥＣＩＳＴ第１．１版によって定義される測定可能な疾患
・　以前に放射線照射された病変は、放射線照射後に疾患の進行がその部位で明確に文書化されており、以前に放射線照射された病変が測定可能な疾患の唯一の部位ではない場合にのみ、測定可能な疾患と見なすことができる。
・　無作為化前１４日以内に得られた以下の臨床検査結果によって定義される適切な血液学的機能及び終末器官機能：
　顆粒球コロニー刺激因子による支持なしで、ＡＮＣ≧１５００細胞／μＬ
　リンパ球数≧５００細胞／μＬ
　輸血なしで、血小板数≧１００，０００細胞／μＬ
　ヘモグロビン≧９．０ｇ／ｄＬ
　患者は、この基準を満たすために輸血を受けることがある。
　ＩＮＲ又はａＰＴＴ≦１．５ｘ通常の上限（ｕｐｐｅｒ　ｌｉｍｉｔ　ｏｆ　ｎｏｒｍａｌ：ＵＬＮ）。
　これは、抗凝固療法を受けていない患者にのみ適用される；治療的抗凝固療法を受けている患者は、無作為化の少なくとも１週間前にＩＮＲ又はａＰＴＴが治療限界内にある必要がある。
・　ＡＳＴ、ＡＬＴ、及びアルカリホスファターゼ≦２．５ｘＵＬＮ、次の例外を伴う：
　文書化された肝臓転移を有する患者：ＡＳＴ及び／又はＡＬＴ≦５×ＵＬＮ
　文書化された肝臓又は骨転移を有する患者：アルカリホスファターゼ≦５×ＵＬＮ
　血清ビリルビン≦１．５ｘＵＬＮ
　血清ビリルビン値≦３ｘＵＬＮを有する既知のギルバート病患者を登録することができる。
　計算されたクレアチニンクリアランス（ＣｒＣｌ）≧４５ｍＬ／分、又はシスプラチンを使用している場合は、計算されたＣｒＣｌ≧６０ｍＬ／分
・　妊娠可能な女性患者及び妊娠可能なパートナーのいる男性患者については、一貫して正しく使用した場合に年間１％未満という低い失敗率をもたらす、非常に有効な避妊方法を研究治療中に使用することに同意すること。女性患者は、アテゾリズマブの最終投与後

５　ヶ月間、及びシスプラチンの最終投与後６ヶ月間、避妊の使用を継続する必要がある。この同じ時期に女性は卵子を提供しないようにしなければならない。化学療法（シスプラチン又はカルボプラチンとペメトレキセド又はゲムシタビン）で治療された男性患者は、化学療法の最終投与後６ヶ月間避妊の使用を継続する必要がある。男性は、同期間中は精子提供をやめなければならない。このような方法には、組み合わせた（エストロゲンとプロゲストーゲンを含む）ホルモン避妊法、排卵の抑制に関連するプロゲストーゲンのみのホルモン避妊法と、常に殺精子剤を含む別の追加のバリア法、子宮内避妊器具（ＩＵＤ）、子宮内ホルモン放出システム（ＩＵＳ）、両側卵管閉塞又は精管切除されたパートナー（これが全研究期間中の唯一のパートナーであることを理解した上で）、及び性的禁欲が含まれる。経口避妊薬は、試験薬との相互作用の可能性があるため、必ず他の避妊法を併用する必要がある。出産の可能性のあるパートナーがいる場合、この研究に参加している男性患者にも同じ規則が適用される。男性患者は常にコンドームを使用する必要がある。

・　閉経後（≧１２ヶ月の非治療誘発性無月経）でないか又は外科手術によって不妊である女性は、試験薬の開始前１４日以内に血清妊娠検査結果が陰性でなければならない。

【０６６１】

除外基準

以下のセクションの基準のいずれかを満たす患者は、研究登録から除外された：

【０６６２】

がん特異的除外

・　ＥＧＦＲ遺伝子又はＡＬＫ融合がん遺伝子における既知の感作変異

・　スクリーニング中のＣＴ又は磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）評価及び以前の放射線学的評価によって決定された、活動性又は未治療のＣＮＳ転移

・　手術及び／又は放射線で確定的に治療されていない脊髄圧迫、又は以前に診断及び治療された脊髄圧迫であって、無作為化前の≧２週間、疾患が臨床的に安定しているという証拠がない脊髄圧迫

・　軟膜疾患

・　制御されない腫瘍関連疼痛

鎮痛薬を必要とする患者は、研究登録時に安定したレジメンでなければならない。姑息的放射線療法を受けることができる症候性病変（例えば、骨転移又は神経インピンジメントを引き起こす転移）は、無作為化前に治療されなければならない。患者は、放射線の影響から回復されなければならない。

【０６６３】

必要とされる最低限の回復期間はない。そのさらなる成長が機能不全又は難治性疼痛を引き起こす可能性がある無症候性転移病変（脊髄圧迫に現在は関連付けられていない硬膜外転移）は、適切である場合、登録前に局所領域的療法について検討されるべきである；

・　コントロールされていない胸水、心嚢液、又は腹水があり、定期的なドレナージ処置が必要である（月に１回又はそれ以上の頻度）。

・　留置カテーテル（例えば、ＰｌｅｕｒＸ（登録商標））を有する患者は許容される。

・　コントロールされていない、又は症候性の高カルシウム血症（＞１．５ｍｍｏｌ／Ｌイオン化カルシウム又はカルシウム＞１２ｍｇ／ｄＬ又は補正血清カルシウム＞ＵＬＮ）

・　無作為化の前にデノスマブを受けている患者は、研究中にその使用を中止し、代わりにビスホスホネートに置き換える意思と資格がなければならない。

・　無作為化前の５年以内にＮＳＣＬＣ以外の悪性腫瘍、ただし、期待される治癒結果で治療され、転移又は死亡のリスクがごくわずかである場合（例えば、期待される５年ＯＳ＞９０％）（適切に治療された子宮頸部の上皮内癌、基底細胞又は扁平上皮皮膚がん、治癒目的で外科的に治療された限局性前立腺がん、治癒目的で外科的に治療された非浸潤性乳管がんなど）を除く。

【０６６４】

一般的な医学的除外

・　妊娠中、授乳中、又は研究の間に妊娠する予定の女性
・　キメラ抗体若しくはヒト化抗体又は融合タンパク質に対する重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、又は他の過敏症の病歴
・　チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたバイオ医薬品又はアテゾリズマブ製剤の成分に対する既知の過敏症
・　重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、抗リン脂質症候群に伴う血管血栓症、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、血管炎、又は糸球体腎炎を含むがこれらに限定されない自己免疫疾患の病歴。
・　甲状腺補充療法を受けている自己免疫関連甲状腺機能低下症の病歴のある患者は、この研究に適格である。インスリンレジメンで制御されたＩ型糖尿病の患者は、この研究に適格である。湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬、又は皮膚症状のみを伴う白斑の患者（つまり、乾癬性関節炎の患者は除外されるであろう）は、次の条件を満たしている場合に許可される：
　発疹は体表面積の１０％未満を覆っていなければならない
　疾患はベースラインで十分に制御されており、低効力の局所ステロイドのみを必要とする
　過去１２ヶ月以内に、ＰＵＶＡ［ソラレン＋紫外線Ａ照射］、メトトレキサート、レチノイド、生物学的製剤、経口カルシニューリン阻害剤、又は高効力又は経口のステロイドのいずれかによる治療を必要とする、基礎疾患の急性増悪なし
・　特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物誘発性間質性肺炎、特発性間質性肺炎の病歴、又はスクリーニング胸部ＣＴスキャンでの活動性間質性肺炎の証拠
・　放射線領域における放射線肺臓炎（線維症）の病歴は許容される。
・　ＨＩＶ検査陽性
全ての患者はＨＩＶ検査を受ける必要がある；ＨＩＶ陽性の患者は除外された。
・　活動性Ｂ型肝炎（慢性又は急性；スクリーニング時にＢ型肝炎表面抗原［ＨＢｓＡｇ］検査が陽性であると定義される）又はＣ型肝炎の患者
・　過去にＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）に感染した患者、又はＨＢＶ感染から回復した患者（Ｂ型肝炎コア抗体［ＨＢｃＡｂ］の存在及びＨＢｓＡｇの非存在として定義される）は適格である。これらの患者には、無作為化前にＨＢＶ　ＤＮＡ検査を実施する必要がある。
・　Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）抗体について陽性の患者は、ポリメラーゼ連鎖反応がＨＣＶ　ＲＮＡについて陰性である場合にのみ適格である。
・　活動性結核
・　無作為化前の４週間以内の重度の感染症（感染症、菌血症、又は重度の肺炎の合併症による入院が含まれるが、これらに限定されない）
・　無作為化前の３ヶ月以内のＮｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ心疾患（クラスＩＩ以上）、心筋梗塞又は脳血管障害、不安定不整脈又は不安定狭心症等の重大な心血管疾患
・　既知の冠動脈疾患、上記の基準を満たさないうっ血性心不全、又は左室駆出分画のある患者＜５０％は、必要に応じて心臓専門医と相談して、担当医師の意見で最適化された安定した医療レジメンを受けていなければならない。
・　無作為化前の２８日以内の診断以外の大手術、又は研究期間中の大手術の必要性の予測
・　以前の同種骨髄移植又は固形臓器移植
・　治験薬の使用に禁忌を示す疾患又は状態の合理的な疑いを与えるか、結果の解釈に影響を及ぼし得るか、又は患者を治療合併症に対して高リスクにする可能性がある任意の他の疾患、代謝機能障害、健康診断所見、又は臨床研究所見
・　研究手順を理解し、従い、及び／又は遵守する能力を妨げる病気又は状態の患者
【０６６５】

薬物に関する除外基準
・　研究治療開始前の３週間以内のホルモン療法を含む承認された抗がん療法による治療
・　無作為化前の２８日以内の治療目的の任意の他の治験薬による治療
・　無作為化前の２週間以内に治療用の経口又はＩＶ抗生物質を投与された。
・　予防的抗生物質（例えば、尿路感染症の予防又は慢性閉塞性肺疾患の悪化を予防するため）を投与されている患者は適格である。
・　無作為化前の４週間以内の弱毒生ワクチンの投与、又は研究中にそのような弱毒生ワクチンが必要であるとの予測
・　ＣＤ１３７アゴニスト又は免疫チェックポイント遮断療法、抗ＰＤ－１、及び抗ＰＤ－Ｌ１治療用抗体による以前の治療
・　以前に抗細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ－４）治療を受けたことがある患者は、以下の要件が満たされている場合に登録され得る：
無作為化の少なくとも６週間前に抗ＣＴＬＡ－４の最後の投与
抗ＣＴＬＡ－４による重篤な免疫関連有害作用（ＣＴＣＡＥグレード３又は４）の既往がない
・　無作為化前の４週間又は薬物の５半減期（いずれか長い方）以内の全身性免疫刺激剤（インターフェロン又はインターロイキン－２を含むがこれらに限定されない）による治療
・　がんワクチンによる事前治療は許可されている。
・　無作為化前の２週間以内の全身性コルチコステロイド又は他の全身性免疫抑制薬（コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド、及び抗腫瘍壊死因子［抗ＴＮＦ］剤を含むが、これらに限定されない）による治療
急性低用量（≦１０ｍｇ経口プレドニゾン又は同等物）の全身性免疫抑制薬を受けた患者は、研究に登録することができる。慢性閉塞性肺疾患に対するコルチコステロイド（≦１０ｍｇ経口プレドニゾン又は同等物）、起立性低血圧患者に対するミネラルコルチコイド（例えば、フルドロコルチゾン）、及び副腎皮質機能不全に対する低用量補充コルチコステロイドの使用は許可されている。

【０６６６】

化学療法に関する除外基準
・　シスプラチン、カルボプラチン、又はその他の白金含有化合物に対するアレルギー反応の既往
・　聴覚障害のある患者（シスプラチン）
・　ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ４．０基準によって定義されるグレード≧２の末梢神経障害（シスプラチン）
・　ＣｒＣｌ＜６０ｍＬ／分（シスプラチン）
・　ゲムシタビンに対する既知の過敏症
・　ゲムシタビンを開始する前の７日以内の放射線療法の履歴

【０６６７】

治療の割り当てと盲検化の方法
これは非盲検試験であった。書面によるインフォームドコンセントが得られ、適格性が確立された後（中央検査による腫瘍ＰＤ－Ｌ１状態の決定を含む）、研究施設の職員が人口統計学的特徴及びベースラインの特徴を双方向音声又はＷｅｂベースの応答システム（ＩｘＲＳ）に入力した。登録に適格な患者の場合、研究施設は患者の無作為化番号と治療の割り当てをＩｘＲＳから取得した。２つの治療群のうちの１つへの無作為化は、１：１の比率で行われた。各治療群へのバランスの取れた割り当てを確保するために、置換ブロック無作為化が適用された。無作為化は、次の基準によって層別化された：
・　性別（男性対女性）
・　ＥＣＯＧパフォーマンスステータス（０対１）
・　組織学（非扁平上皮対扁平上皮）
・　ＩＨＣによるＰＤ－Ｌ１腫瘍発現（ＴＣ１／２／３及び任意のＩＣ対ＴＣ０及びＩＣ

１／２／３）
可能であれば患者は無作為化当日に研究治療の初回投与を受けた。これが不可能な場合、初回投与は無作為化後５日以内に行われた。
【０６６８】
研究治療
非扁平上皮疾患の患者は、アテゾリズマブ単独、又はシスプラチン若しくはカルボプラチンと組み合わせたペメトレキセドのいずれかを投与された。扁平上皮疾患の患者は、アテゾリズマブ単独、又はシスプラチン若しくはカルボプラチンと組み合わせたゲムシタビンのいずれかを受けた。
【０６６９】
製剤化、包装、及び取扱い
アテゾリズマブ
アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）製剤は、使い捨ての２０ｍＬガラスバイアル中の滅菌した液体として提供される。バイアルは２０ｍＬ（１２００ｍｇ）のアテゾリズマブ溶液を送達するように設計されるが、全２０ｍＬ容量の送達を可能にするために、記載された容量より多く含有していてもよい。
【０６７０】
シスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、及びゲムシタビン
シスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、及びゲムシタビンは、市販の製剤で使用された。シスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、及びゲムシタビンの製剤、包装、及び取り扱いに関する情報については、各薬物の地域の処方情報を参照されたい。
【０６７１】
アテゾリズマブ投与
アテゾリズマブによる治療を受けるように無作為に割り付けられた患者は、訓練された職員と、潜在的に重篤な反応を管理するための適切な機器／医薬に直ちにアクセスできる監視された設定で、ＩＶ注入でｑ２１ｄによって投与される１２００ｍｇのアテゾリズマブを受けた。アテゾリズマブ注入は、表３に概説されている指示に従って投与された。

表３．アテゾリズマブの初回及びその後の注入の投与

初回注入	その後の注入
・　前投薬は認められていない。 ・　注入開始前６０分以内に患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を記録する。 ・　アテゾリズマブ（０．９％　ＮａＣｌ静脈内輸液バッグ２５０ｍＬ中に１２００ｍｇ）を６０（±１５）分かけて注入する。 ・　臨床的に必要な場合は、１５、３０、４５、及び６０分の注入中の患者のバイタル　サイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を記録する（全ての時点で±５分のウィンドウが許容される）。 ・　臨床的に必要な場合は、注入後３０（±１０）分で患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を記録する。 ・　患者は、注入後の遅延症状の可能性について知らされ、そのような症状が発生した場合は治験担当医に連絡するように指示された。	・　患者が前回の注入中に注入関連の反応を経験した場合は、治療する医師の裁量で、抗ヒスタミン薬による前投薬をサイクル２において投与することができる。 ・　注入開始前６０分以内に患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を記録する。 ・　患者が注入に関連する有害事象なしに最初の注入によく耐えた場合、２回目の注入は３０（±１０）分かけて行われ得る。 ・　反応が起こらない場合は、３０（±１０）分かけてその後の注入を続ける。 注入開始前の６０分以内にバイタルサインを記録し続ける。 臨床的に必要な場合は、注入中及び注入後にバイタルサインを記録する。 ・　患者が前回の注入中に注入関連の反応を示した場合、その後の注入は６０（±１５）分かけて行う必要がある。 臨床的に必要な場合、又は前回の注入中に患者が症状を経験した場合は、注入中の患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を記録する。 臨床的に必要な場合、又は患者が前回の注入中に症状を経験した場合は、注入の３０分後に患者のバイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）を記録する。

【０６７２】

シスプラチン又はカルボプラチンと組み合わせたペメトレキセド（Ｐｒｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）（非扁平上皮ＮＳＣＬＣ患者のみ）

各研究施設では、ペメトレキセド（非扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン）と組み合わせて４サイクル又は６サイクル投与した。化学療法導入サイクルの意図した数（４又は６サイクル）は、無作為化の前に治験責任医師によって指定された。選択された白金化学療法剤は、全てのサイクルで同じままであった（例えば、ペメトレキセドとシスプラチンで開始した患者は、この組み合わせを続けるべきであり、ペメトレキセドとカルボプラチンに切り替えるべきではなく、逆もまた同様である）。ただし、選択した白金化学療法で許容できない毒性を経験した患者については、メディカルモニターとの協議及び承認後に切り替えが検討される場合がある。

【０６７３】

患者は、ペメトレキセドについて、ステロイド、葉酸、及びビタミンＢ１２の前投薬を受けた。ステロイドの選択と前投薬のタイミングは、現地の標準治療と処方情報に従って投与することができる（表４を参照）。葉酸補充は、ペメトレキセドベースの治療を見越して地域の標準治療を満たすために、治験責任医師の裁量で全ての患者において無作為化

前に開始され、無作為化後にアテゾリズマブ群に割り当てられた患者で中止される場合がある。さらに、患者は、地域の標準治療及び処方情報に従って、白金系治療のために制吐剤及びＩＶ水分補給を受ける必要がある。

【０６７４】

表４は、ペメトレキセド＋白金系化学療法の推奨される前投薬を示し、表５は、ペメトレキセド＋白金系化学療法で使用された用量と推奨される注入時間を示している。化学療法の注入時間は、現地の標準治療に従って調整することができる。

表４．ペメトレキセドと白金系化学療法の前投薬

前投薬	用量／経路	タイミング
葉酸	３５０～１０００μｇ　ＰＯ	１日１回、サイクル１の１日目の５～７日前から開始し、ペメトレキセドの中止後３週間まで、又は地域の標準治療に従って継続する。
ビタミンＢ１２	１０００μｇ　ＩＭ	サイクル１の１日目からｑ９ｗで開始し、ペメトレキセドの中止後３週間まで、又は地域の標準治療に従って継続する。
デキサメタゾン（推奨）	４ｍｇ　ＰＯ	ペメトレキセドの各注入の前日、当日、及び翌日に１日２回、又は地域の標準治療に従う。

ＩＭ＝筋肉内；ＰＯ＝経口；ｑ９ｗ＝９週間ごと。

注：現地の慣行による予防的制吐剤。

表５．ペメトレキセドと白金系化学療法の治療レジメン

試験薬	用量／経路	導入期間（４サイクル又は６サイクル）	維持期間（ＰＤまで）
ペメトレキセド	５００ｍｇ／ｍ^2 ＩＶ	ｑ２１ｄで１日目に約１０分かけて	ｑ２１ｄで１日目におよそ１０分かけて
カルボプラチン	ＡＵＣ　６　ＩＶ	ｑ２１ｄで１日目に約３０～６０分かけて 又は ｑ２１ｄで１日目に１～２時間かけて	Ｎ／Ａ
シスプラチン	７５ｍｇ／ｍ^2	ｑ２１ｄで１日目に約３０～６０分かけて 又は ｑ２１ｄで１日目に１～２時間かけて	Ｎ／Ａ

【０６７５】

ペメトレキセドは、各２１日間サイクルの１日目に５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量でＩＶ注入によって投与され、続いてペメトレキセドの完了からおよそ３０分後にカルボプラチン又はシスプラチンが投与された。寛解導入療法（４又は６サイクル）を完了した後、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による疾患の進行を経験していない患者は、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従って疾患が進行するまで、各２１日間サイクルの１日目に投与されるペメトレキセドによる維持療法を継続する。ペメトレキセド治療に適格な全ての患者は、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）の消失半減期が短い場合、ペメトレキセド投与前の少なくとも２日間、ＮＳＡＩＤの消失半減期が長い場合は、ペメトレキセド投与前の少なくとも５日間、ペメトレキセド投与当日、及びペメトレキセド投与後少なくとも２日間、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）の服用を避ける必要があった。

【０６７６】

シスプラチン又はカルボプラチンと組み合わせたゲムシタビン（扁平上皮ＮＳＣＬＣ患者のみ）

各研究施設では、ゲムシタビン（扁平上皮ＮＳＣＬＣ）を白金系化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン）と組み合わせて４サイクル又は６サイクル投与した。化学療法導入サイクルの意図した数（４又は６サイクル）は、無作為化の前に治験責任医師によって指定された。選択された白金化学療法剤は、全てのサイクルで同じままであった（例えば、ゲムシタビンとシスプラチンで開始した患者は、この組み合わせを続けるべきであり、ゲムシタビンとカルボプラチンに切り替えるべきではなく、逆もまた同様である）。ただし、選択した白金化学療法で許容できない毒性を経験した患者については、メディカルモニターとの協議及び承認後に切り替えを検討することができる。

【０６７７】

患者は、地域の標準治療及び処方情報に従って、白金系治療のために制吐療法及びＩＶ水分補給を受けた。表６は、使用された用量と、ゲムシタビンと白金系治療の推奨される注入時間を示している。化学療法の注入時間は、現地の標準治療に従って調整されている場合がある。

表６．ゲムシタビンと白金系化学療法の治療レジメン

化学療法	用量／経路	治療（４サイクル又は６サイクル）
ゲムシタビン シスプラチン	１２５０ｍｇ／ｍ^2 ＩＶ ７５ｍｇ／ｍ^2　ＩＶ	ｑ２１ｄで１日目と８日目に３０分かけて ｑ２１ｄで１日目に１～２時間かけて
ゲムシタビン カルボプラチン	１０００ｍｇ／ｍ^2 ＩＶ ＡＵＣ　５　ＩＶ	ｑ２１ｄで１日目と８日目に３０分かけて ｑ２１ｄで１日目におよそ３０～６０分かけて

【０６７８】

ゲムシタビンは、２１日間サイクルの各１日目と８日目に１２５０ｍｇ／ｍ^2（シスプラチンとの併用）又は１０００ｍｇ／ｍ^2（カルボプラチンとの併用）を３０分かけてＩＶ注入によって投与し、１日目のみ、ゲムシタビン注入の完了後約３０分でシスプラチン又はカルボプラチンを投与した。ゲムシタビン注射液は注入前に希釈した。ゲムシタビンの再構成に推奨される希釈剤は、防腐剤を含まない０．９％塩化ナトリウム注射液であった。ゲムシタビンの投与は、現地の慣行及び処方情報に従って行われた；各施設は、肥満患者のゲムシタビン用量を決定するため、及び患者の体重が変化した場合の用量調整のために、施設内の標準治療に従った。

【０６７９】

シスプラチン投与

シスプラチンは、上記の表に従って、ペメトレキセド又はゲムシタビンの注入の完了のおよそ３０分後に、７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で１～２時間かけてＩＶ注入によって投与された。患者は、シスプラチンの投与前及び／又は投与後に、適切な制吐剤治療と適切な水分補給を受けた。

【０６８０】

カルボプラチン投与

カルボプラチンは、ペメトレキセド又はゲムシタビンの注入が完了した後、ペメトレキセドと組み合わせて投与する場合はＡＵＣ６の用量で、ゲムシタビンと組み合わせて投与する場合はＡＵＣ５の用量で、現地の診療ガイドラインに従って標準制吐剤とともにＩＶ注入によって投与された。

【０６８１】

カルボプラチンの用量は、カルバートの式（Ｃａｌｖｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．１９８９）を使用して計算された。

カルバート式

総投与量（ｍｇ）＝（目標ＡＵＣ）×（糸球体濾過率［ＧＦＲ］＋２５）

ＡＵＣベースの投与量を計算するためにＣａｌｖｅｒｔ式で使用されるＧＦＲは、１２５ｍＬ／分を超えてはならない。

このプロトコルの目的のために、ＧＦＲはＣｒＣｌと同等であると考えられる。

ＣｒＣｌは、施設のガイドラインによって、又は以下の式を使用してＣｏｃｋｃｒｏｆｔ及びＧａｕｌｔ（１９７６）の方法によって計算される。

ＣｒＣｌ＝（１４０－年齢）（ｗｔ）］／［７２×Ｓｃｒ］（ｘ０．８５、女性の場合）

上式中、ＣＲＣＬ＝ｍＬ／分単位のクレアチニンクリアランス

年齢＝患者の年齢（歳）

体重＝患者の体重（ｋｇ）

Ｓｃｒ＝血清クレアチニン（ｍｇ／ｄＬ）

異常に低い血清クレアチニンレベルを有する患者については、０．８ｍｇ／ｄＬの最小クレアチニンレベルを使用してＧＦＲを推定するか、又は１２５ｍＬ／分で推定ＧＦＲを制限した。

【０６８２】

同位体希釈質量分析法による血清クレアチニン測定値に基づいて患者のＧＦＲを推定した場合、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）は、過剰摂取による潜在的な毒性を避けるために、希望する曝露（ＡＵＣ）に対してカルボプラチンの用量を制限することを医師が検討することを推奨している。カルボプラチンのラベルに記載されているＣａｌｖｅｒｔ式に基づいて、最大用量を以下のように計算することができる：
カルボプラチンの最大用量（ｍｇ）＝目標ＡＵＣ（ｍｇ・分／ｍＬ）×（ＧＦＲ＋２５ｍＬ／分）
最大用量は、正常な腎機能を有する患者について１２５ｍＬ／分で上限を定めたＧＦＲ推定値に基づく。より高い推定ＧＦＲ値を使用すべきではない。
標的ＡＵＣ＝６の場合、最大用量は６×１５０＝９００ｍｇである。
標的ＡＵＣ＝５の場合、最大用量は５×１５０＝７５０ｍｇである。
標的ＡＵＣ＝４の場合、最大用量は４×１５０＝６００ｍｇである。

【０６８３】

併用療法

併用療法には、スクリーニングの７日前から治療中止来院までのプロトコル指定の研究治療に加えて、患者によって使用される任意の薬物療法（例えば、処方薬、市販薬、ハーブ療法又はホメオパシー療法、栄養補助食品）が含まれる。そのような薬物療法は全て治験責任医師に報告する必要がある。

【０６８４】

許可された治療法

患者が研究に参加している間、以下の治療法を継続することが許可された。

・　経口避妊薬
・　ホルモン補充療法
・　予防的又は治療的抗凝固療法（安定した用量レベルの低分子量ヘパリン又はワルファリンなど）
・　腫瘍標的病変（例えば、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従った腫瘍評価による反応について患者を評価できなくなるため、照射される病変は疾患の唯一の部位ではない）の評価を妨げないことを条件として、姑息的放射線療法（例えば、既知の骨転移の治療又は痛みの症状緩和など）。姑息的放射線療法中にアテゾリズマブを控える必要はない。
・　不活性なインフルエンザワクチン接種
・　食欲増進剤として投与されたメゲストロール
・　慢性閉塞性肺疾患に対するコルチコステロイド（≦１０ｍｇの経口プレドニゾン又は同等品）
・　ミネラルコルチコイド（例えば、フルドロコルチゾン）
・　起立性低血圧又は副腎皮質機能不全の患者に対する低用量コルチコステロイド

【０６８５】

一般に、治験責任医師は、現地の基準に従って、臨床的に必要とされる支持療法を用いて患者のケアを管理した。注入関連症状を経験した患者は、標準的な慣行に従って、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、及び／若しくはファモチジン、又は別のＨ２受容体アンタゴニストで症候的に治療された（米国以外の地域では、現地の慣行に従い同等の医薬品で代用され得る）。呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、酸素飽和度低下、又は呼吸窮迫によって明らかとなる、重篤な注入関連事象は、臨床的に示される支持療法により管理されなくてはならない。

【０６８６】

アテゾリズマブで治療した患者に対する注意療法

全身性コルチコステロイド及びＴＮＦ－α阻害剤は、アテゾリズマブによる治療の潜在的に有益な免疫学的効果を減弱させ得る。したがって、全身性コルチコステロイド又はＴＮＦ－α阻害剤が日常的に投与される状況では、抗ヒスタミン薬を含む代替薬が、担当医師によって最初に検討された。代替案が実行可能でない場合、造影剤を用いたＣＴスキャンが禁忌である患者（すなわち、造影剤アレルギー又は腎クリアランス障害のある患者）

の場合を除いて、全身性コルチコステロイド及びＴＮＦ－α阻害剤が、担当医師の裁量で投与された。

【０６８７】

アテゾリズマブ療法に関連する場合、特定の有害事象の治療には、担当医師の裁量に注意しつつ、全身性コルチコステロイドが推奨された。

【０６８８】

禁止される治療法

がんの治療を目的とした任意の併用療法は、保健当局が承認したものであれ又は実験的なものであれ、抗がん剤に応じて、研究治療開始前の様々な期間、及び研究治療中は病勢進行が確認され患者が研究治療を中断するまで禁止されている。これには、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法、承認されていない実験的薬剤、又はハーブ療法が含まれるが、これらに限定されない（特に断りのない限り）。

【０６８９】

特に断りのない限り、以下の薬物は研究中禁止された：

・　デノスマブ；登録前にデノスマブを受けている患者は、研究中に代わりにビスホスホネートを受ける意思及び資格がなければならない。

・　無作為化前の４週間以内、治療中、又は最後のアテゾリズマブ投与後５か月以内の任意の弱毒生ワクチン（例えば、ＦＬＵＭＩＳＴ（登録商標））（アテゾリズマブに無作為化された患者の場合）。

・　造影剤を用いたＣＴスキャンが禁忌である患者（造影剤アレルギー又は腎クリアランス障害のある患者）に対する前投薬としてのステロイドの使用；そのような患者では、胸部の非造影ＣＴと、腹部及び骨盤の非造影ＣＴ又はＭＲＩスキャンを実施する必要がある。

【０６９０】

ハーブ療法の併用は、それらの薬物動態、安全性プロファイル、及び潜在的薬物－薬物相互作用が一般的に不明であるため、推奨されなかった。ただし、研究における患者への使用は、研究治療との既知の相互作用がなければ、治験責任医師の裁量で許可された。上記のように、がんの治療を目的としたハーブ療法は禁止された。

【０６９１】

腫瘍組織試料

中央検査室は、中央検査室又は治験依頼者での研究関連検査のための組織試料の試料収集を調整した。取扱説明書と供給キットは、全ての中央検査室評価に提供された。

【０６９２】

スクリーニングのための保管用及び新たに収集された腫瘍組織試料

無作為化の前に、患者が適格基準を満たしていることを確認するために、ＰＤ－Ｌ１状態の決定のために、パラフィンブロック（推奨）又は１５（又はそれ以上）の新たに切断された連続非染色切片（スライド上）の代表的な腫瘍標本が、関連する病理学レポートと共に提出された。ベースライン時に利用できるスライドが１５枚未満（ただし１０枚以上）であった場合でも、メディカルモニターとの協議の上、患者は適格であった可能性がある。さらに、ＳＰ２６３　ＩＨＣアッセイによって定義されたＰＤ－Ｌ１の発現を評価した。探索的バイオマーカー（ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、変異負荷、及び免疫又はＮＳＣＬＣ生物学に関連するその他のバイオマーカー（抽出されたＤＮＡ及び／又はＲＮＡでＮＧＳによって特定されたＴ細胞バイオマーカー又は非遺伝性バイオマーカーなど）を含むがこれらに限定されない）も評価され得る。非扁平上皮ＮＳＣＬＣ患者については、ＥＧＦＲ及び／又はＡＬＫの状態が不明である場合、これらは現地又は中央検査室で評価されている可能性がある。ＥＧＦＲ及び／又はＡＬＫの中央検査には、追加の組織が必要であった。

【０６９３】

腫瘍組織は、腫瘍の総含有量及び生存腫瘍含有量に基づいて良質である必要がある（提出された標本の品質が腫瘍のＰＤ－Ｌ１状態を判断するのに不十分な場合は、施設に通知

された）。
【０６９４】
入手可能な場合は、保管用腫瘍標本が提出されている必要がある。保管用標本が利用できない場合でも、患者が治療前の生検又は腫瘍の切除に同意し、それを受ける意思があると仮定すると、患者は適格である可能性がある。
【０６９５】
新たに収集された生検標本の場合、針のゲージや回収方法に関係なく、細胞状況と組織構造を維持する生存腫瘍細胞が最低５０個ある場合、許容される試料には以下に概説するものが含まれた：
・　深部腫瘍組織のコア針生検試料コレクション；単一のパラフィンブロックに埋め込まれた少なくとも３つのコアを評価のために提出する必要がある
・　皮膚、皮下、又は粘膜病変に対する切除、切開、パンチ、又は鉗子による生検試料の収集
・　腫瘍組織の切除
【０６９６】
穿刺吸引（組織構造を保持せず、細胞懸濁液及び／又は細胞塗抹が得られる試料として定義される）、ブラッシング、胸水からの細胞ペレット、及び洗浄試料は許容されなかった。
【０６９７】
脱灰された骨転移からの腫瘍組織は許容されなかった。
【０６９８】
保管用試料の場合、登録された全ての患者の残りの腫瘍組織ブロックは、リクエストに応じて、又は研究データベースの最終閉鎖から１８か月後のいずれか早い方で、施設に返却された。研究への登録に不適格とみなされた患者からの組織試料は、適格性の決定後６週間以内に返却された。
【０６９９】
放射線学的進行時の腫瘍試料
全ての治療群の患者は、放射線学的疾患進行時に（放射線学的進行から４０日以内、又は次の抗がん治療の開始前のいずれか早い方）、臨床的に実行可能でない場合を除き、腫瘍試料を採取するために必須の腫瘍生検を受けた。
【０７００】
許容される試料には、以下に概説するものが含まれる：
・　深部腫瘍組織のコア針生検試料コレクション；単一のパラフィンブロックに埋め込まれた少なくとも３つのコアを評価のために提出する必要がある
・　切除、切開、パンチ、又は鉗子による生検
・　腫瘍組織の切除
【０７０１】
腫瘍組織試料中の免疫関連、腫瘍タイプ関連、及びその他の探索的バイオマーカー（抽出されたＤＮＡ及び／又はＲＮＡに対するＮＧＳによって同定されたＴ細胞バイオマーカー及び非遺伝性バイオマーカーを含むがこれらに限定されない）の状態が評価されている場合がある。ＮＧＳはＦｏｕｎｄａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　によって実施されていてもよい。Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅによって実施された場合、治験責任医師は疾患進行時に収集された試料からＮＧＳレポート（これはＦｏｕｎｄａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅから直接要求に応じて入手できる）の形式で結果を取得している場合がある。治験責任医師は、患者が別の方法を選択しない限り、患者と結果を共有し、話し合った可能性がある。Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ　ＭｅｄｉｃｉｎｅのＮＧＳアッセイは、ＦＤＡの許可又は承認を受けておらず；これらの治験の結果は、将来の治療決定の指針として使用されなかった。
【０７０２】
他の時点での腫瘍試料

患者が医学的に指示された手順（気管支鏡検査、食道胃十二指腸鏡検査、結腸内視鏡検査など）を受けた場合、研究の過程で腫瘍組織が得られる可能性がある場合はいつでも、残りの試料又は医学的診断に必要のない試料の一部（残りの腫瘍組織）を探索的分析のために取得することができる。

【０７０３】

ＲＣＲの任意の同意に署名し、研究参加の過程（治療中及び生存追跡中）の様々な時点で実施された手順からの追加の組織試料を有する患者は、これらの任意の新鮮な生検試料も中央検査のために提出するように要求された（必須ではない）。臨床事象（例えば、臨床反応）の時点で収集された腫瘍組織試料が優先された。個々の患者から複数回得られた組織試料は、ＰＤ－Ｌ１発現のダイナミクスと介入する抗がん治療との関係の理解の向上に貢献した。

【０７０４】

抗治療抗体検査

アテゾリズマブによる治療は、免疫応答を誘発し得る。アテゾリズマブに対する潜在的な免疫応答の兆候を示す患者は、綿密に監視された。アテゾリズマブによる治療前、治療中、治療後の複数の時点でＡＴＡを検出するために、検証済みのスクリーニング及び確認アッセイが採用された。免疫原性評価では、リスクベースの免疫原性戦略（Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ ａｎｄ Ｗｏｒｏｂｅｃ ２００４；Ｋｏｒｅｎ ｅｔ ａｌ．２００８）を利用して、臨床開発プログラムを支援するアテゾリズマブに対するＡＴＡ応答を特徴付けるであろう。この階層化された戦略には、検出されたＡＴＡ応答が関連する臨床エンドポイントと相関するかどうかの評価が含まれていた。ＡＴＡ特性評価アッセイの実施は、安全性プロファイルと臨床免疫原性データに依存していた。

【０７０５】

評価のタイミング

スクリーニング試験と評価は、サイクル１の１日目の前の８日以内に実施された。インフォームドコンセントを取得する前、及びサイクル１の１日目の前の２８日以内に実施された標準治療の試験又は検査の結果が使用された可能性があり；このような試験は、スクリーニングのために繰り返す必要はなかった。

【０７０６】

治療中の評価

特に明記しない限り、全ての治療来院は予定日から３日以内に行われた。
時間枠が指定されていない限り、全ての評価は指定された来院日に実施された。特に明記しない限り、各サイクルの研究治療投与の日（１日目）に予定された評価は、研究治療注入の前に実施された。

【０７０７】

休日、週末、又はその他のイベントのために予定された投薬及び研究評価が妨げられた場合、投薬は次の最も早い日に延期され、その後の投薬及び来院は２１日間のスケジュールで継続されることができた。治療が３日未満にわたって延期された場合、患者は元のスケジュールを再開することができた。

【０７０８】

白金製剤と組み合わせたペメトレキセド又はゲムシタビンの４～６サイクルの完了後（対照群の患者）、又は５サイクル後（アテゾリズマブ群の患者）は、休暇／休日を考慮して、３サイクルのうちの１サイクルが１週間遅れている可能性がある（１サイクルの２１日間ではなく２８日間）。遅延の後、次のサイクルは前回の用量投与から２１日後に投与された。２回連続の２８日間のサイクルは許可されなかった。

【０７０９】

腫瘍の評価は、サイクル１の第１日目以降は６週間（±７日）毎に４８週間、第４８週目の腫瘍の評価終了後、その後は９週間（±７日）毎に、治療の遅れにかかわらず、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版（又はＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行後にアテゾリズマブ治療を継続した、アテゾリズマブ治療患者の臨床的利益の喪失）による放射線学

的疾患進行、同意の撤回、死亡、又は治験依頼者による研究終了のいずれかが最初に起こるまで行われた。ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行以外の理由（例えば、毒性、症状の悪化）で治療を中断した患者は、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行（又はＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従って放射線学的疾患進行後にアテゾリズマブ治療を継続した、アテゾリズマブ治療患者の臨床的利益の喪失）、同意の撤回、死亡、又は治験依頼者による研究終了のいずれかが最初に起こるまで、予定された腫瘍評価を継続した。ＲＥＣＩＳＴ第１．１版による放射線学的疾患進行がない場合、患者が新しい抗がん療法を開始するかどうかに関係なく、腫瘍の評価は継続された。

【０７１０】

以下の評価は、各サイクルの１日目の≦９６時間前に実施された。

・　ＥＣＯＧパフォーマンスステータス
・　限定的な身体検査
・　現地の臨床検査

【０７１１】

サイクル１、１日目の≦９６時間前に実施されたスクリーニング評価は、サイクル１、１日目に繰り返す必要はなかった。８日目のゲムシタビン注入の前に、現地の血液検査も実施する必要がある。

【０７１２】

治療中止来院時の評価

研究治療を中止した患者は、研究治療の最後の投与後３０日以内に治療中止の来院のために診療所に戻った。反応評価がＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従った放射線学的疾患進行（又は、アテゾリズマブで治療を受けた患者において、ＲＥＣＩＳＴ第１．１版に従った放射線学的疾患進行後もアテゾリズマブで治療を継続していた患者の臨床的利益の喪失）を示したときの来院を、治療中止の来院として使用した。

【０７１３】

研究治療を中止した患者は、研究中止として定義された、死亡、追跡の喪失、又は同意の撤回まで、進行及び／又は生存の追跡調査訪問スケジュールに従って追跡された。

【０７１４】

安全性の評価

安全計画

この研究に参加する患者の安全を確保するための措置が講じられ、これには、厳格な包含基準と除外基準の使用、及び綿密な監視（以下に示される）が含まれる。

【０７１５】

アテゾリズマブの投与は、訓練された職員と、潜在的な重篤な反応を管理するための適切な機器／医薬に直ちにアクセスできる、監視された設定で行われた。全ての重篤な有害事象及び特に関心のある有害事象は、研究中、及び研究治療の最終投与後最大９０日まで又は研究治療の最終投与後の新しい全身性抗がん療法の開始のいずれか早い方まで記録された。その他の全ての有害事象は、研究中、及び研究治療の最終投与後最大３０日まで又は研究治療の最終投与後の新しい全身性抗がん療法の開始までのいずれか早い方まで記録された。

【０７１６】

有害事象の報告期間後も、全ての死亡が報告され続けた。さらに、治験責任医師が、研究治療への以前の曝露に関連すると考えられる重篤な有害事象又は特に関心のある有害事象に気付いた場合、治験依頼者に通知された。

【０７１７】

用量の変更

用量変更に関する一般的な注意事項

用量の変更又は遅延の理由、取られた支援措置、及び結果は、患者のカルテに記録され、ｅＣＲＦに記録された。有害事象の重症度は、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ４．０評価システムに従って評価された。

・　ベースラインですでに明らかな随伴状態については、治験責任医師が適切であると判断した場合、毒性グレードの対応するシフトに従って用量変更が適用された。例えば、患者がベースラインでグレード１の無力症を有し、研究治療中にグレード２に増加した場合、これは１グレードのシフトと見なされ、用量変更の目的ではグレード１の毒性として扱われた。
・　重症度の異なるいくつかの毒性が同時に発生した場合、用量の変更は、観察された最高のグレードに従って行われた。
・　治験責任医師の意見では、毒性が化学療法の１つの成分のみによるものであると考えられた場合、他の化学療法成分の用量を変更する必要はなく、禁忌がなければ他の化学療法成分が投与された。
・　治験責任医師は、患者のコンプライアンスと支持療法へのアクセスを最大化することを目標に、毒性の重症度と患者のリスク対ベネフィットの評価に応じて、以下に説明する用量変更ガイドラインを変更又は促進する際に裁量を使用することが許可された。

【０７１８】

アテゾリズマブの用量変更、治療の遅延、又は治療の中止及び特定の有害事象の管理

この研究では、アテゾリズマブの用量の低減はなかった。患者は、投与の差し控えが必要な有害事象を経験した場合、最後の投与から最大１０５日間、アテゾリズマブによる研究治療を一時的に中断することができた。有害事象のために最後の投与から＞１０５日間アテゾリズマブが差し控えられた場合、患者はアテゾリズマブ治療を中止し、安全性及び有効性が追跡された。例外としてはメディカルモニターの承認を必要とした。

【０７１９】

患者が有害事象の治療に使用するステロイドを漸減された場合、アテゾリズマブは、ステロイドが中止されるか、プレドニゾンの用量（又は同等の用量）を≦１０ｍｇ／日に減量されるまで、最後の用量からさらに＞１０５日間差し控えられた可能性がある。中断の許容され得る長さは、治験責任医師と医療モニターとの間の合意に依存した。

【０７２０】

手術などの毒性以外の理由による投与の中断は、医療モニターの承認を得て許可された。中断の許容され得る長さは、治験責任医師と医療モニターとの間の合意に依存した。

【０７２１】

ペメトレキセドの用量変更、治療の遅延、又は治療の中止及び特定の有害事象の管理

用量変更のガイドラインは、ペメトレキセドを単剤として、又はシスプラチン若しくはカルボプラチンと組み合わせて使用する場合に適用された。ペメトレキセドによる治療は、患者が２回の用量減量後に血液学的若しくは非血液学的グレード３若しくは４の毒性を経験した場合、又は毒性のために治療が６３日間以上遅れた場合に中止された。

【０７２２】

各サイクルの開始時に、ＡＮＣが≧１５００／μＬ、血小板数が≧１００，０００／μＬである必要がある。回復のための十分な時間を確保するために、治療は最大６３日間延期された。成長因子は、米国臨床腫瘍学会（ＡＳＣＯ）及び全米総合がん情報ネットワーク（ＮＣＣＮ）のガイドライン（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．２００６）に従って使用することができた。回復後、次のサイクルの開始時の用量調整は、前のサイクルからの血小板及び好中球の最低（最下点）値に基づいて行われた（表７を参照）。ＡＮＣ及び血小板の両方について用量調整が必要な場合、患者はより低い用量を投与された。

表７．血液学的毒性に対するペメトレキセドの用量変更

毒性	ペメトレキセドの用量
ＡＮＣ＜５００／μＬ及び血小板≧５０，０００／μＬ	前回の用量の７５％
ＡＮＣにかかわらず、血小板＜５０，０００／μＬ	前回の用量の７５％
ＡＮＣにかかわらず、グレード≧２の出血を伴う血小板＜５０，０００／μＬ	前回の用量の５０％

【０７２３】

各サイクルの開始時に、ＣｒＣｌは≧４５ｍＬ／分である必要がある。登録及び投薬量の決定のために、ＣｒＣｌは元の体重ベースのＣｏｃｋｃｒｏｆｔ及びＧａｕｌｔ式（１９７６）を使用して推定されるか、適切な放射性標識法（５１－ＣｒＥＤＴＡ又はＴｃ９９ｍ－ＤＴＰＡ）を使用して測定され、ＧＦＲが決定された。ベースラインで使用されたＣｒＣｌ評価の方法は、研究を通して使用された。

【０７２４】

患者が非血液学的毒性を発症した場合（表８を参照）、ペメトレキセドは、患者のベースライン（又はベースラインで患者にその毒性がなかった場合はグレード≦１）と同等又はそれ以下に回復するまで、最大６３日間差し控えられた。治療は、表８のガイドラインに従って再開する必要がある。グレード３又は４の神経毒性の場合、改善された時点でペメトレキセドを前回の用量の５０％で再開するか、直ちに中止する（治験責任医師の臨床的判断に基づく）必要がある。

表８．非血液学的毒性に対するペメトレキセドの用量変更

毒性	ペメトレキセドの用量
入院を必要とする下痢（グレードに関係なく）、又は適切な下痢止め薬で発生するグレード３若しくは４の下痢。	前回の用量の７５％
神経毒性グレード２	前回の用量の７５％
神経毒性グレード３又は４	前回の用量の５０％又は永久中止
その他のグレード３又は４の毒性	前回の用量の７５％

【０７２５】

ゲムシタビンの用量変更、治療の遅延、又は治療の中止及び特定の有害事象の管理

ゲムシタビンの用量変更ガイドラインを以下に示す。ゲムシタビンによる治療は、患者が２回の用量減量後に血液学的若しくは非血液学的グレード３若しくは４の毒性を経験した場合、又は毒性のために治療が６３日間を超えて遅延した場合に中止された。

【０７２６】

血液学的毒性に対するゲムシタビンの用量変更は、治療の１日目と８日目に採取した顆粒球と血小板の数に基づいていた（表９及び表１０）。ゲムシタビンを投与されている患者は、各投与の前に、白血球百分率及び血小板数を含め、全血球数で監視された。回復のための十分な時間を確保するために、治療は最大６３日間延期された。成長因子は、米国臨床腫瘍学会（ＡＳＣＯ）及び全米総合がん情報ネットワーク（ＮＣＣＮ）のガイドライン（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．２００６）に従って使用された。回復後、次のサイクルの開始時の用量調整は、前のサイクルからの血小板及び好中球の最低（最下点）値に基づいて行われた。

【０７２７】

ＡＮＣ及び血小板の両方について用量調整が必要な場合、患者はより低い用量を投与されることになった。

表９．１日目の血液学的毒性に対するゲムシタビンの用量変更又は治療の遅延

絶対顆粒球数（ｘ１０^{6}Ｌ）		血小板数（ｘ１０^{6}Ｌ）	ゲムシタビン全用量のうちの％
≧１５００	及び	≧１００，０００	１００％
＜１５００	又は	＜１００，０００	保留

表１０．８日目の血液学的毒性に対するゲムシタビンの用量変更又は治療の遅延

絶対顆粒球数（ｘ１０^{6}Ｌ）		血小板数（ｘ１０^{6}Ｌ）	ゲムシタビン全用量のうちの％
≧１０００／μＬ	及び	≧１００，０００／μＬ	１００％
５００－９９９／μＬ	又は	５０，０００－９９，９９９／μＬ	７５％
＜５００／μＬ	又は	＜５０，０００／μＬ	保留

【０７２８】

治験責任医師は、骨髄抑制、感染症、発熱性好中球減少症の早期且つ明白な兆候に注意し、これらの合併症を迅速かつ適切に管理できるよう努めた。患者はこれらの徴候を認識し、できるだけ早い機会に医療処置を求めるように促された。

【０７２９】

血液学的毒性のために化学療法が差し控えられた場合、総血球数（白血球分画を含む）は、概説された治療の下限に達するまで、毎週取得された。その後、治療が再開された。

【０７３０】

貧血については、用量減量は推奨されなかった。患者は、治療する医師の施設のガイドラインに従って支援された。

【０７３１】

シスプラチンの用量変更、治療の遅延、又は治療の中止及び特定の有害事象の管理

シスプラチンの用量変更ガイドラインを以下に示す。

【０７３２】

シスプラチンによる治療は、患者が２回の用量減量後に血液学的若しくは非血液学的グレード３若しくは４の毒性を経験した場合、又は毒性のために治療が６３日間を超えて遅延した場合に中止された。

【０７３３】

各サイクルの開始時に、ＡＮＣが≧１５００／μＬ、血小板数が≧１００，０００／μＬである必要がある。回復のための十分な時間を確保するために、治療は最大６３日間延期された。成長因子は、米国臨床腫瘍学会（ＡＳＣＯ）及び全米総合がん情報ネットワーク（ＮＣＣＮ）のガイドライン（（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．２００６；ＮＣＣＮ　２０１４）に従って使用された。回復後、次のサイクルの開始時の用量調整は、前のサイクルからの血小板及び好中球の最低値に基づいて行われた（表１１を参照）。

【０７３４】

ＡＮＣ及び血小板の両方について用量調整が必要であった場合、患者はより低い用量を投与されることになった。

表１１．血液学的毒性に対するシスプラチンの用量変更

毒性	シスプラチンの用量
ＡＮＣ＜５００／μＬ及び血小板≧５０，０００／μＬ	前回の用量の７５％
ＡＮＣにかかわらず、血小板＜５０，０００／Ｌ	前回の用量の７５％
ＡＮＣにかかわらず、グレード≧２の出血を伴う血小板＜５０，０００／μＬ	前回の用量の５０％
ＡＮＣ＜１０００／μＬ及び≧３８．５℃の発熱	前回の用量の７５％

【０７３５】

治験責任医師は、骨髄抑制、感染症、発熱性好中球減少症の早期且つ明白な兆候に注意し、これらの合併症を迅速かつ適切に管理できるよう努めた。患者はこれらの徴候を認識し、できるだけ早い機会に医師の診察を受けるように勧められた。

【０７３６】

血液学的毒性のために化学療法が差し控えられた場合、全血球数（白血球分画を含む）は、概説したように、計数が治療の下限に達するまで毎週取得された。その後、治療が再開された。貧血に対する用量減量は推奨されなかった。患者は施設のガイドラインに従って支援された。

【０７３７】

患者が非血液学的毒性を発症した場合（表１２を参照）、シスプラチンは、患者のベースライン（又はベースラインで患者にその毒性がなかった場合はグレード≦１）以下に回復するまで、最大６３日間差し控えられた。治療は、表１２のガイドラインに従って再開された。下痢は適切な下痢止め薬でコントロールされた。吐き気及び／又は嘔吐は、適切な制吐剤でコントロールされた。

表１２．非血液学的毒性（神経毒性を除く）に対するシスプラチンの用量変更

毒性	シスプラチンの用量
入院を必要とする下痢（グレードに関係なく）、又は適切な下痢止め薬で発生するグレード３若しくは４の下痢	前回の用量の７５％
制吐剤の使用にもかかわらず、グレード３又は４の吐き気／嘔吐	前回の用量の７５％
その他のグレード３又は４の毒性	前回の用量の７５％

【０７３８】

ＣｒＣｌは、シスプラチンのサイクルの開始前に≧６０ｍＬ／分でなければならない。サイクル間でＣｒＣｌが減少したが、次のサイクルの時点でＣｒＣｌがまだ≧６０ｍＬ／分であった場合、治験責任医師は、シスプラチンの継続、用量減量、又はサイクルの遅延に関する臨床的判断を使用した。最後のシスプラチン投与から６３日間以内に患者のＣｒＣｌ値が≧６０ｍＬ／分に戻らなかった場合、患者はシスプラチンを中止された。

【０７３９】

神経毒性が発生した場合のシスプラチンの推奨用量調整は、表１３に記載されている。グレード３又は４の神経毒性の場合、改善された時点でシスプラチンは前回の用量の５０％で再開されたか、又は直ちに中止された（治験責任医師の臨床的判断に基づく）。

表１３．関連する神経毒性に対するシスプラチンの用量変更又は治療中止

毒性	シスプラチンの用量
グレード１の神経毒性	前回の用量の１００％
グレード２の神経毒性	前回の用量の７５％
グレード３又は４の神経毒性	前回の用量の５０％又は永久中止

【０７４０】

カルボプラチンの用量変更、治療の遅延、又は治療の中止及び特定の有害事象の管理

カルボプラチンの用量変更ガイドラインを以下に示す。

【０７４１】

カルボプラチンによる治療は、患者が２回の用量減量後に血液学的若しくは非血液学的グレード３若しくは４の毒性を経験した場合、又は毒性のために治療が６３日間を超えて遅延した場合に中止された。

【０７４２】

各サイクルの開始時に、ＡＮＣが≧１５００／μＬ、血小板数が≧１００，０００／μＬである必要がある。回復のための十分な時間を確保するために、治療は最大６３日間延期された。成長因子は、米国臨床腫瘍学会（ＡＳＣＯ）及びＮＣＣＮガイドライン（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．２００６；ＮＣＣＮ　２０１２）に従って使用された。回復後、次のサイクルの開始時の用量調整は、前のサイクルからの血小板及び好中球の最低値に基づいて行われた（表１４を参照）。

【０７４３】

ＡＮＣ及び血小板の両方について用量調整が必要であった場合、患者はより低い用量を投与されることになった。

表１４．血液学的毒性に対するカルボプラチンの用量変更

毒性	シスプラチンの用量
ＡＮＣ＜５００／μＬ及び血小板≧５０，０００／μＬ	前回の用量の７５％
ＡＮＣにかかわらず、血小板＜５０，０００／μＬ	前回の用量の７５％
ＡＮＣにかかわらず、グレード≧２の出血を伴う血小板＜５０，０００／μＬ	前回の用量の５０％
ＡＮＣ＜１０００／μＬ及び≧３８．５℃の発熱	前回の用量の７５％

【０７４４】

治験責任医師は、骨髄抑制、感染症、発熱性好中球減少症の早期且つ明白な兆候に注意し、これらの合併症を迅速かつ適切に管理できるよう努めた。患者はこれらの徴候を認識し、できるだけ早い機会に医療処置を求めるように促された。

【０７４５】

血液学的毒性のために化学療法が差し控えられた場合、全血球数（白血球分画を含む）は、概説したように、計数が治療の下限に達するまで毎週取得された。その後、治療を再開することができる。

【０７４６】

貧血に対する用量減量は推奨されなかった。患者は、担当医師の施設のガイドラインに従って支援された。

【０７４７】

非血液学的毒性（表１５を参照）の場合、治療は、患者のベースライン値（又は患者が

ベースラインでその毒性を有していなかった場合はグレード≦１）以下に回復するまで最大６３日間遅延された。次のサイクルの開始時の用量減量は、前のサイクルで投与された用量からの非血液学的毒性に基づいて行われた。表１５は、非血液学的毒性に対する用量変更を提供する。

表１５．非血液学的毒性に対するカルボプラチンの用量変更又は治療中止

毒性		前回の用量の％として調整されたカルボプラチン用量[a]
下痢	グレード３又は４[b]	７５％
吐き気／嘔吐	グレード３又は４[c]	７５％
神経毒性	グレード２	７５％
	グレード３又は４	５０％又は永久中止
トランスアミナーゼ上昇	グレード３	７５％
	グレード４	中止
その他	グレード３又は４	７５％

ＡＵＣ＝濃度曲線下面積。
ａ：治験責任医師が適切であると判断した場合、カルボプラチンの用量を前回のＡＵＣの指定されたパーセンテージに調整する。
ｂ：適切な下痢止め薬で発生するグレード３又は４の下痢、又は入院を必要とする任意のグレードの下痢。
ｃ：制吐剤の使用にもかかわらず。

【０７４８】

下痢は適切な下痢止め薬でコントロールされた。吐き気及び／又は嘔吐は、適切な制吐剤でコントロールされるべきである。グレード３又は４の神経毒性の場合、改善された時点でカルボプラチンは前回の用量の５０％で再開されたか、又は直ちに中止された（治験責任医師の臨床的判断に基づく）。

【０７４９】

有害事象

臨床試験の実施（Ｇｏｏｄ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ）のためのＩＣＨガイドラインによれば、有害事象は、原因の属性にかかわらず、医薬品を投与された臨床試験対象における何らかの不都合な医学的事象である。したがって、有害事象は以下のいずれかであり得る：

・　医薬品に関連すると考えられるか否かにかかわらず、医薬品の使用に一時的に関連するあらゆる好ましくない意図しない徴候（異常な検査所見を含む）、症候又は疾患
・　新規疾患又は既存疾患の増悪（既知の症状の特徴、頻度、又は重症度の悪化）
・　ベースラインに存在しない間欠的な医学的症状（例えば、頭痛）の再発
・　症候に関連した、又は研究治療若しくは併用治療の変更、又は試験薬の中止をもたらす、臨床検査値又はその他の臨床検査（心電図、Ｘ線など）の悪化
・　プロトコルで義務付けられている介入に関連する有害事象、割り当て前に発生したものを含む

【０７５０】

重篤な有害事象（治験依頼者に直ちに報告）

重篤な有害事象は、以下の基準のいずれかを満たす任意の有害事象である：

・　致命的である（すなわち、有害事象が実際に死を引き起こすか、又は死に至る）
・　生命を脅かす（すなわち、有害事象は、治験責任医師の観点から患者を死亡の即時リスクにさらす）。これには、より重度の形態で発生したか、又は継続された場合、死を引き起こした可能性がある有害事象は含まれない。
・　入院患者の入院を必要とするか、又は延長する

・　持続的又は有意な障害／無能力をもたらす（すなわち、有害事象は、正常な生活機能を遂行する患者の能力の実質的な破壊をもたらす）
・　試験薬に曝露された母親から生まれた新生児／乳児における先天異常／出生時欠損である。
・　治験責任医師の判断において重大な医学的事象である（例えば、患者を危険にさらす可能性があり、又は上に列挙した結果のうちの１つを防ぐために医学的／外科的介入を必要とする可能性がある）
【０７５１】
「重症」及び「重篤」という用語は、同義語ではない。重症度とは、有害事象の強度（例えば、軽度、中等度、若しくは重度と評価されるか、又はＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ基準に従って評価される）を指し、事象自体は、比較的軽微な医学的重要性を持つ場合がある（さらなる所見のない重度の頭痛など）。
【０７５２】
重症度及び重篤度は、ｅＣＲＦに記録された有害事象ごとに個別に評価する必要がある。
【０７５３】
重大な有害事象は、治験責任医師が直ちに治験依頼者に報告する必要がある（すなわち、事象を知ってから２４時間以内）。
【０７５４】
特に関心のある有害事象（治験依頼者に直ちに報告する義務がある）
特に関心のある有害事象は、治験責任医師が直ちに治験依頼者に報告する必要があった（すなわち、事象を知ってから２４時間以内）。この研究にとって特に関心のある有害事象には以下が含まれる：
・　以下は、治療に起因する自己免疫状態を確認したものである：
肺臓炎
低酸素症又は呼吸困難グレード≧３
大腸炎
内分泌障害：真性糖尿病、膵炎、又は副腎不全
血管炎
肝炎
高トランスアミナーゼ血症：グレード≧２（ＡＳＴ又はＡＬＴ＞３×ＵＬＮ且つビリルビン＞２×ＵＬＮ）又は
ＡＳＴ／ＡＬＴ＞１０×ＵＬＮ
ＡＳＴ／ＡＬＴ＞１０×ＵＬＮ
全身性エリテマトーデス
ギラン・バレー症候群
皮膚反応：白斑、類天疱瘡
・　過敏症、サイトカイン放出、インフルエンザ様疾患、全身性炎症反応系、又は注入反応症候群を示唆する事象
・　Ｈｙの法則によって定義される、ビリルビン上昇又は臨床的黄疸のいずれかと組み合わせたＡＬＴ又はＡＳＴ上昇を含む潜在的な薬物誘発性肝損傷の症例
・　以下に定義されるように、試験薬による感染性病原体の伝播の疑い：
【０７５５】
病原性又は非病原性のあらゆる生物、ウイルス、又は感染性粒子（例えば、伝播性海綿状脳症を伝播するプリオンタンパク質）は、感染因子と見なされる。感染性病原体の伝播は、医薬品に曝露された患者における感染を示す臨床症状又は検査所見から疑われ得る。この用語は、試験薬の汚染が疑われる場合にのみ適用される。
【０７５６】
結果
人口統計

以下の表１６～２０は、この研究で分析された患者の人口統計学的分布を要約している。以下の表１６～２０、及び本実施例全体で使用されるように、「ＴＣ３」という用語は、治療前に対象から単離された腫瘍試料中の腫瘍細胞の５０％以上においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する患者を意味し；「ＩＣ３」という用語は、腫瘍試料の１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する患者を意味し；「ＷＴ」という用語は、ＥＧＦＲ又はＡＬＫゲノム腫瘍異常を有しない患者を意味する。さらに、「ＴＣ２／３」という用語は、治療前に対象から単離された腫瘍試料中の腫瘍細胞の５％以上においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する患者を意味し；「ＩＣ２／３」という用語は、腫瘍試料の５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する患者を意味する。「ＴＣ１／２／３」という用語は、治療前に対象から単離された腫瘍試料中の腫瘍細胞の１％以上においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する患者を意味し；「ＩＣ１／２／３」という用語は、腫瘍試料の１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する患者を意味する。この研究に登録された患者のＰＤ－Ｌ１発現パターンの分布を図４に示す。

表１６．腫瘍浸潤免疫細胞（ＩＣ）ＩＨＣ診断基準

ＰＤ－Ｌ１診断評価	ＩＣスコア
任意の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の欠如 又は 腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の１％未満を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ０
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の１％以上～５％未満を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ１
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の５％以上～１０％未満を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ２
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の１０％以上を占める腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＩＣ３

表１７．腫瘍細胞（ＴＣ）ＩＨＣ診断基準

ＰＤ－Ｌ１診断評価	ＴＣスコア
任意の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の欠如 又は 腫瘍細胞の１％未満における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ０
腫瘍細胞の１％以上～５％未満における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ１
腫瘍細胞の５％以上～５０％未満における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ２
腫瘍細胞の５０％以上における任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色の存在	ＴＣ３

表１８．患者の人口統計

	TC1/2/3 又は IC1/2/3-WT		TC3 又は IC3-WT	
特徴	Atezo n=277	Chemo n=277	Atezo n=107	Chemo n=98
年齢、歳				
中央値	64	65	63	65.5
範囲	30-81	30-87	33-79	33-87
年齢群、n(%)				
<65 歳	143 (51.6)	134 (48.4)	59 (55.1)	43 (43.9)
65-74 歳	106 (38.3)	117 (42.2)	33 (30.8)	47 (48.0)
75-84 歳	28 (10.1)	24 (8.7)	15 (14.0)	7 (7.1)
≧85 歳	0	2 (0.7)	0	1 (1.0)
性別、n(%)				
男性	196 (70.8)	193 (69.7)	79 (73.8)	64 (65.3)
人種、n(%)				
白人	227 (81.9)	240 (86.6)	87 (81.3)	82 (83.7)
ｱｼﾞｱ人	45 (16.2)	30 (10.8)	20 (18.7)	15 (15.3)
黒人又はｱﾌﾘｶ系ｱﾒﾘｶ人	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
多重	1 (0.4)	0	0	0
不明	2 (0.7)	5 (1.8)	0	1 (1.0)
ECOG ﾊﾟﾌｫｰﾏﾝｽｽﾃｰﾀｽ、n(%)				
0	97 (35.0)	102 (36.8)	35 (32.7)	38 (38.8)
1	180 (65.0)	175 (63.2)	72 (67.3)	60 (61.2)
喫煙歴、n(%)				
一度もない	37 (13.4)	35 (12.6)	9 (8.4)	15 (15.3)
現在	74 (26.7)	81 (29.2)	20 (18.7)	29 (29.6)
以前	166 (59.9)	161 (58.1)	78 (72.9)	54 (55.1)
診断時の組織学、n(%)				
非扁平上皮	192 (69.3)	193 (69.7)	80 (74.8)	75 (76.5)
扁平上皮	85 (30.7)	84 (30.3)	27 (25.2)	23 (23.5)

Atezo はｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ；chemo は化学療法；ECOG は米国東海岸癌臨床試験ｸﾞﾙｰﾌﾟ；WT は野生型を示す。

表１９．ＰＤ－Ｌ１発現により層別化された拡張された患者人口統計

特徴	TC1/2/3 又は IC1/2/3 WT		TC3 又は IC3 WT	
n(%)	A 群 (atezo) n=277	B 群(chemo) n=277	A 群 (atezo) n=107	B 群(chemo) n=98
年齢<65 歳	143 (51.6)	134 (48.4)	59 (55.1)	43 (43.9)
男性	196 (70.8)	193 (69.7)	79 (73.8)	64 (65.3)
白人	227 (81.9)	240 (86.6)	87 (81.3)	82 (83.7)
ｱｼﾞｱ人	45 (16.2)	30 (10.8)	20 (18.7)	15 (15.3)
喫煙したことがない	37 (13.4)	35 (12.6)	9 (8.4)	15 (15.3)
非扁平上皮組織学	192 (69.3)	193 (69.7)	80 (74.8)	75 (76.5)
ECOG PS 0	97 (35.0)	102 (36.8)	35 (32.7)	38 (38.8)

表２０．後続のがん治療を受けた患者の割合

	TC1/2/3 又は IC1/2/3 WT	
	A 群 (atezo) n=277	B 群(chemo) n=277
1 回以上の治療を受けた患者、n(%)	82 (29.6)	137 (49.5)
化学療法	77 (27.8)	68 (24.5)
免疫療法	7 (2.5)	80 (28.9)
標的療法	14 (5.1)	12 (4.3)

【０７５７】

患者の気質

以下の表２１は、この研究中に化学療法又はアテゾリズマブ治療のいずれかを受けた患者の数、並びに研究への参加後の患者の状態をまとめたものである。

表２１．治療曝露

	Chemo (n=287)	Atezo (n=285)
治療を受けた	264* (92.0%)	285 (100.0%)
研究中の状態	139 8.4%)	154 (54.0%)
生きている:治療中	31 10.8%)	62 (21.8%)
生きている:追跡調査中	108 7.6%)	92 (32.3%)
中止された研究	148 (51.6%)	131 6.0%)
死亡	124 (3.2%)	118 (41.4%)
対象による中止	24 (8.4%)	13 (4.6%)

【０７５８】

有効性

ＴＣ３及びＩＣ３－ＷＴの患者集団全体

この研究の結果は、ＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者は、白金系化学療法で治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ患者と比較して、アテゾリズマブ投与の結果として、統計的に有意且つ臨床的に意味のある全生存期間（ＯＳ）の改善を経験したことを示している。これらの結果は、以下の表２２に要約されており、図２及び５のカプラン－マイヤー曲線にグラフで示されている。

表２２．アテゾリズマブ治療によってもたらされるＯＳの改善

全生存期間	TC3 又は IC3-WT	
	Chemo (n=98)	Atezo (n=107)
中央値(月)	13.1	20.2 (+7.1m)
層別化 HR(95%CI)	0.595 (0.398, 0.890)	
層別化 ﾛｸﾞﾗﾝｸ p 値	0.0106	
OS 中間境界(両側 α)	0.0413	

【０７５９】

この研究の結果はさらに、ＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者は、白金系化学療法で治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ患者と比較して、アテゾリズマブ投与の結果として、臨床的に意味のある無増悪生存期間（ＰＦＳ）の改善を経験したことを示している。これらの結果は、以下の表２３に要約されており、図３及び９のカプラン－マイヤー曲線にグラフで示されている。

表２３．アテゾリズマブ治療によってもたらされるＰＦＳの改善

無増悪 生存期間	TC3 又は IC3-WT	
	Chemo (n=98)	Atezo (n=107)
中央値(月)	5.0	8.1 (+3.1m)
層別化 HR(95%CI)	0.630 (0.449, 0.884)	
層別化 ﾛｸﾞﾗﾝｸ p 値	0.0070	

【０７６０】

この研究の結果はさらに、ＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者は、白金系化学療法で治療されたＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ患者と比較して、アテゾリズマブ投与の結果として、全奏効率と奏効期間の改善を経験したことを示している。これらの結果は、以下の図１１及び表２４に要約されている。

表２４．ＯＲＲ及びＤＯＲの改善

TC3 又は IC3-WT	Chemo (N=98)	Atezo (N=107)
確認された ORR(95%CI)	28.6% (19.90, 38.58)	38.3% (29.08, 48.22)
DOR 中央値(95% CI)	6.7m (5.5, 17.3), n = 28	NE (11.8, NE), n = 41

【０７６１】

ＰＤ－Ｌ１発現によって層別化された患者群間の有効性の比較

以下の表２５は、異なるＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する患者における白金系化学療法に対するアテゾリズマブの有効性の比較を示す。ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ集団（ｎ＝５５４）のうち、５３４人の患者が２２Ｃ３により評価可能であり、５４６人の患者がＳＰ２６３により評価可能であった（バイオマーカー評価可能集団；ＢＥＰ）。各ＢＥＰサブグループの主要なベースライン特性は、ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ集団の特性と一致していた。２つのＩＨＣアッセイによって決定されたＰＤ－Ｌ１発現の有病率は類似していた（図１５）。２２Ｃ３とＳＰ２６３の≧５０％サブグループ間には、高い重複が観察された（図１３Ａ）。さらに、ＳＰ１４２　ＴＣ３又はＩＣ３サブグループのかなりの部分が、２２Ｃ３≧５０％ＴＰＳ又はＳＰ２６３≧５０％ＴＣサブグループ内に包含された（図１３Ａ及び１６）。

【０７６２】

ＴＣ２／３又はＩＣ２／３　ＷＴ群の患者の全生存率に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を図７に示す。ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３　ＷＴ群の患者の全生存率に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を図８に示す。（ｉ）ＴＣ２／３及びＩＣ２／３　ＷＴ群と（ｉｉ）ＴＣ１／２／３及びＩＣ１／２／３　ＷＴ群の患者の無増悪生存期間に対するアテゾリズマブ単剤療法の効果を図１０に示す。全体として、アテゾリズマブは、使用したＩＨＣアッセイに関係なく、ＰＤ－Ｌ１発現が高い患者において化学療法と比較して同様のＯＳ改善を示した（図１３Ｂ及び１３Ｃ）。ＰＤ－Ｌ１陽性ＢＥＰサブグループにおいても、化学療法に対してアテゾリズマブの方がＯＳの改善が見られた（図１３Ｄ及び１６）。ＰＤ－Ｌ１低ＢＥＰサブグループの患者は、アッセイに関係なく、治療群全体

で同様のＯＳ結果を示した（図１３Ｄ及び１６）。アテゾリズマブによるＰＦＳの改善は、ＰＤ－Ｌ１ＢＥＰサブグループ全体で観察された（図１７）。

【０７６３】

ＰＤ－Ｌ１発現が高い患者において（ＴＣ３／ＩＣ３－ＷＴ；本明細書における「ＷＴ」は、ＡＬＫ又はＥＧＦＲ変異を持たない患者を示す）、アテゾリズマブ単剤療法が化学療法単独療法と比較して全生存期間（ＯＳ）を７．１ヶ月改善したことを示す中間解析において（全生存期間の中央値［ＯＳ］＝２０．２対１３．１ヶ月；ハザード比［ＨＲ］＝０．５９５、９５％ＣＩ：０．３９８－０．８９０；ｐ＝０．０１０６）、本研究は主要評価項目を達成した。ＯＳの促進（１８．２ヶ月対１４．９ヶ月；ハザード比［ＨＲ］＝０．７１７、９５％ＣＩ：０．５２０－０．９８９；ｐ＝０．０４１６）は、中程度のＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する人（ＴＣ２／３又はＩＣ２／３－ＷＴ）においても観察された。

表２５．ＰＤ－Ｌ１発現によって層別化された患者群全体でのアテゾリズマブの有効性の比較

	OS 中央値					
	A 群 (atezo)		B 群(chemo)		HR[a] 95%CI	*P* 値
	n	月	n	月		
TC3 又は IC3-WT	107	20.2	98	13.1	0.595 (0.398, 0.890)	0.0106
TC2/3 又は IC2/3-WT*	166	18.2	162	14.9	0.717 (0.520, 0.989)	0.0416
TC1/2/3 又は IC1/2/3-WT**	277	17.5	277	14.1	0.832 (0.649, 1.067)	0.1481[b]

TC、腫瘍細胞;IC、腫瘍浸潤免疫細胞。PD-L1 発現は、VENTANA SP142 IHC ｱｯｾｲにより一元的に評価された。TC3 又は IC3=TC≧50%又は IC≧10%PD-L1+;TC1/2/3 又は IC1/2/3=TC≧1%又は IC≧1%PD-L1+;TC2/3 又は IC2/3=TC≧5%又は IC≧5%PD-L1+.[a]層別化。[b]説明目的のみ。

*TC2/3 又は IC2/3-WT は統計的有意性を満たさなかった

**TC1/2/3 又は IC1/2/3-WT は正式に試験されておらず、統計的有意性を満たしていなかった

【０７６４】

ｂＴＭＢスコアによって層別化された患者群間の有効性の比較

ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ集団（ｎ＝５５４）のうち、３８９人の患者がｂＴＭＢ評価可能であった。ベースライン特性は、ＴＣ１／２／３又はＩＣ１／２／３－ＷＴ集団とｂＴＭＢ　ＢＥＰ－ＷＴ集団の間で一貫していた。ｂＴＭＢスコア≧１６は、ｂＴＭＢ　ＢＥＰ－ＷＴ集団の患者の２２．４％を表し、ＳＰ１４２　ＩＨＣ又は２２Ｃ３によって評価される高いＰＤ－Ｌ１発現と比較して、異なる集団を同定するように見えた（図１４Ａ）。アテゾリズマブは、化学療法と比較してＯＳ及びＰＦＳの改善を示し、ｂＴＭＢ≧１６カットオフで頭打ちになった（ＯＳの非層別化ＨＲ、０．７５［９５％ＣＩ：０．４１、１．３５］；ＰＦＳ　ＨＲ、０．５５［９５％ＣＩ：０．３３、０．９２］）；図１４Ｂ及び１４Ｃ）。

【０７６５】

サブグループ分析：

上記に加えて、この研究の結果は、アテゾリズマブ治療が、ＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ患者群内の幅広い亜集団にわたって、白金系化学療法治療と比較して全生存期間の改善をもたらしたことを示している。図６Ａ及び６Ｂは、これらの亜集団を要約し、白金系化学療法と比較して、アテゾリズマブによってもたらされた全生存期間の改善について報告している。

【０７６６】

有効性の概要

要約すると、この研究の結果は、アテゾリズマブが、ＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者において、白金系化学療法と比較して、統計的に有意で臨床的に意味のある全生存期間の改善をもたらしたことを示している。この結果はさらに、アテゾリズマブが、ＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団の患者において、白金系化学療法と比較して無増悪生存期間の臨床的に意味のある改善をもたらしたことを示している。さらに、ＯＳ及びＰＦＳの改善は、ＴＣ３及びＴＣ３又はＩＣ３－ＷＴ集団内の全ての臨床サブグループに適用されることがわかった。

【０７６７】

有害事象

上記のように、この研究に参加した患者は、臨床試験の期間を通じて有害事象について監視された。これらの有害事象は、以下の表にまとめられており、図１２にもグラフで示されている。

【０７６８】

これらの表が示すように、アテゾリズマブは白金系化学療法と比較して良好な安全性プロファイルを示した。研究された安全集団は、Ａ群（アテゾリズマブ単剤療法）の２８６人の患者、及びＢ群（化学療法）の２６３人の患者で構成されていた。治療関連のＡＥ（ＴＲＡＥ）とグレード３～４のＴＲＡＥは、それぞれ６０．５％（Ａ群）と８５．２％（Ｂ群）、１２．９％（Ａ群）と４４．１％（Ｂ群）において発生した。

表２６．治療曝露

	Chemo (N=263)				Atezo (N=286)
	Pem	Gem	Carbo	Cis	Atezo
治療期間の中央値 (月) *(最小-最大､月)*	3.5 *(0-20)*	2.6 *(0-5)*	2.3 *(0-5)*	2.1 *(0-5)*	5.3 *(0-33)*
用量強度中央値(%)	97.7%	92.1%	97.7%	98.8%	99.4%
投与回数(中央値)	6.0	8.0	4.0	4.0	8.0

表２７．全体的な安全性プロファイル

治療を受けた全ての患者	Chemo (N=263)	Atezo (N=286)
全てのｸﾞﾚｰﾄﾞの AE、原因を問わない	249（94.7%）	258（90.2%）
関連 AE	224（85.2%）	173（60.5%）
ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4 の AE	141（53.6%）	91（31.8%）
治療関連ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4 の AE	116（44.1%）	37（12.9%）
重篤な有害事象	75（28.5%）	81（28.3%）
治療関連の SAE	41（15.6%）	24（8.4%）
ｸﾞﾚｰﾄﾞ 5 の AE	11（4.2%）	11（3.8%）
治療関連ｸﾞﾚｰﾄﾞ 5 の AE	1（0.4%）	0
治療中止につながる AE	43（16.3%）	18（6.3%）
Atezo AESI		
全ｸﾞﾚｰﾄﾞの Atezo AESI	44（16.7%）	115（40.2%）
ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4 の Atezo AESI	4（1.5%）	19（6.6%）
ｺﾙﾁｺｽﾃﾛｲﾄﾞの使用を必要とする全ｸﾞﾚｰﾄﾞの Atezo AESI	1（0.4%）	22（7.7%）

表２８．死亡及び死因

治療を受けた全ての患者	Chemo (N=263)	Atezo (N=286)
全ての死亡	126（47.9%）	125（43.7%）
進行性疾患の進行	107（40.7%）	103（36.0%）
有害事象	11（4.2%）	11（3.8%）
その他、公的記録によって収集された死亡を含む	8（3.0%）	11（3.8%）

表２９．治療関連の有害事象

	Atezo n=286		Chemo n=263	
n(%)	全ｸﾞﾚｰﾄﾞ	ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4	全ｸﾞﾚｰﾄﾞ	ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4
疲労	22 (7.7)	2 (0.7)	32 (12.2)	5 (1.9)
無力	21 (7.3)	1 (0.3)	35 (13.3)	3 (1.1)
食欲減退	20 (7.0)	2 (0.7)	42 (16.0)	0
悪心	20 (7.0)	1 (0.3)	83 (31.6)	5 (1.9)
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞの増加	18 (6.3)	4 (1.4)	10 (3.8)	1 (0.4)
貧血	10 (3.5)	0	119 (45.2)	47 (17.9)
便秘	10 (3.5)	1 (0.3)	35 (13.3)	2 (0.8)
高ｶﾘｳﾑ血症	6 (2.1)	3 (1.0)	4 (1.5)	2 (0.8)
低ﾅﾄﾘｳﾑ血症	5 (1.7)	3 (1.0)	6 (2.3)	2 (0.8)
血小板減少症	5 (1.7)	1 (0.3)	44 (16.7)	19 (7.2)
嘔吐	4 (1.4)	1 (0.3)	32 (12.2)	2 (0.8)
白血球減少症	3 (1.0)	1 (0.3)	20 (7.6)	4 (1.5)
好中球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	72 (27.4)	45 (17.1)
白血球数の減少	3 (1.0)	0	14 (5.3)	5 (1.9)
汎血球減少症[b]	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.5)	2 (0.8)
発熱性好中球減少症	0	0	9 (3.4)	9 (3.4)
好中球数の減少	0	0	19 (7.2)	10 (3.8)
血小板数の減少	0	0	22 (8.4)	11 (4.2)
肺炎	0	0	4 (1.5)	3 (1.1)

[a]いずれかの群で発生率が 10%以上の TRAE、又はいずれかの群で発生率が 1%以上のｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4 の重症度の TRAE。

[b]化学療法群の１人の患者はｸﾞﾚｰﾄﾞ５の TRAE(汎血球減少症)であった。その他のｸﾞﾚｰﾄﾞ５の事象は報告されなかった。

表３０．グレード５の有害事象

SOC/優先使用語	Chemo (N=263)	Atezo (N=286)
患者の総数	11 (4.2%)	11 (3.8%)
呼吸器、胸部及び縦隔の障害	**1 (0.4%)**	**3 (1.0%)**
吸引	0	1 (0.3%)
COPD	0	1 (0.3%)
肺塞栓症	0	1 (0.3%)
急性肺水腫	1 (0.4)	0
心臓障害	**3 (1.1%)**	**2 (0.7%)**
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
心停止	2 (0.8%)	1 (0.3%)
心不全	1 (0.4)	0
一般障害及び投与部位の状態	**3 (1.1%)**	**2 (0.7%)**
死亡	3 (1.1%)	2 (0.7%)
患者の総数	**11 (4.2%)**	**11 (3.8%)**
感染及び伝染	**3 (1.1%)**	**1 (0.3%)**
敗血症	0	1 (0.3%)
肺炎	1 (0.4%)	0
気道感染症	1 (0.4%)	0
結核	1 (0.4%)	0
胃腸障害	**0**	**1 (0.3%)**
機械的ｲﾚｳｽ	0	1 (0.3%)
神経系障害	**0**	**1 (0.3%)**
脳梗塞	0	1 (0.3%)
製品の問題		
ﾃﾞﾊﾞｲｽの閉塞	0	1 (0.3%)
血液及びﾘﾝﾊﾟ系の障害	**1 (0.4%)**	**0**
汎血球減少症	1 (0.4%)	0

表３１．特に注目すべき有害事象

AESI 医学概念	Chemo (N=263)	Atezo (N=286)
肝炎	22 (8.4%)	46 (16.1%)
Gr3-4	1 (0.4%)	12(4.2%)*
発疹	19 (7.2%)	44 (15.4%)
Gr3-4	2 (0.8%)	3 (1.0%)
甲状腺機能低下症	4 (1.5%)	27 (9.4%)
Gr3-4	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (0.8%)	13 (4.5%)
Gr3-4	0	0
肺臓炎	1 (0.4%)	11 (3.8%)
Gr3-4	0	2 (0.7%)
注入関連反応	0	4 (1.4%)
Gr3-4	0	0
大腸炎	0	3 (1.0%)
Gr3-4	0	2 (0.7%)
糖尿病	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Gr3-4	0	1 (0.3%)
筋炎	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Gr3-4	1 (0.4%)	0
副腎不全	0	2 (0.7%)
Gr3-4	0	0
重度の皮膚有害反応	0	2 (0.7%)
Gr3-4	0	0
心筋炎	0	1 (0.3%)
Gr3-4	0	1 (0.3%)
腎炎	0	1 (0.3%)
Gr3-4	0	0
血管炎	0	1 (0.3%)
Gr3-4	0	1 (0.3%)

表３２．全身性コルチコステロイドを必要とする免疫介在性有害事象

	Atezo n=286		Chemo n=263	
n(%)	全ｸﾞﾚｰﾄﾞ	ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4	全ｸﾞﾚｰﾄﾞ	ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4
肝炎	12 (4.2)	8 (2.8)*	1(0.4)	0
肺臓炎	10 (3.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
発疹	10 (3.5)	3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
副腎不全	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病	1 (0.3)	0	0	0
注入関連反応	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0
腎炎	1 (0.3)	0	0	0

*ｸﾞﾚｰﾄﾞ 3-4 の検査異常のみが含まれる。

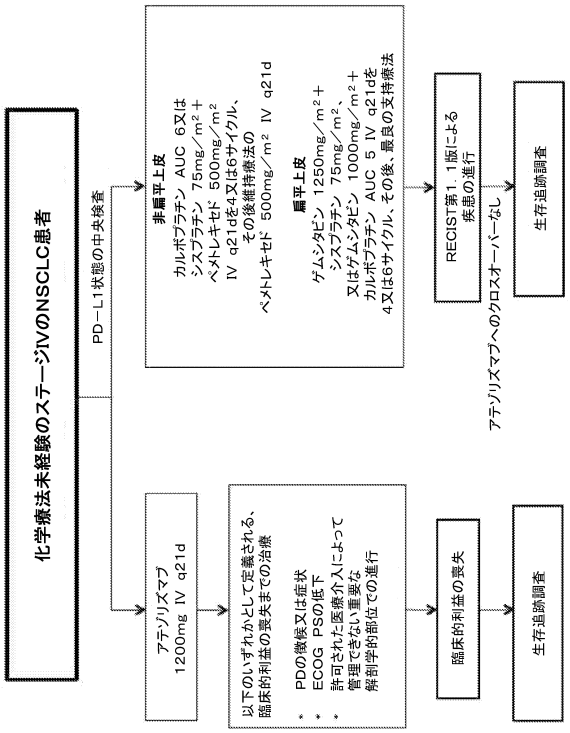
【０７６９】

他の実施態様

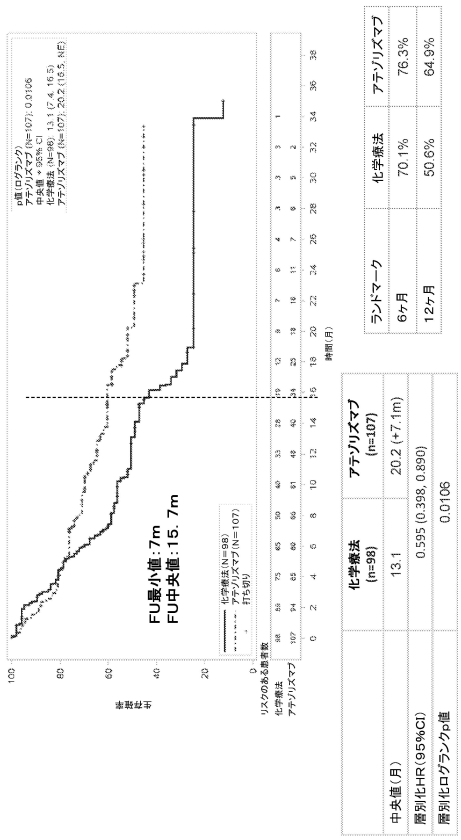
前述の本開示の組成物及び方法は、理解を明確にする目的で説明及び実施例としてある程度詳細に説明されているが、その説明及び実施例は、本開示の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書に引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

【図面】

【図１】



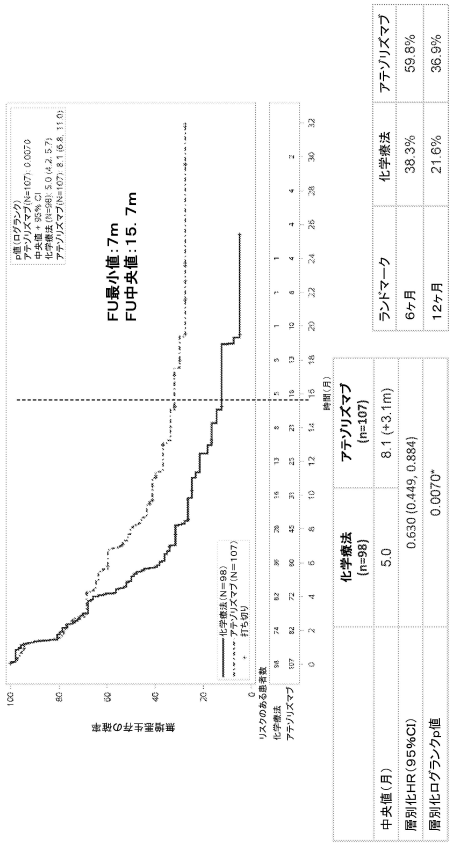
【図２】



	化学療法 (n=98)	アテゾリズマブ (n=107)
中央値(月)	13.1	20.2 (+7.1m)
層別化HR(95%CI)	0.595 (0.398, 0.890)	
層別化ログランクp値	0.0106	

ランドマーク	化学療法	アテゾリズマブ
6ヶ月	70.1%	76.3%
12ヶ月	50.6%	64.9%

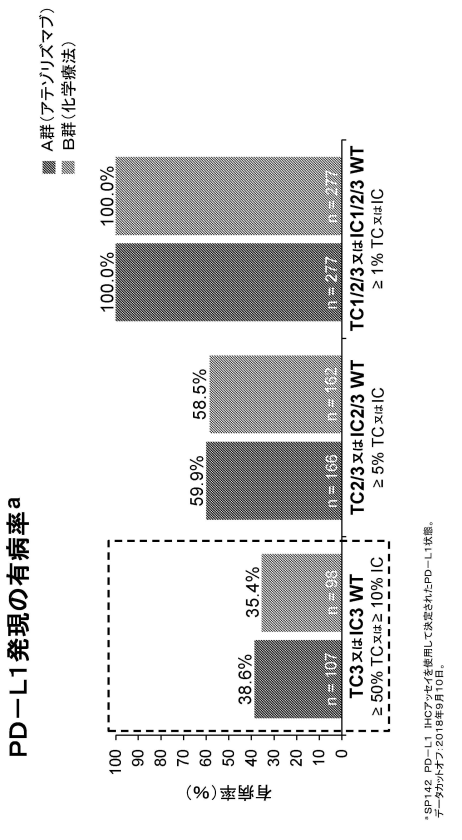
【図３】



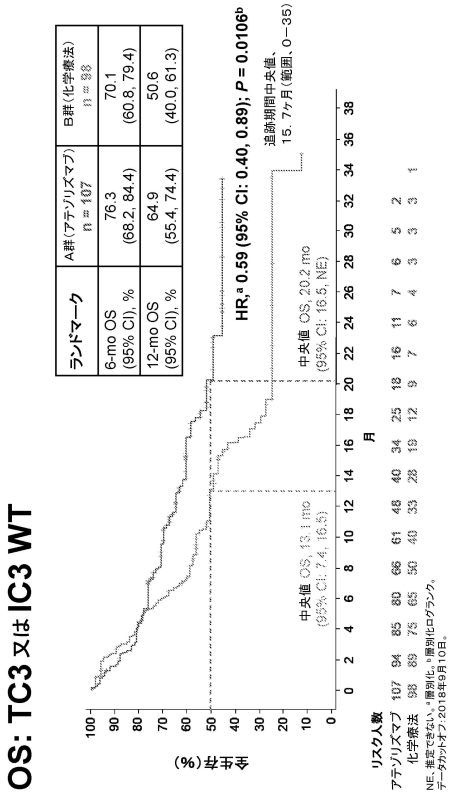
	化学療法 (n=98)	アテゾリズマブ (n=107)
中央値（月）	5.0	8.1 (+3.1m)
層別化HR（95%CI）	0.630 (0.449, 0.884)	
層別化ログランクp値	0.0070*	

ランドマーク	化学療法	アテゾリズマブ
6ヶ月	38.3%	59.8%
12ヶ月	21.6%	36.9%

【図４】



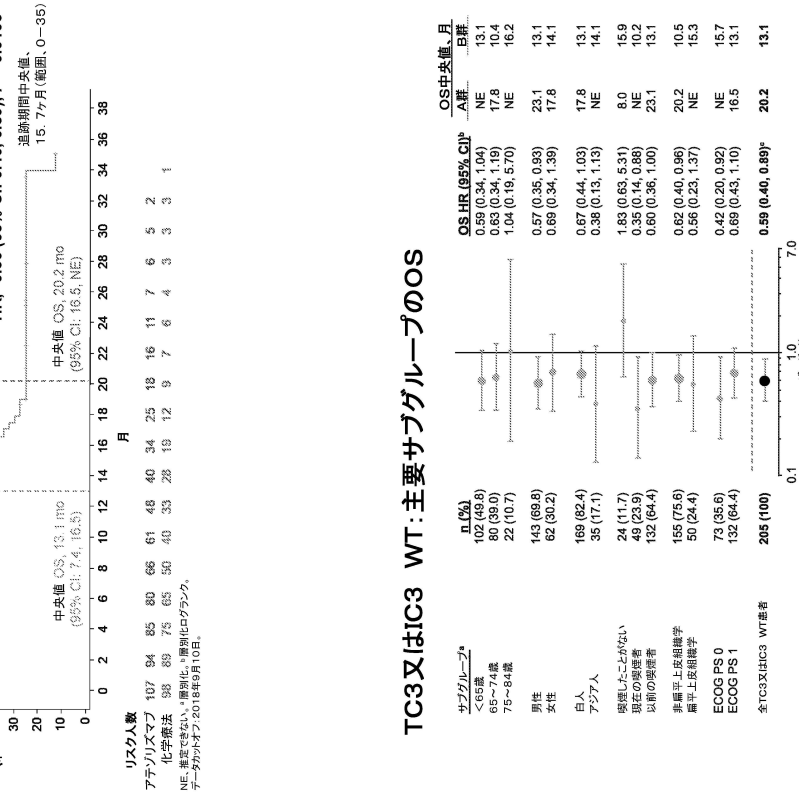
【図５】



ランドマーク	A群（アテゾリズマブ） n = 107	B群（化学療法） n = 98
6-mo OS (95% CI), %	76.3 (68.2, 84.4)	70.1 (60.8, 79.4)
12-mo OS (95% CI), %	64.9 (55.4, 74.4)	50.6 (40.0, 61.3)

NE，推定できない，a層別化，b層別化ログランク。
データカットオフ：2018年9月10日。

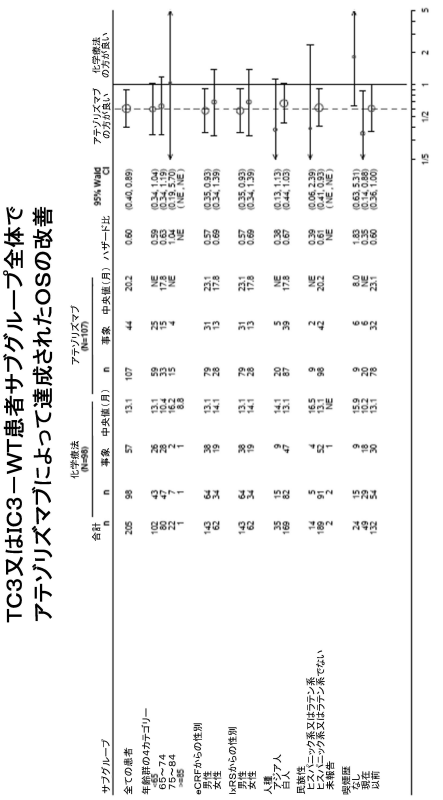
【図６Ａ】



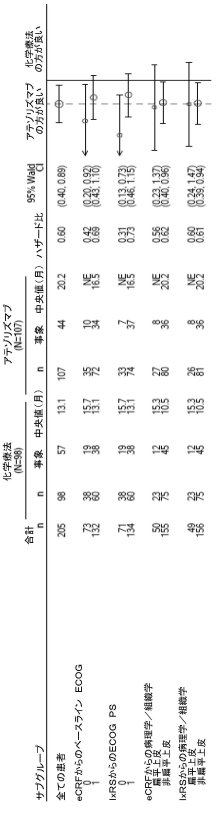
サブグループa	n (%)	OS HR (95% CI)b	OS中央値，月 A群	B群
<65歳	102 (49.8)	0.59 (0.34, 1.04)	NE	13.1
65～74歳	80 (39.0)	0.63 (0.34, 1.19)	17.8	10.4
75～84歳	22 (10.7)	1.04 (0.19, 5.70)	NE	16.2
男性	143 (69.8)	0.57 (0.35, 0.93)	23.1	13.1
女性	62 (30.2)	0.69 (0.34, 1.39)	17.8	14.1
白人	169 (82.4)	0.67 (0.44, 1.03)	17.8	13.1
アジア人	35 (17.1)	0.38 (0.13, 1.13)	NE	14.1
喫煙したことがない	24 (11.7)	1.83 (0.63, 5.31)	8.0	15.9
現在の喫煙者	49 (23.9)	0.35 (0.14, 0.88)	NE	10.2
以前の喫煙者	132 (64.4)	0.60 (0.36, 1.00)	23.1	13.1
非扁平上皮組織学	155 (75.6)	0.62 (0.40, 0.96)	20.2	10.5
扁平上皮組織学	50 (24.4)	0.56 (0.23, 1.37)	NE	15.3
ECOG PS 0	73 (35.6)	0.42 (0.20, 0.92)	NE	15.7
ECOG PS 1	132 (64.4)	0.69 (0.43, 1.10)	16.5	13.1
全TC3又はIC3 WT患者	205 (100)	0.59 (0.40, 0.89)c	20.2	13.1

a 85歳以上のサブグループの1人の患者は含まれていない；b 1人の患者の人種は不明であった。c非層別化，d層別化。
データカットオフ：2018年9月10日。

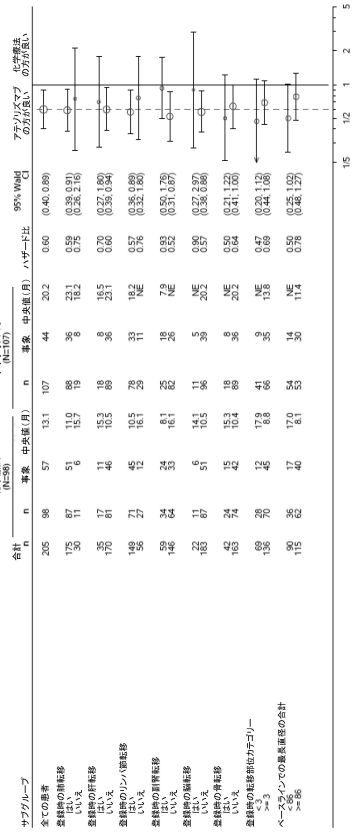
【図６Ｂ－１】



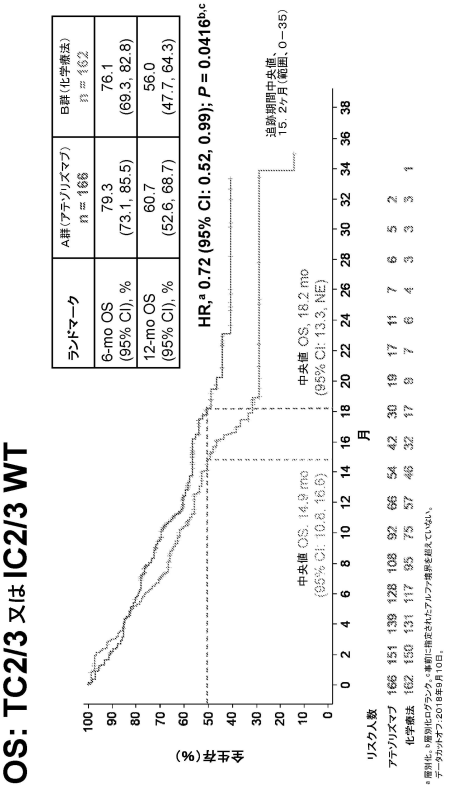
【図６Ｂ－２】



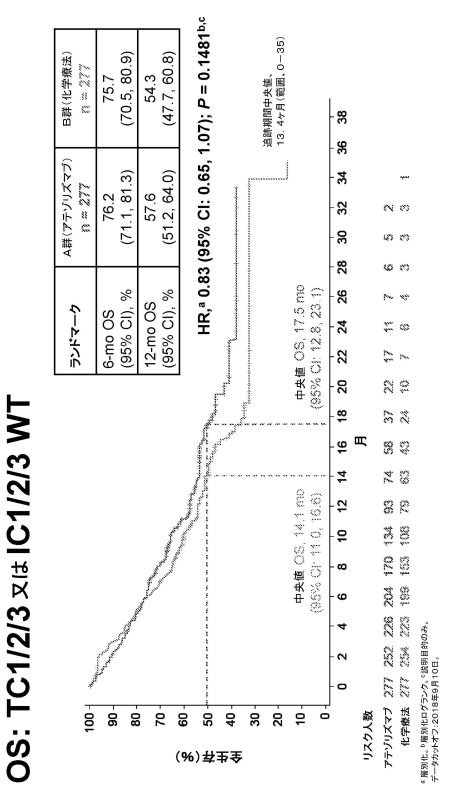
【図６Ｂ－３】



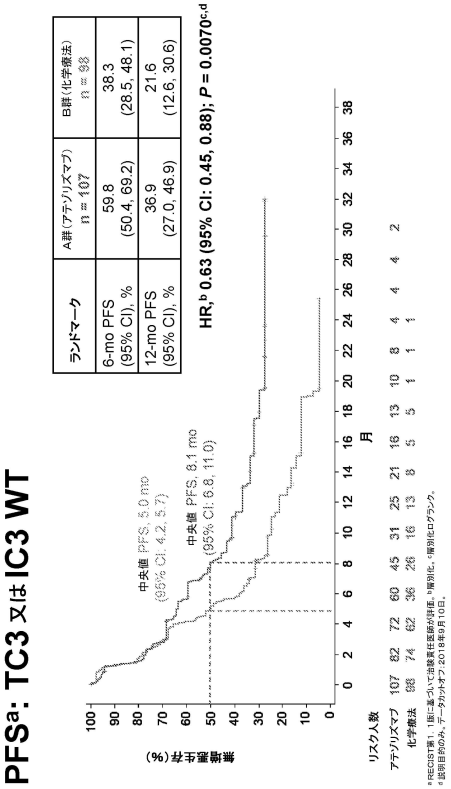
【図７】



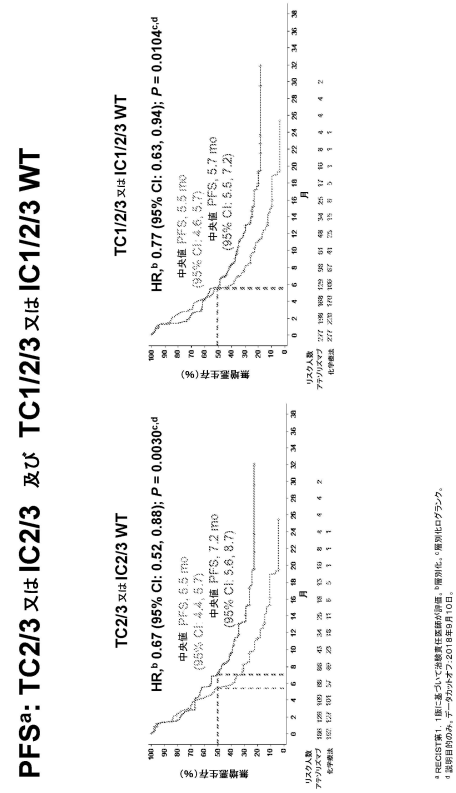
【図８】


OS: TC1/2/3 又は IC1/2/3 WT
ランドマーク
A群（アテゾリズマブ） n = 277
B群（化学療法） n = 277
6-mo OS (95% CI), %
76.2 (71.1, 81.3)
75.7 (70.5, 80.9)
12-mo OS (95% CI), %
57.6 (51.2, 64.0)
54.3 (47.7, 60.8)
HR,a 0.83 (95% CI: 0.65, 1.07); P = 0.1481b,c
中央値 OS, 14.1 mo (95% CI: 11.0, 16.6)
中央値 OS, 17.5 mo (95% CI: 12.8, 23.1)
追跡期間中央値, 13.4ヶ月 (範囲, 0–35)
全生存(%)
月
リスク人数
アテゾリズマブ 277 252 226 204 170 134 93 74 58 37 22 17 11 7 6 5 2
化学療法 277 254 223 189 153 108 79 63 43 24 10 7 6 4 3 3 3 1
a 層別化。b 層別化ログランク。c 追跡目的のみ。
データカットオフ：2018年9月10日。

【図９】


PFSa: TC3 又は IC3 WT
ランドマーク
A群（アテゾリズマブ） n = 107
B群（化学療法） n = 99
6-mo PFS (95% CI), %
59.8 (50.4, 69.2)
38.3 (28.5, 48.1)
12-mo PFS (95% CI), %
36.9 (27.0, 46.9)
21.6 (12.6, 30.6)
HR, b 0.63 (95% CI: 0.45, 0.88); P = 0.0070c,d
中央値 PFS, 5.0 mo (95% CI: 4.2, 5.7)
中央値 PFS, 8.1 mo (95% CI: 6.8, 11.0)
無増悪生存(%)
月
リスク人数
アテゾリズマブ 107 82 72 60 45 31 25 21 16 13 10 8 4 4 4 4 2
化学療法 99 74 62 36 26 16 13 8 5 5 1 1 1
a RECIST第1.1版に基づいて治験責任医師の評価。b 層別化。c 層別化ログランク。
d 追跡目的のみ。データカットオフ：2018年9月10日。

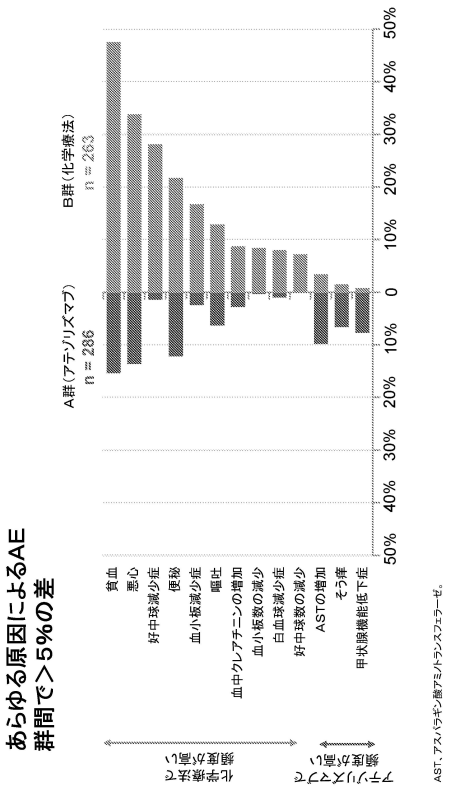
【図１０】


PFSa: TC2/3 又は IC2/3 及び TC1/2/3 又は IC1/2/3 WT
TC2/3 又は IC2/3 WT
HR,b 0.67 (95% CI: 0.52, 0.88); P = 0.0030c,d
中央値 PFS, 5.5 mo (95% CI: 4.4, 5.7)
中央値 PFS, 7.2 mo (95% CI: 5.6, 8.7)
TC1/2/3 又は IC1/2/3 WT
HR,b 0.77 (95% CI: 0.63, 0.94); P = 0.0104c,d
中央値 PFS, 5.5 mo (95% CI: 4.6, 5.7)
中央値 PFS, 5.7 mo (95% CI: 5.5, 7.2)
無増悪生存(%)
月
リスク人数
a RECIST第1.1版に基づいて治験責任医師の評価。b 層別化。c 層別化ログランク。
d 追跡目的のみ。データカットオフ：2018年9月10日。

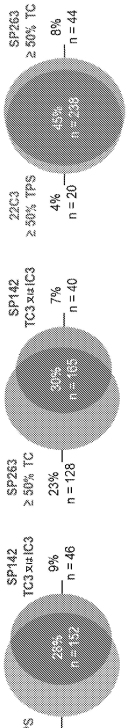
【図１１】

確認されたORR及びDOR
TC3 又は IC3 WT
PR CR
A群（アテゾリズマブ）
B群（化学療法）
38.3%
28.6%
奏効(%)
A群
B群
DOR中央値（範囲）, 月
NE (1.8+ ~ 29.3+)
6.7 (2.6 ~ 23.9+)
A群（アテゾリズマブ） B群（化学療法）
TC2/3 又は IC2/3 WT n = 166 n = 162
ORR (95% CI), % 30.7 (23.8, 38.3) 32.1 (25.0, 39.9)
DOR中央値（範囲）, 月 NE (1.8+ ~ 29.3+) 5.8 (2.6 ~ 23.9+)
TC1/2/3 又は IC1/2/3 WT n = 277 n = 277
ORR (95% CI), % 29.2 (24.0, 35.0) 31.8 (26.3, 37.6)
DOR中央値（範囲）, 月 NE (1.8+ ~ 29.3+) 5.7 (2.4 ~ 23.9+)
CR, 完全奏効; PR, 部分奏効; +, 打ち切り。
データカットオフ：2018年9月10日。

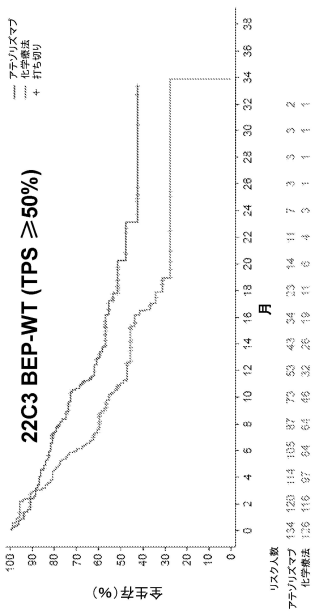
【図１２】



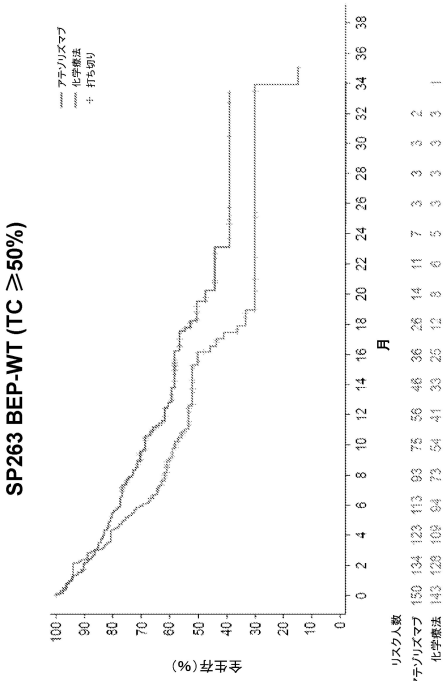
【図１３Ａ】



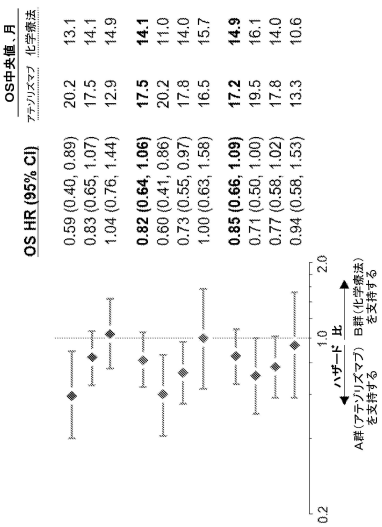
【図１３Ｂ】



【図１３Ｃ】



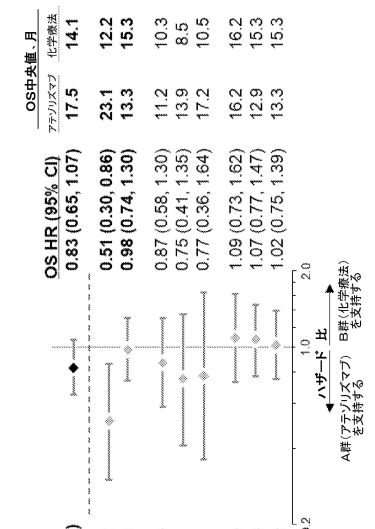
【図１３Ｄ】



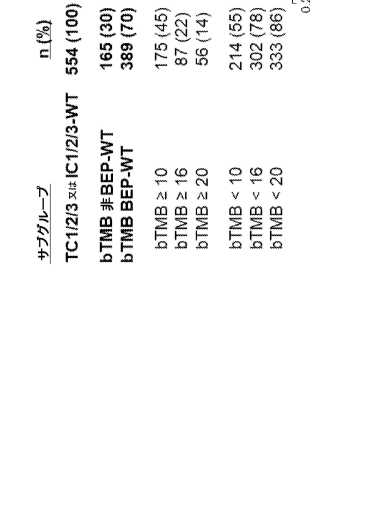
【図１４Ａ】



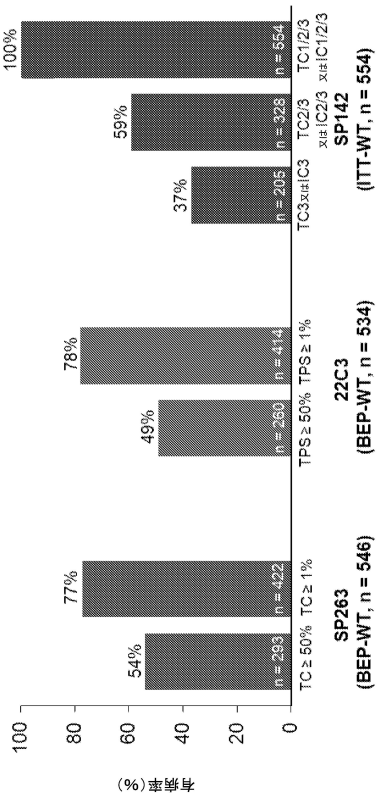
【図１４Ｂ】



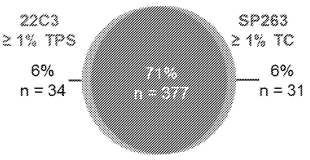
【図１４Ｃ】



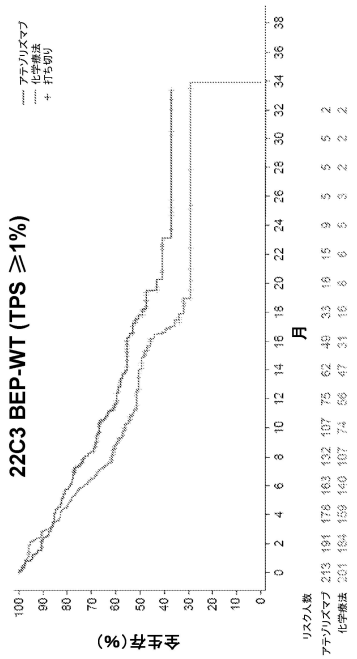
【図１５】



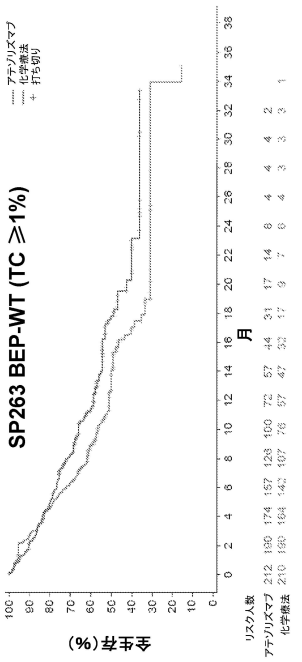
【図１６Ａ】



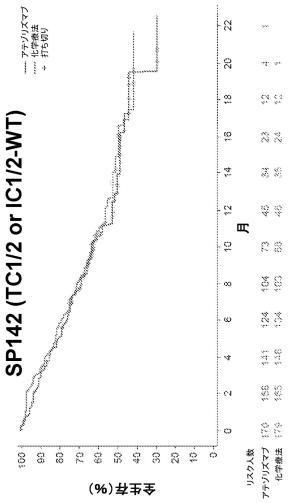
【図１６Ｂ】



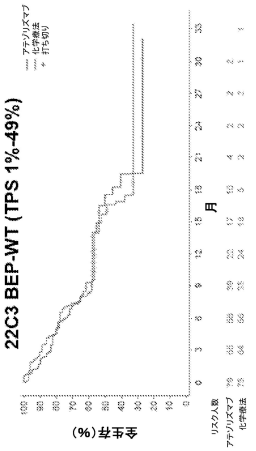
【図１６Ｃ】



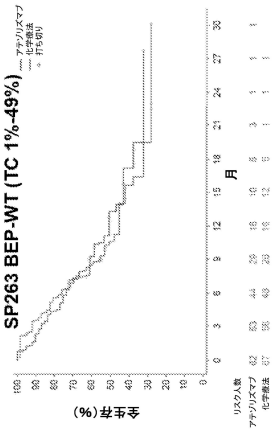
【図１６Ｄ】



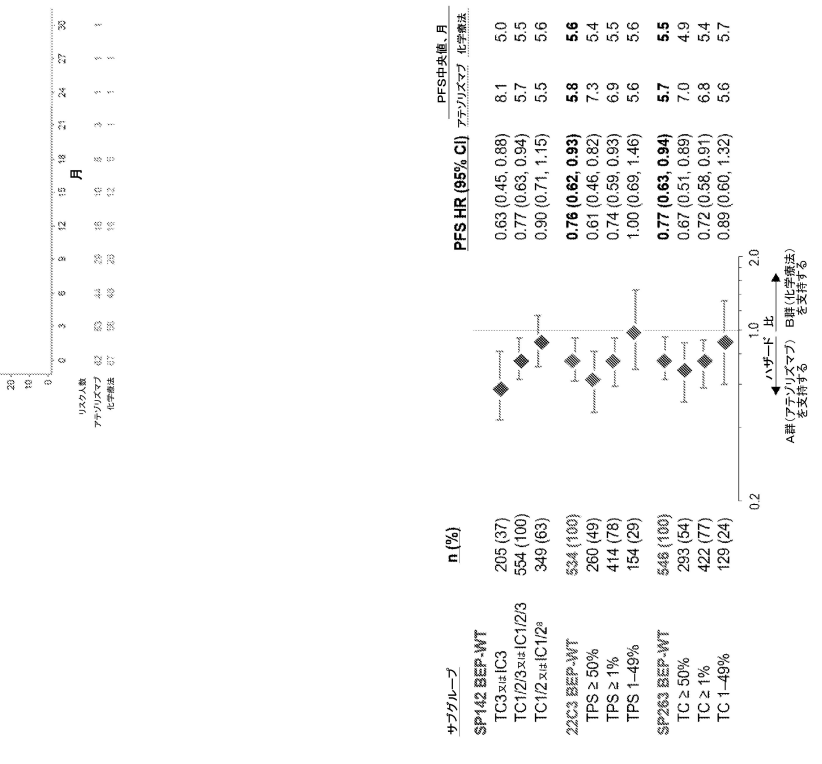
【図１６Ｅ】



【図１６Ｆ】



【図１７】



【配列表】
20235234500000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/029288

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, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, 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 2019/018757 A1 (GENENTECH INC [US]; FOUND MEDICINE INC [US]) 24 January 2019 (2019-01-24) page 46, line 8 - line 12; claims 1-96, 102-136, 139-142; examples 1, 2; tables 10, 11 page 91, line 16 - line 18 ----- -/--	1-284

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 July 2021	11/08/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Santagati, Fabio

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/029288

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GANDARA DAVID R ET AL: "Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab", NATURE MEDICINE, NATURE PUB. CO, NEW YORK, vol. 24, no. 9, 6 August 2018 (2018-08-06) , pages 1441-1448, XP036928268, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/S41591-018-0134-3 [retrieved on 2018-08-06] the whole document -& GANDARA DAVID R. ET AL: "Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab - Supplementary Information", NATURE MEDICINE, vol. 24, no. 9, 6 August 2018 (2018-08-06) , pages 1441-1448, XP055829210, New York ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/s41591-018-0134-3 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/articles/s41591-018-0134-3.pdf> -----	1-65, 89-94, 104-108, 121-129, 132-137, 140-214, 246-250, 263-271, 274-279, 282-284
X	YOUNG KWANG CHAE ET AL: "Clinical Implications of Circulating Tumor DNA Tumor Mutational Burden (ctDNA TMB) in Non-Small Cell Lung Cancer", THE ONCOLOGIST, vol. 24, no. 6, 13 March 2019 (2019-03-13) , pages 820-828, XP055742010, ISSN: 1083-7159, DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0433 the whole document -----	1
X	WANG ZHIJIE ET AL: "Assessment of Blood Tumor Mutational Burden as a Potential Biomarker for Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Use of a Next-Generation Sequencing Cancer Gene Panel", JAMA ONCOLOGY, vol. 5, no. 5, 1 May 2019 (2019-05-01), page 696, XP055828597, US ISSN: 2374-2437, DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.7098 the whole document ----- -/--	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/029288

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AGGARWAL CHARU ET AL: "Baseline Plasma Tumor Mutation Burden Predicts Response to Pembrolizumab-based Therapy in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 26, no. 10, 26 February 2020 (2020-02-26), pages 2354-2361, XP055828929, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3663 Retrieved from the Internet: URL:https://clincancerres.aacrjournals.org /content/26/10/2354.full-text.pdf> the whole document -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/029288

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/029288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019018757 A1	24-01-2019	AU 2018304458 A1	06-02-2020
		CA 3069469 A1	24-01-2019
		CN 111492245 A	04-08-2020
		EP 3655034 A1	27-05-2020
		JP 2020527351 A	10-09-2020
		KR 20200093518 A	05-08-2020
		TW 201908730 A	01-03-2019
		US 2019025308 A1	24-01-2019
		WO 2019018757 A1	24-01-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/282(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/282		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*31/7068(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7068		
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｋ	*38/17 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/17		
Ｃ１２Ｑ	*1/6827(2018.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｋ	*16/30 (2006.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6827	Ｚ	
		Ｃ０７Ｋ	16/30		

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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（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， ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者 デン， ユー
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， ディーエヌエー ウェイ １
(72)発明者 久力 洋
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， ディーエヌエー ウェイ １

Ｆターム（参考） 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ42 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34
4C076 CC15 CC27 EE59
4C084 AA17 CA18 DC50 MA02 NA05 ZA59 ZB26 ZC01 ZC41 ZC75
4C085 AA13 AA14 BB31 CC23 EE01 EE03
4C086 AA01 AA02 CB05 EA17 HA12 HA28 MA01 MA02 MA04 NA05 ZA59 ZB09 ZB26 ZC01 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA01 MA02 MA04 NA05 ZA59 ZB09 ZB26 ZC01 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA28