

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年5月28日(2020.5.28)

【公表番号】特表2019-521641(P2019-521641A)

【公表日】令和1年8月8日(2019.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2019-032

【出願番号】特願2018-553112(P2018-553112)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 1 2 Q | 1/6851 | (2018.01) |
| G 0 1 N | 33/53 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/574 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/48 | (2006.01) |
| C 1 2 Q | 1/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/04 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/04 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/12 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/18 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/13 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|---------|
| C 1 2 Q | 1/6851 | Z N A Z |
| G 0 1 N | 33/53 | K |
| G 0 1 N | 33/574 | A |
| G 0 1 N | 33/574 | D |
| G 0 1 N | 33/48 | P |
| C 1 2 Q | 1/06 | |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 K | 39/395 | T |
| A 6 1 P | 37/04 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 35/04 | |
| C 1 2 N | 15/12 | |
| C 0 7 K | 16/18 | |
| C 1 2 N | 15/13 | |

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月14日(2020.4.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

V E G F アンタゴニスト及びP D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法での治療に対する、腎臓癌を有する患者の応答を監視する方法であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の、以下の遺伝子、

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくはPRF1、

CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくはCXCL13、または

GZMB、KLRK1、もしくはSLAMF7のうちの1つ以上の発現レベルを決定することと、

(b) 前記生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルを基準レベルと比較し、それにより前記抗がん療法での治療に対する、前記患者における前記応答を監視することと、を含む、前記方法。

【請求項2】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが、腫瘍微小環境におけるCD8⁺Tエフェクター(T_{eff})細胞の存在と相關する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが、腫瘍微小環境におけるTh1ケモカインの存在と相關する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

GZMB、KLRK1、またはSLAMF7の存在が、腫瘍微小環境におけるナチュラルキラー(NK)細胞の存在と相關する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが決定される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの発現レベルが決定される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、及びPRF1の発現レベルが決定される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが決定される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13の少なくとも2つまたは少なくとも3つの発現レベルが決定される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、及びCXCL13の発現レベルが決定される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

GZMB、KLRK1、またはSLAMF7のうちの1つ以上の発現レベルが決定される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

GZMB、KLRK1、またはSLAMF7のうちの少なくとも2つの発現レベルが決定される、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

GZMB、KLRK1、及びSLAMF7の発現レベルが決定される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記基準レベルが、(i)前記抗がん療法の投与前に得られる、前記患者からの生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、(ii)基準集団における前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、(iii)前記1つ以上の遺伝子に事前に割り当てられた発現レベル、(iv)前記抗がん療法の投与後である以前の時点で、前記患者から得られる生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、または(v)その後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルからなる群から選択される、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記1つ以上の遺伝子の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、前記患者から得られる前記生物学的試料中で増加する、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約2倍増加する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約15倍増加する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約50倍増加する、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約3倍増加する、請求項15～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約80倍増加する、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約250倍増加する、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

GZMB、KLRK1、またはSLAMF7のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約2倍増加する、請求項15～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

GZMB、KLRK1、またはSLAMF7のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約8倍増加する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

GZMB、KLRK1、またはSLAMF7のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約13倍増加する、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記1つ以上の遺伝子の前記増加した発現レベルが、前記患者が前記VEGFアンタゴニストに対して応答していることを示す、請求項15～24のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法での治

療に対する、腎臓癌を有する患者の応答を監視する方法であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中のMHC-Iの発現レベルを決定することと、

(b) 前記生物学的試料中のMHC-Iの発現レベルを基準レベルと比較し、それにより前記抗がん療法での治療に対する、前記患者における前記応答を監視することと、を含む、前記方法。

【請求項27】

前記基準レベルが、(i)前記抗がん療法の投与前に得られる、前記患者からの生物学的試料中のMHC-Iの発現レベル、(ii)基準集団におけるMHC-Iの発現レベル、(iii)MHC-Iに事前に割り当てられた発現レベル、(iv)前記抗がん療法の投与後である以前の時点で、前記患者から得られる生物学的試料中のMHC-Iの発現レベル、または(v)その後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中のMHC-Iの発現レベルからなる群から選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

MHC-Iの発現レベルが、前記基準レベルと比較して、前記患者から得られる前記生物学的試料中で増加する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項29】

MHC-Iの発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも2倍増加する、請求項26~28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

MHC-Iの前記増加した発現レベルが、前記患者が前記抗がん療法に対して応答していることを示す、請求項28または29に記載の方法。

【請求項31】

VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法での治療に対する、腎臓癌を有する患者の応答を監視する方法であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の、以下の遺伝子、

CX3CR1、CCL2、CCL5、CCR5、CX3CL1、CCR7、またはCXCL10のうちの1つ以上の発現レベルを決定することと、

(b) 前記生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルを基準レベルと比較し、それにより前記抗がん療法での治療に対する、前記患者における前記応答を監視することと、を含む、前記方法。

【請求項32】

CX3CR1、CCL2、CCL5、CCR5、CX3CL1、CCR7、またはCXCL10のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの発現レベルが決定される、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

CX3CR1、CCL2、CCL5、CCR5、CX3CL1、CCR7、及びCXCL10の発現レベルが決定される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記基準レベルが、(i)前記抗がん療法の投与前に得られる、前記患者からの生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、(ii)基準集団における前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、(iii)前記1つ以上の遺伝子に事前に割り当てられた発現レベル、(iv)前記抗がん療法の投与後である以前の時点で、前記患者から得られる生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、または(v)その後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルからなる群から選択される、請求項31~33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

前記1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して増加する、請求項31~34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 1 つ以上の遺伝子の前記増加した発現レベルが、前記患者が前記抗がん療法に対して応答していることを示す、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記患者からの前記生物学的試料が、前記抗がん療法の投与の約 4 ~ 約 6 週間後に得られる、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

MHC - I または前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが、前記基準レベルと比較して増加する患者に、前記抗がん療法の 1 回分以上の追加の用量を投与するステップを更に含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

VEGF アンタゴニスト及び PD - L1 軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法で、腎臓癌を有する患者を治療するための医薬であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の、以下の遺伝子、

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくは PRF1、

CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくは CXCL13、または

GZMB、KLRK1、もしくは SLAMF7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定され、

(b) 前記生物学的試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが基準レベルと比較され、

(c) 前記患者の 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが、前記基準レベルと比較して増加する場合、前記患者への前記抗がん療法の投与が継続される、前記医薬。

【請求項 4 0】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、または PRF1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、腫瘍微小環境における CD8⁺T エフェクター (T_{eff}) 細胞の存在と相關する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、または CXCL13 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、腫瘍微小環境における Th1 ケモカインの存在と相關する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 2】

GZMB、KLRK1、または SLAMF7 の存在が、腫瘍微小環境におけるナチュラルキラー (NK) 細胞の存在と相關する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 3】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、または PRF1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定される、請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 4】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、または PRF1 のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの発現レベルが決定される、請求項 4 3 に記載の医薬。

【請求項 4 5】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、及び PRF1 の発現レベルが決定される、請求項 4 4 に記載の医薬。

【請求項 4 6】

CXCL9、CXCL10、CXCL11、または CXCL13 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定される、請求項 3 9 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 7】

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、またはC X C L 1 3の少なくとも2つまたは少なくとも3つの発現レベルが決定される、請求項4 6に記載の医薬。

【請求項4 8】

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、及びC X C L 1 3の発現レベルが決定される、請求項4 7に記載の医薬。

【請求項4 9】

G Z M B、K L R K 1、またはS L A M F 7のうちの1つ以上の発現レベルが決定される、請求項3 9～4 8のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5 0】

G Z M B、K L R K 1、またはS L A M F 7のうちの少なくとも2つの発現レベルが決定される、請求項4 9に記載の医薬。

【請求項5 1】

G Z M B、K L R K 1、及びS L A M F 7の発現レベルが決定される、請求項5 0に記載の医薬。

【請求項5 2】

前記基準レベルが、(i)前記抗がん療法の投与前に得られる、前記患者からの生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、(ii)基準集団における前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、(iii)前記1つ以上の遺伝子に事前に割り当てられた発現レベル、(iv)前記抗がん療法の投与後である以前の時点で、前記患者から得られる生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベル、または(v)その後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルからなる群から選択される、請求項3 9～5 1のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5 3】

C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、またはP R F 1のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約2倍増加する、請求項3 9～5 2のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5 4】

C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、またはP R F 1のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約15倍増加する、請求項5 3に記載の医薬。

【請求項5 5】

C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、またはP R F 1のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約50倍増加する、請求項5 4に記載の医薬。

【請求項5 6】

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、またはC X C L 1 3のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約3倍増加する、請求項3 9～5 5のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5 7】

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、またはC X C L 1 3のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約80倍増加する、請求項5 6に記載の医薬。

【請求項5 8】

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、またはC X C L 1 3のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約250倍増加する、請求項5 7に記載の医薬。

【請求項5 9】

G Z M B、K L R K 1、またはS L A M F 7のうちの1つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約2倍増加する、請求項3 9～5 8のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 6 0】

G Z M B、K L R K 1、またはS L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約 8 倍増加する、請求項 5 9 に記載の医薬。

【請求項 6 1】

G Z M B、K L R K 1、またはS L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも約 13 倍増加する、請求項 6 0 に記載の医薬。

【請求項 6 2】

V E G F アンタゴニスト及びP D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法で、腎臓癌を有する患者を治療するための医薬であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中のM H C - I の発現レベルが決定され、

(b) 前記生物学的試料中のM H C - I の発現レベルが基準レベルと比較され、

(c) 前記患者の 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが、前記基準レベルと比較して増加する場合、前記患者への前記抗がん療法の投与が継続される、前記医薬。

【請求項 6 3】

前記基準レベルが、(i) 前記V E G F アンタゴニストの投与前に得られる、前記患者からの生物学的試料中のM H C - I の発現レベル、(i i) 基準集団におけるM H C - I の発現レベル、(i i i) M H C - I に事前に割り当てられた発現レベル、(i v) 前記V E G F アンタゴニストの投与後である以前の時点で、前記患者から得られる生物学的試料中のM H C - I の発現レベル、または(v) その後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中のM H C - I の発現レベルからなる群から選択される、請求項 6 2 に記載の医薬。

【請求項 6 4】

M H C - I の発現レベルが、前記基準レベルと比較して、少なくとも 2 倍増加する、請求項 6 2 または 6 3 に記載の医薬。

【請求項 6 5】

V E G F アンタゴニスト及びP D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法で、腎臓癌を有する患者を治療するための医薬であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の、以下の遺伝子、

C X 3 C R 1、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、またはC X C L 1 0 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定され、

(b) 前記生物学的試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが基準レベルと比較され、

(c) 前記患者の 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが、前記基準レベルと比較して増加する場合、前記患者への前記抗がん療法の投与が継続される、前記医薬。

【請求項 6 6】

C X 3 C R 1、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、またはC X C L 1 0 のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの発現レベルが決定される、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 6 7】

C X 3 C R 1、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、及びC X C L 1 0 の発現レベルが決定される、請求項 6 6 に記載の医薬。

【請求項 6 8】

前記基準レベルが、(i) 前記抗がん療法の投与前に得られる、前記患者からの生物学的試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベル、(i i) 基準集団における前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベル、(i i i) 前記 1 つ以上の遺伝子に事前に割り当てられた発現レベル、(i v) 前記抗がん療法の投与後である以前の時点で、前記患者から得られる生物学的試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベル、または(v) その後の時点で前記患者から得られる生物学的試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベルからなる群から選択さ

れる、請求項 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 9】

前記患者からの前記生物学的試料が、前記抗がん療法の投与の約 4 ~ 約 6 週間後に得られる、請求項 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 0】

前記 V E G F アンタゴニストが、抗 V E G F 抗体である、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 1】

前記抗 V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 7 0 に記載の医薬。

【請求項 7 2】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、P D - L 1 結合アンタゴニスト、P D - 1 結合アンタゴニスト、及び P D - L 2 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 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 3】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、P D - L 1 結合アンタゴニストである、請求項 7 2 に記載の医薬。

【請求項 7 4】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、P D - L 1 のそのリガンド結合パートナーのうちの 1 つ以上への結合を阻害する、請求項 7 3 に記載の医薬。

【請求項 7 5】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、P D - L 1 の P D - 1 への結合を阻害する、請求項 7 4 に記載の医薬。

【請求項 7 6】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、P D - L 1 の B 7 - 1 への結合を阻害する、請求項 7 4 に記載の医薬。

【請求項 7 7】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、P D - L 1 の P D - 1 及び B 7 - 1 の両方への結合を阻害する、請求項 7 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 8】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 7 3 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 9】

前記抗体が、M P D L 3 2 8 0 A (アテゾリズマブ)、Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 、M D X - 1 1 0 5 、M E D I 4 7 3 6 (デュルバルマブ)、及び M S B 0 0 1 0 7 1 8 C (アベルマブ) からなる群から選択される、請求項 7 8 に記載の医薬。

【請求項 8 0】

前記抗体が、配列番号 1 9 の H V R - H 1 配列、配列番号 2 0 の H V R - H 2 配列、及び配列番号 2 1 の H V R - H 3 配列を含む重鎖と、配列番号 2 2 の H V R - L 1 配列、配列番号 2 3 の H V R - L 2 配列、及び配列番号 2 4 の H V R - L 3 配列を含む軽鎖と、を含む、請求項 7 8 に記載の医薬。

【請求項 8 1】

前記抗体が、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、を含む、請求項 7 8 に記載の医薬。

【請求項 8 2】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、P D - 1 結合アンタゴニストである、請求項 7 2 に記載の医薬。

【請求項 8 3】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、P D - 1 のそのリガンド結合パートナーのうちの 1 つ以上への結合を阻害する、請求項 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 4】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、 P D - 1 の P D - L 1 への結合を阻害する、請求項 8 3 に記載の医薬。

【請求項 8 5】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、 P D - 1 の P D - L 2 への結合を阻害する、請求項 8 3 に記載の医薬。

【請求項 8 6】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、 P D - 1 の P D - L 1 及び P D - L 2 の両方への結合を阻害する、請求項 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 7】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 8 2 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 8】

前記抗体が、 M D X - 1 1 0 6 (ニボルマブ)、 M K - 3 4 7 5 (ペンプロリズマブ)、 C T - 0 1 1 (ピディリズマブ)、 M E D I - 0 6 8 0 (A M P - 5 1 4)、 P D R 0 0 1、 R E G N 2 8 1 0、及び B G B - 1 0 8 からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の医薬。

【請求項 8 9】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、 F c 融合タンパク質である、請求項 8 2 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 0】

前記 F c 融合タンパク質が、 A M P - 2 2 4 である、請求項 8 9 に記載の医薬。

【請求項 9 1】

追加の治療剤が前記患者に更に投与される、請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 2】

前記追加の治療剤が、免疫療法剤、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、抗血管新生剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 9 1 に記載の医薬。

【請求項 9 3】

前記腎臓癌が、腎細胞癌である、請求項 1 ~ 9 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 4】

前記腎細胞癌が、転移性腎細胞癌である、請求項 9 3 に記載の医薬。

【請求項 9 5】

前記発現レベルが、m R N A 発現レベルである、請求項 1 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 6】

前記m R N A 発現レベルが、定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (q P C R)、逆転写 q P C R (R T - q P C R)、R N A 配列決定、マイクロアレイ分析、インサイチュハイブリダイゼーション、及び遺伝子発現の逐次分析 (S A G E) からなる群から選択される方法を使用して決定される、請求項 9 5 に記載の医薬。

【請求項 9 7】

前記発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項 1 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 8】

前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学 (I H C)、免疫蛍光法、質量分析法、フローサイトメトリー、及びウェスタンプロットから選択される方法を使用して決定される、請求項 9 7 に記載の医薬。

【請求項 9 9】

前記患者から得られる前記生物学的試料が、腫瘍試料または細胞試料である、請求項 1 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 1 0 0】

前記腫瘍試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）、新鮮、アーカイブ、または凍結されている、請求項99に記載の医薬。

【請求項101】

前記細胞試料が、末梢CD8⁺T細胞を含む、請求項99に記載の医薬。

【請求項102】

前記患者が、ヒト患者である、請求項1～101のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項103】

腎臓癌を患う患者を治療する方法における使用のための、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん医薬であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、以下の遺伝子、

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくはPRF1

、
CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくはCXCL13、または
GZMB、KLRLK1、もしくはSLAMF7のうちの1つ以上の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記抗がん医薬。

【請求項104】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための薬物の製造における、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法の使用であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、以下の遺伝子、

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくはPRF1

、
CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくはCXCL13、または
GZMB、KLRLK1、もしくはSLAMF7のうちの1つ以上の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記使用。

【請求項105】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、以下の遺伝子、

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくはPRF1

、
CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくはCXCL13、または
GZMB、KLRLK1、もしくはSLAMF7のうちの1つ以上の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項106】

腎臓癌を患う患者を治療する方法における使用のための、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん医薬であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、MHC-Iの増加した発現レベルを有することが決定されている、前記抗がん医薬。

【請求項107】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための薬物の製造における、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法の使用であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、MHC-Iの増加した発現レベルを有することが決定されている、前記使用。

【請求項108】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、MHC-Iの増加した発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項109】

腎臓癌を患う患者を治療する方法における使用のための、VEGFアンタゴニスト及び

P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む抗がん医薬であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、CX3CR1、CCL2、CCL5、CCR5、CX3CL1、またはCCR7から選択される1つ以上の遺伝子の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記抗がん医薬。

【請求項 110】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための薬物の製造における、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法の使用であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、CX3CR1、CCL2、CCL5、CCR5、CX3CL1、またはCCR7から選択される1つ以上の遺伝子の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記使用。

【請求項 111】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための、VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られる生物学的試料が、基準レベルと比較して、CX3CR1、CCL2、CCL5、CCR5、CX3CL1、またはCCR7から選択される1つ以上の遺伝子の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項 112】

前記PD-L1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103～111のいずれか1項に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 113】

前記PD-L1結合アンタゴニストが、抗体である、請求項112に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 114】

前記抗体が、

MPDL3280A(アテゾリズマブ)、YW243.55.S70、MDX-1105、MED14736(デュルバルマブ)、及びMSB0010718C(アベルマブ)からなる群から選択される、請求項113に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 115】

前記VEGFアンタゴニストが、抗VEGF抗体である、請求項103～114のいずれか1項に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 116】

前記抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、請求項115に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 117】

VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法で治療した、腎臓癌を有する患者の応答を監視する法であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる腫瘍試料中のCD8⁺T細胞及び/またはCD68⁺/CD163⁺マクロファージの数を決定することと、

(b) 前記腫瘍試料中のCD8⁺T細胞及び/またはCD68⁺/CD163⁺マクロファージの数を、基準試料と比較し、それにより抗がん療法での治療を受ける前記患者における前記応答を監視することと、を含む、前記方法。

【請求項 118】

VEGFアンタゴニスト及びPD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法で、腎臓癌を有する患者を治療するための医薬であって、

(a) 前記抗がん療法の投与後の時点で前記患者から得られる腫瘍試料中のCD8⁺T細胞及び/またはCD68⁺/CD163⁺マクロファージの数を決定することと、

(b) 前記腫瘍試料中のCD8⁺T細胞及び/またはCD68⁺/CD163⁺マクロファージの数を、基準試料と比較することと、

(c) 前記患者の試料中のCD8⁺T細胞及び/またはCD68⁺/CD163⁺マクロファージの数が、前記基準レベルと比較して増加する場合、前記患者への前記抗がん療

法の投与を継続することと、を含む、前記医薬。

【請求項 1 1 9】

前記患者から得られる前記腫瘍試料が、前記基準試料と比較して、 $CD8^+$ T細胞の数の増加を有する、請求項 1 1 7 に記載の方法または請求項 1 1 8 に記載の医薬。

【請求項 1 2 0】

前記患者から得られる前記腫瘍試料が、前記基準試料と比較して、 $CD8^+$ T細胞の数の少なくとも 2 倍の増加を有する、請求項 1 1 9 に記載の方法または医薬。

【請求項 1 2 1】

前記患者から得られる前記腫瘍試料が、前記基準試料と比較して、 $CD8^+$ T細胞の数の 5 倍の増加を有する、請求項 1 2 0 に記載の方法または医薬。

【請求項 1 2 2】

前記患者から得られる前記腫瘍試料が、前記基準試料と比較して、 $CD68^+ / CD163^+$ マクロファージの数の増加を有する、請求項 1 1 7 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法または医薬。

【請求項 1 2 3】

前記基準試料が、前記抗がん療法の投与前に得られる、前記患者の腫瘍試料である、請求項 1 1 7 ~ 1 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法または医薬。