

【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、

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、もしくはP R F 1、

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、もしくはC X C L 1 3、または

G Z M B、K L R K 1、もしくはS L A M F 7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】

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、腫瘍微小環境におけるC D 8⁺ Tエフェクター (T_{e f}) 細胞の存在と相関する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

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、腫瘍微小環境におけるT h 1ケモカインの存在と相関する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

G Z M B、K L R K 1、またはS L A M F 7の存在が、腫瘍微小環境におけるナチュラルキラー (N K) 細胞の存在と相関する、請求項1に記載の方法。

【請求項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】

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】

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、及びP R F 1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】

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】

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8に記載の方法。

【請求項10】

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9に記載の方法。

【請求項11】

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1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

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11に記載の方法。

【請求項13】

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、(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 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

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 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

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 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

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 1 5 倍増加する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

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 5 0 倍増加する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

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 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

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 8 0 倍増加する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

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 2 5 0 倍増加する、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

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 1 5 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

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 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

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 1 3 倍増加する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

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 V E G F 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 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

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 36】

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 35 に記載の方法。

【請求項 37】

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 ～ 36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

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 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

VEGF アンタゴニスト及び PD - 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、

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 40】

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_{ef}) 細胞の存在と相関する、請求項 39 に記載の医薬。

【請求項 41】

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関する、請求項 39 に記載の医薬。

【請求項 42】

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) 細胞の存在と相関する、請求項 39 に記載の医薬。

【請求項 43】

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 39 ～ 42 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 44】

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 43 に記載の医薬。

【請求項 45】

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、及び PRF1 の発現レベルが決定される、請求項 44 に記載の医薬。

【請求項 46】

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 39 ～ 45 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 47】

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46に記載の医薬。

【請求項48】

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47に記載の医薬。

【請求項49】

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39～48のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項50】

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49に記載の医薬。

【請求項51】

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50に記載の医薬。

【請求項52】

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39～51のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項53】

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39～52のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項54】

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53に記載の医薬。

【請求項55】

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54に記載の医薬。

【請求項56】

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39～55のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項57】

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56に記載の医薬。

【請求項58】

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57に記載の医薬。

【請求項59】

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39～58のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 60】

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 59 に記載の医薬。

【請求項 61】

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 60 に記載の医薬。

【請求項 62】

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 63】

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 62 に記載の医薬。

【請求項 64】

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 62 または 63 に記載の医薬。

【請求項 65】

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 10 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 66】

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 10 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 65 に記載の医薬。

【請求項 67】

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 10 の発現レベルが決定される、請求項 66 に記載の医薬。

【請求項 68】

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 65～67 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 69】

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 1～68 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 70】

前記 VEGF アンタゴニストが、抗 VEGF 抗体である、請求項 1～69 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 71】

前記抗 VEGF 抗体が、ベバシズマブである、請求項 70 に記載の医薬。

【請求項 72】

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、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 1～71 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 73】

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 72 に記載の医薬。

【請求項 74】

前記 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 つ以上への結合を阻害する、請求項 73 に記載の医薬。

【請求項 75】

前記 PD-L1 結合アンタゴニストが、PD-L1 の PD-1 への結合を阻害する、請求項 74 に記載の医薬。

【請求項 76】

前記 PD-L1 結合アンタゴニストが、PD-L1 の B7-1 への結合を阻害する、請求項 74 に記載の医薬。

【請求項 77】

前記 PD-L1 結合アンタゴニストが、PD-L1 の PD-1 及び B7-1 の両方への結合を阻害する、請求項 74～76 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 78】

前記 PD-L1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 73～77 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 79】

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 78 に記載の医薬。

【請求項 80】

前記抗体が、配列番号 19 の HVR-H1 配列、配列番号 20 の HVR-H2 配列、及び配列番号 21 の HVR-H3 配列を含む重鎖と、配列番号 22 の HVR-L1 配列、配列番号 23 の HVR-L2 配列、及び配列番号 24 の HVR-L3 配列を含む軽鎖と、を含む、請求項 78 に記載の医薬。

【請求項 81】

前記抗体が、配列番号 26 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 78 に記載の医薬。

【請求項 82】

前記 PD-L1 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 72 に記載の医薬。

【請求項 83】

前記 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 つ以上への結合を阻害する、請求項 82 に記載の医薬。

【請求項 84】

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 (ペンブロリズマブ)、C T - 0 1 1 (ビディリズマブ)、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、及びウェスタンブロット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 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、KLK1、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、KLK1、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、KLK1、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、C X 3 C R 1、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、またはC C R 7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 1 1 0】

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、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、C X 3 C R 1、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、またはC C R 7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 1 1 1】

腎臓癌を患う患者の治療における使用のための、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、C X 3 C R 1、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、またはC C R 7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 1 1 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である、請求項 1 0 3 ~ 1 1 1 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 1 1 3】

前記P D - L 1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 1 1 2 に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 1 1 4】

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 1 1 3 に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 1 1 5】

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 0 3 ~ 1 1 4 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 1 1 6】

前記抗V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 1 1 5 に記載の抗がん医薬、使用、または組成物。

【請求項 1 1 7】

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C D 8 + T 細胞及び/またはC D 6 8 + / C D 1 6 3 + 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C D 8 + T 細胞及び/またはC D 6 8 + / C D 1 6 3 + 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 1 1 8】

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腫瘍試料中のC D 8 + T 細胞及び/またはC D 6 8 + / C D 1 6 3 + 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C D 8 + T 細胞及び/またはC D 6 8 + / C D 1 6 3 + 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C D 8 + T 細胞及び/またはC D 6 8 + / C D 1 6 3 + 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。