

【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 6 月 25 日 (2020.6.25)

【公表番号】特表 2019-516406 (P2019-516406A)

【公表日】令和 1 年 6 月 20 日 (2019.6.20)

【年通号数】公開・登録公報 2019-023

【出願番号】特願 2019-512943 (P2019-512943)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6886 Z

G 0 1 N 33/574 Z

G 0 1 N 33/53 M

C 1 2 Q 1/6851 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 18 日 (2020.5.18)

【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】

患者から得られた肺組織試料の扁平上皮癌 (S Q) サブタイプを判定するための方法における使用のための試薬またはキットであって、前記試薬またはキットが、表 1 の複数の分類指標バイオマーカーのうちの 1 つの核酸分子の一部に対して各々実質的に相補的である複数のオリゴヌクレオチドを含み、前記方法が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現レベルを検出するステップを含み、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルの前記検出が、基底、古典的、分泌性、または未分化 S Q サブタイプを特異的に特定する、試薬またはキット。

【請求項 2】

前記方法が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルを、少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットにおける表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットが、参照 S Q 基底試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 古典的試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現デー

タ、参照 S Q 分泌性試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 未分化試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、またはそれらの組合せを含む、ステップと、前記比較するステップの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類するステップとをさらに含む、請求項 1 に記載の試薬またはキット。

【請求項 3】

前記比較するステップが、前記試料から得られた前記発現レベルデータと、前記少なくとも 1 種のトレーニングセットからの前記発現レベルデータとの間の相関を判定することを含む、統計的アルゴリズムを適用することと、前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類することを含む、請求項 2 に記載の試薬またはキット。

【請求項 4】

前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルが、核酸レベルで検出される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項 5】

前記核酸レベルが R N A または c D N A である、請求項 4 に記載の試薬またはキット。

【請求項 6】

前記発現レベルを検出するステップが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R)、R N A s e q、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n C o u n t e r 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (S A G E)、遺伝子発現高速解析 (R A G E)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、請求項 4 または 5 に記載の試薬またはキット。

【請求項 7】

前記発現レベルが、q R T - P C R を行うことにより検出される、請求項 6 に記載の試薬またはキット。

【請求項 8】

前記発現レベルの前記検出が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの各々に特異的な少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、請求項 7 に記載の試薬またはキット。

【請求項 9】

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項 10】

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、請求項 9 に記載の試薬またはキット。

【請求項 11】

前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 の少なくとも 2 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 10 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 20 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 30 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 40 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 50 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 60 種の分類指標バイオマーカー、または少なくとも 70 種の分類指標バイオマーカーを含む、請求項 1 に記載の試薬またはキット。

【請求項 12】

前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 の分類指標バイオマーカーのすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項 13】

患者から得られた肺組織試料の扁平上皮癌 (S Q) サブタイプを判定するための方法に

おける使用のための試薬またはキットであって、前記試薬またはキットが、表 1 に記載されている複数の分類指標バイオマーカーのうちの 1 つの核酸分子の一部分に対して各々実質的に相補的である複数のオリゴヌクレオチドを含み、前記方法が、肺がん細胞において特異的な発現パターンを有する前記複数の分類指標バイオマーカーの前記核酸分子の発現レベルを検出するステップを含み、前記分類指標バイオマーカーが、表 1 に記載されている前記分類指標バイオマーカーからなる群から選択され、前記方法が、(a) 患者由来の前記肺組織試料から核酸物質を単離するステップと、(b) 前記核酸物質を、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記核酸分子の前記一部分に対して実質的に相補的である前記複数のオリゴヌクレオチドと混合するステップと、(c) 前記複数の分類指標バイオマーカーの発現を検出するステップとを含む試薬またはキット。

【請求項 1 4】

前記方法が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルを、少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットにおける表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットが、参照 S Q 基底試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 古典的試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 分泌性試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 未分化試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、またはそれらの組合せを含む、ステップと、前記比較するステップの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類するステップとをさらに含む、請求項 1 3 に記載の試薬またはキット。

【請求項 1 5】

前記比較するステップが、前記試料から得られた前記発現レベルデータと、前記少なくとも 1 種のトレーニングセットからの前記発現レベルデータとの間の相関を判定することを含む、統計的アルゴリズムを適用することと、前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類することを含む、請求項 1 4 に記載の試薬またはキット。

【請求項 1 6】

前記発現レベルを検出する前記ステップが、q R T - P C R または任意のハイブリダイゼーションベースの遺伝子アッセイを行うことを含む、請求項 1 3 から 1 5 のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項 1 7】

前記発現レベルが、q R T - P C R を行うことにより検出される、請求項 1 6 に記載の試薬またはキット。

【請求項 1 8】

前記発現レベルの前記検出が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの各々に特異的な少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、請求項 1 7 に記載の試薬またはキット。

【請求項 1 9】

前記方法が、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルに基づいて、肺扁平上皮癌 (S Q) のサブタイプを処置するための療法に対する応答を予測するステップをさらに含む、請求項 1 3 から 1 8 のいずれかに記載の試薬またはキット。

【請求項 2 0】

前記療法が、化学療法、血管新生阻害剤、および / または免疫療法である、請求項 1 9 に記載の試薬またはキット。

【請求項 2 1】

肺 S Q の前記サブタイプが未分化であり、前記療法が免疫療法である、請求項 2 0 に記載の試薬またはキット。

【請求項 2 2】

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは

冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、請求項 1 3 から 2 1 のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項 2 3】

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、請求項 2 2 に記載の試薬またはキット。

【請求項 2 4】

前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 から選択される少なくとも 2 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 10 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 20 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 30 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 40 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 50 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 60 種の分類指標バイオマーカー、または少なくとも 70 種の分類指標バイオマーカーを含む、請求項 1 3 に記載の試薬またはキット。

【請求項 2 5】

前記複数の分類指標バイオマーカーをコードする前記核酸分子が、表 1 の前記分類指標バイオマーカーのすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、請求項 1 3 から 2 4 のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項 2 6】

対象において肺がんを処置するための医薬であって、

前記医薬が、免疫療法剤を含み、

前記対象が、前記対象から得られた肺がん試料中の複数の分類指標バイオマーカーの発現レベルを測定するステップによって判定された肺がんのサブタイプを有し、前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択され、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルが、前記肺がんの前記サブタイプを示す、医薬。

【請求項 2 7】

前記肺がんのサブタイプが、表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルを、少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットにおける表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットが、参照扁平上皮癌基底試料からの表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮癌古典的試料からの表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮癌未分化試料からの表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮癌分泌性試料からの表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、またはそれらの組合せを含む、ステップと、前記比較するステップの結果に基づいて前記肺がん試料を基底、古典的、未分化、または分泌性に分類するステップとによって判定されている、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 2 8】

前記比較するステップが、前記肺がん試料から得られた前記発現レベルデータと、前記少なくとも 1 種のトレーニングセットからの前記発現レベルデータとの間の相関を判定することを含む、統計的アルゴリズムを適用することと、前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記肺がん試料を基底、古典的、原始的、または分泌性サブタイプに分類することを含む、請求項 2 7 に記載の医薬。

【請求項 2 9】

前記肺がん試料が扁平上皮癌試料である、請求項 2 6 から 2 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 0】

表 1 に列挙される前記一組のバイオマーカーから選択される前記複数の分類指標バイオ

マーカーが、表 1 の前記バイオマーカー核酸のうち少なくとも 2 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 10 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 20 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 30 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 40 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 50 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 60 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 70 種のバイオマーカー核酸、またはそれらすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、請求項 2 6 から 2 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 1】

前記肺組織試料が扁平上皮癌であると過去に診断された、請求項 2 6 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 2】

前記過去の診断が組織学的検査によるものであった、請求項 3 1 に記載の医薬。

【請求項 3 3】

前記肺がんのサブタイプが、さらなる一組のバイオマーカーからの少なくとも 1 種のバイオマーカーの発現を測定するステップによって判定されている、請求項 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 4】

前記さらなる一組のバイオマーカーが、自然免疫細胞 (I I C)、適応免疫細胞 (A I C)、1 つもしくは複数の個々の免疫バイオマーカー、1 つもしくは複数のインターフェロン (I F N) 遺伝子、1 つもしくは複数の主要組織適合遺伝子複合体、クラス II (M H C I I) 遺伝子、またはそれらの組合せの遺伝子発現シグネチャーを含む、請求項 3 3 に記載の医薬。

【請求項 3 5】

前記さらなる一組のバイオマーカーが、表 4 A、4 B、5、6、7、またはそれらの組合せから選択される遺伝子を含む、請求項 3 3 または 3 4 に記載の医薬。

【請求項 3 6】

A I C の前記遺伝子発現シグネチャーが、表 4 A から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

I I C の前記遺伝子発現シグネチャーが、表 4 B から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

前記 1 つまたは複数の個々の免疫バイオマーカーが、表 5 から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 9】

前記 1 つまたは複数の I F N 遺伝子が、表 6 から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

前記 1 つまたは複数の M H C I I 遺伝子が、表 7 から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記発現レベルを測定する前記ステップが、増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイを使用して遂行される、請求項 2 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 2】

前記増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R)、R N A s e q、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n C o u n t e r 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (S A G E)、遺伝子発現高速解析 (R A G E)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、請求項 4 1 に記載の医薬。

【請求項 4 3】

前記発現レベルが、q R T - P C Rを行うことにより検出される、請求項 4 2 に記載の医薬。

【請求項 4 4】

前記肺がん試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、請求項 2 6 から 4 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 5】

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、請求項 4 4 に記載の医薬。

【請求項 4 6】

前記患者の扁平上皮癌サブタイプが、未分化、古典的、分泌性、または基底から選択される、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 4 7】

前記肺がんサブタイプが原始的であり、前記免疫療法剤がチェックポイント阻害剤を含む、請求項 4 6 に記載の医薬。

【請求項 4 8】

前記チェックポイント阻害剤が P D - 1 または P D - L 1 を標的とする、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 4 9】

前記チェックポイント阻害剤が C T L A - 4 を標的とする、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、またはそれらの抗原断片結合性断片である、請求項 4 8 に記載の医薬。

【請求項 5 1】

前記チェックポイント阻害剤が、イビリムマブまたはその抗原結合性断片である、請求項 5 0 に記載の医薬。

【請求項 5 2】

前記複数の分類指標バイオマーカーが、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットからの 1 つまたは複数の分類指標バイオマーカーと組み合わせた、表 1 に列挙される少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーを含み、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 5 3】

前記複数の分類指標バイオマーカーが、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットからの 1 つまたは複数の分類指標バイオマーカーと組み合わせた、表 1 に列挙される前記分類指標バイオマーカーのすべてを含み、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 5 4】

前記公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットが、T C G A 肺 S Q R N A s e q データセットである、請求項 5 2 または 5 3 に記載の医薬。

【請求項 5 5】

表 1 の複数の分類指標バイオマーカーのうちの 1 つの核酸分子の一部に対して各々実質的に相補的である複数のオリゴヌクレオチドの使用であって、前記使用が、患者から得られた肺組織試料の扁平上皮癌 (S Q) サブタイプを判定するための方法において使用するための試薬またはキットの製造における使用であり、前記方法が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現レベルを検出するステップを含み、前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルの前記検出が、基底、古典的、分泌性、または未分化 S Q サブタイプを特異的に特定する、使用。

【請求項 5 6】

表 1 に記載されている複数の分類指標バイオマーカーのうちの 1 つの核酸分子の一部

に対して各々実質的に相補的である複数のオリゴヌクレオチドの使用であって、前記使用が、患者から得られた肺組織試料の扁平上皮癌（SQ）サブタイプを判定するための方法において使用するための試薬またはキットの製造における使用であり、前記方法が、肺がん細胞において特異的な発現パターンを有する前記複数の分類指標バイオマーカの前記核酸分子の発現レベルを検出するステップを含み、前記分類指標バイオマーカが、表1に記載されている前記分類指標バイオマーカからなる群から選択され、前記方法が、（a）患者由来の前記肺組織試料から核酸物質を単離するステップと、（b）前記核酸物質を、前記複数の分類指標バイオマーカの前記核酸分子の前記一部分に対して実質的に相補的である前記複数のオリゴヌクレオチドと混合するステップと、（c）前記複数の分類指標バイオマーカの発現を検出するステップとを含む、使用。

【請求項57】

対象において肺がんを処置するための医薬の製造における、免疫療法剤を含む医薬組成物の使用であって、

前記対象が、前記対象から得られた肺がん試料中の複数の分類指標バイオマーカの発現レベルを測定するステップによって判定された肺がんのサブタイプを有し、前記複数の分類指標バイオマーカが、表1に列挙される一組のバイオマーカから選択され、前記複数の分類指標バイオマーカの発現レベルが、前記肺がんの前記サブタイプを示す、使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

1つの態様では、本明細書において提供されるのは、対象において肺がんを処置する方法であって、前記対象から得られた肺がん試料中の少なくとも1種のバイオマーカ核酸の発現レベルを測定するステップであって、前記少なくとも1種のバイオマーカ核酸が、表1に列挙される一組のバイオマーカから選択され、前記少なくとも1種のバイオマーカの存在、非存在、および/またはレベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、ステップと、前記肺がんの前記サブタイプに基づいて免疫療法剤を投与するステップとを含む、方法である。一部の 경우에는、前記肺がん試料が、扁平上皮癌の試料であり、前記バイオマーカのセットが表1である。一部の 경우에는、前記一組のバイオマーカから選択される前記少なくとも1種のバイオマーカ核酸が、表1の少なくとも2種のバイオマーカ核酸、少なくとも10種のバイオマーカ核酸、少なくとも20種のバイオマーカ核酸、少なくとも30種のバイオマーカ核酸、少なくとも40種のバイオマーカ核酸、少なくとも50種のバイオマーカ核酸、少なくとも60種のバイオマーカ核酸、少なくとも70種のバイオマーカ核酸、またはバイオマーカ核酸すべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる。一部の 경우에는、前記肺組織試料が扁平上皮癌であると過去に診断された。一部の 경우에는、前記過去の診断が組織学的検査によるものであった。一部の 경우에는、前記方法は、さらなる一組のバイオマーカからの少なくとも1種のバイオマーカの発現を測定するステップをさらに含む。一部の 경우에는、前記さらなる一組のバイオマーカが、自然免疫細胞（IIC）、適応免疫細胞（AIC）、1つもしくは複数の個々の免疫バイオマーカ、1つもしくは複数のインターフェロン（IFN）遺伝子、1つもしくは複数の主要組織適合遺伝子複合体、クラスII（MHCII）遺伝子、またはそれらの組合せの遺伝子発現シグネチャーを含む。一部の 경우에는、前記さらなる一組のバイオマーカが、表4A、4B、5、6、7、またはそれらの組合せから選択される遺伝子を含む。一部の 경우에는、AICの前記遺伝子発現シグネチャーが、表4Aから選択される。一部の 경우에는、IICの前記遺伝子発現シグネチャーが、表4Bから選択される。一部の 경우에는、前記1つまたは複数の個々の免疫バイオマーカが、表5から選択される。一部の 경우에는、前記1つまたは複数のIFN遺伝子

が、表 6 から選択される。一部の場合では、前記 1 つまたは複数の M H C I I 遺伝子が、表 7 から選択される。一部の場合では、前記発現レベルを測定する前記ステップが、増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイを使用して遂行される。一部の場合では、前記増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R)、R N A s e q、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n C o u n t e r 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (S A G E)、遺伝子発現高速解析 (R A G E)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む。一部の場合では、前記発現レベルが、q R T - P C Rを行うことにより検出される。一部の場合では、前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である。一部の場合では、前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である。一部の場合では、前記対象の扁平上皮癌サブタイプが、未分化、古典的、分泌性または基底から選択される。一部の場合では、前記肺がんサブタイプが未分化であり、前記免疫療法剤がチェックポイント阻害剤を含む。一部の場合では、前記チェックポイント阻害剤が P D - 1 または P D - L 1 を標的とする。一部の場合では、前記チェックポイント阻害剤が C T L A - 4 を標的とする。一部の場合では、前記チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、またはそれらの抗原断片結合性断片である。一部の場合では、前記チェックポイント阻害剤が、イビリムマブまたはその抗原結合性断片である。一部の場合では、前記少なくとも 1 種のバイオマーカー核酸が、複数のバイオマーカー核酸であり、前記複数のバイオマーカー核酸が、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットからの 1 つまたは複数のバイオマーカー核酸と組み合わせた、表 1 に列挙される少なくとも 1 種のバイオマーカー核酸を含み、前記複数のバイオマーカー核酸の存在、非存在、および / またはレベルが、前記肺がんのサブタイプを示す。一部の場合では、前記少なくとも 1 種のバイオマーカー核酸が、複数のバイオマーカー核酸であり、前記複数のバイオマーカー核酸が、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットからの 1 つまたは複数のバイオマーカー核酸と組み合わせた、表 1 に列挙される前記バイオマーカー核酸のすべてを含み、前記複数のバイオマーカー核酸の存在、非存在、および / またはレベルが、前記肺がんのサブタイプを示す。一部の場合では、前記公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットが、T C G A 肺 S Q R N A s e q データセットである。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

患者から得られた肺組織試料の扁平上皮癌 (S Q) サブタイプを判定するための方法であって、前記方法が、表 1 の少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現レベルを検出するステップを含み、前記分類指標バイオマーカーの前記発現レベルの前記検出が、基底、古典的、分泌性、または未分化 S Q サブタイプを特異的に特定する、方法。

(項目 2)

表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルを、少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットにおける表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットが、参照 S Q 基底試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 古典的試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 分泌性試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 未分化試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、またはそれらの組合せを含む、ステップと、前記比較するステップの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類するステップとをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記比較するステップが、前記試料から得られた前記発現データと、前記少なくとも 1 種のトレーニングセットからの前記発現データとの間の相関を判定することを含む、統計

的アルゴリズムを適用することと、前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類することを含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記分類指標バイオマーカの前記発現レベルが、核酸レベルで検出される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 5)

前記核酸レベルが RNA または cDNA である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記発現レベルを検出するステップが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR)、RNA seq、マイクロアレイ、遺伝子チップ、nCounter 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (SAGE)、遺伝子発現高速解析 (RAGE)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、項目 4 または 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記発現レベルが、qRT-PCRを行うことにより検出される、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記発現レベルの前記検出が、表 1 の少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカに特異的な少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 10)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカが、複数の分類指標バイオマーカを含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記複数の分類指標バイオマーカが、表 1 の少なくとも 2 種の分類指標バイオマーカ、少なくとも 10 種の分類指標バイオマーカ、少なくとも 20 種の分類指標バイオマーカ、少なくとも 30 種の分類指標バイオマーカ、少なくとも 40 種の分類指標バイオマーカ、少なくとも 50 種の分類指標バイオマーカ、少なくとも 60 種の分類指標バイオマーカ、または少なくとも 70 種の分類指標バイオマーカを含む、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカが、表 1 の分類指標バイオマーカのすべてを含む、項目 1 から 10 のいずれかに記載の方法。

(項目 14)

肺がん細胞において特異的な発現パターンを有する分類指標バイオマーカをコードする少なくとも 1 種の核酸分子の発現レベルを検出するステップを含む、患者から得られた肺組織試料の扁平上皮癌 (SQ) サブタイプを判定するための方法であって、前記分類指標バイオマーカが、表 1 に記載されている分類指標遺伝子からなる群から選択され、前記方法が、(a) 患者由来の肺組織試料から核酸物質を単離するステップと、(b) 前記核酸物質を、前記分類指標バイオマーカの核酸分子の一部に対して実質的に相補的であるオリゴヌクレオチドと混合するステップと、(c) 前記分類指標バイオマーカの発現を検出するステップとを含む方法。

(項目 1 5)

表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルを、少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットにおける表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットが、参照 S Q 基底試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 古典的試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 分泌性試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照 S Q 未分化試料からの表 1 の前記少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーの発現データ、またはそれらの組合せを含む、ステップと、前記比較するステップの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類するステップとをさらに含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記比較するステップが、前記試料から得られた前記発現データと、前記少なくとも 1 種のトレーニングセットからの前記発現データとの間の相関を判定することを含む、統計的アルゴリズムを適用することと、前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、分泌性、または未分化サブタイプに分類することを含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記発現レベルを検出する前記ステップが、q R T - P C R または任意のハイブリダイゼーションベースの遺伝子アッセイを行うことを含む、項目 1 4 から 1 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 8)

前記発現レベルが、q R T - P C R を行うことにより検出される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記発現レベルの前記検出が、表 1 の少なくとも 1 種の分類指標バイオマーカーに特異的な少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルに基づいて、肺扁平上皮癌 (S Q) のサブタイプを処置するための療法に対する応答を予測するステップをさらに含む、項目 1 4 から 1 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 1)

前記療法が、化学療法、血管新生阻害剤、および / または免疫療法である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

肺 S Q の前記サブタイプが未分化であり、前記療法が免疫療法である、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、項目 1 4 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

分類指標バイオマーカーをコードする前記少なくとも 1 種の核酸分子が、複数の分類指標バイオマーカーをコードする複数の核酸分子を含む、項目 1 4 から 2 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 6)

前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 から選択される少なくとも 2 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 10 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 20 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 30 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 40 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 50 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 60 種の分類指標バイオマーカー、または少なくとも 70 種の分類指標バイオマーカーを含む、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

分類指標バイオマーカーをコードする前記少なくとも 1 種の核酸分子が、表 1 の前記分類指標バイオマーカーのすべてを含む複数の核酸分子を含む、項目 14 から 24 のいずれかに記載の方法。

(項目 28)

患者から得られた肺組織試料中のバイオマーカーを検出する方法であって、増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイを使用して、表 1 から選択される複数のバイオマーカー核酸の発現レベルを測定するステップを含む方法。

(項目 29)

前記肺組織試料が扁平上皮癌であると過去に診断された、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記過去の診断が組織学的検査によるものであった、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

前記増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR)、RNAseq、マイクロアレイ、遺伝子チップ、nCounter 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (SAGE)、遺伝子発現高速解析 (RAGE)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、項目 28 から 30 のいずれかに記載の方法。

(項目 32)

前記発現レベルが、qRT-PCRを行うことにより検出される、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記発現レベルの前記検出が、表 1 から選択される前記複数のバイオマーカー核酸の各々につき少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、項目 28 から 33 のいずれかに記載の方法。

(項目 35)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

前記複数のバイオマーカー核酸が、表 1 の少なくとも 2 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 10 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 20 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 30 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 40 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 50 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 60 種のバイオマーカー核酸、または少なくとも 70 種のバイオマーカー核酸を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 28 から 35 のいずれかに記載の方法。

(項目 37)

前記複数のバイオマーカー核酸が、表 1 の分類指標バイオマーカー核酸のすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 28 から 35 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 8)

患者から得られた肺組織試料中のバイオマーカーを検出する方法であって、増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイを使用して、表 1 から選択される複数のバイオマーカー核酸の発現レベルを測定するステップから本質的になる方法。

(項目 3 9)

前記肺組織試料が扁平上皮癌であると過去に診断された、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記過去の診断が組織学的検査によるものであった、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記配列決定アッセイが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R)、R N A s e q、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n C o u n t e r 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (S A G E)、遺伝子発現高速解析 (R A G E)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、項目 3 8 から 4 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 2)

前記発現レベルが、q R T - P C Rを行うことにより検出される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記発現レベルの前記検出が、表 1 から選択される前記複数のバイオマーカー核酸の各々あたり少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、項目 3 8 から 4 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 5)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記複数のバイオマーカー核酸が、表 1 の少なくとも 2 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 1 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 2 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 3 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 4 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 5 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 6 0 種のバイオマーカー核酸、または少なくとも 7 0 種のバイオマーカー核酸を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 3 8 から 4 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 7)

前記複数のバイオマーカー核酸が、表 1 の分類指標バイオマーカー核酸のすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 3 8 から 4 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 8)

患者から得られた肺組織試料中のバイオマーカーを検出する方法であって、増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイを使用して、表 1 から選択される複数のバイオマーカー核酸の発現レベルを測定するステップからなる方法。

(項目 4 9)

前記肺組織試料が扁平上皮癌であると過去に診断された、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記過去の診断が組織学的検査によるものであった、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記配列決定アッセイが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R)、R N A s e q、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n C o u n t e r 遺伝子

発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (S A G E)、遺伝子発現高速解析 (R A G E)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、項目 4 8 から 5 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 2)

前記発現レベルが、q R T - P C Rを行うことにより検出される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記発現レベルの前記検出が、表 1 から選択される前記複数のバイオマーカー核酸の各々あたり少なくとも一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用することを含む、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、項目 4 8 から 5 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 5)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記複数のバイオマーカー核酸が、表 1 の少なくとも 2 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 1 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 2 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 3 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 4 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 5 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 6 0 種のバイオマーカー核酸、または少なくとも 7 0 種のバイオマーカー核酸を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 4 8 から 5 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 7)

前記複数のバイオマーカー核酸が、表 1 の分類指標バイオマーカー核酸のすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 4 8 から 5 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 8)

扁平上皮癌患者が免疫療法に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法であって、前記患者由来の肺組織試料の扁平上皮癌サブタイプを判定するステップであって、前記扁平上皮癌サブタイプが、未分化、古典的、分泌性、および基底からなる群から選択される、ステップと、

前記サブタイプに基づいて、前記患者が免疫療法に応答する可能性が高いかどうかを査定するステップとを含む方法。

(項目 5 9)

免疫療法のための扁平上皮癌患者を選択するための方法であって、前記患者由来の肺組織試料の扁平上皮癌サブタイプを判定するステップと、前記サブタイプに基づいて、免疫療法のための前記患者を選択するステップとを含む方法。

(項目 6 0)

前記免疫療法がチェックポイント阻害剤療法を含む、項目 5 8 または 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記チェックポイント阻害剤が P D - 1 または P D - L 1 を標的とする、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記チェックポイント阻害剤が C T L A - 4 を標的とする、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、またはそれらの抗原

断片結合性断片である、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記チェックポイント阻害剤が、イピリマブまたはその抗原結合性断片である、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記患者が扁平上皮癌を有することが試料の組織学的解析により初めに判定される、項目 5 8 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記患者の扁平上皮癌サブタイプが、未分化、古典的、分泌性、または基底から選択され、前記患者から得られた試料の組織学的解析によって判定される、項目 5 8 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、または前記患者から得られた体液である、項目 6 5 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記扁平上皮癌サブタイプを判定する前記ステップが、複数の分類指標バイオマーカーの発現レベルを判定することを含む、項目 5 8 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

前記複数の分類指標バイオマーカーの前記発現レベルを判定することが、RNA 配列決定、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R)、またはハイブリダイゼーションベースの解析を行うことにより核酸レベルでなされる、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記扁平上皮癌サブタイプを判定するための前記複数の分類指標バイオマーカーが、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットから選択される、項目 6 9 または 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットが、TCGA 肺 SQ RNA seq データセットである、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記扁平上皮癌サブタイプを判定するための前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 から選択される、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記 R T - P C R が、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R) である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記 R T - P C R が、表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーに特異的なプライマーを用いて行われる、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの前記検出された発現レベルを、少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットにおける表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 種のサンプルトレーニングセットが、参照扁平上皮癌基底試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮癌古典的試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮癌未分化試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮癌分泌性試料からの表 1 の前記複数の分類指標バイオマーカーの発現データ、またはそれらの組合せを含む、ステップと、前記比較するステップの結果に基づ

いて第 1 の試料を基底、古典的、未分化、または分泌性に分類するステップとをさらに含む、項目 6 9 から 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7)

前記比較するステップが、前記試料から得られた前記発現データと、前記少なくとも 1 種のトレーニングセットからの前記発現データとの間の相関を判定することを含む、統計的アルゴリズムを適用することと、前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記試料を基底、古典的、原始的、または分泌性サブタイプに分類することを含む、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記複数の分類指標バイオマーカーが、表 1 に記載されている分類指標バイオマーカーの各々を含む、項目 6 9 から 7 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 7 9)

対象において肺がんを処置する方法であって、

前記対象から得られた肺がん試料中の少なくとも 1 種のバイオマーカー核酸の発現レベルを測定するステップであって、前記少なくとも 1 種のバイオマーカー核酸が、表 1 に列挙される一組のバイオマーカーから選択され、前記少なくとも 1 種のバイオマーカーの存在、非存在、および / またはレベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、ステップと、前記肺がんの前記サブタイプに基づいて免疫療法剤を投与するステップとを含む、方法。

(項目 8 0)

前記肺がん試料が扁平上皮癌試料であり、前記一組のバイオマーカーが表 1 である、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記一組のバイオマーカーから選択される前記少なくとも 1 種のバイオマーカー核酸が、表 1 の前記バイオマーカー核酸のうち少なくとも 2 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 1 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 2 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 3 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 4 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 5 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 6 0 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 7 0 種のバイオマーカー核酸、またはそれらすべてを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記肺組織試料が扁平上皮癌であると過去に診断された、項目 7 9 から 8 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 3)

前記過去の診断が組織学的検査によるものであった、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

さらなる一組のバイオマーカーからの少なくとも 1 種のバイオマーカーの発現を測定するステップをさらに含む、項目 7 9 から 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

前記さらなる一組のバイオマーカーが、自然免疫細胞 (I I C)、適応免疫細胞 (A I C)、1 つもしくは複数の個々の免疫バイオマーカー、1 つもしくは複数のインターフェロン (I F N) 遺伝子、1 つもしくは複数の主要組織適合遺伝子複合体、クラス I I (M H C I I) 遺伝子、またはそれらの組合せの遺伝子発現シグネチャーを含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記さらなる一組のバイオマーカーが、表 4 A、4 B、5、6、7、またはそれらの組合せから選択される遺伝子を含む、項目 8 4 または 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

A I C の前記遺伝子発現シグネチャーが、表 4 A から選択される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

I I C の前記遺伝子発現シグネチャーが、表 4 B から選択される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記 1 つまたは複数の個々の免疫バイオマーカーが、表 5 から選択される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 1 つまたは複数の I F N 遺伝子が、表 6 から選択される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 1 つまたは複数の M H C I I 遺伝子が、表 7 から選択される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記発現レベルを測定する前記ステップが、増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイを使用して遂行される、項目 7 9 から 9 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 3)

前記増幅、ハイブリダイゼーション、および / または配列決定アッセイが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R)、R N A s e q、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n C o u n t e r 遺伝子発現アッセイ、遺伝子発現連続解析 (S A G E)、遺伝子発現高速解析 (R A G E)、ヌクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンブロッティング、または任意の他の均等な遺伝子発現検出技術を行うことを含む、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記発現レベルが、q R T - P C Rを行うことにより検出される、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮なもしくは冷凍組織試料、エキソソーム、洗浄液、細胞ペレット、または前記患者から得られた体液である、項目 7 9 から 9 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 6)

前記体液が、血液もしくはその画分、尿、唾液、または喀痰である、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記患者の扁平上皮癌サブタイプが、未分化、古典的、分泌性、または基底から選択される、項目 7 9 から 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 8)

前記肺がんサブタイプが原始的であり、前記免疫療法剤がチェックポイント阻害剤を含む、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記チェックポイント阻害剤が P D - 1 または P D - L 1 を標的とする、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記チェックポイント阻害剤が C T L A - 4 を標的とする、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記チェックポイント阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、またはそれらの抗原断片結合性断片である、項目 9 9 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記チェックポイント阻害剤が、イピリムマブまたはその抗原結合性断片である、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記少なくとも１種のバイオマーカー核酸が、複数のバイオマーカー核酸であり、前記複数のバイオマーカー核酸が、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットからの１つまたは複数のバイオマーカー核酸と組み合わせた、表１に列挙される少なくとも１種のバイオマーカー核酸を含み、前記複数のバイオマーカー核酸の存在、非存在、および／またはレベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、項目７９に記載の方法。

(項目１０４)

前記少なくとも１種のバイオマーカー核酸が、複数のバイオマーカー核酸であり、前記複数のバイオマーカー核酸が、公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットからの１つまたは複数のバイオマーカー核酸と組み合わせた、表１に列挙される前記バイオマーカー核酸のすべてを含み、前記複数のバイオマーカー核酸の存在、非存在、および／またはレベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、項目７９に記載の方法。

(項目１０５)

前記公的に利用可能な肺扁平上皮癌データセットが、TCGA肺SQ RNAseqデータセットである、項目１０３または１０４に記載の方法。