

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成31年1月10日 (2019.1.10)

【公表番号】特表2018-502828(P2018-502828A)

【公表日】平成30年2月1日 (2018.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-004

【出願番号】特願2017-527368(P2017-527368)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 Z N A H

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 T

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月22日 (2018.11.22)

【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】

免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の対象を同定するための情報を提供する方法であって、前記方法は、

対象由来の癌サンプルにおける高変異のマーカーを検出する工程；及び

免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象を同定する工程を含み、

多数の非同義変異により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、前記方法。

【請求項 2】

前記多数の非同義変異が 178 以上の変異である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記検出する工程が、前記癌サンプル由来の 1 つ以上のエクソームを配列決定することを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記変異の 1 つ以上が T 細胞により認識されるネオエピトープに存在する、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ネオエピトープの数により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ネオエピトープが、感染性因子とコンセンサス配列を共有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、若しくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記免疫チェックポイント調節因子が、細胞障害性 T リンパ球抗原 4 (C T L A 4)、プログラム死 1 (P D - 1) 若しくはそのリガンド、リンパ球活性化遺伝子 3 (L A G 3)、B 7 ホモログ 3 (B 7 - H 3)、B 7 ホモログ 4 (B 7 - H 4)、インドールアミン (2 , 3) - ジオキシゲナーゼ (I D O)、アデノシン A2 a 受容体、ニューリチン (n e u r i t i n)、B リンパ球及び T リンパ球アテニュエーター (B T L A)、キラー免疫グロブリン様受容体 (K I R)、T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質 3 (T I M - 3)、誘導性 T 細胞共刺激因子 (I C O S)、C D 2 7、C D 2 8、C D 4 0、C D 1 3 7、またはそれらの組み合わせと相互作用する、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記免疫チェックポイント調節因子が抗体作用物質である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗体作用物質が、モノクローナル抗体若しくはその抗原結合性フラグメントであるかまたはこれを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗体がペンブロリズマブである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 または請求項 2 に記載の方法によって同定された対象における癌を処置する方法において使用するための治療薬または組成物であって、前記治療薬または組成物は、

(i) P D - 1 または P D - L 1 と特異的に相互作用する抗体作用物質であるか；

(i i) P D - 1 が関与する相互作用を妨げるか；

(i i i) ヒト患者の免疫系により非自己として認識可能なネオエピトープであるかまたはこれを含む免疫原性物質を含む組成物であるか；または

(i v) ヒト患者の免疫系により非自己として認識可能なネオエピトープのコード配列を含む核酸を含む組成物である、

前記治療薬または組成物。

【請求項 14】

前記 P D - 1 と特異的に相互作用する抗体作用物質がペンブロリズマブである、請求項 13 (i) に記載の使用するための治療薬または組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

一部の実施形態では、判定する工程は、核酸配列決定により、変異特性の少なくとも1つを検出することを含む。一部の実施形態では、核酸配列決定は、全エクソーム配列決定であるかまたはこれを含む。

[本発明1001]

免疫原性物質を含む組成物であって、前記免疫原性物質が、ヒト患者の免疫系により非自己として認識可能なネオエピトープであるかまたはこれを含み、前記患者が、前記ネオエピトープを発現する1つ以上の腫瘍を特徴とする癌に罹患している、前記組成物。

[本発明1002]

前記ネオエピトープが、感染性因子とコンセンサス配列を共有する、本発明1001の組成物。

[本発明1003]

前記ネオエピトープが、ノナマーネオエピトープであるかまたはこれを含む、本発明1001の組成物。

[本発明1004]

前記ネオエピトープが、MHCクラスI分子に対する結合親和性の増大、または細胞傷害性T細胞による認識の改善を示す、本発明1001の組成物。

[本発明1005]

前記ネオエピトープが、前記1つ以上の腫瘍と特異的に結合するネオエピトープでない対応する野生型エピトープと比較して、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に対するより大きい結合親和性を有する、本発明1001の組成物。

[本発明1006]

前記免疫原性物質が、ペプチドであるかまたはこれを含む、本発明1001の組成物。

[本発明1007]

前記免疫原性物質が、MHC提示に適する長さを有する、本発明1001または本発明1006の組成物。

[本発明1008]

前記長さが、MHCクラスIによる提示に適する長さである、本発明1007の組成物。

[本発明1009]

前記長さが、アミノ酸8~11個の長さである、本発明1008の組成物。

[本発明1010]

前記長さが、MHCクラスIIによる提示に適する長さである、本発明1007の組成物。

[本発明1011]

前記ネオエピトープが、図21に記載されているものから選択されるアミノ酸配列を有する、本発明1001の組成物。

[本発明1012]

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、若しくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、本発明1001の組成物。

[本発明1013]

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、本発明1012の組成物。

[本発明1014]

前記癌が、肺癌であるかまたはこれを含む、本発明1013の組成物。

[本発明1015]

核酸を含む組成物であって、前記核酸の配列が、ヒト患者の免疫系により非自己として認識可能なネオエピトープのコード配列を含み、前記患者が、前記ネオエピトープを発現する1つ以上の腫瘍を特徴とする癌に罹患している、組成物。

[本発明1016]

前記ネオエピトープが、感染性因子とコンセンサス配列を共有する、本発明1015の組成

物。

[本発明1017]

前記ネオエピトープが、ノナマーネオエピトープであるかまたはこれを含む、本発明1015の組成物。

[本発明1018]

前記ネオエピトープが、MHCクラスI分子に対する結合親和性の増大、または細胞傷害性T細胞による認識の改善を示す、本発明1015の組成物。

[本発明1019]

前記ネオエピトープが、前記1つ以上の腫瘍と特異的に結合するネオエピトープでない対応する野生型エピトープと比較して、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に対するより大きい結合親和性を有する、本発明1015の組成物。

[本発明1020]

前記ネオエピトープが、MHC提示に適する長さを有する、本発明1015の組成物。

[本発明1021]

前記長さが、MHCクラスIによる提示に適する長さである、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

前記長さが、アミノ酸8~11個の長さである、本発明1021の組成物。

[本発明1023]

前記長さが、MHCクラスIIによる提示に適する長さである、本発明1020の組成物。

[本発明1024]

前記ネオエピトープが、図21に記載されているものから選択されるアミノ酸配列を有する、本発明1015の組成物。

[本発明1025]

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、若しくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、本発明1015の組成物。

[本発明1026]

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、本発明1025の組成物。

[本発明1027]

前記癌が、肺癌であるかまたはこれを含む、本発明1015の組成物。

[本発明1028]

ヒト患者の免疫系により非自己として認識可能なネオエピトープをコードする核酸とハイブリダイズする核酸を含む組成物であって、前記患者が、前記ネオエピトープを発現する1つ以上の腫瘍を特徴とする癌に罹患している、前記組成物。

[本発明1029]

前記核酸により、核酸レベルで前記ネオエピトープまたはその発現が検出されることができる、本発明1015または本発明1028の組成物。

[本発明1030]

前記ネオエピトープが、感染性因子とコンセンサス配列を共有する、本発明1028の組成物。

[本発明1031]

前記ネオエピトープが、ノナマーネオエピトープであるかまたはこれを含む、本発明1028の組成物。

[本発明1032]

前記ネオエピトープが、MHCクラスI分子に対する結合親和性の増大、または細胞傷害性T細胞による認識の改善を示す、本発明1028の組成物。

[本発明1033]

前記1つ以上の腫瘍と特異的に結合するネオエピトープではない、他の点では同一の対応するエピトープと比較して、前記ネオエピトープが、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に対するより大きい結合親和性を有する、本発明1028の組成物。

[本発明1034]

前記ネオエピトープが、MHC提示に適する長さを有する、本発明1028の組成物。

[本発明1035]

前記長さが、MHCクラスIによる提示に適する長さである、本発明1028の組成物。

[本発明1036]

前記長さが、アミノ酸8～11個の長さである、本発明1035の組成物。

[本発明1037]

前記長さが、MHCクラスIIによる提示に適する長さである、本発明1028の組成物。

[本発明1038]

前記ネオエピトープが、図21に記載されているものから選択されるアミノ酸配列を有する、本発明1028の組成物。

[本発明1039]

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、若しくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、本発明1028の組成物。

[本発明1040]

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、本発明1039の組成物。

[本発明1041]

前記癌が、肺癌であるかまたはこれを含む、本発明1028の組成物。

[本発明1042]

ヒト患者の免疫系により非自己として認識可能なネオエピトープを特異的に検出する作用物質を含む組成物であって、前記患者が、前記ネオエピトープを発現する1つ以上の腫瘍を特徴とする癌に罹患している、前記組成物。

[本発明1043]

前記作用物質により、タンパク質レベルで前記ネオエピトープが特異的に検出される、本発明1042の組成物。

[本発明1044]

前記作用物質により、核酸レベルで前記ネオエピトープが特異的に検出される、本発明1042の組成物。

[本発明1045]

前記ネオエピトープが、感染性因子とコンセンサス配列を共有する、本発明1042の組成物。

[本発明1046]

前記ネオエピトープが、ノナーネオエピトープであるかまたはこれを含む、本発明1042の組成物。

[本発明1047]

前記ネオエピトープが、MHCクラスI分子に対する結合親和性の増大、または細胞傷害性T細胞による認識の改善を示す、本発明1042の組成物。

[本発明1048]

前記1つ以上の腫瘍と特異的に結合するネオエピトープではない、他の点では同一の対応するエピトープと比較して、前記ネオエピトープが、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に対するより大きい結合親和性を有する、本発明1042の組成物。

[本発明1049]

前記ネオエピトープが、MHC提示に適する長さを有する、本発明1042の組成物。

[本発明1050]

前記長さが、MHCクラスIによる提示に適する長さである、本発明1049の組成物。

[本発明1051]

前記長さが、アミノ酸8～11個の長さである、本発明1050の組成物。

[本発明1052]

前記長さが、MHCクラスIIによる提示に適する長さである、本発明1049の組成物。

[本発明1053]

前記ネオエピトープが、図21に記載されているものから選択されるアミノ酸配列を有する、本発明1042の組成物。

[本発明1054]

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、若しくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、本発明1042の組成物。

[本発明1055]

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、本発明1054の組成物。

[本発明1056]

前記癌が、肺癌であるかまたはこれを含む、本発明1042の組成物。

[本発明1057]

1つ以上のノナマーネオエピトープを発現する腫瘍を特徴とする癌を有すると判定された対象に、ネオアンチゲン特異的エフェクターT細胞応答を増強する療法を実施する工程を含む、癌を処置する方法。

[本発明1058]

前記対象が、免疫チェックポイント調節因子を用いる療法を受けているかまたは受ける予定である、本発明1057の方法。

[本発明1059]

前記対象が、確立された腫瘍を有する、本発明1057の方法。

[本発明1060]

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、若しくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、本発明1057の方法。

[本発明1061]

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、本発明1060の方法。

[本発明1062]

前記癌が、肺癌であるかまたはこれを含む、本発明1057の方法。

[本発明1063]

前記療法が、免疫チェックポイント調節因子であるかまたはこれを含む、本発明1057の方法。

[本発明1064]

対象由来の癌サンプルにおける高変異のマーカーを検出する工程；及び
免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象を同定する工程を含む、方法。

[本発明1065]

前記検出する工程が、前記癌サンプル由来の1つ以上のエクソームを配列決定することを含む、本発明1064の方法。

[本発明1066]

変異の数により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、本発明1064の方法。

[本発明1067]

多数の変異により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、本発明1066の方法。

[本発明1068]

多数の非同義変異により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、本発明1067の方法。

[本発明1069]

トランジション変異対トランスバージョン変異の比により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、本発明1064の方法。

[本発明1070]

前記比が、分子喫煙シグネチャー (m o l e c u l a r s m o k i n g s i g n a t u r e) を含む、本発明1069の方法。

[本発明1071]

前記体細胞変異が、T細胞により認識されるネオエピトープを含む、本発明1064の方法。

[本発明1072]

前記ネオエピトープの数により、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、本発明1071の方法。

[本発明1073]

前記ネオエピトープにより、免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の候補としての前記対象が同定される、本発明1064の方法。

[本発明1074]

前記ネオエピトープが、高い変異率と関連する、本発明1073の方法。

[本発明1075]

高変異が、DNA修復に関与するタンパク質をコードする遺伝子に存在する、本発明1074の方法。

[本発明1076]

前記高変異が、細胞シグナル伝達に関与するタンパク質をコードする遺伝子に存在する、本発明1074の方法。

[本発明1077]

前記ネオエピトープが、変異を有さない対応するエピトープと比較して、主要組織適合遺伝子複合体 (M H C) 分子に対するより高い結合親和性を有する、本発明1064の方法。

[本発明1078]

前記体細胞変異が、ノナマーを含むネオエピトープを含み、前記ネオエピトープが、体細胞変異を有さない同じ細胞型では発現しない、本発明1064の方法。

[本発明1079]

前記ネオエピトープが、感染性因子とコンセンサス配列を共有する、本発明1078の方法。

[本発明1080]

前記癌が、癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、もしくはリンパ腫を含む群から選択される癌であるかまたはこれを含む、本発明1064の方法。

[本発明1081]

前記癌が、肺癌、黒色腫、腎癌、膀胱癌、小細胞癌、及び頭頸部癌を含む群から選択される、本発明1080の方法。

[本発明1082]

前記免疫チェックポイント調節因子が、細胞障害性Tリンパ球抗原4 (C T L A 4) 、 プログラム死1 (P D - 1) 若しくはそのリガンド、リンパ球活性化遺伝子3 (L A G 3) 、 B7ホモログ3 (B 7 - H 3) 、 B7ホモログ4 (B 7 - H 4) 、 インドールアミン (2 , 3) - ジオキシゲナーゼ (I D O) 、 アデノシンA2a受容体、ニューリチン (n e u r i t i n) 、 Bリンパ球及びTリンパ球アテニューエーター (B T L A) 、 キラー免疫グロブリン様受容体 (K I R) 、 T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質3 (T I M - 3) 、 誘導性T細胞共刺激因子 (I C O S) 、 C D 27 、 C D 28 、 C D 40 、 C D 137 、 またはそれらの組み合わせと相互作用する、本発明1064の方法。

[本発明1083]

前記免疫チェックポイント調節因子が抗体作用物質である、本発明1064の方法。

[本発明1084]

前記抗体作用物質が、モノクローナル抗体若しくはその抗原結合性フラグメントであるかまたはこれを含む、本発明1083の方法。

[本発明1085]

前記抗体がペンブロリズマブである、本発明1084の方法。

[本発明1086]

前記対象が、癌療法薬で以前に処置されていない、本発明1064の方法。

[本発明1087]

前記対象が、癌免疫療法薬で以前に処置されていない、本発明1064の方法。

[本発明1088]

前記対象にペンブロリズマブを投与する工程をさらに含む、本発明1085の方法。

[本発明1089]

対象由来の癌サンプルにおける少数の変異を検出する工程；及び

免疫チェックポイント調節因子を用いる処置の不十分な候補としての前記対象を同定する工程を含む、方法。

[本発明1090]

高変異のマーカーを含む癌を対象が有すると判定する工程であって、前記変異が、ノナマーを含むネオエピトープを含む、前記工程、及び

前記対象のために、免疫チェックポイント調節因子を含む癌処置を選択する工程を含む、方法。

[本発明1091]

前記癌が肺癌を含む、本発明1090の方法。

[本発明1092]

前記免疫チェックポイント調節因子が、細胞障害性Tリンパ球抗原4 (C T L A 4)、プログラム死1 (P D - 1) 若しくはそのリガンド、リンパ球活性化遺伝子3 (L A G 3)、B7ホモログ3 (B 7 - H 3)、B7ホモログ4 (B 7 - H 4)、インドールアミン (2 , 3) - ジオキシゲナーゼ (I D O)、アデノシン A 2 a 受容体、ニューリチン、Bリンパ球及びTリンパ球アテニュエーター (B T L A)、キラー免疫グロブリン様受容体 (K I R)、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質3 (T I M - 3)、誘導性T細胞共刺激因子 (I C O S)、C D 27、C D 28、C D 40、C D 137、またはそれらの組み合わせと相互作用する、本発明1090の方法。

[本発明1093]

前記免疫チェックポイント調節因子が抗体作用物質である、本発明1092の方法。

[本発明1094]

前記抗体作用物質が、モノクローナル抗体若しくはその抗原結合性フラグメントであるかまたはこれを含む、本発明1093の方法。

[本発明1095]

前記抗体がペンブロリズマブである、本発明1094の方法。

[本発明1096]

前記対象が、癌療法薬で以前に処置されていない、本発明1090の方法。

[本発明1097]

前記対象が、癌免疫療法薬で以前に処置されていない、本発明1090の方法。

[本発明1098]

免疫チェックポイント調節因子で対象を処置する方法であって、前記対象が、高変異のマーカーを有する癌を有すると以前に同定されており、ある変異が、T細胞により認識されるネオエピトープを含む、前記方法。

[本発明1099]

前記癌が肺癌を含む、本発明1098の方法。

[本発明1100]

前記免疫チェックポイント調節因子が、細胞障害性Tリンパ球抗原4 (C T L A 4)、プログラム死1 (P D - 1) 若しくはそのリガンド、リンパ球活性化遺伝子3 (L A G 3)、B7ホモログ3 (B 7 - H 3)、B7ホモログ4 (B 7 - H 4)、インドールアミン (2 , 3) - ジオキシゲナーゼ (I D O)、アデノシン A 2 a 受容体、ニューリチン、Bリンパ球及びTリ

ンパ球アテニュエーター（BTLA）、キラー免疫グロブリン様受容体（KIR）、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質3（TIM-3）、誘導性T細胞共刺激因子（ICOS）、CD27、CD28、CD40、CD137、またはそれらの組み合わせと相互作用する、本発明1098の方法。

[本発明1101]

前記免疫チェックポイント調節因子が抗体作用物質である、本発明1098の方法。

[本発明1102]

前記抗体作用物質が、モノクローナル抗体若しくはその抗原結合性フラグメントであるかまたはこれを含む、本発明1101の方法。

[本発明1103]

前記抗体がペンブロリズマブである、本発明1102の方法。

[本発明1104]

前記対象が、癌療法薬で以前に処置されていない、本発明1098の方法。

[本発明1105]

前記対象が、癌免疫療法薬で以前に処置されていない、本発明1098の方法。

[本発明1106]

免疫チェックポイント調節因子を用いる癌療法の有効性を改善する方法であって、前記療法を受けることについて、T細胞により認識されるネオエピトープを含む高変異のマーカ-を有する癌を有すると同定された対象を選択する工程を含む、前記方法。

[本発明1107]

免疫チェックポイント調節因子療法を実施する工程により癌を処置する方法における、T細胞により認識されるネオエピトープを含む高変異の1つ以上のマーカ-を有する癌を有すると同定された対象に、前記療法を実施する工程を含む改善。

[本発明1108]

癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫からなる群から選択される癌を処置する方法であって、

T細胞により認識されるネオエピトープを含む高変異のマーカ-を有する癌を有すると同定された対象に、免疫チェックポイント調節因子療法を実施する工程を含む、前記方法。

[本発明1109]

前記癌が、肺癌であるかまたはこれを含む、本発明1108の方法。

[本発明1110]

免疫チェックポイント調節因子を用いる療法の奏効性（responsiveness）と相関する変異シグネチャーを規定する方法であって、

免疫チェックポイント調節因子療法の奏効（response）特性を共有する腫瘍の複数のサンプルにおける1つ以上の変異特性を決定する工程；

決定された1つ以上の前記変異特性を、前記奏効特性を共有しない腫瘍の複数のサンプルのものと比較する工程；及び

その存在が奏効特性と相関する1セットの変異特性を同定する工程を含む、前記方法。

[本発明1111]

前記1つ以上の変異特性が、変異バーデン（burden）、非同義変異バーデン、ネオアンチゲンバーデン、トランスバージョンバーデン、トランジションバーデン、相対的トランスバージョン対トランジションバーデン、DNA修復と関連する遺伝子における変異バーデン、DNA修復と関連する1つ以上の特定の遺伝子における変異の存在、DNA修復と関連する1つ以上の特定の遺伝子における変異の同一性、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される変異特性を含む、本発明1110の方法。

[本発明1112]

測定された前記バーデンが、比率若しくは数であるかまたはこれを含む、本発明1111の方法。

[本発明1113]

DNA修復と関連する前記遺伝子が、POLD1、PRKDC、DNA-PK、RAD17、POLE、及びMSH2からなる群から選択される遺伝子であるかまたはこれを含む、本発明1111の方法。

[本発明1114]

前記奏効特性が、6ヶ月超続く部分奏効若しくは安定した奏効（「持続的臨床効果」；「DCB」）、4週間超の腫瘍サイズの低減（「客観的奏効率」；「ORR」）、9週間超の疾患進行なし（「無増悪生存期間」；「PFS」）、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される特性であるかまたはこれを含む、本発明1111～1113のいずれかの方法。

[本発明1115]

免疫チェックポイント調節因子療法の奏効特性と相関する1セットの変異特性の存在を判定する工程により腫瘍サンプルを特性決定する方法。

[本発明1116]

前記1セットの変異特性が、変異バーデン、非同義変異バーデン、ネオアンチゲンバーデン、トランスバージョンバーデン、トランジションバーデン、相対的トランスバージョン対トランジションバーデン、DNA修復と関連する遺伝子における変異バーデン、DNA修復と関連する1つ以上の特定の遺伝子における変異の存在、DNA修復と関連する1つ以上の特定の遺伝子における変異の同一性、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される変異特性を含む、本発明1115の方法。

[本発明1117]

測定された前記バーデンが、比率若しくは数であるかまたはこれを含む、本発明1116の方法。

[本発明1118]

DNA修復と関連する前記遺伝子が、POLD1、PRKDC、DNA-PK、RAD17、POLE、及びMSH2からなる群から選択される遺伝子であるかまたはこれを含む、本発明1116の方法。

[本発明1119]

前記奏効特性が、6ヶ月超続く部分奏効若しくは安定した奏効（「持続的臨床効果」；「DCB」）、4週間超の腫瘍サイズの低減（「客観的奏効率」；「ORR」）、9週間超の疾患進行なし（「無増悪生存期間」；「PFS」）、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される特性であるかまたはこれを含む、本発明1115～1117のいずれかの方法。

[本発明1120]

前記判定する工程が、核酸配列決定により前記変異特性の少なくとも1つを検出することを含む、本発明1115～1118のいずれかの方法。

[本発明1121]

前記核酸配列決定が、全エクソーム配列決定であるかまたはこれを含む、本発明1119の方法。