

【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7月2日(2020.7.2)

【公表番号】特表2019-516407(P2019-516407A)

【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2019-512944(P2019-512944)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 1 2 Q | 1/68 | (2018.01) |
| G 0 1 N | 33/50 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/48 | (2006.01) |
| C 1 2 Q | 1/686 | (2018.01) |
| C 1 2 Q | 1/6851 | (2018.01) |
| C 1 2 Q | 1/6876 | (2018.01) |
| C 1 2 Q | 1/6813 | (2018.01) |
| C 1 2 Q | 1/02 | (2006.01) |
| C 1 2 Q | 1/6869 | (2018.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/09 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|-------|
| C 1 2 Q | 1/68 | Z N A |
| G 0 1 N | 33/50 | P |
| G 0 1 N | 33/48 | Z |
| C 1 2 Q | 1/686 | Z |
| C 1 2 Q | 1/6851 | |
| C 1 2 Q | 1/6876 | Z |
| C 1 2 Q | 1/6813 | Z |
| C 1 2 Q | 1/02 | |
| C 1 2 Q | 1/6869 | Z |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| 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腺癌(AD)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、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、終末呼吸単位（T R U）、近位増殖性（P P）、または近位炎症性（P I）A D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A D T R U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A D P P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A D P I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T R U、P P、またはP Iサブタイプに分類することとをさらに含む、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T R U、P P、またはP Iサブタイプに分類することとを含む、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1～3のいずれか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）、ス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1～8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8種の分類指標バイオマーカー、少なくとも16種の分類指標バイオマーカー、少なくとも24種の分類指標バイオマーカー、少なくとも32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、または少なくとも48種の分類

指標バイオマーカーを含むか、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腺癌（A D）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）前記患者から得られた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14】

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A D T R U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A D P P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A D P I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T R U、P P、またはP Iサブタイプに分類することとをさらに含む、請求項13に記載の試薬またはキット。

【請求項15】

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T R U、P P、またはP Iサブタイプに分類することとを含む、請求項14に記載の試薬またはキット。

【請求項16】

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13から15のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項17】

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16に記載の試薬またはキット。

【請求項18】

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17に記載の試薬またはキット。

【請求項19】

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、肺腺癌（A D）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13から18のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項20】

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21】

肺A Dの前記サブタイプがT R Uであり、前記療法が化学療法または血管新生阻害剤である、請求項2_0に記載の試薬またはキット。

【請求項22】

肺A Dの前記サブタイプがP Pであり、前記療法が化学療法である、請求項2_0に記載の試薬またはキット。

【請求項23】

肺A Dの前記サブタイプがP I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24】

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_3のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項25】

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_4に記載の試薬またはキット。

【請求項26】

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5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、または少なくとも30種の分類指標バイオマーカーを含むか、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に記載の試薬またはキット。

【請求項27】

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_3から2_6のいずれか一項に記載の試薬またはキット。

【請求項28】

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によって判定された肺がんのサブタイプを有し、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29】

前記肺がんのサブタイプが、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、参照腺癌T R U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、参照腺癌P P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、参照腺癌P I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第1の試料をT R U、P P、またはP I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_8に記載の医薬。

【請求項30】

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

T R U、P P、またはP Iサブタイプに分類することとを含む、請求項2 9に記載の医薬。

【請求項 3 1】

前記肺がん試料が、腺癌の肺がん試料である、請求項2 8～3 0のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 2】

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の少なくとも2種のバイオマーカー核酸、少なくとも8種のバイオマーカー核酸、少なくとも16種のバイオマーカー核酸、少なくとも32種のバイオマーカー核酸、または48種のバイオマーカー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、請求項3 1に記載の医薬。

【請求項 3 3】

前記肺組織試料が腺癌であると過去に診断された、請求項2 8から3 2のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 4】

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 3に記載の医薬。

【請求項 3 5】

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レベルを測定するステップによって判定されている、請求項2 8から3 4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記さらなる一組のバイオマーカーが、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ー、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I(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、請求項3 5に記載の医薬。

【請求項 3 7】

前記さらなる一組のバイオマーカーが、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、請求項3 6に記載の医薬。

【請求項 3 8】

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、請求項3 7に記載の医薬。

【請求項 3 9】

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、請求項3 7に記載の医薬。

【請求項 4 0】

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 7に記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記1つまたは複数のIFN遺伝子が、表6から選択される、請求項3 7に記載の医薬。

【請求項 4 2】

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

【請求項 4 3】

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 8から4 2のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 4】

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)、スクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンプロットティング、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_3に記載の医薬。

【請求項 4_5】

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_4に記載の医薬。

【請求項 4_6】

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2_8から4_5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4_7】

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_6に記載の医薬。

【請求項 4_8】

前記対象の腺癌サブタイプが、スクアモイド(近位炎症性)、プロンコイド(終末呼吸単位)、またはマグノイド(近位増殖性)から選択される、請求項2_8から4_7のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4_9】

前記肺がんサブタイプが近位炎症性であり、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_8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 P D - 1 または P D - L 1 を標的とする、請求項4_9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 C T L A - 4 を標的とする、請求項5_0に記載の医薬。

【請求項 5_2】

前記チェックポイント阻害剤が、ペンプロリズマブ、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5_1に記載の医薬。

【請求項 5_3】

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、請求項5_2に記載の医薬。

【請求項 5_4】

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腺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_8に記載の医薬。

【請求項 5_5】

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腺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_8に記載の医薬。

【請求項 5_6】

前記公的に利用可能な肺腺癌データセットが、 T C G A 肺 A D R N A s e q データセットである、請求項5_4または5_5に記載の医薬。

【請求項 5_7】

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腺癌（A D）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、終末呼吸単位（T R U）、近位増殖性（P P）、または近位炎症性（P I）A Dサブタイプを特異的に特定する、使用。

【請求項 5 8】

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腺癌（A D）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）前記患者から得られた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、使用。

【請求項 5 9】

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前記発現レベルが、前記肺がんのサブタイプを示す、ステップによって判定された肺がんのサブタイプを有する、使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

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、方法である。一部の場合では、前記肺がん試料が、腺癌の肺がん試料である。一部の場合では、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の少なくとも2種のバイオマーカー核酸、少なくとも8種のバイオマーカー核酸、少なくとも16種のバイオマーカー核酸、少なくとも32種のバイオマーカー核酸、または48種のバイオマーカー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。一部の場合では、前記肺組織試料が腺癌であると過去に診断された。一部の場合では、前記過去の診断が組織学的検査によるものであった。一部の場合では、前記方法は、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。一部の場合では、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 II）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。一部の場合では、前記さらなる一組のバイオマークターが、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。一部の場合では、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。一部の場合では、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。一部の場合では、前記 1つまたは複数の個々の免疫バイオマークターが、表 5 から選択される。一部の場合では、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。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)、スクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンプロットティング、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、前記対象の腺癌サブタイプが、スクアモイド(近位炎症性)、ブロンコイド(終末呼吸単位)、またはマグノイド(近位増殖性)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近位炎症性であり、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、イピ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 種のバイオマークター核酸が、複数のバイオマークター核酸であり、前記複数のバイオマークター核酸が、公的に利用可能な肺腺癌データセットからの 1つまたは複数のバイオマークター核酸と組み合わせた、表 1 に列挙される少なくとも 1 種のバイオマークター核酸を含み、前記複数のバイオマークター核酸の存在、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 種のバイオマークター核酸が、複数のバイオマークター核酸であり、前記複数のバイオマークター核酸が、公的に利用可能な肺腺癌データセットからの 1つまたは複数のバイオマークタ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クター核酸のすべてを含み、前記複数のバイオマークター核酸の存在、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腺癌データセットが、T C G A 肺 A D 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腺癌 (A D) 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クタ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クターの前記発現レベルの前記検出が、終末呼吸単位 (T R U)、近位増殖性 (P P)、または近位炎症性 (P I) A D 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クタ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クタ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 A D T R U 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クターの発現データ、参照 A D P P 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 A D P I 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 T R U 、 P P 、または P I 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 T R U 、 P P 、または P I サブタイプに分類することとを含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記分類指標バイオマーカー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 R N A または c D N A 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 (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) 、スクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンプロッティング、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、 q R T - P C R 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 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 (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、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ーが、複数の分類指標バイオマーカーを含む、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 8 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 16 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 24 種の分類指標バイオマーカー、少なくとも 32 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、または少なくとも 48 種の分類指標バイオマーカーを含む、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ーが、表 1 の分類指標バイオマーカーのすべてを含む、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ー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腺癌 (A D) 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

オマーカーが、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ーの核酸分子の一部分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ーの発現を検出するステップとを含む方法。

(項目15)

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AD TRU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AD PP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AD PI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TRU、PP、またはPIサブタイプに分類するステップとをさらに含む、項目14に記載の方法。

(項目16)

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TRU、PP、またはPIサブタイプに分類することとを含む、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記発現レベルを検出する前記ステップが、qRT-PCR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14から16のいずれかに記載の方法。

(項目18)

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17に記載の方法。

(項目19)

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18に記載の方法。

(項目20)

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、肺腺癌(AD)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14から19のいずれかに記載の方法。

(項目21)

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20に記載の方法。

(項目22)

肺ADの前記サブタイプがTRUであり、前記療法が化学療法または血管新生阻害剤である、項目21に記載の方法。

(項目23)

肺ADの前記サブタイプがPPであり、前記療法が化学療法である、項目21に記載の方法。

(項目24)

肺ADの前記サブタイプがPIであり、前記療法が免疫療法である、項目21に記載の方法。

(項目25)

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 14 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

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 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、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 14 から 26 のいずれかに記載の方法。

(項目 28)

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 5 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、または少なくとも 30 種の分類指標バイオマーカーを含む、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記少なくとも 1 種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、項目 14 から 26 のいずれかに記載の方法。

(項目 30)

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 31)

前記肺組織試料が腺癌であると過去に診断された、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

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 31 に記載の方法。

(項目 33)

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 RT - 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、ノーザンプロットティング、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 30 から 32 のいずれかに記載の方法。

(項目 34)

前記発現レベルが、q RT - PCR を行うことにより検出される、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

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 34 に記載の方法。

(項目 36)

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 30 から 35 のいずれかに記載の方法。

(項目 37)

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 36 に記載の方法。

(項目 38)

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 30 から 37 のいずれかに記載の方法。

(項目 39)

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 30 から 37 のいずれかに記載の方法。

(項目 40)

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 41)

前記肺組織試料が腺癌であると過去に診断された、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

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 41 に記載の方法。

(項目 43)

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 RT - PCR)、RNAseq、マイクロアレイ、遺伝子チップ、n Counter 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)、スクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンプロットティング、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 40 から 42 のいずれかに記載の方法。

(項目 44)

前記発現レベルが、q RT - PCR を行うことにより検出される、項目 43 に記載の方法。

(項目 45)

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自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 44 に記載の方法。

(項目 46)

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 40 から 45 のいずれかに記載の方法。

(項目 47)

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 46 に記載の方法。

(項目 48)

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 40 から 47 のいずれかに記載の方法。

(項目 49)

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 40 から 47 のいずれかに記載の方法。

(項目 50)

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 51)

前記肺組織試料が腺癌であると過去に診断された、項目 50 に記載の方法。

(項目52)

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51に記載の方法。

(項目53)

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）、スクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンプロットティング、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50から52のいずれかに記載の方法。

(項目54)

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53に記載の方法。

(項目55)

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54に記載の方法。

(項目56)

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50から55のいずれかに記載の方法。

(項目57)

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56に記載の方法。

(項目58)

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50から57のいずれかに記載の方法。

(項目59)

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50から57のいずれかに記載の方法。

(項目60)

腺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腺癌サブタイプを判定するステップであって、前記腺癌サブタイプが、スクアモイド（近位炎症性）、ブロンコイド（終末呼吸単位）、およびマグノイド（近位増殖性）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61)

免疫療法のための腺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腺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62)

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60または61に記載の方法。

(項目63)

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62に記

載の方法。

(項目 6 4)

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 2 に記載の方法。

(項目 6 5)

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 3 に記載の方法。

(項目 6 6)

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 6 4 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記患者が腺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 6 0 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記患者の腺癌分子サブタイプが、スクアモイド（近位炎症性）、プロンコイド（終末呼吸単位）、またはマグノイド（近位増殖性）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 6 0 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 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、または前記患者から得られた体液である、項目 6 7 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

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 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記腺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 6 0 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

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、R N A 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 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記腺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腺癌データセットから選択される、項目 7 1 または 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記公的に利用可能な肺腺癌データセットが、T C G A 肺 A D R N A s e q データセットである、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記腺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 7 2 に記載の方法。

(項目 7 6)

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 5 に記載の方法。

(項目 7 7)

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 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

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、参照腺癌 T R U 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

照腺癌 P P 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、参照腺癌 P I 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 T R U 、 P P 、または P I に分類するステップとをさらに含む、項目 7 1 から 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 9)

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 T R U 、 P P 、または P I サブタイプに分類することとを含む、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

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 7 1 から 7 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 1)

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 2)

前記肺がん試料が、腺癌の肺がん試料である、項目 8 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

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 の少なくとも 2 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 8 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 16 種のバイオマーカー核酸、少なくとも 32 種のバイオマーカー核酸、または 48 種のバイオマーカー核酸すべてを含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記肺組織試料が腺癌であると過去に診断された、項目 8 1 から 8 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 5)

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 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

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 8 1 から 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7)

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 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

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 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

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 7 に記載の方法。

(項目 9 0)

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 7 に記載の方法。

(項目 9 1)

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 7 に記載の方法。

(項目 9 2)

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 7 に記載の方法。

(項目 9 3)

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 7 に記載の方法。

(項目 9 4)

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 8 1 から 9 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 5)

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) 、スクレアーゼプロテクションアッセイ、ノーザンプロットティング、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 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

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 5 に記載の方法。

(項目 9 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、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 8 1 から 9 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 9 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 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記対象の腺癌サブタイプが、スクアモイド（近位炎症性）、プロンコイド（終末呼吸単位）、またはマグノイド（近位増殖性）から選択される、項目 8 1 から 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記肺がんサブタイプが近位炎症性であり、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 9 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 P D - 1 または P D - L 1 を標的とする、項目 1 0 0 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 C T L A - 4 を標的とする、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記チェックポイント阻害剤が、ベンプロリズマブ、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 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

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 2 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

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腺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 8 1 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

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腺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 8 1 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記公的に利用可能な肺腺癌データセットが、 T C G A 肺 A D R N A s e q データセットである、項目 1 0 5 または 1 0 6 に記載の方法。